

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 2

З М І С Т

МЕНЕДЖМЕНТ, МАРКЕТИНГ ТА ЛОГІСТИКА У ФАРМАЦІЇ

Загорій Г.В., Чертков Ю.І. Критичний аналіз багаторічного моніторингу телерекламного ринку лікарських засобів, парамедицини, парафармації та пиво-горілчаних виробів в Україні. Повідомлення II. 3

Давтян Л.Л., Малецька З.В. Маркетингові дослідження країн-виробників вагінальних супозиторіїв групи G01, що застосовуються для лікування пацієнток гінекологічного профілю 10

Гала Л.О., Бровченко А.І. Дослідження сучасних аспектів діяльності фармацевтичних працівників 14

ПРАВОВЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ

Шоповалов В.В. (мол.) Доказова фармація: обґрунтування включення ентеросорбентів до схем фармакокорекції адиктивної залежності 20

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

Георгієвський Г.В. Методики оцінювання критичних показників якості у фармацевтичній розробці субстанції лізину-3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-гіацетату та 2,5 % розчину лізину для ін'єкцій 27

Павловський В.І., Семенішина К.О., Ларіонов В.Б., Жукова Н.О. Синтез 14C-етоксоzepаму та визначення його основних фізико-хімічних та радіологічних показників 43

Бойко М.Я., Врублевська Т.Я., Коркуна О.Я., Коцюмбас І.Я., Тесляр Г.Ю., Смалюх О.Г. Розробка та валідація аналітичної методики спектрофотометричного визначення сульфаметазину в препараті «Мастисан-а-форте». 50

Шкляєв С.А. Валідація процедури очищення лабораторного посуду в дезінфекційно-мийному автоматі «Miele G 7883». 60

Руденко В.В. Методологічні підходи до розробки дерматологічних м'яких лікарських засобів 65

Гуреєва С.М. Використання методів математичного планування для підбору оптимальної композиції полімерної оболонки таблеток «Антраль». 69

Нікітіна М.В., Баранова І.І. Розробка складу та комплексне дослідження крем-гелю для лікування вугрової хвороби 73

Шматенко О.П., Тарасенко В.О., Давтян Л.Л., Дроздова А.О., Шматенко В.В. Біологічні випробування крему з цефтриаксоном і німесулідом за показником «мікробіологічна чистота» 77

<i>Геращенко І.І., Войтко І.І., Васильєва А.В.</i> Адсорбція різнозаряджених барвників дослідними зразками вуглецевих сорбентів	82
<i>Філатова О.О., Буряк В.П., Юрченко І.О., Сур С.В., Кейтлін І.М.</i> Застосування УФ-спектрофотометрії для кількісного визначення целококсибу в субстанції та лікарських формах	86
<i>Джан Т.В., Коновалова О.Ю., Клименко С.В.</i> Дослідження жирнокислотного та амінокислотного складу насіння хеномелесу (<i>Chaenomeles lindl.</i>) різних видів	92
<i>Кисличенко О.А., Кошовий О.М., Комісаренко А.М.</i> Терпеноїдний склад надземних органів деревію звичайного <i>Achillea millefolium</i> L.S.	96
<i>Корнієвська В.Г., Таланов А.А., Фурса М.С.</i> Аналіз фенольних сполук плодів буяхів методом ВЕРХ	101
НЕКРОЛОГИ	
Пам'яті Ореста Лаврентійовича Грома	103

До відома авторів!

Адреса редакції:

03057, м. Київ-57, вул. Ежена Потьє, 14, кімната 205.

Тел./факс (+38044) 536-13-37.

Свідоцтво про реєстрацію КВ 16485-4957ПР від 24.03.2010 р.

Журнал включено до переліку видань, визнаних ВАК України.

З а с н о в н и к и: Міністерство охорони здоров'я України, Національний фармацевтичний університет, Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції», Державне підприємство «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».

З питання надходження коштів звертатися до редакції.

Фармацевтичний журнал № 2, березень-квітень, 2012. Двомісячний науково-практичний журнал. Заснований у 1928 р. Видавець ДП «Державний експертний центр МОЗ України». 03151, м. Київ, вул. Ушинського, 40.

Рекомендовано до друку Науково-експертною радою Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України» 23.02.2012 р., протокол № 2.

Головний редактор О.О.Цуркан.

Редактор І.О. Влєсенко.

Технічний редактор Т.А. Тромса. Верстка І.В. Медвідь.

Коректор О.М.Романенко

Здано до набору 16.05.2012 р. Підписано до друку 22.07.2012 р. Формат 70х108/16.

Папір офсетний. Друк офсетний. Ум. друк. арк. 18.2. Обл. вид. арк. 13.0. Ум. фарбо-відб. 13.0. Наклад 200. Зам. №11062.

Друк ПАТ «ПВК «ДЕСНА». Проспект перемоги, 62. м. Чернігів, 14000.

Адреса редакції: 03057, Київ-57, вул. Ежена Потьє, 14, кім. 205. Тел./факс. 536-13-37.

Офіційний сайт «Фармацевтичного журналу»: <http://www.pharmjournal.info>

УДК 615.1.002.6:615.45:397.253(061)

Г. В. ЗАГОРІЙ^{1,2}, канд. фармац. наук, доцент

Ю. І. ЧЕРТКОВ², лікар

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика

²Закрите акціонерне товариство «Фармацевтична фірма «Дарниця»

КРИТИЧНИЙ АНАЛІЗ БАГАТОРІЧНОГО МОНІТОРИНГУ ТЕЛЕРЕКЛАМНОГО РИНКУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ПАРАМЕДИЦИНИ, ПАРАФАРМАЦІЇ ТА ПИВО-ГОРІЛЧАНИХ ВИРОБІВ В УКРАЇНІ

Ключові слова: телерекламний травматизм, лікарські засоби, парамедицина, парафармація, телереклама

ПОВІДОМЛЕННЯ II

У повідомленні I повідомлялося про перманентні дослідження телерекламного ринку України та їх параметричний аналіз, який визначив загальні обсяги якісних та кількісних характеристик у часовому вимірі та джерела їх висвітлення у професійних виданнях, зокрема про те, що стосується телерекламного коридору, рекламного блоку парафармацевтичної продукції та пиво-горілчаних виробів (ПГВ), їх питомої частки у загальному телеєфірі. Приділено увагу дотриманню морально-етичної чистоти учасників телерекламного бізнесу. У процесі наукового дослідження визначено номенклатурну експозицію та інтенсивність телереклами за часовими поясами [1–8] (Повідомлення I).

Крім зазначеного у повідомленні I окреслено основні ознаки негативного впливу телереклами на формування псевдокорисного вживання пива, вина, горілчаних виробів та кон'яку. За інтервалом у часі (с) одиниця виходу в телеєфір має різні терміни, комбінації, дизайн, формати тощо. Так, за терміном експозиції одноразового утримання на телеекрані ($t''=c$) дорівнює, од.: «Англійське пиво» ($t=10''$); «Старопрарен», «Рогань», «Львівське» ($t=30''$); «Чернігівське» ($t=40''$). Горілчані вироби, наприклад: «Горілочка» ($t=05''$); «Медоф», «Хортиця» ($t=10''$), які супроводжуються найпривабливішим аудіо-, відеорядом.

Разом з тим, слід особливо підкреслити, що телереклама антиалкогольних, похмільних лікарських препаратів уже за самою назвою суттєво відрізняється від комерційної реклами ПГВ як за змістом, так і форматом. Така реклама, як правило, містить ознаки профілактики, лікування алкоголізму. У подальшому ми докладніше приділемо увагу на підтвердження зазначеного ствердження.

Відомо, що основними критеріями просування ліків є такі: запит, потреба, споживання, пропозиція асортиментних позицій на фармацевтичному ринку України, як відгук на задоволення цих потреб. Цілком зрозуміло, що формат тетраангулярної композиції: запит – потреба – споживання – виробництво (реалізація) є детермінантами і мають бути збалансованими. Отже, щоб задовольнити інтереси споживача має бути адекватна пропозиція виробника як відгук на потреби ринку споживача відповідної продукції. До вищезазначеного слід додати, що реклама є активним «двигуном» в просуванні будь-якої продукції, у тому числі ліків на ринку споживання. Однак згадане банальне ствердження у науковій та практичній фармації не базувалося на фактично доведених, аргументованих доказах.

З цією метою нами проведено порівняльний аналіз взаємопов'язаних факторів

впливу телереклами ПГВ та відгук на такі події, який характеризується відповідним підвищенням виробництва, реалізацією (споживанням) антиалкогольних та антипохмільних засобів в Україні на прикладі «Медихроналу» (Україна) (табл. 1, рис. 1).

У табл. 1 наведено як номенклатурний «асортиментний» перелік ПГВ у телерекламі, так і основні параметричні, якісні, кількісні та відносні показники телереклами ПГВ.

Т а б л и ц я 1

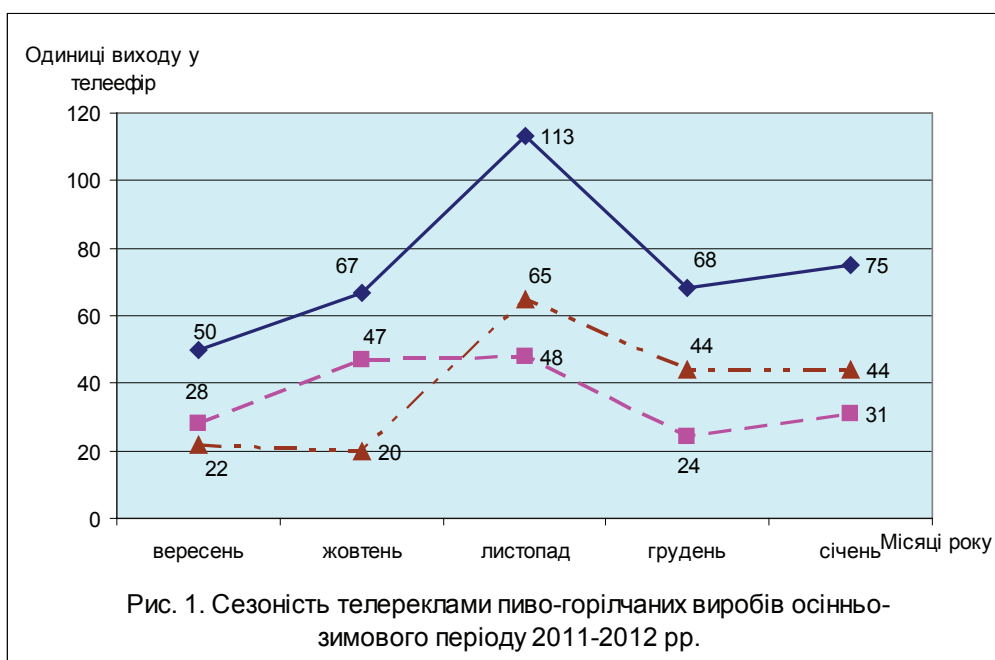
Аналіз результатів телереклами пивогорілкової продукції на телеканалі ICTV у 2011 – 2012 рр.

№ пп	№ по- зиції	Найменування телерекламної продукції	Параметричні характеристики кількісних та відносних показників телереклами 2011 – 2012 рр.											
			2011 рік											
			вересень			жовтень			листопад			грудень		
			кіл-ть од. виходів			кіл-ть од. виходів			кіл-ть од. виходів			кіл-ть од. виходів		
			абс.	в 1 год	% до поз. № 2	абс.	в 1 год	% до поз. № 2	абс.	в 1 год	% до поз. № 2	абс.	в 1 год	% до поз. № 2
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1	1	Загальні параметричні показники обсягів телереклами												
	1.1	Години телеефіру	14			14			20			14		
2	1.2	Од. ЛЗ ПФ+ ПГВ	145			256			340			225		
3	1.3	У т.ч. кіл-ть од. ПГВ	50	5	34,5	67	4,8	26,2	113	5,6	33,2	68	4,9	30,2
4	2	У тому числі: телереклама пива (одиниць виходу за різним форматом, дизайном, часом)												
5	2.1	Всього, у т.ч.	28	2,8	19,3	47	3,4	18,4	48	2,4	14,1	24	1,7	10,7
6	2.2	Чернігівське	4	0,4	14,3	22	1,6	46,8	9	0,5	18,7	7	0,5	29,2
7	2.3	Львівське	2	0,2	7,1	5	0,4	10,6	10	0,5	20,8	8	0,6	33,3
8	2.4	Білий лев	4	0,4	14,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	2.5	Оболонь	2	0,2	7,1	8	0,6	17,1	7	0,3	14,6	-	-	-
10	2.6	ЧЗЗ	4	0,4	14,3	-	-	-	2	0,1	4,2	-	-	-
11	2.7	Балтика	3	0,3	10,8	2	0,1	4,2	-	-	-	-	-	-
12	2.8	Старопрамен	2	0,2	7,1	-	-	-	5	0,3	10,4	-	-	-
13	2.9	Карінг	1	0,1	3,6	2	0,1	4,3	2	0,1	4,2	-	-	-
14	2.10	Жиденський гусь	4	0,4	14,3	3	0,2	6,4	-	-	-	-	-	-
15	2.11	Рогань	2	0,2	7,1	5	0,4	10,6	10	0,5	20,8	1	0,1	4,2
16	2.12	Злата Прага	-	-	-	-	-	-	3	0,1	6,3	8	0,5	33,3
17	2.12	Разом	28	2,8	100,0	47	3,4	100,0	48	2,4	100,0	24	1,7	100,0
18	3	У тому числі: телереклама горілчаних (вино-кон'ячних) виробів різних форматів, дизайну, часу утримання в телеефірі												
19	3.1	Всього, у т.ч.	22	2,2	15,2	20	1,4	7,8	65	3,2	19,1	44	3,2	19,5
20	3.2	Хортиця	12	1,2	54,6	12	0,9	60,0	28	1,4	43,1	16	1,1	36,4
21	3.3	Нимирів	3	0,3	13,6	3	0,2	15,0	17	0,8	26,2	20	1,4	45,4
22	3.4	Горілочка	7	0,7	31,8	5	0,3	25,0	11	0,5	16,9	4	0,3	9,1
23	3.5	Медоф	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
24	3.6	Цельсій	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0,1	2,3
25	3.7	Хлібний дар	-	-	-	-	-	-	8	0,4	12,3	-	-	-
26	3.8	Коньяк «Жатон»	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
27	3.9	Зелена марка (вино)							1	0,1	1,5	2	0,1	4,5
28	3.10	Вино (Франція)										1	0,1	2,3
29	3.11	Разом	22	2,2	100,0	20	1,4	100,0	65	3,2	100,0	44	3,2	100,0
30	4	Поз. 2.1	28	2,8	19,3	47	3,4	18,4	48	2,4	14,1	24	1,7	10,7
31	5	Поз. 3.1	22	2,2	15,2	20	1,4	7,8	65	3,2	19,1	44	3,2	19,5
32	6	Всього ПГВ од. за 1 год од. ЛЗ ПФ+, %	50	5	34,5	67	4,8	26,2	113	5,6	33,2	68	4,9	30,2

Продовження табл. 1

№ пп	№ позиції	Найменування телерекламної продукції	Параметричні характеристики кількісних та відносних показників телереклами					
			2011 – 2012 рр.					
			2012			Всього		
			січень			2011-2012		
			кіл-ть од. виходів			кіл-ть од. виходів		
			абс.	в 1 год	% до поз. № 2	абс.	в 1 год	% до поз. № 2
1	1	Загальні параметричні показники обсягів телереклами						
	1.1	Години телефіру	14			72		
2	1.2	Од. ЛЗ ПФ+ ПГВ	213			1176		
3	1.3	У т.ч. кіл-ть од. ПГВ	75	5,6	35,2	375	5,2	31,6
4	2	У тому числі: телереклама пива (одиниць виходу за різним форматом, дизайном, часом)						
5	2.1	Всього, у т.ч.	31	2,2	14,5	178	2,5	15,1
6	2.2	Чернігівське	9	0,6	29,0	51	0,71	28,7
7	2.3	Львівське	11	0,8	35,5	36	0,5	20,2
8	2.4	Білий лев	-	-	-	4	0,05	2,3
9	2.5	Оболонь	-	-	-	17	0,24	9,5
10	2.6	ЧЗЗ	-	-	-	6	0,08	3,4
11	2.7	Балтика	-	-	-	5	0,07	2,8
12	2.8	Старопрамен	4	0,3	12,9	11	0,15	6,2
13	2.9	Карінг	2	0,1	6,5	7	0,1	3,9
14	2.10	Жиденський гусь	-	-	-	7	0,1	3,9
15	2.11	Рогань	5	0,4	16,1	23	0,32	12,9
16	2.12	Злата Прага	-	-	-	11	0,15	6,2
17	2.12	Разом	31	2,2	100,0	178	2,5	100,0
18	3	У тому числі: телереклама горілчаних (вино-кон'ячних) виробів різних форматів, дизайну, часу утримання в телефірі						
19	3.1	Всього, у т.ч.	44	3,4	20,7	195	2,7	16,5
20	3.2	Хортиця	19	1,3	43,2	87	1,2	44,6
21	3.3	Нимирів	5	0,4	11,4	48	0,7	24,6
22	3.4	Горілочка	9	0,6	20,4	36	0,5	18,5
23	3.5	Медоф	9	0,6	20,4	9	0,1	4,6
24	3.6	Цельсій	-	-	-	1	0	0,5
25	3.7	Хлібний дар	-	-	-	8	0,1	4,1
26	3.8	Коньяк «Жатон»	1	0,1	2,3	1	0	0,5
27	3.9	Зелена марка (вино)	1	0,1	2,3	4	0,1	2,1
28	3.10	Вино (Франція)	-	-	-	1	0	0,5
29	3.11	Разом	44	3,4	100,0	195	2,7	100,0
30	4	Поз. 2.1	31	2,2	14,5	178	2,5	15,1
31	5	Поз. 3.1	44	3,4	20,7	195	2,7	16,5
32	6	Всього ПГВ од. за 1 год; од. ЛЗ ПФ+, %	75	5,6	35,2	373	5,2	31,6

Аналіз параметричних показників (верхній ярус табл.1) свідчить, що активність виходів в ефір телереклами 12 ПГВ у вересні 2011 р. становить питому нішу – 34,5 % (50 од.) від загальної кількості одиниць ЛЗ, парафармацевтичної продукції (ПФ)+ ПГВ (145); у жовтні спостерігався різкий стрибок активності телереклами ЛЗ ПФ та ПГВ на 176,55 % (+Δ76,55 %). Зокрема частота появи реклами пива «Чернігівське» у жовтні, у порівнянні з вереснем, підвищується у 3,3 разу (46,8 % і 14,3 % виходів в ефір). У листопаді продовжувалося підвищення у порівнянні з вереснем на 234,48 %, тобто активність за цей період збільшилась у 2,3 разу. А у грудні спостерігалось різке падіння у порівнянні з листопадом 2011 р., що становило 66,18 %. Тенденції на рекламному ринку добре ілюструються у графічному зображенні, де видно, що у січні 2012 р. спостерігається поступове підвищення телерекламної активності ПГВ.



Примітки: _____ – пиво-горілчані вироби;
 - - - - - – пиво-продукція;
 - . - - . - - . - - . – горілчані вироби.

Слід окремо підкреслити, що показник кратності виходів телереклами ПГВ за одну годину ефірного часу вересень–грудень 2011 р. залишається майже незмінним і становить близько 5 виходів за 1 год. У січні 2012 р. активність появи помітно підвищується до 5,6 од. виходів за годину (рис. 1).

Дослідження підтвердило відмінну від попередньої ситуації телерекламної активності динаміки та маркетингової поведінки на ринку рекламних послуг щодо виногорітчаних виробів. Нашими експериментальними дослідженнями у листопаді, грудні 2011 р., січні 2012 р. доведено, що вихід одиниць появи (частота) у телерекламі виногорітчаної продукції у порівнянні з вереснем, жовтнем (за 14 год спостережень) у 2–3 рази зростає (22 та 20; 45 (65:1,43); 44 – відповідно: вересень, жовтень, листопад, грудень 2011 р. та січень 2012 р. 44 – відповідно).

Розрахунки загальних параметричних показників обсягів телерекламної продукції (ПГВ) в телеєфірі за вересень – грудень 2011 р. та січень 2012 р. ми привели до загального знаменника – 14 год телеєфіру, бо у листопаді спостереження у часовому вимірі було 20 год. У такому разі коефіцієнт перерахунку відповідав – 1:1,43.

З метою зіставлення результатів структурно-статистичних й аналітичних показників активності та динаміки телереклами ПГВ та їх впливу на виробництво, обсяги, темпи оптової реалізації та ціни виробника антиалкогольних, «похмільних» препаратів (АПП), нами проведено поглиблений аналіз таких порівняльних показників, які у сукупності наведені у табл. 2.

Однак, перш аніж провести аналіз таких результатів, слід окремо зазначити, що презентації АПП у телеефірі значно відрізняються від суто комерційної телереклами ПГВ, про що йшлося вище. Для прикладу наведемо автентичне відтворення реклами одного антиалкогольного «похмільного» препарату: «Вчора посиділи з друзями, треба бути як огірок? Тремтять руки, болить голова, перегар, похмілля? Від цих неприємностей вас позбавить СТОП-похмілля. СТОП-похмілля містить природні компоненти, які зв'язують молекули алкоголю і виводять його з організму зі зменшенням навантаження на печінку,

запобігаючи інтоксикації. Досить однієї пігулки. СТОП-похмілля – тверезий погляд на світ. Придбайте СТОП-похмілля за телефоном, який ви бачите на екрані. Першим де-сятьом, хто додзвонився – друга упаковка безкоштовні» (НТВ «Мир» січень, 2012 р.). У подальшому на прикладі антиалкогольного препарату «Медихронал» ми наведемо розрахунки щорічних витрат на рекламу цього препарату.

Нами надається зведений аналіз параметричних, кількісних, якісних, відносних показників та динаміки зростання оптово-відпускних цін на антиалкогольні (похмільні) засоби вітчизняного і-того виробника та щомісячної реалізації на фармацевтичному ринку України на прикладі «Медихроналу» у перерахунку на 1 таблетку (уп. № 1) з 2008 по 2012 р. (тис. уп.) (табл. 2).

Т а б л и ц я 2

Аналіз оптово-відпускних цін та роздрібної реалізації «Медихроналу» (2008–2012 рр.)

№ пп	Мі- сяць	Основні характеристики показників у формуванні оптово-відпускних цін «Медихроналу» з 2008 по 2012 рр.							
		2008 р.				2009 р.			
		тис. грн. № 1	тис. уп. № 1	ціна уп. № 1	±Δ, %	тис. грн. № 1	тис. уп. № 1	ціна уп. № 1	±Δ, %
1	1	1057,63	169,6	6,23	-	593,640	78,812	7,53	-
2	2	911,57	145,8	6,25	0,32	330,273	42,718	7,73	2,66
3	3	846,03	108,4	7,80	24,80	686,430	91,158	7,53	- 2,59
4	4	799,68	107,5	7,44	-4,62	659,964	84,548	7,81	3,72
5	5	1632,30	-208,0	7,85	5,51	795,459	101,785	7,81	0,00
6	6	1483,00	188,8	7,85	0,00	963,567	123,518	7,81	0,00
7	7	611,35	85,1	7,18	-8,54	840,773	109,547	7,67	-1,80
8	8	1172,90	152,5	7,69	7,10	728,617	92,105	7,91	3,13
9	9	1468,40	182,6	8,04	4,55	1198,952	147,685	8,12	2,65
10	10	488,14	65,5	7,45	-7,34	659,920	71,468	9,23	13,67
11	11	620,16	82,6	7,51	0,81	504,159	54,009	9,33	1,08
12	12	997,79	126,2	7,91	5,33	2253,313	214,514	10,50	12,54
13	Всього	12088,95	1622,6	7,45	2,33	10215,067	1211,867	8,43	2,92

Продовження таблиці 2

№ пп	Місяці	Основні характеристики показників у формуванні оптово-відпускних цін «Медихроналу» з 2008 по 2012 рр.							
		2010 р				2011 р.			
		тис. грн. № 1	тис. уп. № 1	ціна	±Δ, %	тис. грн. № 1	тис. уп. № 1	ціна	±Δ, %
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	1	2099,755	201,176	10,44	-	2094,527	120,722	17,35	-
2	2	193,524	19,797	9,76	-6,51	817,941	48,545	16,85	-2,88
3	3	1957,488	188,066	10,41	6,66	2349,311	140,114	16,77	-0,48
4	4	598,667	48,776	12,27	17,87	1061,017	60,153	17,64	5,19
5	5	1459,937	115,298	12,66	3,18	1827,245	98,770	18,50	4,87
6	6	2476,281	195,226	12,68	0,16	1628,058	89,775	18,13	-2
7	7	840,010	56,304	14,92	17,67	1124,56	60,843	18,48	1,93
8	8	3545,657	233,063	15,21	1,94	3313,975	179,136	18,50	0,11
9	9	1225,797	85,386	14,36	-5,59	2050,657	111,243	18,43	-0,39
10	10	815,762	52,445	15,55	8,29	562,711	31,872	17,66	-4,18
11	11	1315,709	97,774	13,46	-13,44	860,619	46,858	18,37	4,02
12	12	3151,016	207,516	15,18	12,78	4544,672	247,461	18,37	0
13	Всього	19679,603	1498,827	13,13	3,58	22235,291	1235,492	18,00	0,52

П р и м і т к и: — розрахунки показників базуються на фактичних даних і-того вітчизняного виробника «Медихроналу»; роздрібна ціна «Медихроналу» в усіх аптеках комунальної власності м. Києва єдина і складає на кінець грудня 2011 р. та початок січня 2012 р. за кількістю таблеток в упаковці № 1 – 27,00 грн., № 7 – 181,30 грн., № 21 – 493,40 грн. «Медихронал» при вибіркового опитуванні, в аптеках № 1; № 7; № 60 (центр м. Києва) був відсутній;

– залишається не дослідженим факт споживання лікарських засобів з безпечними властивостями, які використовуються як «похмільні», а саме засоби від головного болю: колдрекс, цитрамон, аналгін, аспірин, терафлю, імет; печінки: гепабене, антраль; підшлункової залози та ін., які активно рекламуються на різних телеканалах України. Такі докази потребують окремого спеціального дослідження з анкетним опитуванням споживачів таких ліків, як додаткові «похмільні» засоби.

Зведений аналіз ціноутворення на «Медихронал» у перерахунку на уп. № 1 (одну табл.) свідчить, що за перші два роки (2008–2009) вартість його зросла на 98 коп. або на 13,15 %. У той же час за 2010–2011 рр. ціна «Медихроналу» уп. № 1 зросла на 37,09 % (13,13 грн. та 18,00 грн. – відповідно). А ціна 1 уп. № 1 «Медихроналу» у 2011 р. щодо 2008 р. зросла на 241,6 % (18,0 грн. та 7,45 грн. – відповідно).

Як впливає з табл. 2, за обсягами виробництва «Медихроналу» у перерахунку на уп. № 1 і-того вітчизняного підприємства у натуральних показниках він має тенденцію до зменшення (тис. уп. №1): 1623,0; 1211,867; 1498,827 та 1235,492 уп. Разом з тим, показник реалізації «Медихроналу» за аналітичний період (2008 – 2011 рр.) у грошовому вимірі значно зростає (12088,95; 10215,067; 19679,603; 22235,291 тис. грн.).

В и с н о в о к

Дослідженням встановлено пряму залежність виробництва «Медихроналу» від активності телереклами ПГВ.

1. *Бабський А.А.* Етична декларація – стандарт поведінки медпредставника, провізора-консультанта в інформаційно-довідковій та рекламній діяльності при просуванні ліків на фармацевтичному ринку України / *А.А.Бабський, Т.М.Краснянська, В.А.Сятиня та ін.* // Фармац. журн. – 2007. – № 5, – С. 35–41.

2. *Білоус М.В.* Психоемоційне здоров'я працівників фармацевтичної галузі / *М.В.Білоус, Г.В.Загорій* // Наук.-практ. конф. з міжн. уч. «Наук.-техн. прогрес і оптиміз. технолог. проц. ств. лік. преп.» 29-30 верес. 2011, Тернопіль ТДМУ «Укрмедкнига». – 2011. – С.147–148.

3. *Загорій Г.В.* Структурний аналіз практичної та нерегульованої телерекламної, інформаційно-довідкової й загально-пізнавальної продукції у телебаченні України / *Г.В.Загорій* // Зб. наук. пр. співроб. НМАПО ім. П.Л.Шупика. – Вип. 20. кн. 3. 2011. – С. 587–598.

4. *Пономаренко М.С.* Про деякі морально-етичні аспекти лікарського забезпечення населення в сучасних умовах / *М.С.Пономаренко, В.О.Борищук, Я.Сабо та ін.* // Фармац. журн. – 2008. – № 1. – С. 19–20.

5. *Пономаренко М.С.* Рекламний тероризм. Парамедичний, парафармацевтичний та пиво-горілчаний телебачений спрут – реальна загроза здоров'ю української нації / *М.С.Пономаренко, Г.В.Загорій* // Ваше здоров'я. – 2012. – № 2. – С. 7.

6. *Пономаренко М.С.* Що може провізор-консультант сімейної фармації / *М.С.Пономаренко* // Ваше здоров'я. – 2012. – № 9. – С. 5.

7. *Сятиня М.Л.* Презентації лікарських засобів та сучасні підходи до виведення

фармацевтичного продукту на споживчий ринок країни. Етичні засади промоції та реклами / М.Л.Сятиня, А.А.Бабський, Т.М.Краснянська та ін. // Ваше здоров'я. – 2007. – № 4. – С. 13.

8. Чертков Ю.И. Чему не учат в медицинском вузе / Ю.И.Чертков, Г.В.Загорий // К.: Докормедиа, 2009. – 252 с.

Надійшла до редакції 14.03.2012.

Г. В. Загорий, Ю. И. Чертков

КРИТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ МНОГОЛЕТНЕГО МОНИТОРИНГА
ТЕЛЕРЕКЛАМНОГО РЫНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ,
ПАРАМЕДИЦИНЫ, ПАРАФАРМАЦИИ И ПИВО-ВОДОЧНЫХ ИЗДЕЛИЙ
В УКРАИНЕ

Ключевые слова: телерекламный травматизм, лекарственные средства, парамедицина, парафармация, телереклама

Исследованиями установлена прямая зависимость производства препарата «Медихронал» от активности телерекламы пиво-водочных изделий.

G. V. Zagoriy, U. I. Chertkov

CRITICAL ANALYSIS OF LONG-MONITORING TV ADVERTISEMENT MARKET
OF MEDICINAL PRODUCTS, PARAMEDYTSYNY, PARAFARMATSIYI AND BEER
BEVERAGES IN UKRAINE

Key words: TV advertisement injuries, drugs, paramedytsyna, parafarmatsiya, television advertising

Research has a direct correlation between the activity of production Medihronala commercials beer and vodka.

МАРКЕТИНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ КРАЇН-ВИРОБНИКІВ ВАГІНАЛЬНИХ СУПОЗИТОРІЇВ ГРУПИ G01, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТОК ГІНЕКОЛОГІЧНОГО ПРОФІЛЮ

Ключові слова: країни-виробники, фірми-виробники, вагінальні супозиторії, асортимент

Інфекційно-запальні захворювання жіночих статевих органів посідають особливе місце в структурі загальної захворюваності у світі. Їх значущість зумовлена насамперед тим, що всі ці захворювання вражають органи і тканини, що стосуються репродуктивної функції. Проте сьогодні відомо три групи вагінальних інфекцій, які викликають найбільш поширені в Європі та США захворювання: бактеріальний вагіноз, кандидозний вульвовагініт і трихомонадний кольпіт.

За офіційними даними, симптоми вагінозу зустрічаються у 10 млн жінок [1, 2]. Для лікування вагінальних інфекцій застосовують лікарські засоби (ЛЗ) місцевої дії. Широке поширення вагінальних інфекцій та відсутність її тенденції до зниження підтверджує актуальність дослідження фармацевтичного ринку України на наявність ЛЗ у формі вагінальних супозиторіїв.

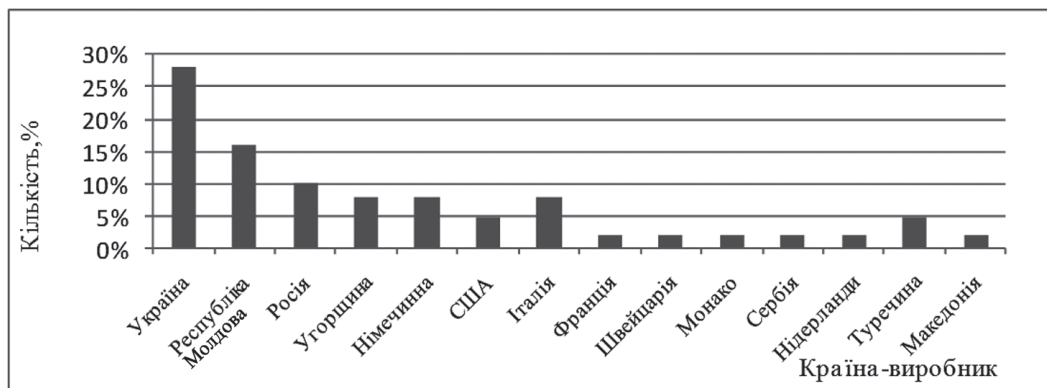
Матеріали та методи дослідження

У нашому дослідженні застосовані маркетингові методи та довідкова література. Аналіз було спрямовано на детальне вивчення країн-виробників вагінальних супозиторіїв групи G01.

Результати дослідження та їх обговорення

Асортимент вагінальних супозиторіїв на фармацевтичному ринку України представлено 14 країнами-виробниками (рис.1).

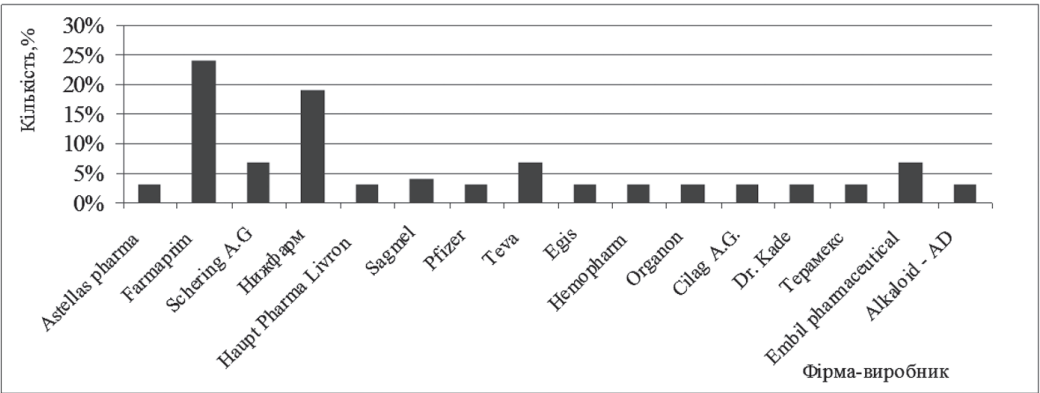
Рис. 1. Країни-виробники вагінальних супозиторіїв групи G01



Україна посідає перше місце і становить 28 %, Республіка Молдова – 16 %, Росія – 10 %, Угорщина, Німеччина та Італія – по 8 %, США та Туреччина – по 5 %, Франція, Нідерланди, Швейцарія, Монако, Сербія та Македонія – по 2 %.

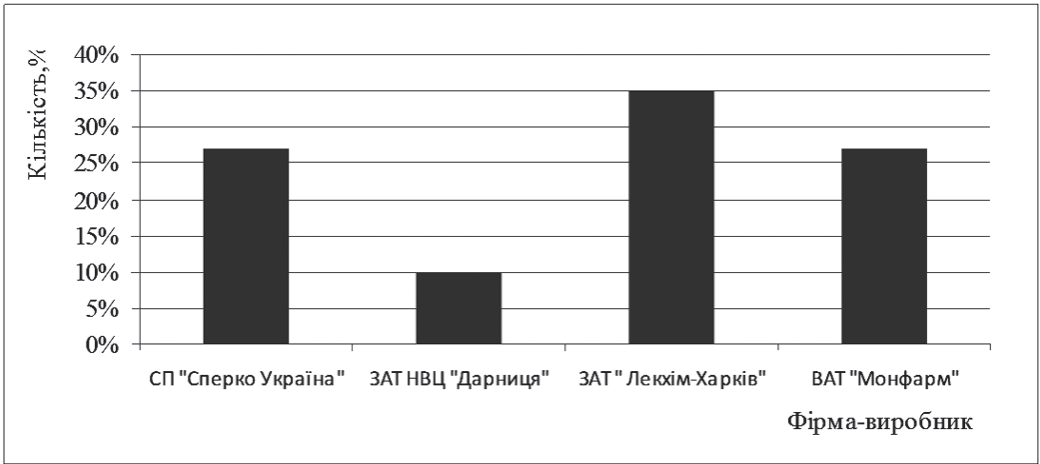
Забезпечення вітчизняного ринку супозиторіями групи G01 здійснюється такими іноземними фірмами-виробниками [6]: Astellas pharma, Pfizer, Haupt Pharma Livron, Sagnel, Cilag A.G, Терамекс, Egis, Hemofarm, Alkaloid-AD, Dr. Kade, Organon, Doppel Farmaceutici і складають – по 3 %; Shering SpA та Embil Pharmaceutical, Teva по – 7 %, Нижфарм – 19 %, Farmaprim – 24 %. (рис 2).

Рис. 2. Іноземні фірми-виробники вагінальних супозиторіїв групи G01



Також нами було досліджено вітчизняні фірми [4, 3], які займаються виробництвом супозиторіїв групи G01.

Рис. 3. Вітчизняні фірми-виробники вагінальних супозиторіїв групи G01



З рис. 3 випливає, що у відсотковому співвідношенні СП «Сперко Україна» та ВАТ «Монфарм» становлять по 27 %, ЗАТ «Лекхім-Харків» – 36 % та ЗАТ НВЦ «Дарниця» – 10 %.

Наступним етапом нашого дослідження було вивчення асортименту діючих речовин супозиторіїв різних фармакотерапевтичних груп, їх країн-виробників та фірм-виробників. Для прикладу розглянемо асортимент метронідазолу та повідон-йоду у формі супозиторіїв (таблиця).

Т а б л и ц я

Асортимент метронідазолу та повідон-йод у формі супозиторіїв

Торгова назва	Форма випуску	Фірма та країна-виробник
Метронідазол (G01AF01)		
Флагіл	Супозиторії вагінальні по 500 мг №10	G.L.Pharma GmbH, Франція
Гравагін	Супозиторії вагінальні по 500 мг №10	СП«Сперко Україна», Україна
Метронідазол-Дарниця	Супозиторії вагінальні по 150 мг №10	ЗАТ Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна
Метронідазол	Супозиторії вагінальні по 0,1г №10	ВАТ «Монфарм», Україна
Метронідазол	Супозиторії вагінальні по 500 мг №10	Фармапрім СРЛ, Республіка Молдова
Повідон-йод (G01AX11)		
Бетадин	Супозиторії вагінальні по 200 мг №7, №14	ВАТ Фармацевтичний завод Egis, Угорщина
Повідон-йод	Супозиторії вагінальні по 200 мг № 14	«Неморфарм», Сербія
Йодоксид	Супозиторії вагінальні по 200 мг № 10	«Нижфарм», Росія
Повідин-ЛХ	Супозиторії вагінальні по 0,3 г №5*1, №5*2	«Лекхім Україна», Україна
Бетадине	Супозиторії вагінальні по 200 мг №14	«Alkaloid AD-Skopje», Македонія

Метронідазол застосовують при трихомонадному уретриті і вагініті, бактеріальних вагінітах та для профілактики анаеробних інфекцій при хірургічних втручаннях. Повідон-йод ефективний при гострих і хронічних неспецифічних вагінітах, кандидозах, трихомоніазі, кольпіті, що спричинені змішаною мікрофлорою [5, 6].

В и с н о в о к

У результаті проведеного нами дослідження встановлено, що асортимент вагінальних супозиторіїв на фармацевтичному ринку здійснюється 14 іноземними країнами-виробниками. Вітчизняне виробництво вагінальних супозиторій здійснюють СП «Сперко Україна», ВАТ «Монфарм», ЗАТ «Лекхім-Харків» та ЗАТ НВЦ «Дарниця».

Забезпечення фармацевтичного ринку України ефективними та безпечними лікарськими засобами є актуальним питанням сьогодення, оскільки під час лікування вагінальних інфекцій є необхідність застосування ЛЗ місцевої дії не тільки з антимікробним ефектом, а й протигрибковим та антисептичним. Тому перспективним є створення ЛЗ комплексної дії.

1. Кира Е.Ф. Инфекции и репродуктивное здоровье. Клинические проявления инфекционных заболеваний влагалища, включая СТЗ // Журн. акушерства и жен. болезней. — 1999. — № 3. — С. 51–53.

