

ISSN 2414-9195

ФАРМАКОМ

науково-практичний журнал

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

- наука

- технологія

- якість

- стандартизація

1/4
2021

Редакційна колегія

Головний редактор — Леонтєв Д. А., д-р фарм. наук

Заступник

головного редактора — Воловик Н. В., канд. фарм. наук

Члени редакційної колегії:

Безугла О. П., канд. фарм. наук, ст. наук. співроб. (Україна)
Блажеєвський М. Є., д-р хім. наук, професор (Україна)
Васюк С. О., д-р фарм. наук, професор (Україна)
Гризодуб О. І., д-р хім. наук, професор (Україна)
Гудзенко О. П., д-р фарм. наук, професор (Україна)
Керимов Ю. Б., д-р фарм. наук, професор (Азербайджан)
Коваленко С. І., д-р фарм. наук, професор (Україна)
Котов А. Г., д-р фарм. наук, ст. наук. співроб. (Україна)
Кошовий О. М., д-р фарм. наук, доцент (Україна)
Краснопольський Ю. М., д-р фарм. наук (Україна)
Кресюн В. Й., д-р мед. наук, професор (Україна)
Маслова Н. Ф., д-р біол. наук, професор (Україна)
Півень О. П., д-р фарм. наук (Україна)

- Науково-практичний журнал ФАРМАКОМ видається із серпня 1992 року. Свідоцтво про реєстрацію КВ № 21361-11161ПР від 09.06.2015.
- Засновники: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», м. Харків, Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції», Запорізький державний медичний університет.
- Передплата — редакційна (розсилання рекомендованими листами).
- Матеріали публікуються українською, російською та англійською мовами (змішані мови).
 - Адреса редакції: ФАРМАКОМ, ДП «Фармакопейний центр», вул. Астрономічна, 33, Харків, 61085, тел. + 380 (67) 716 04 04, + 380 (99) 180 06 01 (бух.). E-mail: pharmacomeditor@gmail.com.
 - <http://sphu.org>.
 - Повне або часткове передрукування матеріалів журналу можливе тільки за письмовим дозволом редакції.



9 772414 919001 18

Зміст

Матеріали науково-практичної конференції**«ДЕРЖАВНА ФАРМАКОПЕЯ УКРАЇНИ — ЄВРОПЕЙСЬКА ЯКІСТЬ ВІТЧИЗНЯНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ»**

Привітання	11
Організаційний комітет	13
Програма конференції	15
Зміст тез доповідей	21
Тези доповідей	25
Авторський покажчик.....	137

До введення у Державну Фармакопею України

Гризодуб А. И., Ханін В. А., Леонтьев Д. А.

Пояснительная записка к проекту национальной части к монографии 2.2.46.....	139
---	-----

2.2.46. Методи хроматографічного розділення ^N (проект)	144
---	-----

Стандартизація лікарських засобів

Безуглая Е. П., Ляпунов Н. А., Бовтенко В. А., Зинченко И. А., Столпер Ю. М.

Исследование дозированных ингаляторов под давлением относительно стандартизации показателей качества, характеризующих однородность дозирования	145
--	-----

Події

ПОСТ-РЕЛІЗ XI Міжнародної виставки обладнання та технологій для фармацевтичної промисловості PHARMATechExpo	161
---	-----

Content

Proceedings of the scientific and practical conference**«THE STATE PHARMACOPOEIA OF UKRAINE – EUROPEAN QUALITY OF DOMESTIC MEDICINES»**

Greetings.....	11
Organizing committee	13
Conference program	15
Content of abstracts	21
Abstracts.....	25
Index of authors.....	137

To the introduction into the State Pharmacopoeia of Ukraine*Gryzodub O. I., Khanin V. A., Leontiev D. A.*

Explanatory note to the draft national part to monograph 2.2.46.....	139
2.2.46. Chromatographic separation techniques (draft).....	144

Standardization of medicines*Bezuglaya E., Lyapunov N., Bovtenko V., Zinchenko I., Stolper Yu.*

Study of pressurised metered dose inhalers for the purpose of standardization of quality attributes characterizing uniformity of dosing	145
--	-----

Events

POST-RELEASE of the XI International Exhibition of Equipment and Technologies for the Pharmaceutical Industry PHARMATechExpo.....	161
--	-----

Содержание

Материалы научно-практической конференции

«ГОСУДАРСТВЕННАЯ ФАРМАКОПЕЯ УКРАИНЫ — ЕВРОПЕЙСКОЕ КАЧЕСТВО ОТЕЧЕСТВЕННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ»

Приветствие	11
Организационный комитет.....	13
Программа конференции	15
Содержание тезисов докладов	21
Тезисы докладов	25
Указатель авторов	137

К введению в Государственную Фармакопею Украины

Гризодуб А. И., Ханин В. А., Леонтьев Д. А.

Пояснительная записка к проекту национальной части к монографии 2.2.46.....	139
---	-----

2.2.46. Методы хроматографического разделения ^N (проект).....	144
--	-----

Стандартизация лекарственных средств

Безуглая Е. П., Ляпунов Н. А., Бовтенко В. А., Зинченко И. А., Столпер Ю. М.

Исследование дозированных ингаляторов под давлением относительно стандартизации показателей качества, характеризующих однородность дозирования.....	145
---	-----

События

ПОСТ-РЕЛИЗ XI Международной выставки оборудования и технологий для фармацевтической промышленности PHARMATechExpo	161
--	-----

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА СЛУЖБА УКРАЇНИ
З ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ТА КОНТРОЛЮ ЗА НАРКОТИКАМИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «УКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВИЙ
ФАРМАКОПЕЙНИЙ ЦЕНТР ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ»

Науково-практична конференція



ДЕРЖАВНА ФАРМАКОПЕЯ УКРАЇНИ –
ЄВРОПЕЙСЬКА ЯКІСТЬ ВІТЧИЗНЯНИХ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ



присвячена 20-річчю введення в дію
Державної Фармакопеї України

25-26 листопада 2021 р.

м. Харків, Україна

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА СЛУЖБА УКРАЇНИ
З ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ТА КОНТРОЛЮ ЗА НАРКОТИКАМИ

ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «УКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВИЙ ФАРМАКОПЕЙНИЙ
ЦЕНТР ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ»

**«ДЕРЖАВНА ФАРМАКОПЕЯ УКРАЇНИ — ЄВРОПЕЙСЬКА ЯКІСТЬ
ВІТЧИЗНЯНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ»**

Матеріали науково-практичної конференції, присвяченої 20-річчю введення в дію
Державної Фармакопеї України

25-26 листопада 2021 р.

м. Харків
Україна

Харків
Державне підприємство «Український науковий фармакопейний
центр якості лікарських засобів»
2021

**ДЕРЖАВНА ФАРМАКОПЕЯ УКРАЇНИ — ЄВРОПЕЙСЬКА ЯКІСТЬ
ВІТЧИЗНЯНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

Редакційна колегія: д-р хім. наук, проф. Гризодуб О. І.
д-р фарм. наук, ст. наук. співроб. Леонт'єв Д. А.
д-р фарм. наук, ст. наук. співроб. Котов А. Г.
канд. фарм. наук, ст. наук. співроб. Котова Е. Е.
канд. фарм. наук, ст. дослідник Воловик Н. В.
ст. наук. співроб. Кишинець Н. В.
канд. фарм. наук Тимченко О. В.

Реєстраційне посвідчення УкрІНТЕІ № 781 від 27.09.2021 р.

Д 36 Державна Фармакопея України — Європейська якість вітчизняних лікарських засобів : матеріали науково-практичної конференції, присвяченої 20-річчю введення в дію Державної Фармакопеї України, Україна, м. Харків, 25-26 листопада 2021 р. / редкол.: О. І. Гризодуб, Д. А. Леонт'єв, А. Г. Котов, Е. Е. Котова, Н. В. Воловик, Н. В. Кишинець, О. В. Тимченко. — Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2021. — 131 с.

В матеріалах науково-практичної конференції «Державна Фармакопея України — Європейська якість вітчизняних лікарських засобів», присвяченій 20-річчю введення в дію Державної Фармакопеї України, розглянуто сучасний стан і перспективи розвитку наукових напрямів Державної Фармакопеї України.

Для широкого кола наукових і практичних працівників фармації, медицини, біології та ветеринарії.

Матеріали подаються мовою оригіналу. За достовірність матеріалів відповідальність несуть автори. Редакційна колегія може не поділяти погляди авторів.

© Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2021

Шановні колеги!



Дозвольте привітати вас із двадцятиріччям введення в дію Державної Фармакопеї України (1 жовтня 2001 р.).

Державна Фармакопея — це конституція якості лікарських засобів, на яку спираються всі нормативні документи з якості ліків. До 2001 р. в Україні діяла Державна фармакопея СРСР. Тому розробка й введення в дію ДФУ, яка повністю гармонізована з ЄФ, означали повний відрив від системи стандартизації колишнього СРСР і перехід на європейські стандарти якості.

Принципи стандартизації ліків СРСР і ЄФ дуже різняться, і перехід з одної системи стандартизації на іншу вимагав величезних наукових і матеріальних ресурсів. Тому до створення ДФУ долучилися провідні фахівці з усієї України.

На початковому етапі найбільшу підтримку надав Державний науковий центр лікарських засобів. Потім долучилися Державний експертний центр, наші провідні університети (передусім Національний фармацевтичний університет), провідні промислові підприємства («Фармак», «Артеріум», «Борщагівський ХФЗ», «Здоров'я»

та ін.), незалежні експерти тощо.

Слід зазначити, що на всіх етапах розробка ДФУ мала цілковиту підтримку Держлікслужби й керівництва МОЗ, що значно спрощувало й прискорювало процес експертизи, узгодження і затвердження ДФУ.

Отже, у розробці ДФУ брала участь практично всі фармацевтична громадськість. На сьогодні видані 13 томів двох видань загальним обсягом 7 208 сторінок.

ДФУ — це перша національна фармакопея на пострадянському просторі, яка встановлює в Україні європейські стандарти якості.

За двадцять років ДФУ пройшла складний путь, на якому доводилося вирішувати численні наукові питання. Це суттєво сприяло розвитку вітчизняної фармацевтичної науки, зокрема щодо стандартизації і забезпечення якості ліків. За розв'язанням цих проблем ДФУ посідає гідне місце серед інших фармакопей світу.

Представлені на конференції доповіді відображають як пройдений шлях розвитку ДФУ, так і її плани на майбутнє.

Ще раз вітаємо всіх із двадцятиріччям Державної Фармакопеї України.

Олександр Гризодуб

ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ КОМІТЕТ:



Голова
**Олександр
ГРИЗОДУБ**
д.х.н., професор
директор



Відповідальний
секретар
**Неля
КИШИНЕЦЬ**
старший науковий
співробітник



Заступник Голови
**Андрій
КОТОВ**
д.фарм.н., с.н.с.
начальник відділу
ДФУ



Відповідальний
секретар
**Еліна
КОТОВА**
к.фарм.н.,
PhD, с.н.с.
завідуюча сектором



Заступник Голови
**Дмитро
ЛЕОНТЬЄВ**
д.фарм.н., с.н.с.
заступник директора з
наукової роботи



Відповідальний
секретар
**Наталя
ВОЛОВИК**
к.фарм.н.,
ст. дослідник,
заступник начальника
відділу

АДРЕСА ОРГКОМІТЕТУ:

вул. Астрономічна, 33, м. Харків, 61085

ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «УКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВИЙ ФАРМАКОПЕЙНИЙ
ЦЕНТР ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ» (ДП «ФАРМАКОПЕЙНИЙ ЦЕНТР»)

ПРОГРАМА

ДЕНЬ 1

25 листопада 2021 року

09:30-18:00 (GMT +2)

ПЛЕНАРНЕ ЗАСІДАННЯ

- Головуючі:** **Олександр Гризодуб** — директор ДП «Фармакопейний центр», д-р хім. наук, професор
Андрій Котов — начальник відділу ДФУ ДП «Фармакопейний центр», д-р фарм. наук, старш. наук. співроб.
Дмитро Леонтєв — заступник директора з наукової роботи ДП «Фармакопейний центр», д-р фарм. наук, старш. наук. співроб.
- Модератори:** **Неля Кишинець** — старш. наук. співроб. відділу ДФУ ДП «Фармакопейний центр»
Еліна Котова — канд. фарм. наук, Ph. D., старш. наук. співроб., зав. СЕПРМЛРС ДП «Фармакопейний центр»
Наталя Воловик — канд. фарм. наук, ст. дослідник, заст. нач. відділу ДП «Фармакопейний центр»

ВІДКРИТТЯ КОНФЕРЕНЦІЇ І ПРИВІТАННЯ УЧАСНИКІВ

09-30–09-45	Олександр Гризодуб, директор ДП «Фармакопейний центр», д-р хім. наук, професор
09-45–10-00	Володимир Короленко, заст. Голови Держлікслужби України Інна Владимірова, проректорка з науково-педагогічної роботи НФаУ, д-р фарм. наук, професорка
СЕСІЯ 1	
10-00–10-40	<u>20 років Державній Фармакопеї України: досвід створення першої національної Фармакопеї на пострадянському просторі</u> Олександр Гризодуб, д-р хім. наук, професор, директор ДП «Фармакопейний центр»
10-40–11-10	<u>ДФУ 1.0 - 2.0: досягнення і перспективи</u> Андрій Котов, д-р фарм. наук, старш. наук. співроб., начальник відділу ДФУ ДП «Фармакопейний центр»
11-10–11-30	Державна Фармакопея України та виробництво лікарських засобів у відповідності до вимог належної виробничої практики Андрій Шовковий, канд. фарм. наук, нач. відділу лабораторного контролю якості ЛЗ; Держлікслужба України
11-30–12-00	<u>Процеси фармакопейної гармонізації</u> <u>Загальні тенденції розвитку фармакопейних напрямів: «Фізичні та фізико-хімічні методи аналізу», «Фармако-технологічні випробування», «Монографії на дозовані форми», «Монографії на фармацевтичні препарати»</u> Марина Дмитрієва, канд. фарм. наук, старш. наук. співроб., учений секретар ДП «Фармакопейний центр»

12-00–12-15	<u>Фармакопейна якість матеріалів і контейнерів — ланцюг у забезпеченні якості лікарських засобів</u> <u>Підтримування та актуалізація Розділу 4. Реактиви ДФУ</u> Валентина Котляр, старш. наук. співроб. відділу ДФУ; ДП «Фармакопейний центр»
12-15–13-00	<u>Біологічні методи контролю лікарських засобів та їх статистична обробка. Сучасні вимоги ДФУ до контролю якості під час розробки, виробництва та зберігання біологічних лікарських засобів</u> Неля Кишинець, старш. наук. співроб. відділу ДФУ; ДП «Фармакопейний центр»
13-00–13-20	ПЕРЕРВА
СЕСІЯ 2	
13-20–13-35	<u>Минуле, сьогодні і майбутнє фармакопейних випробувань <i>in vivo</i></u> Юлія Меркулова, канд. фарм. наук, провід. наук. співроб. лабораторії фармакопейного аналізу; ДП «Фармакопейний центр»
13-35–14-00	<u>Мікробіологічні методи контролю якості в ДФУ — минуле, сучасне і майбутнє</u> Катерина Жемерова, канд. фарм. наук, провід. наук. співроб. відділу ДФУ; ДП «Фармакопейний центр»
14-00–14-25	<u>Державна Фармакопея України для ветеринарної галузі</u> Зінаїда Клестова, д-р. вет. наук, професорка, в. о. директора ДНКІБШМ
14-25–14-50	<u>Концепція введення монографій на ЛРС до ДФУ: випробування часом</u> Еліна Котова, канд. фарм. наук, Ph. D., старш. наук. співроб., зав. СЕПРМЛРС ДП «Фармакопейний центр»
14-50–15-00	<u>Система ФСЗ ДФУ: досягнення та перспективи</u> Наталя Воловик, канд. фарм. наук, ст. дослідник, заст. нач. відділу валідації і СЗ; Дмитро Леонтєв, д-р фарм. наук, старш. наук. співроб., начальник відділу валідації і СЗ; Олександр Гризодуб, д-р хім. наук, професор; ДП «Фармакопейний центр»
15-00–15-10	<u>Державна Фармакопея України: контроль якості радіофармацевтичних препаратів</u> Валентина Котляр, старш. наук. співроб. відділу ДФУ; ДП «Фармакопейний центр»
15-10–15-40	<u>Можливості фармакопейного контролю якості у сфері обігу дієтичних добавок і його перспективи</u> <u>До питання введення до ДФУ нової статті «Косметична продукція»</u> Ольга Тимченко, канд. фарм. наук, Ph. D., старш. наук. співроб. відділу ДФУ; Андрій Котов, д-р фарм. наук, старш. наук. співроб., начальник відділу ДФУ ДП «Фармакопейний центр»; Ірина Суворова, канд. біол. наук, директорка Департаменту контролю якості лікарських засобів Держлікслужби України
15-40–16-00	ПЕРЕРВА
СЕСІЯ 3	
16-00–16-10	<u>Державна Фармакопея України — гарант забезпечення якості лікарських засобів, виготовлених в аптеках. Історія та перспективи</u> Вікторія Георгіяни, д-р фарм. наук, професорка; НФаУ

16-10-16-30	<u>Середньокінетична температура як інтегральний чинник впливу на умови зберігання і терміни придатності лікарських засобів. Перспективи введення до ДФУ</u> <i>Юрій Підпружников, д-р фарм. наук, професор, голов. наук. співроб. ТОВ «Хімічна компанія “Сполука”»; Дмитро Леонтєв, Олександр Гризодуб, ДП «Фармакопейний центр»</i>
16-30-16-55	<u>Гарантія якості продукції та відповідність вимогам нормальної аналітичної практики</u> <i>Дмитро Леонтєв, д-р фарм. наук, старш. наук. співроб., начальник відділу валідації і СЗ; Наталя Воловик, канд. фарм. наук, ст. дослідник, заст. нач. відділу валідації і СЗ; Олександр Гризодуб, д-р хім. наук, професор; ДП «Фармакопейний центр»</i>
16-55-17-25	<u>Дієтичні добавки в Україні — користь чи шкода?</u> <i>Наталія Останіна, канд. екон. наук, Ph. D., зав. відділу ФХМТД, зав. ДНДЛКЯЛЗ; ДУ «Інститут громадського здоров'я ім. О. М. Марзєєва НАМН України»</i>
17-25-17-40	<u>Співпраця корпорації «Артеріум» і ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» по розробці монографій ДФУ</u> <i>Сергій Сур, д-р фарм. наук; Альона Юрченко, Ph. D.; Наталя Солобкова; ТОВ «Артеріум ЛТД»</i>
17-40-17-55	Панельна дискусія. Відповіді на запитання
17-55-18-00	ПІДВЕДЕННЯ ПІДСУМКІВ І ЗАКРИТТЯ ПЕРШОГО ДНЯ РОБОТИ КОНФЕРЕНЦІЇ

ДЕНЬ 2

26 листопада 2021 року

10:00-17:30 (GMT +2)

СЕКЦІЙНІ ЗАСІДАННЯ

Головуючі: **Олександр Гризодуб** — директор ДП «Фармакопейний центр», д-р хім. наук, професор
Андрій Котов — начальник відділу ДФУ ДП «Фармакопейний центр», д-р фарм. наук, старш. наук. співроб.
Дмитро Леонтєв — заступник директора з наукової роботи ДП «Фармакопейний центр», д-р фарм. наук, старш. наук. співроб.

Модератори: **Наталя Воловик** — канд. фарм. наук, ст. дослідник, заст. нач. відділу ДП «Фармакопейний центр»
Еліна Котова — канд. фарм. наук, Ph. D., старш. наук. співроб., зав. СЕПРМЛРС ДП «Фармакопейний центр»
Неля Кишинець — старш. наук. співроб. відділу ДФУ ДП «Фармакопейний центр»

ВІДКРИТТЯ ДРУГОГО ДНЯ КОНФЕРЕНЦІЇ	
10-00-10-05	<i>Андрій Котов, д-р. фарм. наук, старш. наук. співроб., начальник відділу ДФУ ДП «Фармакопейний центр»</i>

СЕКЦІЯ 1	
10-05–10-20	<u>Перетворення валідації аналітичних методик у стандартизовану рутинну операцію</u> <i>Олександр Гризодуб, д-р хім. наук, професор, директор ДП «Фармакопейний центр»</i>
10-20–10-35	<u>Застосування принципів AOBD для забезпечення надійності результатів тесту розчинення</u> <i>Віталій Асмолов, аспірант НФаУ, нач. АЛЦФР ТОВ Фармекс Груп; Дмитро Леонтєв, д-р фарм. наук, старш. наук. співроб.; Наталя Воловик, канд. фарм. наук, ст. дослідник; Олександр Гризодуб, д-р хім. наук, професор; ДП «Фармакопейний центр»</i>
10-35–10-50	<u>Застосування концепції невизначеності ДФУ для оцінки ризиків впливу чинників варіювання на результати аналізу: практичний приклад</u> <i>Василь Петрус, Ph. D., ТОВ «Софарма Україна»; Дмитро Леонтєв, д-р фарм. наук, старш. наук. співроб.; Олександр Гризодуб, д-р хім. наук, професор; Наталя Воловик, канд. фарм. наук, ст. дослідник; ДП «Фармакопейний центр»</i>
10-50–11-05	<u>Валідація методики кількісного визначення діючих речовин в комбінованих таблетках L-аргініну з тіотриазоліном</u> <i>Іван Павлюк, канд. біол. наук, ст. судовий експерт Запорізького науково-дослідного експертно-криміналістичного центру</i>
11-05–11-20	<u>Вирішення проблеми ідентифікації речовин методом порівняння часів утримування у хроматографії</u> <i>Вадім Ханін, канд. техн. наук, зав. лаб. ФХМА ВКЯ ВАТ «Здоров'я»; Олександр Гризодуб, д-р хім. наук, професор; Дмитро Леонтєв, д-р фарм. наук, старш. наук. співроб.; ДП «Фармакопейний центр»</i>
11-20–11-35	<u>Features of the standardization of the analytical procedure of the antioxidant activity of phycocyanin</u> <i>Nataliia Hudz, D. Sc. (pharm.), professor; Vira Turkina, Ph. D. (biology), senior researcher; Danylo Halycky Lviv national medical University; Nijole Saviskienė, D. Sc. (pharm.), professor, Lithuanian University of health sciences</i>
11-35–11-55	<u>Про можливу необхідність посилення стандартизації та контролю якості лікарських засобів, що містять активні фармацевтичні інгредієнти, які належать до 1 та 2 класів біофармацевтичної системи класифікації</u> <i>Яна Ніколаєва, пров. інж.; Михайло Левін, д-р хім. наук; Наталія Останіна, канд. екон. наук; Ph. D., ДУ «Інститут громадського здоров'я імені А. М. Марзєєва НАМН України»</i>
11-55–12-05	<u>Перспективи заміни вторинної стандартизації титрованих розчинів йоду на первинну</u> <i>Світлана Чикалова, канд. фарм. наук, старш. наук. співроб. відділу ВіСЗ; Дмитро Леонтєв, д-р фарм. наук, старш. наук. співроб.; Олександр Гризодуб, д-р хім. наук, професор; ДП «Фармакопейний центр»</i>
12-05–12-15	Дослідження застосовності підходу ДФУ до валідації методики визначення активності гепарину нефракціонованого хромогенним методом <i>Тетяна Леонтєва, наук. співроб. Лабораторії фармакопейного аналізу; ДП «Фармакопейний центр»</i>

12-15-12-30	<u>Ризик-орієнтований підхід до визначення структури монографій на мазі, виготовлені в аптеках</u> <i>Леся Савченко, канд. фарм. наук, доцентка, кафедра ЯССЛ ІПКСФ НФаУ</i>
12-30-12-45	<u>Стандартизація нестерильних рідких лікарських засобів, виготовлених в аптеках</u> <i>Олександр Здорик, д-р фарм. наук, професор, доцент кафедри ЯССЛ ІПКСФ НФаУ</i>
12-45-13-00	ПЕРЕРВА
СЕКЦІЯ 2	
13-00-13-20	<u>Фармакопейні стандартні зразки як складова стандартизації лікарської рослинної сировини в Україні</u> <i>Тетяна Юрченко, інж. I кат. СЕПРМЛРС; Еліна Котова, канд. фарм. наук, Ph. D.; Андрій Котов, д-р фарм. наук., старш. наук. співроб.; ДП «Фармакопейний центр»</i>
13-20-13-40	<u>Проблеми контролю вмісту піролізидинових алколоїдів у ЛРС</u> <i>Еліна Котова, канд. фарм. наук, Ph. D., старш. наук. співроб., зав. СЕПРМЛРС; ДП «Фармакопейний центр»</i>
13-40-13-55	<u>Фармакопейна ідентифікація лікарської рослинної сировини макро- і мікроскопічними методами</u> <i>Ольга Соколова, канд. фарм. наук, наук. співроб. відділу ДФУ; ДП «Фармакопейний центр»</i>
13-55-14-10	<u>Development of specification for pharmaceutical substance of red raspberry leaves dry extract</u> <i>Savkov Ivan, M. Sc. (pharm), Khishova Olga, D. Sc. (pharm), Belarus, Vitebsk State Medical University</i>
14-10-14-25	<u>Вплив застосовуваних аналітичних методик на об'єктивність оцінки якості пагонів чорниці</u> <i>Людмила Вронська, канд. хім. наук, доцентка кафедри фармації; Марія Михалків, Анна Демид, Ірина Івануса, Іванна Кернична; Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України</i>
14-25-14-45	ПЕРЕРВА
СЕКЦІЯ 3	
14-45-15-05	Формування Державної Фармакопеї України у галузі ветеринарної медицини <i>Анатолій Головка, д-р вет. наук, професор, академік НААН України; ДНКІБШМ</i>
15-05-15-25	<u>Державна Фармакопея України як нормативно-правовий акт експертної оцінки реєстраційних досьє на ветеринарні лікарські засоби</u> <i>Юрій Косенко, д-р біол. наук, ДНДКІ ветеринарних препаратів та кормових добавок</i>
15-25-15-45	<u>Стовбурові клітини у ветеринарній клітинній регенеративній терапії</u> <i>Анатолій Мазуркевич, д-р вет. наук, професор, академік НААН України, Заслужений діяч науки і техніки України, академік АНВО України; «Національний університет біоресурсів і природокористування України»</i>
15-45-16-05	<u>Система контролю за контамінацією сторонніми агентами ветеринарних імунобіологічних лікарських засобів</u> <i>Олександр Напненко, канд. вет. наук, старш. наук. співроб., зав. Національного центру штабів мікроорганізмів ДНКІБШМ</i>

16-05–16-20	Регулювання обігу ветеринарних препаратів, як елемент профілактики антибіотикорезистентності <i>Тетяна Фотіна, д-р вет. наук, професорка; Андрій Березовський, д-р. вет. наук, професор; Ганна Фотіна, д-р вет. наук, професорка; Сумський національний аграрний університет</i>
16-20–16-35	<u>Оцінка кісткового метаболізму за доклінічних випробувань остеозаміщення гідроксиапатитною керамікою та збагаченим тромбоцитами фібрином</u> <i>Світлана Шевченко, аспірантка, Білоцерківський НАУ</i>
16-35–16-50	Гідроксиапатитна кераміка, легована германієм, для остеозаміщення у тварин <i>Тетяна Тодосюк, аспірант, Білоцерківський НАУ</i>
16-50–17-10	<u>Нові фармакопейні вимоги до контролю якості вакцин для застосування у ветеринарній медицині</u> <i>Неля Кишинець, старш. наук. співроб. відділу ДФУ; ДП «Фармакопейний центр»</i>
17-10–17-25	Відповіді на запитання. Дискусія
17-25–18-00	ПІДВЕДЕННЯ ПІДСУМКІВ І ЗАКРИТТЯ КОНФЕРЕНЦІЇ

ЗМІСТ ТЕЗ ДОПОВІДЕЙ / CONTENT OF ABSTRACTS

ANTIOXIDANT PROPERTIES OF PHYCOCYANIN FROM LITHUANIA	25
<i>Nataliia Hudz, Vira Turkina, Jurga Bernatoniene, Nijole Savickienė</i>	
DEVELOPMENT OF SPECIFICATION FOR PHARMACEUTICAL SUBSTANCE OF RED RASPBERRY LEAVES DRY EXTRACT.....	26
<i>Olga Khishova, Ivan Savkov</i>	
CLUSTERING OF WATER IN NANOCOMPOSITE SYSTEM SiO_2 /AMBER ACCORDING TO DATA OF NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE SPECTROSCOPY	29
<i>Nataliia Yelachina, Tetiana Krupskaja, Oksana Shtrimaitis, Paulius Jovaišas</i>	
АНАЛІЗ ЕКСТЕМПОРАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ І ДОЦІЛЬНІСТЬ РОЗРОБКИ МОНОГРАФІЙ ДО ДФУ	30
<i>Олена Богуцька, Лілія Вишневецька</i>	
ПЕРСПЕКТИВНІСТЬ СТАНДАРТИЗАЦІЇ ТРАВИ ЛАВАНДИ	32
<i>Наталія Бурд, Ольга Михайленко, Вікторія Георгіяни</i>	
ВПЛИВ ЗАСТОСОВУВАНИХ АНАЛІТИЧНИХ МЕТОДИК НА ОБ'ЄКТИВНІСТЬ ОЦІНКИ ЯКОСТІ ЧОРНИЦІ ПАГОНІВ.....	33
<i>Людмила Вронська, Марія Михалків, Анна Демид, Ірина Івануса, Іванна Кернична Анатолій Головка, Зінаїда Клестова, Олександр Напненко, Наталія Пінчук</i>	
БОТАНІКО-РЕСУРСНА ХАРАКТЕРИСТИКА ФАРМАКОПЕЙНИХ ВИДІВ ЛІКАРСЬКИХ РОСЛИН ТА ПЕРСПЕКТИВИ РОЗШИРЕННЯ ЇХ НОМЕНКЛАТУРИ.....	35
<i>Роман Дармограй, Наталія Шаповалова, Оксана Рибак, Роман Лисюк</i>	
ОЦІНЮВАННЯ ЯКОСТІ ВИКОНАННЯ ПРОЦЕДУРИ ТИТРУВАННЯ ЗГІДНО З ФАРМАКОПЕЙНИМИ ВИМОГАМИ В 16-МУ РАУНДІ ПРОГРАМИ ПРОФЕСІЙНОГО ТЕСТУВАННЯ ЛАБОРАТОРІЙ.....	37
<i>Марина Дмитрієва, Ірина Лук'янова</i>	
ДО ВПРОВАДЖЕННЯ ЧАСТИНИ ЗАГАЛЬНОЇ МОНОГРАФІЇ НА ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ВИГОТОВЛЕНІ В АПТЕКАХ: ВАЛІДАЦІЯ АНАЛІТИЧНИХ МЕТОДИК І ВИПРОБУВАНЬ	38
<i>Ольга Євтіфєєва, Вікторія Георгіяни</i>	
ДОСЛІДЖЕННЯ ПРИРОСТУ ВМІСТУ ВОЛОГИ ТА ВТРАТИ В МАСІ ПІСЛЯ ВИСУШУВАННЯ ТА СТУПЕНЯ РОЗЧИНЕННЯ ПЕЛЕТ ОМЕПРАЗОЛУ	39
<i>Анна Єрхова, Марина Катинська</i>	
ГРАВІМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ПОЛІСАХАРИДІВ У РІДКОМУ ЕКСТРАКТІ ЧЕБРЕЦЮ ПОВЗУЧОГО	42
<i>Надія Зарівна, Людмила Мосула, Наталя Горлачук</i>	
РОСЛИНИ РОДУ КАМПСИС — ПЕРСПЕКТИВНІ ОБ'ЄКТИ ДЛЯ ФІТОХІМІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	43
<i>Віта Климюк, Лілія Горяча</i>	
РОЗРОБКА МЕТОДИКИ ХРОМАТОГРАФІЧНОГО ВИЗНАЧЕННЯ МЕТАБОЛІТУ ХЛОРПРОМАЗИНУ В БІОЛОГІЧНИХ ОБ'ЄКТАХ.....	44
<i>Владислав Коваленко, Сергій Мерзлікін</i>	
РІД <i>RUTA L.</i> ЯК ПЕРСПЕКТИВНИЙ ОБ'ЄКТ ДЛЯ ДФУ	46
<i>Світлана Ковтун-Водяницька, Валентина Фіщенко, Джамал Рахметов</i>	
ВПЛИВ НОВОГО БІЛКОВО-СОЛЬОВОГО ІНФУЗІЙНОГО РОЗЧИНУ НА ВНУТРІШНІ ОРГАНИ ТВАРИН	48
<i>Богдан Кондрацький, Діана Качмарик, Оксана Панас, Марія Винарчик, Олена Брагінець</i>	

ПАРАМЕТРИ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ НОВОГО БІЛКОВО-СОЛЬОВОГО ГІПЕРОСМОЛЯРНОГО РОЗЧИНУ	50
<i>Богдан Кондрацький, Діана Качмарик, Ярослав Кондрацький, Марія Винарчик, Оксана Панас, Олена Брагінець</i>	
ХРОМАТО-МАС-СПЕКТРОМЕТРИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ РЕЗЕДИ ЖОВТОЇ — <i>RESEDA LUTEA</i> L.....	51
<i>Валентина Корнієвська, Еліна Костюк, Юрій Корнієвський</i>	
ХРОМАТО-МАС-СПЕКТРОМЕТРИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА СИРОВИНИ ЗАЛІЗНЯКА КОЛЮЧОГО	53
<i>Валентина Корнієвська, Орину Заломаєва, Світлана Панченко, Юрій Корнієвський</i>	
ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА СИРОВИНИ ВАЛЕРІАНИ ПОЛЬЩІ ТА УКРАЇНИ	55
<i>Юрій Корнієвський, Віра Одинцова, Світлана Панченко, Валентина Корнієвська</i>	
ХРОМАТО-МАС-СПЕКТРОМЕТРИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВОВЧКА ГІЛЛЯСТОГО.....	58
<i>Юрій Корнієвський, Майя Лебєєва, Валентина Корнієвська</i>	
ДЕРЖАВНА ФАРМАКОПЕЯ УКРАЇНИ ЯК НОРМАТИВНО-ПРАВОВИЙ АКТ ЕКСПЕРТНОЇ ОЦІНКИ РЕЄСТРАЦІЙНИХ ДОСЬЄ НА ВЕТЕРИНАРНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ	60
<i>Юрій Косенко, Люба Калиновська, Любов Зарума</i>	
ДЕРЖАВНА ФАРМАКОПЕЯ УКРАЇНИ: КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ РАДІОФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ.....	63
<i>Валентина Котляр, Неля Кишинець, Андрій Котов, Світлана Мікова, Валентина Качанюк</i>	
ФАРМАКОПЕЙНА ЯКІСТЬ МАТЕРІАЛІВ ТА КОНТЕЙНЕРІВ — ЛАНЦЮГ У ЗАБЕЗПЕЧЕННІ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ.....	64
<i>Валентина Котляр, Неля Кишинець, Андрій Котов</i>	
ВИВЧЕННЯ ХРОМАТОГРАФІЧНОГО ПРОФІЛЮ КОМБІНОВАНОГО ЛІКАРСЬКОГО РОСЛИННОГО ЕКСТРАКТУ	65
<i>Семен Котов, Тетяна Гонтова, Еліна Котова</i>	
ВИВЧЕННЯ РІЗНИХ АСПЕКТІВ ЗАСТОСУВАННЯ І СПОЖИВАННЯ ДІЄТИЧНИХ ДОБАВОК МЕТОДОМ АНКЕТНОГО ОПИТУВАННЯ	69
<i>Олена Кузнецова, Наталя Останіна, Анастасія Черемненко, Наталія Очеретяна</i>	
ДОСЛІДЖЕННЯ ПОБІЧНИХ ТА ВІДДАЛЕНИХ ЕФЕКТІВ ДІЇ ЛОСЬЙОНІВ, ЩО МІСТЯТЬ МІНОКСИДИЛ.....	71
<i>Борис Кузьмінов, Наталія Чемодурова</i>	
ВАЛІДАЦІЯ МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ДІЮЧИХ РЕЧОВИН У КОМБІНОВАНИХ ТАБЛЕТКАХ L-АРГІНІНУ З ТІОТРИАЗОЛІНОМ	72
<i>Людмила Кучеренко, Ольга Хромільова, Ганна Німенко, Іван Павлюк</i>	
ДОСЛІДЖЕННЯ ОСНОВНИХ СКЛАДНИКІВ СИСТЕМИ МОТИВАЦІЇ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ АПТЕЧНОЇ МЕРЕЖІ	74
<i>Алла Лебедин, Альона Мамай</i>	
ПРО МОЖЛИВУ НЕОБХІДНІСТЬ ПОСИЛЕННЯ СТАНДАРТИЗАЦІЇ ТА КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЩО МІСТЯТЬ АКТИВНІ ФАРМАЦЕВТИЧНІ ІНГРЕДІЄНТИ, ЯКІ НАЛЕЖАТЬ ДО 1-го ТА 2-го КЛАСІВ БІОФАРМАЦЕВТИЧНОЇ СИСТЕМИ КЛАСИФІКАЦІЇ.....	76
<i>Михайло Левін, Наталя Останіна, Яна Ніколаєва, Олексій Гуменюк, Руслан Мелешко, Людмила Григоренко, Світлана Степанчук</i>	
ЗАСТОСУВАННЯ ПРИНЦИПІВ AQbD ДЛЯ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ НАДІЙНОСТІ РЕЗУЛЬТАТІВ ТЕСТУ РОЗЧИНЕННЯ	78
<i>Дмитро Леонтєв, Віталій Асмолов, Наталя Воловик, Олександр Гризодуб</i>	

МОЖЛИВІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ПІДХОДУ ДФУ ДО ВАЛІДАЦІЇ МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ГЕПАРИНУ НЕФРАКЦІОНОВАНОГО ХРОМОГЕННИМ МЕТОДОМ.....	81
<i>Тетяна Леонтьєва, Юлія Меркулова, Ганна Шеремет, Олена Козлова, Дмитро Леонтьєв, Олександр Гризодуб</i>	
СТОВБУРОВІ КЛІТИНИ У ВЕТЕРИНАРНІЙ КЛІТИННІЙ РЕГЕНЕРАТИВНІЙ ТЕРАПІЇ.....	83
<i>Анатолій Мазуркевич¹, Зінаїда Клестова², Неля Кишинець³</i>	
ХРОМАТО-МАС-СПЕКТРОМЕТРИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ДЕРЕВІЮ ЧОРНОМОРСЬКОГО — <i>Achillea euxina</i> Klok.	86
<i>Микола Малецький, Валентина Корнієвська, Валерія Щербина, Юрій Корнієвський</i>	
АНАЛІТИЧНО-СТАТИСТИЧНА ОЦІНКА СЕГМЕНТУ ФІТОПРЕПАРАТІВ РАНОЗАГОЮВАЛЬНОЇ ДІЇ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ.....	88
<i>Марта Матуцак, Олександр Захарчук, Олександра Горошко, Інна Сахацька, Марія Ежнед, Лілія Костишин, Наталія Михайлюк</i>	
СИСТЕМА КОНТРОЛЮ ЗА КОНТАМІНАЦІЄЮ СТОРОННІМИ АГЕНТАМИ ВЕТЕРИНАРНИХ ІМУНОБІОЛОГІЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ	89
<i>Олександр Напненко, Анатолій Головка, Поліна Іванченко</i>	
АКТУАЛЬНІСТЬ РОЗРОБКИ ПРОЄКТУ ЗАГАЛЬНОЇ СТАТТІ ДФУ «ЕКСТРАКТИ ВОДНІ, ВИГОТОВЛЕНІ В АПТЕКАХ»	91
<i>Тетяна Опрошанська, Андрій Котов, Світлана Гарна</i>	
ДЕРЖАВНА ФАРМАКОПЕЯ УКРАЇНИ В ОСВІТНЬОМУ ПРОЦЕСІ ФАХОВОГО КОЛЕДЖУ НАЦІОНАЛЬНОГО ФАРМАЦЕВТИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ.....	93
<i>Тіна Прокопенко, Інна Кійко</i>	
ІДЕНТИФІКАЦІЯ ФЕНОЛЬНИХ СПОЛУК ТРАВИ ЕРВИ ШЕРСТИСТОЇ	95
<i>Вікторія Процька, Ірина Журавель</i>	
ОЦІНКА КІСТКОВОГО МЕТАБОЛІЗМУ ЗА ДОКЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАНЬ ОСТЕОЗАМІЩЕННЯ ГІДРОКСИАПАТИТНОЮ КЕРАМІКОЮ ТА ЗБАГАЧЕНИМ ТРОМБОЦИТАМИ ФІБРИНОМ	96
<i>Михайло Рубленко, Світлана Шевченко, Сергій Рубленко</i>	
ЗАГОЄННЯ КІСТКОВИХ ДЕФЕКТІВ У КРОЛІВ У ВИПАДКУ КОМБІНОВАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ГІДРОКСИАПАТИТНОЇ КРЕМНІЙЛЕГОВАНОЇ КЕРАМІКИ ТА АУТОЛОГІЧНОГО ТРОМБОЦИТАРНОГО ФІБРИНУ	98
<i>Михайло Рубленко, Володимир Андрієць, Світлана Шевченко, Наталія Ульянович, Сергій Фіртсов, Володимир Коломієць</i>	
АНТИГЕЛЬМІНТИКИ ГРУПИ МАКРОЛІДІВ У ВЕТЕРИНАРНІЙ МЕДИЦИНІ	101
<i>Сергій Рубленко, Наталія Авраменко, Наталія Козій, Анатолій Антіпов, Раїса Шаганенко, Володимир Шаганенко</i>	
ОЦІНКА СХЕМ АНЕСТЕЗІЇ З ВИКОРИСТАННЯМ «МЕЛВЕТУ» У СОБАК	103
<i>Сергій Рубленко, Андрій Яремчук</i>	
КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ СЕРЦЕВИХ ГЛІКОЗІДІВ МЕТОДОМ СПЕКТРОФОТОМЕТРІЇ В СИРОВИНІ КОНВАЛІЇ ТРАВА	106
<i>Олена Сабельнікова, Тетяна Юрченко, Еліна Котова, Андрій Котов</i>	
ВИЗНАЧЕННЯ ЗАГАЛЬНОЇ СУМИ ОРГАНІЧНИХ КИСЛОТ У РОСЛИННОМУ АНТИДІАБЕТИЧНОМУ ЗБОРІ	109
<i>Альона Савич, Іванна Мілян, Світлана Марчишин</i>	
РИЗИК-ОРІЄНТОВАНИЙ ПІДХІД ДО ВИЗНАЧЕННЯ СТРУКТУРИ МОНОГРАФІЙ НА МАЗІ, ВИГОТОВЛЕНІ В АПТЕКАХ	110
<i>Леся Савченко, Юрій Підпруджников, Вікторія Георгіяни</i>	

ВИВЧЕННЯ ГЕПАТОЗАХИСНОЇ ДІЇ ПОЛІФЕНОЛЬНИХ ЕКСТРАКТІВ ІЗ НАСІННЯ ВИНОГРАДУ НА МОДЕЛІ ГОСТРОГО ТЕТРАХЛОРЕТАНОВОГО ГЕПАТИТУ	111
<i>Ігор Сенюк, Віра Кравченко, Оксана Ткаченко</i>	
МОЖЛИВОСТІ ФАРМАКОПЕЙНОГО КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ У СФЕРІ ОБІГУ ДІЄТИЧНИХ ДОБАВОК І ЙОГО ПЕРСПЕКТИВИ	114
<i>Ольга Тимченко, Ірина Суворова, Андрій Котов</i>	
ДО ПИТАННЯ ВВЕДЕННЯ ДО ДФУ НОВОЇ СТАТТІ «КОСМЕТИЧНА ПРОДУКЦІЯ»	116
<i>Ольга Тимченко, Ірина Суворова, Андрій Котов</i>	
АКТУАЛЬНІСТЬ ВИВЧЕННЯ МІКОТОКСИНІВ ЯК ДЖЕРЕЛА КОНТАМІНАЦІЇ ЛІКАРСЬКОЇ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ	118
<i>Ірина Тищенко, Наталія Філімонова, Наталія Дубініна, Олена Кошова</i>	
ГІДРОКСИПАТИТНА КЕРАМІКА, ЛЕГОВАНА ГЕРМАНІЄМ, ДЛЯ ОСТЕОЗАМІЩЕННЯ У ТВАРИН.....	121
<i>Тетяна Тодосюк, Михайло Рубленко, Наталія Ульянич, Дар'я Корольова</i>	
ЗАСТОСУВАННЯ ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГІЧНИХ ВИПРОБУВАНЬ ДЛЯ ОЦІНКИ СТАБІЛЬНОСТІ СУПОЗИТОРІВ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ДІЇ.....	124
<i>Фаді Ал Зедан, Ганна Лисянська, Микола Малецький</i>	
РЕГУЛЮВАННЯ ОБІГУ ВЕТЕРИНАРНИХ ПРЕПАРАТІВ ЯК ЕЛЕМЕНТ ПРОФІЛАКТИКИ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ	125
<i>Тетяна Фотіна, Андрій Березовський, Ганна Фотіна</i>	
УДОСКОНАЛЕННЯ ПІДХОДІВ ДО СТАНДАРТИЗАЦІЇ ВИДІВ СИРОВИНИ РОДИНИ LAMIASAE ШЛЯХОМ РОЗРОБКИ УНІФІКОВАНИХ МЕТОДИК ОЦІНКИ ЯКОСТІ МЕТОДОМ ВИСОКОЕФЕКТИВНОЇ ТОНКОШАРОВОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ.....	128
<i>Катерина Хохлова, Олександр Здорик, Лілія Вишневіська</i>	
ПЕРСПЕКТИВИ ЗАМІНИ ВТОРИННОЇ СТАНДАРТИЗАЦІЇ ТИТРОВАНИХ РОЗЧИНІВ ЙОДУ НА ПЕРВИННУ.....	131
<i>Світлана Чикалова, Дмитро Леонтьєв, Олександр Гризодуб, Світлана Ляшенко, Вікторія Георгіяни</i>	
ОЗОНОТЕРАПІЯ СОБАК ІЗ ГНІЙНИМИ РАНАМИ	132
<i>Райса Шаганенко, Микола Ільницький, Володимир Шаганенко, Наталія Авраменко</i>	
ПАТЧІ ЯК ПЕРСПЕКТИВНА ЛІКАРСЬКА ФОРМА ЗАСОБІВ ДЛЯ НАШКІРНОГО ЗАСТОСУВАННЯ.....	134
<i>Тетяна Шостак, Софія Білоус, Світлана Білоус</i>	
СПІВПРАЦЯ КОРПОРАЦІЇ «АРТЕРІУМ» ТА ДП «УКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВИЙ ФАРМАКОПЕЙНИЙ ЦЕНТР ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ» ЩОДО РОЗРОБКИ МОНОГРАФІЙ ДФУ	135
<i>Альона Юрченко, Наталія Солобюкова, Сергій Сур</i>	

ANTIOXIDANT PROPERTIES OF PHYCOCYANIN FROM LITHUANIA

Nataliia Hudz¹, Vira Turkina¹, Jurga Bernatoniene², Nijole Savickienė²¹Department of Drug Technology and Biopharmacy,

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

²Department of Pharmacognosy,

Lithuanian University of health sciences, Kaunas, Lithuania

natali_gudz@ukr.net

Oxidative stress is involved in many diseases. Antioxidants are important as they can delay or stop the formation of free radicals by giving hydrogen atoms or scavenging them [3]. An antioxidant can be defined as any molecule capable of preventing or delaying oxidation of other molecules, usually such as lipids, proteins or nucleic acids [2, 3].

Phycocyanin belongs to the family of phycobiliproteins present in cyanobacteria [1]. Phycocyanin contains a high level of glutamic acid, aspartic acid, alanine, leucine, arginine, isoleucine, serine, glycine, and threonine. These amino acids are reported to be related to antioxidant activity [4].

Many authors state the antioxidant activity of phycocyanin. DPPH test is widely used for measuring the antioxidant activity of phycocyanin. Different authors use different markers for the calculation of the antioxidant activity of phycocyanin. Among them mainly are Trolox and ascorbic acid [1, 4].

Materials and methods. Phycocyanin was obtained from cyanobacteria collected in the Šventoji River (Lithuania). The antioxidant activity of the obtained sample was determined according to the elaborated procedure of the DPPH test.

The hydrogen atom or electrons donating ability of phycocyanin was measured from the change of the purple colour of the ethanol solution of DPPH. The free radical scavenging activity of the phycocyanin solution of an appropriate concentration, based on the scavenging activity of the stable 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH) free radical, was measured. The phycocyanin solution was added to ethanolic solution DPPH in an appropriate ratio. The absorbance was read at a wavelength of 515 nm after 10, 20, 30 and 40 min, and the percentage scavenging activity was calculated using the formula given below. The solution of DPPH without the test sample was used as a control. The scavenging activity of the obtained phycocyanin was calculated according to the following formula:

$$\% \text{ Scavenging activity} = [(A_0 - A_1) / A_0] \times 100 \%,$$

where A_0 — absorbance of the control, A_1 — absorbance of the test sample.

In the process of our studies, the following issues were sorted out: the concentration of ethanol in the solution of DPPH was selected to avoid precipitation in the reaction mixtures, the ratio of the pigment solution to the DPPH solution, the calibration curves of quercetin and rutin were constructed ($y = 0.6232x - 4.5352$, $R^2 = 0.9774$ and $y = 0.228x + 7.0992$, $R^2 = 0.9945$, respectively).

As a result of our studies, we determined the antioxidant activity of an obtained sample of phycocyanin. It was equal to 0.831 mg quercetin equivalents/g and 1.627 mg rutin equivalents/g at a value of the antioxidant activity of the phycocyanin solution of 36.68 %.

Conclusion. Our studies confirm the antioxidant activity of phycocyanin from Lithuania.

Funding. These studies are performed for the active support of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Order of the Ministry of Education and Science of October 28, 2021,

№ 1149 «On the financing of scientific and technical projects under the International European Innovative Scientific and Technical Program EUREKA in 2021»).

References

1. Izadi M., Fazilati M. Extraction and purification of phycocyanin from spirulina platensis and evaluating its antioxidant and anti-inflammatory activity. *Asian Journal of Green Chemistry*, 2018, 2(4), 364-379.
2. Liang N., Kitts D. D. Antioxidant property of coffee components: assessment of methods that define mechanisms of action. *Molecules*. 2014 Nov 19;19(11):19180-208. doi: 10.3390/molecules191119180.
3. Perez M., Aguila F. Chemistry of Natural Antioxidants and Studies Performed with Different Plants Collected in Mexico. <http://dx.doi.org/10.5772/52247>.
4. Wu H.-L., Wang G.-H., Xiang W.-Z., Li T., He H. Stability and Antioxidant Activity of Food-Grade Phycocyanin Isolated from *Spirulina platensis*, *International Journal of Food Properties*, 2016, 19:10, 2349-2362, <http://dx.doi.org/10.1080/10942912.2015.1038564>.

DEVELOPMENT OF SPECIFICATION FOR PHARMACEUTICAL SUBSTANCE OF RED RASPBERRY LEAVES DRY EXTRACT

Olga Khishova, Ivan Savkov

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University

olg.khishova@yandex.by

Introduction. Today the development of medicinal products from medicinal herbal raw materials is relevant. As pharmaceutical substances, finely ground plant powders and liquid, thick and dry extracts are used to obtain various dosage forms — tablets, capsules, syrups etc. Dry extracts from medicinal plant raw materials are considered as promising pharmaceutical substances for the preparation of solid dosage forms — tablets and capsules.

When developing the composition, the type of dosage form in which the pharmaceutical substance will be used, as well as the physicochemical and other properties of the pharmaceutical substance should be taken into account.

One of the stages of pharmaceutical development is the development of specifications and test methods for pharmaceutical substances and finished medicinal products. The specification includes a list of quality indicators, references to test methods and associated tolerance limits, which are quantitative limits, intervals, or other criteria for the tests described.

Purpose. Development of specification for the pharmaceutical substance red raspberry leaves dry extract.

Materials and methods. Red raspberry leaves dry extract was obtained by the method of reprecipitation with a complete cycle at a ratio of raw materials and extraction of 1:1. Ethyl alcohol 40 % was used as an extractant [1].

The resulting purified extract was concentrated using a thin-layer rotary evaporator at a temperature of 70-80 °C. Then the concentrated extract was dried in a thermostat at 37 °C to obtain a dry extract [2].

Standardization of the obtained red raspberry leaves dry extract was carried out in terms of description, authenticity, quantitative determination of active substances (tannins), weight loss on drying, microbiological purity, packaging, marking, shelf life.

To determine the loss in weight on drying, 0.5000 g of red raspberry leaves dry extract was placed in a flat-bottomed dish 50 mm in diameter and 30 mm in height, dried at a temperature of 100–105 °C for 3 h, cooled in a desiccator over phosphorus (V) oxide R and weighed. Five tests were carried out.

The content of tannins in the obtained red raspberry leaves dry extract was determined by permanganometric titration [2]. To determine the authenticity of red raspberry leaves dry extract, thin layer chromatography was used (Table 1).

When labeling containers, it is necessary to additionally indicate the name of the medicinal plant material, the consistency of the extract, the ratio of the starting material and the resulting extract, the extractant used to obtain the extraction.

When choosing a package, the hygroscopic property of dry extracts was taken into account. Containers for storing dry extracts should be tightly sealed, protect dry extracts from moisture and be opaque.

The shelf life of the developed red raspberry leaves dry extract was determined during storage under natural conditions applicable to climatic zone II: storage temperature (25 ± 2) °C, relative air moisture (60 ± 5) %.

Determination of the microbiological purity and the content of heavy metals of the obtained red raspberry leaves dry extract was carried out in accordance with the State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus (SP RB). When determining the microbiological purity of the red raspberry leaves dry extract, the criterion of category C for herbal medicines containing extracts was taken into account [3].

Results. The developed specification for the pharmaceutical substance red raspberry leaves dry extract is presented in Table 1.

Table 1

Specification for pharmaceutical substance red raspberry leaves dry extract

Indicator	Norms (allowable limits)	Control method
Description	Homogeneous dark brown powder	Visual Organoleptic
Authenticity	The chromatogram of the test solution shows fluorescent yellow-green zones with R_{st} values of about 1.6, 1.5, 1.4, 0.85 and 0.8 relative to the rutin zone in the chromatogram of the reference solution. Faint blue fluorescent zones are allowed	SP RB II, 2.2.27
Quantitation	Not less than 3.0 % tannins in terms of tannin (in terms of dry substance)	According with SP RB II, p. 1266
Weight loss on drying	Not more than 5 %	SP RB II, 2.8.17
Heavy metals	Not more than 0.01 % (100 ppm)	SP RB II, 2.4.8, method A
Microbiological purity:	SP RB II, 5.1.8	SP RB II, 2.6.12, 2.6.13
– the total number of aerobes (TNA);	– acceptance criterion: 10^4 CFU/g or CFU/ml; maximum allowable number: 50,000 CFU/g or CFU/ml	

Indicator	Norms (allowable limits)	Control method
– the total number of mushrooms (TNM);	– acceptance criterion: 10^2 CFU/g or CFU/ml; maximum allowable number: 500 CFU/g or CFU/ml	
– gram-negative bacteria tolerant to bile or bacteria of the Enterobacteriaceae family;	– acceptance criterion: 10^2 CFU/g or CFU/ml	
– the presence of Escherichia coli in 1 g;	– absence in 1 g	
– presence of Salmonella in 25 g	– absence in 25 g	
Package	In tightly sealed dark-colored containers in a dry, dark place	
Marking	On the label, additionally indicate the used plant raw materials, the consistency of the extract, the ratio of the starting material and the obtained extract, the solvent used in the extraction	
Storage conditions	Store in a tightly sealed waterproof container, protected from light at temperatures from + 15 °C to + 25 °C	
Shelf life	2 years	

According to all quality indicators included in the developed specification, the pharmaceutical substance red raspberry leaves dry extract meets the requirements of the SP RB.

Conclusions. A specification has been developed for the pharmaceutical substance red raspberry leaves dry extract.

The specification includes the following quality indicators: description, authenticity, quantification, weight loss on drying, heavy metals, microbiological purity, package, marking, storage conditions, shelf life. According to all the developed quality indicators, the pharmaceutical substance red raspberry leaves dry extract meets the requirements of the SP RB.

Thus, on the basis of the pharmaceutical substance red raspberry leaves dry extract compositions and technologies for obtaining solid dosage forms — film-coated tablets and capsules have been developed. At this stage, the compositions and technologies for producing tablets have been developed and the manufacturer's pharmacopoeial article is being developed.

Literature

1. Чуешов, В. И. Промышленная технология лекарств: Учебник в 2-х томах. Том 2 / В. И. Чуешов [и др.], Под ред. В. И. Чуешова. Харьков : МТК-Книга; Издательство НФАУ, 2002. 716 с.
2. Савков, И. А. Технология получения сухого экстракта листьев малины обыкновенной / И. А. Савков, О. М. Хишова. *Вестник фармации*. 2020. № 4(90). С. 59-64.
3. Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II) : Разработана на основе Европейской фармакопеи. В 2 т. Т. 1 Общие методы контроля лекарственных средств / М-во здравоохранения Республики Беларусь, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»: под общ. Ред. А. А. Шерякова. Молодечно: Тип. «Победа», 2012. 1136 с.

CLUSTERING OF WATER IN NANOCOMPOSITE SYSTEM SiO₂/AMBER ACCORDING TO DATA OF NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE SPECTROSCOPY

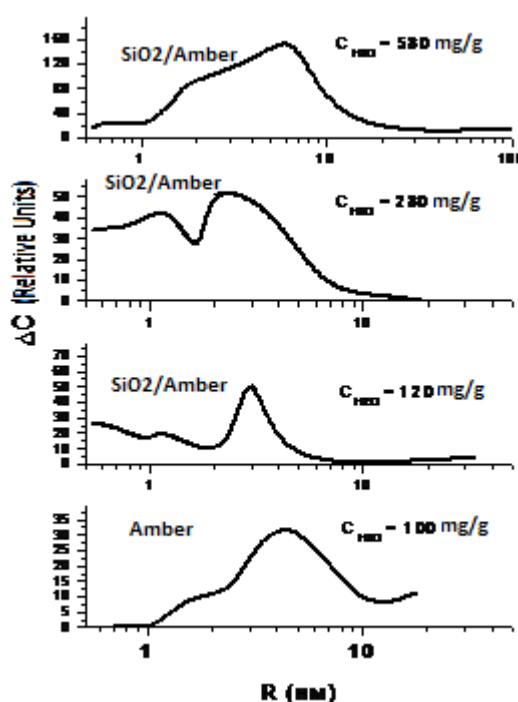
Nataliia Yelahina¹, Tetiana Krupskaja¹, Oksana Shtrimaitis², Paulius Jovaišas³

¹ A. A. Chuiko institute of surface chemistry, Ukrainian NAS, Ukraine

² Rivne Medical Academy, Ukraine

³ «Silicio Biotechnologijos» PJSC, Lithuania

The goal of work was to study the interaction of crushed amber and its composite in proportion 1/9 with water. The measurements has been carried out by the method of low-temperature ¹H nuclear magnetic resonance spectroscopy, which allows to estimate the structure of surface water polyassociates (clusters, domains), and on the basis of temperature dependences of the non-freezing water concentration to determine the energy of the surface interaction with adsorbed water and the distribution of adsorbed water along the radii. The figure shows distributions of the adsorbed water clusters along the radii in samples differing in surface hydration.



Radius of the adsorbed water clusters is in the range of $1 < R < 20$ nm, and while the distribution maximum ranges are fixed at the level of $R = 1.5$ and 4.5 nm, only a small number of clusters have the following radius: $R = 20$ nm (bottom figure). Taking into account that the amber particles are large enough and their sizes constitute tens of microns, it can be assumed that adsorbed water is localized only on the hydrophilic parts of surface and does not fill the interparticle gaps or secondary pores formed by the amber particles. In the composite system, the type of distribution varies significantly. A large number of small water clusters with $R < 1$ nm appears at $C_{H_2O} = 120$ mg/g. Taking into account that the size of silica particles forming a system of secondary pores is equal to 10-30 nm, we can assume that the small clusters are located inside the narrow pores in the form of spatially separated water polyassociatives and do not participate in the formation of a continuous water coating or water-filled interparticle gaps. The main maximum of distribution is at the level of $R = 2$ nm. More than a half of all adsorbed

water is a part of such clusters. Besides, not great maximum at the level of $R = 1.2$ nm has been considered while distribution. With the increase in the adsorbed water concentration, the intensity of both highs increases, and at $C_{H_2O} = 580$ mg/g, the main maximum shifts to the area of large values of R and large domains of adsorbed water appear with the radius up to $R = 100$ nm.

It has been shown that for SiO_2 /Amber composite system there is no directly proportional relationship between the values of C_{H_2O} and γ_s , which is conditioned due to the change in the structure of water clusters in the interparticle gaps of the composite in case of its hydration changes. With the growth of values of the C_{H_2O} level from point 100 to 280 mg/g, the contribution of water clusters, the radius of which does not exceed 1.5 nm, increases several times. Large number of water clusters of $R > 50$ nm appears only for a sample containing 580 mg/g of the adsorbed water.

АНАЛІЗ ЕКСТЕМПОРАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ І ДОЦІЛЬНІСТЬ РОЗРОБКИ МОНОГРАФІЙ ДО ДФУ

Олена Богуцька, Лілія Вишневецька

Національний фармацевтичний університет, м. Харків
bogutskaya2016@gmail.com

Вступ. Останнім часом попит на екстемпоральні лікарські засоби в Україні значно зріс. Задовольняючи його, аптечні мережі розширюють кількість виробничих аптек і номенклатуру екстемпоральних лікарських засобів, особливо у великих містах. Виробничі аптеки займаються виготовленням як екстемпоральних лікарських засобів за індивідуальними рецептами, так і внутрішньоаптечних заготовок.

З огляду на вищенаведене, відродження екстемпоральної рецептури є одним із першочергових завдань фармації. Екстемпоральні лікарські засоби (ЕЛЗ) мають певні переваги: їх виготовляють за індивідуальним рецептом з урахуванням особливостей хворого; використовують мінімум допоміжних речовин (консервантів, барвників тощо); вони менш токсичні й більш дешеві порівнюючи з їх готовими аналогами; є можливість поєднання діючих речовин різного напрямку фармакологічної дії (комбіновані препарати) тощо.

Метою цієї роботи є аналіз рецептурних прописів, які найчастіше виготовляються в виробничих аптеках, виявлення перспектив розширення асортименту екстемпоральних лікарських засобів, а також розробка проєктів монографій для введення їх до ДФУ.

Матеріали й методи. У роботі використані аналітичні, логічні, системні методи. Під час вибору об'єктів дослідження вивчали номенклатуру екстемпоральних лікарських засобів низки виробничих аптек великих міст України (Харків, Київ, Дніпро, Вінниця, Чернівці, Слов'янськ, Ужгород, Миколаїв та ін.).

Під час розробки проєктів монографій використовували відомості й методики, наведені в ДФУ, ЄФ, СТ-Н МОЗУ 42-4.5, наказах МОЗ України, а також інших наукових джерелах й інтернет-ресурсах.

Результати. Проведений аналіз екстемпоральної рецептури великих аптечних мереж означених міст свідчить, що вони частіше виготовляють екстемпоральні лікарські засоби у вигляді твердих, рідких і м'яких лікарських форм. Так, аптеки часто виготовляють

порошки для профілактики й лікування гострих респіраторних захворювань і грипу, порошки з кислотою аскорбіноюю, дитячі присипки тощо. Але більшість рецептурних прописів значно спростилися та містять 2–3 інгредієнти. Аптеки виготовляють розчини етакридину лактату (1 : 1000), фурациліну (1 : 5000), кислоти борної 2%, хлоргексидину, кальцію глюконату 5%, магнію сульфату 10–25% та ін. Досить часто аптеки виготовляють цинково-саліцилову пасту, сірчану мазь просту, мазь цинкову та ін.

Для виготовлення ЕЛЗ аптекам не вистачає нормативної документації. Незважаючи на те, що в ДФУ 2-го видання, том 3-й, уведено деякі загальні монографії на виготовлення екстемпоральних лікарських засобів («Нестерильні лікарські засоби, виготовлені в аптеках», «М'які лікарські засоби, виготовлені в аптеках», «Порошки, виготовлені в аптеках», «Розрахунки при виготовленні лікарських засобів в умовах аптек», «Супозиції та песарії, виготовлені в аптеках»), у ДФУ майже немає монографій на окремі екстемпоральні лікарські засоби, тому їх розробка є актуальним питанням фармації.

Аналіз рецептурних прописів аптек свідчить, що одним з екстемпоральних лікарських засобів, що часто прописуються лікарями, є розчин фурациліну (1 : 5000). Використовуються розчини фурациліну зовнішньо як антисептичний лікарський засіб у вигляді полоскань, примочок для попередження потрапляння мікроорганізмів у хворих після операції, розчинів для промивання гнійних ран, вушних турундул тощо. Досить часто аптеки виготовляють розчини протарголу 1- або 2 відсоткові. Це відомий колоїдний розчин для зовнішнього застосування, що прописується в рецептах у формі назальних, вушних крапель і розчинів для спринцювання, тампонів тощо. Використовують як антисептичний, протизапальний, в'яжучий лікарський засіб для лікування аденоїдів, запальних процесів носової порожнини, середнього вуха тощо. З екстемпоральних лікарських засобів у вигляді м'яких лікарських форм запропоновано «Сірчана проста мазь» на емульсійній основі, у складі якої 33.33 % сірки. Мазь використовується для лікування дерматологічних захворювань, а саме корости, себореї та ін.

Одним з найбільш затребуваних засобів є цинкова мазь-суспензія. Мазь використовується в дерматології. Застосовується для лікування і профілактики дерматитів, екземи, попірлостей, ушкоджень шкіри.

Отже, зважаючи на вищенаведену інформацію, нами було обрано низку найбільш поширених прописів, що зустрічаються майже в усіх виробничих аптеках, і розроблено проекти монографій на них. У проектах монографій наведено склад, особливості технології екстемпорального лікарського засобу, методи контролю якості, зберігання, маркування, терміни придатності, застосування, сумісність з іншими АФІ та допоміжними речовинами. Під час розробки монографій використовували методики ДФУ, ЄФ, які адаптували під екстемпоральний лікарський засіб у відповідній лікарській формі.

Висновки. Проведено аналіз екстемпоральної рецептури аптек великих міст України. Колективом авторів розроблено проекти монографій до ДФУ на екстемпоральні лікарські засоби «Фурациліну розчин (1 : 5000)», «Протарголу розчин 2% (1%)», «Сірчана проста мазь», «Цинкова мазь».

Література

1. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. 732 с.

2. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек : СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015; за ред. О. І. Тихонова, проф. Т. Г. Ярних. Київ, 2015. 109 с. (Затверджено наказом МОЗ України від 01.07.2015 р. № 398).

3. European Pharmacopoeia / European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). Council of Europe. 9-th ed. Strasbourg, 2016. 4016 p.

ПЕРСПЕКТИВНІСТЬ СТАНДАРТИЗАЦІЇ ТРАВИ ЛАВАНДИ

Наталія Бурд, Ольга Михайленко, Вікторія Георгіяни

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

natala.burd@gmail.com

Лаванда вузьколиста — це вічнозелений напівкущ родини Ясноткових (*Lamiaceae*). Рід *Lavandula* нараховує приблизно 28 видів, розповсюджених переважно в Середземномор'ї, а також Китаї та інших країнах Азії, Болгарії, Кримському півострові тощо.

Останні роки об'єми вирощування лаванди в Україні зростають: нині в Україні її вирощують у Закарпатті, Львівській, Вінницькій, Миколаївській, Херсонській, Київській та Харківській областях. Але попит перевищує пропозицію, тому що все частіше використовують не тільки ефірну олію лаванди, але й інші біологічно активні сполуки з сировини у косметичній, харчовій промисловості та фармації.

Усі частини лаванди містять ефірну олію. Найбільше її у свіжих суцвіттах, а також у листках і стеблах. У квітках є кумарини, флавоноїди, фенілкарбонові, жирні й органічні кислоти, дубильні речовини й каротиноїди. Головним складником ефірної олії є ефіри спирту ліналоолу і кислот: оцтової, масляної, валеріанової та капронової.

Квітки або трава лаванди увійшли до фармакопей 16 країн світу як офіцинальна сировина. Препарати лаванди мають діуретичну, холеретичну, спазмолітичну, седативну дію, покращують мозковий кровообіг. У народній медицині вони застосовуються в разі серцево-судинних захворювань, мігрень, неврастенії, безсоння, нирковокам'яної хвороби, пієлонефриту, для загоювання ран, стимулювання травлення, у разі невралгій. Листя і суцвіття увійшли до БТФ [1] (мають вітрогінну й спазмолітичну дію). Лавандова олія має антисептичну й бактерицидну властивість.

До Державної Фармакопеї України [2] входять статті на квітки лаванди, олію лаванди широколистої та лавандову олію з квіток *Lavandula angustifolia* Mill. У зв'язку з тим, що для України є важливим вирощування власної рослинної сировини, вважаємо доцільним дослідження трави лаванди для подальшої стандартизації.

Література

1. British Herbal Pharmacopoeia, 2nd ed. Part 2. Cowling, British Herbal Medicine Association, 1979.

2. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Доповнення 4. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2020. 600 с.

ВПЛИВ ЗАСТОСОВУВАНИХ АНАЛІТИЧНИХ МЕТОДИК НА ОБ'ЄКТИВНІСТЬ ОЦІНКИ ЯКОСТІ ЧОРНИЦІ ПАГОНІВ

Людмила Вронська, Марія Михалків, Анна Демид, Ірина Івануса, Іванна Кернична

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського,

м. Тернопіль

vronska_liudmyla@ukr.net

Вступ. Якість ЛРС визначається наявністю біологічно активних речовин та їхнім вмістом. Об'єктивне оцінювання вмісту, як і встановлення кількісного критерію якості, залежить від застосовуваної аналітичної методики. Чорниці пагони є офіційною ЛРС, якість якої детермінується вимогами ДФУ другого видання [1].

Мета. Дослідження можливостей застосування різних аналітичних методик визначення гідроксикоричних кислот і флавоноїдів для об'єктивного оцінювання якості ЛРС чорниці пагонів.

Матеріали й методи. Зразки ЛРС чорниці пагонів, зібрані в західних регіонах країни; спектрофотометричні і хроматографічні методики для визначення гідроксикоричних кислот і флавоноїдів.

Результати. Більш селективним показником якості, як порівняти із чинним, є визначення флавоноїдів і/або гідроксикоричних кислот. Для оцінювання їх вмісту відомі різні спектрофотометричні і хроматографічні методики. Проведені дослідження дозволяють стверджувати, що спектрофотометричне визначення флавоноїдів є більш селективним, якщо здійснювати його після попереднього гідролізу й екстракції агліконів. У цьому випадку результати спектрофотометричного (у перерахунку на гіперозид) і ВЕРХ-визначення (кверцетин і кемпферол у перерахунку на гіперозид) корелюють.

За даними ВЕРХ-досліджень, значним є вміст хлорогенової кислоти і суттєво меншим — кофейної кислоти. Ці сполуки є взаємно пов'язані, і динаміка їх вмісту є об'єктивним показником як для прийняття технологічних рішень під час отримання екстрактів і розробки ГЛЗ, так і під час вивчення стабільності й встановлення термінів придатності.

Висновки. Для об'єктивного контролю якості пагонів чорниці слід використовувати спектрофотометричну методику визначення флавоноїдів (з попереднім гідролізом) і/або ВЕРХ-методику визначення гідроксикоричних кислот.

Література

1. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Доповнення 2. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. 336 с.

ФОРМУВАННЯ ДЕРЖАВНОЇ ФАРМАКОПЕЇ УКРАЇНИ У ГАЛУЗІ ВЕТЕРИНАРНОЇ МЕДИЦИНИ

Анатолій Головка, Зінаїда Клестова, Олександр Напненко, Наталія Пінчук

Державний науково-контрольний інститут біотехнології і штамів мікроорганізмів
(ДНКІБШМ), м. Київ

anatolii.golovko@gmail.com

Ветеринарні імунобіологічні засоби (ВІЗ) є запорукою епізоотичного благополуччя України. На сьогодні в Україні зареєстровано 615 ВІЗ, з яких 486 вакцин. На жаль, частка вакцин вітчизняного виробництва досить незначна й становить лише 14.3 %.

Довгий час в Україні використовувалися нормативні документи щодо виробництва й контролю якості, які базувалися на застарілих радянських підходах: технічні умови, державні стандарти (ГОСТ). Проте з розвитком міжнародних відносин України загострилася проблема суттєвої відмінності в підходах до оцінювання якості ВІЗ (критерії, показники та їх норми) [1].

Під час запровадження системи державної реєстрації ветеринарних препаратів в Україні (з 2003 року) почалася робота з гармонізації нормативних документів із міжнародними вимогами до системи оцінювання ВІЗ шляхом розроблення національних стандартів. За основу були взяті настанови Міжнародного епізоотичного бюро й інших міжнародних організацій. Також був прийнятий «Перелік показників якості, які обов'язково подаються під час реєстрації ВІЗ». Проте це не вирішувало проблеми, оскільки був відсутній єдиний підхід до системи оцінювання безпечності й ефективності препаратів, а більшість підготовлених документів мали рекомендаційний характер [2, 3].

Завдяки співпраці ДНКІБШМ із ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» з 2016 року почалося формування частини Державної Фармакопеї України щодо імунобіологічних засобів для ветеринарної медицини».

Ця робота була розпочата з гармонізації загальних статей, що стосуються ветеринарної термінології, вимог до біологічних систем культивування мікроорганізмів, зокрема культур клітин, ВПФ-курячих ембріонів, ВПФ-стад птиці, і загальних монографій, що стосувалися усіх груп ВІЗ: оцінювання безпечності вакцин для ветеринарної медицини, їх ефективності; імунних сироваток; виявлення сторонніх мікроорганізмів у препаратах тощо.

Наступний етап роботи був спрямований на гармонізацію спеціальних монографій, що стосуються певних груп ВІЗ. Так, було гармонізовано 49 фармакопейних статей, серед яких монографії на засоби специфічної профілактики сибірки, сказу, класичної чуми свиней, клостридіозів тварин, сальмонельозів, ешерихіозів, бешихи, лептоспірозу, вірусної діареї та інфекційного ринотрахеїту великої рогатої худоби, інфекційного бронхіту курей, ньюкаслської хвороби птиці, міксоматозу й вірусної геморагічної хвороби кролів, мікоплазмозів тварин тощо.

Наразі до чергового доповнення другого видання ДФУ підготовлено 15 монографій стосовно вакцин проти інфекційних хвороб тварин і птиці.

Нині проводиться робота з погодження зі статтями ДФУ технічної документації на вакцини, які виробляються в Україні.

Створення уніфікованих вимог до засобів специфічної профілактики інфекційних хвороб тварин, їх гармонізація з міжнародними вимогами дозволить суттєво покращити якість і

безпеку ВІЗ, мінімізувати ризики з постачанням на ринок невідповідної продукції та уникнути подвійних стандартів.

Література

1. Напненко О. О. Історія становлення системи контролю якості ветеринарних імунобіологічних засобів в Україні. *Ветеринарна біотехнологія : бюлетень*. Київ : ПП «Салон софт», 2016. Вип. 29. С. 184-195.
2. Перелік показників якості для ветеринарних імунобіологічних засобів : методичні рекомендації / В. О. Ушкалов, В. О. Постоєнко, М. В. Бабкін та ін. / ДВФСУ, ДНКІБШМ. Київ, 2011. 8 с.
3. Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals (mammals, birds and bees). Vol. 1-2 / Publisher: Paris : OIE, World Organisation for Animal Health, 2008. 1343 p.

БОТАНІКО-РЕСУРСНА ХАРАКТЕРИСТИКА ФАРМАКОПЕЙНИХ ВИДІВ ЛІКАРСЬКИХ РОСЛИН ТА ПЕРСПЕКТИВИ РОЗШИРЕННЯ ЇХ НОМЕНКЛАТУРИ

Роман Дармограй, Наталія Шаповалова, Оксана Рибак, Роман Лисюк

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, м. Львів
lvivdar@gmail.com

Вступ. Одним з основних нормативних документів, які визначають якість лікарських засобів в Україні, зокрема лікарської рослинної сировини (ЛРС), є Державна Фармакопея України (ДФУ), майже 300 монографій якої регулюють сучасні вимоги до стандартизації ЛРС і біологічно активних субстанцій рослинного походження (ефірні й жирні олії, камеді, смоли, бальзами, стандартизовані настоянки, рідкі, сухі екстракти й ін.). Актуальним завданням є вивчення фармакопейних видів лікарських рослин у плані опрацювання шляхів розширення ресурсної бази лікарських видів ДФУ через залучення близькоспоріднених видів.

Мета. Проведення ботаніко-ресурсного аналізу лікарських рослин ДФУ 2.0 (Доповнення 1–5) із встановленням приналежності до певної ботанічної родини, а також наявності видів фармакопейних родів у флорі України.

Матеріали й методи. Аналітичні інформаційні платформи Pubmed, Google Scholar, монографії ДФУ, методи ботаніко-систематичного й інформаційно-статистичного аналізу.

Результати. Аналізуючи ресурсну базу фармакопейних (ДФУ 2.0) видів лікарських рослин, слід зазначити, що це переважно дикорослі види, достатньо розповсюджені на території України (деревій звичайний, кропива дводомна, кульбаба лікарська й ін.), або широко культивовані в промислових масштабах (м'ята перцева, меліса лікарська, ехінацея пурпурова, шавлія лікарська й ін.). Наявна значна кількість видів, які мають достатню дикорослу й культивовану базу (череда трироздільна, валеріана лікарська, алтея лікарська й ін.). Характерною особливістю ДФУ 2.0 є включення монографій на ЛРС тропічних і субтропічних видів лікарських рослин (болдо, гібіскус, гарпагофітум, гамамеліс, касія, коричник китайський, гвоздичне дерево, сафлор), що відображає гармонізацію вітчиз-

няної Фармакопеї з європейською. Ще однією особливістю останніх Доповнень ДФУ (2018–2021 рр.) є зростання числа суто національних монографій на вітчизняні види ЛРС, які традиційно використовуються в науковій медицині (квіти цмину й пижма, плоди горобини, дикої моркви, кропу, черемхи, трава грициків і череди, кореневища лепехи й ін.).

Нами проведено хемотаксономічний аналіз лікарських рослин ДФУ з встановленням приналежності до певної ботанічної родини, а також наявності видів цього роду у флорі України. Встановлено, що лікарські рослини ДФУ належать до більше 60 ботанічних родин. Найбільше представлення мають рослини родини айстрових (17 видів), розових (13 видів), глухокропивових (12 видів), бобових (8 видів), селерових і гречкових (по 6 видів). Меншою мірою представлені види родин аралієві, мальвові, подорожникові, ранникові, букові, миртові й пасльонові (4 й менше видів).

У плані розширення номенклатури офіційних видів найбільшу перспективу мають такі роди: Астрагал (49 видів у флорі України, 1 вид фармакопейний), Перстач (41, 1 фармакопейний), Гірчак (34, 1 фармакопейний), Вербa (26, 2 фармакопейні), Полин (22, 1 фармакопейний), Шавлія (22, 2 фармакопейні), Чебрець (22, 2 фармакопейні), Деревій (20, 1 фармакопейний), Звіробій (12, 1 фармакопейний). Деякі з офіційних видів внесені до Червоної книги України (тирлич жовтий), тому важливим є дослідження таких рослин, які мають достатню ресурсну базу (тирлич ластівневий).

Ще одним важливим чинником зацікавленості вивченням вітчизняних дикорослих видів ЛРС, розширенням їх сировинної бази є розробка на їх основі нових лікарських засобів за принципом фітонірингу. Так, для одного з найбільш представлених у флорі України родів — роду Деревій (охоплює більше 20 видів) — зареєстровано 26 лікарських засобів, але більшість із них імпортована або виготовлена у формі лікарських зборів.

Висновок. Перспективним напрямом розширення номенклатури фармакопейних видів лікарських рослин є фармакогностичне дослідження їх вітчизняних близькоспоріднених видів зі значною ресурсною базою, а також розробка на основі їх ЛРС нових сучасних лікарських засобів.

Література

1. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. 732 с.
2. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Доповнення 4. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2020. 600 с.
3. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Доповнення 5. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2021. 424 с.
4. Определитель высших растений Украины / Доброчаева Д. П., Котов М. И., Прокудин Ю. Н. и др. Киев : Наук. думка, 1987. 548 с.
5. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/>.

ОЦІНЮВАННЯ ЯКОСТІ ВИКОНАННЯ ПРОЦЕДУРИ ТИТРУВАННЯ ЗГІДНО З ФАРМАКОПЕЙНИМИ ВИМОГАМИ В 16-МУ РАУНДІ ПРОГРАМИ ПРОФЕСІЙНОГО ТЕСТУВАННЯ ЛАБОРАТОРІЙ

Марина Дмитрієва, Ірина Лук'янова

Державне підприємство «Український науковий фармакопейний
центр якості лікарських засобів», м. Харків
ppt.phukr@gmail.com

Одним із тестових завдань 16-го раунду Програми професійного тестування лабораторій було визначення вмісту діючої речовини субстанції кислоти аскорбінової титруванням за методикою показника «Кількісне визначення» / «Assay» монографії ДФУ «Аскорбінова кислота» / Ph. Eur. «Ascorbic acid». Під час розробки тестового завдання був вибраний та атестований тестовий зразок, визначені критерії оцінювання результатів учасників тестування, розроблене тестове завдання і складена форма протоколу для внесення результатів тестування. Форму протоколу було складено так, щоб простежити виконання учасниками фармакопейних вимог, а саме вимог розділу 4.2 ДФУ «Об'ємний аналіз» / Ph. Eur. «Volumetric analysis», рекомендацій загальної національної статті ДФУ 5.3.N.2 «Валідація аналітичних методик і випробувань» і вимог загальноприйнятої аналітичної практики під час визначення вмісту кислоти аскорбінової методом титрування.

Аналіз якості виконання процедури титрування показав, що тільки 4 учасники з 29 (14 %) повною мірою дотримувались фармакопейних вимог.

За даними учасників зафіксовані такі відхилення від фармакопейних вимог. Під час встановлення титру 0.1 М розчину натрію тіосульфату: використання іншої стандартної речовини, ніж зазначено в методиці; зменшення наважки вихідної стандартної речовини для приготування 0.033 М розчину калію бромату, а також некоректний розрахунок поправкового коефіцієнта до 0.1 М розчину натрію тіосульфату. Учасники стандартизували 0.5 М розчину йоду не в той день, коли проводили аналіз, і змінювали послідовність виконання процедури стандартизації. У процедурі власне визначення вмісту аскорбінової кислоти також були виявлені порушення, зокрема невиконання холостого дослідження або неврахування об'єму титранту, що витрачений на холостий дослід. Крім того, учасники використовували бюретки неналежного об'єму або з невідповідною ціною поділки, встановлювали точку еквівалентності потенціометрично, а не візуально, не дотримувалися рекомендацій щодо кількості паралельних визначень і збіжності результатів аналізу.

Результати, отримані з відхиленням від фармакопейних вимог, нелегітимні й можуть бути оскаржені, тому дані цього аналізу включено до звіту за результатами тестування для допомоги учасникам проаналізувати і виправити допущені невідповідності в процедурі титрування.

ДО ВПРОВАДЖЕННЯ ЧАСТИНИ ЗАГАЛЬНОЇ МОНОГРАФІЇ НА ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ВИГОТОВЛЕНІ В АПТЕКАХ: ВАЛІДАЦІЯ АНАЛІТИЧНИХ МЕТОДИК І ВИПРОБУВАНЬ

Ольга Євтіфєєва, Вікторія Георгіяни

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

yevtifieieva.ol@nuph.edu.ua

Загальна монографія Державної фармакопеї України (ДФУ) 5.3.N.2 «Валідація аналітичних методик і випробувань⁽¹⁾» регламентує, що для контролю якості готових лікарських засобів (ЛЗ), включно з лікарськими засобами, виготовленими в аптеках (ЛЗВА), повинні застосовуватися перевірені (або валідовані) методики [1]. Зауважимо, що серед ЛЗВА є декілька категорій лікарських засобів, які не потребують внутрішньоаптечного контролю в повному обсязі [2]. Тому положення монографії 5.3.N.2 поширюються на нестерильні лікарські засоби, виготовлені в аптеках, які обов'язково підлягають хімічному контролю, внутрішньоаптечні заготовки, лікарські засоби, виготовлені про запас за часто повторюваними прописами, стерильні лікарські засоби, виготовлені в аптеках.

У загальній монографії 5.3.N.2 наведені вимоги до валідації аналітичних випробувань й описуються процедури, застосовувані для валідації методик і випробувань, з урахуванням застосовуваного аналітичного методу [1]. Категорії ЛЗВА, які підлягають хімічному контролю, під час проведення контролю якості вимагають проведення валідації для випробувань на ідентифікацію та кількісних випробувань для визначення діючих компонентів, що входять до складу [2].

Стосовно діапазону застосування методик аналізу для ЛЗ промислового виготовлення — гарантом якості технології виготовлення є кваліфікація технологічного обладнання та валідація технології, що дозволяє встановити межі вмісту діючих речовин на рівні $\pm 5\%$ і для деяких (наприклад, гумка жувальна лікувальна (ГЖЛ)) — $\pm 10\%$. Тому максимальний діапазон застосування методик аналізу для цієї категорії ЛЗ становить від 80 % до 120 % [1].

Враховуючи особливості виготовлення різних лікарських форм в аптеках, ця категорія ЛЗ має ширші допустимі межі вмісту діючих речовин (як правило, $\pm 10\%$), ніж готові ЛЗ (здебільшого $\pm 5\%$). Також для порошків у разі дозування менше 100 мг відхилення у вмісті діючих речовин має становити $\pm 15\%$ [1, 2]. Тому для цієї категорії ЛЗВА пропонується використовувати розширений діапазон застосування методик аналізу від 70 % до 130 % [3].

Постає питання вимог до застосування в процесі аналізу стандартних зразків, що призводить до економічної недоцільності виготовлення ЛЗ в аптеці. Зауважимо, що при контролі якості ЛЗВА, спрямованому на виявлення потенційної похибки персоналу, для методик застосовується підтверджувальний підхід. Як стандартні зразки доцільно використовувати РСЗ, тобто субстанції, що застосовувались для виготовлення лікарської форми за умови наявності сертифіката відповідності вимогами ДФУ.

Враховуючи, що ЛЗ виготовляються в аптеках невеликими серіями й мають короткий термін зберігання, рекомендується проводити валідаційні дослідження з мінімальним обсягом [3].

Усі ці зауваження враховані й наведені в проєкті частини загальної монографії на лікарські засоби, виготовлені в аптеках: валідація аналітичних методик і випробувань.

Література

1. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків, 2015. Т. 1. С. 910.
2. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків, 2014. Т. 3. С. 697.
3. Євтіфєєва О. А. Стандартизація підходів до оцінки якості екстемпоральних лікарських засобів // Дис. .. доктора фарм. наук. Харків, 2011. 581 с.

**ДОСЛІДЖЕННЯ ПРИРОСТУ ВМІСТУ ВОЛОГИ
ТА ВТРАТИ В МАСІ ПІСЛЯ ВИСУШУВАННЯ
ТА СТУПЕНЯ РОЗЧИНЕННЯ ПЕЛЕТ ОМЕПРАЗОЛУ**

Анна Єрхова, Марина Катинська

Відкритий міжнародний університет розвитку людини «Україна», м. Київ
ann.yerkhova@gmail.com

Вступ. Пелети — мікрочастинки, близькі по формі до сферичної, з розподілом у розмірах від 0.1 мм до 2 мм. В Україні одним із найбільш поширених лікарських препаратів, який випускається у формі пелет, є омепразол. Омепразол — інгібітор протонної помпи, якій коригує секрецію шлункової кислоти з нелінійною фармакокінетикою. Омепразол швидко деградує в кислому середовищі, тому випускається у формі пелет з ентérosолубільним покриттям.

Мета. Метою цього дослідження було визначити проникність оболонки пелет омепразолу в середовищах із різними показниками рН, що імітують рН середовища шлунка, і дослідити вивільнення омепразолу з пелет різних виробників, наявних на ринку України.

Матеріали й методи. Були використані капсули омепразолу (20 мг), вироблені Union Quimico Pharmaceuticals SA (UQUIFA, Іспанія), Laboratorios Liconsa SA (Lab Liconsa, Іспанія), Teva Pharma SLU (Teva, Іспанія) and Nosch Labs Pvt Ltd. (Nosch Labs, Індія). Усі хімічні реагенти, які були використані в процесі експерименту, відповідали фармакопейним вимогам.

Пелети були вилучені з твердої желатинової капсули, очищені від битих/зламаних і зважені по 300 мг. Після чого були переміщені в 500 мл розчину HCl (рН 1.2, 2.5 і 3.5) і в оцтовий буферний розчин (рН 3.5, 4.5 і 5.5) у корзинах (DT 700; Erweka GmbH, Німеччина) за температури 37 °C на 2 год. Після експозиції за таких умов пелети були вилучені з розчинів і знову зважені, після чого були переміщені в сушильну шафу (Precision Compact oven; Thermweka GmbH, Німеччина) за 105 °C до набуття постійної маси. Втрата маси під час висушування (WL, %) і поглинання рідини (WU, %) були розраховані в такий спосіб:

$$WL = \frac{m_{\text{initial}} - m_{\text{dry}}}{m_{\text{initial}}} \times 100 \%, \quad WU = \frac{m_{\text{wet}} - m_{\text{dry}}}{m_{\text{dry}}} \times 100 \%.$$

У дослідженні розчинення та стійкості до кислих середовищ була імітована рН можливих середовищ у шлунку людини. Відповідно до цього були використані два протоколи, для обох протоколів був однаково використаний вміст пелет з однієї капсули (дозування

20 мг). Відповідно до першого протоколу, була зімітована лише фаза розчинення пелет у кишківнику. Пелети були поміщені в кошик (DT 700; Erweka GmbH, Німеччина) і занурені в ємність з 900 мл фосфатного буфера з рН 7.4 за 37 °С зі швидкістю обертання кошика 100 об/хв протягом 1 год.

Відповідно до другого протоколу спочатку була імітована шлункова фаза або за допомогою 0.1 М розчину HCl з рН 1.2 з об'ємом 500 мл у (DT 700; Erweka GmbH, Німеччина) за 100 об/хв, або з використанням ацетатного буферного розчину рН 4.5 за 37 °С протягом 2 год. Після чого кошик із пелетами був занурений у 900 мл фосфатного буферного розчину з рН 7.4 зі швидкістю обертів 100 об/хв за 37 °С протягом ще 1 год ($n = 6$ для кожного протоколу). Кількісне визначення омепразолу в розчині проводилось за допомогою УФ-спектроскопії (UV-2600; Shimadzu Corp., Японія) у середовищі фосфатного буферного розчину з рН 7.4 за $\lambda_{\max}$ 301 нм і попередньо побудованої калібрувальної кривої.

Результати. У середовищі оцтового буфера з рН 5.5, за візуальним спостереженням, пелети повністю розчинилися. Результати тесту щодо приросту вмісту води й втрати в масі після висушування по всіх інших рН-середовищах були зведені в таблицю (Табл. 1).

Таблиця 1

Результати тесту щодо приросту вмісту води й втрати в масі після висушування

показник	середовище розчинення і значення рН		Teva		Lab Liconsa		Nosch Labs		UQUIFA	
			Av.	S.D.	Av.	S.D.	Av.	S.D.	Av.	S.D.
WU	розчин HCl	1.2	21.8	3.1	22.5	3.7	39.0	3.3	36.6	2.0
		2.5	21.1	3.1	21.9	1.3	30.1	2.3	27.2	0.7
		3.5	18.8	0.9	17.5	3.0	31.7	3.1	27.6	1.1
	оцтовий розчин	3.5	25.2	2.3	31.3	1.3	30.5	1.0	27.7	5.2
		4.5	29.9	2.5	31.8	2.6	29.5	1.1	38.5	1.2
WL	розчин HCl	1.2	6.2	1.5	2.9	1.4	9.8	0.7	20.3	2.9
		2.5	4.8	3.4	5.2	2.0	14.6	2.3	22.2	0.5
		3.5	4.3	0.3	3.6	2.6	34.1	2.9	25.5	1.6
	оцтовий розчин	3.5	6.3	3.5	5.6	0.1	18.1	1.8	29.3	1.7
		4.5	4.3	0.9	3.8	0.4	35.5	4.2	27.8	1.9

Пелети виробництва Lab Liconsa і Teva виявилися майже незалежними від складу й рН-показників середовища (у діапазоні від 1.2 до 4.5) й мали втрату ваги не більше 5.6 % і 6.2 % відповідно. У пелет виробника Nosch Labs відсоток втрати маси вагомо збільшився в розчинах хлористоводневої кислоти з рН 1.2 до рН 3.5 — показник виріс на 24.3 %; у розчинах оцтового буфера з рН 3.5 до рН 4.5 приріст становив 17.4 %. Втрата ваги в пелет виробництва UQUIFA в хлористоводневій кислоті зросла на 5.2 % від рН 1.2 до рН 3.5, в оцтовому буфері показники зменшилися на 1.5 % від рН 3.5 до рН 4.5.

Результати з поглинання води становлять для Teva з 21.8 % за рН 1.2 до 18.8 % за рН 3.5 в розчинах хлористоводневої кислоти й з 25.2 % за рН 3.5 до 29.9 % за рН 4.5 в оцтовому буферному розчині. Схожі результати мали пелети від виробника Lab Liconsa: показники в хлористоводневій кислоті трохи знизилися — 22.5 % за рН 1.2 та 17.5 % за рН 3.5. Водночас відмінні результати порівнюючи з Teva мали пелети Lab Liconsa — показник в оцтовому буферному розчині виріс лише на 0.5 %. У тесті з поглинання води у виробника Nosch Labs були такі результати: у розчинах хлористоводневої кислоти з рН 1.2 показник становив 36.6 %, знизився на 7.3 % до рН 4.5 і зазнав незначних змін в оцтовому буфері з різницею між рН 3.5 і 4.5 лише в 1 %. Результати поглинання води для пелет UQUIFA

показали зниження в хлористоводневій кислоті з 36.6 % за рН 1.2 до 27.2 % за рН 2.5, яке не змінювалось до рН 3.5, до збільшення до 38.5 % за рН 4.5 в оцтовому буфері.

Результати за тестом на розчинення за можливих показників рН шлунка людини були зведені в таблицю (Табл. 2).

Таблиця 2

Результати тесту на розчинення

		Час, г	Lab Liconsa		Teva		Nosch Labs		UQUIFA	
			Av.	S.D.	Av.	S.D.	Av.	S.D.	Av.	S.D.
Одне середовище	Шлункова фаза	—	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Кишківникова фаза (рН 7.4)	0.00	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0.08	1.2	0.1	12.6	3.5	75.5	2.6	30.5	1.2
		0.25	47.8	8.5	86.7	0.7	93.5	2.2	99.4	2.8
		0.50	99.0	2.3	94.5	2.1	98.7	1.9	98.3	2.9
		0.75	99.6	1.9	94.6	1.9	98.4	2.8	99.5	3.1
1.00	100.0	2.1	94.1	1.9	97.4	2.4	100.0	1.6		
Два середовища	Шлункова фаза (рН 1.2)	2.00	1.4	0.9	3.3	1.2	5.5	2.5	2.1	1.1
	Кишківникова фаза (рН 7.4)	2.00	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		2.08	1.2	0.5	7.8	3.5	31.3	4.1	26.0	3.3
		2.25	73.9	4.2	74.7	4.3	80.9	3.4	94.5	1.8
		2.50	98.6	1.1	92.0	2.3	94.3	2.8	97.1	1.2
		2.75	98.6	1.0	96.7	1.2	94.5	2.4	97.8	1.2
3.00	98.6	1.0	96.7	1.1	94.5	2.4	97.9	1.1		
Два середовища	Шлункова фаза (рН 4.5)	2.00	3.2	2.0	23.4	1.8	48.1	2.3	17.1	1.6
	Кишківникова фаза (рН 7.4)	2.00	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		2.08	3.3	0.2	5.2	1.0	10.8	1.8	13.3	1.9
		2.25	90.1	6.6	43.5	0.4	19.0	7.2	72.4	2.1
		2.50	97.4	2.3	62.2	0.4	37.9	4.6	80.3	1.5
		2.75	96.8	2.3	71.6	1.2	45.5	2.4	81.8	1.5
3.00	96.8	2.1	76.6	1.9	51.9	2.4	82.9	1.6		

Висновки. Суттєвий вплив середовища під час дослідження вмісту приросту вологості й втрати в масі після висушування спостерігався за рН 3.5. Найбільш виражений ефект спостерігався в пелет Nosch Labs, для них вплив оцтового буфера становить 18.1 %, водночас у хлористоводневій кислоті результат становить 34.1 %. У пелет від інших виробників вплив середовища був значно меншим (Табл. 1).

Під час проходження тесту на розчинення найбільшим виходом характеризувалося середовище з рН 4.5 — 48.1 % для Nosch Labs, 23.4 % для Teva, 17.1 % для UQUIFA; пелети Lab Liconsa втратили лише 3.2 %. Вихід омепразолу через 30 хв у UQUIFA, Teva і Nosch Labs становить менше 85 %. Отже, ризик неадекватної фармакокінетики в терапії за підвищеного рН шлунка є мінімальним для Lab Liconsa, відносно високим і приблизно однаковим для UQUIFA і Teva і дуже високим для гранул Nosh Labs. Більш детальна й додаткова інформація за посиланням на нашу статтю.

Література

1. Effect of Elevated pH on the Commercial Enteric-Coated Omeprazole Pellets Resistance: Patent Review and Multisource Generics Comparison / Mohylyuk V. et al. *AAPS PharmSciTech*. 2021. Vol. 5. P. 1-17.

ГРАВІМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ПОЛІСАХАРИДІВ У РІДКОМУ ЕКСТРАКТІ ЧЕБРЕЦЮ ПОВЗУЧОГО

Надія Зарівна, Людмила Мосула, Наталя Горлачук

Тернопільський національний університет імені І. Я. Горбачевського, м. Тернопіль
zarivna@tdmu.edu.ua

Вступ. На сьогодні суттєво збільшився науковий інтерес до вивчення таких біологічно активних речовин (БАР), як полісахариди, які, за джерелами літератури, мають широкий спектр фармакологічної дії. Трава чебрецю повзучого (ЧП) містить складний комплекс БАР, що проявляють різнопланову фармакологічну активність, тому вважається перспективною для розробки вітчизняних лікарських засобів (ЛЗ).

Мета. Гравіметричне визначення полісахаридів у рідкому екстракті чебрецю повзучого.

Матеріали й методи. Рідкий екстракт ЧП, гравіметрія методом осадження.

Результати. Попередніми нашими дослідженнями встановлено, що сировина ЧП містить значну кількість полісахаридів, тому під час проведення її стандартизації ідентифікаційними маркерами якості було обрано полісахариди, які необхідно проаналізувати й в одержаному рідкому екстракті. Це дозволить, на нашу думку, прослідкувати запропонований підхід до стандартизації ЛЗ: трава ЧП – екстракт – готовий лікарський засіб (ГЛЗ).

Для кількісного визначення аналізованих БАР використовували альтернативний метод визначення полісахаридів у лікарській рослинній сировині (ЛРС) і рослинних препаратах — гравіметрію, яку проводили згідно з вимогами ДФУ. Нижче представлена методика, яка була адаптована нами для визначення полісахаридів у рідкому екстракті ЧП.

20.0 мл рідкого екстракту (точна наважка) поміщають у стакан місткістю 200 мл, додають 60 мл 96 % *етанолу Р*, перемішують і нагрівають на водяній бані за температури 30 °С протягом 5 хв. Витримують 1 год і фільтрують під вакуумом через скляний фільтр ПОР 16, попередньо висушений за температури 100–105 °С до постійної маси. Осад кількісно переносять на фільтр за допомогою 15 мл суміші *вода Р – 96 % етанол Р* (1:2) і послідовно промивають 10 мл 96 % *етанолу Р*, 15 мл *ацетону Р* і 15 мл *етилацетату Р*. Фільтр з осадом сушать на повітрі, потім висушують за температури 100–105 °С до постійної маси, охолоджують в ексікаторі й зважують.

У підсумку цього дослідження отримали результати кількісного визначення, які коливаються в межах 0.26–0.30 %, що визначається вмістом полісахаридів у вихідній сировині й відтворюваністю розробленої технології рідкого екстракту ЧП.

Тому, керуючись отриманими результатами кількісного визначення, для стандартизації рідкого екстракту ЧП можна запропонувати як один з основних показників якості вміст полісахаридів.

Висновки.

1. Адаптовано методику кількісного визначення полісахаридів у рідкому екстракті ЧП.
2. Визначено кількісний вміст полісахаридів у рідкому екстракті ЧП методом гравіметрії.
3. Обрано кількісним показником якості під час стандартизації рідкого екстракту ЧП вміст полісахаридів.

Література

1. Зарівна Н. О., Вронська Л. В., Чубка М. Б. Вивчення водорозчинних полісахаридів чебрецю повзучого. *Фармацевтичний часопис*. 2012. № 2. С. 56-61.
2. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
3. Зарівна Н. О. Розробка методики ідентифікації моносахаридів у рідкому екстракті чебрецю повзучого. *Медична та клінічна хімія*. 2021. Т. 23. № 1. С. 80-83.

**РОСЛИНИ РОДУ КАМПСИС — ПЕРСПЕКТИВНІ ОБ'ЄКТИ ДЛЯ
ФІТОХІМІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ***Віта Климюк, Лілія Горяча*

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

lilia4252@ukr.net

Кампсис (*Campsis* Lour.) — рід багаторічних листопадних ліан родини Бігнонієві (*Bignoniaceae* Pers.).

Традиційно в країнах Азії квітки, листя та корені кампсису використовували для покращення кровообігу й зняття застою крові. Рослини роду Кампсис у Китаї рекомендували в разі дисменореї, аменореї, маткових кровотеч, діабету. Целителі Китаю вважали, що настої квіток кампсису проявляють кровоспинну, заспокійливу й жарознижувальну дію. Відомо про сечогінні властивості кампсису, також його використовували в разі ревматичних болів, травм, свербіжу шкіри [1-3].

У квітках кампсису містяться тритерпеноїди й стероїди, зокрема ідентифіковано α -амірин, β -амірин, β -ситостерин, олеанолову кислоту, даукостерол.

Серед іридоїдів у листі кампсису виявлено кампсизид, 5-гідроксикампсизид, кампенонзид, 5-гідроксикампенонзид, кахінезид I, кахінезид III, кахінезид IV, кахінезид V, текомонзид [1, 2].

У дослідженій методом газової хроматографії ефірній олії, одержаній з квіток кампсису, було виявлено 154 сполуки, основними з яких були фурфурол, 5-метилфурфурол, фурфуриловий спирт, ліналоол [3].

Проведений аналіз сучасних джерел літератури щодо хімічного складу й використання рослин роду Кампсис показав, що вони є перспективними для застосування в медицині. Але вивчення хімічного складу сировини рослин цього роду характеризується відсутністю комплексного підходу, склад вивчений недостатньо, особливо це стосується кампсису великоквіткового, який є популярною декоративною рослиною та широко культивується в багатьох країнах, зокрема й Україні, і має забезпечену сировинну базу відповідно.

Усе вищезазначене обґрунтовує актуальність і доцільність фітохімічного вивчення сировини кампсису великоквіткового, заготовленого в Україні.

Література

1. Studies on constituents of Bignoniaceae plants / Y. Imakura, S. Kobayashi, Y. Yamahara et al. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 1985. Vol. 33, № 6. P. 2220-2227.
2. Two new non-glycosidic iridoids from the leaves of *Campsis grandiflora* / J. L. Jin, S. Lee, Y. Y. Lee et al. *Planta Med.* 2005. Vol. 71 (6). P. 578-580.
3. Ueyama Y., Hashimoto S., Furukawa K. The essential oil from the flowers of *Campsis grandiflora* (Thumb.) K. Schum. from China. *Flavour and fragrance journal*. 1989. Vol. 4. P. 103-107.

РОЗРОБКА МЕТОДИКИ ХРОМАТОГРАФІЧНОГО ВИЗНАЧЕННЯ МЕТАБОЛІТУ ХЛОРПРОМАЗИНУ В БІОЛОГІЧНИХ ОБ'ЄКТАХ

Владислав Коваленко, Сергій Мерзлікін

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

vladislavkovalenko7777777@gmail.com

Вступ. Антипсихотичні (або нейролептичні) засоби становлять значну групу психотропних препаратів, які за різних обставин спричиняють гострі отруєння, зокрема з летальними наслідками. Найчастіше це трапляється в разі їх передозування. Останнє може бути навмисним, переважно внаслідок суїциду, і випадковим — у разі недотримання правил приймання лікарського засобу. За статистикою кількість суїцидальних передозувань становить приблизно 18 % [1]. Зі свого боку це стимулює розробку нових методів аналітичної діагностики випадків отруєнь нейролептиками, зокрема похідним фенотіазину — аміназином (хлорпромазином). Цей засіб має широке застосування як у монотерапії психічних порушень, так і в комбінаціях з іншими антипсихотичними препаратами. Відомо, що головним метаболітом похідних фенотіазину є відповідні S-оксиди. Проте, незважаючи на численні хіміко-токсикологічні дослідження, що проведені у цьому напрямку, питання визначення хлорпромазину в біологічних об'єктах за метаболітами на сьогодні вважається недостатньо опрацьованим.

Мета дослідження. Метою досліджень є розробка методики визначення S-оксиду хлорпромазину в сечі методом ВЕРХ, придатної для аналітичної діагностики гострих отруєнь цим засобом.

Методи дослідження. Для визначення S-оксиду хлорпромазину в сечі застосовували метод ВЕРХ. Дослідження проводили на мікроколонковому рідинному хроматографі «Міліхром А-02» (Новосибірськ, АТ «Еконова») у зворотно-фазовому варіанті на сорбенті з прищепленою хімічно неполярною фазою — *Nucleosil-100-5*, C-18 (металева колонка розміром 2 мм × 75 мм). Як детектор застосовували УФ-спектрофотометр. Детектування виконували в діапазоні довжин хвиль 190-360 нм. Автоматичний відбір проб забезпечували запрограмованим автосамплером. Як елюент використовували 0.2 М розчин перхлорату літію з 0.01 М розчином кислоти фосфатної (рН 2.2) (А) й ацетонітрил (Б) (попередньо профільтований крізь владипорівську мембрану МФА-МА-N-2 й дегазований), який по-

давали в градієнтному режимі від 2 % до 100 % ацетонітрилу (Б). Ідентифікацію S-оксиду хлорпромазину здійснювали за часом утримування.

Результати. S-оксид хлорпромазину одержували за методикою [3] у співпраці з професором Блажесєвським М. Є. Для цього 0.7615 г (0.002 моль) хлорпромазину гідрохлориду розчиняли в 5 мл води дистильованої, перемішуючи, додавали розчин пероксиацетатної кислоти (0.316 моль) до червоного забарвлення і залишали за кімнатної температури на 15 хв. До суміші додали 4 мл 0.19 М розчину натрію гідроксиду до рН 9 (утворення білої опалесценції). Далі проводили екстрагування в ділительній воронці за допомогою 50 мл діетилового ефіру. Відокремлені органічні фази об'єднували й випаровували до сухого залишку в потоці повітря, який потім розчиняли в етанолі. Вихід S-оксиду хлорпромазину становив 93 %. Будову одержаної речовини встановлювали за температурою плавлення та даними ПМР-спектроскопії [3].

Моделювання гострого отруєння хлорпромазином здійснювали відповідно до загальної практики експериментальної токсикології, а саме шляхом насичення 10 мл сечі 0.5 мл етилового розчину S-оксиду хлорпромазину, що містив 20 мкг досліджуваної речовини. Для ізолювання S-оксиду хлорпромазину до 10 мл модельної суміші сечі додавали 0.1 М розчин HCl до рН 2 і тричі екстрагували діетиловим ефіром порціями по 5 мл. Ефірні витяги відділяли й у подальшому не досліджували. Водний шар підлужували 50 % розчином натрію гідроксиду до рН 11 і тричі екстрагували хлороформом порціями по 10 мл (у разі утворення стійких емульсій застосовували центрифугування протягом 5 хв за 5000 об/хв). «Лужні» хлороформні вилучення об'єднували й фільтрували через паперовий фільтр «червона стрічка» з 1 г натрію сульфату безводного до мірної колби місткістю 25.0 мл, доводили об'єм хлороформом до позначки. Одержаний екстракт досліджували методом ВЕРХ. Ідентифікацію S-оксиду хлорпромазину здійснювали за часом утримування (t_R), який становив 13.70-14.17 хв у межах більше двох порядків зміни концентрацій аналіту. Нижня межа визначуваної концентрації S-оксиду хлорпромазину C_n становить 0.002 мкг у 2 мкл проби ($n = 5$; $P = 0.95$). Відносне стандартне відхилення середнього в разі визначення S-оксиду хлорпромазину в розчині 2 мкг/мл не перевищує 2 % ($n = 5$; $P = 0.95$).

Висновки. Розроблена методика визначення хлорпромазину за продуктом метаболізму S-оксиду методом ВЕРХ в сечі може бути застосована для аналітичної діагностики гострих отруєнь цим лікарським засобом.

Література

1. Симпозиум «острые отравления» / Ю. В. Думанский, Н. В. Кабанова, И. Е. Верхулецкий и др. *Медицина неотложных состояний*. 2012. № 5. С. 121-132.
2. Turner L. K. Sulphoxides of the phenothiazine drugs: A study of their synthesis and detection in toxicology. *Journal of the Forensic Science Society*. 1963. № 1 (4). P. 39-49.
3. Cheng J., Wang C., Zhang F. Determination of chlorpromazine and its metabolites in pork by ultra performance liquid chromatography-quadrupole/electrostatic field orbitrap high resolution mass spectrometry. *Journal of Food Safety and Quality*. 2018. № 9 (10). P. 2440-2445.

РІД *RUTA* L. ЯК ПЕРСПЕКТИВНИЙ ОБ'ЄКТ ДЛЯ ДФУ*Світлана Ковтун-Водяницька, Валентина Фіщенко, Джамал Рахметов*

Національний ботанічний сад імені М. М. Гришка НАН України, м. Київ

catta-s@ukr.net

Перенасичення навколишнього світу небезпечними й шкідливими речовинами дедалі частіше сприяє поверненню людської уваги до природних матеріалів, зокрема використання рослинної сировини та її похідних у лікувальній справі. Зростання попиту на натуральну рослинну сировину, розробка нових препаратів на її основі, пошук нових видів рослин, придатних до вирощування в природно-кліматичних умовах України, — цілий комплекс завдань, вихідною точкою для розв'язання яких є інтродукційна робота. Інтродукція та селекція рослин із корисними ознаками дозволяє розширити асортимент видів рослин, які можуть задовольнити попит людини в різних сферах використання, забезпечити від експлуатаційного виснаження природні популяції аборигенних видів, надати можливість отримувати рослинну сировину із заданими високими показниками завдяки селекційній практиці.

Проте аналіз переліку видів рослин, включених до Державної Фармакопеї України (ДФУ), показав, що офіційальних рослин доволі незначна кількість, хоча народна медицина охоплює набагато численнішу групу видового різноманіття рослин. Одним із потенційних об'єктів для ДФУ, на нашу думку, є рід рута — *Ruta* L.

Використання видів роду *Ruta* відоме ще з V ст. до н. е., чому є документальні підтвердження в роботах Діоскорида і Гіпократів. Їх лікувальні властивості цінуються і в наш час — як народною медициною, так і офіційною. Деякі види включені до національних фармакопей окремих країн та до Європейської Фармакопеї. Особливістю рослин роду є наявність в сировині алкалоїдів й ефірної олії, у результаті чого рослини отруйні й запашні, що не часто трапляється в рослинному світі. Види роду *Ruta* є джерелом різних класів органічних сполук, зокрема флавоноїдів, алкалоїдів, ефірної олії, кумаринів, фенолів, сапонінів, лігнанів, терпенів. Завдяки цьому мають біологічну активність — протигрибкову, антиоксидантну, фітотоксичну, абортивну, антидотну, протизапальну. Також відома їх біологічна активність немедичного характеру — пестицидна, ларвіцидна, інсектицидна [5, 9].

Протягом століть види роду *Ruta*, а саме їх траву, корені й насіння, використовували як засіб для лікування в офтальмологічній, гінекологічній практиці, для лікування легеневих хвороб, як глистогінний і протиревматичний, болетамувальний засіб, а також як антидот до отруйних сполук й укусів отруйних тварин і комах. Представники цього роду є одними з перших рослин, які були завезені європейцями до Нового світу. Мають значення як обрядові рослини в католицизмі [6].

Слід зауважити, що види роду здатні викликати фотодерматит. Вважається, що фотодерматит може розвинути після контакту з рослинами, котрі містять фотосенсибілізуювальні або фотоактивні сполуки, що належать до фурокумаринів, якщо людина після такого контакту піддається дії УФ-випромінювання з довжиною хвилі понад 320 нм [3].

Усі види роду в тій чи іншій кількості містять ефірну олію. Існують відмінності в біологічній активності між різними видами рути внаслідок різниці хімічного складу ефірних олій, що залежить від видової приналежності, географії місця зростання, використаної частини сировини, фази розвитку рослини [4]. Досліджено, що ефірна олія видів роду рута переважно містить аліфатичні кетони, наприклад 2-ундеканон і 2-нонанон, але не містить жодної значної кількості терпенів [2]. Є думка, що -ундеканон є хімічним марке-

ром роду [9]. Встановлено, що ефірна олія видів *Ruta* виявляє антибактеріальну дію щодо *Escherichia coli* (ATCC7625), *Staphylococcus aureus* (ATCC76110), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 7624) [2].

Інтродукційне вивчення представників цього роду проводиться в Національному ботанічному саду імені М. М. Гришка НАН України (НБС) у межах колекції нетрадиційних ефіроносних рослин відділу культурної флори.

На сьогодні рід *Ruta* нараховує 11 видів згідно з міжнародною базою *The Plant List* [8]. Найбільш відомим і широко поширеним видом є *Ruta graveolens* L. У колекційному фонді ефіроносів НБС рід представлений кількома зразками різного географічного походження нових, мало відомих в Україні видів — *Ruta montana* (L.) L., *R. chalapensis* L., *R. corsica* DC.

Ruta montana — рута гірська, Mountain Rue. Природні місцезростання — країни Середземномор'я: Алжир, Балеарські острови, острови східного Егейського моря, Франція, Греція, Італія, Марокко, Португалія, Іспанія, Туніс, Туреччина [7]. Вид інтродукований у НБС у 2015 році. В умовах відкритого ґрунту добре росте і розвивається, плодоносить, перезимовує. Надземна частина трав'яниста, на зиму відмирає. В умовах НБС вміст ефірної олії в надземній частині рослин під час цвітіння становить у перерахунку на абсолютно суху сировину 0.23 %.

R. chalapensis — рута зимова, Fringed Rue. Цей вид рути поширений у Макронезії та країнах Середземномор'я: Албанії, Алжирі, Азорських островах, Балеарських островах, Канарських островах, Республіці Кабо-Верде, острові Кіпр, островах східного Егейського моря, Франції, Греції, Італії, Лівані, Лівії, Марокко, Палестині, Португалії, Сардинії, Сицилії, Іспанії, Тунісі, Туреччині. Інтродукований у таких країнах, як Ангола, Мексика, Аргентина, Чилі, Перу, Колумбія, Куба, Гватемала, Джибуті, Домініканська Республіка, Еквадор, Сальвадор, Ефіопія, островах Гвінейської затоки, Гаїті, на острові Хуан Фернандес, в Омані, Пуерто-Ріко, Саудівській Аравії, Ємені, острові Сокотра [7]. У НБС *R. chalapensis* інтродукована у 2017 році. В умовах НБС формує компактні напівкущики, рясно плодоносить, в окремі роки може підмерзати чи частково випадати. У фазу цвітіння вміст ефірної олії в траві становить 0.23 % у перерахунку на абсолютно суху сировину. Згідно з літературними даними, ефірна олія має антиоксидантну активність і може розглядатися як потенційне джерело протиракової речовини [1].

R. corsica — рута корсиканська, Corsican Rue. Ендемічний вид високогір'їв островів Корсики і Сардинії [7]. У НБС *R. corsica* інтродукована різними зразками з 2016 року. Добре росте і розвивається, рясно плодоносить. Під час цвітіння містить 0.14 % ефірної олії в надземній частині. Ефірна олія залежно від концентрації має антирадикальну активність [4], вирізняється вищою антибактеріальною активністю, ніж ефірна олія *R. graveolens*, особливо щодо *S. aureus* (ATCC76110) і *P. aeruginosa* (ATCC 7624) [2].

Ефірна олія інтродукованих видів *Ruta montana*, *R. chalapensis*, *R. corsica* має ледь вловимий жовтавий колір, потужний різкий аромат.

Короткий огляд корисних ознак представників роду *Ruta*, використання сировини й ефірної олії насамперед у лікувальній практиці спонукає до поглибленого вивчення інтродукованих видів роду *Ruta* в тісній співпраці з біохіміками й фармацевтами. Результати досліджень дозволять на практиці розширити вітчизняний список офіційних рослин, обґрунтувати застосування їх сировини — трави та ефірної олії — у лікувальній практиці.