2. Кулаков В.И. Инфекции, передаваемые половым путем – проблема настоящего и будущего // Акушерство и гинекология. – 2003. – № 6. – С. 3–6.

3. Державний формуляр лікарських засобів. Випуск 2 / За ред. В.Т.Чумака, В.І.Мальцева, А.М.Морозова, В.Д.Парія, А.В.Степаненко. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.pharma-center.kiev.ua/view/formylar>

4. Довідник лікарських засобів Випуск. 4 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.pharma-center.kiev.ua/view/dov_lik_zas

5. <http://pharmbase.com.ua/poisk/>

6. <http://compendium.com.ua/atc/G01>

Надійшла до редакції 08.02.2012.

Л. Л. Давтян, З. В. Малецька

МАРКЕТИНГОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СТРАН-ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ
ВАГИНАЛЬНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ ГРУППЫ G01, ПРИМЕНЯЕМЫХ ДЛЯ
ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОК ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

Ключевые слова: страны-производители, фирмы-производители, вагинальные суппозитории, ассортимент

Проведенное маркетинговое исследование показало актуальность и перспективность создания вагинальных суппозиториев комплексного действия для лечения вагинальных инфекций отечественного производства.

L. L. Davtyan, Z. V. Maletska

MARKETING RESEARCH OF MANUFACTURERS VAGINAL SUPPOSITORY
GROUP G01, USED TO TREAT GYNECOLOGICAL PATIENTS.

Key words: country producers, manufacturers, vaginal suppositories, range

Conducted market research has shown the relevance and prospects of a vaginal suppositories for the treatment of complex vaginal infections of domestic production.

ДОСЛІДЖЕННЯ СУЧАСНИХ АСПЕКТІВ ДІЯЛЬНОСТІ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ

Ключові слова: аптека, Належна аптечна практика, стандарти

Постановка проблеми в загальному вигляді. Розвиток аптечної справи в Україні потребує гармонізації вітчизняного законодавства з міжнародними стандартами, збільшення уваги до соціальних пріоритетів забезпечення населення лікарськими засобами (ЛЗ), підвищення доступності та ефективності фармакотерапії.

Розробка і впровадження стандартів Належної аптечної практики (GPP) передбачає перехід на більш якісний рівень роботи аптек, проте потребує також перегляду політичних, економічних, специфічних показників галузі, всеохоплюючого аналізу нововведень і результатів для конкретної аптеки та фармації в цілому. Безумовно, введення стандартів GPP в Україні значно поліпшить якість обслуговування населення, але водночас вимагає підвищення професіоналізму персоналу аптечних закладів, яке стане можливим за умов перегляду підходів до навчання спеціалістів [9].

Сьогодні провізор як фахівець відіграє суттєву роль у системі охорони здоров'я. Саме тому вивчення проблемних питань діяльності спеціалістів аптек у контексті надання якісних та безпечних фармацевтичних послуг відповідно до міжнародних стандартів є предметом актуального дослідження.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Виділення невирішених раніше частин загальної проблеми. Вивченням питань внутрішнього навчання і розвитку персоналу аптечних закладів в умовах впровадження належних практик, соціально-психологічної мотивації при відпуску ЛЗ споживачам займалися вчені Національного фармацевтичного університету та Львівського національного медичного університету імені Д.Галицького [2, 3]. Також у наукових працях неодноразово проводилася експертна оцінка рецептурного відпуску ЛЗ населенню в Україні [7, 8]. Проте комплексне вивчення недоліків у роботі фармацевтичних працівників відповідно до стандартів GPP не проводилося.

Формулювання цілей статті. Метою нашої роботи стало дослідження важливих аспектів діяльності працівників аптек із забезпечення населення України лікарськими засобами на відповідність стандартам GPP для встановлення існуючих проблем та розгляду можливих шляхів їх вирішення. Для досягнення поставленої мети використано соціологічний метод – анкетування, а для подальшої обробки матеріалу застосовували методи узагальнення та графічний.

Виклад основного матеріалу. Згідно з «Основами законодавства України про охорону здоров'я» кожна людина має невід'ємне право на охорону та збереження здоров'я. Безпосередню охорону здоров'я населення забезпечують різноманітні заклади охорони здоров'я, у тому числі аптечні. Фармацевтичні працівники, як і медичні, зобов'язані сприяти охороні та зміцненню здоров'я людей, запобіганню і лікуванню захворювань [5]. На жаль, існуюча модель охорони здоров'я в Україні не відповідає сучасним світовим вимогам та недостатньо орієнтована на якість лікування і безпеку пацієнта. Зважаючи на вищезазначене, фармацевтичні працівники мають спрямувати зусилля на впровадження аптечних стандартів обслуговування споживачів для поліпшення рівня забезпечення населення ЛЗ та виробами медичного призначення.

Для визначення проблематики здійснення фахівцями належного фармацевтично-

го обслуговування у березні–квітні 2011 р. було проведено збирання емпіричної інформації шляхом анкетування працівників аптечних закладів різних форм власності (комунальна – 22,4%, колективна і приватна – 77,6%), які працюють у м. Київ та Київській обл. Загальна кількість анкет, прийнятих до обробки, становила 398.

Відповідно до результатів анкетування вибірка респондентів розподілилася таким чином: за освітою (вища – 59,3 %, середня – 40,7 %), стажем роботи (до 5 років – 8,1 %; від 5 до 10 років – 18,3 %; від 10 до 20 років – 35,7 %; від 20 до 30 років – 28,6 %; понад 30 років – 9,3 %), посадою (завідувач аптеки або структурного підрозділу – 12,6 %; провізор – 48,7 %; фармацевт – 38,7%). Аналізуючи стаж роботи опитаних, слід зазначити, що в аптеках комунальної форми власності переважно працюють люди, що мають значно більший трудовий досвід порівняно з їхніми колегами у закладах недержавної форми власності.

За даними проведеного нами дослідження працівники аптек досить часто консультують відвідувачів при виборі ними ЛЗ. Так, 57,3 % респондентів часто надають консультації пацієнтам при виборі ліків, 32,7 % – дуже часто, а 9,0 % та 1,0 % – рідко та дуже рідко, відповідно. При цьому лише 20,4 % опитаних часто звертаються до колег за порадою при виборі ЛЗ, оскільки намагаються більш ефективно допомогти хворій людині, а інші 51,0 % та 28,6 % – рідко або не звертаються взагалі. Як виявилось, прагнення почути думку співробітника залежить, перш за все, від професійних та індивідуальних якостей людини, а вже потім від наявності досвіду роботи. Також, має місце жорстка внутрішня конкуренція між фахівцями, причому в аптеках комунальної форми власності між працівниками аптеки частіше спостерігається взаємодопомога та розуміння з метою надання якісної допомоги пацієнту, ніж у закладах приватної форми власності.

Відповідно до Етичного кодексу фармацевтичних працівників України аптечний фахівець забезпечує населення ЛЗ і медичною продукцією та для їх раціонального використання має плідно співпрацювати з лікарем та пацієнтом. Для фармацевтичного працівника інтереси пацієнта, турбота про його здоров'я мають бути пріоритетними відносно комерційних інтересів. Фахівець фармації повинен:

- діяти відкрито, чесно та об'єктивно, не використовуючи в особистих інтересах необізнаність пацієнта про ЛЗ та медичну продукцію, не чинити на нього тиску для їх придбання;

- надавати пацієнту всю необхідну інформацію про ЛЗ та медичну продукцію;

- відмовити у відпуску ЛЗ у зв'язку з відсутністю рецепта або його неправильного оформлення та у разі необхідності зв'язатись з лікарем з метою уточнення інформації, яку зазначено у рецепті.

Для кожного фармацевтичного працівника повсякденною нормою має стати привітне звернення, ввічливість та бажання покращити стан здоров'я пацієнта, що сприятиме підвищенню авторитету фахівця та довіри до його порад [4].

Лише 50,5 % респондентів вважають доцільним у сучасних умовах дотримання провізорами правил відпуску рецептурних ЛЗ із аптек за рецептом лікаря (крім тих ліків, що перебувають на предметно-кількісному обліку та виписуються на пільгових умовах). Отже, далеко не всі працівники аптек готові до переходу на вищий рівень надання фармацевтичних послуг, оскільки серед опитаних спостерігається перевага схильності до отримання прибутку, ніж до якісного забезпечення споживачів товарами аптечного асортименту. Така тенденція підсилюється за умов фінансового стимулювання провізорів та фармацевтів власниками аптечних закладів, оскільки серед фахівців комунальних аптек вона була значно нижчою. Зважаючи на зазначене, особливої актуальності набуває питання нормативно-правового забезпечення рецептурного відпуску ЛЗ із аптек, і саме тому, враховуючи стратегію інтеграції України до Європейського Союзу, дана проблема потребує проведення заходів гармонізації та

вдосконалення законодавчої бази із забезпечення всіх етапів обігу ЛЗ від розробки до відпуску. Лише чітке розмежування прав та обов'язків усіх учасників лікувального процесу в Україні, суворий контроль за їх дотриманням дозволить вирішити проблеми рецептурного та безрецептурного відпуску ЛЗ.

При впровадженні стандартів належних практик у сучасну діяльність аптек особливого значення набуває питання розвитку персоналу. Забезпечення якості ЛЗ та належної фармацевтичної допомоги у процесі роздрібної реалізації передбачає відповідні вимоги до працівників та потребує висококваліфікованих професійних знань, умінь і навичок. Вітчизняні науковці наголошують на актуальності поліпшення професіоналізму й компетентності персоналу аптечних закладів та приділяють значну увагу проблемам освіти та підвищення кваліфікації фахівців фармації [3]. Адже лікувальний процес дуже складний і опирається на підтримку і внесок багатьох професійних дисциплін для правильної роботи та зменшення кількості помилок при використанні ЛЗ. Важливо заохочувати розвиток нових ідей для покращення безпеки пацієнтів і для реалізації цих ідей якомога швидше. Роль аптек у скороченні кількості помилок, що виникають в процесі використання ЛЗ, має велике значення та надалі зростає, що робить професію фармацевта більш значущою за інші в галузі охорони здоров'я [10].

Функції аптеки як закладу охорони здоров'я останніми роками змінилися. Сьогодні в Україні, поширене самолікування, коли хворий унаслідок ряду причин відразу звертається до провізора, минаючи лікаря. Наказом Міністерства охорони здоров'я №284 від 16.05.2011р. відповідно до Закону України «Про Загальнодержавну програму адаптації законодавства України до законодавств Європейського Союзу» (№1629-IV від 18.03.2011р.) затверджено протоколи провізора (фармацевта) при відпуску безрецептурних ЛЗ, які рекомендовано аптечним закладам усіх форм власності використовувати в практичній діяльності в якості інформаційного посібника [6]. Працівник аптеки при зверненні пацієнта за допомогою має оцінити його потреби, підібрати безрецептурний препарат для симптоматичного лікування, надати хворому належну інформацію про ЛЗ або виявити загрозливі симптоми, які вимагають негайного звернення до лікаря. У зв'язку із зазначеним постає питання підвищення рівня знань провізора з фармакології, фармакотерапії та необхідності постійного оновлення інформації щодо застосування ЛЗ, їхньої безпечності та ефективності, особливостей взаємодії.

За результатами анкетування працівників аптек стосовно джерел отримання інформації про нові та відомі ЛЗ спостерігається тісна співпраця з медичними представниками фармацевтичних фірм (71,6%), які прагнуть будь-якими методами донести необхідну інформацію до цільової аудиторії. Досить часто респонденти звертаються до друкованих довідникових видань, а при можливості переглядають необхідні дані щодо ЛЗ в системі Інтернет (рис. 1).

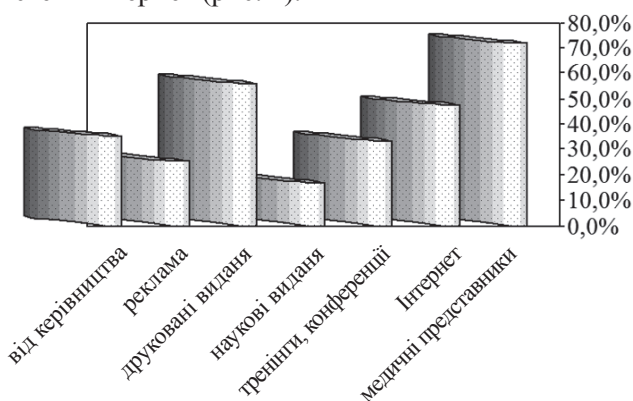


Рис. 1. Розподіл відповідей респондентів щодо джерел інформації про ЛЗ

Співробітництво фахівців аптеки з медичними представниками фармацевтичних компаній і лікарями у сфері просування ЛЗ має базуватися не тільки на економічних характеристиках, а переважно на показниках якості, ефективності, біодоступності ліків [4]. Серед опитаних 27,4 % респондентів цілком позитивно ставляться до співпраці з медичними представниками фармацевтичних компаній, 60,5 % – добре, 12,1 % – незадоволені їх частими відвідуваннями.

Стосовно чинників, які впливають на остаточний вибір спеціалістом аптеки ЛЗ у разі рекомендації пацієнту, більшість респондентів надають перевагу ефективності, ціні та безпечності ліків. Слід відмітити інші відповіді: рекомендації лікарів та бонуси фармацевтичних компаній (3,5 %). Дані представлені на рис. 2.

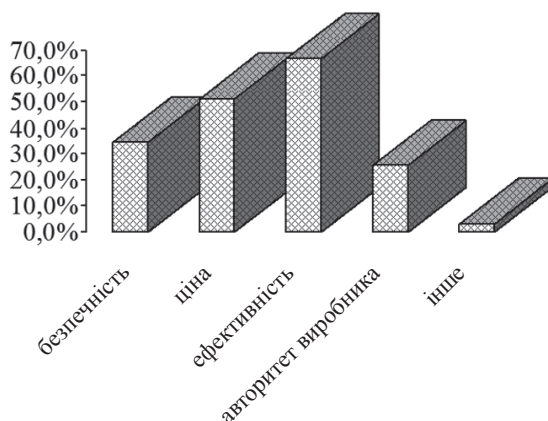


Рис. 2. Критерії, що впливають на остаточний вибір спеціаліста аптеки у разі рекомендації ЛЗ пацієнтові

Сьогодні концепція фармацевтичного обслуговування зазнала значних змін. Працівники аптек мають безпосередній вплив на фармакотерапію. Фармацевтична опіка полягає у наданні клієнтам аптек інформаційно-консультативних послуг щодо раціонального призначення й застосування ліків при самолікуванні. Вирішення проблем безрецептурного відпуску та виписування лікарем рецепту на відповідні ЛЗ при існуючому сьогодні розподілі функціональних обов'язків між лікарем та провізором повинно мати комплексний підхід. У зв'язку з цим гостро постає питання тісної взаємодії і взаємодовіри суб'єктів медичного та фармацевтичного обслуговування. Проаналізовано думку працівників аптек стосовно загального стану взаємовідносин провізора та лікаря. Ніхто з опитаних не охарактеризував зазначений стан взаємовідносин як відмінний, 29,1 % опитаних вважають його незадовільним, 37,7 % – задовільним і 33,2 % – достатнім для роботи.

Проведене нами раніше дослідження серед лікарів з піднятого вище питання показало, що рівень довіри лікаря до провізора все-таки середній (53,2 %), на жаль він не є високим (28,1 %), але й не низький (18,7 %). Це говорить про готовність лікарів до співпраці [1].

Для вирішення проблемних питань у системі «лікар – пацієнт – провізор» 62,1 % працівників аптек підтримують доцільність існування посади провізора-інформатора, 18,1% респондентів не вважають це необхідним, а 19,8% – не приділяють належної уваги даній проблемі.

Здоров'я населення – одна з основних умов, яка забезпечує стабільний та прогресивний розвиток держави. Невід'ємною вимогою збереження здоров'я людей є ефективна, безпечна та доступна система забезпечення їх ЛЗ. Фармацевтичні працівники зобов'язані

гарантувати, що послуги, які вони надають кожному пацієнтові, мають належну якість, тобто відповідать конкретним стандартам, що мають бути прописані для виконання функцій аптеки як закладу охорони здоров'я. В Європейському Союзі такими стандартами роботи аптек є GPP як один з найважливіших інструментів для оцінки якості фармацевтичних послуг, що надають споживачеві. За даними анкетування до необхідності введення даних стандартів у діяльність аптечних закладів України респонденти ставляться у своїй більшості позитивно (75,6 %), проте є також інші думки з даного приводу (негативно – 7,1 % та байдуже – 17,3 %). Проведене дослідження дозволяє зробити висновок, що перелік питань, що були розглянуті в даній статті, потребує вирішення шляхом упровадження стандартів GPP у діяльність аптечних закладів України. В сучасних умовах необхідним є подальше детальне вивчення відповідності діяльності провізора вимогам GPP з метою поліпшення якості надання фармацевтичних послуг. Це стане можливим за рахунок удосконалення нормативно-правового поля в межах інтеграції України до ЄС, а також впровадження та дотримання стандартів GPP. Слід розпочати розробку і застосування найнеобхідніших стандартів та поступово розширювати їх кількість. Відсутність загальних рекомендацій щодо дій фахівця у тій чи іншій ситуації призводить до різної поведінки спеціалістів за однакових умов, оскільки не всі взмозі правильно оцінити та вирішити проблеми, пов'язані з реалізацією ЛЗ і виробів медичного призначення належним чином.

В и с н о в к и

З огляду на викладені вище результати проведеного дослідження можна зробити такі висновки:

- позитивне ставлення до впровадження стандартів GPP мають 75,6 % опитаних спеціалістів, а, отже, в своїй більшості суб'єкти фармацевтичної діяльності готові до зміни якості послуг, які вони надають;

- більшість респондентів (57,3 %) у цілому часто надають консультації пацієнтам при виборі ЛЗ, тому сьогодні необхідно підвищити вимоги не тільки до змісту інформаційно-консультативної послуги, а й до того, як її надає фармацевтичний працівник.

Перспективи подальших досліджень спрямовані на використання результатів проведеного дослідження при розробці та впровадженні стандартів Належної аптечної практики в Україні.

1. Гала Л.О., Волох Д.С., Бровченко А.І. // Фармац. часоп. – 2010. – № 4. – С. 101–105.

2. Гром М.Ю., Гром О.Л., Дацко А.Й. та ін. // Фармац. часоп. – 2011. – № 2. – С. 61–66.

3. Дьякова Л.Ю., Немченко А.С., Носенко О.А. // Фармаком. – 2009. – № 2. – С. 125–132.

4. Етичний кодекс фармацевтичних працівників України. – Х.: Золоті сторінки, 2010. – 16 с.

5. Закон України № 2801-ХІІ від 19.11.1992 «Основи законодавства України про охорону здоров'я» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon.nau.ua/doc/?uid=1085.165.32&nobreak=1>

6. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 284 від 16.05.2011 «Про затвердження протоколів провізора (фармацевта)» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon.nau.ua/doc/?uid=1039.11272.0>

7. Немченко А.С., Котвицкая А.А. // Провизор. – 2005. – № 11. – С. 4–6.

8. Трофимова Т. // Провизор. – 2005. – № 5. – С. 16–19.

9. Шаргородский А.П. // Провизор. – 2011. – № 5. – С. 16–17.

10. Shah A. // International Pharmacy Journal. – 2010. – Vol. 26, № 10. – P. 12–16.

Надійшла до редакції 19.01.2012.

Л. А. Гала, А. И. Бровченко

ИССЛЕДОВАНИЕ СОВРЕМЕННЫХ АСПЕКТОВ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Ключевые слова: аптека, Надлежащая аптечная практика, стандарты

В работе обсуждаются проблемные вопросы обеспечения населения Украины лекарственными средствами. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о необходимости дальнейшего детального изучения аспектов работы провизора (фармацевта) в целях разработки и постепенного внедрения национальных стандартов Надлежащей аптечной практики для повышения качества оказания аптечных услуг потребителям в Украине.

L. A. Gala, A. I. Brovchenko

THE STUDY OF MODERN WORK ASPECTS OF THE PHARMACEUTICAL EMPLOYERS

Key words: pharmacy, Good Pharmacy Practice, the standards

The issues of drug provision for the population of Ukraine are discussed in this study. The results of these investigations show us the necessity of further detailed studies of pharmacists work aspects with the purpose to develop and introduce gradually the national standards of Good Pharmacy Practice in order to improve the quality of pharmacy services for the consumers in Ukraine.

ПРАВОВЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ

УДК 615.21

В. В. ШАПОВАЛОВ (мол.), канд. фармац. наук, доц., адвокат

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації

Адвокатське об'єднання «Фундація адвокатів України»

ДОКАЗОВА ФАРМАЦІЯ: ОБҐРУНТУВАННЯ ВКЛЮЧЕННЯ ЕНТЕРОСОРБЕНТІВ ДО СХЕМ ФАРМАКОКОРЕКЦІЇ АДИКТИВНОЇ ЗАЛЕЖНОСТІ

Ключові слова: доказова фармація, ентеросорбенти, фармакокорекція, адиктивна залежність

За Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду розрізняють декілька видів адиктивної залежності внаслідок зловживання психоактивними речовинами (ПАР) різних класифікаційно-правових груп [3, 4, 7, 9]. Тому у схемах фармакокорекції адиктивної залежності наркохворих враховують різноманітні чинники та відповідно призначають лікарські засоби (ЛЗ) різних клініко-фармакологічних груп [1, 2]. Так, у комплексному лікуванні такого виду адиктивної залежності, як алкогольна залежність, широко застосовують заходи ентеросорбційної детоксикації за допомогою ЛЗ із адсорбуючою дією [6, 8].

Отже, **метою роботи** стало обґрунтування включення ентеросорбентів до схем фармакокорекції адиктивної залежності наркохворих за результатами оцінки ефективності шляхом анкетування спеціалістів медицини та фармації з позиції доказової фармації.

Матеріали і методи дослідження

Імперативним матеріалом дослідження були ЛЗ із групи «Ентеросорбенти», які перебувають в обігу на фармацевтичному ринку, зареєстровані та дозволені до медичного застосування в Україні; анкети спеціалістів медицини (112 шт.) та спеціалістів фармації (150 шт.). За попередньо проведеними судово-фармацевтичними дослідженнями було відокремлено 5 ЛЗ із групи «Ентеросорбенти», що за режимом контролю та фармакологічними властивостями є найбільш доступними для наркопацієнтів, які й було включено до анкет, запропонованих респондентам (табл. 1).

Т а б л и ц я 1

Перелік лікарських засобів із групи «Ентеросорбенти», що запропоновано респондентам

№ з/п	Назва лікарського засобу	Лікарська форма
1	Вугілля активоване	Таблетки 0,25 г № 10
2	Атоксил	Порошок для приг. суспензії 10 г фл.
3	Смекта	Порошок для приг. суспензії 3 г № 10, № 30
4	Поліфепан	Порошок для перор. заст. 250 г
5	Сорбекс	Капсули 0,25 г № 20

Визначення найбільш перспективного ЛЗ із групи «Ентеросорбенти» досліджували за критерієм «ефективність», яку необхідно було оцінити респондентам за 5-бальною шкалою. Обґрунтування включення ентеросорбентів до схем фармакокорекції адиктивної залежності наркопацієнтів проводили шляхом анкетування респондентів

(лікарів-наркологів і провізорів) та статистичного аналізу отриманих результатів за допомогою програмного пакету «Statistica 6.0» та «Microsoft Excel 2007» за такою методикою:

- кожному респонденту присвоювали і-тий номер ($Y_1, Y_2, Y_3, \dots, Y_m$);
- кожному ЛЗ із групи «Ентеросорбенти» присвоювали j-тий номер, ($X_1, X_2, X_3, \dots, X_n$);
- проводили ранжування отриманих оцінок у вигляді матриці рангів для оцінки ефективності ЛЗ із групи «Ентеросорбенти»;
- розраховували суму оцінок респондентів ($\sum_{i=1}^n a_{ij}$), суму рангів ($\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^m a_{ij}$);
- середньозважений ранг (\bar{Z}_j) розраховували за формулою:

$$\bar{Z}_{ij} = \frac{K_1 Z_1 + K_2 Z_2 + \dots + K_i Z_i}{K_1 + K_2 + \dots + K_i}, \quad (1)$$

де K – частота рангу;

– суму квадратів відхилення всіх рангів кожного чинника (ЛЗ) від середньозваженого рангу (S);

– узгодженість оцінювання ефективності чи профілю безпеки ЛЗ із групи «Ентеросорбенти» оцінювали за допомогою коефіцієнта конкордації Кендалла (W), який розраховували за формулою:

$$W = \frac{12S}{m^2(n^3 - n)} \left[\sum_{j=1}^m \left(\sum_{i=1}^n a_{ij} - \frac{\sum_{j=1}^m \sum_{i=1}^n a_{ij}}{n} \right)^2 \right], \quad (2)$$

де: a_{ij} – ранг і-того чинника в j-того респондента;

m – кількість респондентів;

n – кількість чинників (ЛЗ).

Якщо значення коефіцієнта конкордації Кендалла (W) наближувалося до одиниці і становило понад 0,8, то вважали отримані оцінки ефективності та профілю безпеки ЛЗ із групи «Ентеросорбенти» узгодженими між собою.

Для оцінювання значущості коефіцієнтів конкордації Кендалла (W) розраховували критерій χ^2 (критерій Пірсона) за формулою:

$$\chi^2 = m(n-1)W = \frac{S}{\frac{1}{12} \min(n+1)}, \quad (3)$$

де: m – кількість респондентів;

n – кількість лікарських засобів;

W – коефіцієнт конкордації Кендалла;

S – сума квадратів відхилення всіх рангів кожного ЛЗ від середньозваженого рангу.

Якщо емпіричне значення статистичного критерію $\chi^2_{\text{ф.}}$ становило більше, ніж табличне значення $\chi^2_{\text{табл.}}$, то ранговий множинний зв'язок (узгодженість оцінок респондентів) вважали невинновим і значущим.

Для визначення найбільш ефективного ЛЗ із групи «Ентеросорбенти» за результатами статистичного аналізу будували гістограми розподілу за рангами, на підставі яких і відбирали найбільш перспективні ЛЗ для включення до схем фармакокорекції адиктивної залежності.

Результати дослідження та їх обговорення

У рамках проведеного анкетування спеціалістів медицини (лікарів-наркологів)

щодо оцінки ЛЗ із групи «Ентеросорбенти» за критерієм «ефективність» для включення їх до схем фармакокорекції адиктивної залежності отримано результати, що наведені у табл. 2.

Т а б л и ц я 2

Результати анкетування спеціалістів медицини щодо оцінки ЛЗ із групи «Ентеросорбенти» за критерієм «ефективність»

№ з/п	Бал оцінювання	Лікарські засоби із групи «Ентеросорбенти»				
		Вугілля активоване	Атоксил	Смекта	Поліфепан	Сорбекс
1	1 б.	44	17	11	19	22
2	2 б.	20	16	20	31	26
3	3 б.	15	25	33	26	21
4	4 б.	17	28	29	14	18
5	5 б.	16	26	19	22	25

Отже, ефективність (табл. 2) ЛЗ «Атоксил» за найвищим балом (5 б.) оцінена найбільшою кількістю респондентів (26 осіб), а за найнижчим балом (1 б.) найбільшою кількістю респондентів (44 особи) оцінена ефективність ЛЗ «Вугілля активоване». Проміжні результати статистичного аналізу наведено у табл. 3.

Т а б л и ц я 3

Проміжні дані первинного статистичного аналізу оцінок спеціалістів медицини щодо ефективності ЛЗ із групи «Ентеросорбенти»

Кількість респондентів та статистичні показники їх оцінок	Лікарські засоби із групи «Ентеросорбенти»				
	Вугілля активоване (X ₁)	Атоксил (X ₂)	Смекта (X ₃)	Поліфепан (X ₄)	Сорбекс (X ₅)
m=112					
$\sum_{i=1}^n a_{ij}$	15	15	15	15	15
$\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^m a_{ij}$	118	535	450	346	231
\bar{Z}_{ij}	1.05	4.78	4.01	3.09	2.06
Ранг Z _j	5	1	2	3	4

Розрахований за формулою 2 коефіцієнт конкордації Кендалла (W), який дорівнює 0,886, вказує на високий рівень узгодженості думок респондентів щодо оцінки ефективності ЛЗ із групи «Ентеросорбенти». Значення χ^2 -критерію дорівнює 397,307. Оскільки фактичне значення критерію Пірсона для 5 % рівня значущості дорівнює 135,480, тобто $\chi^2_{ф.} > \chi^2_{табл.}$, то з вірогідністю 95 % можна стверджувати, що узгодженість висновків респондентів щодо ефективності ЛЗ із групи «Ентеросорбенти» не є випадковою.

Для оцінки найбільш ефективного ЛЗ із групи «Ентеросорбенти» щодо включення його до схем фармакокорекції адиктивної залежності було побудовано гістограму і полігон розподілу оцінок респондентів за рангами, що представлено на рис. 1.

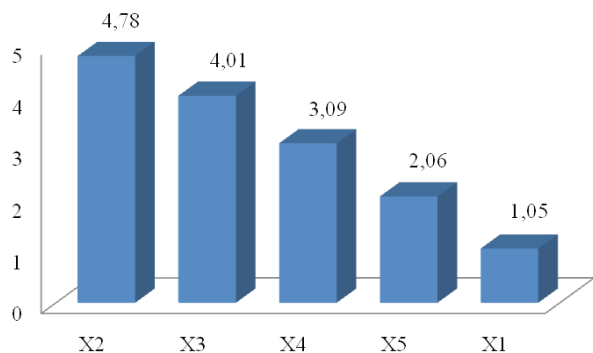


Рис. 1. Гістограма і полігон розподілу за рангами оцінок ефективності ЛЗ із групи «Ентеросорбенти» спеціалістами медицини

Як свідчать дані рис. 1, найбільш ефективним, за оцінками спеціалістів медицини, є ЛЗ «Атоксил» (X_2), який отримав найвищий ранг (4,78).

Оцінку ЛЗ із групи «Ентеросорбенти» за критерієм «ефективність» серед спеціалістів фармації проводили за вказаною вище методикою, результати наведено у табл. 4.

Т а б л и ц я 4

Результати анкетування спеціалістів фармації щодо оцінки ЛЗ із групи «Ентеросорбенти» за критерієм «ефективність»

№ з/п	Бал оцінювання	Лікарські засоби із групи «Ентеросорбенти»				
		Вугілля активоване	Атоксил	Смекта	Поліфепан	Сорбекс
1	1 б.	12	12	13	18	16
2	2 б.	19	10	19	22	16
3	3 б.	23	9	22	55	67
4	4 б.	23	16	56	33	26
5	5 б.	29	106	40	22	25

Отже, найбільша кількість респондентів (106 осіб) оцінила ефективність ЛЗ «Атоксил» за найвищою оцінкою (5 б.), а ЛЗ «Поліфепан» – за найменшим балом (1 б. і 18 осіб, відповідно).

Для перевірки вірогідності даних анкетування спеціалістів фармації щодо ефективності ЛЗ із групи «Ентеросорбенти» проведено статистичний аналіз, проміжні результати якого наведено у табл. 5.

Т а б л и ц я 5

Проміжні результати первинного статистичного аналізу даних оцінки ефективності ЛЗ із групи «Ентеросорбенти» спеціалістами фармації

Кількість респондентів та статистичні показники їх оцінок	Лікарські засоби групи «Ентеросорбенти»				
	Вугілля активоване (X_1)	Атоксил (X_2)	Смекта (X_3)	Поліфепан (X_4)	Сорбекс (X_5)
$m=150$					
$\sum_{i=1}^n a_{ij}$	15	15	15	15	15
$\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^m a_{ij}$	166	718	597	461	307
\bar{Z}_{ij}	1,10	4,79	3,98	3,07	2,04
Ранг Z_j	5	1	2	3	4

Узгодженість отриманих оцінок ефективності ЛЗ із групи «Ентеросорбенти» підтверджена значенням коефіцієнта конкордації Кендалла ($W = 0,865$), який розраховано за формулою 2. Значення критерію Пірсона χ^2 дорівнює 519,09. Табличне значення χ^2 -критерію при $p = 0,05$ дорівнює 179,581, тобто емпіричне значення критерію Пірсона значно більше ніж табличне, що підтверджує не випадковість узгодженості оцінок ефективності ЛЗ із групи «Ентеросорбенти».

Для визначення найбільш ефективного ЛЗ із групи «Ентеросорбенти» побудовано гістограму та полігон розподілу оцінок за рангами, що представлено на рис. 2.

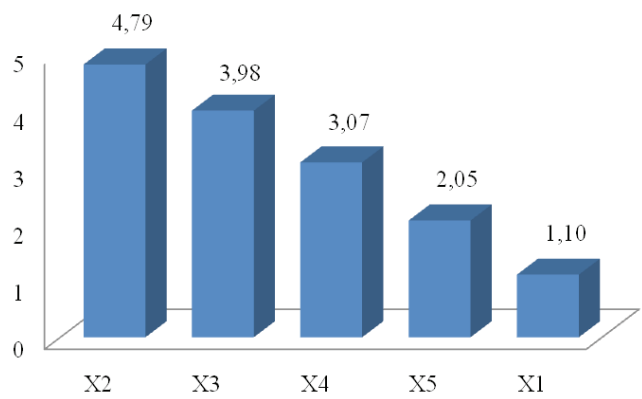


Рис. 2. Гістограма і полігон розподілу за рангами оцінок ефективності ЛЗ із групи «Ентеросорбенти» спеціалістами фармації

Як випливає із рис. 2, найбільш ефективним, за оцінками спеціалістів фармації, є ЛЗ «Атоксил» (X_2).

Для визначення найбільш ефективного ЛЗ групи «Ентеросорбенти» при застосуванні його у схемах фармакокорекції адиктивної залежності було доцільним провести порівняння результатів ранжування оцінок ефективності ЛЗ із групи «Ентеросорбенти» спеціалістами медицини та фармації (рис. 3).

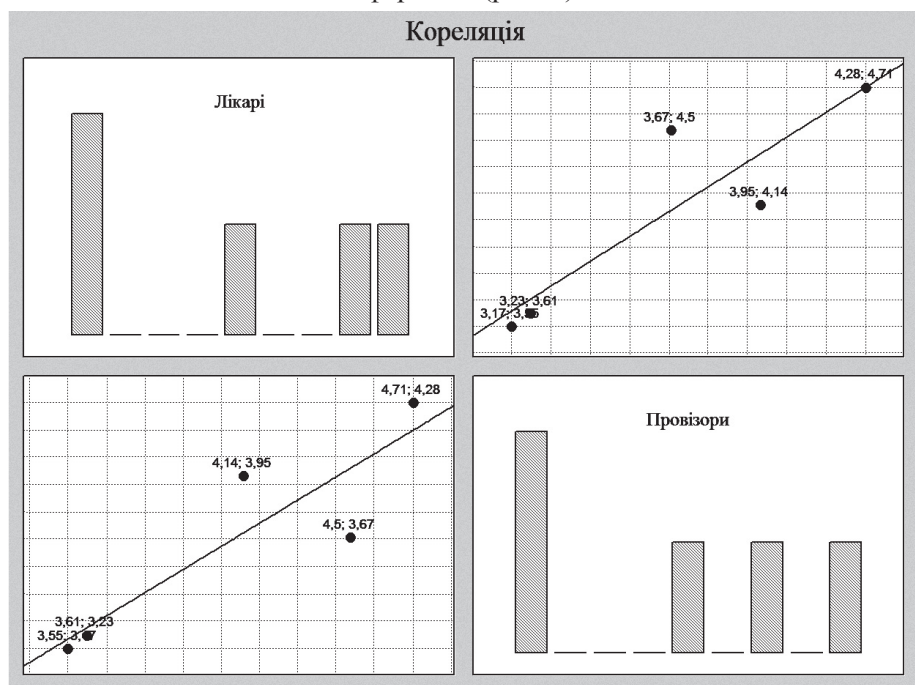


Рис. 3. Результати порівняння даних ранжування оцінок ефективності ЛЗ із групи «Ентеросорбенти» спеціалістами медицини та фармації

Із наведеного рис. 3 випливає, що між відповідями спеціалістів медицини та фармації існує лінійна залежність, що підтверджується розташуванням оцінок респондентів уздовж регресійної лінії на діаграмі розсіювання.

Для обґрунтування найбільш ефективного ЛЗ із групи «Ентеросорбенти» щодо включення його до схем фармакокорекції адиктивної залежності наркохворих стало доцільним провести порівняння гістограм і полігону розподілу за рангами оцінок ефективності спеціалістів медицини та фармації. Результати порівняння наведено на рис. 4.

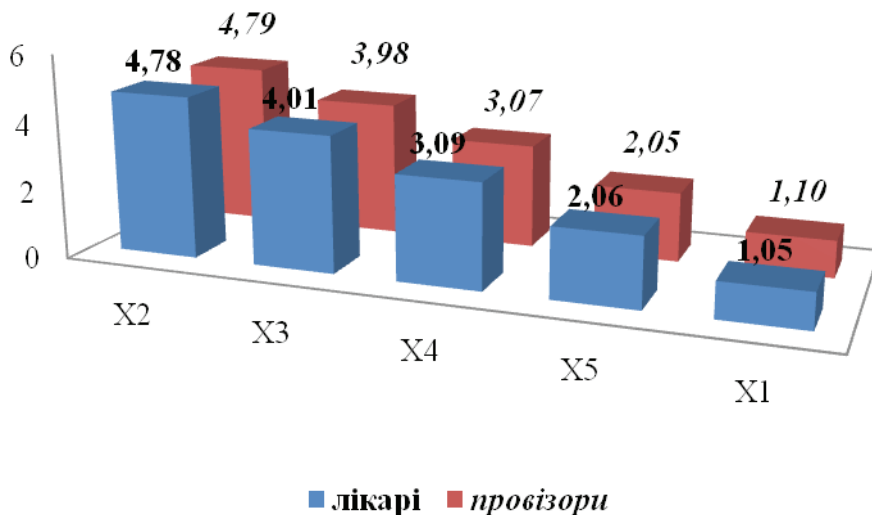


Рис. 4. Гістограма і полігон розподілення за рангами результатів оцінок ефективності ЛЗ із групи «Ентеросорбенти» спеціалістами медицини та фармації

Із побудованої гістограми розподілення оцінок ефективності ЛЗ із групи «Ентеросорбенти» випливає, що відповіді спеціалістів медицини та фармації майже не різняться, а найбільш ефективним ЛЗ виявляється «Атоксил» (X_2). Результати досліджень було використано при розробці способу інтегрованого купірування депресивних розладів при алкогольному абстинентному синдромі, що підтверджено патентом України [5].

В и с н о в к и

В рамках доказової фармації проведено анкетування спеціалістів фармації (провізорів) і спеціалістів медицини (лікарів-наркологів) за критерієм «ефективність ентеросорбентів». На підставі отриманих результатів обґрунтовано включення атоксилу до схем фармакокорекції адиктивної залежності наркохворих на прикладі купірування депресивних розладів при алкогольному абстинентному синдромі. Наукова новизна і теоретична значущість результатів дослідження захищені патентом України № 61742 (2011).

1. Компендиум 2009 – лекарственные препараты: в 2-х томах / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. – К.: МОРИОН, 2009. – 2224 с.
2. Лікарські засоби в неврології, психіатрії і наркології // За ред. В.О. Шаповалової, П.В. Волошина, О. В. Стефанова та ін. – Х.: Факт, 2003. – 784 с.
3. Минко А. И. Наркология в вопросах и ответах / А. И. Минко, И. В. Линский. – Ростов н/Д: Феникс, Х.: Торсинг, 2003. – 480 с.
4. Наркология / [Л. С. Фридман, Н. Ф. Флеминг, Д. Г. Робертс и др.]. – М.: Изд-во «Бином», СПб.: Невский диалект, 1998. – 318 с.
5. Пат. 61742 Україна, МПК (2011.01) А 61 К 31/00. Спосіб інтегрованого купіруван-

ня депресивних розладів при алкогольному абстинентному синдромі / [І. К. Сосін, В. О. Шаповалова, В. В. Шаповалов, В. В. Шаповалов (мл.), О. Ю. Гончарова, Ю. Ф. Чуєв, О. С. Слабунов, О. В. Пересипкін, І. М. Сквіра] ; заявник і патентовласник Харк. мед. акад. післядип. освіти. – № у 201100631 ; заявл. 20.01.11 ; опубл. 25.07.11, Бюл. № 14. – 10 с.

6. Шаповалов В. В. (мл.). Доказова фармація: способи детоксикаційної фармакокорекції наркозалежних пацієнтів / В. В. Шаповалов (мл.) // Український вісник психоневрології. – 2010. – Т. 18, вип. 2, додаток. – С. 63–64.

7. Шаповалов В. В. (мл.). Нераціональне вживання психоактивних речовин та судово-фармацевтичний моніторинг наркопацієнтів із розладами психіки та поведінки / В. В. Шаповалов (мл.) // Фармацевтичний журнал. – 2011. – № 1. – С. 25–28.

8. Шаповалов В. В. (мл.). Судова фармація: комплексний підхід до лікування злочинців-наркозворих із використанням лікарських засобів та кріогенних методів / В. В. Шаповалов (мл.), І. К. Сосін // Український вісник психоневрології. – 2010. – Т. 18, вип. 4. – С. 106–109.

9. Шаповалов В. В. (мл.). Фармацевтичне право: судово-фармацевтичний моніторинг розладів психіки та поведінки внаслідок зловживання психоактивними речовинами серед наркопацієнтів-злочинців / В. В. Шаповалов (мл.), І. В. Лінський // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. – 2011. – Вип. 20, кн. 3. – С. 415–419.

Надійшла до редакції 19.01.2012.

В. В. Шаповалов (мл.)

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ ФАРМАЦИЯ: ОБОСНОВАНИЕ ВКЛЮЧЕНИЯ ЭНТЕРОСОРБЕНТОВ В СХЕМЫ ФАРМАКОКОРРЕКЦИИ АДДИКТИВНОЙ ЗАВИСИМОСТИ

Ключевые слова: доказательная фармация, энтеросорбенты, фармакокоррекция, аддиктивная зависимость

Проведено обоснование включения энтеросорбентов в схемы фармакокоррекции аддиктивной зависимости наркобольных по результатам оценки их эффективности специалистами фармации и медицины. Репрезентативность и достоверность выводов респондентов относительно эффективности энтеросорбентов подтверждены результатами статистического анализа.

V. V. Shapovalov (Jr.)

EVIDENCE-BASED PHARMACY: RATIONALE FOR INCLUSION OF THE ENTEROSORBENTS INTO THE PHARMACEUTICAL CORRECTION SCHEMES IN THE TREATMENT OF THE ADDICTIVE DEPENDENCE

Key words: evidence-based pharmacy, enterosorbents, pharmaceutical correction, addictive dependency

The justification of the inclusion to the schemes of the pharmaceutical correction of the enterosorbents in the treatment of the patients with addictive dependence with the evaluation of the effectiveness by the specialists of pharmacy and medicine was conducted. Representativeness and reliability of conclusions about the effectiveness of the respondents concerning enterosorbents was confirmed by the results of statistical analysis.

МЕТОДИКИ ОЦІНЮВАННЯ КРИТИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ЯКОСТІ У ФАРМАЦЕВТИЧНІЙ РОЗРОБЦІ СУБСТАНЦІЇ ЛІЗИНІЙ-3-МЕТИЛ-1,2,4-ТРІАЗОЛІЛ-5-ТІОАЦЕТАТУ ТА 2,5 % РОЗЧИНУ ЛІЗИНІЮ ДЛЯ ІН'ЕКЦІЙ

Ключові слова: критичні показники якості, фармацевтична розробка, високоефективна рідинна хроматографія, валідація, лізиній-3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіоацетат (лізиній)

Оригінальні вітчизняні лікарські субстанції на основі похідних 1,2,4-тріазолу, створені колективом авторів під керівництвом професора І.А.Мазура, знайшли широке застосування при лікуванні інфаркта міокарда, аритмій, серцевої недостатності [1, 2], як гепатопротекторні засоби [2], як в однокомпонентних, так і в комбінованих препаратах, що випускають у вигляді таблеток, мазей, супозиторіїв, очних краплів та розчинах для ін'єкцій [3–8].

Продовженням досліджень зі створення нових субстанцій – похідних 1,2,4-тріазолу стало створення D,L-лізинію-3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіоацетату під умовною назвою лізиній, що виявляє широкий спектр біологічної активності та застосовується для лікування хвороб ЦНС, зокрема гострих порушень мозкового кровообігу [9, 10].

Якість лікарської речовини згідно з вимогами, викладеним у загальних статтях ДФУ, Настанові з якості [11–13], Настанові зі специфікацій і критеріїв прийнятності [12–14], включає вірогідність, чистоту, кількісний вміст, визначення спрямованої дії речовини та її лікарської форми. При цьому вибір лікарської форми та її склад мають відповідати призначенню препарату, а вибрані показники якості зумовлювати стратегію контролю якості згідно з критичними параметрами якості. Критичні показники якості визначають якість лікарського засобу, вихід за межі яких призводить до невідповідності якості продукції. Згідно з ДФУ монографія на субстанцію повинна мати профіль технологічних домішок та їх кількісний вміст.

Визначення критичних показників (кількісне визначення біологічно активної речовини; вміст технологічних домішок, включаючи продукти синтезу, залишкові кількості органічних розчинників) базується на дослідженнях із застосуванням фізико-хімічних методів для визначення стабільності сполуки у «стресових» умовах. Останні дають змогу отримати дані про стабільність молекули у широкому діапазоні дії температури, рН середовища, УФ-опромінення, викладені у Додатку 2 до Настанови ІСН Q8 [15, 16].

Вирішенню питання розробки методу, що дає можливість надати межі критичних характеристик субстанції лізинію, які визначають наявність технологічних домішок при синтезі, стабільність молекули у «стресових» умовах, а також створення ін'єкційної лікарської форми на основі лізинію присвячена дана стаття.

Експериментальна частина

Об'єкти дослідження:

лізиній-3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіоацетат – лізиній;

3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіооцтова кислота;

3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіон;

2,5 % розчин лізинію для ін'єкцій.

Прилад. Aglient 1100 Series LC MSD SL з УФ-детектором diode-array detector ELSD (Evaporated Liquid Scattering Detector).

Методика визначення домішок у субстанції лізинію методом ВЕРХ

Приготування випробовуваного розчину. Близько 0,125 г препарату поміщають у мірну колбу місткістю 25 мл, розчиняють у суміші ацетонітрил – вода (1:1), доводять об'єм розчину тим самим розчинником до позначки та перемішують. Розчин використовують свіжоприготованим.

Розчин порівняння 1. 0,1 мл випробовуваного розчину поміщають у мірну колбу місткістю 100 мл, доводять об'єм розчину сумішшю ацетонітрил–вода (1:1) до позначки та перемішують (еквівалент домішки 0,1 %).

Розчин порівняння 2. Близько 0,0625 г 3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіону поміщають у мірну колбу місткістю 25 мл, розчиняють у суміші ацетонітрил–вода (3:1), доводять об'єм розчину тим самим розчинником до позначки та перемішують. 1,0 мл одержаного розчину поміщають у мірну колбу місткістю 100 мл, доводять об'єм розчину сумішшю ацетонітрил–вода (1:1) до позначки та перемішують (0,5 % домішки 3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіону).

Розчин для перевірки придатності хроматографічної системи. Близько 0,01 г 3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіону та близько 0,10 г 3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіооцтової кислоти поміщають у мірну колбу місткістю 100 мл, розчиняють за допомогою ультразвуку у суміші ацетонітрил–вода (3:1), доводять об'єм розчину рухомою фазою до позначки та перемішують.

Приготування буферного розчину. У мірну колбу місткістю 1000 мл поміщають 0,01 г натрію октансульфонату, розчиняють у 800 мл води, доводять об'єм розчину водою до позначки та перемішують. Доводять рН одержаного розчину фосфорною кислотою концентрованою до 2,2 (потенціометрично, ДФУ 2.2.3).

По 10 мкл випробовуваного розчину, розчину порівняння 1, розчину порівняння 2, суміші ацетонітрил–вода (1:1) і розчину для перевірки придатності хроматографічної системи хроматографують на рідинному хроматографі за таких умов:

- колонка «Resolv C18», розміром 300 x 4,6 мм, заповнена сорбентом із розміром частинок 5 мкм або аналогічна, для якої виконуються вимоги випробування «Перевірка придатності хроматографічної системи»;
- рухома фаза: ацетонітрил – буферний розчин (20:980), дегазована будь-яким зручним способом;
- швидкість рухомої фази; 1,0 мл/хв;
- температура колонки; 30 °С;
- детектування; за довжини хвилі 220 нм.

Час хроматографування у 4 рази має перевищувати час утримування основного піка лізинію.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо коефіцієнт ємності (k') 3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіону становить не менше ніж 1,2 і розрізнення (R_s) між піками 3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіону та 3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіооцтової кислоти становить не менше ніж 3.

На хроматограмі випробовуваного розчину площа піка 3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіону не має перевищувати площу піка 3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіону на хроматограмі розчину порівняння 2 (не більше ніж 0,5 %).

На хроматограмі випробовуваного розчину сума площ додаткових піків, крім піка 3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіону та піків, час утримування яких збігаються із часом утримування піків на хроматограмі суміші ацетонітрил–вода (1:1), не має перевищувати площу піка 3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіооцтової кислоти на хроматограмі розчину порівняння 1 (не більше ніж 0,1 %).

Сумарний вміст домішок не має перевищувати 0,5 %.

Валідація методики

Згідно з Настановою ІСН із валідації методик ВЕРХ [International Conference of Harmonization, Validation of Analytical procedures: Text and Methodology Q2(R1). www.ich.org] при визначенні вмісту сторонніх домішок необхідно визначати такі валідаційні характеристики: специфічність, межа виявлення.

СПЕЦИФІЧНІСТЬ

Критерії прийнятності

На хроматограмах розчину субстанції після кислотного гідролізу, після лужного гідролізу, нагрівання, обробки водню пероксидом і опромінювання жорстким УФ-випромінюванням піки речовин, що утворилися, мають добре розділятися із піком лізинію.

Результати досліджень

Специфічність випробування підтверджується тим, що на хроматограмах розчину субстанції після кислотного гідролізу, після лужного гідролізу та дії УФ-випромінювання, час утримування піків речовин, що утворилися, відмінні від часу утримування піка лізинію (рис. 5–10).

Специфічність методики визначали при хроматографуванні у нижченаведених умовах таких розчинів: 1) розчину субстанції із відомою концентрацією; 2) розчину субстанції, що заздалегідь піддавали кислотному і/або лужному гідролізу; 3) розчину субстанції, що заздалегідь піддавали розкладанню під дією УФ-світла; 4) розчину субстанції, що заздалегідь піддавали розкладанню під дією сильних окиснювачів; 5) розчину субстанції, що заздалегідь піддавали розкладанню під дією високих температур.

Кислотний гідроліз субстанції лізинію проводили у суміші (10 мл) ацетонітрил–вода (1:1), до якої було додано 1 мл хлористоводневої кислоти розведеної. Розчин витримували при температурі близько 70 °С протягом 3 год, переносили у мірну колбу місткістю 10 мл, доводили об'єм розчину сумішшю ацетонітрил–вода (1:1) до позначки, перемішували та хроматографували.

Лужний гідроліз субстанції лізинію проводили у суміші (10 мл) ацетонітрил–вода (1:1), до якої було додано 0,5 мл 10 % розчину натрію гідроксиду. Розчин витримували при температурі близько 70 °С протягом 3 год, переносили у мірну колбу місткістю 10 мл, доводили об'єм розчину сумішшю ацетонітрил–вода (1:1) до позначки, перемішували та хроматографували.

Окиснювальне розкладання субстанції лізинію проводили у суміші (10 мл) ацетонітрил–вода (1:1), до якої було додано 2 мл 30 % розчину водню пероксиду. Розчин витримували при температурі близько 70 °С протягом 3 год, переносили у мірну колбу місткістю 10 мл, доводили об'єм розчину сумішшю ацетонітрил–вода (1:1) до позначки, перемішували та хроматографували.

УФ-розкладання субстанції лізинію проводили у суміші (10 мл) ацетонітрил–вода (1:1) у кварцевій чашці при опромінюванні УФ-світлом ртутної лампи протягом 2 год. Після опромінювання розчин переносили у мірну колбу місткістю 10 мл, доводили об'єм розчину сумішшю ацетонітрил–вода (1:1) до позначки, перемішували та хроматографували.

Розкладання субстанції лізинію під дією високих температур проводили таким чином: 10 мл випробовуваного розчину субстанції у суміші ацетонітрил–вода (1:1) поміщали у пеніциліновий флакон, що потім герметично укупорювали. Флакон поміщали у сушильну шафу при температурі 100 °С і витримували за цієї температури протягом 3 год. Після охолодження розчин переносили у мірну колбу місткістю 10 мл, доводили об'єм розчину сумішшю ацетонітрил–вода (1:1) до позначки, перемішували та хроматографували.

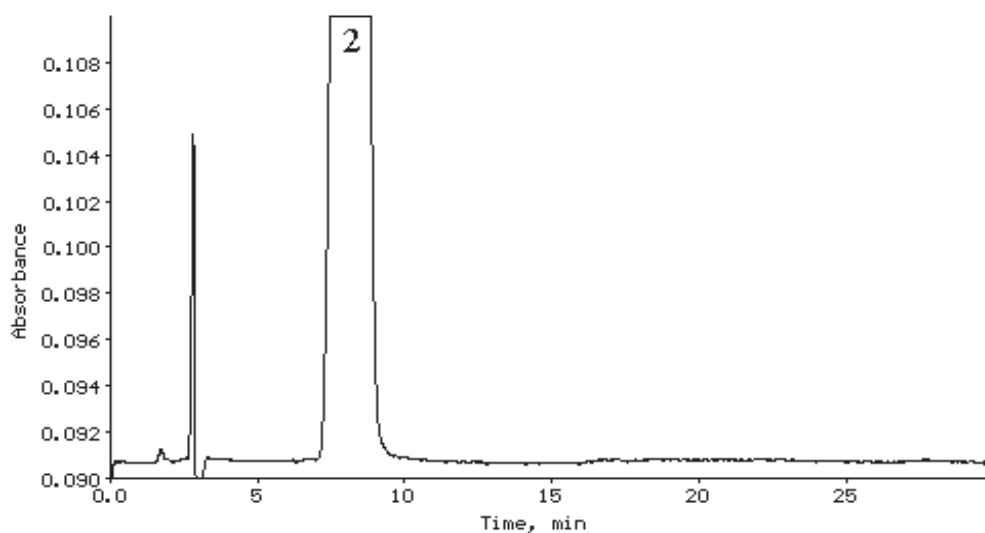


Рис. 1. Хроматограма випробовуваного розчину субстанції:
2 – 3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіооцтова кислота

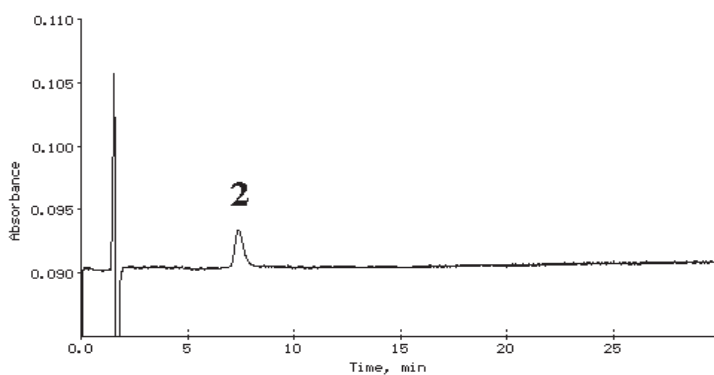


Рис. 2. Хроматограма розчину порівняння 1 (еквівалент 0,1 % невідомої домішки):
2 – 3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіооцтова кислота (час утримування – близько 7 хв, $k' = 3,4$)

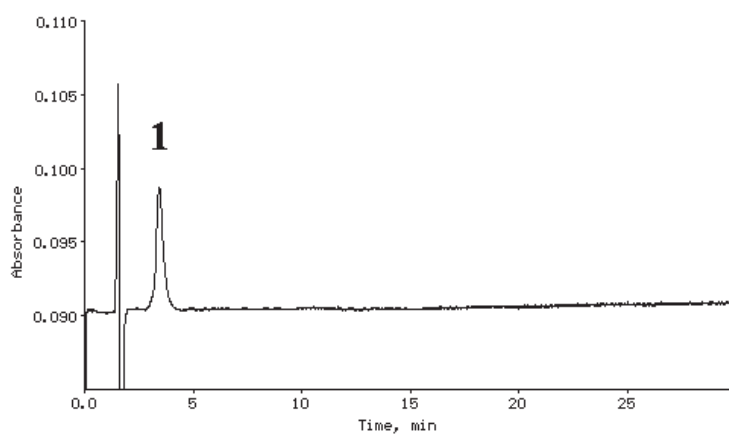


Рис. 3. Хроматограма розчину порівняння 2 (0,5 % домішки 3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіону): **1** – 3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіон (час утримування – близько 3,8 хв, $k' = 1,4$)

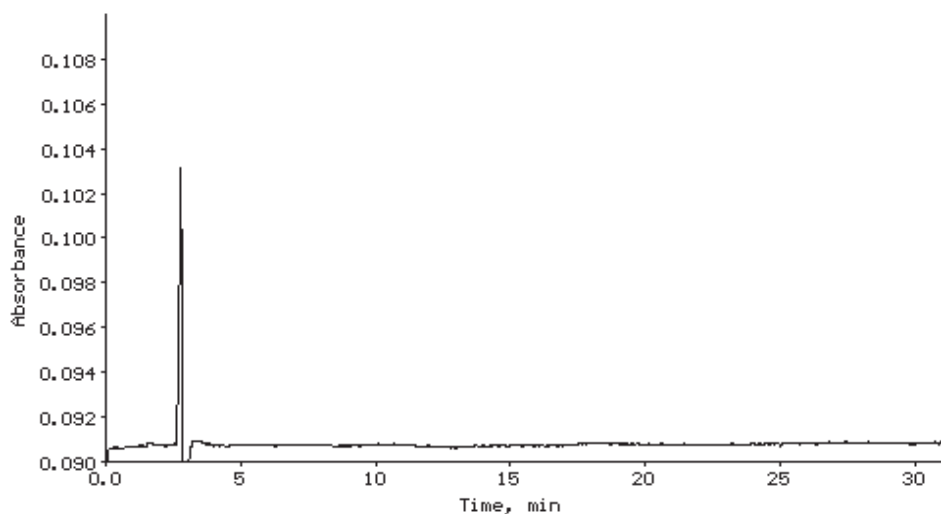


Рис. 4. Хроматограма суміші ацетонітрил – вода (1:1)

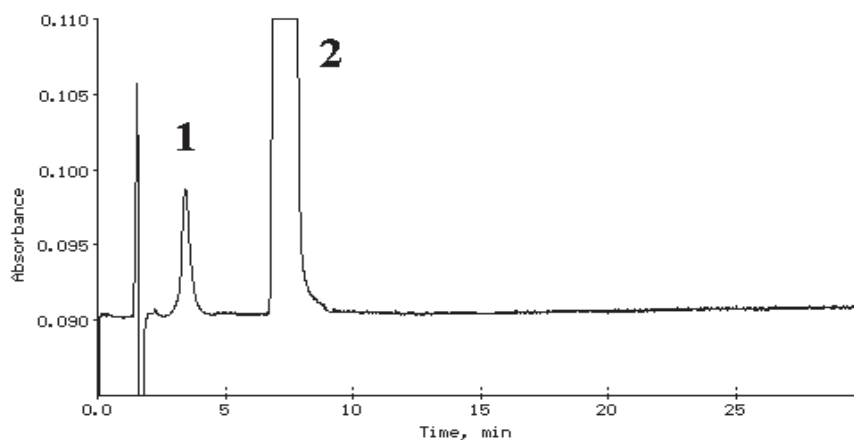


Рис. 5. Хроматограма розчину для перевірки придатності хроматографічної системи: 1 – 3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіон; 2 – 3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіооцтова кислота ($R_s=5$)

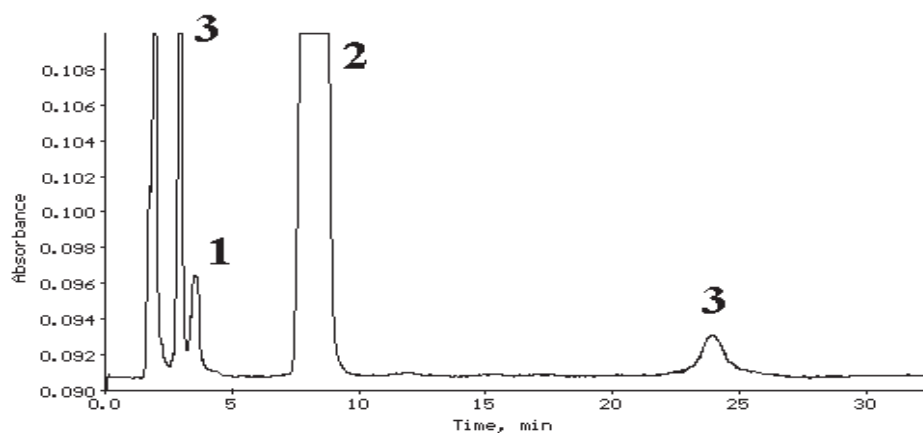


Рис. 6. Хроматограма випробовуваного розчину субстанції після опромінювання УФ-світлом: 1 – 3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіон; 2 – 3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіооцтова кислота; 3 – продукти розкладання

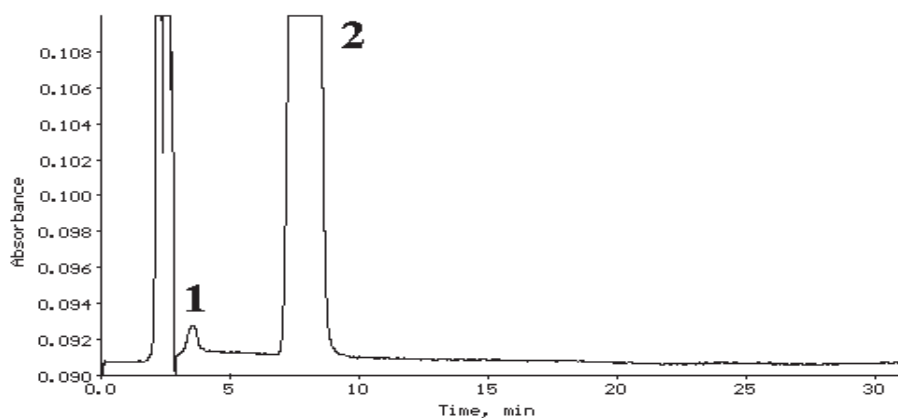


Рис. 7. Хромотаграма випробовуваного розчину субстанції після кислотного гідролізу:
1 – 3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіон; **2** – 3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіоцтова кислота

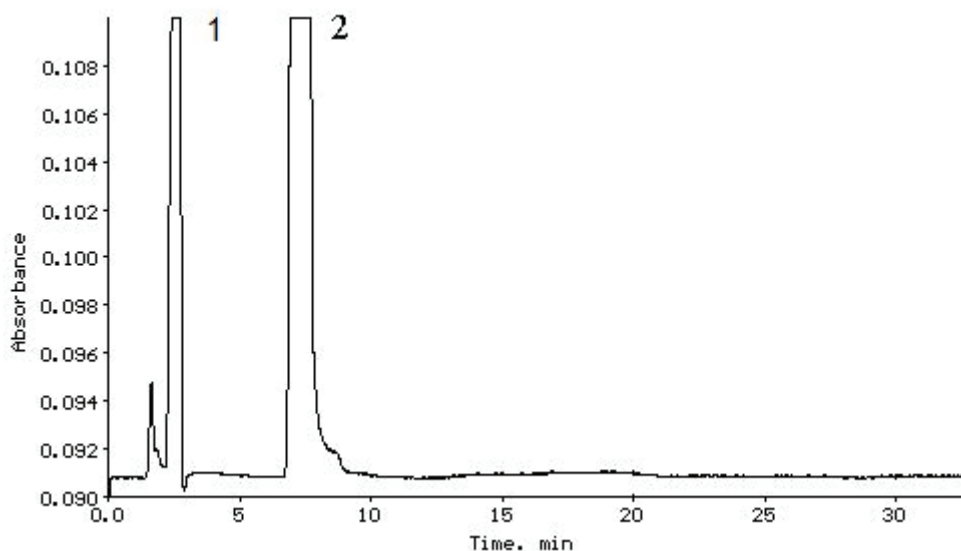


Рис. 8. Хромотаграма випробовуваного розчину субстанції після лужного гідролізу.
1 – 3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіон; **2** – 3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіоцтова кислота

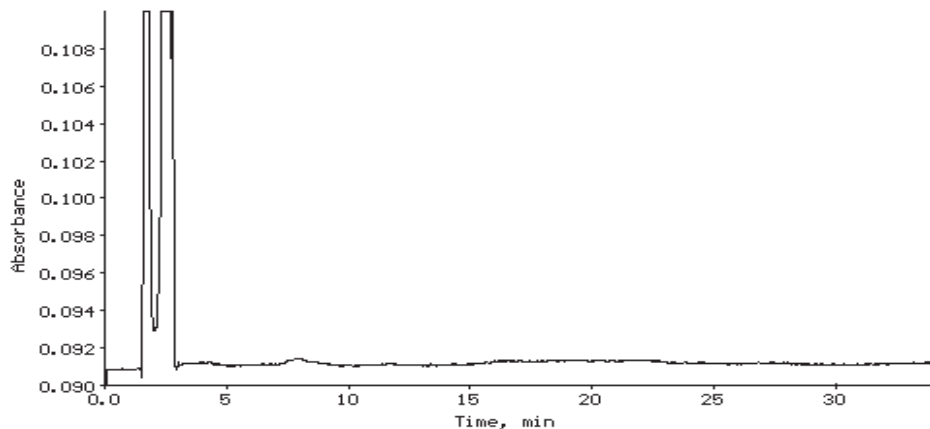


Рис. 9. Хромотаграма випробовуваного розчину субстанції після обробки водню перексидом (препарат практично повністю розклався)

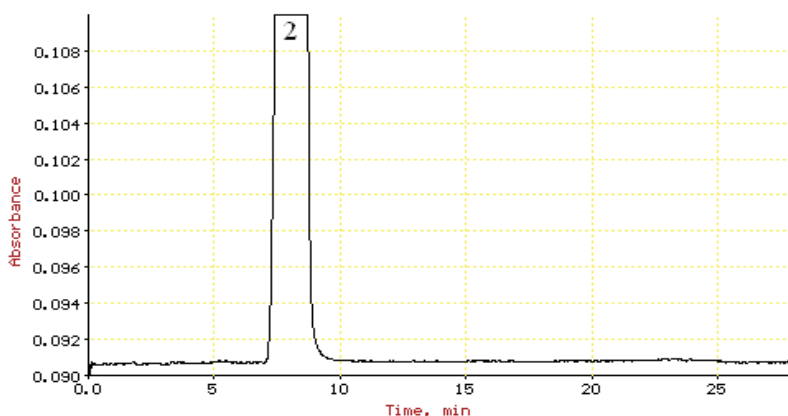


Рис. 10. Хроматограма випробовуваного розчину субстанції після термічної обробки

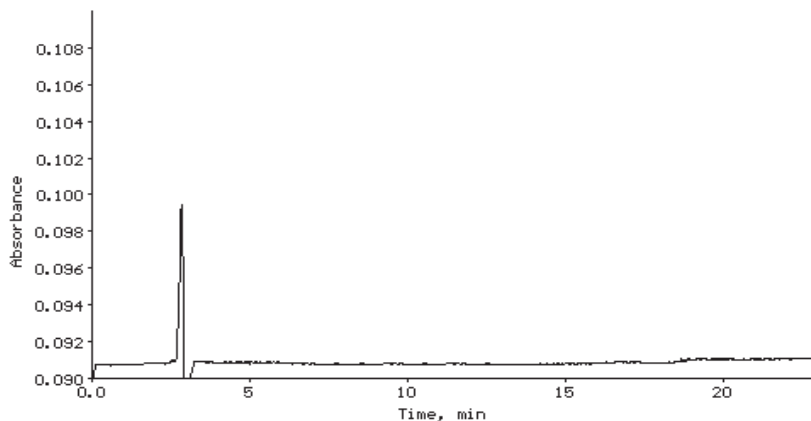


Рис. 11. Хроматограма розчину «плацебо» (для розчину для ін'єкцій)

Як випливає із одержаних хроматограм, лізиній достатньо сильно розкладається, особливо за окиснювальних способів розкладання (УФ-опромінювання та водню пероксид).

У нейтральних і слабокислих (до рН 4) водних розчинах субстанція стійка. У сильноокислих розчинах (рН 1 і менше) субстанція дещо розкладається з утворенням 3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіону (рис. 7).

Висновок

Методика визначення вмісту домішок у субстанції методом ВЕРХ є специфічною. Валідаційна характеристика «специфічність» відповідає встановленим критеріям прийнятності.

Межа виявлення

Оцінюється вміст домішок шляхом порівняння площ додаткових піків і площ піків лізинію 3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіооцтова кислота і 3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіону на хроматограмах розчинів порівняння. Відповідно межа виявлення (МВ) розраховується для лізинію 3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіооцтова кислота, оскільки за лізинієм оцінюють неідентифіковані домішки.

Критерії прийнятності: вимоги до значення МВ визначаються рівнянням:

$$MB \leq \max MB = 0,32 \cdot ImL.$$

Мінімальна верхня межа вмісту будь-якої індивідуальної домішки (ImL) становить 0,1 %. Тобто, МВ має бути менше за $0,32 \cdot 0,1 \% = 0,032 \%$.

Для визначення МВ було використано підхід, заснований на співвідношенні сигнал/шум (S/N). При цьому за МВ може бути прийнята концентрація 3-метил-1,2,4-

тріазоліл-5-тіоцтової кислоти, відповідна амплітуді (висоті) піка, що у три рази перевищує амплітуду (висоту) шуму на хроматограмах:

$$MB = S \geq 3 \times N.$$

Оцінка методики

На рис. 12 представлено хроматограму розчину порівняння лізинію у масштабі, що дає змогу оцінити рівень шуму.

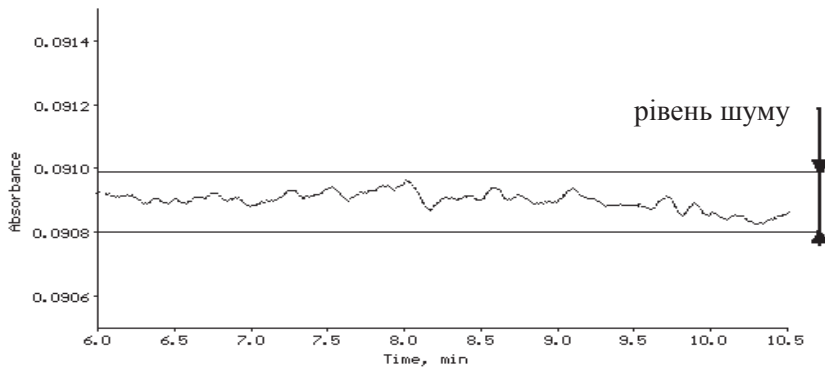


Рис. 12. Хроматограма розчину порівняння у масштабі, що показує рівень шуму

Величина аналітичного сигналу – висота піка на хроматограмі розчину порівняння 1 (рис. 2) – дорівнює 0,004 і відповідає 0,1 % домішки.

В умовах проведення випробування максимальна амплітуда шумових хвиль дорівнювала 0,0002 (рис. 12). Отримуємо: $S = 0,0002 \cdot 3 = 0,0006$, що відповідає близько 0,015 %.

Таким чином, МВ для домішок становить близько 0,015 % від номінального вмісту лізинію у субстанції. Виходячи з рівняння:

$$0,015 \% < \max MB = 0,32 \cdot ImL = 0,32 \cdot 0,1 \% = 0,032 \%,$$

можна зробити висновок про коректність методики ВЕРХ-визначення граничного вмісту домішок, оскільки така валідаційна характеристика як межа виявлення відповідає встановленому критерію прийнятності.

В и с н о в о к

Методика визначення вмісту домішок у субстанції методом ВЕРХ є коректною, оскільки валідаційна характеристика «межа виявлення» відповідає встановленому критерію прийнятності.

Нижче наведено хроматограми субстанції (рис. 13) і двох серій розчину лізинію для ін'єкцій, одержані при дослідженні їх чистоти (рис. 14, 15).

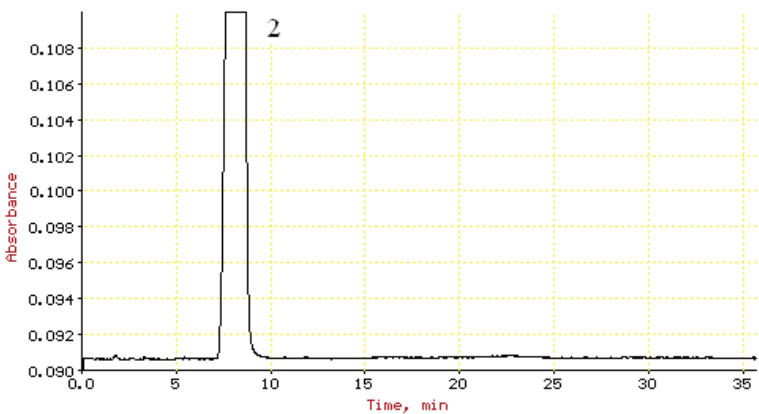


Рис. 13. Хроматограма субстанції:
2 – лізиній

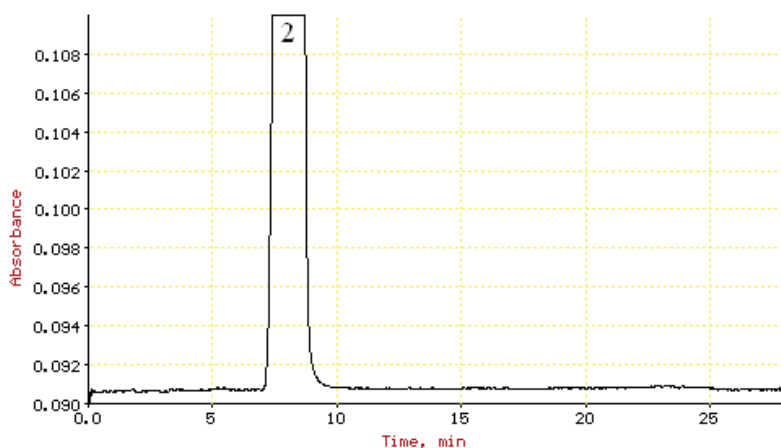


Рис. 14. Хроматограма 2,5 % розчину лізинію для ін'єкцій (стерилізація при температурі 120 °С протягом 15 хв)

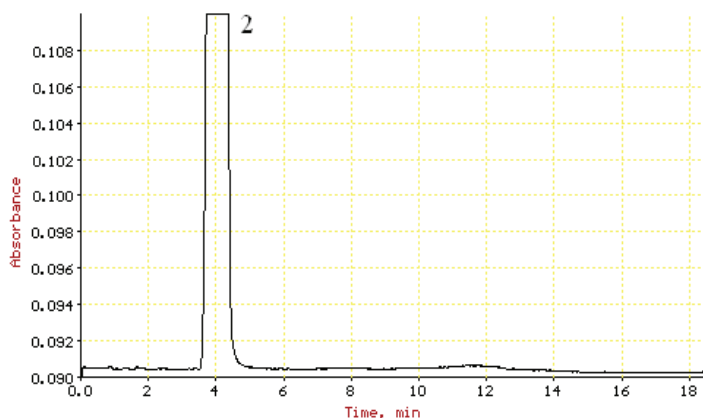


Рис. 15. Хроматограма 2,5 % розчину лізинію для ін'єкцій (стерильна фільтрація)

В и с н о в о к

Як впливає з представлених хроматограм, субстанція і 2,5 % розчини лізинію для ін'єкцій (стерильна фільтрація та стерилізація при температурі 120 °С протягом 15 хв) не містять додаткових домішок.

Методика кількісного визначення вмісту лізинію у 2,5% розчині для ін'єкцій

Приготування випробовуваного розчину. 2.0 мл розчину препарату поміщають у мірну колбу місткістю 50 мл, доводять об'єм розчину рухомою фазою до позначки та перемішують.

Розчин СЗ 3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіооцтової кислоти. Близько 0,250 г СЗ 3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіооцтової кислоти поміщають у мірну колбу місткістю 50 мл, додають 2 мл аміаку розчину розведеного, перемішують до розчинення, доводять об'єм розчину водою до позначки та знову перемішують. 5,0 мл одержаного розчину поміщають у мірну колбу місткістю 50 мл, доводять об'єм розчину рухомою фазою до позначки та перемішують.

Приготування буферного розчину. У мірну колбу місткістю 1000 мл поміщають 0,01 г натрію октансульфонату, розчиняють у 800 мл води, доводять

об'єм розчину водою до позначки та перемішують. Доводять рН одержаного розчину фосфорною кислотою концентрованою до 2,2 (потенціометрично, ГФУ 2.2.3).

По 10 мкл випробовуваного розчину та розчину СЗ 3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіооцтової кислоти хроматографують на рідинному хроматографі за таких умов:

- колонка «Resolv C18», розміром 300 x 4,6 мм, заповнена сорбентом із розміром частинок 5 мкм або аналогічна, для якої виконуються вимоги випробування «Перевірка придатності хроматографічної системи»;

- рухома фаза: ацетонітрил – буферний розчин (20:980), дегазована будь-яким зручним способом;

- швидкість рухомої фази 1,0 мл/хв;

- температура колонки 30 °С;

- детектування за довжини хвилі 254 нм.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо:

- 1) ефективність хроматографічної системи, розрахована за піком 3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіооцтової кислоти становить не менше ніж 2000 теоретичних тарілок (ГФУ 2.2.46);

- 2) відносне стандартне відхилення, розраховане для площ піків 3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіооцтової кислоти, має бути: 0,51 % – для 2 паралельних визначень, 1,34 % – для 3 паралельних визначень, 1,92 % – для 4 паралельних визначень;

- 3) коефіцієнт симетрії піка 3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіооцтової кислоти має становити не більше ніж 1,7.

Вміст лізинію у препараті (у міліграмах на мілілітр) обчислюють за формулою:

$$\frac{S \times m_o \times 5 \times 50 \times 319}{S_o \times 50 \times 50 \times 2 \times 173} = \frac{S \times m_o \times 0.09219}{S_o},$$

де: S – середнє значення площ піків 3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіооцтової кислоти, обчислене із хроматограм випробовуваного розчину;

S_o – середнє значення площ піків 3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіооцтової кислоти, обчислене із хроматограм розчину СЗ 3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіооцтової кислоти;

m_o – маса наважки 3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіооцтової кислоти, у грамах;

173 – молекулярна маса 3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіооцтової кислоти;

319 – молекулярна маса лізинію.

Вміст лізинію в 1 мл препарату має бути від 0,0225 г до 0,0275 г (табл. 4).

Валідація методики

Валідацію методики кількісного визначення лізинію у розчині для ін'єкцій проведено відповідно до вимог ICH із валідації методик ВЕРХ [International Conference of Harmonization, Validation of Analytical procedures: Text and Methodology Q2(R1). www.ich.org] і ДФУ.

Селективність (специфічність)

Селективність методики, тобто її здатність відокремлювати домішки від визначуваної речовини, було наведено вище.

Лінійність, межа кількісного визначення

Для визначення лінійності методики, межі кількісного визначення та межі виявлення було приготовано та проаналізовано 5 розчинів 3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-

тіооцтової кислоти. Із одержаних даних (табл. 1) було розраховано параметри рівняння лінійної регресії, коефіцієнт кореляції та межі кількісного визначення та виявлення.

Т а б л и ц я 1
Залежність площі піка від концентрації лізинію

Концентрація 3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіооцтової кислоти, мг/мл	Площа піка 3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіооцтової кислоти
0,1004	754607
0,1004	759309
0,1004	758809
0,1004	765542
0,3011	2335117
0,3011	2325624
0,3011	2308950
0,3011	2316352
0,3011	2286942
0,5019	3773674
0,5019	3757022
0,5019	3756658
0,5019	3679538
0,5019	3710058
0,7026	5334733
0,7026	5325834
0,7026	5305216
0,7026	5277725
0,7026	5261872
1,0038	7483709
1,0038	7441802
1,0038	7425792
1,0038	7398538
1,0038	7365261

На рис. 16 наведено графік лінійної залежності площі піка від концентрації 3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіооцтової кислоти, параметри рівняння лінійної залежності та коефіцієнт кореляції.