Література

1. Althaher A., Oran S., Bustanji Y. Phytochemical Analysis, In vitro Assessment of Antioxidant Properties and Cytotoxic Potential of *Ruta chalepensis* L. Essential Oil. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*. 2020. P. 1409-1421. <https://doi.org/10.1080/0972060X.2020.1871078>.
2. Bejaoui Y., Abderrabba M., Ayadi S. Biological Study from *Ruta* Plants Extracts Growing in Tunisia. Iran. *J. Chem. Chem. Eng.* 2019. Vol. 38, No. 2. P. 85-89.
3. Ena P., Camarda I. Phytophotodermatitis from *Ruta corsica*. *Contact Dermatitis*. 1990. Vol. 22. P. 63.
4. Kambouche N., Merah B. et al. Chemical composition and antioxidant potential of *Ruta montana* L. essential oil from Algeria. *Journal of medicinal food*. 2008. DOI:10.1089/jmf.2007.0515.
5. Nahar L., El-Seedi H. R., Khalifa S. A. M. et al. Ruta Essential Oils: Composition and Bioactivities. *Molecules*. 2021. Vol. 26. P. 4766. DOI: 10.3390/molecules26164766.
6. Pollio A., De Natale A., Appetiti E., Aliottad G., Touwaide A. Continuity and change in the Mediterranean medical tradition: *Ruta* spp. (Rutaceae) in Hippocratic medicine and present practices. *Journal of Ethnopharmacology*. 2008. Vol. 116. P. 469-482.
7. Royal Botanic Gardens Kew. URL: <http://www.plantsoftheworldonline.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:452662-1>.
8. The Plant List. URL: <http://www.theplantlist.org/tpl1.1/search?q=Ruta>.
9. Zellagui A., Belkassam A., Belaida A. et al. Environmental impact on the chemical composition and yield of essential oils of Algerian *Ruta montana* (Clus.) L. and their antioxidant and antibacterial activities. *Advances in Environmental Biology*. 2012. Vol. 6 (10). P. 2684-2688.

ВПЛИВ НОВОГО БІЛКОВО-СОЛЬОВОГО ІНФУЗІЙНОГО РОЗЧИНУ НА ВНУТРІШНІ ОРГАНИ ТВАРИН

*Богдан Кондрацький, Діана Качмарик, Оксана Панас, Марія Винарчик,
Олена Брагінець*

Державна установа «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН
України», м. Львів
b.kondr@gmail.com

Вступ. З огляду на ризик ураження нирок після застосування препаратів гідроксиетил-крохмалю, щораз більшої уваги надається препаратам на основі донорського альбуміну. Запропоновано новий багатокомпонентний розчин під лабораторним кодом ALX-5%. До складу препарату входить: донорський альбумін (5 %) п'ятиатомний спирт ксилітол (5 %), залужнювальні компоненти — натрію лактат (1.9 %) і натрію гідрокарбонат, а також електроліти Na^+ , K^+ , Ca^{++} і Cl^- . Теоретична осмолярність — 990 мОсм/л. Така комбінація складників дозволяє значно посилити лікувальну дію альбуміну, а також додатково створює потужний онко-осмотичний ефект.

Мета. Дослідити морфологічні особливості внутрішніх органів дослідних тварин і виявити потенційні органи-мішені під час введення надвисоких доз нового білково-сольового інфузійного розчину.

Матеріали й методи. Досліди проводили на безпородних білих мишах-самцях і безпородних білих щурах-самцях. Нативний білково-сольовий препарат вводили білим мишам внутрішньоочеревинно багаторазово дробно в дозі 174 мл/кг. Білим щурам цей препарат вводили внутрішньоочеревинно в дозі 90 мл/кг маси тіла. Розчин із подвоєною концентрацією складників вводили тваринам у дозі 50 мл/кг.

У кінці досліду з внутрішніх органів тварин були виготовлені гістологічні препарати. Фрагменти органів фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну, промивали проточною водою, проводили через спирти зростаючої концентрації і заливали в парапласт. На ротаційному мікротомі готували зрізи відповідних органів товщиною 3–5 мкм, фарбували гематоксиліном і еозином і толуїдиновим синім і вивчали в світловому мікроскопі. Морфометрію проводили за збільшення $\times 100$, $\times 200$, $\times 400$.

Результати. Під час гістологічного дослідження внутрішніх органів встановлено таке. Підшлункова залоза звичайної будови, часточкова будова збережена, клітинний склад ацинусів звичайний, острівці Лангерганса відсутні, строма — тонкі прошарки сполучної тканини. Тканина селезінки з ознаками без особливостей. У головному мозку спостерігається дифузний набряк. Загальна будова міокарда збережена, значна частина кардіоміоцитів має ознаки вакуольної дистрофії, інтерстицій розширений, судини гіперемовані, поодинокі дрібноваскулярні геморагії. Бронхіальна система: просвіти бронхів дилатовані, містять скупчення крові. Бронхіальний епітелій призматичний, мономорфний. У перибронхіальній лімфоїдній тканині спостерігаються поодинокі дрібновогнищеві лімфоцитарні інфільтрати, в окремих із них містяться багатоядерні гігантські клітини. У респіраторному відділі частина альвеол емфізематозно змінена, містить повітря та еритроцити. Тобто спостерігається інтерстиційна пневмонія, великовогнищеві інтраальвеолярні геморагії з наявністю крові в просвітах великих бронхів. У нирках спостерігаються помірні дистрофічні зміни епітелію звивистих каналців; дрібновогнищеві крововиливи в жирову тканину синуса й строми. У печінці виявлено гіперемію судин і синусоїдів із незначними дистрофічними змінами гепатоцитів.

Висновки. Встановлено, що під час введення тваринам нативного білково-сольового препарату в надвисоких дозах органами-мішенями найперше є головний мозок і легені. Патогістологічні зміни в інших досліджуваних органах (нирки, печінка, підшлункова залоза, селезінка, серце) є некритичними. У печінці досліджуваних тварин спостерігається нагромадження глікогену, що, очевидно, пов'язано з високою дозою введеного багатоатомного спирту ксилітолу й натрію лактату, велика частка яких метаболізується в печінці.

ПАРАМЕТРИ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ НОВОГО БІЛКОВО-СОЛЬОВОГО ГІПЕРОСМОЛЯРНОГО РОЗЧИНУ

Богдан Кондрацький, Діана Качмарик, Ярослав Кондрацький, Марія Винарчик, Оксана Панас, Олена Брагінець

Державна установа «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України», м. Львів
b.kondr@gmail.com

Вступ. У разі деяких патологічних станів застосування синтетичних колоїдів на основі декстранів, желатину, гідроксиетилкрохмалю не дає бажаного ефекту. У таких випадках, як правило, застосовується розчин донорського альбуміну. З огляду на дані літератури [1] і власний досвід із розроблення інфузійних препаратів [2, 3], був запропонований новий білково-сольовий гіперосмолярний розчин під лабораторним кодом АХАМ. Одним із показників, що свідчить про клінічну перспективність нового лікарського засобу, є його токсикологічна характеристика.

Мета. Дослідити токсикологічні властивості нового білково-сольового інфузійного розчину АХАМ в експерименті на тваринах.

Матеріали й методи. Досліджували інфузійний розчин під лабораторним кодом АХАМ. Препарат містить як колоїдну основу донорський альбумін, а також багатоатомний спирт ксилітол, залужнювальний компонент натрію ацетат, антигіпоксанта малат й електроліти Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Mg^{++} і Cl^- у збалансованих концентраціях. Осмолярність препарату — 653 мосмоль/л. Дослідження проводили на безпородних білих мишах-самцях і безпородних білих щурах-самцях. Препарати вводили внутрішньоочеревинно в наростаючих дозах. Для клінічного оцінювання токсичності препарату визначали параметри середньосмертельної дози (LD_{50}) для нативного препарату АХАМ і концентрованого у 2 рази розчину АХАМ-2N (осмолярність — 1306 мосмоль/л).

Експериментальні дослідження на тваринах проводили відповідно до методичних рекомендацій Державного фармакологічного центру МОЗ України з дотриманням етичних норм проведення експериментальних досліджень згідно із «Загальними принципами роботи на тваринах».

Результати. Дослідження показали, що під час внутрішньоочеревинного введення нативного препарату АХАМ визначити LD_{50} для білих мишей і білих щурів виявилось неможливим, оскільки введення препарату в надлишковій дозі (174.0 мл/кг маси тіла для мишей і 135.8 мл/кг для щурів) не викликало загибелі тварин. Зміни поведінки тварин і їх реакції на введений препарат свідчили, що в разі подальшого збільшення об'єму інфузійного розчину загибель тварин може бути викликана не токсичною дією препарату, а його надлишковим гіперволемічним ефектом. Тому для подальших досліджень використовували спеціально виготовлений препарат під лабораторним кодом АХАМ-2N, який містив усі компоненти в подвійній концентрації з осмолярністю 1306 мосмоль/л.

Під час застосування концентрованого розчину АХАМ-2N було встановлено, що LD_{50} у білих мишей становить 132.5 (123.4–141.6) мл/кг маси тіла, що в перерахунку з концентрованого розчину на препарат АХАМ становить 265.0 мл/кг. Під час введення білим щурам концентрованого розчину АХАМ-2N в дозах 40.9, 49.8 і 65.0 мл/кг загибелі тварин не спостерігалось. Тобто для білих щурів середньосмертельна доза LD_{50} концентрованого розчину АХАМ-2N є більшою за 65.0 мл/кг, що в перерахунку на нативний препарат АХАМ становить 130.0 мл/кг маси тіла.

Під час екстраполяції отриманих результатів на організм людини й відповідних розрахунків можна орієнтовно встановити такі дози: максимальна добова терапевтична доза препарату АХАМ — 12–15 мл/кг маси тіла, середня добова терапевтична доза — 10.0 мл/кг маси тіла.

Висновки. Середньосмертельна доза LD₅₀ препарату АХАМ для білих мишей, розрахована через використання концентрованого розчину АХАМ-2N, становить 265.0 мл/кг. Для білих щурів LD₅₀ препарату АХАМ є більшою за 135.8 мл/кг. Максимальна добова терапевтична доза препарату АХАМ для людини становитиме 12–15 мл/кг маси тіла. Середня добова терапевтична доза для людини становитиме 10.0 мл/кг маси тіла. Отримані результати експериментальних досліджень є підґрунтям для подальших досліджень розробленого препарату АХАМ.

Література

1. Rapid bolus administration does not increase the extravasation rate of albumin: a randomized controlled trial in the endotoxemic pig / von Seth M., Lipcsey M., Engström P., Larsson A., Hillered L., Maripuu E. et al. *Shock*. 2017. № 47. P. 514–519.

2. Correction of neurological deficiency in patients with acute ischemic stroke by application of different qualitative composition of infusion solutions / Semenenko A., Kondratsky B., Hrebtiy G., Malyk S., Hinhuliak M., Bodnar R., Hinhuliak A., Zheliba L. et al. *Wiadomości Lekarskie*. 2019. № 72 (4). P. 543–547.

3. Комплексний білково-сольовий гіперосмолярний інфузійний розчин: пат. 123110, Україна, МПК А61К 9/08, А61К 47/36. № а201810706; заявл. 29.10.18, опубл. 17.02.21, Бюл. № 7. 7 с.

ХРОМАТО-МАС-СПЕКТРОМЕТРИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ РЕЗЕДИ ЖОВТОЇ — *RESEDA LUTEA* L.

Валентина Корнієвська, Еліна Костюк, Юрій Корнієвський

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

kornievsk@gmail.com

Вступ. Щораз вищий інтерес до рослинних засобів обумовлений насамперед тим, що в разі раціонального застосування фітопрепарати, як правило, поєднують у собі чітко виражений терапевтичний ефект і відносно нешкідливість. Ця обставина особливо важлива під час лікування хронічних захворювань, за яких реабілітація хворих може здійснюватися протягом тривалого часу.

У резеди жовтої (*Reseda lutea* L.), представника родини резедових (*Resedaceae*), БАР містяться: у коренях — ізотіюціонати й алкалоїди, траві — алкалоїди, ефірна олія, фенол-карбонові кислоти (ванілінова, п-кумарова, п-гідроксибензойна), флавоноїди, аскорбінова кислота, токофероли, каротин.

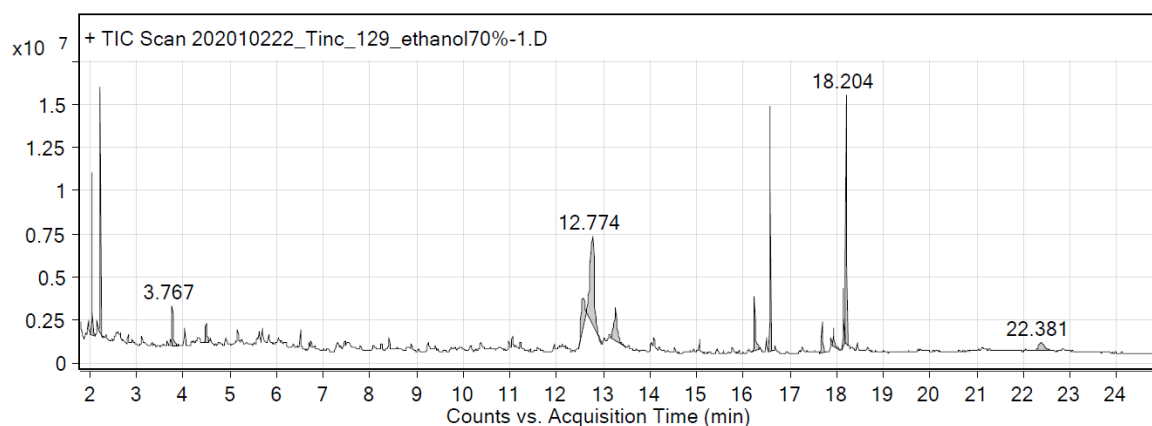
Настій трави резеди застосовують як сечогінний і потогінний засіб. Настій свіжих коренів вживають у разі хвороб серця.

Мета. За допомогою газової хроматографії визначити компонентний склад настойки трави *Reseda lutea* L.

Матеріали й методи. Настойку готували у співвідношенні 1:5 (екстрагент – етанол 70 %) із сировини (трави) *Reseda lutea* L., заготовленої на дослідному полі ЗДМУ (липень 2021 р.).

Якісне й кількісне визначення діючих сполук здійснювали за допомогою газового хроматографа Agilent 7890В з мас-спектрометричним детектором 5977В. Для ідентифікації компонентів була використана бібліотека мас-спектрів NIST14.

Рисунок 1



Хроматограма настойки трави *Reseda lutea* L.

Таблиця 1

Хромато-мас-спектрометрична ідентифікація компонентів настойки трави *Reseda lutea* L.

п/н	RT	Назва компонентів настойки трави <i>Reseda lutea</i> L.	Формула / вміст, %
1	4.112	Acetic acid	C ₂ H ₄ O ₂ — 7.24 %
2	2.215	2-Propanone, 1-hydroxy-	C ₃ H ₆ O ₂ — 9.38 %
3	3.767	1,2-Cyclopentanedione	C ₅ H ₆ O ₂ — 3.06 %
4	4.48	2-Hydroxy-gamma-butyrolactone	C ₄ H ₆ O ₃ — 1.74 %
5	12.567	Ethyl alpha-d-glucopyranoside	C ₈ H ₁₆ O ₆ — 6.11 %
6	12.774	Ethyl alpha-d-glucopyranoside	C ₈ H ₁₆ O ₆ — 22.43 %
7	13.265	2-Methyl-d-glucose	C ₇ H ₁₄ O ₆ — 6.14 %
8	16.245	n-Hexadecanoic acid	C ₁₆ H ₃₂ O ₂ — 4.38 %
9	16.572	Hexadecanoic acid, ethyl ester	C ₁₈ H ₃₆ O ₂ — 15.95 %
10	17.687	Phytol	C ₂₀ H ₄₀ O — 2.16 %
11	17.936	1H2,8aMethanocyclopenta[a]cyclopropa[e]cyclodecen11-one, 1a,2,5,5a,6,9,10,10a-octahydro-5,5a,6 trihydroxy-1,4-bis(hydroxymethyl)-1,7,9trimethyl-, [1S(1alpha,1aalpha,2alpha,5beta,5abeta,6b eta,8aalpha,9alpha,10aalpha)]	C ₂₀ H ₂₈ O ₆ — 1.68 %
12	18.147	Linoleic acid ethyl ester	C ₂₀ H ₃₆ O ₂ — 3.08 %
13	18.204	9,12,15-Octadecatrienoic acid, ethyl ester, (Z,Z,Z)-	C ₂₀ H ₃₄ O ₂ — 14.12 %
14	22.381	gamma-Sitosterol	C ₂₉ H ₅₀ O — 2.52 %

Результати. Під час аналізу хроматограми й характеристики суми площі піків у настойці трави *Reseda lutea* L. виявлено 14 характерних компонентів, які належать до: терпенів (10); глікозидів (5, 6); органічних кислот (1, 8); ефірів (9, 12, 13); лактонів (4); ациклічних вуглеводнів (2); кетонів (3); цукрів (7); гетероциклічних сполук (11); ситостеролів (14). У кіль-

кісному відношенні виділяються 4 компоненти: 12.774 RT Ethyl alpha-d-glucopyranoside — 22.43 %; 18.204 RT 9,12,15-Octadecatrienoic acid, ethyl ester, (Z,Z,Z)- — 14.12 %; 3.767 RT 1,2-Cyclopentanedione — 3.06 %; 22.381 RT gamma-Sitosterol — 2.52 %.

Висновки. За допомогою газової хроматографії у настійці трави *Reseda lutea* L. ідентифіковано 14 компонентів, серед яких переважають у кількісному відношенні 4 компоненти. У зв'язку з дефіцитом рослинної сировини, що зростає на території України, пошук нових джерел БАС серед представників флори України є актуальним завданням.

Література

Зелена аптека : навч. посібник / Ю. І. Корнієвський, О. І. Панасенко, В. Г. Корнієвська [та ін.]. Запоріжжя : Вид-во ЗДМУ, 2012. 642 с.

Колесник Ю. М., Корнієвський Ю. І., Панасенко О. І. Ліки Хортиці : навч.-метод. посібник. Запоріжжя : Вид-во ЗДМУ, 2013. 556 с.

Фітотерапія в практиці сімейного лікаря : навч. посібник / В. І. Кривенко, Ю. І. Корнієвський, М. Ю. Колесник [та ін.]. Запоріжжя : Вид-во ЗДМУ, 2015. 756 с.

ХРОМАТО-МАС-СПЕКТРОМЕТРИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА СИРОВИНИ ЗАЛІЗНЯКА КОЛЮЧОГО

*Валентина Корнієвська, Орина Заломаєва, Світлана Панченко,
Юрій Корнієвський*

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя
kornievsk@gmail.com

Вступ. Фармацевтичний ринок України активно розвивається, щорічно з'являються нові препарати рослинного походження, які не втрачають актуальності серед населення. Значний практичний інтерес викликають види рослин, які належать до представників родини глухо кропивових — *Lamiaceae*. Перспективними для дослідження є рослини роду *Phlomis*, які маловивчені. На території України зростають 6 видів роду залізняка: бульбистий, гібридний, колючий, кримський, кущовидний, скіфський.

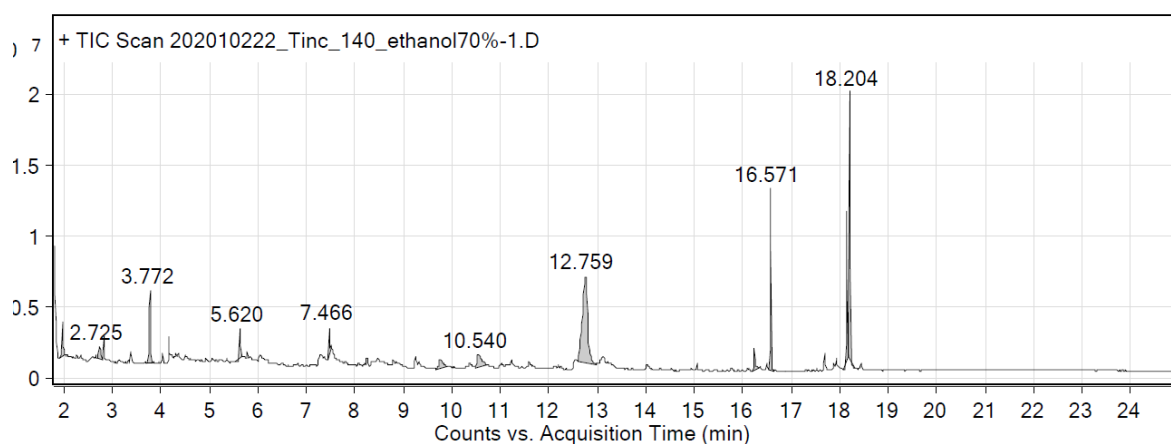
Залізняка колючий (*Phlomis pungens* Willd.) — представник родини глухо кропивових (*Lamiaceae*), багаторічна трав'яниста рослина з великою сировинною базою та тривалим вегетаційним періодом, що сприяє накопиченню БАР.

Аналіз спеціалізованої літератури свідчить про відсутність систематизованих відомостей щодо хімічного складу; відомо, що трава *Phlomis pungens* Willd. містить ефірну олію, флавоноїди. Відсутність монографії в ДФУ не дає можливості застосовувати залізняка колючий офіційною медициною. Літературні дані свідчать, що настій трави залізняка колючого викликає значне звуження судин. Токсичної дії рослини не виявлено. У разі тривалого вживання настою хворими на хронічний гастрит нормалізується кислотність шлункового соку, зникає біль. У народній медицині рослину використовують під час бронхітів, запалення і туберкульозу легень, некровів'я, у разі набряків і водянки, геморою і малярії та судом у дітей [1-4].

Мета — за допомогою газової хроматографії визначити компонентний склад настойки трави залізняка колючого — *Phlomis pungens* Willd.

Матеріали й методи. Об'єкт дослідження — настойка з трави залізняка колючого — *Phlomis pungens* Willd., заготовленої на околиці м. Запоріжжя (Канцерівська балка) у травні 2021 р. Настойку готували методом мацерації у співвідношенні (1:5), як екстрагент використовували етанол 70 %. Якісне й кількісне визначення діючих сполук здійснювали за допомогою газового хроматографа Agilent 7890B з мас-спектрометричним детектором 5977B. Умови хроматографування: колонка DB-5ms довжиною 30 м, з внутрішнім діаметром 250 мкм і товщиною фази 0.25 мкм. Швидкість газу-носія (гелій) — 1.3 мл/хв. Об'єм інжекції — 0.5 мкл. Поділ потоку — 1:5. Температура блоку введення проб — 265 °C. Температура термостата: програмована — 70 °C (витримка 1 хв), до 150 °C зі швидкістю 20 °C/хв (витримка 1 хв), до 270 °C зі швидкістю 20 °C/хв (витримка 4 хв). Для ідентифікації компонентів була використана бібліотека мас-спектрів NIST14.

Рисунок 1

Хроматограма настойки трави *Phlomis pungens* Willd.

Таблиця 1

**Хромато-мас-спектрометрична ідентифікація
компонентів настойки трави *Phlomis pungens* Willd.**

Ч. ч.	RT Час утримання, хв	Назва компонентів настойки трави <i>Phlomis pungens</i> Willd.	Формули / вміст, %
1	1.965	1-Butanol, 3-methyl-	C ₅ H ₁₂ O — 2.75 %
2	2.725	Propane, 1,1-diethoxy-2-methyl-	C ₈ H ₁₈ O ₂ — 1.72 %
3	3.772	Butane, 1,1-diethoxy-3-methyl-	C ₉ H ₂₀ O ₂ — 7.68 %
4	5.62	Phenol, 2-methoxy-	C ₇ H ₈ O ₂ — 2.08 %
5	7.466	Isosorbide	C ₆ H ₁₀ O ₄ — 2.16 %
6	9.748	1,3-Benzenediol, 4-ethyl-	C ₈ H ₁₀ O ₂ — 2.49 %
7	10.54	o-Methoxy-alpha-phenethylamine	C ₉ H ₁₃ NO — 4.04 %
8	12.759	Ethyl alpha-d-glucopyranoside	C ₈ H ₁₆ O ₆ — 31.39 %
9	16.243	n-Hexadecanoic acid	C ₁₆ H ₃₂ O ₂ — 2.27 %
10	16.571	Hexadecanoic acid, ethyl ester	C ₁₈ H ₃₆ O ₂ — 14.82 %
11	18.147	Linoleic acid ethyl ester	C ₂₀ H ₃₆ O ₂ — 10.26 %
12	18.204	9,12,15-Octadecatrienoic acid, ethyl ester, (Z,Z,Z)-	C ₂₀ H ₃₄ O ₂ — 18.35 %

Результати. Дослідження хімічного складу настойки трави *Phlomis pungens* Willd. виявило накопичення БАР. Під час аналізу хроматограми й характеристики суми площ піків (Рис. 1, Табл. 1) у настойці трави *Phlomis pungens* Willd. виявлено 12 характерних компонентів, які належать до: аліфатичних вуглеводнів (1-3); глікозидів (8); органічних кислот (9); ефірів (10-12); моно нітратів (5); аміносполук (7); фенольних сполук (4); ароматичних сполук (6).

Під час аналізу хроматограми найбільший вміст із часом утримування мають 8 компонентів: 12.759 RT Ethyl alpha-d-glucopyranoside — 31.39 %; 18.204 RT 9,12,15-Octadecatrienoic acid, ethyl ester, (Z,Z,Z) — 18.35 %; 16.571 RT Hexadecanoic acid, ethyl ester — 14.82 %; 3.772 RT Butane, 1,1-diethoxy-3-methyl- — 7.68 %; 10.54 RT o-Methoxy-alpha-phenethylamine — 4.04 %; 7.466 RT Isosorbide — 2.16 %; 5.62 RT Phenol, 2-methoxy- — 2.08 %; 2.725 RT Propane, 1,1-diethoxy-2-methyl- — 1.72 %.

Висновки. За допомогою газової хроматографії в настойці трави *Phlomis pungens* Willd. ідентифіковано 12 компонентів, що належать до різних класів БАС, серед яких за кількісним вмістом переважають 8 компонентів.

Слід продовжити більш глибоке фармакогностичне дослідження нефармакопейного виду сировини трави залізняка колючого — *Phlomis pungens* Willd., представника родини глухокропивових (*Lamiaceae*) за допомогою сучасних інструментальних методів аналізу.

Література

1. Зелена аптека : навч. посібник / Ю. І. Корнієвський, О. І. Панасенко, В. Г. Корнієвська [та ін.]. Запоріжжя : Вид-во ЗДМУ, 2012. 642 с.
2. Ліки Хортиці : монографія / Ю. М. Колесник, Ю. І. Корнієвський, О. І. Панасенко. Запоріжжя : Вид-во ЗДМУ, 2013. 556 с.
3. Фітотерапія в практиці сімейного лікаря : навч. посіб. / В. І. Кривенко, Ю. І. Корнієвський, М. Ю. Колесник [та ін.]. Запоріжжя : Вид-во ЗДМУ, 2015. 756 с.

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА СИРОВИНИ ВАЛЕРІАНИ ПОЛЬЩІ ТА УКРАЇНИ

Юрій Корнієвський, Віра Одинцова, Світлана Панченко, Валентина Корнієвська

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

kornievsk@gmail.com

Вступ. Валеріана лікарська має давню історію використання людством як лікарської сировини — майже 1000 років. *Valeriana officinalis* L.s.l. є збірним видом, до складу якого на Україні входять 13 видів, зокрема найбільш поширений на півдні України вид — валеріана пагононосна (*V. stolonifera* Czern). Крайній рослинний транквілізатор, валеріана є об'єктом численних досліджень, що проводяться переважно в Німеччині, Японії, США, Україні, Болгарії, Естонії та інших країнах світу. Згідно з останніми даними, нейромедіаторна активність рослини зумовлена валеріановими кислотами. Транквілізувальна дія валеріани пов'язана з валепотріатами, які сприяють усуненню почуття страху і тривоги, допомагають у разі безсоння, вони є класичними гіпнотичними фітотранквілізаторами [1–7].

Мета. За допомогою газової хроматографії провести порівняльну характеристику компонентного складу настоек валеріани, виготовлених із сировини, заготовленої в Польщі та Україні.

Матеріали й методи. Сировина (підземні органи) були заготовлені у 2018 році: валеріана пагононосна — *V. stolonifera* Czern (Запорізька обл., Канцерівська балка); в. лікарська *Valeriana officinalis* L.s.p. (дослідне поле фармацевтичного факультету Медичного університету м. Лодзь, Польща).

Настойки валеріани готували за виробничою рецептурою (1:5), як екстрагент використовували етиловий спирт 70 %. Компонентний склад настоек досліджували за допомогою газового хроматографа Agilent 7890B з мас-спектрометричним детектором 5977В. Умови хроматографування: колонка DB-5ms довжиною 30 м, з внутрішнім діаметром 250 мкм і товщиною фази 0.25 мкм. Швидкість газу-носія (гелій) — 1.3 мл/хв. Об'єм інжекції — 0.5 мкл. Поділ потоку — 1:5. Температура блоку введення проб — 265 °C. Температура термостата: програмована — 70 °C (витримка 1 хв), до 150 °C зі швидкістю 20 °C/хв (витримка 1 хв), до 270 °C зі швидкістю 20 °C/хв (витримка 4 хв). Бібліотека мас-спектрів NIST14 була використана для ідентифікації компонентів настоек, що досліджувались.

Рисунок 1

Хроматограма настоек коренів *Valeriana officinalis* L.s.p., м. Лодзь, Польща

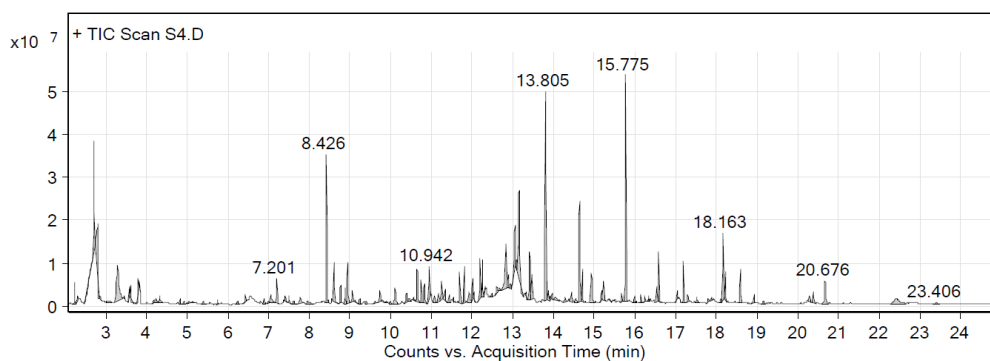
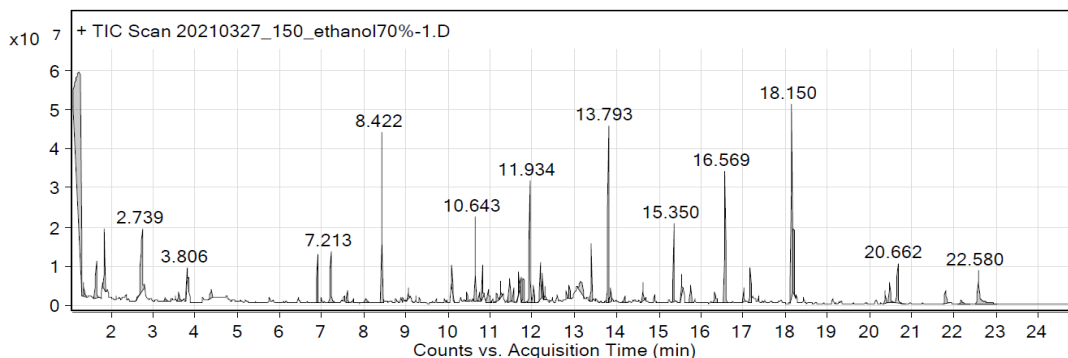


Рисунок 2

Хроматограма настоек валеріани *V. stolonifera*, м. Запоріжжя (Канцерівська балка), Україна



Результати. Ідентифікацію компонентів проводили за часом утримування та аналізом хроматограм. За результатами хромато-мас-спектрометрії в усіх настойках співпадають

32 компоненти. Під час аналізу хроматограми (Рис. 1) у настойці з коренів в. лікарської, заготовленої в м. Лодзь (Польща), ідентифіковано 118 компонентів, з яких у кількісному відношенні виділяються за площею піків і часом утримування 8 компонентів: 15.775 RT Cedran-diol, (8S,14) — 8.81 %; 13.805 RT (E)-3-((4S,7R,7aR)-3,7-Dimethyl-2,4,5,6,7,7a-hexahydro-1H-inden-4-yl)-2-methylacrylaldehyde — 8.35 %; 8.426 RT Bicyclo[2.2.1]heptan-2-ol, 1,7,7-trimethyl-, acetate, (1S-endo) — 5.18 %; 18.163 RT Linoleic acid ethyl ester — 2.38 %; 20.676 RT 6-Isopropenyl-4,8a-dimethyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalene-2,3-diol — 1.23 %; 10.942 RT 2-Cyclopenten-1-one, 2-(2-butenyl)-4-hydroxy-3-methyl-, (Z) — 1.02 %; 7.201 RT Bicyclo[3.1.1]hept-2-ene-2-methanol,6,6-dimethyl — 0.76 %; 23.406 RT (E)-6-(3,4-Dimethoxystyryl)-4-methoxy-2H-pyran-2-one — 0.09 %.

Під час аналізу хроматограми (Рис. 2) у настойці валеріани із сировини *Valeriana stolonifera* Czern. (Канцерівська балка) ідентифіковано 55 сполук. Аналізуючи час утримування та площі піків (Рис. 1), спостерігаємо найбільший вміст 12 компонентів: 18.150 RT Linoleic acid ethyl ester — 6.46 %; 13.793 RT (E)-3-((4S,7R,7aR)-3,7-Dimethyl-2,4,5,6,7,7a-hexahydro-1H-inden-4-yl)-2-methyl acryl aldehyde — 5.87 %; 8.422 RT Bicyclo[2.2.1]heptan-2-ol, 1,7,7-trimethyl-acetate, (1S-endo) — 5.34 %; 16.569 RT Hexadecanoic acid, ethyl ester — 4.31 %; 2.739 RT Butanoic acid, 3-methyl-, ethyl ester — 4.01 %; 11.934 RT Myrtenyl isovalerate — 3.71 %; 22.580 RT 1H-Pyrazolo[3,4-b]quinoline, 3,6-dimethyl-1-phenyl — 2.54 %; 15.350 RT Kessanyl acetate — 2.53 %; 10.643 RT 1H-Cycloprop[e]azulene, 1a,2,3,4,4a,5,6,7boctahydro-1,1,4,7-tetramethyl-, [1aR-(1a.alpha.,4.alpha.,4a.beta.,7b.alpha.)] — 2.5 %; 7.213 RT (-)-Myrtenol — 1.92 %; 20.662 RT 6-Isopropenyl-4,8a-dimethyl 1,2,3,5,6,7,8,8a octa hydro naphthalene-2,3-diol — 1.68 %; 3.806 RT Bicyclo[2.2.1]heptane, 7,7-dimethyl-2-methylene — 0.38 %.

Висновки. Під час аналізу отриманих даних газової хроматографії видно, що настойки валеріани відрізняються як за кількісним, так і за якісним складом, у всіх настойках 32 компоненти співпадають. У настойці з коренів *Valeriana officinalis* L.s.p., заготовленої в м. Лодзь (Польща), встановлено 118 компонентів, з яких у кількісному відношенні виділяються за площею піків і часом утримування 8 компонентів.

У настойці валеріани з сировини *Valeriana stolonifera* Czern, м. Запоріжжя (Канцерівська балка), ідентифіковано 55 сполук. Аналізуючи час утримування та площі піків, спостерігаємо найбільший вміст 12 компонентів. Серед компонентів, які домінують, співпадають три компоненти: (E)-3-((4S,7R,7aR)-3,7-Dimethyl-2,4,5,6,7,7a-hexahydro-1H-inden-4-yl)-2-methyl acryl aldehyde; Bicyclo[2.2.1]heptan-2-ol, 1,7,7-trimethyl-, acetate, (1S-endo); Linoleic acid ethyl ester.

Література

1. Валеріана лікарська : монографія / Ю. І. Корнієвський, В. Г. Корнієвська, С. В. Панченко, Н. Ю. Богуславська. Запоріжжя, ЗДМУ, 2014. 501 с.
2. Фітотерапія інсомнії : навч. посібник / В. І. Кривенко, Ю. І. Корнієвський, М. Ю. Колесник та ін. Вид. 2-е, доп. Запоріжжя, ЗДМУ, 2018. 255 с.
3. Лікарські рослини на аптечній полиці : навч. посіб. для студентів III–V курсів фармацевт. ф-тів спец. «фармація, промислова фармація» закл. вищ. освіти М-ва охорони здоров'я України / Ю. І. Корнієвський, Л. І. Кучеренко, В. Г. Корнієвська [та ін.]. Запоріжжя : Вид-во ЗДМУ, 2020. 304 с.
4. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 1-е вид. Доповнення 2. Харків : РІРЕГ, 2008. С. 383-385.

5. Порівняльна хромато-мас-спектроскопія настоянок валеріани пагононосної / В. М. Одинцова, В. І. Кокітко, В. Г. Корнієвська та ін. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2020. Т. 13, № 1 (32). С. 51-60.

6. Технологія виробництва та хромато-мас-спектроскопія настоек валеріани лікарської / В. М. Одинцова, В. Г. Корнієвська, Ю. І. Корнієвський, В. І. Кокітко. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2019. Т. 12, № 2. С. 17.

7. Хромато-мас-спектроскопія настоек із надземної частини валеріани лікарської / В. М. Одинцова, В. І. Кокітко, В. Г. Корнієвська та ін. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2021. Т. 14, № 1 (35). С. 29-38.

ХРОМАТО-МАС-СПЕКТРОМЕТРИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВОВЧКА ГІЛЛЯСТОГО

Юрій Корнієвський, Майя Лебєєва, Валентина Корнієвська

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

kornievsk@gmail.com

Вступ. Представником рослин, які належать до гетеротрофних організмів, що живуть на поверхні або всередині іншого організму й живляться його органічними речовинами, є вовчок гіллястий (*Orobancha ramosa* L.), представник родини вовчкових — *Orobanchaceae*. Згідно з біологічною класифікацією, в основу якої покладені тривалість життєвого циклу, характер і спосіб живлення, види вовчка належать до рослин-паразитів. Уражає кореневу систему соняшника, конопель та інших сільськогосподарських культур. Рослина-бур'ян стала об'єктом нашого дослідження із-за відсутності інформації про хімічний склад у літературних джерелах.

Мета роботи — за допомогою газової хроматографії визначити компонентний склад настоек з надземної частини в. гіллястого (*Orobancha ramosa* L.).