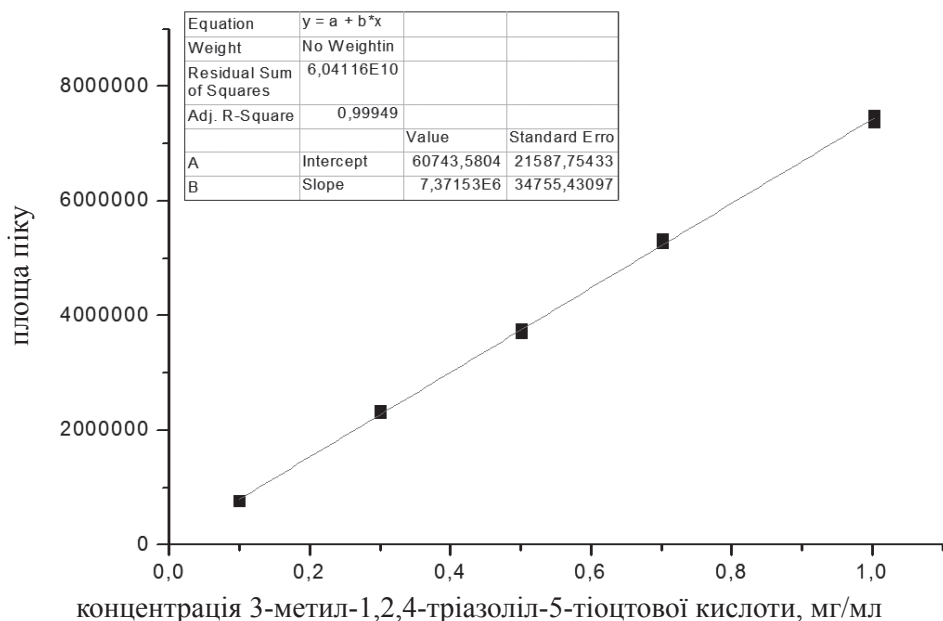


Рис. 16. Графік лінійної залежності площі піка від концентрації 3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіооцтової кислоти

Межа кількісного визначення становить 0,029 мг/мл.
 Межа виявлення становить 0,0097 мг/мл.

Правильність

Правильність методики було перевірено методом «введено–знайдено». Для цього було приготовано 3 розчини стандартного зразка з різною концентрацією 3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіооцтової кислоти. Кожен розчин було проаналізовано 5 разів. Результати визначення (середні значення із п’яти паралельних визначень) наведено в табл. 2.

Т а б л и ц я 2
Результати визначення правильності методики методом «введено-знайдено»

Введено, мг/мл	Знайдено, мг/мл	%
0,1004	0,1002	99,8
	0,1004	100,0
	0,1003	99,9
	0,00996	99,2
	0,1002	99,8
Середнє, RSR %		99,7; 0,4%
0,5019	0,5034	100,3
	0,5024	100,1
	0,5033	100,3
	0,5023	100,1
	0,5024	100,1
Середнє, RSR %		100,2; 0,1%
1,0038	1,0038	100,0
	1,0078	100,4
	1,0068	100,3
	1,0018	99,8
	1,0028	99,9
Середнє, RSR %		100,1; 0,3%

Точність і відтворюваність

Для визначення точності методу кількісного визначення хроматографували 5 разів розчин препарату. За одержаними даними розраховували кількість 3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіооцтової кислоти.

Для визначення відтворюваності методики протягом трьох діб готували й аналізували розчини 3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіооцтової кислоти, розраховуючи їх вміст від теоретичного. Результати наведено в табл. 3.

Т а б л и ц я 3
Точність і відтворюваність методики

Теоретична концентрація, мг/мл	Точність (як збіжність) середнє % + RSD %	Точність (як відтворюваність)			
		відтворюваність % + RSD %			Середнє % + RSD %
		доба 1	доба 2	доба 3	
0,1004	99,89±0,09	99,9±0,4	99,6±0,3	99,9±0,3	99,8±0,2
0,5019	100,20±0,12	100,0±0,1	100,14±0,08	100,4±0,4	100,2±0,2
1,0038	100,1±0,3	99,9±0,4	100,1±0,3	100,5±0,2	100,2±0,2

На рис. 17, 18 наведено хроматограми розчину СЗ 3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіооцтової кислоти та випробовуваного розчину препарату.

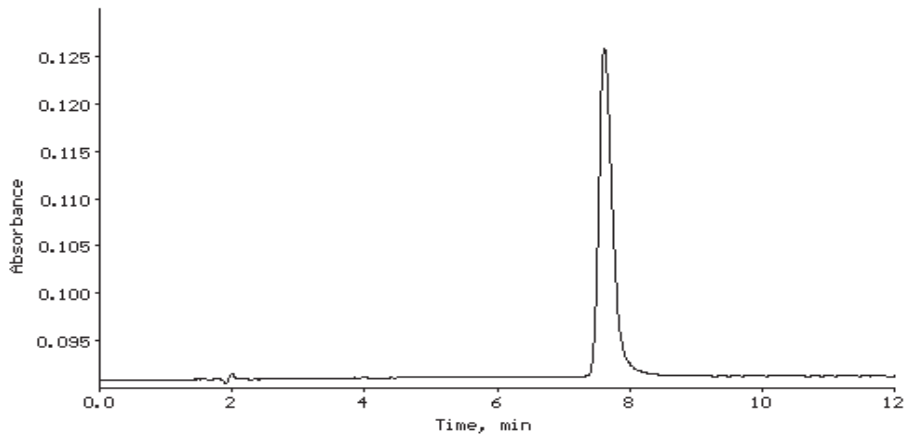


Рис. 17. Хроматограма розчину СЗ 3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіооцтової кислоти

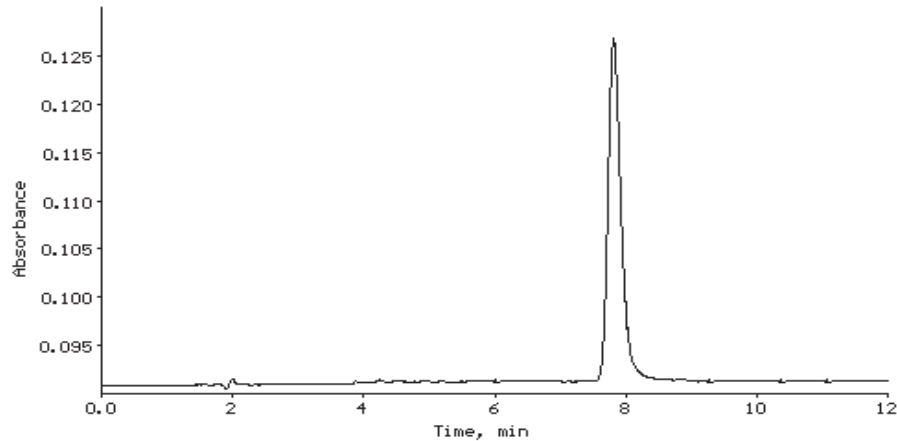


Рис. 18. Хроматограма випробовуваного розчину препарату

Т а б л и ц я 4

Результати кількісного визначення вмісту діючої речовини у 2,5 % розчині лізинію для ін'єкцій

Наважка кислоти	Площа піка		Площа піка	Кількість лізинію в 1 мл препарату (0,0225-0,0275) г
0,2520 г	3873208	Препарат. Стерильна фільтрація	4133998	0,0246
у 50 мл	3905917	2 мл в 50 мл	4227066	0,0251
5 мл у 50 мл	3913770		4155580	0,0247
Чистота 99,58 %	3896461		4113740	0,0245
	3869576		4194724	0,0249
	3891786			0,0248
		Препарат. Стерилізація при температурі 120 °С	4249370	0,0253
		2 мл в 50 мл	4291692	0,0255
			4230508	0,0251
			4138316	0,0246
			4190558	0,0249
				0,0251

В и с н о в к и

1. Розроблено та валідовано методику ВЕРХ для визначення критичних параметрів вмісту технологічних домішок у новій вітчизняній субстанції лізинію і проведено визначення її стабільності у “стресових” умовах.

2. Розроблено методику ВЕРХ кількісного визначення лізинію у 2,5% розчині лізинію для ін'єкцій та показано можливість одержання стабільного розчину із застосуванням стерилізації при температурі 120 °С та методом стерильної фільтрації.

3. Розроблені методики було використано для фармацевтичної розробки на препарат «Лізиній».

1. Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики / Зб. наукових статей, вип. VIII. – Вид-во ЗДМУ. – 255 с.

2. Мазур И.А., Волошин Н.А., Чекман И.С. и др. // Тиотриазолин. Фармакологические аспекты и клиническое применение// Львов: Наутилус, 2005. – 144 с.

3. Георгиевский Г.В. Физико-химические методики контроля качества тиотриазолина и стандартизация созданных на его основе лекарственных форм : дисс. на соиск. уч. степени канд. фармацевт. наук / Г.В.Георгиевский. – Харьков, 1995. – 135 с.

4. Георгиевский Г.В., Хованская Н.П., Гризодуб А.И. и др. Контроль качества лекарственных средств на основе тиотриазолина // Фармаком, 1995. – № 1, 2. – С. 28–41.

5. Георгиевский Г.В., Мазур И.А. Аналитическое обеспечение синтеза и создания готовых лекарственных форм производных 1,2,4-триазола //

8-ма українська конференція з аналітичної хімії з міжнародною участю / Тези конф. – Одеса. – 2008. – С. 178

6. Кучеренко Л.І., Георгієвський Г.В., Шаповалова Л.І. Розробка методів стандартизації нового лікарського препарату-кардіотрил.// Фармаком. – 2008. – С. 55–60.

7. Георгиевский Г.В. Разработка комплекса физико-химических методик,

обеспечивающих создание и контроль качества оригинальных отечественных препаратов – производных 1,2,4-триазола/ Запорізький медичний журнал. – 2011, № 1. – С. 58–70.

8. Кучеренко Л.І. Розробка технології і стандартизація таблетованих лікарських препаратів на основі похідних 1,2,4-триазолу: автореф. дис. на здобуття вченого ступеня д-ра фармац. наук / Л.І. Кучеренко. – Харків, 2010, 44 с.

9. Егоров А.А., Беленичев И.Ф., Мазур И.А., Георгиевский Г.В. и др. Состояние энергетического метаболизма при церебральной ишемии и его модуляция производными L-лизина/Український наук.-практ. молодіжний журнал. – 2011, Спец. випус. – С. 49–50.

10. Патент № 86668 України (2009) Лізиній 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетат, що проявляє нейропротекторну, ноотропну, кардіопротекторну, ендотекторну. Протиішемичну, антиоксидантну, протизапальну, протигіпоксичну дії та є малотоксичним/ Мазур І.А., Беленічев І.Ф., Колесник Ю.М., Абрамов А.В., Кучеренко Л.І., Волошин М.Ан., Чекман І.С., Мамчур В.І., Горчакова Н.А., Георгієвський Г.В., Грошовий Т.А./ Заявник і патентовласник ТОВ «НВО ФАРМАТРОН». Заявлено 25.02.2009. Опубл. 12.05.2009, Бюл. № 9.

11. ICH Topic Q 8 (R 2). – Part I. – Pharmaceutical Development

(EMA/CHMP/167068/2004 Note for Guidance on Pharmaceutical Development.

12. CPMP/ICH/367/96 (ICH Topic Q6A). – Note for Guidance Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances.

13. Настанова 42-3.2:2004. – Настанови з якості. Лікарські засоби. Специфікації: контрольні випробування та критерії прийнятності / В.Георгієвський, М.Ляпунов, О.Безугла та ін. – К., МОЗ України, 2004. – 38 с.

14. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 3A: Quality Guidelines. – Guideline 3AQ11a: Specifications and Control Tests on the Finished Product.

15. ICH Topic Q 8. – Part II. – Annex Pharmaceutical Development

(EMA/CHMP/167068/2004 Annex to Note for Guidance on Pharmaceutical Development.

16. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011. – Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9) / М.Ляпунов, О.Безугла, О.Соловйов та ін. – К., МОЗ України, 2011. – 30 с.

Надійшла до редакції 17.01.2012.

Г. В. Георгиевский

МЕТОДИКИ ОЦЕНКИ КРИТИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКЕ СУБСТАНЦИИ ЛИЗИНИЙ-3-МЕТИЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛИЛ-5-ТИОАЦЕТАТА И 2,5% РАСТВОРА ЛИЗИНИИ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

Ключевые слова: критические показатели качества, фармацевтическая разработка, высокоэффективная жидкостная хроматография, валидация, лизиний-3-метил-1,2,4-триазол-5-тиоацетат (лизиний)

Разработаны и валидированы методики определения критических показателей качества новой оригинальной субстанции лизиний-3-метил-1,2,4-триазол-5-тиоацетат (лизиний) и его 2,5 % раствора для инъекций. Методика позволяет контролировать качество молекулы по допускам технологических примесей и изучать ста-

бильность субстанции по установлению критических параметров содержания продуктов распада в «стрессовых» условиях.

Предложена и провалидирована методика количественного определения 2,5 % раствора лизиния для инъекций и показана возможность изготовления ампул с применением стерилизации при температуре 120 °С и методом стерильной фильтрации.

Разработанные методики были использованы для Фармацевтической разработки на препарат лизиний.

G. V. Georgievskiy

ASSESSMENT PROCEDURES OF QUALITY CRITICAL PARAMETERS IN THE PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT OF THE SUBSTANCE DESIGNATED LYSINIY OR LYSINE-3-METHYL-1,2,4-TRIAZOLYL-5-THIOACETATE AND 2.5 % INJECTION THEREOF

Key words: quality critical parameters, pharmaceutical development, high performance liquid chromatography (HPLC), validation, lysine-3-methyl-1,2,4-triazolyl-5-thioacetate (hereinafter referred to as lysiniy)

The procedures for determination of quality critical parameters for the novel original substance of lysine-3-methyl-1,2,4-triazolyl-5-thioacetate (lysiniy) and its 2.5 % injection have been developed and validated. The procedure enables both to monitor quality of a molecule by allowable limits for process-related impurities and to study the stability of the substance by identifying critical parameters of decomposition products content under stress conditions.

A method of quantification of 2.5 % lysiniy injection was proposed and validated and capability to manufacture ampoules using sterilization by sterile filtration processes at 120 °C was shown.

The procedures proposed were used for the pharmaceutical development of “lysiniy” preparation.

СИНТЕЗ ^{14}C -ЕТОКСОЗЕПАМУ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ЙОГО ОСНОВНИХ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ТА РАДІОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ

Ключові слова: радіоактивно мічені сполуки, похідні 1,4-бенздіазепіну, ^{14}C -етоксозепам

Використання мічених радіоактивними ізотопами препаратів є одним з найзручніших методів вивчення їх біокінетики. Застосування цих препаратів дозволяє визначати концентрацію в органах та тканинах тварин, вивчати шляхи біотрансформації при реєстрації та ідентифікації метаболітів і здійснювати матеріальний баланс речовини, при вивченні процесів екскреції. Для отримання радіоактивно мічених аналогів вихідних сполук зазвичай використовують ізотопи з довгим періодом існування (^{14}C , ^3H та ^{35}S , ^{125}I для протеїнової мітки), кількість, шляхи та місця введення яких до молекули визначаються метою подальших біокінетичних досліджень.

У випадку похідних 1,4-бенздіазепіну розроблено декілька підходів щодо синтезу мічених сполук із радіоактивною міткою у різних положеннях молекули, які найчастіше використовують для введення ізотопів ^{14}C або ^3H .

Головними методами отримання 1,4-бенздіазепінів є конденсація ароматичних компонентів з різними похідними α -амінокислот. У зв'язку з цим існує декілька шляхів синтезу похідних 1,4-бенздіазепіну, які полягають у введенні в реакцію проміжних речовин: мічених похідних амінокетонів або похідних гліцину. Перший шлях дозволяє отримати сполуку з міткою у положенні 5 гетерокільця або ^{14}C , ^3H в структурі радикалів (феніл, *o*-хлорфеніл) та полягає у конденсації *пара*-заміщеного аніліну з бензоїлхлоридом у присутності хлористого цинку з наступним гідролізом проміжного продукту [1]. Другий шлях синтезу включає використання проміжних речовин, при введенні у реакцію мічених похідних гліцину (галогенангідридів, гідрохлориду етилового естеру гліцину тощо [2]), що дозволяє отримати мічені сполуки у положеннях 2 чи 3 гетерокільця похідних 1,4-бенздіазепінів.

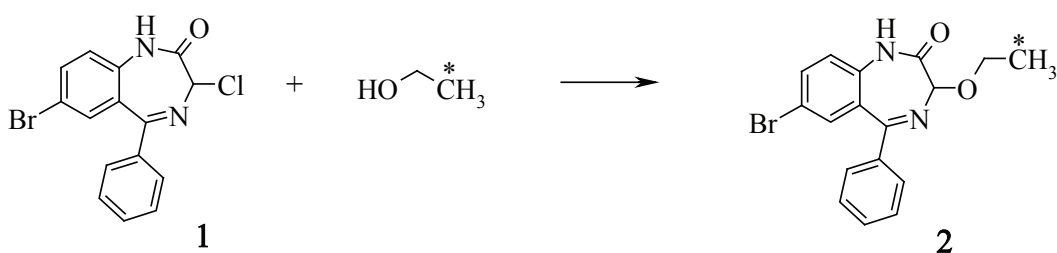
Третім шляхом включення радіоактивного ізотопу у молекулу 1,4-бенздіазепіну є приєднання мічених фрагментів (метил, ацетил) до структури сполуки вже після конденсації діазепінового циклу [3]. Також можливе введення ізотопу ^3H безпосередньо у молекулу 1,4-бенздіазепіну [4, 5], що здійснюється реакціями ізотопного обміну гетерогенного каталітичного ізотопного обміну у системі $^3\text{H}_2\text{O}$: диметилсульфоксид (1:1) та дозволяє отримати питому радіоактивність сполуки понад 100 Ки/моль.

Метою даної роботи є синтез, ідентифікація, та визначення радіохімічних характеристик 3-етокси-7-бром-5-феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону.

Експериментальна частина

Синтетична частина

$2[^{14}\text{C}]$ -7-бром-5-феніл-3-етокси-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-он синтезований взаємодією 7-бром-5-феніл-3-хлор-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону (**1**) з $2[^{14}\text{C}]$ - етиловим спиртом:



У плоскодонну колбу на 100 см³ із хлоркальцієвою трубкою вносять 0,5 г (0,00143 моль) 7-бром-5-феніл-3-хлор-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону (**1**) у 20 см³ сухого хлороформу, при інтенсивному перемішуванні додають 50 см³ сухого хлороформу, у якому міститься 0,13 см³ (0,00286 моль) 2[¹⁴С]-етилового спирту (загальна активність 200 МБк). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі 24 ч, потім промивають водою (4×20 см³). Органічну фазу відділяють та упарюють у роторному випарювачі при зниженому тиску, отриманий залишок кристалізують із етанолу. Вихід 2[¹⁴С] 3-етокси-7-бром-5-феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону (**2**) 0,43 г (83,7 %), T_{пл.} = 218- 222 °С, EI-MS m/z 358 [M⁺].

Радіохімічні характеристики сполуки

Для визначення питомої радіоактивності точну наважку ¹⁴С-етоксозепаму (5–7 мг) розчиняли в етанолі 95 %, кількісно переносили до мірної колби на 50 см³ та доводили етанолом до мітки. Певні об'єми отриманого розчину (0,1–1,0 см³) переносили до сцинтиляційних флаконів, додавали 10 см³ ксилільно-спиртового сцинтилятора та визначали вміст радіоактивності на рідинному сцинтиляційному фотометрі TRI CARB Canberra PACKARD 2700. Питому активність зразку (в Кю/моль або Бк/моль) розраховували за формулою:

$$PP(Kю) = \frac{\left(\frac{aV}{mV_{al}} M \right)}{2.22 \cdot 10^9},$$

де: *PP(Kю)* – питома радіоактивність (Кю/моль); *a* – активність зразка (імп/хв); *m* – маса наважки зразку, мг; *V* – об'єм колби, см³; *V_{al}* – об'єм аліквоти, см³; *M* – молярна маса етоксозепаму (359,23 мг/ммоль), 2,22·10⁹ – активність 1 мКю.

Питому активність зразку в Бк визначали за формулою:

$$PP(Бк) = \frac{aMV}{mV_{al} 60} 10^3,$$

де: *PP(Бк)* – питома радіоактивність (Бк/моль); *a* – активність зразка, (імп/хв); *m* – маса наважки зразку, мг; *V* – об'єм колби, см³; *V_{al}* – об'єм аліквоти, см³; *M* – молярна маса етоксозепаму (359,23 мг/ммоль).

Визначення радіохроматографічної чистоти отриманого зразку проводили методом тонкошарової препаративної радіохроматографії. Для цього на лінію старту (на 5 см від краю хроматографічної пластини Sorbfil) наносили спиртовий розчин ¹⁴С-етоксозепаму. У якості стандартної сполуки використовували немічений етоксозепам (R_f=0,53). Попередньо проводили хроматографування у чотирьох-хлористому вуглеці до нижнього краю пластини, який відрізали після хроматографування на відстані 1,5 см від лінії старту. Після цього проводили хроматографування у системі ацетонітрил:бензол:гексан:метанол (15:25:5:1). Пластину висушували струмом теплого повітря та проявляли в УФ-світлі, розрізали на зони з визначеним R_f, поміщали у сцинтиляційні флакони, заливали 10 см³ ксилільно-

спиртового сцинтилятора та визначали вміст радіоактивності на рідинному сцинтиляційному фотометрі TRI CARB Canberra PACKARD 2700. Вміст радіоактивності (у % від загальної кількості на радіохроматограмі) та радіохроматографічну чистоту зразку розраховували за формулою:

$$PX = \frac{a_i - a_{bg}}{\sum (a - a_{bg})} 100\% ,$$

де: PX – радіохроматографічна чистота (відсоток вмісту радіоактивного матеріалу у кожній фракції); a_i – активність кожної окремої фракції, імп/хв; a_{bg} – активність фону, імп/хв.

Отримані дані оброблені за допомогою статистичного пакету програм MS Excel.

Обговорення результатів

Введення радіоактивної мітки (^{14}C) у молекулу етоксоzepаму було здійснено за допомогою ^{14}C -етилового спирту шляхом конденсації 7-бром-5-феніл-3-хлор-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону, що аналогічно введенню радіоактивно мічених замісників до сформованого скелету 1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону [6, 7].

Фізико-хімічні властивості отриманого зразку ^{14}C -етоксоzepаму відповідають аналогічним показникам нерадіоактивної сполуки:

$T_{\text{топл.}}$ 218–222 °С. В ІЧ спектрах, що записані у таблетках КВг реєструються смуги поглинання, що відповідають коливанням N-H зв'язку асоційованої амідної групи при 3173 cm^{-1} , ароматичних C – Н зв'язків при 3106 cm^{-1} , C=O зв'язку при 1702 cm^{-1} , та C=N зв'язку при 1604 cm^{-1} (рис. 1).

У спектрах ^1H -ЯМР в області 3,66–4,08 мд спостерігаються сигнали двох нееквівалентних протонів $\alpha\text{-CH}_2$ -групи у третьому положенні бенздіазепінового циклу (рис. 2). Імовірна причина нееквівалентності даних протонів полягає у впливу інверсії бенздіазепінового циклу на дані протони.

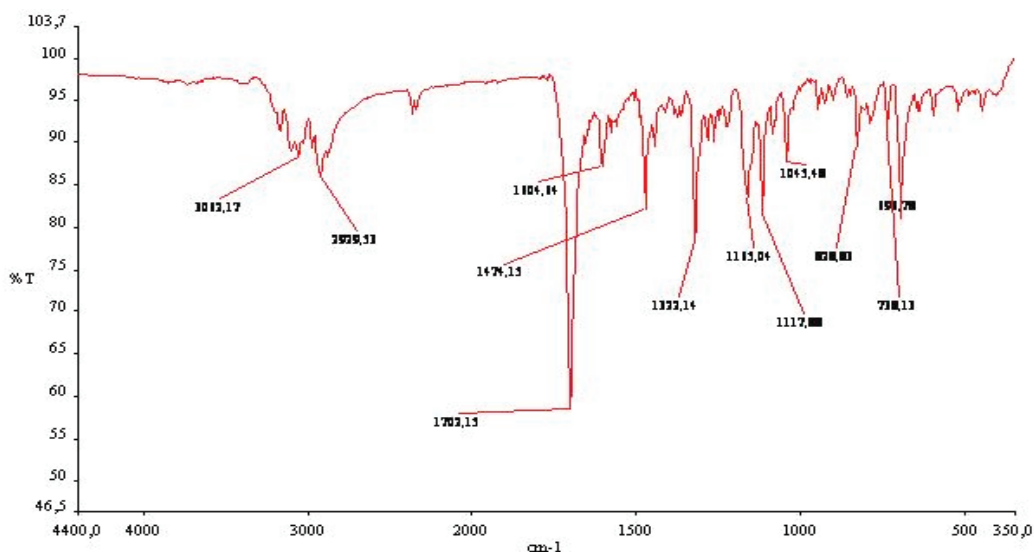


Рис. 1. ІЧ – спектр етоксоzepаму (у таблетках КВг)

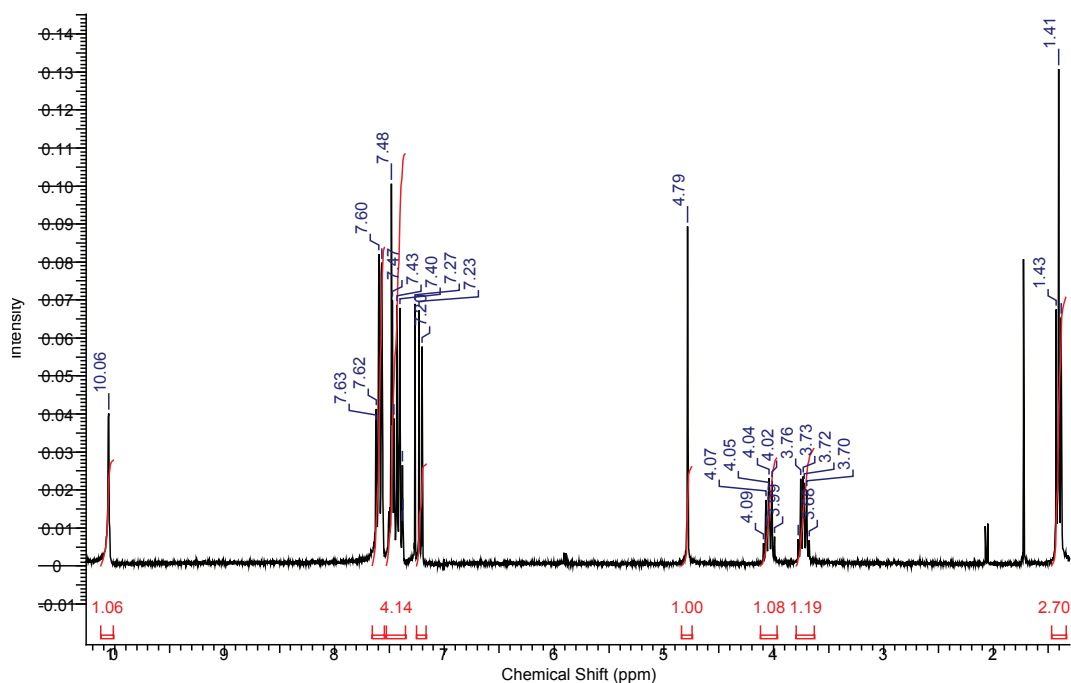
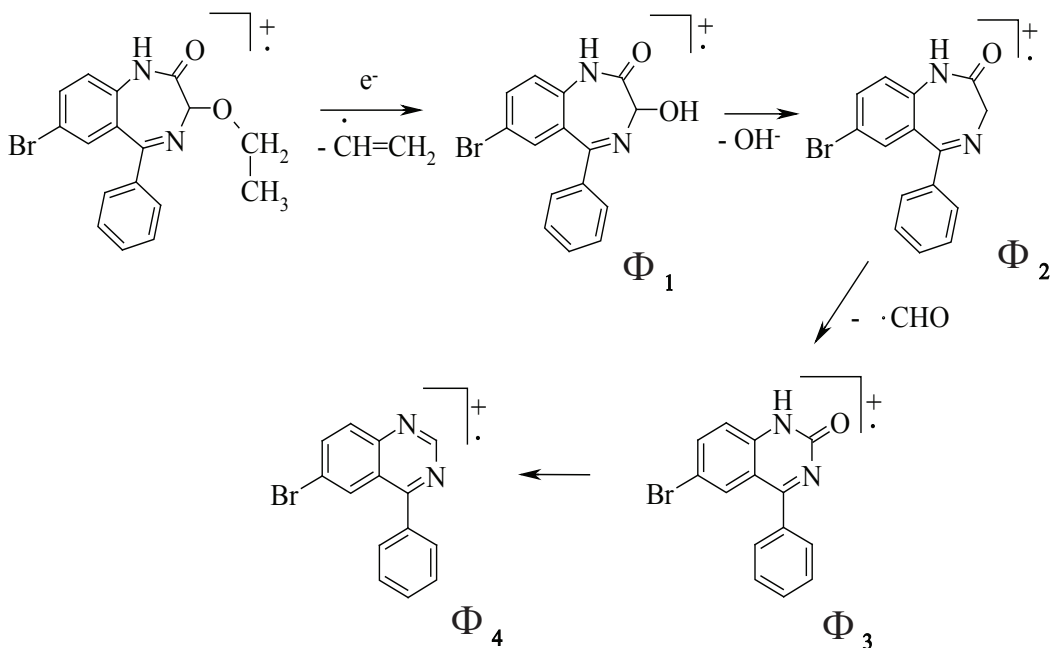


Рис. 2. ^1H -ЯМР-спектр етоксозепаму (CDCl_3 , 300 МГц)

У мас-спектрі 7-бром-5-феніл-3-етокси-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону, що отриманий за методом електронного удару, присутній малоінтенсивний пік молекулярного іону (рис 3) з EI-MS m/z 358 $[\text{M}^+]$.

Вірогідна схема фрагментації етоксозепаму охоплює стадії послідовного відщеплення етильного радикалу з міграцією протону на атом кисню (Φ_1), відщепленням гідроксильної групи (Φ_2), розщеплення бенздіазепінового циклу (Φ_3), яке викликане елімінацією CHO -радикалу, та утворення молекулярного іону хіназоліну Φ_4 за схемою:



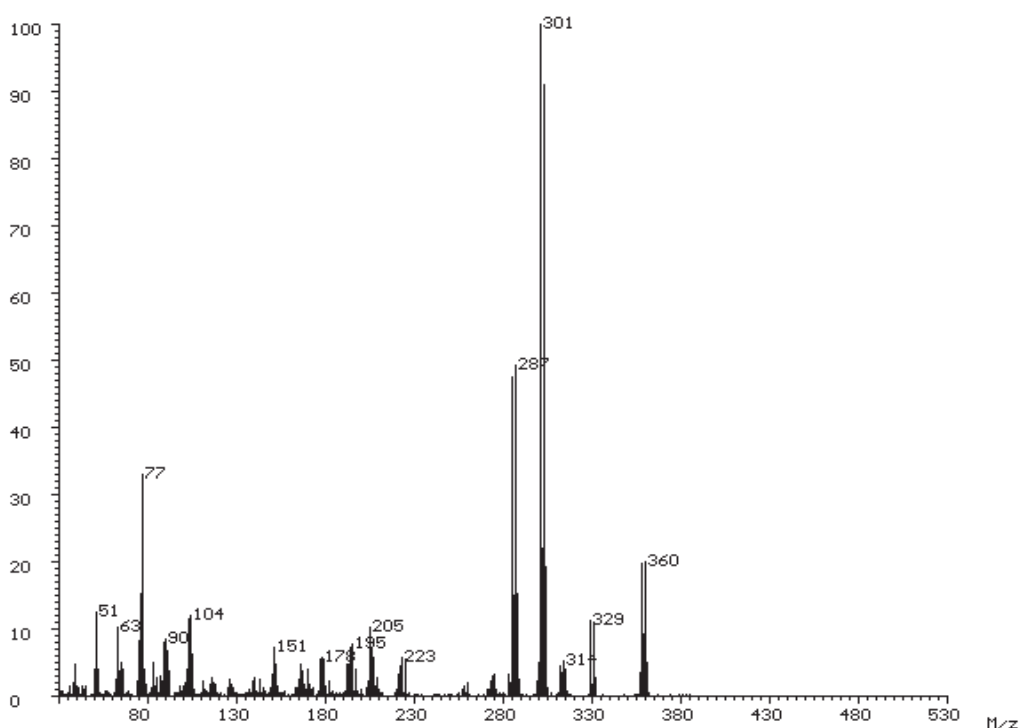


Рис. 3. Мас-спектр етоксоzepаму, що отриманий методом електронного удару.

Для визначення питомої активності отриманого зразку ^{14}C -етоксоzepаму готували розчин сполуки у етиловому спирту, різні об'єми якого (у перерахунку на речовину від 10 до 100 мкг, 10 паралелей) переносили до сцинтиляційних флаконів та визначали вміст радіоактивності у кожній пробі. З наведених даних помітно (табл. 1), що у вказаному діапазоні концентрацій радіоактивного матеріалу спостерігається лінійна кореляція між кількістю радіоактивного препарату та реєстрацією сцинтиляцій.

Т а б л и ц я

Визначення питомої активності зразку ^{14}C -етоксоzepаму

Внесено, мкг	Активність, імп/хв	Питома активність, Кю/моль
11,6	1477 ± 76	0,206
23,2	2815 ± 49	0,196
34,8	4236 ± 47	0,197
46,4	5593 ± 57	0,195
58	7096 ± 55	0,198
69,6	8619 ± 79	0,200
81,2	9815 ± 106	0,196
92,8	11109 ± 169	0,194
104,4	13001 ± 207	0,202
116	14356 ± 256	0,200
Середнє		$0,199 \pm 0,001$

Відсутність гасіння та висока ефективність рахунку дозволяють лінійно визначати вміст речовини у пробах. Питома активність зразку складає $0,199 \pm 0,001$ Кю/моль (0,7 МБк/моль), що є достатньою для проведення досліджень з фармакокінетики на тваринах.

Для визначення радіохроматографічної чистоти зразок ^{14}C -етоксоzepаму хрома-

тографували в умовах майбутніх умов хроматографування екстрактів з біологічного матеріалу. Попереднє хроматографування у чотирьоххлористому вуглеці у такому випадку необхідно для видалення коекстрактивних речовин (пігменти, ліпіди тощо), що можуть погіршувати розділення сполуки та її можливих метаболітів. У випадку вихідної сполуки це необхідно для визначення її можливої рухомості з коекстрактивними речовинами.

Радіохроматограма зразку ^{14}C -етоксозепаму (рис. 4) містить лише один пік радіоактивності, R_f якого відповідає нерадіоактивній речовині, а відносна кількість якого складає 96,2 % від загальної кількості радіоактивного матеріалу на хроматограмі.

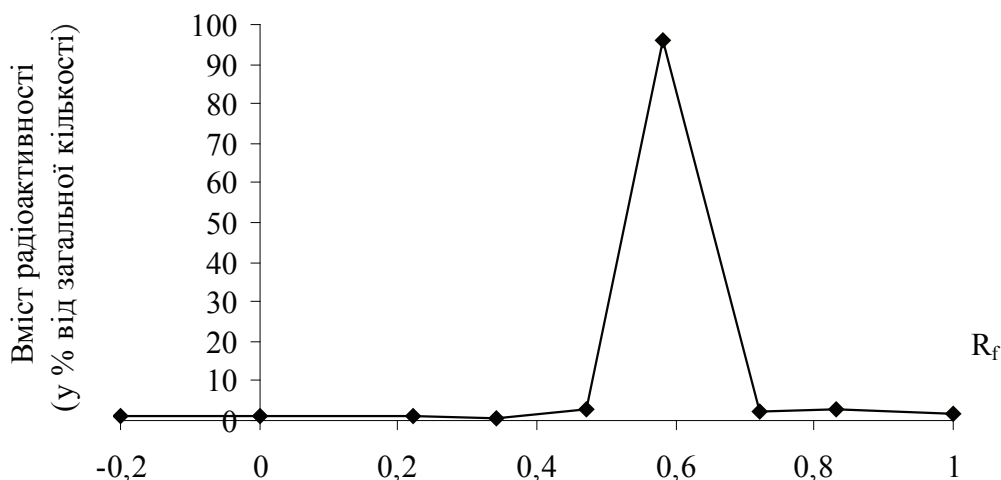


Рис. 4. Радіохроматограма зразку ^{14}C -етоксозепаму

Інші фракції, включаючи частину радіохроматограми, що оброблена чотирьоххлористим вуглецем, не містять значної кількості радіоактивних продуктів, що свідчить про високу радіохроматографічну чистоту отриманого зразку ^{14}C -етоксозепаму та відсутність його рухливості у неполярному елюенті (CCl_4), що є важливим у разі проведення фармакокінетичних досліджень.

В и с н о в к и

У роботі було синтезовано мічений зразок ^{14}C -етоксозепаму взаємодією 7-бром-5-феніл-3-хлор-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону з $2[^{14}\text{C}]$ - етиловим спиртом. За встановленими фізико-хімічними параметрами ($T_{\text{топл.}}$, ІЧ-, ^1H -ЯМР- та мас-спектри) отримана сполука, ідентична стандартному зразку. Визначені радіохроматографічні показники сполуки склали: питома активність сполуки $0,199 \pm 0,001$ Кю/моль ($0,7$ МБк/моль), та радіохроматографічна чистота – 96,2 %.

1. Головенко Н.Я., Жук О.В., Зиньковский В.Г. и др. Расчеты фармакокинетических параметров лекарственных средств (линейные частевые модели). Методические рекомендации. – Киев. – Авицена, 2003. – 20 с.

2. Головенко Н.Я., Зиньковский В.Г., Якубовская Л.Н. Синтез меченных радиоактивными изотопами производных 1,4-бенздиазепина и установление структуры их метаболитов // Укр. хим. журн. – 1999. – Т.65, №9. – С. 34-44.

3. Чадр Г. Радиоиммунологические методы. М.: Мир, 1981. – 246 с.

4. Созинов В.А., Руденко О.П., Головенко Н.Я. и др. Синтез и корреляция между строением и фармакологической активностью производных 1,3-дигидро-2Н-1,4-бенздиазепин-2-она. // Хим.-фарм. журн. – 1984. - №10. – С. 67 – 71.

5. Вешунова О.Н., Колиновская Г.Я., Таханаев А.А. и др. Введение тритиевой метки в алкалоиды методом гетерогенного каталитического обмена. В кн. Биологически активные соединения, меченные радиоактивными изотопами. М.: Медицина, 1985. – С. 14 – 15.

6. Головенко Н.Я, Преподобная Е.В. Фармако-токсикологическая характеристика гидазепама и его метаболитов. // Современные проблемы фармакологии и токсикологии. – 2007. – № 4. – С. 41 – 44.

7. Синтез ^{14}C -гідазепаму та його потенційних метаболітів. / М.Я.Головенко, В.І.Павловський, К.В.Преподобна, В.Б.Ларіонов, К.О.Семенішина // Ukrainica Bioorganica ACTA. – 2007. – С. 20 – 23.

Надійшла до редакції 21.12.2011.

V. I. Pavlovsky, E. A. Semenishina, V. B. Larionov, N. A. Zhukova

СИНТЕЗ ^{14}C -ЭТОКСОЗЕПАМА И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЕГО ОСНОВНЫХ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ И РАДИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

Ключевые слова: радиоактивно меченные соединения, производные 1,4-бенздиазепаина, ^{14}C -этоксозепам

Целью работы был синтез, идентификация и определение радиохимических характеристик 3-этокси-7-бром-5-фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-она.

Меченое изотопом ^{14}C соединение (^{14}C -этоксозепам) было получено взаимодействием 7-бром-5-фенил-3-хлор-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-она с $2[^{14}\text{C}]$ - этиловым спиртом. Его физико-химические показатели ($T_{\text{пл}}$, ИК-, ^1H -ЯМР- и масс-спектры) соответствуют стандартному образцу.

Удельная активность образца составила $0,199 \pm 0,001$ Кю/моль ($0,7$ МБк/моль), а радиохроматографическая чистота – $96,2\%$.

V. I. Pavlovsky, E. A. Semenishina, V. B. Larionov, N. A. Zhukova

THE SYNTHESIS OF ^{14}C -ETOXOZEPAM AND DETERMINATION OF IT'S MAIN PHYSICO-CHEMICAL AND RADIOCHEMICAL PROPERTIES

Key words: radioactive labeled compounds, 1,4-benzodiazepine derivatives, ^{14}C -etoxozepam

The aim of this work was synthesis, identification and radiochemical characterization of 3-ethoxy-7-bromo-5phenyl-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepine-2-one.

The ^{14}C -labeled compound (^{14}C -etoxozepam) was synthesized from 7-bromo-5-phenyl-3-chloro-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepine-2-one with $2[^{14}\text{C}]$ – ethyl alcohol. The physics chemical constants (T_{melt} , IR-, ^1H -NMR- and mass-spectra) are identical to the standard sample.

The specific activity of the sample is $0,199 \pm 0,001$ Cu/mol ($0,7$ MBk/mol), and radiochromatographic purity – $96,2\%$.

РОЗРОБКА ТА ВАЛІДАЦІЯ АНАЛІТИЧНОЇ МЕТОДИКИ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНОГО ВИЗНАЧЕННЯ СУЛЬФАМЕТАЗИНУ В ПРЕПАРАТІ «МАСТИСАН-А-ФОРТЕ»

Ключові слова: Мастисан-А-Форте, сульфаметазин, тропеолін О, спектрофотометрія, кількісне визначення, валідаційні характеристики

Сульфаніламід (сульфадиметоксин, сульфаметазин, сульфаметоксазол тощо) часто поєднують у комбінованих лікарських препаратах (КЛП) з іншим антибактеріальними субстанціями різної хімічної природи для підвищення лікувального ефекту [2, 10, 11]. Препарати на основі сульфаметазину (СМТ, синонім – сульфадимезин) найчастіше використовують при лікуванні інфекційних захворювань дихальної системи людей та тварин. СМТ є однією з активних субстанцій інтрамамарного комбінованого ветеринарного препарату «Мастисан-А-Форте» і належить до діючих речовин короткотривалої дії, що швидко всмоктуються епітелієм тварин. Декілька біологічно активних речовин, що знаходяться в одному препараті, взаємно утруднюють їх індивідуальне кількісне визначення. Це зумовлює необхідність пошуку селективної взаємодії, в тому числі сульфаніламідів (СА), з уже відомими реагентами або пошук нових специфічних реагентів.

Кількісне визначення вмісту сульфаніламідів в чистих субстанціях згідно з Європейською Фармакопеею та Державною Фармакопеею України виконується методом нітритометричного титрування [8, 15]. Для аналізу КЛП на вміст СА в Британській та Американській Фармакопеех прописані хроматографічні методи, нітритометричне титрування або УФ-спектрофотометричне визначення [14, 17]. Однак, титриметричне або спектрофотометричне визначення виконуються лише після попередніх процедур виділення аналіта та його очистки від інших діючих та допоміжних речовин, а хроматографічні методи є складними і не завжди рентабельними.

Нами розроблена аналітична методика спектрофотометричного визначення СМТ, в основі якої лежить реакція утворення кольорового продукту азосполучення діазосолі СМТ з азобарвником тропеоліном О. Утворений дисазобарвник синього кольору характеризується максимумом світлопоглинання при $\lambda = 590 - 600$ нм ($\epsilon_{\lambda} \sim 10^4$ л · моль⁻¹ · см⁻¹) [13]. Розроблену методику було використано для визначення кількісного вмісту СМТ у комбінованому ветеринарному препараті «Мастисан-А-Форте», який належить до інтрамамарних лікарських засобів, що застосовують для лікування різних форм запалення та травматичних пошкоджень вимені тварин. До складу препарату входять діючі речовини – СМТ, бензилпеніцилін, стрептоміцин і преднізолон. Всі активні компоненти препарату містять різні функціональні групи, що можуть взаємодіяти з азобарвником, тому дослідження їх впливу на кількісне визначення СМТ є важливим. Допоміжними речовинами досліджуваної суспензії є алюмінію стеарат, церезин або бджолиний віск та вазелінова олія. У роботі [2] показано, що всі ці речовини не взаємодіють з тропеоліном О, тому не впливають на кількісне визначення СМТ.

При визначенні СМТ у препараті «Мастисан-А-Форте», згідно з технічними умовами ТУ У 24.4-00483010-21:2003, для виділення аналіту застосовують попередню екстракцію діетиловим ефіром. Розроблена нами методика, як показали попередні дослідження, не потребує екстракційного розділення компонентів.

Метою даної роботи є валідація аналітичної методики кількісного спектрофотометричного визначення СМТ з використанням тропеоліну О, тобто одержання експериментальних доказів того, що запропонована методика, придатна для аналітичного контролю готової лікарської форми комбінованого ветеринарного СМТ-вмісного препарату – суспензії «Мастисан-А-Форте».

Відповідно до вимог [5, 7, 8, 12, 16, 17,] для аналітичної методики щодо випробування «Кількісне визначення» необхідно визначати такі валідаційні характеристики: **специфічність, робасність, лінійність, правильність, прецизійність, внутрішньолабораторну прецизійність та відтворюваність** у міжлабораторному експерименті.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Об'єкт дослідження

Суспензія «Мастисан-А-Форте» (виробник – Харківська біофабрика) ТУ У 24.4-00483010-21:2003, що містить діючі речовини – сульфаметазин ($70 \pm 3,5$ мг/мл), бензилпеніцилін (26 мг/мл), стрептоміцин (12 мг/мл), преднізолон (0,7 мг/мл), а також допоміжні речовини – алюмінію стеарат (30 – 40 мг/мл), церезин (10 – 40 мг/мл) або віск бджолиний (10 – 40 мг/мл), вазелінова олія (до 1 мл).

Реагенти

У роботі використовували субстанції діючих речовин фармакопейної чистоти (не менше 99%) фірми Sigma: СМТ, натрієвої солі бензилпеніциліну, стрептоміцину сульфату, преднізолону та допоміжних речовин: алюмінію стеарату, вазелінової олії, церезину. Розчини СМТ готували розчиненням точної наважки субстанції в 0,1 М розчині натрію гідроксиду.

Розчини тропеоліну О готували розчиненням точної наважки реактиву фірми «Merck» (не менше 88% основної речовини) у воді очищеній.

Розчин натрію нітриту та натрію тетраборату готували розчиненням точної наважки реактивів кваліфікації «ч.д.а.» у воді очищеній.

Робочі розчини хлористоводневої кислоти та натрію гідроксиду готували розведенням концентрованої кислоти кваліфікації “х.ч.” у воді очищеній.

Обладнання

Спектрофотометричні вимірювання проводили на скануючому спектрофотометрі CARY.WIN – UV-VIS-50 (Varian, США), спектрофотометрі CARY.WIN – UV-VIS-100 (Varian, США) та Specord M-40 («Carl Zeiss Jena», Німеччина) в кюветах $l = 1$ см.

Величину рН вимірювали рН-метром РВ 11 (Sartorius, Німеччина), Seven Multi S40-K (Mettler Toledo, Швейцарія) та рН-150 М (РУП «Гомельський завод измерительных приборов», Білорусь) з аргентум-хлоридними електродами порівняння. Необхідне значення рН середовища створювали додаванням розчинів кислоти хлористоводневої та натрію гідроксиду.

Методика визначення СМТ з використанням тропеоліну О

Приготування робочого розчину стандартного зразка (РСЗ)

100 мг субстанції СМТ (точна наважка) розчиняють у 50 мл 0,1 М розчину натрію гідроксиду в мірній колбі номінальним об'ємом 100 мл, доводять об'єм тим самим розчинником до мітки. Аліквоту 5 мл отриманого розчину вносять в мірну колбу

місткістю 50 мл, та доводять до мітки 0,1 М розчином натрію гідроксиду, ретельно перемішують. Отриманий робочий РСЗ містить 0,1 мг/мл СМТ.

Приготування робочого розчину досліджуваного зразка (РДЗ)

1,5 г препарату (точна наважка) змішують з 50 мл 0,1 М розчину натрію гідроксиду в склянці об'ємом 100 мл. Суміш нагрівають на водяній бані при температурі 70–80°C не менше 10 хв до повного розплавлення суспензії. Отриману суміш фільтрують крізь паперовий складчастий фільтр (біла стрічка) у мірну колбу номінальним об'ємом 100 мл (склянку зі сумішшю, до закінчення фільтрування утримують у гарячій водяній бані для уникнення застигання препарату). Фільтр промивають декілька разів гарячим розчином 0,1 М натрію гідроксиду. Фільтрат охолоджують і доводять вміст колби до мітки тим же розчинником. Аліквоту отриманого розчину об'ємом 5 мл доводять до мітки в мірній колбі місткістю 50 мл 0,1 М розчином натрію гідроксиду та ретельно перемішують.

Приготування робочого розчину модельного зразка (РМЗ)

У склянку об'ємом 100 мл вносять сульфаметазин (100 мг), бензилпеніцилін (186 мг), стрептоміцин (86 мг), преднізолон (4,9 мг), алюмінію стеарат (57 мг), цезин (57 мг), вазелінову олію (1 г), що відповідає номінальному вмісту речовин у препараті. До отриманої суміші додають 50 мл 0,1 М розчину натрію гідроксиду. Всі наступні етапи приготування зразка проводять аналогічно, як у випадку РДЗ.

Приготування робочого розчину модельного зразка плацебо (РМЗП)

Змішують всі компоненти, як у випадку РМЗ, за винятком сульфаметазину. Приготування робочого РМЗП проводять аналогічно.

Визначення СМТ у суспензії «Мастисан-А-Форте».

До 1 мл робочого РДЗ (або робочих РСЗ, РМЗ, РМЗП відповідно) в мірні колби номінальним об'ємом 25 мл послідовно додають 5 мл 0,5 М кислоти хлористоводневої та 0,5 мл $1,25 \cdot 10^{-2}$ М розчину натрію нітриту. Після перемішування суміш витримують упродовж 10 хв у льодяній бані, додають 1 мл $1,25 \cdot 10^{-3}$ М розчину тропеоліну О, 2,5 мл 0,1 М розчину натрію тетраборату, доводять рН до значення 10,5 розчином натрію гідроксиду (близько 2,5 мл 1 М NaOH) і доводять вміст колби до мітки водою очищеною [13].

Інтенсивність світлопоглинання приготовлених розчинів вимірюють відносно компенсаційного розчину барвника, проведеного через усі етапи аналізу, при $\lambda = 595$ нм, $l = 1$ см.

Вміст СМТ в препараті (m), в мг/г, розраховують за формулою:

$$m = \frac{A_x \cdot m_c}{A_c \cdot m_x} \quad (1)$$

де: A_x – оптична густина робочого РДЗ;

A_c – оптична густина робочого РСЗ;

m_c – маса наважки СМТ для приготування робочого РСЗ, мг;

m_x – маса досліджуваного препарату для приготування робочого РДЗ, г.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Максимально допустима невизначеність результату аналізу Δ_{As} при допусках вмісту В = 5%, обчислена згідно літературних джерел [5, 7, 8] становить:

$$\Delta_{As} \leq B \cdot 0,32 = 5 \cdot 0,32 = 1,6\%$$

Повна невизначеність результатів аналізу складається з невизначеності пробопідготовки та невизначеності кінцевої аналітичної операції.

Невизначеність пробопідготовки Δ_{sp} препарату «Мастисан-А-Форте» обчислю-

вали, виходячи з методики пробопідготовки препарату та проведення аналітичної реакції визначення СМТ. Результати обчислень представлені в табл. 1.

Т а б л и ц я 1

Результати обчислення невизначеності пробопідготовки для визначення СМТ у препараті «Мастисан-А-Форте»

Операція пробопідготовки	Параметр розрахункової формули	Невизначеність	
		РСЗ	РДЗ
1. Відбір наважки стандартного зразка сульфаметазину (дослідж. препарату)	m_0	$0,2\text{мг}/100\text{мг} = 0,2\%$	$0,2\text{мг}/1500\text{ мг} = 0,01\%$
2. Доведення до об'єму в мірній колбі 100 мл	100		0,12%
3. Відбір аликвоти піпеткою 5 мл	5		0,6%
4. Доведення до об'єму в мірній колбі 50 мл	50		0,17%
5. Відбір аликвоти піпеткою 1 мл	1		0,6%
6. Доведення до об'єму в мірній колбі 25 мл	25		0,23%

Обчислена згідно вимогами Державної Фармакопеї [9] **невизначеність пробопідготовки** становить:

$$\Delta_{SP} = \sqrt{2 \cdot 0,12^2 + 4 \cdot 0,6^2 + 2 \cdot 0,17^2 + 2 \cdot 0,23^2 + 0,01^2 + 0,2^2} = \sqrt{1,5715} = 1,25\%,$$

невизначеність кінцевої аналітичної операції, обчислена відповідно до вимог [8] становить:

$$\Delta_{FAO} = 1,65 \cdot \sqrt{\frac{2 \cdot (s_A^2 + s_{cell}^2)}{3}} = 1,65 \cdot \sqrt{\frac{2 \cdot (0,2^2 + 0,1^2)}{3}} = 0,3\%.$$

Повна невизначеність результатів аналізу, обчислена згідно з вимогами [8] становить:

$$\Delta_{AS} = \sqrt{(\Delta_{SP})^2 + (\Delta_{FAO})^2} = \sqrt{1,25^2 + 0,3^2} = 1,3\%.$$

Специфічність методики кількісного визначення СМТ перевіряли, порівнюючи спектри поглинання робочих РМЗП та РМЗ препарату. Вплив плацебо не має перевищувати 0,51 % від максимально допустимої невизначеності результату аналізу (Δ_{AS}), тобто:

$$\max \delta \leq 0,32 \cdot \Delta_{AS} = 0,32 \cdot 1,6 = 0,51\%$$

Результати представлені на рис. 1.

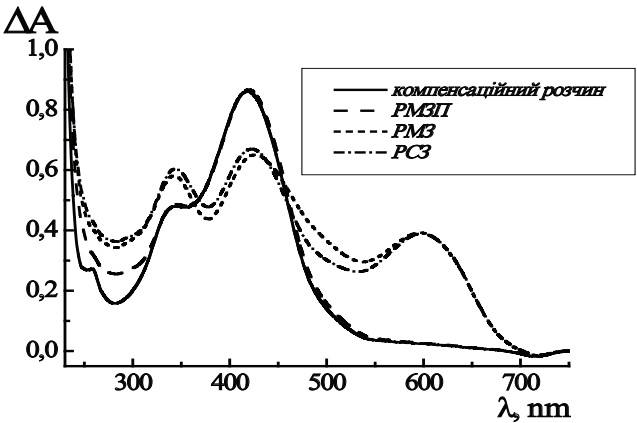


Рис. 1. Електронні спектри поглинання досліджуваних розчинів після проведення аналітичної реакції. $C(\text{HCl}) = 0,5\text{М}$; $C(\text{СМТ}) = 1,5 \cdot 10^{-5}\text{М}$; $C(\text{NaNO}_2) = 2,5 \cdot 10^{-4}\text{М}$; $C(\text{Tr O}) = 2,5 \cdot 10^{-5}\text{М}$; $C(\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7) = 0,5\text{М}$; $\text{pH } 10,5$; $l = 1\text{ см}$.

Як випливає з рис 1, на спектрі світлопоглинання розчину плацебо немає максимуму світлопоглинання при довжині хвилі $\lambda = 595$ нм. Вплив оптичної густини розчину плацебо на результат аналізу є незначущим у порівнянні з максимально допустимою невизначеністю результатів аналізу, яка становить 0,51% [5, 7, 9] відносно оптичної густини максимуму поглинання робочого РМЗ:

$$\max \delta \leq 0,32 \cdot \Delta_{As} = 0,32 \cdot 1,6 = 0,51\%$$

$$\delta = \frac{A_{pl}}{A_m} = \frac{0,0018}{0,3671} = 0,49\% \leq 0,51\% ,$$

де: A_{pl} – оптична густина робочого РМЗП;

A_m – оптична густина робочого РМЗ.

Отже, запропонована нами методика дозволяє визначати СМТ у присутності всіх інших компонентів суспензії без їхнього розділення.

Валідаційна характеристика **робасність** частково була нами досліджена при розробці методики спектрофотометричного визначення СМТ [2, 3, 13]. При дослідженні взаємодії СМТ з тропеоліном О було вивчено вплив різних чинників на проходження аналітичної реакції і, відповідно, на значення аналітичного сигналу у широких межах. У табл. 2 наведено оптимальні умови проходження реакції взаємодії СМТ з реагентом тропеоліном О, при яких зміна значень оптичної густини є незначущою порівняно з максимально допустимою невизначеністю результатів аналізу (0,51%).

Т а б л и ц я 2

Оптимальні умови отримання та деякі характеристики забарвленої сполуки сульфаметазину з кислотним моноазобарвником тропеоліном О

Умови	
Діазотування	
Концентрація НСl	0,5 – 1,0 М
Концентрація NaNO ₂	5·10 ⁻⁵ – 5·10 ⁻⁴ М
Порядок додавання реагентів	[НСl + СМТ + NaNO ₂]
Час утворення	20-30 хв
Азосполучення	
Концентрація Тр О	1,5·10 ⁻⁵ – 1·10 ⁻⁴ М
Концентрація Na ₂ B ₄ O ₇	0,005 – 0,01 М М
рН	10,3 – 10,8
Порядок додавання реагентів	[СМТ _{дiaz} + ТрО + Na ₂ B ₄ O ₇ + NaОН] рН
Співвідношення СА : ТрО	1 : 1
Стабільність	1 год

При проведенні валідації нами було досліджено умови максимального вилучення СМТ із суспензії – встановлено тривалість нагрівання та оптимальні температурні межі водяної бані, а також концентраційні межі розчинника.

У табл. 3 наведено результати дослідження робасності методики спектрофотометричного визначення СМТ – вплив концентрації кислоти хлористоводневої або натрію гідроксиду, в яких розчиняється СМТ, вплив тривалості нагрівання та температури нагрівання суміші суспензії з розчинником у водяній бані.

Т а б л и ц я 3

Дослідження робастності методики спектрофотометричного визначення сульфаметазину у препараті “Мастисан-А-Форте”.

Чинник впливу	Межі змін досліджуваних параметрів	Оптична густина	δ , %	Критерій	Висновок
Концентрація хлористоводневої кислоти	0,05М	0,360	7,65	$\leq 0,51\%$	Не відповідає
	0,10М	0,373	4,85		
	0,15М	0,385	1,79		
Концентрація натрію гідроксиду	0,05М	0,390	0,51		Відповідає
	0,10М	0,392	0		
	0,15М	0,391	0,26		
Температура нагрівання водяної бані	70°C	0,393	0,26		Відповідає
	80°C	0,392	0		
	90°C	0,390	0,51		
Тривалість нагрівання у водяній бані	10 хв	0,392	0		Відповідає
	15 хв	0,393	0,26		
	20 хв	0,394	0,51		

Умови проведення аналітичної реакції: $C(\text{HCl}) = 0,5\text{М}$; $C(\text{CA}) = 1,5 \cdot 10^{-5}\text{М}$; $C(\text{NaNO}_2) = 2,5 \cdot 10^{-4}\text{М}$; $C(\text{Tr O}) = 2,5 \cdot 10^{-5}\text{М}$; $C(\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7) = 0,5\text{М}$; $\text{pH } 10,5$; $l = 1\text{ см}$.

Як свідчать отримані результати, зміна значень оптичної густини при зміні досліджуваних параметрів є незначущою порівняно з максимально допустимою невизначеністю результатів аналізу, якщо вилучення СМТ проводити розчином 0,05–0,15М натрію гідроксиду, нагріваючи отриману суміш у водяній бані при температурі 70–90 °С впродовж 10–20 хв.

Перевірка лінійності

Лінійну залежність досліджували в межах діапазону застосування аналітичної методики, для чого готували 9 розчинів, отриманих розведенням робочого РМЗ препарату з концентраціями СМТ, що становили від 80 до 120 % відносно його номінального вмісту. В табл. 4 представлені результати розрахунку концентрацій (C_i), середніх значень оптичних густин (A_i), а також значень X_i «уведено» відносно концентрації розчину порівняння (C_i/C_{St}) та Y_i «знайдено» відносно оптичної густини розчину порівняння (A_i/A_{St}).

Т а б л и ц я 4

Результати дослідження лінійної залежності аналітичного сигналу від концентрації СМТ

Назва розчину	C_p , мкг/мл	$X_i = \frac{C_i}{C_{St}} \cdot 100\%$	A_i	$Y_i = \frac{A_i}{A_{St}} \cdot 100\%$
Розчин порівняння	4,008	100,00	0,400	100,00
№1 (80%)	3,238	80,96	0,323	80,75
№2 (85%)	3,441	86,02	0,345	86,25
№3 (90%)	3,643	91,08	0,364	91,00
№4 (95%)	3,845	96,14	0,383	95,75
№5 (100%)	4,048	101,20	0,406	101,50
№6 (105%)	4,250	106,26	0,422	105,50
№7 (110%)	4,452	111,32	0,446	111,50
№8 (115%)	4,655	116,38	0,465	116,25
№9 (120%)	4,857	121,44	0,487	121,75

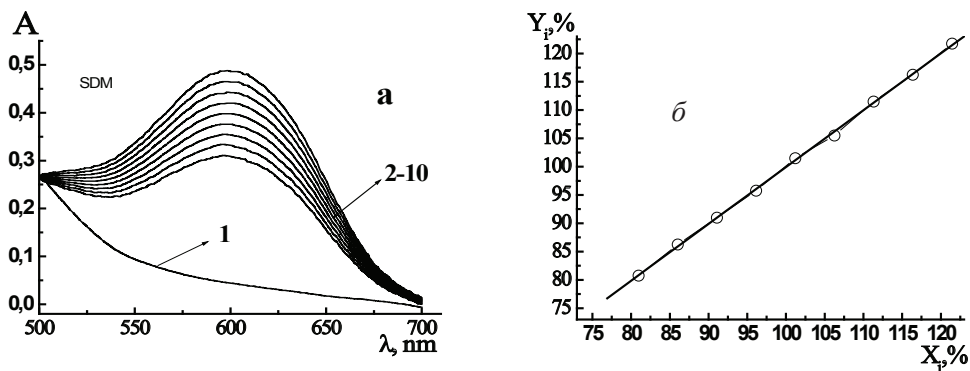


Рис. 2. Електронні спектри світлопоглинання (а) та графік лінійної залежності (б) аналітичного сигналу від концентрації СМТ. 1 – компенсаційний розчин, 2–10 –розведення РМЗ препарату з відповідними концентраціями СМТ.
Умови проведення аналітичної реакції: $C(\text{HCl}) = 0,5 \text{ M}$; $C(\text{NaNO}_2) = 2,5 \cdot 10^{-4} \text{ M}$; $C(\text{Tr O}) = 2,5 \cdot 10^{-5} \text{ M}$; $C(\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7) = 0,5 \text{ M}$; $\text{pH } 10,5$; $l = 1 \text{ cm}$.

В табл. 5 наведено критерії лінійності і обчислені параметри лінійної залежності визначення СМТ у препараті «Мастисан-А-Форте».

Т а б л и ц я 5

Критерії лінійності і параметри лінійної залежності визначення СМТ у препараті «Мастисан-А-Форте»

Параметри	Значення	Критерії	Висновок
B	1,004	–	
S_b	0,010	–	
A	-0,444	1) $\leq 1,8757 $ 2) $\leq 2,5600 $	Витримуються (за першим критерієм)
S_a	0,990	–	
RSD_0	0,3519	–	
RSD_0/b	0,3504	$\leq 0,8445 $	Витримуються
RSD_y	13,89	–	
R	$ 0,9995 $	$\leq 0,9982 $	Витримуються

«–» не зазначають критерій для відповідного параметру.

Перевірка правильності та прецизійності

Валідаційні характеристики **правильність** та **прецизійність** розраховали використовуючи результати, отримані при вивченні лінійності.

Результати аналізу модельних розчинів та їх статистичну обробку наведено в табл. 6.

Т а б л и ц я 6

Результати аналізу модельних розчинів препарату «Мастисан-А-Форте» та результати їх статистичної обробки

№ з/п	$Y_p, \%$ (знайдено)	$X_p, \%$ (уведено)	$D_i = \frac{\text{знайдено}}{\text{уведено}} \cdot 100\%$
1	80,75	80,96	99,74
2	86,25	86,02	100,27
3	91,00	91,08	99,91
4	95,75	96,14	99,59
5	101,50	101,20	100,30
6	105,50	106,26	99,28
7	111,50	111,32	100,16
8	116,25	116,38	99,89
9	121,75	121,44	100,26

\overline{D}		99,93
Відносне стандартне відхилення RSD_0 , %		0,3519
Критичне значення одностороннього довірчого інтервалу, $Dx = 0,6543$	$\Delta x \leq 1,6\%$	Відповідає
Критерій незначимості систематичної похибки, $d = 0,07\%$	1. $\delta \leq 0,2181\%$ 2. $\delta \leq 0,512\%$	Відповідає (за першим критерієм)
Загальний висновок щодо методики		Коректна

Перевірка *внутрішньолабораторної прецизійності*

Аналіз проводили різні аналітики, які використовували різний посуд і при цьому виконували по 5 паралельних вимірювань для однієї серії препарату в різні дні в одній лабораторії. Для всіх результатів обчислювали єдине середнє значення вмісту СМТ (m_{intra}), відносне стандартне відхилення (S_{intra}) і відносний довірчий інтервал (Δ_{intra}).

У табл. 7 представлені результати перевірки внутрішньолабораторної прецизійності методики кількісного визначення (m , мг/5 мл) СМТ в препараті «Мастисан-А-Форте», обчислені згідно з рівнянням (1).

Т а б л и ц я 7

Результати перевірки внутрішньолабораторної прецизійності методики кількісного визначення СМТ в препараті «Мастисан-А-Форте». $C(HCl) = 0,5M$; $C(NaNO_2) = 2,5 \cdot 10^{-4}M$; $C(Tr O) = 2,5 \cdot 10^{-5}M$; $C(Na_2B_4O_7) = 0,5M$; $pH 10,5$; $l = 1\text{ см}$.

№ аналізу	m_p , мг/5 мл		
	1 день (дослід 1)	2 день (дослід 2)	3 день (дослід 3)
1	362	357	350
2	362	352	360
3	343	359	357
4	353	360	365
5	359	366	363
середнє (\overline{m})	356	359	359
об'єднане середнє (\overline{m}_{intra})	358		
S_m	2,8	1,5	1,6
$S_{intra} [4, 6]$	1,7		
$\Delta_{intra} [4, 6]$	1,35		

Перевірка *відтворюваності*

Відтворюваність перевіряли у міжлабораторному експерименті, в якому взяли участь чотири лабораторії – аналітична лабораторія хімічного факультету (ХФ) Львівського національного університету ім. І. Франка, лабораторія інструментальних методів контролю (ІМК) Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок, лабораторія Дослідного центру (ДЦ) та лабораторія Відділу контролю якості (ВКЯ) АТБ «Галичфарм».

У табл. 8 наведено результати аналізу однієї серії препарату «Мастисан-А-Форте» щодо вмісту СМТ у вищезазначених чотирьох лабораторіях, їх статистична обробка та вимоги до статистичних даних.

Т а б л и ц я 7

Результати перевірки міжлабораторної прецизійності методики кількісного визначення СМТ в препараті «Мастисан-А-Форте»

№ аналізу	m_p , мг/5 мл			
	Лабораторія ІМК	Лабораторія ДЦ	Лабораторія ВКЯ	Аналітична лабораторія ХФ
1	357	353	350	361
2	352	363	360	354
3	359	356	355	360
4	360	356	362	352
5	366	361	354	355
Середнє значення (\bar{m})	359	358	356	357
Об'єднане середнє (\bar{m}_{intra})	357			
S_m	1,5	1,2	1,4	1,2
S_{intra} [4, 6]	1,2			
Δ_{intra} [4, 6]	0,93			

Величина Δ_{intra} не повинна перевищувати максимально допустиму невизначеність аналітичної методики 1,6%.

Величина Δ_{intra} обчислена при перевірці внутрішньолабораторної прецизійності згідно з [4, 6], становить 1,35%, а обчислена при перевірці відтворюваності – 0,93%, що в обох випадках відповідає вимозі $\Delta_{intra} \leq \max \delta = 1,35\% \leq 1,6\%$ та $\Delta_{intra} \leq \max \delta = 0,93\% \leq 1,6\%$.

В и с н о в к и

Шляхом експериментальних досліджень доведено, що спектрофотометрична методика кількісного визначення сульфаметазину, як продукту взаємодії з тропеоліном О, в препараті «Мастисан-А-Форте» придатна для контролю якості цього препарату за показником «Кількісне визначення», що підтверджують визначені валідаційні характеристики.

1. Аляутдин Р.Н. Фармакологія – 2-е изд., испр. – М.: ГОЕТАР-МЕД, 2004. – 592 с.
2. Бойко М., Врублевська Т., Коркуна О. та ін. // Вісн. НУ «Львівська політехніка» «Хімія, технологія речовин та їх застосування» – 2011. – Т. 700. – С. 89–94.
3. Бойко М., Врублевська Т., Коркуна О. та ін. // Вісник Львівського університету. Серія Хімія. – 2011. – Вип. 52. – С. 174–183.
4. Гризодуб А.И. // Фармаком – 2002. – № 3. – С. 42–50.
5. Гризодуб А.И. // Фармаком – 2006. – № 1/2. – С. 35–44.
6. Гризодуб А.И., Зволинская Н.Н., Архипова Н.Н. и др. // Фармаком – 2004. – № 2. – С. 20–34.
7. Гризодуб А.И., Леонтьев Д.А., Денисенко Н.В. и др. // Фармаком – 2004. – № 3. – С. 3–17.
8. Державна Фармакопея України. – Доп. 1. – Х.: РІГЕР, 2004. – 520 с.
9. Державна Фармакопея України. – Доп. 2. – Х.: Науково-експертний фармакопейний центр, 2008. – 620 с.
10. Маркова В.И., Михайлов И.Б., Неженцев М.В. Фармакологія – СПб.: Фолиант, 2001. – 416 с.
11. Харкевич Д. А. Фармакологія: Учебник. – 9-е изд., перераб., доп. и испр. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 736 с.

12. Юргель Н.В., Младенцев А.Л., Бурдейн А.В. и др. Руководство по валидации методик анализа лекарственных средств – М.: — Изд. «Спорт и Культура - 2000», 2007. – 192 с.

13. Boiko M., Vrublevska T., Korkuna O. *at all.* // Spectrochimica Acta. Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy. – 2011. – Vol. 79A, No. 2. – P. 325-331.

14. British Pharmacopoeia, BP 2009.

15. European Pharmacopoeia (Eur. Ph.). 7-th Ed. Strasbourg: Council of Europe, 2010.

16. Note for guidance on validation of analytical procedures: text and methodology (CPMP/ICH/381/95).

17. United States Pharmacopoeia, USP 30-NF25 Convention Inc., Rockville, MD XXVI, 2007.

Надійшла до редакції 19.12.2011.

*М. Я. Бойко, Т. Я. Врублевская, О. Я. Коркуна, И. Я. Коцюмбас, Г. Ю. Тесляр,
О. Г. Смалюх*

РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ АНАЛИТИЧЕСКОЙ МЕТОДИКИ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СУЛЬФАМЕТАЗИНА В ПРЕПАРАТЕ «МАСТИСАН-А-ФОРТЕ»

Ключевые слова: Мастисан-А-Форте, сульфаметазин, тропеолин О, спектрофотометрия, количественное определение, валидационные характеристики

Предложена аналитическая методика спектрофотометрического определения сульфаметазина в ветеринарном препарате (суспензии) «Мастисан-А-форте», в основе которой лежит измерение светопоглощения окрашенного продукта реакции взаимодействия диазосоли сульфаметазина с азокрасителем тропеолином О. Результаты проведенных валидационных исследований с использованием критериев приемлемости для допусков отклонения от номинального содержания $B = \pm 5,0\%$ подтверждают специфичность, робастность, линейность, правильность, прецизионность и воспроизводимость предложенной методики в диапазоне ее приложения.

*М. Ya. Boiko, T. Ya. Vrublevska, O. Ya. Korkuna, I. Ya. Kotsiumbas, G. Yu. Teslyar,
O. G. Smalyuh*

ELABORATION AND VALIDATION OF ANALYTICAL METHOD OF SULPHAMETHAZINE SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION IN MEDICINE «MASTISANUM-A-FORTE»

Key words: Mastisanum-A-Forte, sulphamethazine, Tropaeolin O, spectrophotometry, quantitative determination, validation parameters

On the basis of absorbance measuring of the coloured azocoupling reaction products of diazotized sulphamethazine with monoazo dye tropaeolin O, the analytical method of sulphamethazine spectrophotometric determination in veterinary preparation (suspension) “Mastisanum-A-Forte” has been elaborated. Data of conducted validating studied with the use of criterion admissibility for the content limits $B = \pm 5,0\%$, confirmed the specificity, robustness linearity, accuracy, precision, intermediate precision and reproducibility of proposed method in the range of its application.

ВАЛІДАЦІЯ ПРОЦЕДУРИ ОЧИЩЕННЯ ЛАБОРАТОРНОГО ПОСУДУ В ДЕЗІНФЕКЦІЙНО-МИЙНОМУ АВТОМАТІ «MIELE G 7883»

Ключові слова: валідація, очищення лабораторного посуду, дезінфекційно-мийний автомат «Miele G 7883»

Однією з необхідних умов контролю якості лікарських засобів є належне очищення лабораторного посуду. Дедалі більша кількість аналітичних лабораторій відділів контролю якості та незалежних лабораторій для очищення лабораторного посуду використовують автоматичні спеціалізовані машини. На відміну від ручного миття ці засоби мають певні переваги, такі як постійна відтворюваність процесу, менша залежність від «людського» фактору та ін. Нормативна документація вимагає доведення валідації відмивання [1].

Таким чином, метою даного дослідження була валідація процедури очищення лабораторного посуду в дезінфекційно-мийному автоматі (ДМА) «G 7883» виробництва «Miele».

Експериментальна частина

Об’єкти дослідження, застосовані реагенти та обладнання

Об’єктом дослідження була фізико-хімічна лабораторія ТОВ «АСТРАФАРМ», яка використовує ДМА у своїй роботі.

В якості мийного засобу використовують реагент neodisher® LaboClean PLM.

Аналітичне обладнання: ваги лабораторні електронні «Precisa XT 220A», № W55613; Спектрофотометр “Scinco”, № SD 1000-00-07040024.

Результати дослідження та їх обговорення

Виходячи з допущення, що найгірше очищення лабораторного посуду може бути проведене після розчинів речовин, що погано розчинні у воді, були визначені речовини – активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ) – які використовують у виробництві ТОВ "АСТРАФАРМ" та відносять до категорії практично нерозчинних у воді. Вказані дані наведено в табл. 1.

Т а б л и ц я 1

Перелік практично нерозчинних у воді АФІ, лікарські засоби, що їх містять, та метод їх кількісного визначення

АФІ	Препарат	Метод	Примітка*
Азитроміцин	АЗИТРОМІЦИН-АСТРАФАРМ, капсули по 250 мг та 500 мг	Реакція+СФ	–
Фолієва кислота	АДВОКАРД®, таблетки	ВЕРХ	–
Вінпоцетин	ВІНПОЦЕТИН-АСТРАФАРМ, таблетки по 5 мг	СФ	0,02 мг/мл, 0,1 М НСІ
Індапамід	ІНДАПАМІД – АСТРАФАРМ, таблетки, вкриті оболонкою, по 2,5 мг	СФ	0,01 мг/мл, 96 % етанол
Лоратадин	ЛОРАТАДИН, таблетки по 10 мг	СФ	0,01 мг/мл, 96 % етанол
Німесулід	НІМЕСУЛІД-АСТРАФАРМ, таблетки по 100 мг	СФ	0,016 мг/мл, 96 % етанол

*Концентрація АФІ в розчині та розчинник

Виходячи з даних, які наведено в табл. 1, для проведення валідації був вибраний лоратадин завдяки найвищій чутливості та використання етанолу 96 % в якості розчинника. Нормування вмісту залишкових кількостей лоратадину на поверхні лабо-

раторного посуду за загальноприйнятими вимогами встановили на рівні не більше ніж 0,1 % від вихідної кількості.

Методика валідації процедури очищення

Готують ДМА відповідно до СОП.

В табл. 2 наведено програму очищення скляного лабораторного посуду.

Т а б л и ц я 2

Програма очищення скляного лабораторного посуду в ДМА

Попереднє миття	Основне миття	Полоскання	Полоскання	Кінцеве полоскання
Холодна вода	Гаряча вода DOS 1 80°C 3 хв	Вода очищена DOS 3	Гаряча вода дистильована вода	Дистильована вода 75°C 1 хв

де: DOS – дозування сухого мийного засобу.

Готують розчин лоратадину з концентрацією близько 25 мг/мл в етанолі 96 %. По 10 мл отриманого розчину поміщають в 9 мірних колб місткістю 25 мл. Колби поміщають на водяну баню та випаровують розчини, використовуючи вакуум. По 3 отримані тестові колби із забрудненою поверхнею в 3 завантаження розміщують у ДМА та вмикають програму очищення.

Випробувані розчини. Після закінчення процедури очищення тестові колби охолоджують та доводять об’єм розчинів етанолом 96 % до позначки та перемішують.

Стандартний розчин: 0,01 мг/мл лоратадину в етанолі 96 %.

Процедура. Реєструють спектри поглинання випробуваних та стандартного розчинів у кюветі з товщиною шару 10 мм та вимірюють оптичну густину за довжини хвилі 248 нм. На підставі отриманих даних розраховують наявну залишкову кількість лоратадину на поверхні лабораторного посуду у відсотках до введеної кількості, яка не має перевищувати 0,1 %.

Отримані результати, що наведено в табл. 3, свідчать про якість очищення лабораторного посуду.

Т а б л и ц я 3

Результати визначення залишкових кількостей лоратадину в скляному лабораторному посуді

Тестова колба	Оптична густина, о.о.г.	Залишкова кількість лоратадину, %
1	0,195	0,007
2	0,280	0,009
3	0,245	0,008
4	0,275	0,009
5	0,215	0,007
6	0,305	0,010
7	0,145	0,005
8	0,185	0,006
9	0,225	0,008

Валідація кінцевої аналітичної процедури

Методику визначення, яку використовують для будь-яких досліджень, має бути валідовано.

Валідаційні критерії [2]. Невизначеність пробопідготовки, специфічність, лінійність, збіжність, правильність, стабільність, внутрішньолaboratorна точність. Процедуру проведення валідації докладно викладено в літературних джерелах [3, 4].

Моделльні розчини. Готують модельні розчини в етанолі 96 % з концентрацією лоратадину 60 – 140 % від 0,01 мг/мл.

Невизначеність пробопідготовки. Виходячи з методики приготування розчинів для проведення тесту «Кількісне визначення», невизначеність пробопідготовки становить $0,48 < \delta_{\Delta s} = 1.024$. Повна прогнозована невизначеність методики становить $0,85 < \Delta_{\Delta s} = 3.2$. Отримані данні свідчать про відсутність впливу пробопідготовки на результати визначення лоратадину.

Специфічність, правильність, збіжність. Спектри поглинання модельних розчинів та розчиннику наведені на рис. 1.

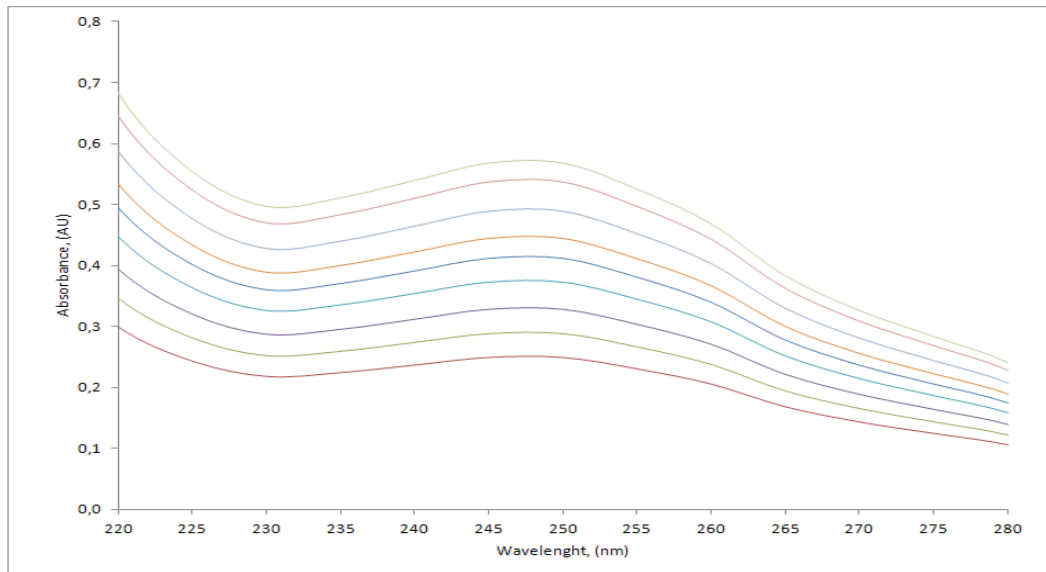


Рис. 1. Спектри поглинання модельних розчинів лоратадину

На спектрі розчинника відсутнє поглинання за довжиною хвилі 245 нм, що вказує на специфічність методики. В табл. 4 наведено визначення валідаційних критеріїв «правильність» та «збіжність», що відповідає критеріям ДФУ.

Т а б л и ц я 4

Валідаційні критерії «правильність» та «збіжність»

№ модельного розчину	Концентрація модельного розчину, мг/мл	Концентрація в нормалізованих координатах, Xi, %	Середнє значення оптичної густини	Оптична густина в нормалізованих координатах, Yi,%	$Z_i = \frac{Y_i}{X_i} \times 100\%$
Стандартний розчин	0,01		0,5767		
1	0,006	60,00	0,3489	60,50	100,83
2	0,007	70,00	0,4043	70,10	100,14
3	0,008	80,00	0,4602	79,80	99,75
4	0,009	90,00	0,5213	90,40	100,44
5	0,01	100,00	0,5767	100,00	100,00
6	0,011	110,00	0,6228	108,00	98,18
7	0,012	120,00	0,6863	119,00	99,17
8	0,013	130,00	0,7526	130,50	100,38
9	0,014	140,00	0,7959	138,00	98,57
Середнє Z =				99,72	
Стандартне відхилення SD _Z =				0,90	
Довірчий інтервал Δ%=t(95%;f)xSDz=				1,67	< max Δ _{As} =3,2
Перевірка незначущості систематичної похибки					
Систематична похибка δ[Z-100]=			0,28	< max δ =1,024	
				< max Δ _{As} =3,2	

Лінійність. На підставі даних оптичної густини модельних розчинів була побудована калібрувальна пряма в нормалізованих координатах (рис. 2).