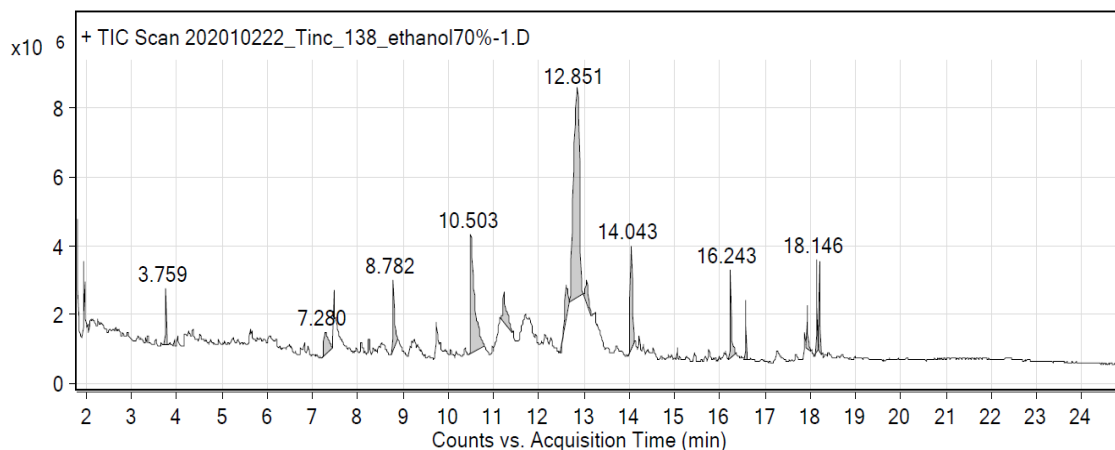
Матеріали й методи. Настойку з надземної частини в. гіллястого (*Orobancha ramosa* L.), заготовленого в Канцерівській балці, околиці м. Запоріжжя (травень 2021 р.), готували за загальноприйнятою методикою виготовлення настоек у співвідношенні (1:5), як екстракт використовували етанол 70 %.

Якісне й кількісне визначення діючих сполук здійснювали за допомогою газового хроматографа Agilent 7890В з мас-спектрометричним детектором 5977В. Для ідентифікації компонентів була використана бібліотека мас-спектрів NIST14.

Результати. Під час аналізу хроматограми (Рис. 1, Табл. 1) і характеристики суми площі піків у настойці *Orobancha ramosa* L. виявлено 14 характерних компонентів, які належать до: аліфатичних вуглеводнів (1); похідних фенолу (2); ароматичних сполук (3, 4); проміжних продуктів під час синтезу простогландинів (5, 6); глікозидів (7, 9); невизначених компонентів (8); органічних кислот (10); естерів (11–14). Під час аналізу хроматограми найбільший вміст із часом утримування мають 8 компонентів: 12.851 RT Ethyl alpha-d-glucopyranoside — 42.11 %; 10.503 RT Benzaldehyde, 2-hydroxy-6-methyl- — 16.77 %; 14.043 RT alpha-D-Glucopyranose, 4-O-beta-D galactopyranosyl — 7.34 %; 8.782 RT 4-Hydroxy-2-methylacetophenone — 4.61 %; 16.243 RT n-Hexadecanoic acid — 4.16 %;

7.28 RT Catechol — 3.6 %; 18.146 RT Linoleic acid ethyl ester — 2.99 %; 3.759 RT Butane, 1,1-diethoxy-3-methyl- — 2.18 %.

Рисунок 1



Хроматограма настійки *Orobanchе ramosa* L.

Таблиця 1

Характеристика хромато-мас-спектрометричної ідентифікації настійки *Orobanchе ramosa* L.

Ч. ч.	Висота піка RT	Назва компонентів настійки <i>Orobanchе ramosa</i> L.	Формула	Вміст, %
1	3.759	Butane, 1,1-diethoxy-3-methyl-	$C_9H_{20}O_2$	2.18 %
2	7.28	Catechol	$C_6H_6O_2$	3.6 %
3	8.782	4-Hydroxy-2-methylacetophenone	$C_9H_{10}O_2$	4.61 %
4	10.503	Benzaldehyde, 2-hydroxy-6-methyl-	$C_8H_8O_2$	16.77 %
5	11.231	D-Glucitol, 1,4-anhydro-	$C_6H_{12}O_5$	3.7 %
6	12.601	1,5-Anhydroglucitol	$C_6H_{12}O_5$	3.41 %
7	12.851	Ethyl alpha-d-glucopyranoside	$C_8H_{16}O_6$	42.11 %
8	13.055	невизначені компоненти	—	2.23 %
9	14.043	alpha-D-Glucopyranose, 4-O-beta-D galactopyranosyl	$C_{12}H_{22}O_{11}$	7.34 %
10	16.243	n-Hexadecanoic acid	$C_{16}H_{32}O_2$	4.16 %
11	16.57	Hexadecanoic acid, ethyl ester	$C_{18}H_{36}O_2$	2.11 %
12	17.936	6,9,12,15-Docosatetraenoic acid, methyl ester	$C_{23}H_{38}O_2$	1.98 %
13	18.146	Linoleic acid ethyl ester	$C_{20}H_{36}O_2$	2.99 %
14	18.204	9,12,15-Octadecatrienoic acid, ethyl ester, (Z,Z,Z)-	$C_{20}H_{34}O_2$	2.79 %

Висновки. За допомогою газової хроматографії в настійці *Orobanchе ramosa* L. ідентифіковано 14 компонентів, що належать до різних класів БАС, серед яких за кількісним вмістом переважають 8 компонентів, що суттєво розширює відомості про склад біологічно активних сполук нефармакопейного виду. Сировина є перспективним видом для впровадження у фармацевтичну практику для створення нових фітопрепаратів.

Література

1. L. J. Musselman, J. F. Bolin. New Infestation of Branched Broomrape, *Orobanchе ramosa* (Orobanchaceae), on Black Medic, (*Medicago lupulina*) (Fabaceae), in Virginia. Plant Dis. 2008 Feb;92(2):315.doi: 10.1094/PDIS-92-2-0315B.

2. Tsialtas J. T., Eleftherohorinos I. G. First Report of Branched Broomrape (*Orobancha ramosa*) on Oilseed Rape (*Brassica napus*), Wild Mustard (*Sinapis arvensis*), and Wild Vetch (*Vicia spp.*) in Northern Greece. *Plant Dis.* 2011 Oct; 95(10):1322. doi: 10.1094/PDIS-06-11-0462.PMID: 30731672.
3. Gibot-Leclerc S., Reibel C., Legros S. First Report of Branched Broomrape (*Phelipanche ramosa*) on Celeriac (*Apium graveolens*) in Eastern France. *Plant Dis.* 2014 Sep; 98(9):1286. doi: 10.1094/PDIS-02-14-0148-PDN.PMID: 30699630.
4. Rubiales D., Sadiki M., Román B. First Report of *Orobancha foetida* on Common Vetch (*Vicia sativa*) in Morocco. *Plant Dis.* 2005 May; 89(5):528. doi: 10.1094/PD-89-0528A. PMID: 30795439.
5. Fernández-Aparicio M., Reboud X., Gibot-Leclerc S. Broomrape Weeds. Underground Mechanisms of Parasitism and Associated Strategies for their Control: A Review. *Front Plant Sci.* 2016 Feb 19; 7:135. doi: 10.3389/fpls.2016.00135. eCollection 2016.PMID: 26925071 Free PMC article. Review.

ДЕРЖАВНА ФАРМАКОПЕЯ УКРАЇНИ ЯК НОРМАТИВНО-ПРАВОВИЙ АКТ ЕКСПЕРТНОЇ ОЦІНКИ РЕЄСТРАЦІЙНИХ ДОСЬЄ НА ВЕТЕРИНАРНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Юрій Косенко, Люба Калиновська, Любов Зарума

Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних препаратів та кормових добавок, м. Львів
zarooma@email.ua

Ветеринарні лікарські засоби мають важливе значення для відновлення, коригування чи зміни фізіологічних функцій тварин і застосовуються для діагностики, профілактики й лікування захворювань тварин. Як і лікарські засоби, вони виявляють фармакологічну, імунологічну або метаболічну дію на організм тварин. Якість цих засобів має важливе значення не тільки для здоров'я тварин, але й людей, які контактують із тваринами та є споживачами продуктів тваринного походження.

Державна Фармакопея України (ДФУ) є правовим актом і гармонізована з Європейською Фармакопеею (ЄФ), яка регламентує вимоги, зокрема, і до лікарських форм ветеринарних лікарських засобів, визначає методики контролю якості, які базуються на фізичних, фізико-хімічних, біологічних, мікробіологічних методах аналізу, що є важливим для виробників ветеринарних лікарських засобів, а також для установ, які проводять експертну оцінку реєстраційних досьє і подають рекомендації до компетентного органу, який дозволяє використання ветеринарних лікарських засобів у практиці ветеринарної медицини.

Перше видання ДФУ опубліковане у 2001 р., проте клопітка робота над переглядом і вдосконаленням, актуалізацією відповідно до вимог сучасного рівня наукових досліджень і розвитку виробничих потужностей фармацевтичної промисловості проводиться постійно вже впродовж 20 років. Розробка й доопрацювання загальних статей і монографій ДФУ, які встановлюють вимоги до ветеринарних лікарських засобів, здійснюються за співпраці провідних науковців України в галузі фармації та ветеринарної медицини. Так, за тісного

співробітництва ДП «Фармакопейний центр» з Державним науково-дослідним контрольным інститутом ветеринарних препаратів та кормових добавок (ДНДКІ ветеринарних препаратів та кормових добавок), Державним науковим інститутом біотехнології і штамів мікроорганізмів і Національним центром штамів мікроорганізмів підготовлене й видане Доповнення 3 Державної Фармакопеї України (II видання) (ДФУ 2.3), яке затверджене наказом МОЗ України від 20.06.2018 № 1178 і введене в дію з 01 липня 2018 року. Слід зазначити, що в ДФУ 2.3 вперше основна увага приділяється питанням якості лікарських засобів для застосування у ветеринарній медицині згідно з вимогами ЄФ і правилами належної виробничої практики (GMP). Ці вимоги до якості ветеринарних лікарських засобів створюють умови для експорту продуктів тваринництва вітчизняних виробників до Європейського Союзу (ЄС), що є актуальним після набуття міжнародно-правової чинності Угоди про асоціацію між Україною та ЄС.

В Україні Національне агентство ДНДКІ ветеринарних препаратів та кормових добавок (далі Агентство) проводить експертну оцінку матеріалів реєстраційного досьє. Цінність ДФУ як законодавчого нормативно-правового документа для експертів є безсумнівною. За відсутності ДФУ не можна було б проводити коректну експертизу документів, наведених у реєстраційному досьє (Частина II: Хімічна, фармацевтична, біологічна документація).

Співробітники Агентства постійно керуються вимогами нормативних документів і ДФУ під час експертизи досьє ветеринарних лікарських засобів на предмет їх реєстрації/перереєстрації. Реєстраційні досьє містять дані досліджень, які обґрунтовують і підтверджують якість, безпечність й ефективність ветеринарних лікарських засобів, про що заявляють їх фірми-виробники. На ринку України є понад 1790 ветеринарних лікарських засобів вітчизняного та закордонного виробництва, які випускаються в різних лікарських формах: таблетки, болюси для орального застосування; порошки, водорозчинні порошки для орального й зовнішнього застосування; розчини, емульсії, суспензії для внутрішнього, зовнішнього, ін'єкційного, інфузійного введення; гелі, пасти для орального й зовнішнього застосування; вагінальні таблетки, капсули, мазі, супозиторії; розчини й суспензії для інтрамамарного застосування та ін. Зазначені лікарські форми регламентуються фармако-технологічними вимогами, викладеними в монографіях на дозовані форми, які призначені для застосування у ветеринарній медицині.

Впровадження вимог належної виробничої практики на вітчизняних підприємствах (наказ Міністерства аграрної політики та продовольства України № 606 від 10.11.2017 р.) стимулює виробників у системі належної практики виробництва використовувати валідовані стандартизовані фармакопейні методики для контролю якості ветеринарних лікарських засобів. Вітчизняні ветеринарні лікарські засоби стають більш конкурентоспроможними на фармацевтичному ринку завдяки підвищенню їх якості, ефективності й безпечності під час використання.

Окремі статті, які регламентують фізичні, фізико-хімічні, біологічні, мікробіологічні методики контролю якості, дозволяють провести оцінювання прозорості, стерильності, апірогенності, вмісту бактеріальних ендотоксинів, мікробіологічної чистоти нестерильних препаратів і субстанцій. Ці методики використовуються для ідентифікації або кількісного визначення діючих речовин, граничного вмісту допустимих домішок під час оцінювання якості й визначення термінів придатності ветеринарних лікарських засобів. У розділі «Методи аналізу» є окремі статті, які ставлять вимоги до обладнання, яке використовується для контролю якості або забезпечення фармако-технологічних вимог лікарських форм ветеринарних лікарських засобів.

Окремі статті, які описують фармако-технологічні випробування лікарських засобів, використовуються під час розробки й виробництва ветеринарних лікарських засобів, зокрема тести «Розчинення» для твердих дозованих лікарських форм, розпадання для таблеток, капсул, а також супозиторіїв, стираність і стійкість таблеток до роздавлювання, ситовий аналіз і текучість для гранул, порошків тощо.

Заслужують на увагу загальні статті з питань термінології, статистичного аналізу результатів хімічного й біологічного експериментів, валідації аналітичних методик і випробувань, реактивів, еталонних і буферних розчинів тощо. ДФУ також містить статті й монографії, які встановлюють вимоги до пакувальних матеріалів, контейнерів для стерильних і нестерильних лікарських засобів.

Том 3 ДФУ містить монографії на шовні матеріали природного й синтетичного походження для застосування у ветеринарній медицині. У ДФУ 2.3 вперше введені монографії на вакцини для застосування у ветеринарії (12 монографій), а у ДФУ 2.4 цих монографій 18. Також у ДФУ 2.3 і 2.4 наведені загальні статті, в яких встановлено вимоги до утримання, запобігання та моніторингу інфекційних захворювань тварин, які є джерелом патогенів або тваринами-донорами для виготовлення лікарських засобів.

Досвід у напрацюванні статей і монографій ДФУ забезпечує стиль побудови ДФУ, який максимально наближений до стилю ЄФ. Це стало можливим, оскільки Україна у 2013 р. набула статусу члена ЄФ, що обумовлює і потребу в перегляді термінів, гармонізації їх відповідно до термінології, яка прийнята в ЄФ. Наведені синоніми назв, які прийняті у вітчизняній термінології, допомагають користувачам у пошуку відповідних реактивів чи інших речовин за назвами.

Усі формули, нумерація розділів, одиниці вимірювання, хімічні назви подані в редакції ЄФ або максимально наближені до неї. Така структура ДФУ має важливе значення для експертної оцінки досьє, оскільки в досьє на ветеринарні лікарські засоби закордонного виробництва фахівці подають витяги з окремих статей або монографій ЄФ, що спрощує для експерта процедуру оцінювання відповідно до вимог Фармакопеї.

Керуючись вимогами ДФУ, які максимально гармонізовані з вимогами ЄФ щодо виробництва й кількісного і якісного контролю ветеринарних лікарських засобів, експерти Агентства фахово здійснюють експертизу реєстраційних досьє та готують науково обґрунтовані висновки і рекомендації з питань розробки нових ветеринарних лікарських засобів, їх ефективності й безпечності, визначення доцільності й можливості застосування в тваринництві й ветеринарній медицині в Україні.

У подальшому співробітники Агентства вважають доцільною співпрацю з ДП «Фармакопейний центр» у підготовці й гармонізації монографій на фармацевтичні препарати (лікарські засоби), які зареєстровані в Україні і включені до складу ЄФ. Це препарати, які виявляють протимікробну (дигідрострептоміцину сульфат, енрофлосаксин, спектиноміцину сульфат тетрагідрат, тилозин, тіамулін); антигельмінтну (клозантел, левамізол, фенбендазол), ектопаразитарну дії (імідаклоприд, фіпроніл, луфенурон, селамектин); гормони (гонадотропін, сироватки коней) тощо.

ДЕРЖАВНА ФАРМАКОПЕЯ УКРАЇНИ: КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ РАДІОФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

Валентина Котляр¹, Неля Кишинець¹, Андрій Котов¹, Світлана Мікова²,
Валентина Качанюк³

¹ Державне підприємство «Український науковий фармакопейний
центр якості лікарських засобів», м. Харків

² Відділ виробництва радіофармпрепаратів Всеукраїнського центру
радіохірургії Клінічної лікарні «Феофанія», м. Київ

³ Українська військово-медична академія, м. Київ

valentina.k.2014@gmail.com

На сьогодні в усьому світі завдяки стрімкому розвитку ядерної медицини визначається стабільна тенденція до збільшення виробництва як діагностичних, так і терапевтичних радіофармацевтичних препаратів (РФП). Радіоактивні лікарські засоби застосовують у медичній практиці завдяки їх здатності до іонізуючого випромінювання. Радіофармацевтичні лікарські засоби, або РФП, — медичні препарати, що містять у готовому для застосування вигляді один або більше радіонуклідів (радіоактивних ізотопів), уведених до складу з медичною метою. РФП здатні накопичуватися в певних морфологічних структурах і характеризувати динаміку фізіологічних і біохімічних процесів.

Нині у світі налічується більше 100 РФП, які застосовуються для діагностики низки поширених захворювань і терапії деяких хвороб, включно з раком. Контроль якості РФП є одним із найважливіших етапів виробництва, що забезпечує безпечність подальшого застосування. Європейська Фармакопея (Ph. Eur.) на сьогодні містить загальну монографію «Radiopharmaceutical preparations» і понад 80 індивідуальних монографій на радіофармацевтичні препарати. Найбільша кількість індивідуальних монографій — це монографії на препарати технецію (^{99m}Tc), на препарати йоду (¹³¹I, ¹²⁵I, ¹²³I) і на препарати фтору (¹⁸F).

Забезпечення якості відіграє значну роль у виробництві радіофармацевтичних препаратів у зв'язку з їх особливими характеристиками, малими обсягами виробництва й в деяких обставинах із потребою в застосуванні препаратів до закінчення всіх операцій із контролю якості.

Специфікації та процедури контролю якості для найбільш розповсюджених радіофармацевтичних препаратів наведені в Державній Фармакопеї України (ДФУ) (або в реєстраційному досьє).

У ДФУ 2-го видання (ДФУ 2.0) було введено в дію загальну монографію «Радіофармацевтичні лікарські засоби» (яка, для збереження гармонізації з Ph. Eur., була актуалізована в ДФУ 2.4) й індивідуальну монографію «Натрію пертехнетату (^{99m}Tc) (одержаного не шляхом поділу) розчин для ін'єкцій». Вимоги останньої поширюються на розчин для ін'єкцій натрію пертехнетату (^{99m}Tc), одержаного з молібдену-99, що утворюється за опромінення молібдену нейтронами.

З огляду на нагальні потреби медичної галузі України до ДФУ 2.5 було введено індивідуальну монографію «Фтордезоксиглюкоза (¹⁸F) розчин для ін'єкцій».

Радіофармацевтичний препарат «Фтордезоксиглюкоза (¹⁸F) розчин для ін'єкцій» (¹⁸F-ФДГ) виробляється в Україні і є одним із найбільш затребуваних діагностичним РФП для позитронної емісійної томографії (ПЕТ). Виробництво ¹⁸F-ФДГ було розпочато у 2011 році у Всеукраїнському центрі радіохірургії Клінічної лікарні «Феофанія» (циклотрон Siemens RDS Eclipse RD з енергією 11 MeV). У Всеукраїнському центрі радіохірургії наявні й

працюють усі необхідні ланки від виробництва фтору-18 на циклотроні, синтезу радіофармпрепарату в радіохімічній лабораторії з перевіркою його якості до безпосереднього обстеження пацієнта на ПЕТ/КТ-сканері й оцінювання результатів такого дослідження лікарями (фахівцями з радіонуклідної діагностики й рентгенології).

ПЕТ з ^{18}F -ФДГ дозволяє визначати локалізацію і поширеність пухлинного процесу, диференціювати доброякісні й злоякісні пухлини, оцінювати ефективність лікування. У клінічній практиці ПЕТ з ^{18}F -ФДГ застосовують у разі лімфом, меланоми, раку легенів, раку молочної залози, раку стравоходу й кишечника, раку щитовидної залози та ін.).

До наступного доповнення ДФУ (ДФУ 2.6) планується введення ще декількох індивідуальних монографій на РФП, а саме на РФП йоду для перорального застосування «Натрію йодиду (^{131}I) капсули для терапевтичного застосування» і «Натрію йодиду (^{131}I) капсули для діагностичного застосування».

Натрію йодид (^{131}I) — РФП, використовують в ядерній медицині для діагностики й терапії раку щитоподібної залози і його метастазів. Після Чорнобильської трагедії й до сьогодні Україна займає одне з лідируючих місць за кількістю людей, хворих на рак щитоподібної залози. Розробка таких препаратів є актуальним напрямом сучасної ядерної медицини України.

Окрім того, до ДФУ 2.6 заплановано введення індивідуальної монографії на РФП « ^{18}F -ПСМА-1007 (^{18}F -простатоспецифічний мембранний антиген) розчин для ін'єкцій». РФП ^{18}F -ПСМА-1007 може бути застосований у діагностиці раку передміхурової залози (РПЗ). РФП, засновані на міченому ізотопами ПСМА, мають великі перспективи для діагностики РПЗ.

Потрібно зазначити, що відповідно до Закону України «Про лікарські засоби» до розділу «Лікарські засоби, що не підлягають державній реєстрації» належать «Радіофармацевтичні лікарські засоби, що виробляються відповідно до інструкцій виробника винятково з ліцензованих джерел радіонуклідів, радіонуклідних наборів, прекурсорів радіонуклідів».

Отже, розроблення та введення до ДФУ індивідуальних монографій на РФП сприяє забезпеченню якості виробництва, безпечності й ефективності застосування відповідно до європейських стандартів якості та є одним із важливих кроків для подальшого розвитку виробництва РФП в Україні.

ФАРМАКОПЕЙНА ЯКІСТЬ МАТЕРІАЛІВ ТА КОНТЕЙНЕРІВ — ЛАНЦЮГ У ЗАБЕЗПЕЧЕННІ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Валентина Котляр, Неля Кишинець, Андрій Котов

Державне підприємство «Український науковий фармакопейний
центр якості лікарських засобів», м. Харків
valentina.k.2014@gmail.com

Упаковка лікарського засобу є одним із найважливіших етапів технологічного процесу виробництва. Упаковка має забезпечувати збереження маси (об'єму), якості й стабільності лікарського засобу впродовж встановленого терміну придатності в заявлених умовах зберігання, а також забезпечувати збереження ефективності, якості й безпечності лікар-

ського засобу. До первинної упаковки, яка безпосередньо контактує з лікарським засобом, належить контейнер.

Контейнер для фармацевтичного застосування — виріб, що містить лікарський засіб або призначений для зберігання лікарських засобів і є або може бути в безпосередньому контакті з ними. Закупорювальний засіб є частиною контейнера.

Контейнер забезпечує різні ступені захисту лікарського засобу залежно від його природи й ризику з боку навколишнього середовища і зводить до мінімуму втрати компонентів. Контейнер не має взаємодіяти фізично або хімічно із вмістом так, щоб викликати зміну його якості й невідповідність показників якості фармакопейним вимогам.

З огляду на вищезазначене Державна Фармакопея України (ДФУ) висуває жорсткі вимоги до якості контейнерів і матеріалів, що використовують для виробництва контейнерів.

Розділ «Матеріали та контейнери» підтримується ДФУ починаючи з 2004 р, коли до Доповнення 1 першого видання було введено цей розділ. Цей великий і важливий розділ постійно змінюється, тому його актуалізація є необхідною для збереження гармонізації з Європейською Фармакопеею (Ph. Eur). Актуалізацію цього розділу відповідно до змін Ph. Eur. було проведено у другому виданні ДФУ, а саме в Доповненні 1 (ДФУ 2.1) і в Доповненні 5 (ДФУ 2.5).

У ДФУ 2.5 були враховані зміни, які відбулися в 10-му виданні Ph. Eur. щодо структури розділу 3 «Матеріали та контейнери», а саме: було відокремлено підрозділ 3.3 «Контейнери для крові людини та компонентів крові, матеріали, що використовують для їх виробництва; комплекти для переливання крові, матеріали, що використовують для їх виробництва; шприци». До розділу 3.3 включено статті на матеріали на основі непластифікованого полівінілхлориду для контейнерів, статті на контейнери (стерильні пластмасові, порожні та ін.) для крові людини й компонентів крові, а також стаття на комплекти для переливання крові й компонентів крові. Суттєвих змін зазнала нумерація статей.

Отже, підтримання і актуалізація статей розділу 3 «Матеріали та контейнери» ДФУ сприяє забезпеченню якості лікарських засобів відповідно до європейських стандартів.

ВИВЧЕННЯ ХРОМАТОГРАФІЧНОГО ПРОФІЛЮ КОМБІНОВАНОГО ЛІКАРСЬКОГО РОСЛИННОГО ЕКСТРАКТУ

Семен Котов^{1,2}, Тетяна Гонтова², Еліна Котова¹

¹ Державне підприємство «Український науковий фармакопейний
центр якості лікарських засобів», м. Харків

² Національний фармацевтичний університет, м. Харків
drsnufff@gmail.com

Вступ. Для лікування алергічних захворювань протягом багатьох років використовуються «класичні» препарати-блокатори H1-гістамінових рецепторів першого й другого покоління. Як альтернатива їм може бути запропонований багатокомпонентний лікарський рослинний екстракт, на користь якого говорить його різноманіття біологічно активних речовин (БАР), комплексна лікувальна й профілактична дія, порівняно низька токсичність

і фактична відсутність (за винятком індивідуальної непереносимості деяких компонентів, таких як пилок) побічних дій [1].

У роботах, опублікованих раніше, проводився комплексний аналіз череди трави, нагідок квіток і глоду листя та квіток, що мають широкий спектр фармакологічної дії, на кількісний вміст деяких важливих БАР і доводилась залежність їх вилучення із сировини від вибору екстрагента, що використовується під час отримання рослинних екстрактів [2-4]. Надалі було проведене дослідження щодо технологічних параметрів екстракції ЛРС і відпрацювання її критичних параметрів [5]. Проте для створення якісного лікарського рослинного засобу важливо розробити належні ідентифікаційні випробування для контролю якості багатокомпонентного складу, щоб максимізувати потенційну користь готової лікарської форми й мінімізувати випадкову або навмисну фальсифікацію. Ідентифікаційні тести мають бути специфічними для кожного компонента, що міститься в готовому продукті, і повинні дозволяти розрізняти близькоспоріднені види [6].

Одним із найпоширеніших критеріїв якості лікарського рослинного препарату (ЛРП) є ідентифікація, зокрема оцінювання хроматографічного профілю методом тонкошарової хроматографії (ТШХ). Використання цього методу дає цілу низку переваг: він може бути використаний для фракціонування сумішей речовин, які близькі за хімічним складом, властивостями й будовою; має високу здатність до розділення речовин; розподілені сполуки можна обробляти різними реагентами, тим самим попередньо роблячи висновки з імовірним віднесенням виявлених зон до деяких класів речовин; є відносно простим у використанні й доступним для будь-якої лабораторії.

Мета цієї роботи — вивчення хроматографічного профілю комбінованого лікарського рослинного екстракту для виявлення характерних зон кожного компонента (череди трави, нагідок квіток, глоду листя та квіток) за допомогою методу ТШХ.

Матеріали й методи. Вихідна сировина (череди трава, нагідок квітки, глоду листя і квітки) зібрана на території Харківської і Житомирської областей та зареєстрована в ДП «Фармакопейний центр». Сировина була подрібнена до розмірів, що проходять крізь сито 3 000. Як екстрагент був використаний 40 % спирт. Екстракти сухі отримували методом перколяції у співвідношенні сировина – екстрагент 1:20 (DSR) із подальшим видаленням екстрагента упарюванням за температури 60–80 °C під вакуумом за зниженим тиском до співвідношення DERgenuine 2.8–4:1.

Для отримання комбінованого екстракту за результатом попереднього фітохімічного й фітофармакологічного дизайну було обрано суміш вихідної сировини череди, нагідок і глоду в співвідношенні 6:3:1 [7].

Наважку екстрактів (приблизно 0.3 г) поміщали в круглодонну колбу, додавали 80 % метанол, обробляли в ультразвуковій бані протягом 15 хв, фільтрували.

Ідентифікацію методом ТШХ проводили згідно з монографіями Державної Фармакопеї України (ДФУ) «Череди трава^N» і «Нагідок квітки^N» [8, 9], на пластинках із шаром силікагелю 60 F₂₅₄ (Merck, Germany), рухома фаза мурашина кислота – вода – етилацетат (10:10:80). Як стандарти використовувалися такі ФСЗ ДФУ: кофейна кислота, гіперозид, хлорогенова кислота, рутин, календулозиди, лютеолін і лютеолін-7-глюкозид.

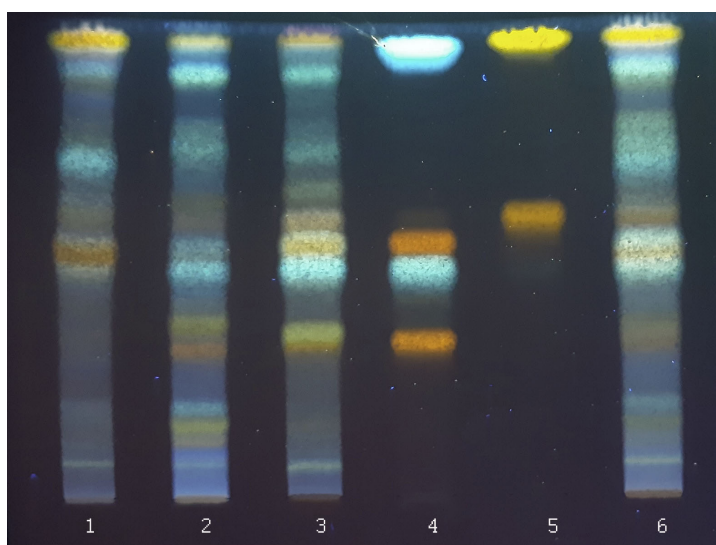
Результати й обговорення. Під час проведення випробування методом ТШХ в умовах методики національної монографії «Череди трава^N» для виявлення зон флавоноїдів і гідроксикоричних кислот на хроматограмі комбінованого екстракту були виявлені характерні зони, властиві екстрактам череди, нагідок і глоду (Рис. 1), а саме:

- 2 зеленуваті флуоресціюючі зони в нижній третині хроматограми (характерні для нагідок);
- жовта флуоресціююча зона на рівні зони рутину (характерна для нагідок і глоду);
- інтенсивна блакитна флуоресціююча зона, розташована на рівні зони хлорогенової кислоти (характерна для нагідок і глоду);
- інтенсивна жовта флуоресціююча зона в середній частині хроматограми, розташована майже на рівні зони гіперозиду (характерна для череди і глоду);
- 2–3 інтенсивні блакитні флуоресціюючі зони у верхній третині хроматограми (характерні для череди, нагідок, глоду);
- інтенсивна жовта флуоресціююча зона, розташована близько до фронту розчинника на рівні зони лютеоліну (характерна для череди).

У такий спосіб на хроматограмі комбінованого екстракту були виявлені всі основні зони, які є характерними для всіх видів ЛРС, що входить до його складу.

З огляду на те, що в національній монографії «Нагідок квітки^N» сировину також ідентифікують за наявністю в ній календулозидів, додатково були проведені випробування для ідентифікації цих сполук у комбінованому екстракті в умовах методики ідентифікації D цієї монографії.

Рисунок 1

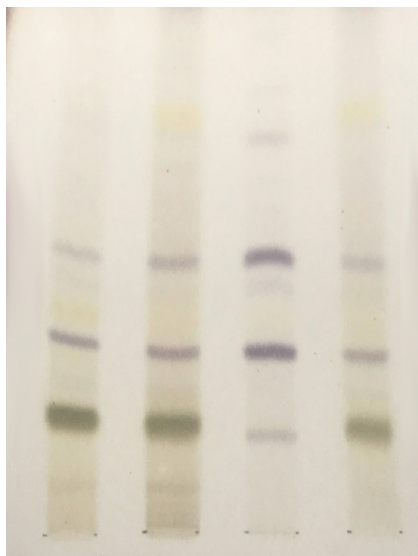


Хроматограма, отримана під час проведення випробування в умовах методики національної монографії «Череди трава^N»:

1 — череди екстракт, 2 — нагідок екстракт, 3 — глоду екстракт, 4 — рутин + хлорогенова кислота + гіперозид + кофейна кислота (у порядку збільшення значення R_f), 5 — лютеолін-7-глікозид + лютеолін (у порядку збільшення значення R_f), 6 — комбінований екстракт

Отримані за такої умови хроматограми наведені на Рис. 2. Як видно, на хроматограмі розчину комбінованого екстракту (№ 2) у нижній половині хроматограми виявлені 2 фіолетові зони так само, як на хроматограмі екстракту нагідок (№ 1), які співпадали за кольором і розташуванням із відповідними зонами на хроматограмі розчину ФСЗ ДФУ календулозидів.

Рисунок 2



Хроматограма, отримана під час проведення випробування в умовах методики ідентифікації D національної монографії «Нагідок квітки»^N:

1 — нагідок екстракт, 2 — комбінований екстракт, 3 — ФСЗ ДФУ календулозидів

Висновок. У результаті вивчення хроматографічного профілю комбінованого рослинного екстракту методом ТШХ з використанням уніфікованих методик ДФУ виявлено всі основні зони, які є характерними для всіх видів ЛРС, що входить до його складу, що дозволяє проводити його достовірну ідентифікацію.

Література

1. Kotov S., Gontova T. Precondition to the development of the herbal medicinal product with desensitizing activity. Science and modern pharmaceutical manufacturing: VII Annual scientific and practical conference of Farmak's School of young scientists with international involvement, Kyiv, 21 November, 2019 / *Укр. мед. часопис*. 2019. Т. 2. No 6 (134). P. 12–13.
2. Котов С. А., Котова Е. Е., Безрук І. В., Гонтова Т. М., Котов А. Г. Визначення вмісту біологічно активних речовин та антиоксидантної активності спиртових витягів нагідків лікарських / Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення: від розробки до використання лікарських засобів природного і синтетичного походження : матеріали науково-практичної дистанційної міжнародної конференції, м. Івано-Франківськ, 19–20 травня 2020. Івано-Франківськ : ІФНМУ, 2020. 164-166 с.
3. Kotov S., Kotova E., Bezruk I., Gontova T., Kotov A. A Research of the component content of hawthorn leaves/flowers alcoholic extracts and their antioxidant activity. *Danish Scientific Journal*. 2020. № 38. Vol. 1. P. 55-60.
4. Kotov S., Kotova E., Bezruk I., Gontova T., Kotov A. A study of the extraction dynamics of biologically active substances from the herb of bur-marigold and antioxidant activity of the obtained extracts. *EUREKA : Health Sciences*. 2020. № 6. P. 95-101.
5. Котов С. А., Гонтова Т. М., Котов А. Г. Технологічні аспекти екстракції череди трави, нагідок квіток і глоду листя і квіток / PLANTA + НАУКА, ПРАКТИКА ТА ОСВІТА, 19 лютого 2021 року, м. Київ. С. 226-230.

6. <2800> Multi-ingredient dietary supplement products – development of quality tests / USP Dietary Supplement / https://online.usppf.com/usppf/document/GUID-61C8B4EA-6E2C-4945-8DFC-BCEC5A72501A_10101_en-US.

7. Пат. на винахід України. МПК А61К36/60, А61К127/00, А61К133/00. Фармацевтична композиція на основі лікарської рослинної сировини із антиалергічною дією / Котов С. А., Котов А. Г., Гонтова Т. М., Кононенко Н. М., Чернявські Е. С., Рубан О. А. № u2020 08228; Заяв. 22.12.2020.

8. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Доп. 5. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2021. С. 256.

9. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. С. 400-402.

ВИВЧЕННЯ РІЗНИХ АСПЕКТІВ ЗАСТОСУВАННЯ І СПОЖИВАННЯ ДІЄТИЧНИХ ДОБАВОК МЕТОДОМ АНКЕТНОГО ОПИТУВАННЯ

Олена Кузнецова, Наталя Останіна, Анастасія Череменко, Наталія Очеретяна

ДУ «Інститут громадського здоров'я ім. О. М. Марзєєва
Національної академії медичних наук України», м. Київ
druglab@ukr.net

Мета роботи. Метою цієї роботи є встановлення рівня споживання дієтичних добавок (ДД) населенням України, з'ясування ролі лікарів у разі застосуванні ДД пацієнтами й пошук можливих напрямів досліджень для виявлення фальсифікованих ДД, які можуть містити у своєму складі незадекларовані інгредієнти. Вирішення питань виявлення ДД, що містять небезпечні компоненти, є вкрай важливим для забезпечення здоров'я людей.

Відомо, що на сьогодні в усьому світі гостро стоїть проблема наявності в дієтичних добавках недозволених компонентів. Зазвичай такими компонентами є активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ), які не дозволені для застосування в ДД, але додаються до їх складу для посилення дії. Часто такі замасковані компоненти несуть велику загрозу для споживачів ДД, оскільки споживач не знає про їх наявність в складі ДД.

Матеріали й методи. У межах виконання наукової теми для аналізу сучасного стану застосування дієтичних добавок в Україні було проведено анкетування серед двох груп респондентів. Перша група — це звичайні громадяни, друга — лікарі. Для опитування кожної з груп використовувались різні анкети. Статистичний аналіз був виконаний із використанням стандартного пакета програм Microsoft Excel 2007. В анкетуванні для першої групи взяли участь 345 респондентів віком старше 18 років. В анкетуванні для другої групи взяли участь 1712 респондентів.

Результати дослідження. Виявлено, що 80 % українців споживає ДД. Оскільки 64 % українців купує ДД в аптеках, доступність саме цього способу отримання ДД є визначальною при їх обігу на ринку України. За даними опитування, 91 % респондентів розуміє різницю між дієтичними добавками й лікарськими засобами і 9 % опитаних їх не розрізняє,

що свідчить про те, що майже 10 % населення можна легко ввести в оману. Результати показують, що менше 19 % опитуваних не має проблем зі здоров'ям і може застосовувати ДД для покращення свого раціону харчування, майже 57 % має невеликі проблеми зі здоров'ям, що може бути причиною застосування ДД для покращення стану організму, і майже 24 % анкетованих має проблеми зі здоров'ям, що може свідчити про те, що вживання ДД відбувається одночасно з прийманням лікарських засобів. За результатами опитування встановлено, що очікуваний ефект від приймання ДД отримало 39 % респондентів, водночас 14 % респондентів не отримали очікуваного ефекту. Слід зазначити, що майже половина респондентів не визначилась із питанням щодо отримання очікуваного ефекту. Це може бути пов'язане з тим, що ДД приймалися у комплексній терапії або ефект не може бути визначений без додаткових досліджень й аналізів.