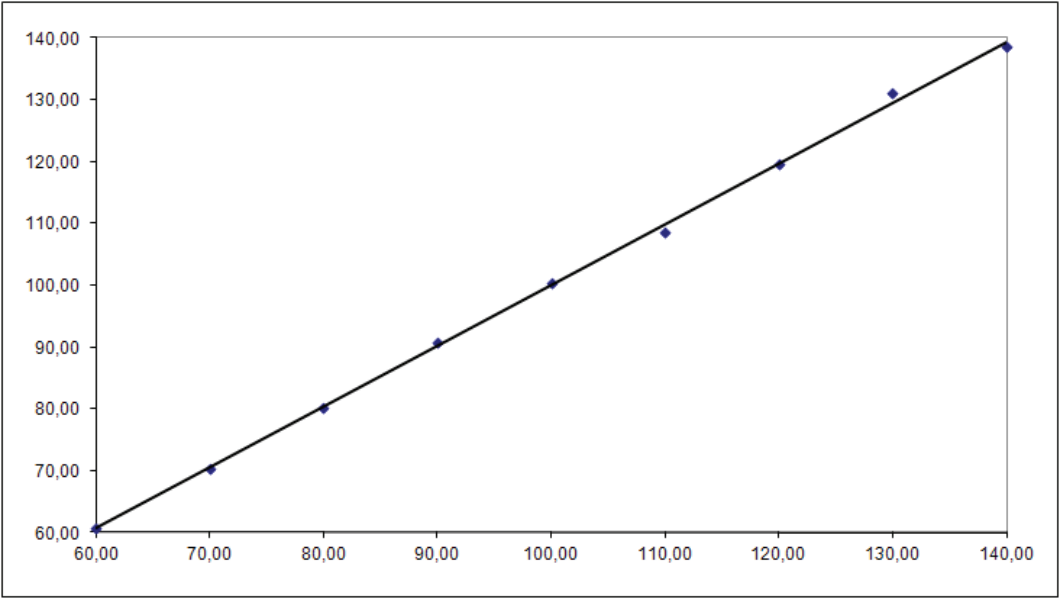


Рис. 2. Калібрувальна пряма залежності оптичної густини модельних розчинів від концентрації в них лоратадину в нормалізованих координатах

В табл. 5 наведено визначення валідаційних критеріїв «лінійність», що відповідає критеріям ДФУ.

Т а б л и ц я 5

Валідаційні критерії «лінійність»

Критичний параметр	Отриманий результат	Максимальне значення
f	7	
t(0,95,f)	2,36	
b	0,98	
S _b	0,011	
a	1,72	<2,23
S _a	1,18	
RSD ₀	0,90	<=1,70
r(x)	0,99952	>0,99780238
Ліміт визначення	3,97	
Ліміт кількісного визначення	12,03	

Внутрішньолабораторна точність. На підставі визначення лоратадину в зразках в 3 різні дні різними хіміками встановлено відсутність впливу випадкових факторів при відтворюванні методики в лабораторії: критерій прийнятності $\Delta Z_{int ra} = 3,19 < \max \Delta_{As} = 3,20$.

Стабільність розчинів визначали протягом 60 хв. У визначений термін встановлено стабільність оптичної густини розчинів та їх придатність для проведення спектрофотометричного вимірювання: критерій прийнятності $0.9123 < \max \delta = 1.024$.

В и с н о в к и

1. Розроблено процедуру валідації очищення лабораторного посуду з викорис-

танням дезінфекційно-мийного автомату «G 7883» виробництва «Miele».

2. Проведено валідацію кінцевої аналітичної процедури – спектрофотометричного визначення залишкових кількостей лоратадину.

3. Отримані результати свідчать про якість очищення скляного лабораторного посуду, що дає змогу отримувати правильні результати в лабораторіях з контролю якості.

1. «Настанова. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011».

2. Валідація аналітичних методик і випробувань // Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: РІПЕГ, 2001. – С. 58–67. – Доповнення 1. – 2004. – С. 2–4.

3. Гризодуб А.И. Валидация спектрофотометрических методик количественного анализа лекарственных средств в соответствии с требованиями ГФУ // Фармаком. – 2002. – № 3 – С. 42–50.

4. Гризодуб А.И., Леонтьев Д.А., Денисенко Н.В. и др. Стандартизованная процедура валидации методик количественного анализа лекарственных средств методом стандарта // Фармаком. – 2004. – № 3 – С. 3–17.

Надійшла до редакції 05.01.2012.

С. А. Шкляев

ВАЛИДАЦИЯ ПРОЦЕДУРЫ ОЧИСТКИ ЛАБОРАТОРНОЙ ПОСУДЫ В ДЕЗИНФЕКЦИОННО-МОЕЧНОМ АВТОМАТЕ «MIELE G 7883»

Ключевые слова: валидация, очистка лабораторной посуды, дезинфекционно-моечный автомат «Miele G 7883»

Разработана процедура валидации очистки стеклянной лабораторной посуды с использованием дезинфекционно-моечного автомата «G 7883» производства «Miele». Показано, что использование программы для очистки стеклянной посуды и моющего средства, рекомендованные фирмой-изготовителем, позволяют проводить качественную очистку посуды. Проведена валидация конечной аналитической процедуры определения лоратадина методом спектрофотометрии.

S. A. Shklyayev

VALIDATION PROCEDURE FOR CLEANING OF GLASSLABWARE BY DISINFECTION-WASHING MACHINE «MIELE G 7883»

Key words: validation, labware cleaning, disinfection-washing machine «Miele G 7883»

The procedure of cleaning validation using laboratory glassware disinfection-washing machine «G 7883» production «Miele» was developed. It is shown that using of the program for cleaning glassware and detergent recommended by the manufacturer allow to obtain high-quality cleaning results. The validation of the final analytical procedures for determining loratadine by spectrophotometry was performed.

МЕТОДОЛОГІЧНІ ПІДХОДИ ДО РОЗРОБКИ ДЕРМАТОЛОГІЧНИХ М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Ключові слова: фармацевтичний ринок, лікарський засіб, методологія, лікарська форма

Лікування дерматозів набуває особливої важливості в зв'язку зі збільшенням частоти їх виявлення, а також зі збільшенням важких форм цих захворювань, що ускладнені різною інфекцією. На дерматози страждає до 15 % населення планети, саме це визначає актуальність та соціально-економічну значущість проблеми.

У лікуванні хронічних дерматозів значне місце належить раціонально підібраній зовнішній терапії (мазі, креми, гелі, розчини для зовнішнього застосування), що є невід'ємною частиною комплексного лікування шкірних захворювань [1, 2].

Нині фармацевтичний ринок дерматологічних препаратів налічує до 300 найменувань (з урахуванням всіх форм випуску), які виготовляють понад 50 іноземних фірм, із них – 10 виробників з Росії, Білорусії, Естонії та 12 вітчизняних підприємств. Однак більшу частину асортименту представляють імпортні лікарські засоби (ЛЗ) (майже 75 % всієї номенклатури протигрибкових засобів) [5].

Таким чином, одним із завдань наших досліджень є методологічне обґрунтування критеріїв розробки лікарських форм на основі офіційних речовин з комплексною антимікробною, протигрибковою, кератолітичною активністю, що дозволить створити на їх основі м'які лікарські засоби (МЛЗ) місцевої дії.

Метою роботи є методологія створення раціональних ЛЗ на основі науково обґрунтованих і цілеспрямовано організованих послідовних дій зі створення адекватної лікарської форми.

Матеріали і методи дослідження

Методологічна концепція розробки дерматологічних МЛЗ місцевої дії з комбінованою антимікробною, протигрибковою та кератолітичною дією, що обрані як об'єкти дослідження, базується на виконанні комплексів маркетингових, фармако-технологічних, фізико-хімічних і біофармацевтичних досліджень, що забезпечують відповідність опрацьованих засобів медико-біологічним вимогам з позиції оцінки їх конкурентоспроможності в умовах сучасного ринку.

Результати дослідження та їх обговорення

Методологія розробки дерматологічних ЛЗ складається з групи досліджень, які становлять три блоки: інформаційно-пошуковий, дослідницький та біологічний. Кожний блок, який закінчується отриманням проміжного результату, забезпечує постановку завдання для наступного етапу дослідження. Кожний блок складається з кількох підблоків.

Перший блок – інформаційно-пошуковий – включає маркетингові дослідження і виконується в три етапи: аналіз даних літератури і вивчення стану фармацевтичного ринку за аналогами ЛЗ, що проектується до розробки (аналіз конкурентного середовища). Завданням першого етапу дослідження є виявлення сучасних пріоритетних підходів при застосуванні дерматологічних засобів місцевої дії. Незважаючи на те, що нині пріоритетним напрямом є використання дерматологічних МЛЗ місцевої дії,

існує і ряд недоліків (з точки зору біодоступності ЛЗ), які необхідно було піддати ретельному аналізу і обґрунтувати необхідність розробки місцевих дерматологічних засобів комплексної дії.

Крім того, велика й частота дерматологічних захворювань, що потребує розробки нових засобів комплексної дії. В зв'язку з цим виникла необхідність включення до дерматологічних МЛЗ субстанцій антимікробної, протигрибової, кератолітичної та протизапальної дії, що передбачають цілеспрямованість розгляду питання щодо розробки дерматологічних засобів для місцевої дії. Разом з цим проблема поширення дерматологічних захворювань є соціальною і потребує її швидкого вирішення, а для впровадження нових субстанцій комбінованої дії потрібно багато років. Тому важливо проводити пошук субстанцій серед уже відомих, що давно використовуються в медичній практиці, тим самим забезпечуючи розширення показань до їх застосування.

Наступним етапом першого блоку дослідження є вивчення стану фармацевтичного ринку ЛЗ, які можна розглядати як аналоги за складом і фармакотерапевтичним ефектом, що планується для дослідження. Отримані результати дозволяють оцінити ступінь заповнення і прибаблливості ринку для нових лікарських препаратів, обрати стратегію їх розробки та скласти проект характеристик для нових препаратів.

Третім етапом першого блоку досліджень є вивчення літературних даних щодо пошуку препаратів з комплексною антимікробною, протизапальною, протигрибовою та кератолітичною дією, розробка критеріїв відбору речовин серед протимікробних, протигрибкових, кератолітичних та протизапальних засобів.

Критерієм вибору субстанцій для використання в дерматологічній практиці може бути прийнята протигрибкова, протизапальна, антимікробна активність речовин, зокрема стрептоцид, клотримазол, бетаметазон та сечовина.

Другий блок досліджень – дослідницький – включає такі основні етапи досліджень:

- вибір адекватної сфери застосування лікарської форми;
- вибір оптимальної технології;
- створення лікарської форми та її біофармацевтична оцінка.

Метою другого блоку дослідження є розробка лікарських форм місцевої дії з комбінованою активністю. При виконанні етапів другого блоку забезпечуються необхідні показники якості опрацьованих препаратів: технологічність, ефективність. Кожний із етапів другого блоку представляє собою багатоступеневу систему досліджень, результати яких взаємопов'язані і визначають послідовність їх виконання. Для кожного засобу виявлені «проблемні» характерні особливості та запропоновані шляхи їх вирішення. Результатами другого блоку досліджень є створення ЛЗ, що відповідають вимогам НТД, а також визначення норм якості опрацьованих та створення нормативних документів на них.

Завершальний блок дослідження – третій – біологічний – включає оцінку специфічної активності опрацьованих лікарських форм на доклінічному етапі їх створення [3, 4].

Таким чином, запропонований методологічний підхід дозволяє на основі алгоритмічного принципу розробити раціональні, стабільні при зберіганні дерматологічні МЛЗ, виявити специфічну активність, підтвердити її в експериментах *in vitro* та *in vivo*.

С х е м а

Методологічні підходи до розробки дерматологічних лікарських препаратів комбінованої дії

І блок		
Інформаційно-пошуковий		
Маркетингові дослідження		
I етап	II етап	III етап
Аналіз даних літератури щодо вивчення стану фармацевтичного ринку України за аналогами лікарського засобу	Вивчення стану фармацевтичного ринку щодо лікарських засобів, які можна розглянути як аналоги за складом і фармакотерапевтичним ефектом, що планується до дослідження	Вивчення літературних даних у зв'язку з пошуком лікарських засобів з комплексною антимікробною, протизапальною, протигрибковою та кератолітичною дією, розробка критеріїв відбору речовин серед протимікробних, протигрибкових, кератолітичних та протизапальних засобів
Мета		
Виявлення сучасних пріоритетних підходів при застосуванні дерматологічних засобів місцевої дії	Оцінка ступеня заповнення і прибутковості ринку для нових лікарських препаратів, обрання стратегії їх розробки та складання проекту характеристик для нових лікарських засобів	Розробка критеріїв відбору речовин серед протимікробних, протигрибкових, кератолітичних та протизапальних засобів
Результат I блоку		
Вирішення питання щодо розробки, вибору об'єкта дослідження; стратегія розробки; формування характеристик лікарського засобу, що планується до розробки		
II блок		
Дослідницький		
Розробка лікарських форм місцевої дії з комбінованою активністю		
I етап	II етап	III етап
Вибір адекватної сфери застосування лікарської форми: крем, мазь, гель	Вибір оптимальної технології виготовлення	Створення лікарської форми та її біофармацевтична оцінка
Мета		
Вибір мазевих основ: вибір композиції, що забезпечує оптимальні технологічні характеристики крему, гелю, мазі	Змішування компонентів залежно від фізико-хімічних характеристик субстанцій	Комплексна оцінка якості опрацьованих лікарських препаратів
Дослідження		
Фармако-технологічні, фізико-хімічні та біофармацевтичні		
Результат II блоку		
Створення лікарських засобів, що відповідають вимогам НТД, а також визначення показників якості опрацьованих засобів і створення нормативних документів на них		
III блок		
Біологічний		
Доклінічні дослідження опрацьованих лікарських засобів		
Токсикологічна характеристика		Специфічна активність

В и с н о в к и

Таким чином, запропонований методологічний підхід дозволяє на основі алгоритмічного принципу розробити раціональні, стабільні при зберіганні дерматологічні МЛЗ, виявити специфічну активність та підтвердити її в експериментах *in vitro* та *in vivo*.

1. Современная наружная терапия дерматозов / Под ред. Н.Г.Короткого. – Тверь: Губернская медицина, 2001. – С. 5–10, 85–99.

2. Скрипкин Ю.К., Машикллейсон А.Л., Шарапова Г.Я. Кожные и венерические болезни. – М.: Медицина, 1995. – С. 35.

3. Концепція створення гінекологічних антимікробних лікарських форм з сперміцидною дією / Всеукраїнський медичний журнал молодих вчених //VII міжнародна медико-профілактична конф. студентів і мол. вчених 8-9 квітня, 2010. – Чернівці. – 2010. – вип.12. – 135 с.

4. Методологія фармацевтичної розробки м'яких лікарських засобів сперміцидної дії / Матеріали XIII конгресу світової федерації лікарських товариств // 30 вересня – 3 жовтня 2010 р. м. Львів // Львів – Київ – Чикаго, 2010. – С. 612 – 613

5. Довідник лікарських засобів. Випуск 4 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.pharma-center.kiev.ua/view/dov_lik_zas

Надійшла до редакції 31.01.2012.

В. В. Руденко

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ РАЗРАБОТКИ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИХ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Ключевые слова: фармацевтический рынок, лекарственное средство, методология, лекарственная форма

Разработана методология создания дерматологических мягких лекарственных средств, которая позволяет на основе алгоритмического принципа создать рациональные, стабильные при хранении дерматологические препараты, выявить специфическую активность, подтвердить ее в экспериментах *in vitro* и *in vivo*.

V. V. Rudenko

METHODOLOGICAL APPROACHES OF DEVELOPMENT OF DERMATOLOGICAL SOFT MEDICATIONS

Key words: pharmaceutical market, medicine, methodology, dosage form

Methodology of creation of dermatological soft of medications is developed, which allows on the basis of algorithmic principle to create rational, stable at storage of dermatological medications, to expose specific activity, confirm it by the experiments *in vitro* and *in vivo*.

ВИКОРИСТАННЯ МЕТОДІВ МАТЕМАТИЧНОГО ПЛАНУВАННЯ ДЛЯ ПІДБОРУ ОПТИМАЛЬНОЇ КОМПОЗИЦІЇ ПОЛІМЕРНОЇ ОБОЛОНКИ ТАБЛЕТОК «АНТРАЛЬ»

Ключові слова: математичне планування експерименту, плівкові покриття, тверді лікарські форми, допоміжні речовини, таблетки-ядра

Перспективними напрямками розвитку вітчизняної промислової фармації є розробка і впровадження у промислове виробництво нових лікарських форм, які поповнять асортимент лікарських засобів вітчизняного виробництва, що за своєю ефективністю та якістю не поступаються зарубіжним аналогам.

Інтенсифікація наукових досліджень, успіх проведення дослідних і експериментальних робіт у фармації ґрунтується на використанні методів математичного планування наукового пошуку у галузі синтезу нових фармакологічно активних речовин, а також при розробці оптимального складу, технології лікарських форм, оптимізації контролю якості, проведенні біофармацевтичних досліджень.

В Україні математичне планування експерименту широко використовується науковими школами Т. А. Грошового, В. О. Головкіна у провідних навчальних та науково-дослідних закладах медичного і фармацевтичного профілю [2]. З ініціативи науковців Національного фармацевтичного університету до навчального плану магістрів включено дисципліну «Планування експерименту».

Математичне планування експерименту широко використовується зарубіжними науковими школами, які працюють над створенням нових твердих лікарських форм та оптимізацією введення допоміжних речовин до складу таблетованих форм [3, 4, 6].

Автори А. Гаврилов, І. Залукіна, А. Петров для вирішення завдання оптимізації складу барвників і пігментів в дражувальній оболонці таблеток застосовують метод математичного планування багатофакторного експерименту. Використана авторами методика планування експерименту є оптимальним методом вирішення завдання оптимізації кольору оболонки при мінімальній кількості дослідів. Титану двоокис, тропеолін і кислотний червоний у співвідношенні 1,8:0,34:0,018 забезпечує однорідний жовто-гарячий колір забарвленого шару в координатах RGB255,102,0 відповідно. При цьому встановлена достатня відтворюваність моделі ортогонального центрального композиційного плану другого порядку з даними експерименту і умовами виробництва [1].

М. Вітман та М. Джордан вивчали стабільність кольору плівкопокриття, зокрема взаємний вплив полімера і пігмента. На прикладі рецептур (полімера – 62,5 %, пігмента – 31,25 % і пластифікатора (ПЕГ) – 6,25 %) досліджено вплив різних пігментів (блакитний N1 і 2, жовтий 5 і 6, червоний N3) і полімерів (гідроксіпропілметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, полівініловий спирт, метилцелюлоза) на стабільність забарвлення плівкоутворюючого покриття. В процесі експерименту 20 %-ну дисперсію попередньо змішаних компонентів рецептур у воді наносять у вигляді плівки товщиною 150 мкм на білу пластинку, яку висушують при температурі 40 °C протягом 2 год, піддають впливу світла при 765 Вт/м протягом 1 год і опромінюють денним світлом протягом 24 год. Встановлено, що жоден з досліджуваних полімерів (особливо похідні целюлози) не має переваг перед іншим. Найменші зміни у кольорі плівки відмічено для полівінілового спирту. Також показано, що жоден з досліджених пігментів не є стабільним у суміші з полімерами, блакитний N2 є найкращим у суміші

зі всіма полімерами, окрім метилцелюлози, відмічено найменші зміни у забарвленні. Барвник червоний N3 є найнестабільнішим у суміші зі всіма полімерами, окрім ПВС. Отримані результати дозволяють зробити висновок, що жоден з пігментів не проявляє кращої стабільності і в кожному конкретному випадку існують кращі пігменти. Відмічено, що при виборі оптимального пігмента необхідно враховувати фізико-хімічну взаємодію компонентів рецептур [7].

Метою роботи є теоретичне й експериментальне обґрунтування використання методів математичного планування у розробці та експериментальних дослідженнях твердих лікарських форм у промислових умовах на прикладі вибору оптимального складу допоміжних речовин для отримання полімерної оболонки препарату «Антраль» у вигляді таблеток.

Матеріали, методи і результати дослідження та їх обговорення. На сучасному етапі розвитку фармацевтичної галузі оптимальний рівень підготовки фармацевтичних працівників до використання інформаційних технологій забезпечує реалізацію математичного планування експерименту при проведенні наукових досліджень.

На нашу думку, для оптимізації розробки складу і технології лікарських засобів в умовах лабораторії промислової фармації необхідно використовувати найефективніші методи математичного планування експерименту. Створення нового лікарського засобу або нової лікарської форми є складним багатоступеневим процесом експериментальних досліджень, що може містити тривалі стадії, потребує використання методу математичного планування. Так, для розробки і впровадження нових твердих лікарських форм у промислових умовах використовують різні групи допоміжних речовин для оболонки таблеток: плівкоутворювачі, пігменти, барвники, пластифікатори, стабілізатори та ін. При цьому вивчають вплив багатьох якісних факторів на структуру і властивості полімерної плівки з використанням планів дисперсійного аналізу. За допомогою цього методу можна розділити загальну суму квадратів спостережень на складові, що зумовлені впливом різних факторів та їх взаємодією.

З метою здійснення добору раціонального складу композиції допоміжних речовин для покриття таблеток-ядер «Антраль» нами використано метод математичного планування експерименту – трифакторний дисперсійний аналіз на основі методу латинського квадрату.

Перелік факторів та їх рівні наведено в табл. 1.

Т а б л и ц я 1

Перелік факторів та їх рівні

Фактори	Рівні факторів
А – вид плівкоутворювача	a ₁ – жовтий колір на основі гіпромелози; a ₂ – темно-червоний колір на основі полівінілового спирту; a ₃ – темно-коричневий колір на основі метилцелюлози;
В – кількість покриття на таблетці (% від середньої маси таблетки)	b ₁ – 3% b ₂ – 4% b ₃ – 5 %
С – співвідношення білої підложки та кольорового покриття (% від середньої маси таблетки)	c ₁ – 1:3 c ₂ – 2:3 c ₃ – 0:3

Оскільки таблетки-ядра мають гідрофобну поверхню та світлочутливі властивості, в процесі добору плівкоутворювачів виходили з того, щоб плівка мала високу адгезію до поверхні, а ядро таблетки було захищене від світла. Виходячи з цього, в якості плівкоутворювачів використовували різні полімери: гіпромелозу, метилцелюлозу та полівініловий спирт, які показали себе краще в попередньому експерименті. А для поліпшення світлозахисних властивостей плівки до складу оболонки вводили підложку білого кольору на основі полімера аналогічного тому, який використовували в кольоровому покритті. Було вивчено кількість покриття на поверхні таблетки, а

також співвідношення білої підложки та кольорового покриття для відбору найкращого співвідношення оптимального складу для маскування поверхні таблетки-ядра від впливу УФ-випромінювання.

Результати досліджень з використанням дисперсійного аналізу представлені в табл. 2.

Т а б л и ц я 2

Матриця планування експерименту та результати досліджень композиційних покриттів таблеток-ядер «Антраль» за трифакторним експериментом на основі латинського квадрату 3х3

Номер композиції	A	B	C	y ₁	y ₂
1	a ₁	b ₁	c ₁	3	100,99
2	a ₂	b ₃	c ₂	5	99,00
3	a ₃	b ₁	c ₃	3	101,40
4	a ₁	b ₂	c ₃	4	100,25
5	a ₂	b ₂	c ₃	4	101,03
6	a ₃	b ₂	c ₁	3	99,08
7	a ₁	b ₃	c ₃	4	98,34
8	a ₂	b ₃	c ₁	5	98,75
9	a ₃	b ₁	c ₂	4	101,93

П р и м і т к а: y₁ – оцінка зовнішнього вигляду (бали);
y₂ – розчинення (%).

Якість покриття таблеток аналізували за показником «Опис» та адгезії до поверхні ядра таблетки. Зовнішній вигляд таблеток-ядер «Антраль» оцінювали за п'ятибальною шкалою.

Вплив рівнів фактора А можна ранжувати в такий ряд a₂>a₁> a₃. В результаті обрано темно-червоний колір таблеток на основі полівінілового спирту. Серед рівнів факторів В і С встановлено такі закономірності : b₃>b₂>b₁ та c₂> c₁>c₃, тобто товщина оболонки в 5 % від середньої маси таблетки найкраще захищає таблетку-ядро від світла, а співвідношення білої підложки до темно-червоного покриття 2:3 має найбільш рівномірний колір.

Оптимальною було взято кількість системи для покриття з розрахунку не більше ніж 3 % від маси таблетки.

Під час покриття таблеток-ядер або таблеток-ядер, вкритих білою підложкою, при нанесенні темно-червоного покриття на початку процесу колір поверхні оболонки нерівномірний, а при нанесенні всієї кількості суспензії (3 % від середньої маси таблетки) колір вирівнюється.

Найбільш однорідний відтінок темно-червоного кольору був одержаний при нанесенні червоного покриття поверх білої оболонки.

У результаті проведених експериментальних досліджень було вивчено кількість покриття на поверхні таблетки, обрано оптимальний вид плівкоутворювача, а також встановлено співвідношення білого та кольорового покриття з метою маскування таблетки-ядра від впливу УФ-випромінювання.

Вплив досліджуваних факторів на якість таблеток-ядер «Антраль» аналізували з використанням експериментальних даних: оцінки зовнішнього вигляду (бали); розчинення (%) таблеток-ядер, покритих плівковими покриттями за складом експериментальних композицій.

Як видно з табл. 2, кількість вивільненої діючої речовини за 45 хв (тест розчинення) залишалась майже у всіх серіях дослідів на одному рівні і тільки незначно знижена в серіях з найбільшою товщиною оболонки.

В и с н о в к и

1. Створення лікарського засобу є складним багатоступеневим процесом експериментальних досліджень, отже для оптимізації розробки складу і технології лікарських засобів в умовах лабораторії промислової фармації необхідно використовувати найефективніші методи математичного планування експерименту.

2. З використанням методу трифакторного дисперсійного аналізу встановлено оптимальний склад та співвідношення допоміжних речовин для покриття таблеток-ядер препарату «Антраль».

1. Гаврилов А., Залукіна І., Петров А. Применение метода математического планирования для задачи оптимизации состава красителей и пигментов в дражированной оболочке таблеток/ А.Гаврилов, І. Залукіна, А. Петров // Хим.-фармац. журн. – № 4. – 2002, т. 36. – С. 44–47.

2. Грошовий Т.А., Маркова Е.В., Головкин В.А. Математическое планирование эксперимента в фармацевтической технологии / Т.А.Грошовий., Е.В.Маркова, В.А.Головкин. – К.: Вища шк., 1992. – 187 с.

3. Маркова Е.В. Руководство по применению латинских планов при планировании эксперимента с качественными факторами / Е.В. Маркова. Челябинск: Юж.-Урал. кн. изд-во, 1971. – 144 с.

4. Налимов В.В. Теория эксперимента / В.В.Налимов. – М.: Наука, 1971. – 208 с.

5. Dahan A., Miller J., Amidon G. Prediction of Solubility and Permeability Class Membership: Provisional BCS Classification of the World's Top Oral Drugs/ A. Danan, J. Miller, G. Amidon // AAPS Journal. – 2009. – Vol. 11. – № 6. – P. 740–746.

6. Fisher R.A., Yates F. Statistical Tables for Biological, Agricultural and Medical Research, Oliver and Boyd / R.A.Fisher, F.Yates. Edinburgh 1963. – 155 p.

7. Whiteman M., Jordan M.P. Colour stability of film coatings: polymer and pigment effects / M.Whiteman, M. P.Jordan // J. Pharm. and Pharmacol. – 1998, T. 50. – P. 59.

Надійшла до редакції 23.01.2012.

С. Н. Гуреева

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДОВ МАТЕМАТИЧЕСКОГО ПЛАНИРОВАНИЯ ДЛЯ ПОДБОРА ОПТИМАЛЬНОЙ КОМПОЗИЦИИ ПОЛИМЕРНОЙ ОБОЛОЧКИ ТАБЛЕТОК «АНТРАЛЬ»

Ключевые слова: математическое планирование эксперимента, пленочное покрытие, твердые лекарственные формы, вспомогательные вещества, таблетки-ядра.

В статье опубликованы результаты использования математического планирования эксперимента по подбору оптимального состава пленочного покрытия для твердых лекарственных форм – таблеток-ядер «Антраль».

S. N. Gureyeva

THE USE OF METHODS OF MATHEMATICAL PLANNING FOR THE SELECTION OF THE OPTIMUM COMPOSITION OF THE POLYMER SHELL FOR TABLETS «ANTRAL'»

Key words: mathematical experiment planning, film coating, solid dosage form, excipients, core of tablets

In an article the results published of the use of mathematical planning optimal selection of experiments film coating for solid dosage forms-tablets-core «Antral'».

РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА КОМПЛЕКСНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ КРЕМ-ГЕЛЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВУГРОВОЇ ХВОРОБИ

Ключові слова: емульсія о/в, триклозан, молочна кислота, вугрова хвороба

Проблема профілактики і лікування гнійно-запальних процесів шкіряних покривів, до яких відноситься таке дерматологічне захворювання як вугрова хвороба (акне), незважаючи на успіхи сучасної дерматології, залишається актуальною. Попри широкий асортимент препаратів даного напрямку, слід відмітити, що їх основна частина представлена засобами зарубіжного виробництва. Для місцевого лікування вугрової хвороби використовують препарати, які виявляють антимікробну, протизапальну та зволожувальну дію. Тому в якості об'єктів дослідження було обрано триклозан (антимікробна, протизапальна дія) і молочну кислоту (МК) (зволожувальна дія) [1, 3, 5, 7, 8].

Експериментальна частина

Особливу увагу при створенні м'яких лікарських форм приділяють вибору основи, яка сприяла би вивільненню діючих речовин, мала оптимальну осмотичну активність, не пересушувала шкіряні покрови, мала певне значення рН, а також добрі споживчі властивості [1, 3, 5, 9]. Відомо, що розвиток мікроорганізмів, зокрема *P. acnes*, відбувається у лужному середовищі, що дозволяє прогнозувати рН емульсії ближче до кислого.

Метою нашої роботи була розробка за допомогою сучасних досліджень високоефективного засобу місцевої дії у вигляді крем-гелю.

Методи дослідження. За допомогою фармако-технологічних, структурно-механічних, фізико-хімічних та мікробіологічних досліджень ми розробили основу крем-гелю (масло вазелінове, моностеарат гліцерину (МСГ), стеарат ПЕГ-400, гідроксietилцелюлоза, гліцерин, МК, вода очищена). Дана емульсійна основа була стабільна при кислому значенні рН (4,0 – 4,5) протягом передбачуваного терміну зберігання (2 роки) та мала задовільні споживчі характеристики [6, 7].

Наступним етапом було вивчення антибактеріальної дії триклозану, що залежить від значення рН та обґрунтування концентрації даного активного компоненту. Значення рН до 4,5 доводили за допомогою МК (табл. 1). Дослідження проводили методом дифузії в агар (метод «колодязів») [2].

Т а б л и ц я 1

Досліджувані зразки крем-гелів з різним значенням рН

№ зразка	Концентрація активної речовини (триклозан)	Значення рН
1	0,3 %	рН 7,0
2	1,0 %	рН 7,0
3	1,0 %	рН 4,5
4	0,5 %	рН 4,5
5	0,3 %	рН 4,5
6	0,5 %	рН 7,0

Відповідно до рекомендацій ВОЗ для оцінки активності препаратів використовували тест-штами, які наведені у табл. 2. Мікробне навантаження становило 10^7 мікробних клітин на 1 мл середовища і встановлювалося за оптичним стандартом мутності *McFarland*.

Т а б л и ц я 2

Антибактеріальні властивості досліджуваних зразків

№ зразка	Діаметри зон затримки росту в мм, число повторів дослідів n=3					
	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 26923	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 4636	<i>Bassilus subtiliss</i> ATCC 6633	<i>Candida albicans</i> ATCC 885/653
1	22,23,22	21,20,21	11,12,12	18,19,20	30,31,29	14,13,14
2	25,26,25	23,23,22	13,14,14	20,21,22	32,33,32	14,15,14
3	25,25,24	24,25,24	14,15,15	21,22,21	30,29,30	14,12,12
4	24,24,25	22,22,21	12,12,13	20,22,21	31,32,30	15,14,15
5	23,24,24	23,21,22	Pict	23,22,21	32,33,34	12,13,13
6	22,23,22	24,22,23	Pict	21,22,22	30,29,28	14,15,14

З отриманих даних відмічено, що значення рН не впливає на антимікробну активність триклозану в розроблених гелевих зразках. Високу антибактеріальну активність виявили зразки № 3 і № 4. Але враховуючи, що активність на використаних штаммах була практично однаковою, то для подальших досліджень було обрано зразок з меншою концентрацією триклозану – 0,5 %.

За результатами проведених термографічних досліджень розробленого крем-гелю було встановлено, що термічні ефекти зразків подібні, що може свідчити про відсутність хімічної взаємодії між компонентами крем-гелю (рис. 1.).

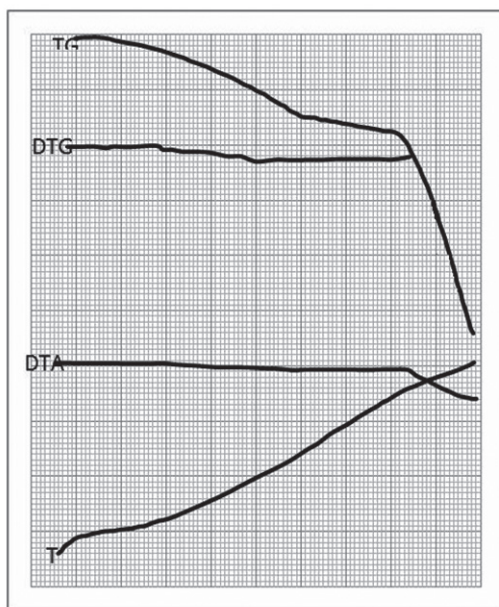


Рис. 1. Дереватограма розробленого крем-гелю

Для ідентифікації та кількісного визначення триклозану запропоновано метод вискоєфективної рідинної хроматографії, який ґрунтується на хроматографуванні активного компоненту після його відокремлення від допоміжних компонентів крем-гелю. Визначення вмісту триклозану у пробі (надосадова рідина) проводили на рідинному хроматографі з УФ-детектором. Для визначення триклозану використовували колонкові *Microsorb* 100 C₈, 5 μm розміром 250*4,6 pp і рухливу фазу метанол – 0,01 М фосфатний буферний розчин у співвідношенні 80 : 20, у відсотках. Детектування проводили за допомогою спектрофотометрії при довжині хвилі 280 нм. Час

утримання триклозану – 8,50 хв. Вміст триклозану (X) у міліграмах в 1 мл препарату обчислювали за формулою:

$$X_i = \frac{S_i \times m_{oi} \times 1 \times 10 \times P_i}{S_{oi} \times 50 \times 10 \times m \times 100} = \frac{S_i \times m_{oi} \times P_i}{S_{oi} \times m \times 5000}, \quad (1)$$

де: S_i – середнє значення площин піків триклозану, обчислене з хроматограм випробуваного розчину;

S_{oi} – середнє значення площин піків триклозану, обчислене з хроматограм розчину порівняння триклозану;

m – маса наважки препарату у грамах;

m_{oi} – маса наважки РСЗ триклозану у міліграмах;

P_i – вміст триклозану в РСЗ триклозану у відсотках.

Вміст триклозану ($C_{12}H_7Cl_3O_2$) може бути від 3,60 мг до 4,40 мг. (4,0 мг \pm 10 %). Запропонована методика характеризується високою чутливістю і відтворюваністю результатів.

З метою визначення терміну придатності запропонованого препарату дослідні зразки крем-гелю були закладені на зберігання у тубах алюмінієвих по 30 г при двох температурних режимах (8 – 15) °С та (15 – 25) °С. Вивчення стабільності крем-гелю проводили на п'яти серіях протягом 27 місяців кожні 6 місяців за такими показниками: зовнішній вигляд; органолептичні показники (колір, запах); визначення показника рН; мікробіологічна чистота; колоїдна стабільність; термостабільність; вивчення структурно-механічних властивостей; ідентифікація та кількісний вміст триклозану та допоміжних речовин; середня маса вмісту упаковки та її герметичність [2, 4, 10].

Експериментальні зразки як після виготовлення, так і при зберіганні впродовж двох років практично не змінювали своїх реологічних характеристик та типу течії, що свідчить про правильність вибору допоміжних речовин та їх концентрацій, а також раціональність технології. Значення механічної стабільності протягом усього терміну зберігання змінювалось у межах від 1,15 до 1,28, що свідчить про позитивні показники структурно-механічних властивостей, а саме стабільність препарату у процесі зберігання.

За результатами експериментального дослідження стабільності встановлено, що зразки опрацьованого засобу відповідали вимогам проекту «Методи контролю якості лікарського засобу». Данні показники суттєво не змінювалися, що підтверджує стабільність крем-гелю протягом двох років при зберіганні в алюмінієвих тубах у прохолодному місці та при кімнатній температурі.

Вивчення протизапальної дії, а також нешкідливості (місцевоподразнювальна, шкірно-резорбтивна дія та гостра токсичність) опрацьованого крем-гелю проводили у лабораторії морфологічних досліджень на базі кафедри біології, фізіології та анатомії людини НФаУ під керівництвом проф. Л. М. Малоштан.

Проведені дослідження специфічної активності розробленого крем-гелю на моделі каррагенінового набряку у щурів встановили помірну протизапальну дію. Доведено, що розроблений препарат не має місцевоподразнювальної та шкірноподразнювальної дії. При вивченні гострої токсичності встановлено, що він відноситься до практично нетоксичних сполук.

В и с н о в к и

1. На підставі результатів технологічних, фізико-хімічних, мікробіологічних та біологічних досліджень розроблено оптимальний склад нового лікарського препарату на емульсійній основі з триклозаном та молочною кислотою для лікування вугрової хвороби.

2. У результаті мікробіологічних досліджень встановлено, що розроблений крем-гель виявляє високу антимікробну активність стосовно обраних штамів мікроорганізмів. Проведеними біологічними дослідженнями встановлено, що опрацьо-

ваний лікарський препарат має значну протизапальну дію. Встановлено відсутність місцевоподразнювальної і алергизуючої дії.

3. Експериментально доведено стабільність опрацьованого препарату у тубах алюмінієвих при зберіганні при кімнатній температурі протягом двох років. Розроблено проект «Методи контролю якості».

1. Вацата В. // Косметика и медицина. – 2001. – № 2. – С. 32–37.

2. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний центр». – 1-ше вид. – Х.: PIPEГ, 2001. – 556 с.

3. Корнеева Р.Н. // Kosmetik international. – 2002. – № 1. – С. 16–18.

4. Креми косметичні. Загальні технічні умови : ДСТУ 4765:2007. – [Чинний від 2009-01-01]. – К. : Держспоживстандарт України, 2008. – 7 с. – (Національний стандарт України).

5. Кутц Г. Косметические кремы и эмульсии. Состав, методы получения и испытаний. / Кутц Г.; [пер. с нем. А.С. Филиппова]. – М.: Косметика и медицина, 2004. – 272 с.

6. Лысокобылка А.А., Безуглая Е.П., Ляпунов Н.А. // Фармаком. – 2001 – № 4. – С. 23–29.

7. Нікітіна М.В., Баранова І.І., Мартинюк Т.В. // 36. наук. праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. – 2010. – Вип. 19, Кн. 2. – С. 811–814.

8. Нікітіна М.В., Баранова І.І., Ніколайчук Н.О. // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2010 – № 4. – С. 51–53.

9. Blue L. Cosmetic ingredient / L. Blue. – Aulendorf: Editio Cantor Verlag, 2000. – 568 S.

10. Brummer R. Rheology Essentials of Cosmetic and Food Emulsions / R. Brummer. – London : Applied Science Publishers, 2006. – 180 p.

Надійшла до редакції 26.03.2012.

М. В. Никитина, И. И. Баранова

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И КОМПЛЕКСНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КРЕМ-ГЕЛЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ УГРЕВОЙ БОЛЕЗНИ

Ключевые слова: эмульсия м/в, триклозан, молочная кислота, угревая болезнь

С помощью структурно-механических, физико-химических, биологических и микробиологических исследований разработан крем-гель (рН 4,0 – 4,5) противовоспалительного и антимикробного действия для лечения угревой болезни I и II стадии.

М. В. Nikitina, I. I. Baranova

DEVELOPMENT AND STUDING GEL SYSTEMS ON THE BASIS OF A COMPLEX COPOLYMER «ARISTOFLEX AVC»

Key words: emulsion of o/wl, triclosan, lactic acid, acne

By structurally-mechanicall, physical and chemical, biological, microbiological researches cream-gel is developed (pH 4.0 – 4.5) anti-inflammatory and antimicrobial action for treatment of acne 1 and 2 stages.

БІОЛОГІЧНІ ВИПРОБУВАННЯ КРЕМУ З ЦЕФТРИАКСОНОМ І НІМЕСУЛІДОМ ЗА ПОКАЗНИКОМ «МІКРОБІОЛОГІЧНА ЧИСТОТА»

Ключові слова: мікробіологічна чистота, інактиватор, поживне середовище, мікроорганізм, тест-штам, мембранний фільтр, лікарський засіб, крем, німесулід, цефтриаксон

Процес виробництва лікарських засобів (ЛЗ) має виключати можливі причини мікробної контамінації. Тому необхідним є регулювання тих факторів, що заздалегідь впливають на якість ЛЗ. Мікробіологічна чистота, що регламентується Державною фармакопеею України (ДФУ), є важливим показником гарантії якості готової продукції.

Випробування мікробіологічної чистоти опрацьованого м'якого лікарського засобу (МЛЗ) проводиться з метою визначення кількості живих анаеробів (бактерій і грибів), а також наявності патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів:

St. aureus, *Ps. aeruginosa*, види роду *Clostridium*, родини *Enterobacteriaceae* [1, 3].

Об'єкти та методи дослідження

Об'єктом дослідження є крем антибактеріальної та протизапальної дії із цефтриаксоном та німесулідом.

Дослідження показника «мікробіологічна чистота» проводили згідно з вимогами ДФУ [1, 2].

Визначення показника «мікробіологічна чистота» проводили як безпосередньо після виготовлення лікарської форми (ЛФ), так і в процесі її зберігання; в природних умовах (на момент дослідження ЛФ, витримано 3 роки зберігання) при двох температурних режимах: 2–8 °С; 18–25 °С. При вивченні показника «мікробіологічна чистота» ЛЗ антибактеріальної дії необхідною умовою є нейтралізація антибактеріальної дії препарату. Як нейтралізуючий агент використовували: твін-80, лецитин яєчний 0,3 %, гістидину гідрохлорид 0,1 %.

Для перевірки придатності методики використовували музейні штами тест-культур та поживні середовища, які наведені в табл. 1.

Таблиця 1

Поживні середовища відносно тест- культур

Тест-мікроорганізм	Поживне середовище
<i>Bacillus cereus</i> ATCC 10702	Поживне середовище № 1
<i>Escherichia coli</i> ATCC 8539	Поживне середовище № 1 (густе), № 3 (рідке), № 4 (густе)
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	Поживне середовище № 1 (густе), № 10 (рідке), № 8 (рідке)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	Поживне середовище № 8 (рідке), № 9 (густе)
<i>Salmonella typhimurium</i> ATCC 144	Поживне середовище № 3 (рідке), № 5 (густе), № 12 (густе), № 13 (густе)
<i>Candida albicans</i> ATCC 885-653	Поживне середовище № 2
<i>Aspergillus niger</i> ATCC 16404	Поживне середовище № 2

Для тестування використовували робочі суспензії мікроорганізмів близько 100 колонієутворюючих одиниць (КУО) в 1 мл та розчини розведень: фосфатний буферний

розчин (ФБР) з пептоном та NaCl pH 7,0 – для одержання емульсії, та рідке поживне середовище № 15 – для виявлення індолу.

Перед випробуванням перевіряли ростові властивості поживних середовищ та контролювали їх стерильність.

Дослідження проводили методом прямого висівання на поживне середовище.

Обов'язковим етапом проведених досліджень була перевірка придатності методики визначення загального числа бактерій та грибів [1, 2].

Для цього ЛЗ розводили у співвідношенні 1:10 (5 зразків) у ФБР з pH 7,0, який містив 4 % твіну-80 з натрію хлоридом і пептоном. У кожний зразок додавали суспензії монокультур 100 КУО/мл.

Готували контрольні зразки досліджуваних препаратів у розведенні 1:10 підігрітим до температури 40–45 °С ФБР з твіном-80 (4 %) з pH 7,0. Із досліджуваних та контрольних зразків, які містили суспензії *B. cereus* ATCC 10702, *E. coli* ATCC 8539, *St. aureus* ATCC 6538, відбирали по 1 мл у чашки Петрі і заливали густим поживним середовищем № 1, яке розплавляли на водяній бані при температурі 42–45 °С.

Із досліджуваних та контрольних зразків, які містили суспензії грибів *Candida albicans* ATCC 885-653 та *Asp. niger* ATCC 16404, відбирали по 1 мл у чашки Петрі та заливали густим поживним середовищем № 2, попередньо розплавленим на водяній бані при температурі 42–45 °С.

Результати досліджень та їх обговорення

Результати перевірки придатності методики визначення загального числа бактерій та грибів методом прямого висівання КУО представлено в табл. 2.

Т а б л и ц я 2

Придатність методики визначення загального числа бактерій та грибів методом прямого висівання

Назва зразка	Середнє число КУО в перерахунку на 10 мл зразка				
	<i>B. cereus</i> ATCC 10702	<i>E. coli</i> ATCC 8539	<i>St. aureus</i> ATCC 6538	<i>Candida albicans</i> ATCC 885-653	<i>Asp. niger</i> ATCC 16404
Суспензія мікроорганізмів + досліджувані ЛЗ 1:10	0	0	0	33	59
Контрольна суспензія без препарату	96	78	48	38	60

Аналіз даних свідчить, що досліджувані ЛЗ у розведенні 1:10 мають антимікробну дію до *E. coli*, *B. cereus*, *St. aureus* на поживному середовищі № 1. До *Candida albicans* та *Asp. niger* на поживному середовищі № 2 – не проявляють антимікробної дії.

Для усунення антимікробної дії вивчено можливість використання методу розведення та комплексів різних інактиваторів: інактиватор № 1 – твін-80 – 4% + лецитин – 0,3% + гістидину гідрохлорид – 0,1%; інактиватор № 2 – твін-80 – 4% + лецитин – 0,3% + гістидину гідрохлорид – 0,1% + новокаїн – 0,1%; інактиватор № 3 – твін-80 – 4% + лецитин – 0,3% + гістидину гідрохлорид – 0,1% + сапонін – 3% + цистеїн – 0,1%; інактиватор № 4 – твін-80 – 4% + лецитин – 0,3% + гістидину гідрохлорид – 0,1% + сапонін – 3% + цистеїн – 0,1% + новокаїн – 0,1%.

Аналіз результатів, одержаних при застосуванні різних інактиваторів, свідчить, що досліджувані ЛЗ у розведеннях 1:10, 1:100, 1:200 зберігають антимікробну дію за наявності вивчених комплексів інактиваторів. Антимікробна дія препарату усувається лише при розведенні препарату 1:500. Проте зазначене розведення не може бути використане для мікробіологічного контролю, оскільки ЛЗ нормується за ДФУ (розділ 5.1.4 N) як препарат, що належить до категорії 2.

Вплив комплексу інактиваторів на антимікробну дію ЛЗ представлено в табл.3.
Т а б л и ц я 3

Вплив комплексу інактиваторів на антимікробну дію досліджуваних ЛЗ

Інактиватор	Розведення препарату	<i>B. cereus</i>	<i>E. coli</i>	<i>St. aureus</i>
№ 1	1:10	0	0	0
	1:100	0	0	0
	1:200	0	0	0
	1:500	98	70	30
Контрольна суспензія мікроорганізмів	1:10	99	66	59
	1:100	95	68	62
	1:200	89	71	32
	1:500	108	71	31
№ 2	"_"	0	0	0
	"_"	0	0	0
	"_"	0	0	0
	"_"	102	61	50
Контрольна суспензія мікроорганізмів	"_"	114	74	55
	"_"	114	74	55
	"_"	105	71	53
	"_"	109	66	56
№ 3	"_"	0	0	0
	"_"	0	0	0
	"_"	0	0	0
	"_"	91	81	31
Контрольна суспензія мікроорганізмів	"_"	112	72	54
	"_"	114	74	55
	"_"	103	86	36
	"_"	100	86	34
№ 4	"_"	0	0	0
	"_"	0	0	0
	"_"	0	0	0
	"_"	83	67	43
Контрольна суспензія мікроорганізмів	"_"	107	72	57
	"_"	109	74	57
	"_"	89	83	47
	"_"	89	83	51

Наведені результати зумовили необхідність вивчення можливості використання для визначення загального числа бактерій методом мембранного фільтрування (табл. 4).

Т а б л и ц я 4

Перевірка придатності методики випробування на мікробіологічну чистоту методом мембранного фільтрування

Поживне середовище	<i>B. cereus</i>		<i>E. coli</i>		<i>St. aureus</i>	
№1	Дослід	Контроль	Дослід	Контроль	Дослід	Контроль
	51	63	63	68	81	96

Аналіз цих даних свідчить, що при використанні зазначеної методики мембранно-

го фільтрування для визначення загального числа бактерій за наявності опрацьованих ЛЗ та за їх відсутності отримано ідентичні результати.

Наступним етапом досліджень було проведення перевірки придатності методики при випробуванні на окремі види мікроорганізмів [1, 2] з використанням різних комплексів інактиваторів та методу розведення (табл. 5).

Т а б л и ц я 5

Придатність методики посіву на рідке поживне середовище № 3 з використанням інактиваторів

Розведення препарату	Комплекс інактиваторів	Тест-штами	Наявність росту на середовищах		КУО
			Дослід	Контроль	
			крем		
1:10	№1	<i>E. coli</i>	-	+	76
		<i>S. typhimurium</i>	-	+	93
	№2	<i>E.coli</i>	-	+	76
		<i>S. typhimurium</i>	-	+	93
	№3	<i>E. coli</i>	-	+	76
		<i>S. typhimurium</i>	-	+	93
	№4	<i>E. coli</i>	-	+	76
		<i>S. typhimurium</i>	-	+	93
1:50	№1	<i>E. coli</i>	+	+	87
		<i>S. typhimurium</i>	+	+	96
	№2	<i>E. coli</i>	+	+	87
		<i>S. typhimurium</i>	+	+	96
	№3	<i>E. coli</i>	+	+	87
		<i>S. typhimurium</i>	+	+	96
	№4	<i>E. coli</i>	+	+	87
		<i>S. typhimurium</i>	+	+	96

Аналіз одержаних результатів свідчить, що при розведенні препарату 1:50 при використанні інактиваторів для розведення препарату та в складі поживного середовища № 3 усувається антимікробна дія випробовуваного препарату на поживному середовищі № 3. Про придатність методу свідчить той факт, що для кожного з тест-штамів мікроорганізмів наявності зразка були отримані позитивні результати ідентифікаційних тестів.

Подальшим етапом наших досліджень було проведення випробування опрацьованого ЛЗ згідно з розробленими методиками за показником «мікробіологічна чистота», який був витриманий в різних умовах зберігання (табл. 6).

Т а б л и ц я 6

Результати дослідження ЛЗ за показником «мікробіологічна чистота»

Умови та термін зберігання	Крем	
	№ зразка	Сумарна кількість бактерій і грибів
1. Безпосередньо після виготовлення	1	менше ніж 100
2. Зберігання 27 міс в природних умовах		
2.1. при температурі 18–25 °С	1а	менше ніж 100
2.2. при температурі 2–8 °С	1б	менше ніж 100

В и с н о в к и

На основі експериментальних досліджень встановлено, що оптимальним є метод мембранного фільтрування для визначення загального числа життєздатних аеробних бактерій, а для грибів – метод прямого висівання.

У ході досліджень доведено, що в опрацьованому ЛЗ – кремі загальне число життєздатних аеробних бактерій не перевищує 100 в 1 г бактерій та грибів сумарно; не виявлено *St. aureus*, *Ps. aeruginosa* та представників ентеробактерій і деяких інших грамнегативних бактерій, що відповідає вимогам ДФУ.

1. Державна фармакопея України / Державне підприємство „Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-ше вид. – Х. : РІПЕГ, 2004. – Доп. 1. – 520с.

2. Державна фармакопея України / Держ. підприємство „Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-ше вид. – Х. : РІПЕГ, 2001. – 556 с.

3. Косенко К.Н. Микробные ассоциации пародонтального кармана у больных генерализованным пародонтитом / К.Н.Косенко, Ю.Г.Чумакова, Э.А.Городенко // Вестник стоматологии. – 2000. – № 3. – С. 10–13.

О. П. Шматенко, В. О. Тарасенко, Л. Л. Давтян, А. О. Дроздова, В. В. Шматенко

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ КРЕМА С ЦЕФТРИАКСОНОМ И НИМЕСУЛИДОМ ПО ПОКАЗАТЕЛЮ «МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ЧИСТОТА»

Ключевые слова: микробиологическая чистота, инактиватор, питательная среда, микроорганизм, тест-штам, мембранный фильтр, лекарственное средство, крем, нимесулид, цефтриаксон

Методом *in vitro* проведены биологические испытания исследуемого крема антибактериального и противовоспалительного действия с цефтриаксоном и нимесулидом, а также разработана методика испытаний (бактерии – методом мембранного фильтрования, грибы – методом прямого высевания) показателя «микробиологическая чистота».

О. П. Shmatenko, V. O. Tarasenko, L. L. Davtyan, A. O. Drozdova, V. V. Shmatenko

BIOLOGICAL TESTS OF CREAM WITH CEFTRIAXSON AND NIMESULID ON INDEX «MICROBIOLOGICAL CLEANNESS»

Key words: microbiological cleanness, inactivator, nourishing environment, microorganism, test-shtam, diaphragm filter, medicinal facility, cream, nimesulid, ceftriakson

The method by *in vitro* is conduct the biological tests of the probed cream of antibacterial and antiinflammation action with ceftriakson and nimesulid, and also the method of tests (bacteria - by the method of diaphragm filtration, mushrooms – by the method of direct sieving-out) of index is developed «microbiological cleanness».

АДСОРБЦІЯ РІЗНОЗАРЯДЖЕНИХ БАРВНИКІВ ДОСЛІДНИМИ ЗРАЗКАМИ ВУГЛЕЦЕВИХ СОРБЕНТІВ

Ключові слова: вуглецеві сорбенти, адсорбційна активність, барвники, ізотерма адсорбції

Останнім часом у медичній практиці дедалі більшого застосування отримують вуглецеві сорбенти, серед яких розрізняють: 1) ентеросорбенти, що вживають усе-редину для очищення організму від токсичних речовин і мікроорганізмів, 2) гемо-сорбенти, що застосовують для очищення крові, 3) сорбенти, які діють в складі діалізних мембран при лікуванні ниркової недостатності [1–3].

Найбільш природною сировиною для одержання вуглецевих сорбентів медичного призначення є шкаралупа кісточок плодів. Технологія одержання такого вугілля тристадійна: перша стадія включає дроблення, розсівання і формування гранул, потім дві стадії термічної обробки – карбонізації (піролізу) і активації (газифікації), які забезпечують збільшення вмісту вуглецю і створення пористої структури. Ці процеси реалізовані на дослідно-технологічній ділянці Інституту сорбції та проблем ендекології НАН України [4].

Нами досліджено сорбційні властивості кількох зразків ентеросорбентів з активованого вугілля, виготовлених на цій ділянці. Для порівняння взято ентеросорбент карболайн (розробка Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є.Кавецького НАН України) і вуглецеві нанотрубки виробництва Інституту хімії поверхні ім. О. О. Чуйка НАН України. З цією метою було частково використано методіку, що наведено в методичних рекомендаціях Державного експертного центру МОЗ України [5], а саме: досліджено адсорбцію різнозаряджених барвників – метиленового синього (основний барвник, М.м.=374), фенолового червоного (нейтральний барвник, М.м.=376) та конго червоного (кислотний барвник, М.м.=697).

Експериментальна частина

До серії наважок сорбентів (по 10 мг або 20 мг) у пробірках додавали по 10 мл розчинів із зростаючою концентрацією барвника, перемішували протягом 4–6 год (час, достатній для встановлення адсорбційної рівноваги). Концентрацію барвників у розчинах до і після адсорбції визначали фотоколориметрично, за оптичною густиною на відповідних довжинах хвиль: 620 нм – для метиленового синього, 435 нм – для фенолового червоного і 540 нм – для конго червоного. За зменшенням кількості барвника в розчині визначали величину адсорбції (A , мг/г). Після цього будували ізотерму адсорбції – графік залежності величини адсорбції від рівноважної концентрації барвника. Паралельно методом низькотемпературної десорбції азоту (методом БЕТ) визначали питому поверхню ($S_{\text{пит}}$, м²/г) зразків сорбентів. Об'єднані результати наведено в таблиці та на рисунках 1–3.

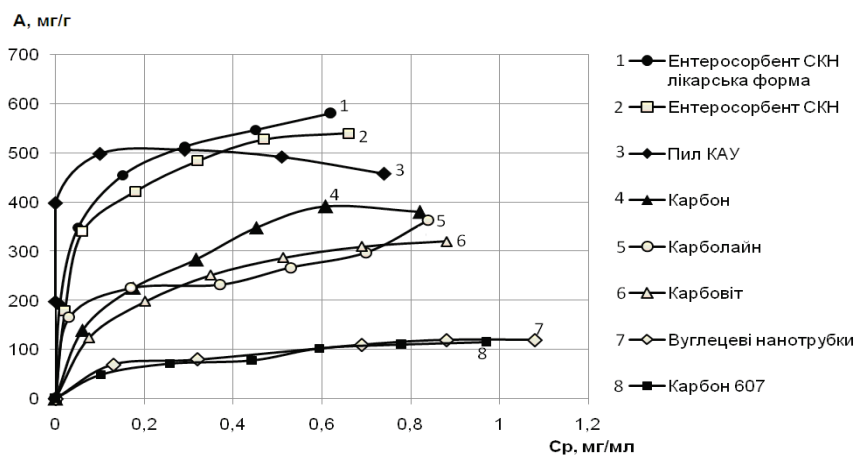


Рис. 1. Ізотерми адсорбції метиленового синього на вуглецевих матеріалах, наважка сорбентів 10 мг

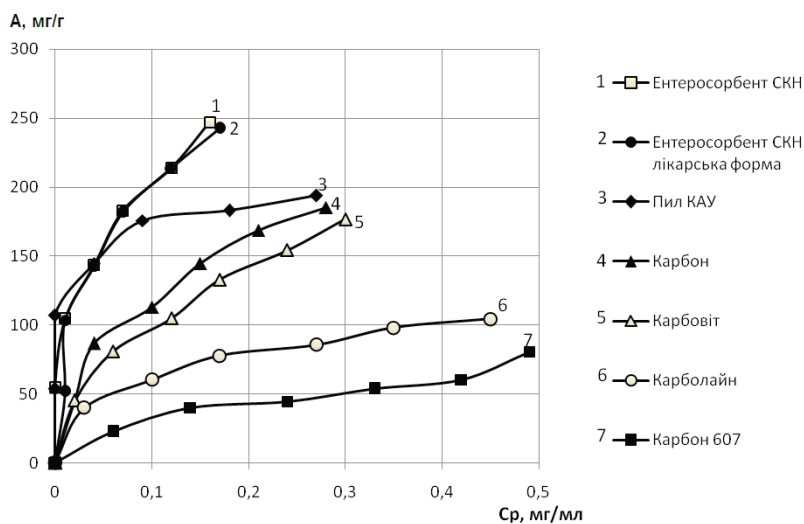


Рис.2. Ізотерми адсорбції фенолового червоного, наважка сорбентів 20 мг

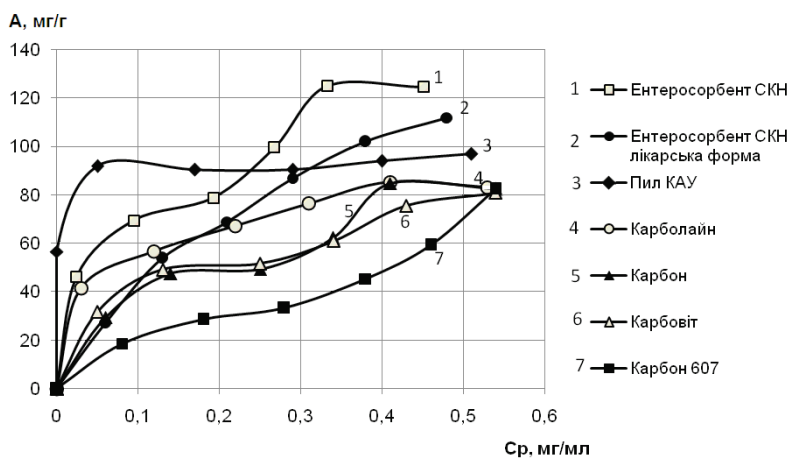


Рис. 3. Ізотерми адсорбції конго червоного, наважка сорбентів 20 мг

Одержані ізотерми переважно мають вигляд ленгмюрівських кривих, з пологим підвищенням і поступовим виходом на «плато», що свідчить про слабкий, зворотний зв'язок молекул барвників з поверхнею, здебільшого за рахунок гідрофобних та ван-дер-ваальсових сил. Найкращу адсорбційну активність відносно усіх трьох барвників зафіксовано для ентеросорбенту СКН, найменшу – для карбону-607. З даних, представлених у таблиці, видно, що в цілому більший показник питомої поверхні відповідає більшій граничній адсорбції. Ця закономірність порушується у разі ультрадисперсного пилу КАУ, для якого, на відміну від інших сорбентів, певний внесок у $S_{\text{пит}}$ дає зовнішня поверхня часток, яка є доступною для молекул будь-якого розміру, у тому числі для барвників. У карбоні і карбовіті поверхня пор доступна для дрібних молекул азоту, що відбивається на високому значенні $S_{\text{пит}}$, проте більші за розміром молекули барвників проникають у пори лише частково. Ще одна особливість поведінки пилу КАУ – швидкий вихід ізотерми на «плато» – свідчить про різке зміщення рівноваги «адсорбція–десорбція» в бік адсорбції, тобто зв'язок молекул барвників з поверхнею пилу КАУ доволі міцний. Що стосується нанотрубок, то очевидно їх внутрішній простір залишається недоступним для молекул барвників, отже активною буде лише зовнішня поверхня трубок, але її розмір відносно невеликий – звідси незначна адсорбція метиленового синього.

Т а б л и ц я

Структурно-сорбційні властивості зразків вуглецевих матеріалів

Досліджуваний зразок	Стисла характеристика	$S_{\text{пит}}, \text{ м}^2/\text{г},$ $M \pm m,$ $n = 2$	Величина граничної адсорбції, мг/г		
			метиленовий синій	феноловий червоний	конго червоний
Ентеросорбент СКН	Дрібні сфери чорного кольору. Нефасований лікарський засіб	2910 ± 70	540	247	63
Ентеросорбент СКН, лікарська форма	Те саме. Готовий лікарський засіб в пакетах по 5 г	2850 ± 90	580	242	112
Карбовіт	Гранули чорного кольору. Готовий лікарський засіб в пакетах по 5 г	2390 ± 140	320	177	81
Карбон	Дрібні шматочки чорного кольору. Одержують зі шкаралупи кокоса	2440 ± 140	391	185	85
Карбон-607	Те саме, інша партія	1490 ± 30	115	81	83
Пил КАУ	Кісточкове активоване вугілля у вигляді ультрадисперсного порошку	1510 ± 80	506	194	97
Карболайн	Крихіткі гранули чорного кольору. Дієтична добавка.	1420 ± 40	364	104	85
Вуглецеві нанотрубки	Аморфний високодисперсний порошок чорного кольору	225 ± 20	120	–	–

Порівняння величин адсорбції (див. таблицю) залежно від типу барвника свідчить, що для усіх досліджуваних сорбентів цей показник спадає в напрямку метиленовий синій, феноловий червоний, конго червоний. Ця закономірність може свідчити про наявність електростатичної складової у механізмі адсорбції обраних барвників вуглецевими сорбентами. Високі величини адсорбції основного барвника – метиленового синього – і значно менші, у кілька разів, величини адсорбції кислотного барвника – конго червоного – свідчать про вплив на адсорбцію кислотних груп на поверхні активованого вугілля: карбоксильних, карбонільних, фенольних та лактонних, що утворюються в процесі активації [1]. (Якщо величини адсорбції

перевести у моль/г або моль/м², то різниця між показниками метиленового синього і конго червоного буде ще виразнішою). Окрім того, знижену адсорбцію конго червоного можна пов'язати із більшим, у порівнянні з іншими барвниками, розміром його молекул, що робить недоступною для них частину пор досліджуваних матеріалів, хоча в цій роботі розподіл пор за розміром спеціально не досліджували.

В и с н о в к и

1. На серії зразків вуглецевих ентеросорбентів опрацьовано методику контролю адсорбційної активності щодо різнозаряджених барвників.

2. У цілому спостерігається пряма залежність величини адсорбції від питомої поверхні досліджуваного зразка. Найвищу адсорбційну активність відносно всіх трьох барвників зафіксовано для ентеросорбенту СКН.

1. Кинле Х., Бадер Э. Активные угли и их промышленное применение. – Л.: Химия, 1984. – 216 с.

2. Cooney D.O. Activated charcoal in medical applications. – New York–Basel–Hong Kong.– Marcel Dekker, Inc., 1995.

3. Marlon S.L.Tijink, J.Sun, S.Saiful, Z.Borneman, M.Wessling, D.F.Stamatialis. Membranes with embedded activated carbon for an artificial kidney/ Abstracts of Conference “Medical Devices and Carbon Materials: Health & Environmental Protection”, University of Brighton, UK, 21–22 September 2011.

4. ДСТУ 2335-93. Вугілля активне КАУ і КАУ-М. Технічні умови.

5. Доклиническое изучение энтеросорбентов. Методические рекомендации/ Коллектив авторов. – К.: Государственный экспертный центр МЗ Украины, 2010. – 56 с.

Надійшла до редакції 23.11.2011.

И. И. Геращенко, И. И. Войтко, А. В. Васильева

АДСОРБЦИЯ РАЗНОЗАРЯЖЕННЫХ КРАСИТЕЛЕЙ ОПЫТНЫМИ ОБРАЗЦАМИ УГЛЕРОДНЫХ СОРБЕНТОВ

Ключевые слова: углеродные сорбенты, адсорбционная активность, красители, изотерма адсорбции

Проведено сравнительное изучение сорбционных свойств ряда препаратов активированного угля по отношению к разнозаряженным красителям. Показано, что для большинства образцов адсорбционная емкость (мг/г) находится в прямой зависимости от удельной поверхности. Наибольший показатель величины адсорбции отмечен у медицинского сорбента СКН.

I. I. Gerashchenko, I. I. Voitko, A. V. Vasilieva

ADSORPTION OF DIFFERENTLY CHARGED DYES BY EXPERIMENTAL SAMPLES OF CARBON SORBENTS

Key words: carbon sorbents, adsorptive activity, dyes, isotherm of adsorption

A comparative study of the adsorption of differently charged dyes by some preparations of activated carbon has been carried out. For the majority of examined samples their adsorptive capacity (mg/g) is in a straight dependence on the specific surface area. A maximal adsorptive capacity has the medicinal sorbent SCN.

ЗАСТОСУВАННЯ УФ-СПЕКТРОФОТОМЕТРІЇ ДЛЯ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ЦЕЛЕКОКСИБУ В СУБСТАНЦІЇ ТА ЛІКАРСЬКИХ ФОРМАХ

Ключові слова: УФ-спектрофотометрія, субстанція, лікарська форма, целекоксиб

Згідно з міжнародною класифікаційною системою (АТС) нестероїдні протизапальні засоби (НПЗ) відносяться до лікарських препаратів, які впливають на опорно-руховий апарат людини [1–4].

Досліджуваний нами лікарський засіб – целекоксиб (4-[5-(4-метилфеніл)-3-трифторметил-1Н-піразол-1-іл]бензола сульфонамід) є 1,5-діарилзаміщений піразолу, застосовується в медичній практиці у вигляді капсул.

Метою дослідження було виявлення можливості кількісного визначення целекоксибу в субстанції та лікарських формах методом УФ-спектрофотометрії.

Матеріали та методи дослідження

Всі використані нами розчинники та реактиви мали кваліфікацію «х.ч.». Стандартний зразок целекоксибу був одержаний нами від ДП «Науково-експертний фармакопейний центр України».

Вступ до експерименту

Для вивчення УФ-спектрів целекоксибу був використаний спектрофотометр SPECORD 200-222U214.

Вимірювання абсорбції досліджуваних розчинів целекоксибу проводили у кварцевих кюветах з товщиною шару 10 мм. У зв'язку з тим, що аналізована речовина має в максимумі світловбирання високі значення молярного коефіцієнту екстинкції, вивчення її УФ-спектрів проводили у всіх випадках в концентрації 1 мг %. Вимірювання електронних спектрів проводили в межах від 200 до 400 нм, а графік спектрів будувався у координатах $A=f(\lambda)$.

У якості розчинників були використані: вода очищена, етанол (95 %), 0,1 М кислота хлористоводнева, 1 М кислота хлористоводнева, 0,1 М кислота сірчана, 1 М кислота сірчана, 0,1 М натрію гідроксид, 1 М натрію гідроксид, ацетонітрил, хлороформ, *n*-гексан. Вибір зазначених розчинників обумовлювався наступними факторами: а) частим використанням деяких розчинників (етанол, ацетонітрил, хлороформ, *n*-гексан) для виділення субстанції з лікарських форм та з біоматеріалу; б) необхідністю підбору розчинників, які утворюють розчини з найбільш високим значенням абсорбції з метою використання для кількісного визначення; в) можливістю встановлення утворення солей в розчинах хлористоводневої, сірчаної кислот та розчинах натрію гідроксиду, а також виявлення гідролітичних процесів у кислих та лужних середовищах.

Діючи в Україні методи контролю якості (МКЯ) щодо целекоксибу рекомендують проводити ідентифікацію субстанції за спектром вбирання досліджуваної речовини, розчин якої в метанолі повинен характеризуватися максимумом при 254 ± 2 нм. Для кількісного визначення целекоксибу за вимогами МКЯ використовують метод УФ-спектрофотометрії.

Ряд авторів для виявлення досліджуваної сполуки у крові людини пропонують метод високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) у різних її варіантах [5, 7, 11].

Для судово-хімічного аналізу целекоксибу автор Rose зі співавторами рекомендують нормально-фазову ВЕРХ з наступною детекцією речовини методом УФ-спектрофотометрії [6, 8–10].

Експериментальна частина

Вибір розчинника для розробки УФ-спектрофотометричного кількісного визначення целекоксибу в субстанції та лікарських формах (капсулах) був обумовлений ступенем його розчинності, можливістю використання розчинника для екстракції аналізованої сполуки з біоматеріалу при судово-хімічних дослідженнях.

Тому для розробки методики визначення целекоксибу нами були використані етанол (95 %), ацетонітрил та хлороформ.

Попередньо були визначені граничні концентрації, в межах яких світло-вбирання розчинів целекоксибу в етанолі, ацетонітрилі та хлороформі підпорядковується загальному закону Бугера-Ламберта-Бера. З цією метою ми брали наважки субстанції від 10 до 50 мг, розчиняли у обраних розчинниках у мірних колбах ємністю 100 мл і шляхом подальшого розведення одержували серію розчинів певної концентрації. З одержаних результатів вимірювань (не менш шести для однієї концентрації) ми розраховували середні значення показників вбирання ($A_{1\text{см}}^{1\%}$), які були використані з метою визначення оптимальної наважки для аналізу.

Встановлено, що УФ-спектр целекоксибу у зазначених розчинниках характеризується однією смугою вбирання з аналітичними максимумами при 254 нм (етанол, $\epsilon_{\text{макс}}$ 29400), 252 нм (ацетонітрил, $\epsilon_{\text{макс}}$ 23900), та 256 нм (хлороформ, $\epsilon_{\text{макс}}$ 23900).

З метою виключення помилки, що пов'язана з калібруванням спектрофотометра, температурним фактором тощо, фармакопейний аналіз вимагає проводити аналіз лікарських засобів з використанням стандартних зразків аналізованої речовини. Ми використовували у якості фармакопейного стандарту целекоксиб-стандарт виробництва ДП «Науково-експертний фармакопейний центр України». Вміст препарату при цьому визначали за формулою (1):

$$C_1 = \frac{A_1 \cdot C_0}{A_0} \quad (1),$$

де: C_1 – концентрація випробуваного розчину;

C_0 – концентрація розчину стандартного зразка;

A_1 – абсорбція випробуваного розчину;

A_0 – абсорбція розчину стандартного зразка.

Попередньо були розраховані питомі показники вбирання целекоксибу в етанолі 95 % (773,80±0,03), ацетонітрилі (654,06±0,02) та хлороформі (632,32±0,02) та визначені граничні концентрації, в межах яких абсорбція підпорядковувалася закону світловбирання Бугера-Ламберта-Бера, відповідно 0,2–1,6 мг %, 0,2–1,8 мг % та 0,2–2,0 мг %.

Кількісне визначення целекоксибу в субстанції

Точну наважку целекоксибу (біля 0,011 г для розчину в етанолі (95 %), 0,014 для ацетонітрильного розчину та 0,020 г для хлороформного розчину) переносять до мірної колби місткістю 100 мл, додають 70 мл обраного розчинника та перемішують до повного розчинення субстанції. Використаним розчинником доводять до мітки і знову ретельно перемішують (розчин А). 5 мл розчину А за допомогою піпетки переносять у мірну колбу місткістю 100 мл, етанолом (95 %) або ацетонітрилом, або хлороформом доводять до мітки і ретельно перемішують (розчин Б).

Абсорбцію одержаного розчину вимірюють за допомогою спектрофотометра при 254 нм (етанол 95 %), при 252 нм (ацетонітрил) або при 256 нм (хлороформ) у кюветі з товщиною шару 10 мм. Як розчин порівняння використовують етанол (95 %) або ацетонітрил, або хлороформ.

Паралельно за тих же довжинах хвиль вимірюють абсорбцію розчину стандартного зразку целекоксибу в концентрації 0,0011 г в 100 мл (95% спирт етиловий) , 0,0014 г в 100 мл (ацетонітрил), 0,0020 г (хлороформ).

Вміст целекоксибу розраховують за формулою (2):

$$C = \frac{A_1 \cdot m_0 \cdot 100}{A_0 \cdot m_1} \quad (2),$$

де: A_1 – абсорбція випробуваного розчину відповідно при 254 нм (етанол 95 %), при 252 нм (ацетонітрил) або при 256 нм (хлороформ);

A_0 – абсорбція розчину стандартного зразку целекоксибу (0,0011 г в 100 мл при 254 нм в етанолі (95 %); 0,0014 г в 100 мл при 252 нм в ацетонітрилі; 0,0020 г в 100 мл при 256 нм в хлороформі);

m_1 – маса наважки субстанції в г;

m_0 – маса наважки стандартного зразку целекоксибу в г.

Вміст целекоксибу в субстанції в перерахуванні на суху речовину повинен бути в межах 98,5% до 101,5%.

Виготовлення розчинів стандартного зразка целекоксибу.

Точну наважку стандартного зразка целекоксибу ФСЗ ДФУ 0,011 г для 95% етанолу; 0,014 г для ацетонітрилу або 0,020 г для хлороформу вміщують у мірну колбу місткістю 100 мл, розчиняють при ретельному перемішуванні у 70 мл використаного розчинника, доводять об'єм розчину 95% етанолом або ацетонітрилом, або хлороформом до мітки і перемішують. 5 мл отриманого розчину вміщують у мірну колбу місткістю 100 мл, доводять об'єм розчину обраним розчинником до мітки і перемішують. Концентрація розчину стандартного зразку целекоксибу у етанолі (95 %) складає 1,1 мг%, в ацетонітрилі – 1,4 мг%, а в хлороформі 2 мг%.

Розчини стандартного зразка целекоксибу (ФСЗ ДФУ) при визначенні діючої речовини у капсулах готують аналогічно наведеній методиці, яка застосовується при кількісному визначенні целекоксибу у субстанції. Результати кількісного визначення целекоксибу в субстанції наведені в табл. 1.

Т а б л и ц я 1

Результати кількісного визначення целекоксибу в субстанції за стандартним зразком

Розчинник	Довжина хвилі, нм	Наважка целекоксибу, мг%	Знайдено		Метрологічні характеристики
			мг%	%	
Етанол (95 %)	254	1,12	1,14	101,78	$\bar{x}=100,03$ $S^2=1,81$ $S=1,35$ $\Delta x=0,03$ $\varepsilon=0,3$
		1,09	1,10	100,91	
		1,14	1,15	100,88	
		1,20	1,18	98,33	
		1,15	1,14	99,12	
		1,17	1,16	99,15	
Ацетонітрил	252	1,52	1,54	101,32	$\bar{x}=99,65$ $S^2=1,72$ $S=1,31$ $\Delta x=0,03$ $\varepsilon=0,03$
		1,48	1,46	98,65	
		1,47	1,46	99,32	
		1,49	1,47	98,65	
		1,50	1,48	98,67	
		1,54	1,56	101,30	
Хлороформ	256	1,98	1,99	100,50	$\bar{x}=99,87$ $S^2=1,39$ $S=1,18$ $\Delta x=0,03$ $\varepsilon=0,03$
		1,96	1,95	99,49	
		1,97	1,99	101,01	
		2,04	2,02	99,02	
		2,10	2,06	98,10	
		2,01	2,03	101,00	

Кількісне визначення целекоксибу у капсулах.

Згідно вимог аналітичної нормативної документації, в одній капсулі знаходиться 200 мг активної речовини (целекоксибу) та допоміжні речовини: лактоза – 78,5 мг; натрію кроскармелоза – 6,0 мг; магнію стеарат – 2,0 мг; тальк – 3,5 мг. Середня маса однієї капсули складає 290 мг.

Експериментально встановлено, що допоміжні речовини, які входять до складу капсул, не володіють вибіркоким світловбиранням в межах від 200 до 400 нм, і тому не заважають кількісному визначенню целекоксибу в капсулах.

Для аналізу була виготовлена штучна суміш целекоксибу у капсулах. У якості розчинників при розробці методики кількісного визначення целекоксибу в капсулах рекомендується етанол (95 %), ацетонітрил та хлороформ.

Методика визначення.

Точну наважку капсули (близько 32 мг в етанолі (95 %); 41 мг в ацетонітрилі, або 58 мг в хлороформі) вміщують у мірну колбу місткістю 100 мл, додають 70 мг одного з зазначених розчинників, енергійно збовтують протягом 20 хв, доводять об'єм розчину використаним розчинником до мітки, перемішують і фільтрують через паперовий фільтр (синя стрічка), 10 мл перших порцій фільтрату відкидають. 5 мл фільтрату перемішують у мірну колбу місткістю 100 мл, доводять об'єм розчину етанолом (95 %) або ацетонітрилом, або хлороформом до мітки і перемішують.

Вимірюють абсорбцію випробуваного розчину та розчину стандартного зразка за допомогою спектрофотометра при 254 нм (95% спирт етиловий), при 252 нм (ацетонітрил), або при 256 нм (хлороформ).

Вміст целекоксибу (C_1) в одній капсулі в грамах, обчислюють за формою (3):

$$C_1 = \frac{A_1 \cdot m_0 \cdot 100 \cdot 100 \cdot 5 \cdot v \cdot P}{A_0 \cdot m_1 \cdot 100 \cdot 100 \cdot 5 \cdot 100} = \frac{A_1 \cdot m_0 \cdot v \cdot P}{A_0 \cdot m_1 \cdot 100}, \quad (3),$$

де A_1 – абсорбція густини випробуваного розчину;

A_0 – абсорбція густини стандартного розчину;

m_1 – маса наважки субстанції;

m_0 – маса наважки стандартного зразку целекоксибу;

v – середня маса однієї капсули;

P – вміст основної речовини в стандартному зразку целекоксибу, %.

Вміст целекоксибу в одній капсулі повинен бути від 180 мг до 220 мг, в розрахунку на середню масу капсули. Результати кількісного визначення целекоксибу в капсулах наведені в табл. 2.