Згідно з результатами опитування спеціалістів 95 % вважає, що вони потребують інформації про склад і безпечність ДД для призначення добавок пацієнтам і всього 5 % спеціалістів така інформація не потрібна. Це свідчить про те, що наявність достовірної інформації про ДД є дуже важливою практично для всіх лікарів. Оскільки часто ДД призначаються лікарями в комплексній терапії певних станів і захворювань, дуже важливою є інформація про можливі взаємодії з різними речовинами для уникнення передозувань і небажаних ефектів. Встановлено, що 77 % лікарів рекомендує своїм пацієнтам вживати ДД, а 23 % — не рекомендує. Як і прогнозувалось, 72 % лікарів призначає ДД паралельно з призначенням лікарських засобів, 25 % лікарів рекомендує вживати ДД для профілактики без призначення лікарських засобів і 3 % лікарів призначає ДД за іншими схемами. 12 % лікарів зазначає, що пацієнти мали скарги або отримали небажані побічні реакції під час приймання ДД. Зазвичай пацієнти мали скарги на нудоту, диспепсичні явища, головний біль, підвищення тиску, діарею, свербіж шкіри, алергічні реакції тощо. Водночас 18 % лікарів вважає, що ДД для підвищення їх ефективності у своєму складі можуть містити незадекларовані інгредієнти. Здебільшого лікарі помічають найбільшу ефективність серед добавок, які розповсюджуються через мережевий маркетинг і не можуть бути відстежені. Серед таких цукрознижувальні ДД, ДД для зниження артеріального тиску, ДД для схуднення та ДД для покращення потенції в чоловіків. Також, на думку лікарів, незадекларовані компоненти можуть містити ДД для зняття болю та/або снодійні ДД. Лікарями зазначено, що, можливо, такі ДД містять у своєму складі заявлені компоненти, але в значно більших дозах, про що можуть свідчити підвищена ефективність і наявність побічних реакцій.

Висновки. Результати анкетування дають змогу встановити різні аспекти застосування ДД населенням і призначення їх лікарями й обґрунтувати можливі групи ДД для визначення незадекларованих компонентів у цій продукції.

За даними анкетування визначені ризики для потенційних користувачів ДД, що, відповідно, дозволяють знизити їх, враховуючи багато факторів. Передусім основний шлях до зменшення ризиків під час застосування ДД — забезпечення належного контролю якості й безпеки дієтичних добавок, адже проведення контролю та підтвердження заявленого складу ДД надасть можливість українцям дійсно покращити свій раціон харчування та отримати той результат, на який вони розраховували.

ДОСЛІДЖЕННЯ ПОБІЧНИХ ТА ВІДДАЛЕНИХ ЕФЕКТІВ ДІЇ ЛОСЬЙОНІВ, ЩО МІСТЯТЬ МІНОКСИДИЛ

Борис Кузьмінов, Наталія Чемодурова

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів
tricocentr@gmail.com

Актуальність проблеми. Втратою волосся від тієї чи іншої форми алопеції страждає в середньому 96 % чоловіків і 79 % жінок, серед яких велика кількість молодих людей віком 22-30 років. Причинами алопецій є різні фактори, зокрема забруднення навколишнього середовища, нервові стреси, малорухомий спосіб життя, нераціональне харчування, порушення гормонального й мікроелементного статусу. До засобів, які найбільш широко використовуються для профілактики й корекції різних форм алопеції, належать лосьйони, до складу яких останнім часом стали вводити лікарські речовини, зараховуючи таку продукцію до лікувальної косметики. Водночас не враховується можливість розвитку побічних і віддалених ефектів впливу цих інгредієнтів, які фактично є лікарськими засобами системної дії.

На вітчизняному ринку косметичних засобів реалізуються та набули широкого використання лосьйони, що містять синтетичну периферичну судинорозширювальну речовину — міноксидил. Механізм дії міноксидилу вивчений недостатньо. Його активний метаболіт — міноксидилу сульфат — відкриває АТФ-чутливі калієві канали в мембранах клітин, які чинять судинорозширювальний ефект і покращують метаболічні процеси в шкірі шляхом інтенсифікації мікроциркуляції у волосянім фолікулі. Лосьйони, що містять міноксидил, рекомендовані для жінок і чоловіків з одно- або дворазовим нанесенням на добу й не більше 2 мл лосьйону. Мінімальний термін застосування лосьйонів із вмістом міноксидилу — 4-6 місяців. Ріст волосся, як правило, починається через 4 місяці, отримання бажаного результату досягається через 12 місяців постійного щоденного застосування. Однак у перші 2-6 тижнів використання лосьйонів може посилюватися втрата волосся, а в місяцях повного облісіння відновлення росту волосся не відбувається. Можливий розвиток алергічних реакцій та побічних ефектів із боку шкірних покривів (сухість і лущення шкіри голови, еритема, свербіж, висипання), нервової та серцево-судинної систем, зниження лібідо, дифузний гіпертрихоз. Також помічений негативний вплив міноксидилу на чоловічу репродуктивну функцію. Згідно з інструкцією, що надають виробники, застосування лосьйону протипоказано під час вагітності й у період лактації. Після припинення використання лосьйону із вмістом міноксидилу можливе поновлення процесу втрати волосся, що свідчить про відсутність пролонгованої дії.

Мета. Дослідження побічних і віддалених наслідків дії лосьйонів, що містять міноксидил, на лабораторних тваринах й альтернативних тест-системах.

Методи. Об'єкт досліджень — вітчизняні косметичні засоби «Minox 5», «Minox 10» — лосьйони із вмістом 5 % і 10 % міноксидилу. Програма токсикологічних досліджень охоплювала визначення шкірно-резорбтивної, місцевоподразнювальної, імунотоксичної дії, віддалених ефектів впливу (гонадотоксичного й ембріотоксичного).

Результати досліджень. У разі попадання на шкіру лосьйони, що містять міноксидил, спричиняють резорбтивно-токсичний та слабо-помірний місцево-подразнювальний ефекти. У разі нанесення на слизові оболонки препарат чинить виражену подразнювальну дію.

Встановлено, що лосьйони, що містять міноксидил, мають імунотоксичну дію, яка проявляється в достовірному збільшенні реакції специфічного лізису лейкоцитів, а також у

підсиленні функції імунної системи, результатом якої може бути формування алергічних й аутоімунних реакцій.

Доведено, що лосьйони із вмістом міноксидилу мають гонадотоксичну дію, однак не викликають ембріотоксичного ефекту.

Висновки. Отже, дослідження побічних і віддалених ефектів дії лосьйонів, що містять міноксидил, показали наявність вираженої подразнювальної дії на слизові оболонки, місцевоподразнювального, імунотоксичного й гонадотоксичного ефектів.

Оскільки ці лосьйони часто позиціонуються як косметичні засоби з лікувальним ефектом, оцінювання ймовірних побічних ефектів цих препаратів особливо важливе, а застосування лосьйонів із вмістом міноксидилу рекомендоване тільки після консультації лікаря-дерматовенеролога.

ВАЛІДАЦІЯ МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ДІЮЧИХ РЕЧОВИН У КОМБІНОВАНИХ ТАБЛЕТКАХ L-АРГІНІНУ З ТІОТРИАЗОЛІНОМ

Людмила Кучеренко, Ольга Хромильова, Ганна Німенко, Іван Павлюк

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

nimenko.anna@gmail.com

Вступ. У структурі інвалідизації та смертності населення багатьох розвинених країн захворювання серцево-судинної системи посідають друге місце. Слід також зауважити, що смертність від захворювань серця, навіть незважаючи на досягнуті успіхи у сфері медикаментозної кардіопротекції, залишається високою. Саме тому актуальним завданням сучасної медицини є розробка засобів для лікування патологій серцево-судинної системи. «Аргітрил» — новий комбінований лікарський препарат, до складу якого входить L-аргінін й антиоксидант тіотриазолін у співвідношенні 4:1 й для якого була обрана раціональна лікарська форма — таблетки. Попередньо нами була розроблена методика стандартизації діючих речовин L-аргінину з тіотриазоліном у модельній суміші, таблетковій масі й таблетках. Тому актуальним і своєчасним завданням стала валідація цієї методики. Згідно з вимогами діючого законодавства всі методики стандартизації мають бути валідовані. Валідація є гарантом достовірності й точності будь-яких методик. Її наявність гарантує аналітичним методикам гідне місце в системі забезпечення якості, а також відповідність своєму призначенню.

Метою нашої роботи є валідація методики кількісного визначення діючих речовин у таблетках «Аргітрил».

Матеріали й методи. Під час проведення досліджень використовували сертифіковані субстанції L-аргінину й тіотриазоліну. Дослідження проводили з використанням хроматографа моделі LC-20 Prominence Shimadzu, колонки Hypersil ODS-C18-5u, 4.6 x 250 мм, діаметр частинок 5 мкм; елюент — водний розчин 3.4 г/л Bu_4NHSO_4 й 0.05 % трифтороцтової кислоти; швидкість рухомої фази 1 мл/хв; аналітична довжина хвилі детектора 220 нм; об'єм проби 20 мкл.

Результати. Згідно з вимогами ДФУ (Державна Фармакопея України) валідацію методик проводять за такими показниками: специфічність, лінійність, діапазон застосування, точність, правильність і робастність. Тому саме за цими валідаційними характеристиками й аналізували методи стандартизації таблеток «Аргітрил». Проводили одночасне визначення вмісту L-аргініну й тіотриазоліну шляхом іон-парного хроматографування з використанням кислого буфера — 0.05 % розчину трифтороцтової кислоти. Межі: вміст L-аргініну й тіотриазоліну в одній таблетці препарату має бути від 190 мг до 210 мг і від 47.5 мг до 52.5 мг відповідно. Критерії придатності валідаційних характеристик методики розраховували для 5 % допуску вмісту діючих речовин у препараті.

Підводячи ризик під усім зазначеним вище, можна сказати, що методика характеризується достатньою збіжністю, бо знайдене значення відносного довірчого інтервалу величини Δ_z для L-аргініну й тіотриазоліну не перевищує критичного значення для збіжності результатів (1.6 %). Також методика характеризується достатньою правильністю, оскільки виконується критерій незначущості систематичної похибки методики. Систематична похибка методики задовольняє вимоги статистичної та практичної незначущості. Правильність і збіжність методики була перевірена методом «введено – знайдено». Специфічність методики кількісного та якісного визначення L-аргініну й тіотриазоліну підтверджується тим, що: на хроматограмі розчину плацебо відсутні піки з часом утримування піків L-аргініну з тіотриазоліном; час утримування піків L-аргініну й тіотриазоліну на хроматограмах досліджуваного розчину співпадає з часом утримування піків L-аргініну й тіотриазоліну на хроматограмах розчину порівняння L-аргініну й тіотриазоліну; на хроматограмах досліджуваного розчину й розчину порівняння L-аргініну з тіотриазоліном спостерігається повне розділення піків L-аргініну й тіотриазоліну. Високе значення коефіцієнта кореляції $r = 1.0000$ та 0.99994 задовольняє вимоги критерію прийнятності ($r = 0.9998$) і підтверджує лінійність залежності між взятою та знайденою кількістю L-аргініну й тіотриазоліну в діапазоні від 80 % до 120 % відповідно до його номінального вмісту в препараті. Виконуються вимоги до параметрів лінійної залежності (a , SD_0/b , r) методики визначення L-аргініну й тіотриазоліну в усьому діапазоні концентрації від 80 % до 120 % від номінального значення.

Висновки. У результаті проведених досліджень встановлено, що розроблена методика стандартизації діючих речовин, а саме L-аргініну й тіотриазоліну в таблетках «Аргітрил», є валідною за такими показниками: специфічність, лінійність, збіжність, правильність, і може бути введена до проєкту МКЯ (методи контролю якості).

Література

1. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 1. 1126 с.
2. Щодо стандартизації L-аргініну та тіотриазоліну в модельній суміші методом високоефективної рідинної хроматографії / Л. І. Кучеренко, О. В. Хромильова, Д. Ю. Скорина, Г. І. Ткаченко. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2019. № 1 (29). С. 47–52. DOI: 10.14739/2409-2932. 2019.1.158992.
3. Optimization of L-arginine and thiotriazoline compound analysis by high-performance liquid chromatography / Kucherenko L., Belenichev I., Mazur I., Khromylova O. *Запорізький медичний журнал*. 2018. Т. 20, № 6 (111). С. 837-840. DOI: 10.14739/2310-1210. 2018.6.146760.

ДОСЛІДЖЕННЯ ОСНОВНИХ СКЛАДНИКІВ СИСТЕМИ МОТИВАЦІЇ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ АПТЕЧНОЇ МЕРЕЖІ

Алла Лебедин, Альона Мамай

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Alla_leb7@ukr.net

Вступ. Створення ефективної системи мотивації персоналу аптеки — один із найбільш складних процесів у менеджменті. На сьогодні не існує єдиної схеми мотивації, яка б однаково ефективно впливала на всіх працівників [2].

Мета. Провести дослідження основних складників системи мотивації фармацевтичних працівників аптекної мережі.

Матеріали й методи. Логічний, структурний аналіз, статистичний.

Результати. Корпоративна культура відіграє велике значення в прибутковості аптекної мережі за рахунок якісного поліпшення діяльності співробітників, удосконалює управління людськими ресурсами, забезпечує лояльність співробітників до керівництва й прийнятих ним рішень. Аптечні мережі з яскраво вираженою корпоративною культурою набагато ефективніші у використанні людських ресурсів. Корпоративна культура складається з ідей, поглядів, основоположних цінностей компанії. Вона визначає стиль поведінки, манери спілкування з колегами і клієнтами, рівень мотивування співробітників.

Компанія може визначити для себе кілька варіантів мотиваційних схем: традиційно збільшити відсоток виплат (бонусів) за перевищення плану; оплатити курси підвищення кваліфікації певним працівникам; впровадити нематеріальні системи мотивації і додаткові схеми преміювання. Після розрахунку вартості кожної програми заохочення керівництво компанії зупиняє свій вибір на одному з варіантів, але може поєднувати і використовувати відразу кілька. Універсальних схем мотивації фармацевтичних працівників не існує. Як правило, сьогодні вона формується в компаніях індивідуально залежно від її стратегії, цілей і потреб [1].

Завданням керівника аптекного закладу є сприяння фармацевтичному працівникові в реалізації власного трудового потенціалу й розвитку його здібностей і навичок. Досвід і практика багатьох фармацевтичних організацій ґрунтуються на застосуванні моделі ієрархії потреб Маслоу під час побудови системи мотивації трудової діяльності.

Для вивчення факторів, що впливають на рівень професійної відповідальності провізора, проведено анонімне опитування (анкетування) 50 фармацевтичних працівників аптекної мережі м. Харків.

У результаті проведеного анкетування була визначена прийнята стратегія оплати праці в аптекній мережі: виконання плану продажів і дотримання існуючих стандартів обслуговування клієнтів. На розмір нарахування «бонусів» впливає рекомендація товарів зі списку «першої рекомендації», дотримання стандартного набору фраз комунікації зі споживачем. Провізор повинен виявити і задовольнити потреби покупця, надати йому професійну консультацію, розповісти про поточні акції, новинки і запропонувати придбати додатковий засіб, запитати про наявність дисконтної карти споживача, дотримуватись стандарту привітання-прощання. В аптекній мережі діють систематичні внутрішні перевірки з центрального офісу за допомогою методу «таємний покупець», у результаті яких провізор може бути премійований або отримати штрафні санкції. Особлива увага

приділяється штрафним санкціям стосовно оформлення і ведення документообігу, існує внутрішній перелік штрафів.

За 10-бальною шкалою респонденти оцінювали за ступенем важливості конкретно для кожного такі критерії:

- задоволення від своєї роботи отримують — 8-бальну оцінку надали 40 % опитуваних;
- має значення логістика, щоб дістатися робочого місця, — 9-бальна оцінка 55 % опитуваних;
- комфортабельність умов на робочому місці — 9 із 10 балів надало 67 % провізорів і 33 % взагалі не звертають уваги на робочі умови (3 бали);
- влаштовує керівник аптечного закладу: 2 бали — 5 %, 5 балів — 30 % респондентів; 8 балів — 43 %, 9 балів — 15 %, 10 балів — 7 %;
- має значення графік роботи для 87 % респондентів (надано 8–9 балів);
- на питання «На скільки для Вас має значення Ваша заробітна плата?» поставили найвищий бал 97 % опитуваних;
- важливість кар'єрного розвитку зазначали 38 % опитуваних (10 балів), 7 балів — 9 %, 5 балів надали 43 %, 1 бал — 10 %;
- важливість атмосфери в трудовому колективі: 3 бали — 36 %, 5 балів — 28 %, 7 — 20 %, 10 балів — 16 %.

Висновки. З метою вивчення факторів, що впливають на рівень професійної відповідальності провізора, проведене анонімне опитування (анкетування) 50 фармацевтичних працівників аптечної мережі м. Харків. У аптечній мережі розроблені й визначені стандарти роботи фармацевтів і обслуговування клієнтів. Вони прописані як перелік правил, обов'язковий для виконання всіма співробітниками. У разі їх наявності аптечна мережа може претендувати на високу якість обслуговування споживачів.

Література

1. Концепція Національної стратегії соціальної відповідальності бізнесу в Україні (проект) [Електронний ресурс]. Режим доступу: [http://www.uspp.org.ua/ media/%20КСВ+_1.doc](http://www.uspp.org.ua/media/%20КСВ+_1.doc).
2. Андреева О. О. Дослідження мотивації до професії провізора студентів фармацевтичного університету при удосконаленні викладання дисципліни «Клінічна фармація». *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2014. № 4 (36). С. 17-22.

ПРО МОЖЛИВУ НЕОБХІДНІСТЬ ПОСИЛЕННЯ СТАНДАРТИЗАЦІЇ ТА КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЩО МІСТЯТЬ АКТИВНІ ФАРМАЦЕВТИЧНІ ІНГРЕДІЄНТИ, ЯКІ НАЛЕЖАТЬ ДО 1-го ТА 2-го КЛАСІВ БІОФАРМАЦЕВТИЧНОЇ СИСТЕМИ КЛАСИФІКАЦІЇ

Михайло Левін, Наталя Останіна, Яна Ніколаєва, Олексій Гуменюк,

Руслан Мелешко, Людмила Григоренко, Світлана Степанчук

ДУ «Інститут громадського здоров'я імені А. М. Марзєєва

Національної академії медичних наук України», м. Київ

nikolaeva170691@gmail.com

Активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ) 1-го і 2-го класів за Біофармацевтичною системою класифікації (БСК) мають високий ступінь проникності через біологічні мембрани, зокрема мембрани шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Щодо лікарських засобів, які містять АФІ 1-го класу, має місце суттєве полегшення процесу реєстрації — процедура біоєквівалентності [1]. Однак, згідно з Демокрітом, «якщо переборщити, то найприємніше стане найнеприємнішим». Пояснимо, як це стосується АФІ, що належать до 1-го і 2-го класів згідно з БСК. АФІ, що належать до 1-го класу, мають високий ступінь розчинності в усьому фізіологічному діапазоні рН (1.2-6.8 за 37 ± 1 °C), а АФІ 2-го класу в деякій частині цього діапазону мають низький ступінь розчинності, але досить часто є високорозчинними в іншій частині цього діапазону, і обидва класи характеризуються високим ступенем проникності через мембрани ШКТ. Саме на проникності акцентовано увагу в цьому повідомленні. Проникність АФІ опосередковано пов'язана з коефіцієнтом його розподілу в системі октанол – вода, який, як правило, являє собою десятковий логарифм (LogP). Нижче представлена Таблиця 1, в якій продемонстровані LogP модельних АФІ, що рекомендуються для досліджень для визначення ступеня проникності в [1] з відповідними LogP, які взяті з роботи [2].

Таблиця 1

Значення LogP певних АФІ

Високий ступінь проникності		Помірний ступінь проникності		Низький ступінь проникності	
Загальна назва	Вимірне значення LogP	Загальна назва	Вимірне значення LogP	Загальна назва	Вимірне значення LogP
Кофеїн	-0.07	Метформін*	-1.63	Фоскарнет*	-2.17
Теофілін	-0.04	Гідрохлоротіазид	-0.07	Ацикловір	-1.56
Антипірін*	0.2	Амілорид	0.1	Лізиноприл	-1.22
Міноксидил	1.24	Атенолол	0.16	Еналаприл	-0.74
Метопролол	1.88	Ранітидин	0.27	Фамотидин	-0.64
Карбамазепін	2.45	Еналаприл*	0.67	Хлоротіазид	-0.24
Натрію фенітоїн	2.47	Тербуталін	0.9	Сульпірид	0.57
Дизопірамід	2.58	Фуросемід	2.03	Надолол	0.81
Кетопрофен	3.12	Хлорфенірамін	3.38	Манітол**	-3.1
Напроксен	3.18				
Пропранолол гідрохлорид	3.48				
СЕРЕДНЄ ЗНАЧЕННЯ	1.86		0.65		-0.92

* — Розраховане значення LogP.

** — За іншими літературними джерелами.

Від'ємні й низькі значення LogP для сполук із високим ступенем проникності пов'язані з активним транспортом. Для сполук із високими значеннями LogP домінуючим механізмом є пасивний транспорт (тобто проста дифузія). Як видно з наведених вище даних, для представлених АФІ з високим ступенем проникності максимальне значення LogP становить 3.48. Водночас у статті Leslie Z. Benet [2] є більше сотні АФІ, які мають високі значення LogP; максимальна величина становить 7.88.

Тобто коефіцієнти розподілу для АФІ з високим ступенем проникності можуть відрізнятися в десятки тисяч разів і більше.

Такий стан справ змусив авторів сформулювати гіпотезу про те, що сполуки з високими значеннями коефіцієнтів розподілу після перорального приймання можуть не тільки надходити в системний кровоток, а й, частково минаючи його, дифундувати через ліпідні оболонки клітин (саме їх імітує нормальний октанол під час вимірювання коефіцієнтів розподілу), і надходити в перитонеальну рідину, і далі надходити до органів, розташованих в очеревині. У черевній порожнині міститься більша частина травного тракту (крім ротової порожнини й стравоходу): печінка й підшлункова залоза, селезінка, нирки й надниркові залози, розташовані над ниркою, і невелика кількість серозної рідини, що забезпечує вільний рух нутрощів, особливо шлунково-кишкового тракту, всередині очеревинної порожнини [3]. Така ситуація, якщо вона насправді має місце, загрожує очевидними негативними ефектами. Автори розпочали експериментальні дослідження *in vivo*, щоб перевірити запропоновану гіпотезу. Як модельну сполуку обрали диклофенак, що має LogP = 4.51 [2]. Тестування гіпотези проводиться на лабораторних щурах, шлунково-кишковий тракт яких багато в чому аналогічний ШКТ людини.

Як кінцева аналітична операція використовується ВЕРХ-МС/МС. Пробопідготовка в усіх випадках являє собою осадження біологічних макромолекул за допомогою ацетонітрилу в співвідношенні 3 об'єми ацетонітрилу на 1 об'єм біологічної рідини (кров або змив перитонеальної рідини) з подальшим центрифугуванням. Ця пробопідготовка дає змогу практично повністю вилучати диклофенак із комплексів із сироватковими білками крові (ступінь зв'язування з якими становить понад 99 %).

Є два можливі шляхи надходження диклофенаку в перитонеальну рідину:

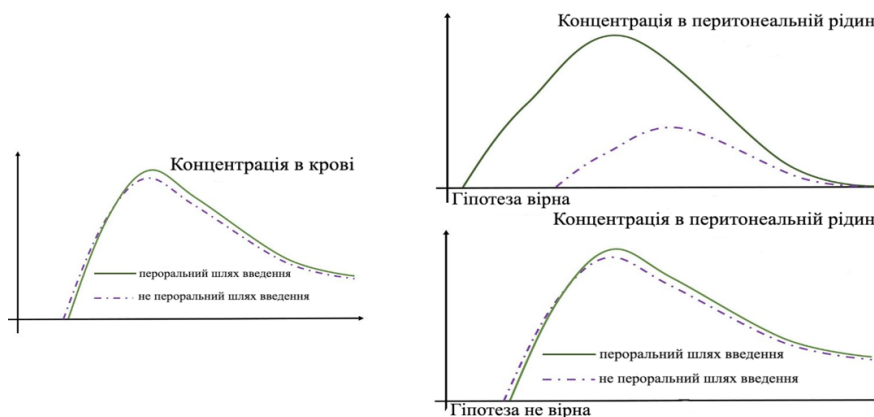
- 1) із системного кровотоку;
- 2) безпосередньо зі шлунка й тонкого кишечника.

Для вирішення питання щодо того, наскільки значущий другий шлях, на думку авторів, необхідно створити близькі профілі концентрацій диклофенаку в крові тварин після перорального приймання диклофенаку (як водний розчин) і неперорального приймання, наприклад ін'єкційного, наскрізного або їх комбінації. У цьому разі можливі два сценарії розвитку подій, які представлені на Рис. 1.

На сьогодні показано, що як під час перорального, так і неперорального приймання щурами диклофенаку він з'являється в перитонеальній рідині й залишається в ній щонайменше протягом години. Отже, робота фактично перебуває на початковій стадії. Якщо гіпотеза буде доведена, то, на думку авторів, будуть виправдані заходи щодо посилення стандартизації оральних лікарських засобів, що містять АФІ з високими значеннями LogP, зокрема потрібно буде видавати ринкову ліцензію тільки на оральні лікарські форми з пролонгованим повільним вивільненням, щоб мінімізувати концентрації АФІ в ШКТ. Крім того, можливо знадобиться провести певні коригувальні дії для лікарських форм, призначених для інших шляхів приймання, оскільки надвисокий ступінь проникнення таких АФІ через

клітинні мембрани потенційно може викликати небажані побічні дії. Загалом будуть потрібні об'єднані зусилля як виробників лікарських засобів, так і уповноважених органів, зокрема Українського наукового фармакопейного центру якості лікарських засобів.

Рисунок 1



Можливі моделі профілів концентрацій АФІ в крові й перитонеальній рідині відносно

Література

1. ICH harmonised guideline biopharmaceutics classification system – based biowaivers M9 // Final version Adopted on 20 November 2019. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/M9_Guideline_Step4_2019_1116.pdf (дата звернення: 02.11.2021).
2. BDDCS Applied to Over 900 Drugs / Leslie Z. Benet et al. *The AAPS Journal*, Vol. 13, No. 4, December 2011. DOI: 10.1208/s12248-011-9290-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3231854/> (дата звернення: 02.11.2021).
3. URL: <https://www.britannica.com/science/abdominal-cavity> (дата звернення: 02.11.2021).

ЗАСТОСУВАННЯ ПРИНЦИПІВ AQbD ДЛЯ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ НАДІЙНОСТІ РЕЗУЛЬТАТІВ ТЕСТУ РОЗЧИНЕННЯ

Дмитро Леонтьєв^{1*}, Віталій Асмолов², Наталя Воловик¹, Олександр Гризодуб¹

¹ Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», м. Харків

² ТОВ Фармекс Груп, м. Бориспіль

*leontievd@yahoo.com

Однією з центральних ідей сучасної концепції Analytical Quality by Design (якість, вбудована в розробку аналізу, — AQbD) є забезпечення якості результатів аналізу через розуміння джерел варіювання та взяття їх під контроль. Ефективним інструментом контролю джерел варіювання є зведення бюджету варіювання. Суть цього підходу в тому, що для об'єкта аналізу:

— встановлюють приписане значення вмісту для аналізу в об'єкті аналізу незалежним методом аналізу;

- для методу аналізу, для якого зводять бюджет варіювання (тобто з'ясовують, чи є під контролем чинники варіювання), оцінюють амплітуду варіювання (тобто невизначеність) для всіх відомих джерел варіювання;
- знаходять оцінку сумарного варіювання — тобто прогнозують об'єднану невизначеність,
- перевіряють, чи лежить відхилення для одержаного з використанням цього методу результату аналізу від приписаного значення в межах прогнозованої невизначеності.

Раніше цей підхід був реалізований для тесту «Кількісне визначення» із застосуванням метрологічних підходів ДФУ й використаний для трансферу аналітичної методики кількісного визначення.

Випробування «Розчинення» у порівнянні з тестом «Кількісне визначення» має власну специфіку — у цьому випробуванні виникають специфічні джерела варіювання. Вони зумовлені тим, що:

1) з'являється новий параметр, який контролюється тестом «Розчинення», — ступінь вивільнення діючої речовини з одиниці готового лікарського засобу;

2) з'являється додаткове обладнання — не пов'язане безпосередньо з вимірюваннями, але яке безпосередньо впливає на результат аналізу — прилад для розчинення.

Метою нашої роботи є зведення бюджету варіювання для тесту розчинення для об'єкта аналізу (таблетки) зі 100 % вивільненням і незначущим технологічним варіюванням, застосовуючи для розробки критеріїв і дизайну експерименту метрологічну концепцію ДФУ.

Для досягнення мети потрібно було вирішити такі завдання:

- запропонувати метрологічні критерії прийнятності й дизайн експерименту;
- підібрати оптимальний об'єкт аналізу (стабільні розчини, однорідна таблеткова маса, 100 % вивільнення);
- оптимізувати методики аналізу під завдання зведення бюджету варіювання;
- перевірити виконання бюджету обраного об'єкта.

Для оцінювання бюджету варіювання вимірюють кількість активного фармацевтичного інгредієнта, що вивільнилася у тесті «Розчинення», і порівнюють із середнім вмістом активного фармацевтичного інгредієнта в серії, знайденим за тестом «Однорідність дозованих одиниць» (ОДО). Отримані результати мають співпадати в межах критеріїв прийнятності.

Запропоновано для зведення бюджету варіювання використовувати дворівневий критерій.

1) Розраховують об'єднану прогнозовану невизначеність середніх результатів аналізу тестів «Розчинення» і ОДО (U_{progn}^{fact}), а саме для тих результатів, які використовують для зведення бюджету варіювання. Різниця між середнім результатом для тесту «Розчинення» (X_{Dissol}) і ОДО (X_{UDU}) не має перевищувати U_{progn}^{fact} :

$$|X_{UDU} - X_{Dissol}| \leq U_{progn}^{fact} \quad (1)$$

2) Якщо така різниця (1) не перевищує 0.5 %, бюджет варіювання вважають зведеним незалежно від значення U_{progn}^{fact} .

Як об'єкт досліджень вибрано таблетки метформіну дозуванням 500 мг. Номінальний вміст активного фармацевтичного інгредієнта в таблетковій масі 93 %. Діюча речовина легко розчинна у воді. Розчини стабільні протягом тривалого часу. Вивільнення за результатами рутинного контролю якості таблеток метформіну становить приблизно 100 %.

Задля зменшення невизначеності методики особливу увагу приділяють таким крокам, як зважування таблеток перед аналізом, збільшення наважок і об'єму мірних колб, взяття аліквот ваговим методом.

Для контролю повноти вивільнення були одержані результати розчинення через 45 хв (відповідно до методики) і для цих самих розчинів через 60 хв.

Як показали результати, вже за 45 хв було досягнуто 100 % вивільнення.

Отже, для зведення бюджету варіювання використовують критерій 2 (різниця результатів ОДО і розчинення не більше 0.5 %).

На підставі результатів ОДО для 30 таблеток різниця в результатах ОДО й розчинення становила 0.14 % для точки 45 хв і 0.24 % — для точки 60 хв. Такі дані свідчать про одержання надійних результатів із порогом 0.5 %.

Висновки. 1. Уперше проведено контроль джерел варіювання для тесту розчинення (100 % вивільнення) через зведення бюджету варіювання з використанням метрологічного підходу ДФУ. Запропоновано метрологічні критерії та дизайн експерименту.

2. Уперше в межах фармацевтичної розробки була застосована не методика для контролю якості, а методика, адаптована для спеціального завдання — для вивчення джерел варіювання та оцінювання їх внеску в результат аналізу.

3. Показано, що для обраного об'єкта аналізу й для тестів ОДО та «Розчинення» лабораторія коректно контролює джерела невизначеності.

4. Запропоновані підходи можуть бути використані надалі:

- як стандартизована процедура фармрозробки для тесту «Розчинення» у випадках, коли можна забезпечити 100 % вивільнення діючої речовини;
- як основа для розробки процедури трансферу аналітичної методики для тесту розчинення — для препаратів зі 100 % вивільненням або для яких можна забезпечити 100 % вивільнення модифікацією умов проведення тесту;
- як основа для процедури безперервного моніторингу якості в рутинному аналізі під час серійного виробництва досліджених таблеток метформіну 500 мг;
- як процедура для атестації тестових зразків для внутрішньолaboratorного й міжlaboratorного контролю якості результатів аналізу.

МОЖЛИВІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ПІДХОДУ ДФУ ДО ВАЛІДАЦІЇ МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ГЕПАРИНУ НЕФРАКЦІОНОВАНОГО ХРОМОГЕННИМ МЕТОДОМ

*Тетяна Леонтєва, Юлія Меркулова, Ганна Шеремет, Олена Козлова,
Дмитро Леонтєв, Олександр Гризодуб*

Державне підприємство «Український науковий фармакопейний
центр якості лікарських засобів», м. Харків
leo_tania@ukr.net

Методики аналізу лікарського засобу мають із високим ступенем надійності забезпечувати прийняття правильного рішення щодо відповідності специфікації, тобто гарантувати належну якість. Оцінити якість аналітичної методики, що генерує ці результати, дозволяють валідаційні дослідження, які мають бути проведені відповідно до міжнародно визнаних рекомендацій ICH Q2 (R1).

Інтегральним критерієм якості результатів аналізу є їх невизначеність, тому всі критерії валідації, що викладені в загальній статті 5.3.N.2 «Валідація аналітичних методик і випробувань» ДФУ, ґрунтуються на вимогах до максимально припустимої невизначеності результатів аналізу (U_{target}). Підхід ДФУ не суперечить рекомендаціям ICH Q2 (R1), а доповнює їх науково обґрунтованими критеріями.

Кількісне визначення гепарину нефракціонованого проводиться за його антикоагулянтною активністю зі спектрофотометричним вимірюванням оптичної густини і є комбінацією біологічного й хімічного методів. Для розрахунку активності застосовується метод паралельних ліній, що використовує специфічні критерії прийнятності, для яких зв'язок із вимогами до U_{target} не є очевидним на відміну від хімічних методів аналізу, де вимоги до придатності аналітичної системи спираються на U_{target} . Можливо тому для кількісного визначення гепарину біологічним методом підхід до конструювання допусків вмісту й вимог до довірчого інтервалу відрізняється від загальноприйнятого для фармакопейних методів хімічного аналізу.

Підходи до валідації методики кількісного визначення активності гепарину біологічним методом не розглядаються ДФУ. Критерії прийнятності для методу паралельних ліній не дозволяють оцінити надійність прийняття рішення щодо відповідності специфікації з позиції концепції невизначеності.

Мета. Метою роботи було попереднє вивчення застосовності підходу ДФУ до валідації методики визначення активності нефракціонованого гепарину хромогенним методом.

Матеріали й методи. Методика, що підлягає валідації, — це методика кількісного визначення гепарину (визначення анти фактор Па активності) хромогенним методом згідно зі статтею 2.7.5 «Кількісне визначення гепарину» (ДФУ, 2.4). Методика ґрунтується на здатності гепарину *in vitro* підсилювати інгібування антитромбіном тромбіну (фактора Па). Визначення проводиться порівняно з аналогічною здатністю міжнародного стандарту нефракціонованого гепарину (БСП гепарину натрію), каліброваного в Міжнародних одиницях.

Валідацію методики кількісного визначення гепарину проведено на зразках монопрепарату гепарину натрію (600 МО/г) у формі гелю для зовнішнього застосування, а також на зразку плацебо, який за складом відповідає випробовуваному препарату, але не містить гепарину натрію.

Результати валідаційних досліджень представлено з використанням нормалізованих координат. Абсциса (X_i , «введено») — активність гепарину (у відсотках до заявленої активності), яку розраховано для приготування розчинів випробовуваного препарату. Ордината (Y_i , «знайдено») — активність гепарину (у відсотках до заявленої активності), яку знайдено в результаті випробування за допомогою методики, що валідуються. Z_i — відношення «знайдено/введено» у відсотках. Обробку одержаних даних виконано згідно зі статтею 5.3 «Статистичний аналіз результатів біологічних випробувань та кількісних визначень» (ДФУ, 2.3).

Відповідно до загальної статті 5.3.N.2 «Валідація аналітичних методик і випробувань» (ДФУ, 2.3) для методик кількісного визначення підтвердженню підлягають такі валідаційні характеристики: прецизійність (збіжність і внутрішньолабораторна прецизійність), правильність, специфічність, лінійність, діапазон застосування, робастність.

Для дослідження валідаційних характеристик, згідно з методикою, що підлягає валідації, було проведено визначення анти фактор Па активності модельних розчинів випробовуваного препарату з активністю від 80 % до 120 % до заявленої активності відносно розчину порівняння (розчину БСП гепарину натрію), визначення анти фактор Па активності розчину плацебо, визначення анти фактор Ха активності розчину випробовуваного препарату з активністю, близькою до номінальної.

Результати. Для визначення прецизійності (збіжності) проведено визначення анти фактор Па активності шести модельних розчинів випробовуваного зразка за умов збіжності (в один день, одним аналітиком, на одному обладнанні). На підставі одержаних результатів розраховано однобічний довірчий інтервал (невизначеність методики) за умов збіжності, який дорівнює 2.4 %, що не перевищує критерію максимально припустимої невизначеності аналізу (3.2 %), тобто вимоги до збіжності витримуються.

Внутрішньолабораторну прецизійність одержано на підставі результатів визначення анти фактор Па активності дев'яти модельних розчинів випробовуваного зразка в різні дні, різними аналітиками, з використанням різного обладнання. На підставі одержаних результатів розраховано однобічний довірчий інтервал (невизначеність методики), який дорівнює 2.2 %, що не перевищує критерію максимально припустимої невизначеності аналізу (3.2 %), тобто вимоги до внутрішньолабораторної прецизійності витримуються.

Висновок щодо правильності методики зроблено за результатами визначення анти фактор Па активності дев'яти модельних розчинів випробовуваного зразка. На підставі одержаних результатів розраховано однобічний довірчий інтервал середнього значення та систематичну похибку (δ) методики, яка дорівнює 0.87 % і не перевищує критерію практичної незначущості (1.024 %), отже вимоги до правильності витримуються за критерієм практичної незначущості.

Для підтвердження лінійності проведено визначення анти фактор Па активності дев'яти модельних розчинів з активністю 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115 і 120 % до заявленої активності. Візуальне оцінювання графіка залежності сигналу як функції активності свідчить про наявність лінійної залежності. Залишкове стандартне відхилення дорівнює 1.10 % (не перевищує критерію прийнятності 1.69 %); коефіцієнт дорівнює кореляції 0.99848 ($> \min R_c = 0.99236$); вільний член дорівнює 2.98 (не перевищує критеріїв статистичної незначущості 5.10 і практичної незначущості 5.12). Задовільні результати дослідження відповідних валідаційних характеристик свідчать, що методика забезпечує лінійність, правильність і прецизійність у межах дослідженого діапазону застосування.

Специфічність для кількісного визначення підтверджено на підставі порівняння оптичної густини зразка placebo й холостої проби, одержаних за умов випробування. Різниця між середніми значеннями оптичної густини зразка placebo й холостої проби дорівнює 0.043, що не перевищує сукупного довірчого інтервалу (0.049). Специфічність також підтверджується задовільними результатами досліджень прецизійності й правильності.

Специфічність для ідентифікації одержано на підставі визначення величини відношення анти фактор Ха активності до анти фактор Па активності випробовуваного препарату. Відношення анти фактор Ха активності до анти фактор Па активності гепарину знаходиться в діапазоні від 0.9 до 1.1. Сукупний довірчий інтервал дорівнює 3.13 % (менше 3.2 %).