Таблиця 2

Результати кількісного визначення целекоксибу в капсулах

Довжина хвилі, нм	Розчинники	Наважка аналізованої маси капсули, мг	Вміст препарату в наважці для аналізу, мг	Вміст препарату у випробуваному розчині мг/100мл	Знайдено		Метрологічні характеристики
					мг/100мл	%	
254	етанол (95 %)	32,0	22,1	1,11	1,12	101,82	— $\bar{x}=99,56$ $S^2=3,35$ $S=1,83$ $\Delta x=0,05$ $\epsilon=0,05$
		32,6	22,5	1,12	1,14	101,79	
		33,8	23,3	1,17	1,16	99,15	
		32,8	22,6	1,13	1,11	98,09	
		34,6	23,9	1,19	1,16	97,48	
		33,2	22,9	1,14	1,13	99,40	

252	Ацетонітрил	39,8	27,5	1,37	1,34	98,03	—
		41,2	28,4	1,42	1,40	99,05	$\bar{x}=99,19$
		40,6	27,9	1,39	1,30	99,28	$S^2=1,83$
		41,9	28,9	1,45	1,41	97,24	$S=1,35$
		42,1	29,0	1,46	1,47	100,09	$\Delta x=0,04$
		41,1	28,3	1,41	1,43	101,42	$\varepsilon=0,04$
256	Хлороформ	57,6	39,7	1,99	1,97	98,81	—
		57,9	39,9	1,99	1,98	99,33	$\bar{x}=99,54$
		56,8	39,3	1,96	1,98	100,93	$S^2=1,83$
		58,1	40,1	2,01	1,96	97,51	$S=1,35$
		57,2	39,5	1,97	1,99	101,12	$\Delta x=0,04$
		57,5	39,6	1,98	1,97	99,54	$\varepsilon=0,04$

Кожна капсула з целекоксибом повинна вміщувати не менше ніж 99,0 % і не більше 110,0 % (від 180 до 220 мг) заявленої кількості целекоксибу.

В и с н о в к и

1. Вивчено УФ-спектри целекоксибу у воді очищеній, етанолі (95 %), 0,1 М та 1 М розчинах хлористоводневої кислоти, 0,1 М та 1 М розчинах натрію гідроксиду, 0,1 М та 1 М розчинах кислоти сірчаної, ацетонітрилі та хлороформі.

2. Встановлено, що УФ-спектри целекоксибу у зазначених розчинниках характеризуються максимумами вбирання в межах 238–256 нм.

3. Розроблено та запропоновано методики кількісного визначення целекоксибу в субстанції та капсулах (етанол (95 %) $\lambda_{\text{макс}}$ 254 нм, ацетонітрил $\lambda_{\text{макс}}$ 252 нм, хлороформ $\lambda_{\text{макс}}$ 256 нм).

4. Похибка визначення целекоксибу в субстанції не перевищує $\pm 0,03$, а в капсулах $\pm 0,05$.

1. Дрогвоз С.М. Побочное действие лекарств: учебник-справочник / С.М.Дрогвоз, А.П.Гудзенко, М.А.Будко, В.В.Дрогвоз. – Х.: «СИМ», 2010. – 480 с.

2. Дрогвоз С.М. Фармакологія на допомогу лікарю, провізору та студенту: підручник / С.М.Дрогвоз, В.В.Дрогвоз. – Х.: 2008. – 476 с.

3. Компендиум 2009 – лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. – К.: МОРИОН, 2009. – 2224 с.

4. Машковский М.Д. Лекарственные средства [16-е изд.] / М.Д.Машковский. – М.: Новая волна, 2010. – 1216 с.

5. Abdel-Hamid M. Liquid chromatographic – mass spectrometric determination of celecoxib in plasma using single-ion monitoring and its use in clinical pharmacokinetics. / Abdel-Hamid M., Novotny L., Hamza H. – J. Chromatogr. B., 2001. – Vol. 753. – p. 401–408.

6. Determination of celecoxib in human plasma and breast milk by high – performance liquid chromatography assay / [Zhang M., moore J.A., Jardiner S.J., Begg E.J.]. – J. Chromatogr. B., 2006. – Vol. 830. p. 245–248.

7. Determination of celecoxib in human plasma and rat microdialysis samples by liquid chromatography tandem-mass spectrometry / [L. Brantigam, J. Vetter, J. Tegeder, J. Heinkele, J. Jeisslinger]. – J. Chromatogr. B., 2001. – № 761. – p. 203–212.

8. Determination of celecoxib in human plasma by high – performance liquid chromatography / [Jalalizaden H., Amini M., Ziaee V., Sata A., Shatiee F.H.]. – J. Pharm. Biomed. Anal., 2004. – Vol. 35. – p. 665–670.

9. Juermouche M.H. Simplified solid – phase extraction procedure and liquid chromatographic determination of celecoxib in rat serum / M.H.Juermouche, A.Charbi. – Chromatographia, 2004. – Vol. 60. – p. 341–345.

10. Rose M.J. Determination of celecoxib in human plasma by normal – phase high – performance liquid chromatography with column switching and ultraviolet absorbance detection / Rose M.J., Woolf E.J., Matuszewski B.K. – J. Chroma B., 2000. – Vol. 738. – p. 377 – 385

11. Simple and sensitive method for the determination of celecoxib in human serum by high – performance liquid chromatography with fluorescence detection / [F.Schonberger, J.Heinkele, T.E.Murdter, S.Brenner, U.Klotz, U.Hofmann]. – J. Chromatogr. B, 2009. – № 768. p. 255–260.

Надійшла до редакції 12.12.2011.

Е. А. Филатова, В. П. Буряк, И. А. Юрченко, С. В. Сур, И. М. Кейтлин

ПРИМЕНЕНИЕ УФ-СПЕКТРОФОТОМЕТРИИ ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЦЕЛЕКОКСИБА В СУБСТАНЦИИ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ

Ключевые слова: УФ-спектрофотометрия, субстанция, лекарственная форма, це-
лекоксиб

Изучены УФ-спектры целекоксиба в воде очищенной, этаноле (95 %), 0,1 М и 1 М растворах хлоридной кислоты, 0,1 М и 1 М растворах натрия гидроксида, 0,1 М и 1 М растворах сульфатной кислоты, ацетонитриле и хлороформе. Установлено, что УФ-спектры целекоксиба в указанных растворителях характеризуются максимумами поглощения в пределах 238–256 нм. Разработаны и предложены методики количественного определения целекоксиба в субстанции и капсулах.

Н. А. Filatova, V. P. Buryak, I. O. Iurchenko, S. V. Sur, I. M. Keytlin

USE OF UV-SPECTROPHOTOMETRY FOR CELECOXIB ASSAY IN SUBSTANCE AND DOSAGE FORMS

Key words: UV-spectrophotometry, substance, dosage form, celecoxib

The UV-specters of celecoxib in purified water, 95% ethyl alcohol, 0,1 M and 1 M chloride acid solutions, 0,1 M and 1 M sodium hydroxide solutions, 0,1 M and 1 M sulfuric acid solutions, acetonitrile and chloroform have been studied. It was defined that UV-specters of celecoxib are characterized by absorption peaks within 238-256 nm. The procedure of celecoxib assay in substance and capsules was carried out.

ДОСЛІДЖЕННЯ ЖИРОКИСЛОТНОГО ТА АМІНОКИСЛОТНОГО СКЛАДУ НАСІННЯ ХЕНОМЕЛЕСУ (*CHAENOMELES LINDL.*) РІЗНИХ ВИДІВ

Ключові слова: хеномелес, види, сорти, насіння, жирні кислоти, амінокислоти

У східній медицині (Китай, Корея, Японія, В'єтнам) плоди хеномелесу з давніх часів використовують при артриті, дизентерії, диспепсії, лихоманці, холері. У Китаї вони входять до складу багатьох лікарських засобів, які використовують також для лікування невралгії, мігрені і депресії. При кашлі, бронхіті, трахеїті корисні квітки хеномелесу. Насіння хеномелесу з успіхом можна застосовувати для загоєння опіків, при трахеїті, бронхіті, гастроентериті, спастичному коліті, при метеоризмі. Слиз також використовують як обволікаючий засіб при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки [2, 5, 6].

У результаті аналітичної і синтетичної селекції у Національному ботанічному саду ім. М. М. Гришка НАН України під керівництвом головного наукового співробітника професора С. В. Клименка створені перспективні для України сорти хеномелесу. Вперше в 2001 р. передані в Держсортвипробування і внесені до реєстру сортів рослин України такі сорти, як «Цитриновий», «Помаранчевий», «Каравасвський», «Вітамінний» [3, 4].

Хоча рослинну сировину хеномелесу не включено до арсеналу європейської наукової медицини, це не зменшує її лікувально-профілактичної цінності, зумовленої біохімічним складом. Це стосується зокрема насіння хеномелесу, екстракти якого виявили протипухлинну дію на моделі лімфосаркоми [7].

За даними [1], насіння хеномелесу містить 10–23 % жирної олії. У ньому багато жирних ненасичених кислот (вітамін F), головним чином лінолевої, на яку припадає 44–58 % та олеїнової – 27–44 % в сумі жирних кислот.

Матеріали і методи дослідження

Метою даної роботи було дослідження жирнокислотного та амінокислотного складу насіння хеномелесу. Об'єктом вивчення було насіння хеномелесу прекрасного (*Ch. speciosa* (Sweet) Nakai) сорту «Симоні», інтродукованого в Національному ботанічному саду ім. М.М. Гришка НАН України та сортів хеномелесу, виведених у відділі акліматизації рослин Національного ботанічного саду: хеномелесу японського (*Ch. japonica* (Thunb.) Lindl. ex Spach.) сорту «Ян» та хеномелесу чудового (*Ch. superba* (Frahm) Rehd.) сорту «Амфора». Насіння хеномелесу заготовляли з плодів, зібраних у серпні 2011 року.

Аналіз жирнокислотного складу ліпофільної фракції здійснювали методом газової хроматографії метилових ефірів жирних кислот на газовому хроматографі «Селміхром-1» з полум'яно-іонізаційним детектором. Колонка газохроматографічна, сталевана, завдовжки 2,5 м із внутрішнім діаметром 4 мм, наповнена нерухомою фазою – інертоном, обробленим 10 % діетиленглікольсукцинатом (DEGS).

На хроматографі встановлено такі параметри роботи:

- температура термостату колонок – 180 °C;
- температура випарника – 230 °C;

- температура детектора – 220 °С;
- швидкість потоку газу-носія (азот) – 30 см³/хв;
- об'єм проби – 2 мм³ розчину метилових ефірів кислот у гексані.

Ідентифікацію метилових ефірів жирних кислот проводили за часом утримування піків у порівнянні зі стандартною сумішшю. Розрахунок складу метилових ефірів проводили методом внутрішньої нормалізації за загальноприйнятою методикою.

В якості стандартів використовували стандарти насичених і ненасичених метилових ефірів жирних кислот фірми «Sigma». Метиліві ефіри жирних кислот одержували за модифікованою методикою Пейскера, яка забезпечує повне метилування жирних кислот. Для метилування використовували суміш хлороформу з метанолом і сірчаною кислотою у співвідношенні 100:100:1.

Для підтвердження якісного складу і визначення кількісного вмісту суми біологічно активних вільних та зв'язаних амінокислот використовували методику, запропоновану Штейном і Муром у сучасній модифікації з застосуванням методу високоефективної рідинної хроматографії на хроматографі «Agilent Technologies» (модель 1100), що дає змогу проведення точного автоматичного аналізу амінокислот з межами виявлення від 0,3 до 2,4 пмоля. Хроматограф укомплектований вакуумним дегазатором G1379A, автоматичним інжектором G1313A, чотириканальним насосом градієнту низького тиску G13111A, термостатом колонок G1316A, діодо-матричним детектором G1316A.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати визначення вмісту жирних кислот у насінні хеномелесу наведено в табл. 1.

Т а б л и ц я 1

Жирокислотний склад ліпофільних екстрактів насіння хеномелесу

Назва кислоти	Вміст жирної кислоти, % від суми кислот		
	«Амфора»	«Ян»	«Симоні»
С 12:0 лауринова	0,43	0,11	0,02
С 14:0 міристинова	0,31	0,26	0,17
С 14:1 міристолейнова	0,01	0,05	0,02
С 15:0 пентадеканова	0,72	0,91	0,58
С 15:1 пентадеценнова	0,05	0,17	0,06
С 16:0 пальмітинова	12,28	13,89	13,90
С 16:1 пальмітолейнова	-	-	-
С 17:0 гептадеканова	-	0,10	0,12
С 17:1 гептадеценнова	0,11	0,11	0,12
С 18:0 стеаринова	1,57	1,37	1,45
С 18:1n9с олеїнова	47,85	44,05	41,26
С 18:2n6с лінолева	33,44	34,35	38,43
С 18:3n3 ліноленова	0,28	0,28	0,43
С 20:3n6 ейкозатрієнова	0,90	1,25	1,01
С 20:3n3 ейкозатрієнова	0,03	-	0,05
С 22:0 бегенова	1,16	1,41	1,25
С 22:1n9 ерукова	0,36	0,37	0,72
С 22:2 докозадієнова	-	0,46	-
С 22:6n3 докозагексасенова	0,07	-	0,12
С 24:0 лігноцеровна	0,14	0,21	0,16
С 24:1n9 нервонова	0,11	0,41	-
Сума незамінних жирних кислот	33,79	34,63	38,98

В результаті проведеного дослідження встановлено, що в складі жирних кислот насіння хеномелесу домінує олеїнова кислота, разом із лінолевою, вміст якої дещо

нижчий, вони становлять 80 % суми жирних кислот насіння хеномелесу (табл. 1). Вміст незамінних жирних кислот (лінолевої, ліноленової та докозагексаєнної) становить від 34 % до 39 % у сумі жирних кислот насіння хеномелесу сортів «Амфора» та «Симоні» відповідно.

Цікаво відмітити, що в насінні хеномелесу японського сорту «Ян» відсутня ейкозатрієнова та докозагексаєнова кислота, а вміст їх у насінні гібридного виду хеномелесу чудового сорту «Амфора» майже вдвічі менший, ніж у насінні хеномелесу прекрасного сорту «Симоні». Докозатрієнова кислота ідентифікована лише в насінні хеномелесу сорту «Ян», а нервонова кислота відсутня в насінні хеномелесу сорту «Симоні». Таким чином, докозагексаєнова, докозатрієнова та нервонова кислоти можуть бути хемотаксономічними маркерами видів хеномелесу.

Результати визначення вмісту амінокислот у насінні хеномелесу наведено у табл. 2.

Т а б л и ц я 2

Вміст амінокислот у насінні хеномелесу

Назва амінокислоти	Вміст амінокислот, мг/100 г абсолютно сухої сировини		
	«Амфора»	«Ян»	«Симоні»
Аспарагінова кислота	0,0	0,0	0,0
Глютамінова кислота	7,06	5,00	2,06
Аспарагін	19,03	25,02	15,97
Серин	3,05	3,99	3,99
Гістидин	266,01	268,03	232,02
Гліцин	27,04	32,97	37,02
Треонін	25,96	14,05	19,06
Аланін	68,96	77,96	77,96
Аргінін	210,78	248,06	218,10
Тирозин	19,01	21,90	25,88
½ Цистеїн	96,96	66,66	81,81
Валін	187,13	128,11	140,17
Метіонін	24,02	41,03	21,93
Фенілаланін	206,54	176,15	126,91
Пролін	-	-	-
Ізолейцин	101,02	156,00	154,95
Лейцин	302,02	302,02	337,05
Лізин	231,00	242,98	211,99
Сума	1795,59	1809,93	1706,87

Як випливає з табл. 2, у складі амінокислот насіння хеномелесу досліджуваних сортів домінує лейцин – від 16 % у насінні хеномелесу сорту «Ян» до 20 % у насінні хеномелесу сорту «Симоні». Разом із гістидином, лізином і аргініном вони становлять майже 60 % від сумарного вмісту амінокислот.

Лейцин – незамінна амінокислота, необхідна живим організмам для побудови і розвитку м'язової тканини, відіграє важливу роль у вуглеводному обміні. Гістидин є одним із регуляторів згортання крові, сприяє росту і відновленню тканин. Лізин забезпечує в людському організмі належне засвоєння кальцію; бере участь в утворенні колагену, у виробленні антитіл, гормонів та ферментів, а також служить в організмі вихідною речовиною для синтезу карнітину, який відповідає за перенос молекул жирних кислот через оболонку мітохондрій і, таким чином, сприяє виробленню АТФ в організмі. Аргінін зміцнює імунну систему, прискорює метаболізм жирів і знижує концентрацію холестерину в крові, бере участь у зв'язуванні аміаку і детоксикації організму.

Таким чином, можна розглядати насіння хеномелесу як потенційне джерело для

подальшого отримання біологічно активних добавок для відновлення та зміцнення опорно-рухового апарату, корекції вуглеводного та жирового обміну, підвищення загальної реактивності організму тощо.

В и с н о в к и

1. Визначено жирнокислотний та амінокислотний склад насіння хеномелесу японського, хеномелесу прекрасного та хеномелесу чудового культивованих сортів.

2. Серед жирних кислот у насінні хеномелесу 80 % припадає на олеїнову та лінолеву кислоти.

3. Лейцин, гістидин, лізин і аргінін становлять 60 % від сумарного вмісту амінокислот насіння хеномелесу.

1. Дейнека В.Н., Григорьев А.М., Дейнека Л.А., та ін. Анализ компонентного состава антоцианов плодов и жирных кислот масел семян некоторых видов семейства *Rosaceae* методом высокоэффективной жидкостной хроматографии // Растительные ресурсы. – 2005. – Вып 1., Т. 41. – С. 91–99.

2. Комар-Темная Л.Д., Тарантьев С.И. Изучение лекарственной ценности плодов хеномелеса // Proc. 9 Internat. Conf. Hort. (Sept. 3-6, 2001, Lednice, Czech Resp.), 2001. — Vol.2.

3. Меженский В.Н. Хеномелес. — Донецк: «Сталкер», 2004. — 62 с.

4. Недвига О.Н., Меженский В.Н. Хеномелес // Атлас перспективных сортов плодовых и ягодных культур Украины / Под ред. В.П.Копаня. — К.: ООО «Одекс», 1999.

5. Ruusa S. Studies on Japanese Quince (*Chaenomeles japonica*) in Latvia // Verksamhetsberättelse 1992-94: Report / Sveriges Lantbruksuniversitet. – Baisgerd. – 1996. – P. 204–206.

6. Rumpunen K. *Chaenomeles*: Potential new fruit crop for Northern Europe // Trends in new crops and new uses / J. Janick, A. Whipkey (eds.) — Alexandria, VA: ASHS Press, 2002.

7. Yang Yifang. Chinese Herbal Medicines Comparisons and Characteristics. – London: Churchill Livingstone, 2002. – 134 p.

Т. В. Джан, Е. Ю. Коновалова, С. В. Клименко

ИССЛЕДОВАНИЕ ЖИРНОКИСЛОТНОГО И АМИНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА СЕМЯН ХЕНОМЕЛЕСА (*CHAENOMELES LINDL.*) РАЗНЫХ ВИДОВ

Ключові слова: хеномелес, види, сорта, семена, жирные кислоты, аминокислоты

В статье приведены результаты исследования состава жирных кислот и аминокислот семян хеномелеса прекрасного, японского и чудесного культивируемых сортов. Среди жирных кислот в семенах хеномелеса 80 % приходится на олеиновую и линолевую кислоты. Лейцин, гистидин, лизин и аргинин составляют 60 % суммарного содержания аминокислот семян хеномелеса.

Т. В. Dzhan, Е. Ю. Konvalova, S. V. Klimenko

STUDY OF FATTY ACID AND AMINO ACID CONTENT IN JAPAN QUINCE (*CHAENOMELES LINDL.*) SEEDS DIFFERENT SPECIES

Key words: Japan quince, sorts, species, seeds, fatty acid, amino acid

The results of study of fatty acid and amino acid content in Japan quince (*Chaenomeles Lindl.*) seeds different species are presented in this article. Among the fatty acids in seeds of Japan quince 80% are oleic and linoleic acid. Leucine, histidine, lysine and arginine are 60% of the total amino acid content of Japan quince seeds.

ТЕРПЕНОЇДНИЙ СКЛАД НАДЗЕМНИХ ОРГАНІВ ДЕРЕВІЮ ЗВИЧАЙНОГО (*ACHILLEA MILLEFOLIUM L.S.*)

Ключові слова: терпеноїди, трава, листя, квітки, стебла, деревій звичайний

Рід деревію *Achillea* налічує понад 150 видів, поширених у Європі, Азії, Північній Африці та Північній Америці. На території України зростає 19 видів деревію. В офіційній медицині використовують, в основному, деревій звичайний (*Achillea millefolium L.s.*) [2, 5].

На ринку України та Російської Федерації представлено близько 20 препаратів («Ротокан», «Вундехіл» тощо), до складу яких входять біологічно активні речовини (БАР) трави деревію, які мають кровоспинну, антимікробну та протизапальну дію [3].

Трава деревію містить ефірні олії, флавоноїди, дубильні та гіркі речовини, вітамін К, алкалоїди та органічні кислоти [2, 4, 5]. Але всі ці відомості існують для трави деревію, а даних про хімічний склад надземних органів, які входять до її складу, в доступній нам літературі не було виявлено. Тому метою нашої роботи було дослідити якісний склад та кількісний вміст ізопреноїдних сполук надземних органів трави деревію звичайного.

Матеріали та методи досліджень

Об'єктами дослідження були трава, листя, стебла та квітки деревію звичайного, зібраних на території Харківської області влітку 2010 р. Аналіз даної сировини проводили відповідно до вимог ДФУ [1]. Екстрагування суми БАР проводили етанолом 96 %.

Якісний склад та кількісний вміст терпеноїдів надземних органів трави деревію звичайного встановили методом газорідинної хроматографії.

Пробу аналізували за допомогою газового хроматографа «Agilent Technology 6890» (ГХ) з мас-спектрометричним детектором 5973 (МС). Для аналізу використовували колонку HP-5 завдовжки 30 м та внутрішнім діаметром 0,25 мм. Аналіз проводили при таких умовах: температура термостату програмувалась від 50 °С до 250 °С зі швидкістю 4 °С/хв; температура інжектора – 250 °С; газ носій – гелій, швидкість потоку – 1 мл/хв; переніс від ГХ до МС прогрівався до 230 °С; температура джерела – 200 °С; електронна іонізація проводилася при 70 eV у ранжировці мас m/z 29 до 450. Ідентифікація проводилася на основі порівняння отриманих мас-спектрів з даними бібліотеки NIST05-WILEY (близько 500000 мас-спектрів).

Результати дослідження та їх обговорення

В перерахунку на абсолютну суху сировину вміст ефірної олії у траві деревію звичайного становив 0,35 %, листі – 0,40 %, квітках – 0,45 % та стеблах – 0,03 %. Результати дослідження компонентного складу надземних органів деревію звичайного представлені в таблиці.

Т а б л и ц я

Компонентний склад надземних органів деревію звичайного

№	Час утримання, хв	Речовина	Кількісний вміст (мг/кг)			
			Трава	Листя	Квітки	Стебла
1	2	3	4	5	6	7
1	5,32	1-Октен-3-ол	7			
2	6,13	Декан		5,8		1,2
3	6,38	Пара-цимен			15,9	

Продовження таблиці

1	2	3	4	5	6	7
4	6,53	1,8-Цинеол	26,1	20,3	592,9	2,5
5	7,36	γ-Терпінен			17,9	
6	7,48	Транс-сабіненгідрат	69	74,9	37,5	4,8
7	8,04	Цис-ліналоолоксид		9		0,4
8	8,18	Терпінолен	85,1		4,5	
9	8,33	Цис-сабіненгідрат	24,3	135,2	48,8	0,6
10	8,49	Ліналоол		33,1		1,8
11	8,68	β-Туйон		126,6		2,5
12	8,74	Хризантенон			13,9	
13	8,96	Пара-мент-2-ен-1-ол	19,7	29,1	10,8	
14	9,27	Камфора	33,8	89,2	1288,7	14
15	9,44	Транс-пінокарвеол	18,8		5,2	
16	9,69	Вербенол	791,3	193,3	18,4	
17	9,84	Пінокарвон			17	
18	10,43	Борнеол	886	1464,8	1328,9	151,9
19	10,59	Епоксиліналоол		14		
20	10,73	Терпін-4-ол	183,3	167,8	199	14,9
21	11,1	α-Терпінеол	332,1	310,9	252,1	20,4
22	11,25	Миртенол	99,2	28,3	22	1,9
23	11,62	Піперитол	25,3	20,4	25,9	
24	11,88	Карвеол		34,1	37,7	2,7
25	12,34	Гераніол				2,3
26	16,61	Піперитон	212,8			
27	13,29	Хризантілацетат	14,3	28,6	33,3	
28	14,01	Борнілацетат	14,7	15	9,8	
29	14,14	Сабінілацетат		11,6		
30	14,32	Лавандулілацетат	32,4			
31	14,43	Тимол		21,5	36,6	4,9
32	14,65	*		9,8	7,5	
33	15,22	Тридекан	12,8	21,1		5,5
34	15,6	Карвілацетат		11,5	24,6	
35	15,99	Евгенол	37,1	100,6	22,2	3,5
36	16,55	Геранілацетат				2,6
37	17,11	Цис-жасмон	19,2	84	13,8	
38	17,13	α-Копасн	7,7			
39	17,33	β-Бурбонен	9,5			
40	19,13	Гумулен	7,5			
41	19,73	Гермакрен D	16,8			
42	19,85	*			14,2	
43	20,5	β-Бисаболен	13,6	12,3		
44	20,63	Пентадекан	9,3	17,6		6,2
45	20,68	δ-Кадінен	12,5			
46	21,1	*		20,5		
47	21,26	*		31,5	19,7	2,4
48	21,34	*				3,8
49	21,48	Неролідол	71,6		9,8	
50	21,56	Спагуленол	36,8	51,5		2,8
51	21,66	Каріофіленоксид	103,2	121,1	102,8	10,7
52	21,76	*		101,9	25,9	8,5
53	21,88	Віридіфлорол		97,3	66,8	7,2
54	22,07	*		17,3	17	

1	2	3	4	5	6	7
55	22,19	*		63	25,8	5,2
56	22,36	*		12,4		
57	22,42	*	24,7	11,4		
58	22,5	Гексадекан		15,1		3,2
59	22,62	*	40,5	72,4	37,2	
60	22,98	*	19,4	23		
61	23,23	*	22,2	74,5	21,4	5,9
62	23,33	*		9,2		
63	23,4	*	55,9	44	18,4	3,1
64	23,47	*		13,1		
65	23,57	*		40,5		
66	24,26	*	19,2	65,7		2,9
67	24,46	*		8,1		
68	24,61	*		66	52,6	7,6
69	27,55	Пальмітинова кислота	113,6			
Всього:			3537,3	4049,9	4496,5	316,5

Примітка. *Речовину не ідентифіковано.

З даних таблиці випливає, що основними компонентами ефірної олії трави деревію звичайного є 1,8-цинеол, камфора, борнеол, терпінен-4-ол, α -терпінеол та каріофіленоксид. У траві деревію звичайного виявлено 69 речовин, 49 з яких ідентифіковано.

Найбільший вміст терпеноїдів спостерігається в квітках та листах деревію звичайного, що потрібно враховувати при заготівлі сировини даної лікарської рослини. Тому ми пропонуємо в якості сировини використовувати обмолочену траву деревію звичайного.

Висновки

Методом газорідинної хроматографії визначено якісний склад та кількісний вміст терпеноїдів у надземних органах деревію звичайного, що був заготовлений на території Харківської області. В траві деревію звичайного виявлено 69 речовин, 49 з яких ідентифіковано.

1. Державна Фармакопея України: 1-ше вид. – Харків: ДП «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – Доповнення 2. – 620 с.

2. Лікарські рослини. Енциклопедичний довідник / За ред. Л.М.Гродзинського. – К.: Українська радянська енциклопедія ім. Н.П.Бажана, 1992. – 1049 с.

3. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 томах, 14-е издание. – М.: Новая волна, 2000. – 608 с.

4. Сур С.В. // Растительные ресурсы. – 1993. – Том 29, № 1 – С. 109–120.

5. Фармацевтична енциклопедія / Гол. ред. ради В.П. Черних. – 2-ге вид. – К.: МОПІ-ОН, 2010. – С. 415, 416.

Надійшла до редакції 01.02.2012.

А. А. Кисличенко, А. Н. Комиссаренко, О. Н. Кошевой

ТЕРПЕНОИДНЫЙ СОСТАВ НАДЗЕМНЫХ ОРГАНОВ ТЫСЯЧЕЛИСТНИКА ОБЫКНОВЕННОГО (*ACHILLEA MILLEFOLIUM* L.S.)

Ключевые слова: терпеноиды, трава, листья, соцветия, стебли, тысячелистник обыкновенный

Определен качественный состав и количественное содержание терпеноидов надземных органов тысячелистника обыкновенного, собранного на территории Харьковской области. В траве тысячелистника определено 69 веществ, 49 из которых идентифицировано. Основными компонентами эфирного масла травы тысячелистника обыкновенного являются 1,8-цинеол, камфора, борнеол, терпинен-4-ол, α -терпинеол и кариофилленоксид.

A. A. Kyslichenko, O. N. Koshevoy, A. N. Komissarenko

TERPENOIDS COMPOSITION OF THE *ACHILLEA MILLEFOLIUM* HERBS

Key words: terpenoids, herb, leaves, flowers, stem, *Achillea millefolium*

The qualitative composition and quantitative contents of the terpenoids of *Achillea millefolium* herbs, growth on Kharkov area, were studied. In the essential oil 69 components were installed, 49th of them were identified. The main components of the *Achillea millefolium* essential oil are 1,8-cineol, camphora, borneol, terpinen-4-ol, α -terpeniol and cariophyllen.

АНАЛІЗ ФЕНОЛЬНИХ СПОЛУК ПЛОДІВ БУЯХІВ МЕТОДОМ ВЕРХ

Ключові слова: високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ), буяхи, флавоноїди, фенольні сполуки

Буяхи (*Vaccinium uliginosum* L.) – рослина, яка зростає в Європі, Азії, Північній Америці. Плоди представляють певний інтерес для застосування в медицині завдяки наявності в них фенологлікозидів (арбутин), гідроксибензойних (протока-техова, бузкова) і гідроксикоричних (кавова, хлорогенова) кислот, катехинів (епі-катехін, епігалокатехін), вакціулігінинів А, В, антоціанів (дельфінідин, мальвідин, його 3-глюкозид і 3-галактозид, ціанідин і його 3-галактозид), флавоноїдів (глі-козиди кверцетину - гіперозид, рутину, ізокверцитрину, 3-О-б-арабінопіранозид, синрингетину-3-О-в-глюкопіранозиду і 3-О-в-галактопіранозиду, міріцетину), ду-бильних речовин [1-4]. Фенольний комплекс рослини з різних місць зростання вивчений недостатньо.

Мета дослідження – проаналізувати склад фенольних сполук плодів буяхів, зі-браних на околицях м. Костроми (Росія), за допомогою ВЕРХ.

Матеріали та методи дослідження

Для дослідження нами використано високоефективний рідинний хроматограф фірми «Gilson» (Франція), модель 305, інжектор ручний, модель «Rheodyne H 25», USA з подальшою комп'ютерною обробкою результатів дослідження (таблиця) за допомогою програми мультихром для «Windows».

Як нерухому фазу використовували металеву колонку розміром 4,6 x 250 мм KROMASIL C18, розмір частинок – 5 мікрон, як рухому – систему розчинників – ме-танол–вода–фосфорна кислота концентрована в співвідношенні 400:600:5.

Аналіз проводили при кімнатній температурі. Швидкість подачі елюента 0,8 мл/хв. Тривалість аналізу 60 хв. Детектування здійснювалося з допомогою УФ-детектора «Gilston» UV/VIS модель 151, при довжині хвилі 254 нм.

Для дослідження сировину подрібнювали до розміру часток, які проходять крізь сито з діаметром отворів 2 мм.

При проведенні досліджень для порівняння використовували апігенін, арбутин, га-лову кислоту, гіперозид, гесперидин, дикумарин, лютеолін і його глюкозид, кверцетин, кемпферол, кислоти: галову, о-кумарову, коричну, кавову, ферулову, хлорогенову, неохла-рогенову і цикорієву, кумарин, рутин, катехін, епікатехин, епігалокатехінгалат, умбеліфе-рон.

Т а б л и ц я

Ідентифіковані фенольні сполуки плодів буяхів

№ п/п	Час, хв	Висота піка	Площа піка	Вміст % від суми	Речовина
1	3,638	104,07	1417,81	5,19	Умбеліферон
2	4,063	86,26	747,97	2,74	Арбутин
3	4,196	106,82	1229,67	4,50	Галова к-та
4	4,397	53,22	596,36	2,18	О-кумарова к-та
5	4,945	31,95	1011,09	3,70	Егкгалат
6	5,455	32,73	1115,95	4,08	Хлорогенова к-та
7	6,242	22,93	559,89	2,05	Кавова к-та
8	6,665	17,06	470,56	1,72	Ферулова к-та
9	7,476	18,81	803,41	2,94	Катехін
10	8,065	14,85	622,10	2,28	Рутин
11	9,268	12,85	805,72	2,95	Неохлорогенова к-та
12	10,120	14,07	1045,13	3,82	Дігідрокумарин
13	11,980	7,20	450,28	1,65	Епікатехин
14	13,450	6,22	597,61	2,19	Лютеолін-7-глюкозид
15	22,020	33,99	5124,16	18,75	Корична к-та
16	37,800	9,80	976,50	3,57	Кверцетин

Результати дослідження та їх обговорення

Результати досліджень представлені в таблиці.

У процесі досліджень нами виявлено 21 сполуку, з яких ідентифіковано 16. З них 5 флавоноїдів, представлених флавонолами (кверцетин, рутин), флаван-3-олами (катехін, епікатехін), флавонами (лютеолін-7-глюкозид). Крім того, досить різноманітний набір гідроксикоричних кислот (о-кумарова, корична, кавова, ферулова, хлорогенова, неохлорогенова), виявлені кумарини (дігідрокумарин, умбеліферон), гідроксибензойні кислоти (галова) та її ефір епігалокатехінгалат, фенолглюкозиди (арбутин).

В и с н о в о к

Таким чином, за сумарним вмістом більш за все гідроксикоричних кислот і флавоноїдів, дещо менше кумаринів і похідних гідроксибензойних кислот. З окремих сполук переважали корична, галова і хлорогенова кислоти, умбеліферон.

Також аналіз ВЕРХ певною мірою не тільки підтверджує, а й розширює уявлення про фенольні сполуки плодів буяхів.

1. *Борух И.Ф.* Дубильные и красящие вещества дикорастущих ягод в Белоруссии / *И.Ф.Борух, Г.В.Сенчук* // Полезные растения Прибалтийских республик и Белоруссии. – Вильнюс, 1973. – С. 18–23.

2. *Lim S.S.* Composition for inhibiting complication of diabetes by inhibiting activity of aldose reductase without side-effects containing extract of *Vaccinium uliginosum* / *S.S.Lim, I.J.Kang, S.3 Wee, H.K. Shin* // Repub. Korean Kongkae Tacho Kongbo KR 2006066866 A 19 jun 2006 № 2004 -105363 14 Dec, 2004.

3. *Masuoka C.* Two novel antioxidant ortho-benzoyloxyphenyl acetic acid derivatives from fruit *Vaccinium uliginosum* / *C.Masuoka, K.Yokoi, H.Komatsu et al* / Food Sci. Technol Res. – 2007. – Vol 13, № 3. – P. 215–220.

4. Yang G. Separation and identification of the flavonoids in the fruit *Vaccinium uliginosum* L. blueberry / G.Yahg, H.Fan, Y.Zheng, Y.Li // Jilin Nongye Daxue Xuebao. – 2005. – № 6. – P. 643–644, 648.

Надійшла до редакції 20.01.2012.

В. Г. Корниевская, А. А. Таланов, Н. С. Фурса

АНАЛИЗ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ПЛОДОВ ГОЛУБИКИ БОЛОТНОЙ МЕТОДОМ ВЭЖХ

Ключевые слова: высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), голубика болотная, флавоноиды, фенольные соединения

В процессе исследований обнаружено 21 соединение, из которых идентифицировано 16. Из них 5 флавоноидов, представленных флавонолами (кверцетин, рутин), флаван-3-олами (катехин, эпикатехин), флавонами (лютеолин-7-глюкозид). Кроме того, довольно разнообразный набор гидроксикоричных кислот (о-кумаровая, коричная, феруловая, хлорогеновая, неохлорогеновая), обнаружены кумарины (дигидрокумарин, умбеллиферон), гидроксibenзойные кислоты (галловая) и ее эфир – эпигаллокатехингаллат, фенологликозиды (арбутин).

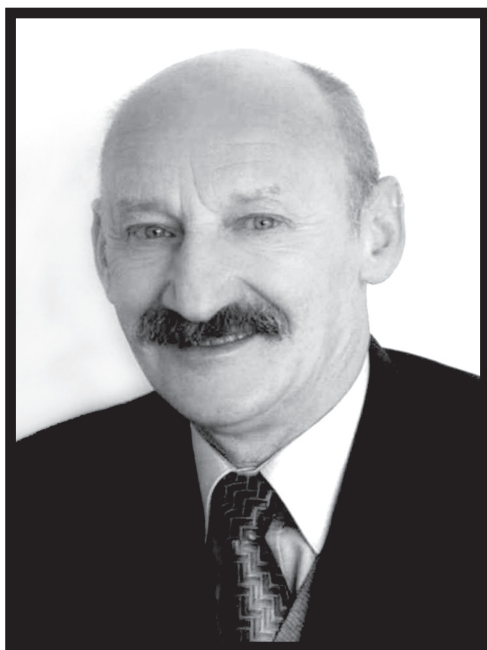
V. G. Kornievska, A. A. Talanov, M. S. Fursa

ANALYSIS OF PHENOLIC COMPOUNDS OF FRUIT VACCINIUM ULICINOSUM

Key words: HPLC, *Vaccinium uliginosum* L., flavonoids, phenol compounds

In the study we found 21 components, 16 of them identified. Of these, 5 flavonoids, presented flavonols (quercetin, rutin), flavan-3-ol (catechin, epicatechin), flavones (luteolin-7-glucoside) in addition to a very diverse set of hydroxycinnamic acids (o-coumaric, cinnamic, ferulic, chlorogenic, neochlorogen) found coumarins (dihydrokumarin, umbelliferone), hydroxybenzoic acids (gallic) and its ether – epigallokatechingallat, fenologlikozid (arbutin).

ПАМ'ЯТІ ОРЕСТА ЛАВРЕНТІЙОВИЧА ГРОМА



21 березня 2012 року передчасно пішов з життя завідувач кафедри організації та економіки фармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького професор Гром Орест Лаврентійович. Несподівана смерть завдала великого болю та жалю всім працівникам кафедри, співробітникам університету, науковому співтовариству фармацевтів та особливо родині Ореста Лаврентійовича.

Орест Лаврентійович народився 23 серпня 1943 року в селі Доброводи Тернопільської області. У 1965 році закінчив фармацевтичний факультет Львівського державного медичного інституту. Працював викладачем Коломийського фармацевтичного училища (1965–1967рр.), з 1967 по 1970рр. – навчався в аспірантурі при кафедрі фармацевтичної хімії. У 1971 році захистив дисертацію на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук.

З 1970 року і до кінця життя трудова діяльність Ореста Лаврентійовича пов'язана з кафедрою організації та економіки фармації, де він працював на посаді асистента (1970–1977рр.), доцента (1977–1983рр.), з 1983 року – завідувача кафедри ОЕФ. З 1974 по 1983 р. працював заступником декана фармацевтичного факультету.

О. Л. Гром автор понад 300 наукових та навчально-методичних праць, серед них підручники, навчальні посібники, монографії, словники, численні статті.

Навчально-методична робота кафедри під керівництвом О. Л. Грома розвивалась у напрямку, започаткованому завідувачем кафедри, професором

Р. М. Піняжком, а наукова діяльність розширилась з урахуванням потреб часу, а саме: у напрямку розробки та наукового обґрунтування організації роботи аптечних закладів в умовах ринкових відносин, вивчення попиту та потреби у лікарських засобах, комп'ютеризації управління та організації роботи аптечних закладів з різними формами власності. За вагомий внесок у розвиток фармацевтичної освіти і наукових досліджень О. Л. Грому було присвоєно вчене звання професора (2000 р.).

Творчі дидактичні напрацювання професора Р. М. Піняжка були втілені і реалізовані у підручнику «Основи і методи управління в фармації» (1986 р.), співавтором якого був О. Л. Гром. За ідеологією, структурою та за змістом матеріалу цей підручник став прототипом сучасної навчальної літератури з менеджменту і маркетингу у фармації. Завдяки великому професійному досвіду 10 наукових працівників кафедри під керівництвом Ореста Лаврентійовича стали кандидатами фармацевтичних наук.

Попрощатися з Орестом Лаврентійовичем приїхали практичні працівники з Києва, Волині, Закарпаття, Рівненщини, Тернопільщини та Львівщини. Висловили глибокі співчуття рідним, друзям, колегам з приводу кончини професора О. Л. Грома науковці з Харкова, Києва та Тернополя.

Світла пам'ять про Ореста Лаврентійовича Грома – чуйну і дружню людину, принципового і справедливого керівника, доброго вчителя, професійного фахівця з фармації назавжди залишиться в серцях співробітників, студентів і всіх, кому пощастило спілкуватися і працювати з професором.

Колектив кафедри пам'ятатиме про великі заслуги, побажання та настанови професора О. Л. Грома.

**Колектив кафедри організації
та економіки фармації Львівського
національного медичного університету
імені Данила Галицького.**