Робасність цієї методики підтверджено під час валідаційних досліджень і оцінено регулюючими органами за встановленою процедурою на етапі включення методики в Ph. Eur. Умови, що можуть впливати на результати аналізу, стандартизовано й внесено до тексту методики. Процедуру пробопідготовки (приготування випробовуваного розчину) контролюють відповідно до рекомендацій ДФУ щодо «нормальної аналітичної практики». Отже, робасність методики не потребує додаткового підтвердження.

Висновки. Експериментальними дослідженнями підтверджено валідаційні характеристики методик ідентифікації та кількісного визначення гепарину в препараті гепарину натрію (600 МО/г), гель для зовнішнього застосування: прецизійність (збіжність), внутрішньолабораторна прецизійність, правильність, специфічність, лінійність і діапазон застосування, робасність.

Результатами досліджень доведено, що методики кількісного визначення та ідентифікації гепарину натрію хромогенним методом дозволяють достовірно контролювати кількісний вміст гепарину за його антикоагулянтною активністю та коректно ідентифікувати гепарин за відношенням анти фактор Ха активності до анти фактор Па активності. Отже, експериментально підтверджено правомірність застосування підходу ДФУ до валідації методики визначення активності нефракціонованого гепарину хромогенним методом.

СТОВБУРОВІ КЛІТИНИ У ВЕТЕРИНАРНІЙ КЛІТИННІЙ РЕГЕНЕРАТИВНІЙ ТЕРАПІЇ

Анатолій Мазуркевич¹, Зінаїда Клестова², Неля Кишинець³

¹ Національний університет біоресурсів і природокористування України, м. Київ

² Державний науково-контрольний інститут біотехнології і штамів мікроорганізмів, м. Київ

³ Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», м. Харків
a.mazurkevich@nubip.edu.ua

Дослідження властивостей алогенних мезенхімальних стовбурових клітин (МСК) і можливості їх використання у ветеринарній клітинній регенеративній терапії проводяться за державної фінансової підтримки в Національному університеті біоресурсів і природокористування України (НУБіП України) з 2006 року. В експериментальних дослідженнях на тваринах різних видів встановлена висока стимулювальна активність МСК у відновленні

патологічно змінених тканин. Вона залежить від джерел походження клітин, методів їх отримання, способів зберігання та застосування.

Трансплантовані алогенні МСК стимулюють відновлення ушкоджених тканин за допомогою заповнення дефекту *спеціалізованими клітинами* й призводять до *скорочення терміну такого відновлення* на противагу традиційному лікуванню. Тривалість відновлювальних процесів залежить від виду тварин, способу застосування МСК і від виду ушкодженої тканини. Зокрема, регенерація швидше завершується в шкірі, м'язах, міокарді, у тканинах ока, хрящовій та кістковій тканинах; повільніше — у печінці, нирках, щитоподібній та підшлунковій залозах.

Результати проведених досліджень використовуються в навчальному процесі, у підготовці наукових кадрів вищої кваліфікації, впроваджуються в практику, висвітлюються в публікаціях, на вітчизняних і міжнародних форумах. Водночас залишаються не вивченими імуномодулювальні властивості МСК, стимулювальний вплив алогенних МСК на процеси відновлення паренхіми легень, нервової системи, органів розмноження, слуху.

Впровадження результатів експериментальних досліджень потребує напрацювання пакета нормативно-правових матеріалів для регулювання у сфері отримання, зберігання та використання алогенних МСК за міжнародними стандартами.

«Концепцією наукового забезпечення програми розвитку клітинних технологій у ветеринарній медицині», затвердженою у 2017 році, передбачено «...розробку та широке впровадження у ветеринарну практику вітчизняних наукоємних та ефективних біомедичних технологій, які ґрунтуються на фундаментальних та прикладних дослідженнях з вивчення біології стовбурових клітин, а також створення належної для цього інфраструктури».

Наступний етап наших досліджень присвячений впровадженню в клінічну практику системи використання алогенних (донорських) МСК. Перевага цього методу перед застосуванням аутогенних МСК полягає в тому, що:

а) він дозволяє використовувати МСК, *отримані від молодих здорових тварин-донорів*, зберігати їх у кріобанку й використовувати за потреби без відповідного терміну очікування, як це відбувається з аутотерапією; отже, є можливість запровадити систему застосування алогенних МСК за схемою: тварина-донор — кріобанк — тварина-реципієнт;

б) вартість лікування з використанням алогенних МСК майже в 10 разів нижча, ніж вартість лікування аутогенними клітинами.

Для успішного впровадження якісного й безпечного методу клітинної терапії вкрай важливо провести низку заходів.

В організаційно-методичній сфері важливо напрацювати відповідну, адаптовану до міжнародних вимог, вітчизняну нормативно-правову базу для регулювання процедур і регламентів у питаннях моніторингу й контролю якості й безпечності стовбурових клітин, захисту тварин-донорів і реципієнтів, розробки вимог до отримання, зберігання, транспортування та застосування МСК у регенеративній терапії.

У науковій сфері необхідно продовжити дослідження, передбачені перспективними планами й концепцією наукового забезпечення програми розвитку клітинних технологій у ветеринарній медицині, і, зокрема, прискіпливо вивчити механізми сумісності трансплантованих МСК в організмі тварин-реципієнтів у тварин різних видів і встановити причини імунної відповіді, про які твердять окремі автори публікацій.

В освітянській сфері потребують вирішення питання поширення знань й умінь (компетенції) для практичного використання методів клітинної регенеративної терапії, а також широкої поінформованості компетентних науковців, педагогів і практиків, власників тварин у питаннях застосування стовбурових клітин.

У практичній сфері — створити мережу ветеринарних установ і клінік, які оснастити необхідним для цього обладнанням й укомплектувати штатом кваліфікованих фахівців із правом використовувати стовбурові клітини у своїй діяльності.

Запровадження системи серійного виробництва алогенних МСК вимагає належного супроводу надійними методами контролю їх якості й безпечності перед застосуванням (за потреби), а також наявності пакета нормативної бази для регулювання у сфері застосування алогенних МСК. Уведення до Державної Фармакопеї України (ДФУ) національної монографії «Мезенхімальні стовбурові клітини тваринного походження для застосування у ветеринарній медицині» має забезпечити контроль якості МСК відповідно до фармакопейних стандартів і є невід'ємною частиною забезпечення вітчизняних споживачів лікарськими засобами, які відповідають вимогам, встановленим законодавством України. Якість європейського рівня, що є безперечною умовою безпеки й ефективності застосування лікарських засобів, забезпечує саме дотримання вимог ДФУ.

Немає сумніву в тому, що клітинна біотехнологія, особливо після реалізації можливостей генної терапії, у найближчому майбутньому стане найважливішим джерелом отримання клінічного матеріалу як цінних продуктів для потреб тваринництва — отримання кормових добавок високого гатунку, профілактики й лікування тварин й особливо застосування в клітинній регенеративній терапії.

Література

1. Стовбурові клітини у ветеринарній медицині. Том 1. Експериментальні дослідження з отримання, зберігання і застосування мезенхімальних стовбурових клітин / А. Й. Мазуркевич, М. О. Малюк, В. В. Ковпак та ін. Київ : ТОВ ЦП «Компринт», 2013. 266 с.: 77 іл.; Стовбурові клітини у ветеринарній медицині. Том 2. Експериментальні дослідження з отримання, зберігання і застосування стовбурових клітин. Монографія / Мазуркевич А. Й., Малюк М. О., Ковпак В. В., Харкевич Ю. О., Данілов В. Б. Київ : ТОВ ЦП «Компринт», 2017. 280 с.
2. Immunophenotypic characterisation and cytogenetic analysis of mesenchymal stem cells from equine bone marrow and foal umbilical cords during in vitro culture / Mazurkevych A., Malyuk M., Bezdieniezhnykh et al. *Journal of Veterinary Research (Poland)*. 2016. 60 (3). P. 339–347.
3. The expression of cytoplasmic and membrane proteins in dog adipose-derived stem cells on different passages during cultivation in vitro / Kladnytska L., Mazurkevych A., Bezdieniezhnykh et al. *Pakistan Journal of Zoology*. 2020. 52 (4). P. 1547–1553.

ХРОМАТО-МАС-СПЕКТРОМЕТРИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ДЕРЕВІЮ ЧОРНОМОРСЬКОГО — *Achillea euxina* Klok.

Микола Малецький, Валентина Корнієвська, Валерія Щербина,
Юрій Корнієвський

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя
kornievsk@gmail.com

Вступ. Деревій чорноморський *Achillea euxina* Klok. — представник родини айстрових (*Asteraceae*). На території України зростає 20 видів роду деревій (*Achillea*).

Деревій містить БАР, що впливають на різні органи і системи: флавоноїди допомагають боротися з кишковими газами й пом'якшують спазми; гіркоти стимулюють стінки кишечника; лютеолін заспокоює менструальні болі; ахілеїн і азулен активізують утворення слизу й проявляють протизапальну, антибактеріальну, інсектицидну й легку дубильну дії [1–3].

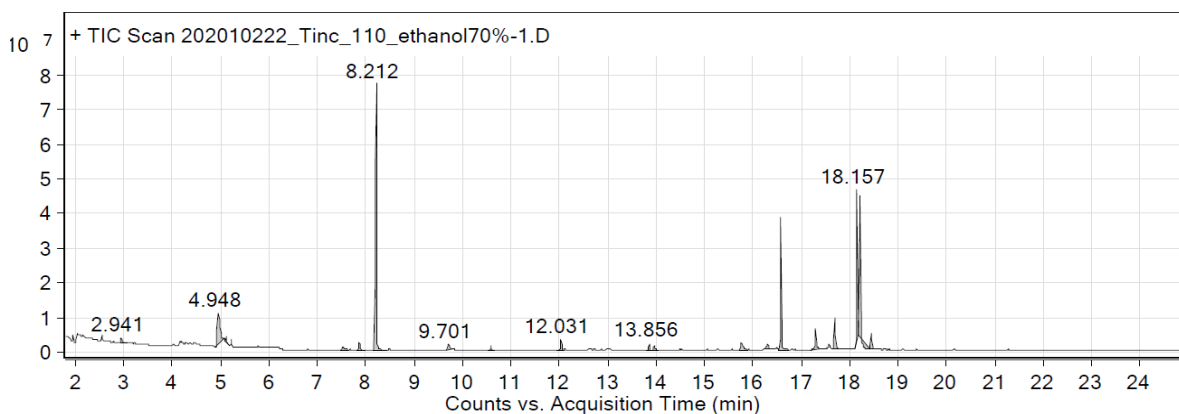
У народній медицині деревій застосовують під час запаморочення, нудоти, головного болю, безсоння, істерії, малярії, туберкульозу легень, під час проносів, нирковокам'яної хвороби, нічного нетримання сечі, для регулювання менструацій і стимулювання виділення молока в матерів-годувальниць і як протиглисиний засіб [1].

Мета. За допомогою газової хроматографії (ГХ) визначити компонентний склад настійки трави д. чорноморського *Achillea euxina* Klok.

Матеріали й методи. Настойку готували в співвідношенні (1:5) (екстрагент – етанол 70 %) із сировини *Achillea euxina* Klok., заготовленої в Канцерівській балці (околиці м. Запоріжжя, червень 2021 р.). Якісне й кількісне визначення діючих сполук здійснювали за допомогою газового хроматографа Agilent 7890B з мас-спектрометричним детектором 5977B. Для ідентифікації компонентів була використана бібліотека мас-спектрів NIST14.

Результати. Під час аналізу хроматограми (Рис. 1, Табл. 1) і характеристики суми площі піків у настійці трави *Achillea euxina* Klok. виявлено 19 характерних компонентів, які належать до: терпенів (5, 13); альдегідів (3); аміносполук (1, 9-12, 15); ефірів (6, 8, 14, 17-19); спиртів (2, 16); гетероциклічних сполук (4, 7). У кількісному відношенні домінують 7 компонентів: 8.212 RT Benzoic acid, 2-hydroxy-, ethyl ester — 36.87 %; 18.157 RT Linoleic acid ethyl ester — 13.31 %; 4.948 RT Benzyl alcohol — 6.90 %; 9.701 RT Ethyl beta-d-ribose — 1.03 %; 12.031 RT N-Phenylcyclohexylamine — 0.94 %; 2.941 RT Cyclohexylamine — 0.72 %; 13.856 RT Dicyclohexylcarbodiimide — 0.57 %.

Рисунок 1



Хроматограма настійки трави *Achillea euxina* Klok.

Таблиця 1

Хромато-мас-спектрометрична ідентифікація компонентів настойки трави *Achillea euxina* Klok.

п/н	RT	Назва компонентів настойки трави <i>Achillea euxina</i> Klok.	Формули / вміст, %
1	2.941	Cyclohexylamine	C ₆ H ₁₃ N — 0.72 %
2	4.948	Benzyl alcohol	C ₇ H ₈ O — 6.9 %
3	5.113	Benzaldehyde, 2-hydroxy-	C ₇ H ₆ O ₂ — 0.54 %
4	7.526	7.5 Benzofuran, 2,3-dihydro-	C ₈ H ₈ O — 0.57 %
5	7.863	(-)-Carvone	C ₁₀ H ₁₄ O — 0.84 %
6	8.212	Benzoic acid, 2-hydroxy-, ethyl ester	C ₉ H ₁₀ O ₃ — 36.87 %
7	9.701	Ethyl beta-d-riboside	C ₇ H ₁₄ O ₅ — 1.03 %
8	10.585	Benzoic acid, 2,5-dihydroxy-, ethyl ester	C ₉ H ₁₀ O ₄ — 0.51 %
9	12.031	N-Phenylcyclohexylamine	C ₁₂ H ₁₇ N — 0.94 %
10	13.856	Dicyclohexylcarbodiimide	C ₁₃ H ₂₂ N ₂ — 0.57 %
11	13.958	Acridine, 1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-	C ₁₃ H ₁₇ N — 0.61 %
12	15.76	2-Phenyl-4-[3,4,5-trimethoxybenzylidene]5[4H]-oxazolone	C ₁₉ H ₁₇ NO ₅ — 1.26 %
13	16.301	1s,4R,7R,11R-8-Hydroxy1,3,4,7 tetra methyl tricyclo[5.3.1.0 (4,11)]undec-2-ene	C ₁₅ H ₂₄ O — 0.71 %
14	16.577	Hexadecanoic acid, ethyl ester	C ₁₈ H ₃₆ O ₂ — 14.43 %
15	17.3	1,3-Dicyclohexylurea	C ₁₃ H ₂₄ N ₂ O — 2.75 %
16	17.689	Phytol	C ₂₀ H ₄₀ O — 3.3 %
17	18.157	Linoleic acid ethyl ester	C ₂₀ H ₃₆ O ₂ — 13.31 %
18	18.213	9,12,15-Octadecatrienoic acid, ethyl ester, (Z,Z,Z)-	C ₂₀ H ₃₄ O ₂ — 12.63 %
19	18.441	Octadecanoic acid, ethyl ester	C ₂₀ H ₄₀ O ₂ — 1.51 %

Висновки. За допомогою ГХ ідентифіковано 19 компонентів. У кількісному відношенні виділяються 7 компонентів. З огляду на вміст біологічно активних речовин у сировині *Achillea euxina* Klok. і зважаючи на високий попит фітопрепаратів, слід продовжити більш детальне фармакогностичне дослідження роду *Achillea*.

Література

1. Зелена аптека : навч. посібник / Ю. І. Корнієвський, О. І. Панасенко, В. Г. Корнієвська [та ін.]. Запоріжжя : Вид-во ЗДМУ, 2012. 642 с.
2. Колесник Ю. М., Корнієвський Ю. І., Панасенко О. І. Ліки Хортиці : навч.-метод. посіб. Запоріжжя : Вид-во ЗДМУ, 2013. 556 с.
3. Фітотерапія в практиці сімейного лікаря : навч. посіб. / В. І. Кривенко, Ю. І. Корнієвський, М. Ю. Колесник [та ін.]. Запоріжжя : Вид-во ЗДМУ, 2015. 756 с.

АНАЛІТИЧНО-СТАТИСТИЧНА ОЦІНКА СЕГМЕНТУ ФІТОПРЕПАРАТІВ РАНОЗАГОЮВАЛЬНОЇ ДІЇ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ

*Марта Матушак, Олександр Захарчук, Олександра Горошко, Інна Сахацька,
Марія Ежнед, Лілія Костишин, Наталія Михайлюк*

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці
matushakmarta@gmail.com

З року в рік у медичній практиці зростає інтерес до лікарських рослин, що зумовлено збільшенням випадків побічних, зокрема алергічних, реакцій після застосування синтетичних засобів. Лікарські засоби на основі рослинної сировини містять різні групи біологічно активних речовин, завдяки чому мають в'язучу, протимікробну, протизапальну, репаративну й помірну антисептичну активність [1].

Мета. Провести аналіз асортименту фітозасобів ранозагоювальної дії, які зареєстровані на фармацевтичному ринку України.

Матеріали й методи. У процесі дослідження використовували статистичний, маркетинговий та фармакоекономічний методи аналізу.

Результати. У дерматології актуальним і перспективним напрямом залишається пошук й удосконалення ранозагоювальних засобів, які матимуть широкий спектр фармакологічної дії і впливатимуть на різні ланки ранового процесу. Важливо зазначити, що вітчизняні сировинні ресурси багаті лікарськими рослинами з протизапальною і репаративною діями, такими як софора японська, перстач прямостоячий, деревій звичайний, нагідки лікарські, шипшина собача, шавлія лікарська й багато інших. Тому спостерігається тенденція включення до їх складу лікарських засобів.

Провівши маркетинговий аналіз асортименту ранозагоювальних засобів, дізналися, що група D03 «Засоби для лікування ран та виразкових уражень» представлена 52 лікарськими препаратами, серед яких на рослинній основі 31 засіб. Статичний аналіз фітопрепаратів ранозагоювальної дії залежно від країни-виробника показав, що споживачі на 100 % забезпечуються засобами українського виробництва. Усі фітопрепарати представлені в 4 лікарських формах: настоянки і мазі — по 14 найменувань (по 45 %), аерозолі (1 найменування) й олії (2 найменування), частка яких становить 10 %.

Висновки. Проведений комплексний аналіз асортименту дерматологічних фітопрепаратів показав, що розробка цих засобів дозволить зменшити кількість призначень синтетичних препаратів і зробити акцент на їх застосуванні в дерматологічній практиці.

Література

1. Власенко І. О. Порівняльний аналіз ринку дерматологічних лікарських засобів в Україні за 2013 та 2018 рр. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. Вип. 29. 2018. С. 194-205.

СИСТЕМА КОНТРОЛЮ ЗА КОНТАМІНАЦІЄЮ СТОРОННІМИ АГЕНТАМИ ВЕТЕРИНАРНИХ ІМУНОБІОЛОГІЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Олександр Напненко, Анатолій Головка, Поліна Іванченко

Державний науково-контрольний інститут біотехнології і штамів мікроорганізмів
(ДНКІБШМ), м. Київ
napnenko19@gmail.com

Найбільш складну проблему, пов'язану з безпечністю застосування ветеринарних імунобіологічних лікарських засобів (ВІЛЗ), являє контамінація біологічних виробничих субстратів сторонніми агентами. Положення про неприпустимість контамінації вакцин будь-якими сторонніми агентами є загальновизнаним. Численні наукові дані не залишають сумнівів у тому, що ймовірність контамінації тканин здорових тварин живими мікроорганізмами в будь-якому віці досить висока. Матеріали, які використовуються під час виготовлення ВІЛЗ, можуть бути контаміновані бактеріями, мікоплазмами, грибами й вірусами. Особливо велике значення цей показник має під час виготовлення засобів, які в технологічному процесі не мають етапу інактивації, тобто для живих препаратів. Контамінація може відбутися на будь-якому етапі технологічного процесу — як на самому початку через застосування контамінованої сировини, так і в процесі виготовлення через обладнання, персонал, повітряну робочу зону тощо [1].

На шляху до вирішення цієї проблеми науковці протягом десятиліть досягли значних успіхів, впроваджуючи нові речовини, методи, умови, зокрема за можливості заміни біологічних субстратів на штучні; застосування у виробництві системи чистих приміщень; отримання біологічних субстратів у спеціальних умовах, зокрема вирощування тварин-гнотобіонтів; вирощування тварин, вільних від патогенних факторів (ВПФ-птиця, ВПФ-курчаці ембріони); застосування в технологіях ембріональних сироваток крові тощо.

Проте це не могло повністю усунути всі ризики контамінації ВІЛЗ сторонніми агентами.

За радянських часів та й за період незалежності України до 2003 року контролі в процесі виробництва були не врегульовані на державному рівні й повністю залежали від компетентності технологів на виробництві. Контроль готової продукції щодо контамінації сторонніми агентами був спрямований лише на виявлення забруднення бактеріями й мікроскопічними грибами.

З розвитком міжнародних відносин України й на шляху до євроінтеграції виникла потреба гармонізації законодавчих, підзаконних і нормативних документів, що стосуються виробництва й контролю якості ВІЛЗ. Першим кроком на цьому шляху було формування та затвердження переліку показників, що обов'язково вносяться до нормативних документів із контролю якості ВІЛЗ, за основу цьому документу слугували настанови Міжнародного епізоотичного бюро й директиви Європейського Союзу, що стосувалися виробництва ветеринарних препаратів [1, 2]. Далі держава пішла в напрямку створення низки національних стандартів, що стосувалися загальних питань контролю відсутності контамінації ВІЛЗ сторонніми агентами, а саме: ДСТУ 4483:2005. Препарати ветеринарні імунобіологічні. Методи визначання бактеріальної і грибної контамінації; ДСТУ 4517:2006. Препарати ветеринарні імунобіологічні. Методи виявлення контамінації сторонніми вірусами; ДСТУ 4613:2006. Препарати біологічні для ветеринарної медицини. Метод визначення контамінації мікоплазмами.

Проте усі нові впроваджені документи мали рекомендаційний характер. Формування Державної Фармакопеї України (ДФУ) у частині «Лікарські засоби для застосування у ветеринарній медицині» дало значний поштовх до вирішення проблеми.

У 2016 році співробітниками ДНКІБШМ у співпраці з ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» були гармонізовані загальні фармакопейні статті 2.6.24 та 2.6.25, які встановлюють порядок проведення та методи випробування живих вакцин для птиці за показником «відсутність контамінації сторонніми агентами» в посівних серіях (напівфабрикати вакцини, вірусний збір виробничих культур) і в готовій продукції (кінцевій серії вакцини). У цих статтях чітко описані загальні положення щодо контролю показника, методи випробування в культурах клітин, у курячих ембріонах з урахуванням імовірних контамінантів вакцин [2].

Впровадження системи виробництва ВІЛЗ на принципах належної виробничої практики (GMP) в усьому світі дає можливість мінімізувати ризики контамінації. Проте, як у будь-якому виробництві, є технологічний бік, а є економічний (комерційний) бік і, відповідно, систему виробництва препаратів вдосконалювали, щоб зменшувати ризики, але водночас не збільшувати вартості виробництва. Діюча система виробництва за принципами GMP дає змогу зменшити затрати на контролювання різних показників якості й безпечності й на етапах контролю готового препарату, але водночас зберегти гарантування випуску якісної, безпечної та ефективної продукції.

Сьогодні до чергового доповнення другого видання ДФУ підготовлено гармонізовану статтю 5.2.5 стосовно контролювання відсутності контамінації ВІЛЗ сторонніми агентами, яка описує загальні принципи й вимоги до виробництва живих ВІЛЗ, управління ризиками, що охоплює оцінювання ризиків контамінації й управління цими ризиками, і заходи контролю за мінімізацією ризиків на всіх стадіях виробництва. Як додаток до цієї статті надано перелік найімовірніших і значущих вірусних контамінантів ВІЛЗ з урахуванням груп тварин, яким ці ВІЛЗ призначені. За умови впровадження цієї статті з ДФУ вилучаються статті 2.6.24 та 2.6.25 [3].

Особливістю нової статті є те, що вона містить лише підходи й основні принципи і заходи з недопущення контамінації, проте в цій статті немає жодного описаного методу виявлення контамінантів.

Згідно з чинним виданням ДФУ кожен посівну серію та серію готового продукту контролюють за показником відсутності контамінації сторонніми агентами. Згідно із запропонованою статтею до чергового видання ДФУ потребу тестування кінцевого продукту на наявність вірусних сторонніх агентів і стратегії тестування оцінюють на підставі результатів оцінювання ризику, описаного в розділі 3-1 згаданої статті.

Стосовно живих вірусних вакцин, тестування вірусних сторонніх агентів у кінцевому продукті може не знадобитися за умови дотримання всіх наведених нижче загальних умов:

- вакцини виробляються згідно з налагодженими системами якості (наприклад, за принципами належної виробничої практики);
- головна посівна культура не містить сторонніх агентів (на основі оцінювання ризику або тестування);
- інші матеріали, що використовуються у виробничому процесі, не містять сторонніх агентів з урахуванням переліку ймовірних контамінантів, наведених у додатку 1 до цієї статті ДФУ.

В умовах коли на підприємстві налагоджена система виробництва за принципами GMP, введення статті 5.2.5 дозволить зменшити затрати на контрольні заходи без негативно-го впливу на безпечність ВІЛЗ. Проте в Україні запровадження GMP на підприємствах біологічної промисловості у галузі ветеринарної медицини лише на етапі становлення. Обов'язкову сертифікацію умов виробництва на відповідність GMP згідно із Законом України «Про ветеринарну медицину» вводять лише з березня 2023 року. Тому, на думку авторів, застосування статті 5.2.5 може бути прийнятне лише для контролю імпортованих в Україну ВІЛЗ й українських виробників, які мають сертифікат відповідності умовам належної виробничої практики.

Література

1. Test for sterility and freedom from contamination of biological materials / Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals (mammals, birds and bees). Vol. 1. Publisher: Paris : OIE, World Organisation for Animal Health, 2018. p. 109-122.
2. Directive 2001/82/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to veterinary medicinal products / Official Journal L 311, 28/11/2001. P. 0001-0066.
3. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е видання. Доповнення 3. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. 416 с.

АКТУАЛЬНІСТЬ РОЗРОБКИ ПРОЄКТУ ЗАГАЛЬНОЇ СТАТТІ ДФУ «ЕКСТРАКТИ ВОДНІ, ВИГОТОВЛЕНІ В АПТЕКАХ»

Тетяна Опрошанська¹, Андрій Котов², Світлана Гарна¹

¹ Національний фармацевтичний університет, м. Харків

² Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», м. Харків

kssi-ipksf@nuph.edu.ua

На вітчизняному й світовому фармацевтичному ринку частка лікарських рослин і засобів рослинного походження постійно зростає, що пояснюється цілою низкою соціально-економічних причин. Усе більше приділяється увага попередженню та лікуванню захворювань за допомогою фітозасобів, що мають цілу низку переваг, серед яких висока ефективність, низька токсичність, доступність, легка засвоюваність організмом людини та ін.

Ринок рослинних засобів характеризується різноманітними лікарськими формами, виготовленими в промислових і аптечних умовах, структура якого залежить від впливу асортименту. Найбільша кількість вітчизняних рослинних препаратів представлена в рідкій лікарській формі (настойки, екстракти, розчини, сиропи, олії та ін.). Такі лікарські форми, як настої та відвари, виготовляють екстемпорально в умовах аптеки. В їх технології як екстрагент використовують воду очищену, і тому термін придатності їх обмежений.

Водночас, незважаючи на широке застосування настоїв і відварів у медичній практиці, відсутня нормативна документація, що містить вимоги до їх стандартизації. Тому розробка проєкту загальної статті ДФУ «Екстракти водні, виготовлені в аптеках» є актуальною.

Нами були проаналізовані загальні статті Державної фармакопеї СРСР XI видання (ДФ XI), Державної фармакопеї Російської Федерації XIV видання (ДФРФ XIV), а також Німецького кодексу про ліки (Deutscher Arzneimittel-Codex). Загальні статті ДФ XI і ДФРФ XIV схожі і мають багато спільного. Загальна стаття в Німецькому кодексі про ліки має іншу будову. Представлена класифікація водних екстрактів, вказані синоніми їх назв, наведена технологія виготовлення. Зазначено, що співвідношення сировина — екстракт має бути прописане в рецепті, без якого заборонено виготовляти водні екстракти, а будь-які інші правила виробництва представлені у відповідних монографіях на лікарську рослину сировину. Також загальна стаття в Німецькому кодексі про ліки містить таблицю з лікарською рослинною сировиною та технологією отримання з неї відвару чи настою з рекомендованими дозами для застосування. Проведений аналіз показав, що основні положення загальної статті в Німецькому кодексі про ліки є найбільш правильними і відповідають вимогам сучасності.

У проєкті загальної статті ДФУ «Екстракти водні, виготовлені в аптеках» наведені визначення кожної лікарської форми, технології їх виготовлення. Якщо є будь-які особливості виготовлення з лікарської рослинної сировини, то вони мають бути наведені у відповідній монографії або в інструкції із застосування.

Сьогодні особлива увага приділяється забезпеченню якості, ефективності й безпеки лікарських засобів, зокрема фітозасобів. Фітозасоби одержують із лікарської рослинної сировини, склад і властивості якої можуть суттєво змінюватися під впливом різноманітних факторів, що підтверджено багатьма науковими дослідженнями. Інформація про склад і вміст біологічно активних речовин у лікарських рослинах, одержана за допомогою сучасних методів дослідження, дає основу для стандартизації, а також можливість виготовлення рослинних лікарських засобів, що відповідають вимогам нормативної документації.

Під час виготовлення водних екстрактів із лікарської рослинної сировини в умовах аптеки гарантією якості є обов'язкове використання тільки фармакопейної сировини й чітке дотримання технологічних параметрів виготовлення.

Отже, розроблений проєкт загальної статті ДФУ «Екстракти водні, виготовлені в аптеках» містить класифікацію водних екстрактів із лікарської рослинної сировини, їх визначення, технологію виготовлення. Додатком до загальної статті є таблиця, в якій наведені основні види лікарської рослинної сировини, що застосовуються в медичній практиці, лікарські форми, умови їх виготовлення, дози й умови застосування під час лікування різних захворювань.

Література

1. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV-е изд. Москва, 2018. Т. II. С. 1815-3262.
2. Государственная фармакопея СССР XI изд. Вып. 1. Общие методы анализа. Москва : Медицина, 1987. 334 с.
3. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1126 с.

4. Фармацевтична енциклопедія. Настої і відвари [Електронний ресурс]. Режим доступу вільний: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1184/nastoi-ta-vidvari>.

5. Wässrige Drogenauszüge. Deutscher Arzneimittel-Codex. Ergänzungsbuch zum Arzneibuch, Band 1, Herausgegeben von der ABDA – Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände. Bearbeitet von der Kommission Deutscher Arzneimittel-Codex. Stand: 1. November 2011. Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag GmbH, Eschborn Deutscher Apotheker-Verlag, Stuttgart.

ДЕРЖАВНА ФАРМАКОПЕЯ УКРАЇНИ В ОСВІТНЬОМУ ПРОЦЕСІ ФАХОВОГО КОЛЕДЖУ НАЦІОНАЛЬНОГО ФАРМАЦЕВТИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ

Тіна Прокопенко, Інна Кійко

Фаховий коледж Національного фармацевтичного університету, м. Харків
college@nuph.edu.ua

Підготовка сучасних фахівців фармації неможлива без використання досягнень науки й практики. Створення Державної Фармакопеї України, її гармонізація з Європейською Фармакопеею, видання ДФУ 2.0 підтверджують високий рівень розвитку фармації в нашій державі.

Фаховий коледж Національного фармацевтичного університету проводить підготовку молодших спеціалістів, фахових молодших бакалаврів, молодших бакалаврів, бакалаврів за освітніми програмами «Фармація», «Аналітичний контроль якості хімічних лікарських сполук», «Виробництво фармацевтичних препаратів» спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація». Якісна підготовка випускників коледжу базується на постійному моніторингу ринку праці, співпраці з фармацевтичними підприємствами щодо змісту освітніх програм, практичної підготовки (зокрема проходження виробничих практик в аптечних установах і на фармацевтичних підприємствах). Під час навчання в коледжі формується фундамент професійної компетентності майбутніх фахівців фармацевтичної галузі.

Державна Фармакопея України — це правовий акт, який містить загальні вимоги до лікарських засобів, фармакопейні статті, а також методики контролю якості лікарських засобів. Її вимоги є обов'язковими під час виробництва, реєстрації, реалізації та контролю якості всіх лікарських засобів на території України.

Використання ДФУ є обов'язковим під час вивчення професійно-орієнтованих дисциплін у коледжі. Однією з таких дисциплін є фармацевтична хімія, яка є фундаментальною дисципліною для вивчення фармакології (зв'язок «структура — активність», раціональне застосування), технології ліків (раціональна технологія лікарських форм), фармакогнозії (хімічний склад лікарської рослинної сировини), організації та економіки фармації (дотримання вимог керівних нормативних документів, контроль якості лікарських засобів в умовах аптеки, забезпечення умов зберігання, дотримання визначених термінів придатності лікарських засобів). У змісті навчальної програми цієї дисципліни заплановане вивчення лікарських засобів неорганічної, органічної природи (аліфатичної, ароматичної, гетероциклічної структури), а також природного походження із застосуванням як загальних статей, так і монографій Державної Фармакопеї України другого видання.

Аналіз показав, що для вивчення теоретичного матеріалу дисципліни «Фармацевтична хімія» здобувачі освіти коледжу опрацьовують загальні статті розділу 1 «Загальні зауваження», розділу 2 «Методи аналізу», розділу 4 «Реактиви» і приблизно 20 % монографій, представлених у Державній Фармакопеї України. Опрацювання текстів ДФУ вимагає від студентів знання латинських термінів, реактивів, індикаторів, розуміння сутності хімічних, фізичних, фізико-хімічних процесів, вміння оперувати хімічними величинами, проводити математичні розрахунки.

Повне відтворення фармакопейних методик аналізу в умовах навчальної лабораторії не завжди можливе. У такому разі фармакопейна методика відтворюється частково з урахуванням матеріально-технічного забезпечення освітнього процесу. Лекції-екскурсії в науковій лабораторії Національного фармацевтичного університету, в лабораторії фармацевтичних підприємств міста Харкова, використання відеоматеріалів, які демонструють сучасні методи аналізу, дають можливість здобувачам освіти ознайомитися з фармакопейними методиками аналізу активних фармацевтичних інгредієнтів.

Вивчення фармакогнозії має суттєве значення у фаховій підготовці спеціалістів фармації, тому що велика частина лікарських засобів є препаратами рослинного походження. Навчальна програма дисципліни «Фармакогнозія» охоплює вивчення лікарських рослин і лікарської рослинної сировини. Тому на заняттях із фармакогнозії здобувачі освіти коледжу опрацьовують загальні статті розділу 2.8 «Методи фармакогнозії», загальні монографії «Ефірні олії», «Лікарська рослинна сировина», «Лікарські рослинні збори», «Рослинні жирні олії» та монографії на лікарську рослинну сировину.

Для вибору раціональної технології лікарських форм необхідно враховувати властивості активних фармацевтичних інгредієнтів і допоміжних речовин, що входять до складу лікарської форми. Ці властивості описані у відповідних монографіях Державної Фармакопеї України.

Отже, опрацювання загальних статей і монографій Державної Фармакопеї України на заняттях у коледжі дає можливість здобувачам освіти більш повно засвоїти навчальний матеріал, розвиває дослідницький інтерес, поповнює знання студентів, тренує уміння і навички, які безпосередньо будуть використані в професійній діяльності.

Література

1. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
2. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 722 с.
3. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. 732 с.

ІДЕНТИФІКАЦІЯ ФЕНОЛЬНИХ СПОЛУК ТРАВИ ЕРВИ ШЕРСТИСТОЇ

Вікторія Процька, Ірина Журавель

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

vvprotskaya@gmail.com

Вступ. Ерва шерстиста (*Aerva lanata* L. Juss) здавна використовується в традиційній медицині як протизапальний, діуретичний, літолітичний, антибактеріальний, протидіабетичний, відхаркувальний та антигельмінтний засіб [1]. На фармацевтичному ринку України реалізується ерва шерстистої трава декількох вітчизняних виробників. Водночас досі в Україні ерва шерстиста є нефармакопейною рослиною. Якісний склад БАР цієї сировини регламентується застарілою ТФС 42-2850-92 методом ТШХ за кількістю зон флавоноїдів без їх ідентифікації. Тому актуальним завданням є поглиблене фармакогностичне дослідження цієї ЛРС і розробка критеріїв її стандартизації.

Метою роботи було дослідження якісного складу фенольних сполук трави ерви шерстистої.

Матеріали й методи. Для аналізу використовували 7 серій ерви шерстистої трави вітчизняних виробників — ТОВ «Ключі здоров'я» (серії 250123 й 160323), ПрАТ «Ліктрави» (серії 41020, 51220, 20320 й 10421), ПрАТ «Фармацевтична фабрика “Віола”» (серія 010123), які були придбані в аптеках м. Харкова. Дослідження якісного складу фенольних сполук у траві ерви шерстистої проводили методом ТШХ за уніфікованою методикою ДФУ, яка викладена в монографії «Кульбаби лікарської трава з кореннями». Хроматографування проводили в рухомій фазі *мурашина кислота безводна Р – вода Р – етилацетат Р (2.5:3:12)* порівнюючи з *ФСЗ ДФУ* гідроксикоричних кислот і флавоноїдів. На хроматограмах випробовуваного розчину гідроксикоричні кислоти ідентифікували за блакитною та фіолетовою флуоресценцією, флавоноїди — за жовтою, жовто-коричневою, жовто-зеленою та оранжевою флуоресценцією зон, яка посилювалась після обробки хроматограм 10 г/л *дифенілборної кислоти аміноетилового ефіру Р у метанолі Р*.

Результати. За результатами аналізу в траві ерви шерстистої усіх досліджуваних серій ідентифіковано гідроксикоричні кофейну, ферулову, р-кумарову й хлорогенову кислоти. Серед флавоноїдів в усіх зразках виявлено рутин, кверцетин, кемпферол, ізорамнетин, апігенін й апігенін-7 глюкозид.

Висновки. Одержані результати якісного аналізу фенольних сполук ерви шерстистої трави будуть використані для розробки методів контролю якості зазначеного виду сировини.

Література

1. Pharmaceutical, Ethnopharmacological, Phytochemical and Synthetic Importance of Genus *Aerva*: A Review / S. Musaddiq, K. Mustafa, S. Ahmad, S. Aslam et al. *Natural Product Communications*. 2018. Vol. 13 (3). P. 375-385.

ОЦІНКА КІСТКОВОГО МЕТАБОЛІЗМУ ЗА ДОКЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАНЬ ОСТЕОЗАМІЩЕННЯ ГІДРОКСИАПАТИТНОЮ КЕРАМІКОЮ ТА ЗБАГАЧЕНИМ ТРОМБОЦИТАМИ ФІБРИНОМ

Михайло Рубленко, Світлана Шевченко, Сергій Рубленко

Білоцерківський національний аграрний університет, м. Біла Церква

svitlana.shevchenko@btsau.edu.ua

Вступ. Переломи зі значними дефектами кісткової тканини або великою кількістю уламків потребують комплексного лікування [1]. Для цього пропонуються нові технології, що поєднують остеоіндуктивні й остеокондуктивні властивості різноманітних матеріалів для остеозаміщення. Так, аутофібрин, збагачений тромбоцитами (PRF), захоплює тромбоцити, які продукують низку факторів росту з α -гранул протягом певного часу [2]. Можливе поєднання аутофібрину з гідроксиапатитною керамікою для заповнення кісткових дефектів й ініціації репаративних процесів [3].

Мета. Оцінити кістковий метаболізм за біохімічними маркерами в умовах доклінічних випробувань остеозаміщення гранулами гідроксиапатиту з β -трикальційфосфатом (HA/ β -TCP-700) й аутологічним фібрином, збагаченим тромбоцитами.

Матеріали й методи. Згідно з біоетичною експертизою (протокол № 1 від 23 січня 2019 р.) після використання ацепромазинтіопенталової загальної анестезії та місцево 0.5% лідокаїну моделювали дефекти в губчастій та компактній кістковій тканині кролів. Їх заповнювали в контрольній групі PRF, а в дослідній — PRF+HA/ β -TCP-700. Біохімічні дослідження крові проводили на 3, 7, 14, 21 і 42-у добу репаративного остеогенезу з визначенням маркерів кісткового метаболізму — кісткового ізоферменту лужної (КЛФ) і тартратрезистентної кислої фосфатази (Тркф).

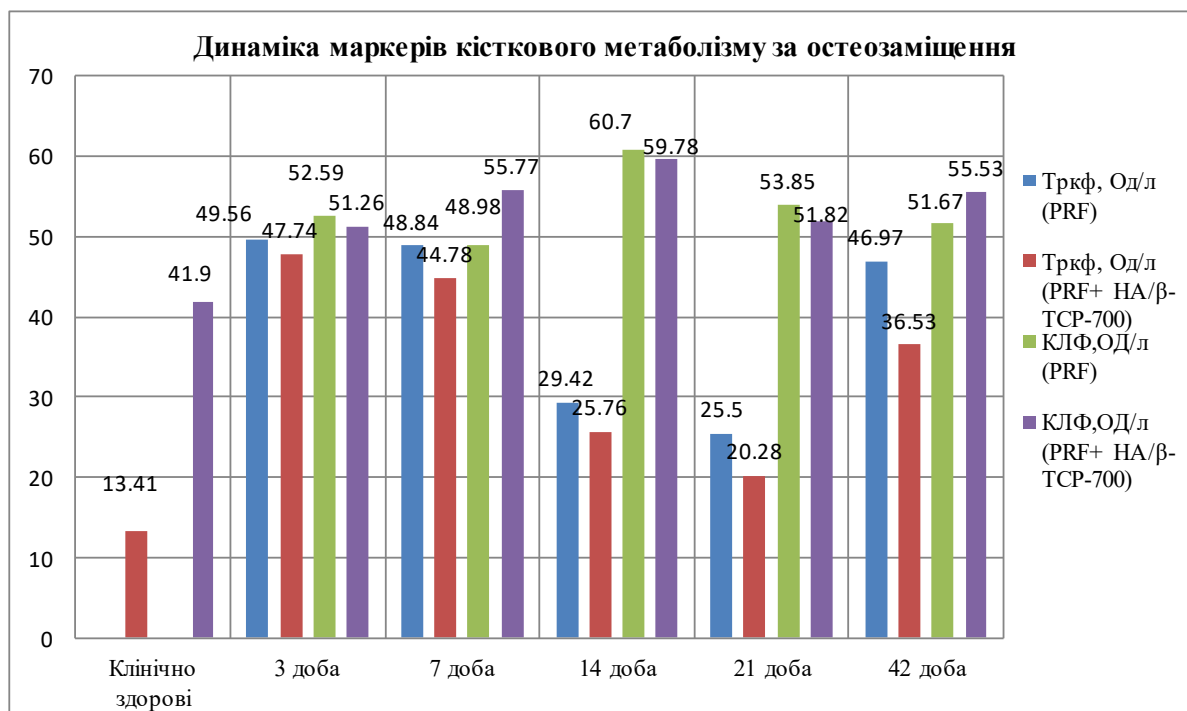
Результати. У контрольній групі рівень кісткового ізоферменту лужної фосфатази, що відображає ступінь остеобластичної активності, зростав починаючи з 3-ї до 14-ї доби, після чого помічали його динамічне зниження (Рис. 1).

Водночас у дослідній групі він спочатку також досягав піку в ці самі терміни, а після незначно знижувався на 21-у добу й далі знову підвищувався. Достовірну різницю ($P < 0.001$) помічали на 7-у добу між групами й порівнюючи з показниками клінічно здорових кролів. Руйнування кісткової тканини слугує поштовхом для активації та зростання числа остеобластів у зоні сформованого дефекту, що зумовлює елімінацію ферменту в кровоносне русло.

У контрольній і дослідній групі підвищення рівня тартратрезистентної кислої фосфатази характеризувалося двома піками — на 3-ю та 42-у добу. Достовірну різницю між групами ($P < 0.001$) помічали на 7, 21 й 42-у добу. Підвищення активності цього маркера свідчить про посилення функціональної активності остеокластів, оскільки цей фермент синтезується під час формування кайми базального полюса відповідних клітин. Двофазне збільшення концентрації тартратрезистентної кислої фосфатази зумовлене виникненням у першу фазу запально-резорбтивних процесів, а в другу — ремоделюванням.

Висновки. Остеозаміщення кісткових дефектів гранулами гідроксиапатиту з β -трикальційфосфатом у комбінації з аутофібрином, збагаченим тромбоцитами, сприяє більш динамічному перебігу репаративного остеогенезу. Результати біохімічного дослідження можуть бути прогностичними критеріями репаративного остеогенезу й використовуватися для аналізу загоєння перелому в доклінічних дослідженнях.

Рисунок 1



Динаміка маркерів кісткового метаболізму за остеозаміщення аутологічним фібрином, збагаченим тромбоцитами, і його поєднанням з гранулами гідроксиапатиту з β-трикальційфосфатом (HA/β-TCP-700)

Література

1. A review of biomaterials in bone defect healing, remaining shortcomings and future opportunities for bone tissue engineering / T. Winkler et al. Bone Joint Res. 2018. Vol. 7. №. 3. P. 232-243.
2. Augmentation of Tendon Graft-Bone Tunnel Interface Healing by Use of Bioactive Platelet-Rich Fibrin Scaffolds / C. C. Wong et al. Am. J. Sports Med. 2020. 48. № 6. P. 1379-1388. DOI 10.1177/0363546520908849.
3. Effect of implants of hydroxyapatite with tricalcium phosphates alloyed with Si on histomorphological and biochemical parameters in cases of bone defects of rabbits / V. O. Chemerovskiy et al. Regulatory Mechanisms in Biosystems. 2021. Vol. 12 (2). P. 281–288. DOI: 10.15421/022137.

ЗАГОЄННЯ КІСТКОВИХ ДЕФЕКТІВ У КРОЛІВ У ВИПАДКУ КОМБІНОВАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ГІДРОКСИПАТИТНОЇ КРЕМНІЙЛЕГОВАНОЇ КЕРАМІКИ ТА АУТОЛОГІЧНОГО ТРОМБОЦИТАРНОГО ФІБРИНУ

*Михайло Рубленко¹, Володимир Андрієць¹, Світлана Шевченко¹,
Наталія Ульянович², Сергій Фірстов², Володимир Коломієць²*

¹ Білоцерківський національний аграрний університет, м. Біла Церква

² Інститут проблем матеріалознавства ім. І. М. Францевича, м. Київ
rublenkomv@gmail.com

Заміщення кісткових дефектів залишається актуальним питанням впродовж останніх десятиліть. У зв'язку з особливостями репаративних процесів, які в кістковій тканині вирізняються значно довшим фізіологічним терміном їх перебігу, характером живлення, регуляції та участі біомеханічного компонента, продовжуються наукові пошуки в частині як заміщення дефектів, так і методів регулювання та стимулювання кісткової регенерації. Масштаб наукових досліджень у напрямі заміщення кісткових дефектів дійсно вражає як численністю робіт, так і різноманітністю матеріалів, якими пропонується заміщувати кісткові дефекти. Водночас найбільш поширеною як у науці, так і в клінічній практиці залишається група синтетичних гідроксиапатитів у різних варіаціях як фазового складу, так і технологій їх виготовлення [1–3]. Заразом у науковому інформполі існує багато повідомлень щодо методів стимуляції кісткової регенерації у вигляді локальних факторів, таких як мезенхімальні клітини, кісткові морфогенетичні білки, аутологічні фібринові згустки, так і системних факторів — таких як гормон росту, паратиреоїдний гормон та ін. [4, 5].

Раніше нами проводилися дослідження [6] кісткової регенерації в кролів у разі заміщення дефекту кісток гідроксиапатитом, легованим кремнієм. Наразі ж **метою** нашої роботи є вивчення динаміки кісткової регенерації в кролів у разі заміщення кісткових дефектів комбінацією гідроксиапатиту, легованого кремнієм (ГТлК), з аутологічним тромбоцитарним фібриновим гелем.

Матеріал й методи. В експерименті використовували кролів породи Новозеландська біла віком 2 міс і середньою вагою 2.5 кг. Кролі утримувалися у віварії університету в індивідуальних клітках у кімнатах із примусовою вентиляцією та комбінованим освітленням, щоденним прибиранням відповідно до санітарно-гігієнічних вимог параметрів мікроклімату й умов утримання цього виду тварин. Годівля забезпечувалася комбікормом для кролів комерційного виробництва згідно з його настановою. Тварини мали постійний та необмежений доступ до води.

Усі процедури виконувалися під загальною анестезією в комбінації з епідуральним знеболюванням із дотримання правил асептики й антисептики. Доступ проводили з латеральної поверхні дистального епіфіза стегнової кістки. Моделювання кісткового дефекту виконували свердлом із діаметром 3 мм. Після формування дефекту його заповнювали імплантатами у вигляді гранул кераміки, легованої кремнієм, яка складалася з 80 % гідроксиапатиту й 20 % β -трикальційфосфату. Тваринам дослідної групи ($n = 20$) у дефекти вкладали попередньо підготовлені гелеподібні гідроксиапатитфібринові імплантати. Кролям контрольної групи ($n = 20$) дефекти заміщували тими самими гранулами гідроксиапатиту як самостійним компонентом, без фібринового гелю. Після завершення основної технологічної частини рани зашивали вузловими швами із синтетичного шовного матеріалу.

Методика отримання і внесення тромбоцитарного фібринового гелю полягає у відборі цільної венозної крові від пацієнта й негайному її центрифугуванні протягом 2–3 хв з подальшим відбором надосадової рідкої частини з тромбоцитами ще до початку полімеризації фібринового згустку й введенням цієї фракції в стерильну пробірку з гранулами гідроксиапатиту. Через декілька хвилин фібрин полімеризувався з утворенням тромбоцитарного фібринового згустку, в який були поміщені гранули гідроксиапатитної кераміки.

Тварин виводили з експерименту через евтаназію, індукцією загальної анестезії та подальшим введенням міорелаксанту на 30, 60, 90 й 180-у добу експерименту. Проводили клінічний огляд, рентгенологічні, макроморфологічні, гістологічні дослідження.

Результати. На перший термін дослідження (30-а доба) різниці між досліджуваними групами не знайдено. Імплантований композит на рентгензнімках візуалізувався як ділянки з підвищеною рентгенщільністю в межах кісткового дефекту. На макропрепаратах ця ділянка була покрита новосформованою кісткою у вигляді реакції з боку періосту. Гістологічно структура гранул керамічного композита виглядала як дрібнозерниста однорідна маса, без ознак деструкції. Порожнини між гранулами кераміки були заповнені скупченням стовбурових і напівстовбурових остеогенних клітин, остеобластів, колагенових волокон, кровоносних судин. А в окремих ділянках вже помічалися острівці остеоїду (початковий етап другої стадії репаративної регенерації кістки). На поверхні гранул кераміки сформовані смужки кісткової речовини (грубоволокниста кісткова тканина або первинна губчаста кістка). В окремих ділянках спостерігалось формування пластинчастої кісткової тканини (вторинна губчаста кістка).

На 60-у добу досліджень рентгенологічно виявляли наявність імплантованого композита у вигляді ділянки з підвищеною рентгенщільністю, яка так само не відрізнялася між групами. На макропрепаратах зовнішня картина мала також подібний вигляд у формі періостальних кісткових розростань, а в деяких випадках були вкриті масивними нашаруваннями гіалінового хряща. Водночас гістологічні дослідження в цей період вже показали деякі відмінності між групами. Так, структура регенерату у тварин дослідної групи була представлена у вигляді балок грубоволокнистої та пластинчастої кісткової тканини. У тварин контрольної групи мікроструктура регенерату була представлена балками лише грубоволокнистої кісткової тканини, яка формувала окремі вічка, заповнені волокнистою сполучною тканиною, що характерно для третьої стадії репаративної регенерації з формуванням слабо мінералізованої ретикулофіброзної кістки.

На 90-у добу на рентгензнімках імплантат все ще добре візуалізувався в обох групах тварин, що свідчить про низькі резорбувальні його властивості. На макропрепаратах ділянки імплантування мали ознаки ремоделювання новоутвореної періостальної кістки й візуально між собою не відрізнялися. Різницю між групами знову ж таки знайшли під час гістологічного дослідження. Зокрема, кісткові регенерати в дослідній групі були представлені кістковими балками, в яких переважала пластинчаста кісткова тканина (біля 70 %). Помічалось вrostання кісткової тканини не тільки в поверхневі, а й у середні шари композита (перехідний етап від 3-ї до 4-ї стадії репаративної регенерації) з переважанням пластинчастої кісткової тканини — більш зрілої. Водночас у контрольних тварин губчаста кісткова речовина була представлена балками з незначним переважанням грубоволокнистої кісткової тканини. Новоутворена кісткова тканина інтегрувалася в поверхневі шари композита. Процес остеогістогенезу губчастої кісткової речовини відповідав перехідному етапу від 3-ї до 4-ї стадії репаративної регенерації на початкових його стадіях.

Через 180 днів після імплантування на рентгенограмах все ще виявляли рентген-тіні гідроксиапатитної кераміки в обох групах тварин. На макропрепаратах ділянки імплантування мали також подібну сформовану кісткову тканину із світлими вкрапленнями гранул, які мали вигляд поміщених в кістку білих острівців. Гістологічно в дослідній групі тварин ретикулофіброзну тканину знаходили тільки в середині конгломератів композита, переважно в глибоких шарах. Губчаста кісткова речовина була повністю побудована з балок пластинчастої кісткової тканини, що вказує на завершений четвертий етап репаративної регенерації кістки. У контрольних тварин констатували вrostання грубоволокнистої кісткової тканини в поверхневій й середній шари композита. Губчаста кісткова речовина була представлена балками грубоволокнистої та пластинчастої кісткової тканини з переважанням останньої, а процеси репаративної регенерації були характерні як перехідним етапам 3–4 стадії, так і фінішним процесам формування в різних шарах кісткового регенерату.

Висновки. Заміщення кісткових дефектів гранулами гідроксиапатитної кераміки в комбінації з аутологічним тромбоцитарним фібрином фізично герметизує мікроструктури, що входять до складу зони пошкодження, забезпечує формування монолітного природного фібринотромбоцитарного оцтову та регенеративну матрицю для майбутніх процесів кісткової репарації. Така композиція сприяє більш ранній активації процесів остеогенезу, а наявність тромбоцитарних факторів росту забезпечує посилені процеси кісткової регенерації, на що вказує різна гістологічна картина починаючи з 60-ї доби досліджень і майже завершені процеси регенерації вже на 90-у добу досліджень у дослідних тварин.

Література

1. Kattimani V. S., Kondaka S., Lingamaneni K. P. Hydroxyapatite – Past, Present, and Future in Bone Regeneration. *Bone and Tissue Regeneration Insights*. 2016. Vol. 7, P. 9-19. DOI: 10.4137/BTRI.S36138.
2. Ramesh N., Moratti S. C., Dias G. J. Hydroxyapatite-polymer biocomposites for bone regeneration: A review of current trends. *J. Biomed. Mater. Res. Part B*. 2015:00B:000–000. DOI: 10.1002/jbm.b.33950.
3. Florea D. A., Chircov C., Grumezescu A. M. Hydroxyapatite Particles – Directing the Cellular Activity in Bone Regeneration Processes. *An Up-To-Date Review Appl. Sci*. 2020. 10, 3483. DOI: 10.3390/app10103483.
4. Bone regeneration: current concepts and future directions / Dimitriou R., Jones E., McGonagle D. et al. *BMC Med*. 2011. Vol. 9. № 66. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-66>.
5. Franceschi R. T. Biological Approaches to Bone Regeneration by Gene Therapy. *Journal of Dental Research*. 2005. Vol. 84, Is. 12. P. 1093-1103. <https://doi.org/10.1177/154405910508401204>.
6. Оцінка osteointegraційних і osteoіндуктивних властивостей кераміки, легованої кремнієм, за модельних переломів стегнової кістки у кролів / Рубленко М. В., Чемеровський В. О., Власенко В. М., Ульянович Н. В. *Науковий вісник ветеринарної медицини*. 2018. Вип. 2. С. 44-53.

АНТИГЕЛЬМІНТИКИ ГРУПИ МАКРОЛІДІВ У ВЕТЕРИНАРНІЙ МЕДИЦИНІ

*Сергій Рубленко, Наталія Авраменко, Наталія Козій, Анатолій Антіпов,
Раїса Шаганенко, Володимир Шаганенко*

Білоцерківський національний аграрний університет, м. Біла Церква
parazutologiya@ukr.net

У ветеринарній практиці широко застосовуються препарати групи макроциклічних лактонів. Вони виробляються грибами роду *Streptomyces avermiticis* і мають широкий спектр дії на нематод, вошей, збудників саркоптоїдозів й інших ектопаразитів [1–4]. Особливістю прояву цих препаратів є те, що одноразове застосування здатне звільнити тварину від більшості екто- й ендopаразитів, за винятком цестод і трематод. Відмінність макролідів полягає в їх ефективності в низьких дозах — 0.2–0.3 мг/кг. Механізм дії авермектинів вивчений достатньо й базується на посиленні виділення і зв'язування ГААМ (гамма-аміномасляної кислоти), яка бере участь в передачі імпульсів у нервово-м'язових синапсах. У м'ясоїдних ГААМ виконує функцію гальмівного нейромедіатора центральної нервової системи. У цього виду тварин недостатня проникність гематоенцефалічного бар'єра щодо цієї сполуки, тому її концентрація в нервовій системі є недостатньою для виявлення прояву будь-якого ефекту. З огляду на це, застосування цих антигельмінтиків м'ясоїдним потребує обережності. У трематод і цестод ГААМ не є нейромедіатором, тому на представників цих груп паразитів авермектини не діють. До макроциклічних лактонів у паразитів поступово виробляється резистентність, що найбільш чітко виражено на прикладі кліщів роду *Demodex* [2, 5, 6].

На пострадянській території, зокрема в Україні, використовують такі препарати групи макроциклічних лактонів, як івермектини, моксидектини, абамектини й дорамектини. Найменшу гостру токсичність під час введення всередину лабораторним тваринам мають дорамектини. Другими за токсичністю вважаються івермектини. Активні препарати цієї групи це: «Івомек 1%», «Івомек плюс 1%», «Івомек 0.5% пурон», «Івомек 0.5% префікс», «Івермеквет 1%», «Дуотин», «Аймек», «Пандекс», «Біомектин», «Дектомакс», «Аверсект-2», «Універм 0.2% префікс», «Мазь аверсектинова», «Гіподектин-н», «Рустмектин», «Моксидектин», «Бровермектин», «Нововерм», «Івермін» тощо. Усі ці препарати виготовляють і впроваджують у ветеринарну практику різні зарубіжні й вітчизняні фармацевтичні фірми [2, 3, 7].

Мета. Дослідження ефективності «Івермеквету» в конкретному господарстві.

Авторами розглянута дія івермектину 1% у формі «Івермеквету» за нематодозної інвазії свиней в умовах ТОВ ІПП «Кронос-Агро» Жовтневого району Миколаївської області.

Матеріали й методи. Здійснювали комплексну діагностику з урахуванням епізоотологічних, клінічних і лабораторних даних.

Епізоотологічні показники охоплюють питання поширення захворювання на цій території. Клінічна діагностика гельмінтозів у тварин практично можлива не завжди, враховуючи подібну симптоматику різних захворювань. Крім того, специфічні ознаки можуть бути симптомами й у разі непаразитарних захворювань. Тому діагностика гельмінтозів проводиться переважно специфічними методами лабораторного аналізу.

Для визначення гельмінтологічної ситуації в ТОВ ІПП «Кронос-Агро» застосовували загальноприйняті методи неповних гельмінтологічних розтинів і комбінований метод

Фюллеборна, стандартизований Котельніковим — Хреновим, який базується на використанні насиченого розчину аміачної селітри.

Результати. Для встановлення ефективності препарату виділили 20 поросят — аналогів 2–4-місячного віку, які відставали в рості, розвитку й мали інші клінічні ознаки кишкових нематодозів. Їх розділили на 2 групи, по 10 голів у кожній, і розмістили в окремих клітках. Після індивідуального гельмінтоовоскопічного дослідження тварин було виявлено 100 % їх ураження аскарисами й трихурисами. Поросятам першої групи одноразово індивідуально підшкірно вводили антигельмінтик івермектин 1% в формі «Івермеквету» в дозі 1 мл на 33 кг маси тіла (відповідно до інструкції). Друга група була контролем, тварини не отримували лікування й були в однакових умовах годівлі й утримання з поросятами дослідної групи.

За тваринами спостерігали протягом 30 діб, щоденно проводячи клінічні дослідження за загально прийнятою методикою. Копрологічні дослідження на виявлення яєць гельмінтів здійснювали на 5, 10 та 30-у добу.

Вже на п'ятий день значно знизилась інвазованість поросят кишковими нематодами. Так, екстенсефективність (ЕЕ) антигельмінтику щодо аскарозної інвазії дорівнювала 80 % за інтенсефективності (ІІ) 79.8 %. Відповідні показники за трихурозу були дещо меншими й дорівнювали 60 % і 58.7 %.

На десятий день досліджень антигельмінтна активність «Івермеквету» була вищою. Водночас тварини повністю звільнились від аскарисів, ЕЕ та ІЕ препарату за такої умови дорівнювала 100 %, разом вони значно оздоровились від трихурисів за ЕЕ 80 % та ІЕ 79.7 %. Тенденція до оздоровлення поросят від кишкових нематодозів зберігалась протягом місяця.

У контрольній групі поросят у цей період визначались незначні коливання екстенсивності та інтенсивності інвазії, які залишились на високому рівні. Тварини мали прояви клінічних ознак кишкових нематодозів, були пригніченими, погано споживали корм. У них спостерігали відхилення від нормальних показників температури, частоти дихання та серцебиття. По закінченні експерименту їх оздоровили введенням «Івермеквету» у наведеній вище дозі.

Висновок. Івермектин 1% у формі «Івермеквету» виявив високу екстенс- й інтенсефективність за використання в дозі 1 мл на 33 кг маси тіла. Одужання поросят супроводжувалось відновленням загального стану й збільшенням маси тіла. У подальшому планується вивчення дії препарату залежно від виду й віку тварин.

Література

1. Феценко Д. Особливості епізоотології, патогенезу та терапії змішаної нематодозної інвазії свиней. *Вет. медицина України*. 2008. № 4. С. 18–20.
2. Safety and clinical Efficacy of ivermectin, a novel antiparasitic 16-membered macrocyclic lactone antibiotics / C. Fei et al. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2018 May 30; 117:154-160. DOI: 10.1016/j.ejps.2018.02.010. Epub 2018 Feb 7. PMID: 29427703.
3. Macrocyclic lactone resistance in *Dirofilaria immitis*: Failure of heartworm preventives and investigation of genetic markers for resistance / C. Bourguinat et al. *Vet. Parasitol.* 2015 Jun. 15;210(3-4):167-78. DOI: 10.1016/j.vetpar.2015.04.002. Epub 2015 Apr 13. PMID: 25936435.

4. Поширення, вікова динаміка змішаних кишкових нематодозів свиней та ефективність Івермеквету 1 % ін'єкційного розчину / А. А. Антіпов та ін. Наук. вісник вет. медицини: зб-к наук. праць. Біла Церква : БНАУ, 2012. Вип. 9 (92). С. 5–8.

5. Галат В. Ф., Мельничук В. В. Усовершенствование методов копроовоскопической диагностики трихоцефалеза свиней. *Ученые записки учреждения образования «Витебская ордена «Знак почета» государственная академия ветеринарной медицины»*. Витебск, 2015. Т. 51, Вып. 1. Ч. 1. С. 185-188.

6. Порівняльна ефективність препаратів за аскарозно-трихуринозної інвазії / А. А. Антіпов та ін. Матеріали XXIII Международной научно-практической конференции «Theory, practice and science», 27–30 апреля 2021, Токио, Япония. С. 480–485.

7. Merola V. M., Eubig P. A. Toxicology of Avermectins and Milbemycins (Macrocyclic Lactones) and the Role of P-Glycoprotein in Dogs and Cats. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 2018 Nov.; 48(6):991-1012. DOI: 10.1016/j.cvsm. 2018.07.002. Epub 2018 Aug 21. PMID: 30139545.

ОЦІНКА СХЕМ АНЕСТЕЗІЇ З ВИКОРИСТАННЯМ «МЕЛВЕТУ» У СОБАК

Сергій Рубленко, Андрій Яремчук

Білоцерківський національний аграрний університет, м. Біла Церква
rubs@ukr.net, a.yaremchuk@ukr.net

Вступ. Для ефективної анестезії в дрібних тварин використовується доволі обмежений перелік препаратів і їх комбінацій. Для зниження токсичності й попередження небажаних наслідків дії за одночасного збереження достатньо високого рівня знеболювання лікарі використовують знижені дози основного діючого наркотичного агента в комбінації з різними нейротропними й нестероїдними протизапальними препаратами [1]. Застосування багатокомпонентної анестезії, коли належний рівень знеболювання і пригнічення свідомості досягається потенціюванням різними фармакологічними препаратами, є достатньо сучасним й актуальним напрямом у гуманній та ветеринарній анестезіології [2].

Недоступність для широкого загалу лікарів ряду засобів для анестезії спонукає до пошуку нових схем і комбінацій, які б забезпечували якісне знеболювання у тварин. У деяких випадках альтернативою опіоїдним анальгетикам можуть бути нестероїдні протизапальні засоби, які інгібують синтез циклооксигенази, простагландинів і подібних їм речовин.

Одним із таких препаратів є «Мелвет», ефективність якого в схемах анестезії не вивчалася та потребує подальшого клінічного вивчення та практичного обґрунтування.

Нині актуальним лишається питання, як буде діяти та чи інша комбінація препаратів для анестезії, що, безумовно, цікавить фахівців ветеринарної медицини. Адже одні з препаратів, що застосовуються, мають одні властивості впливу на організм тварини (гіпотензія, гіпоксія, гіпотермія і т. д.), а інші можуть бути антагоністами або ж посилювати дію перших [3]. На жаль, досліджень комбінованого впливу, а саме схем анестезії, на організм тварини в разі тієї чи іншої патології у вітчизняній літературі немає, а в закордонній такі дослідження поодинокі.

Мета. Дати клінічну характеристику й вивчити стан гемодинаміки за різних схем анестезії за оперативного втручання в собак із використанням препарату «Мелвет».

Матеріал й методи. Дослідження виконували на собаках віком від 2 до 10 років (64 гол.), проводячи абдомінальні оперативні втручання. Усі тварини, залежно від схеми анестезії, були розподілені на чотири групи, по 16 голів у кожній.

У першій та другій групах для премедикації за 15 хв до ін'єкції основного анестетика внутрішньом'язово вводили 1% розчин ацепромазину в дозі 0.5-1 мг/кг маси тіла. Тваринам 3-ї і 4-ї груп за 30 хв до ін'єкції основного анестетика підшкірно вводили 2% розчин ксилазину в дозі 2 мг/кг маси тіла. Після премедикації тваринам 2-ї та 4-ї груп застосовували «Мелвет» в дозі 0.2 мл/кг.

Тваринам 1-ї та 2-ї груп за 5 хв до оперативного втручання внутрішньовенно вводили 1% розчин пропофолу в дозі 7 мг/кг маси тіла. За потреби подовження анестезії внутрішньовенно вводили повторно пропофол у дозі 3.5 мг/кг. У 3-й та 4-й групі безпосередньо перед оперативним втручанням застосовували внутрішньовенно повільно 5% розчин тіопенталу натрію в дозі 10 мг/кг маси тіла. За потреби подовження анестезії внутрішньовенно вводили повторно тіопентал натрію в дозі 5 мг/кг.

Під час проведення досліджень реєстрували: початок анестезії, тривалість анестезії, відновлення після анестезії, вплив на серцево-судинну систему (ССС), систему дихання та анальгетичний ефект.

У тварин на етапах — до анестезії, під час анестезії, найбільш травматичні моменти, після анестезії — визначали частоту серцевих скорочень (ЧСС) і показники артеріального тиску (АТ) — систолічний, діастолічний та середній, для чого використовували реанімаційно-хірургічний монітор ЮМ-300Р.

Результати. На початку досліджень після застосування відповідних схем загальної анестезії у тварин реєстрували пригнічення центральної нервової системи, втрату свідомості, розслаблення скелетних м'язів й аналгезію. Слід зазначити, що за часом початок анестезії відрізнявся залежно від схеми анестезії в тій чи іншій групі тварин. Так, у третій та четвертій групі собак для досягнення анестезувального ефекту потрібно було відповідно (0.56 ± 0.06) хв і (0.49 ± 0.12) хв після введення основного анестетика, тоді як у першій та другій групі, де застосовували пропофол, — вдвічі більше часу.

Швидкий початок анестезії в третій та четвертій групах ми пов'язуємо з присутністю тіопенталу натрію, який викликає анестезію «на кінчику голки».

Тривалість анестезії була найдовшою в третій та четвертій групах тварин і знаходилася в межах 23 хв. Менш тривалою виявилася анестезія в першій групі собак, де застосовували ацепромазинпропофолову комбінацію, — вона становила (11.1 ± 0.53) хв. Включення до схеми анестезії «Мелвету» подовжувало її тривалість у другій групі до (12.3 ± 0.55) хв, однак це подовження не було достовірним.

Однією з умов досягнення адекватної анестезії є аналгезія. Так, повна аналгезія досягалася лише під час застосування ацепромазинпропофолової анестезії з «Мелветом», тоді як у третій та четвертій групі тварин, де застосовували ксилазин з тіопенталом натрію і «Мелветом», вона була недостатньою. У першій групі тварин аналгезія була виразною, проте у випадках найбільшої больової стимуляції під час оперативного втручання вона виявилася недостатньою.

Вплив на серцево-судинну систему характеризувався короткочасною стимулювальною дією з подальшим пригніченням за рахунок дії пропофолу. У третій та четвертій групі

помічали значне пригнічення ССС, що характеризувалося брадикардією та зниженням артеріального тиску й, вірогідно, пов'язано з депресивним впливом ксилазину в тіопенталі натрію. Важливим моментом у післяопераційний період є відновлення функцій центральної нервової системи й усього організму. За проведеними нами дослідженнями виявилось, що період відновлення після анестезії найкоротшим був у групі тварин, де застосовували ацепромазинпропофолову анестезію з «Мелветом», — (16.2 ± 3.31) хв. Найбільш тривалим період відновлення виявився в групах, де застосовували ксилазин + тіопентал натрію, він тривав у 3 рази довше, ніж у першій та другій групах.

Отже, за проведеними нами дослідженнями виявилось, що різні схеми анестезії мають деякі особливості впливу на організм в цілому і його системи зокрема. Визначальним у схемах анестезії фактором впливу на організм тварини є дія анестетика, проте включення до схем анестезії «Мелвету» також позитивно впливає на цей процес.

Відомо, що різні препарати для анестезії по-різному впливають на ССС. Проте для практикуючих лікарів важливим моментом є те, як впливають ці препарати на ССС під час застосування їх у схемах анестезії, де поряд із препаратами гіпотензивної дії застосовують препарати з гіпертензивною дією. Водночас потребує клінічного обґрунтування включення до схем анестезії нестероїдних протизапальних засобів. Проведені нами дослідження показали, що така взаємодія має певні особливості. Найбільш небезпечним щодо впливу на ССС є застосування комбінації ксилазину з тіопенталом натрію, де середній АТ знижується значно нижче фізіологічної норми, що слід враховувати в ослаблених й із серцево-судинною недостатністю тварин.

Висновки. 1. Застосування ацепромазинпропофолової схеми анестезії з «Мелветом» дає можливість досягти адекватної анестезії під час абдомінальних операцій у собак. Така анестезія характеризується доброю керованістю, мінімальним негативним впливом на життєво важливі системи організму, адекватною аналгезією та швидким післяопераційним періодом відновлення функцій організму тварини.

2. Включення до схем анестезії препарату «Мелвет» дозволяє покращити аналгетичну дію під час і після операції, зменшити пригнічувальний вплив анестетиків на серцево-судинну й дихальну системи.

У перспективі є вивчення ефективності препарату «Мелвет» у схемах анестезії в різних видів тварин і за різних типів больової чутливості.

Література

1. Grubb T., Lobprise H. Local and regional anaesthesia in dogs and cats: Descriptions of specific local and regional techniques (Part 2). *Veterinary Medicine and Science*. 2020. 6 (2). P. 218-234. DOI: 10.1002/vms3.218.
2. Basbaum A. I., Bautista D. M., Scherrer G., Julius D. Cellular and Molecular Mechanisms of Pain. *Cell*. 2009. 139 (2). P. 267-284. DOI: 10.1016/j.cell.2009.09.028.
3. Tomsic K., Rakinic K., Sokolov C., Seliskar A. A survey study on the recognition and treatment of pain in dogs and cats by Slovenian veterinarians. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 2021. 48 (3). P. 334-343. DOI:10.1016/j.vaa.2020.11.007.

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ СЕРЦЕВИХ ГЛІКОЗИДІВ МЕТОДОМ СПЕКТРОФОТОМЕТРІЇ В СИРОВИНІ КОНВАЛІЇ ТРАВА

Олена Сабельнікова, Тетяна Юрченко, Еліна Котова, Андрій Котов

Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», м. Харків
alenasabelnikova2017@gmail.com

Вступ. У фармації широко використовують препарати рослинного походження, що мають унікальні властивості біологічно активних речовин (БАР) лікарської рослинної сировини (ЛРС). Перспективним є дослідження конвалії (*Convallaria*), рослини з родини конвалієві — *Convallariaceae* [1]. На сьогодні рослину зараховують до родини холодкові (*Asparagaceae*). В Україні найбільш розповсюджений вид к. звичайної (к. травнева) (*c. majalis* L.), яка зростає як дикоросла й декоративна рослина. Для лікування в народній медицині використовують різні органи цієї лікарської рослинної сировини (ЛРС). Препарати к. звичайної використовують для підсилювання серцевих скорочень у разі гострої та хронічної серцевої недостатності, пороків, кардіосклерозу й неврозів серця [2]. Фармакологічна дія ЛРС к. звичайної пов'язана з вмістом БАР, а саме кардіотонічних глікозидів (типу карденолідів) [3]. У листі й траві к. звичайної вміст карденолідів становить 0.14–0.36 %, вміст флавоноїдів — похідних кверцетину, кемпферолу, лютеоліну — 0.3-1.16 %; квітки містять 0.12 % ефірної олії [1].

Методика кількісного визначення серцевих глікозидів к. звичайної описана в таких фармакопеях: Державна фармакопея Російської Федерації XIV вид. (ГФ РФ XIV) [4], де випробування проводять біологічним методом аналізу, і в French Homeopathic Pharmacopoeia (FNPh) [5] на настойку к. звичайної, де серцеві глікозиди визначають методом абсорбційної спектрофотометрії (СФ) з використанням СЗ дигітоксину. Монографії на цей вид ЛРС включені також до Державної Фармакопеї України (ДФУ 2.4), де вміст серцевих глікозидів у к. листі й к. траві також визначають біологічним методом із використанням БСП ДФУ конвалії екстракту [6].

У результаті порівняння результатів цих двох методів кількісного визначення виявлені такі невідповідності: деякі зразки сировини к. звичайної за біологічною активністю не відповідали вимогам нормативної документації та водночас кількість серцевих глікозидів, знайдена методом СФ, була досить висока, і навпаки, зразки, що відповідали вимогам до біологічної активності, мали досить низьку кількість серцевих глікозидів за СФ-методикою. З огляду на те, що біологічний метод має досить високу невизначеність аналізу, тривалий у часі, для отримання більш точних результатів вмісту серцевих глікозидів було вирішено продовжити дослідження щодо фізико-хімічних методів їх визначення.

Метою наших досліджень була апробація уніфікованої СФ-методики кількісного визначення серцевих глікозидів у сировині к. звичайної трава для з'ясування питання подальшого введення її до національної монографії ДФУ «Конвалії трава» як методики, альтернативної або додаткової до біологічного методу.

Матеріали й методи. Об'єктом дослідження були разки сировини к. звичайної трава різних виробників України (зразки зареєстровані в ДП «Фармакопейний центр»). Під час апробації методики кількісного визначення СФ-методом за основу була взята уніфікована методика монографії ДФУ 2.0 «Наперстянки листя», в якій у сировині визначається вміст серцевих глікозидів у перерахунку на дигітоксин.

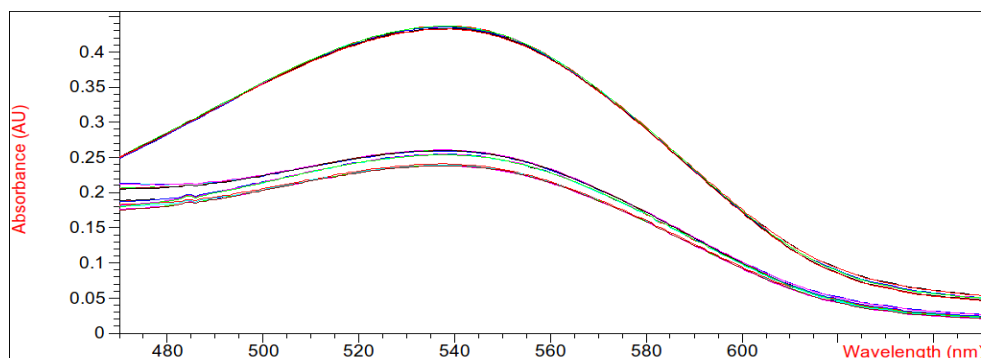
Результати й обговорення. У результаті апробації цієї методики було виявлено декілька аналітичних неточностей. По-перше, під час приготування випробовуваного розчину використовується неточний з аналітичного погляду прийом: готують витяг із сировини не в мірній колбі; з отриманого фільтрату використовують аліквоту 50 мл, притому що загальний об'єм фільтрату становить у сумі 62.5 мл і в розрахунковій формулі це не враховується. По-друге, у методиці вказано, що оптичну густину міряють протягом 12 хв до досягнення максимуму, що є досить унікальним. Наші дослідження показали, що на перших 5 хв оптична густина випробовуваного розчину досягає максимуму й далі вона зменшується. Використання дигітоксину як ФСЗ ДФУ для аналізу сировини к. трава не є коректним, тому що основним компонентом серцевих глікозидів для к. звичайної є конвалітоксин, конвалозид та ін. Тому під час проведення випробування використовували ФСЗ ДФУ конвалії екстракту сухого, який був попередньо атестований за вмістом серцевих глікозидів у перерахунку на конвалітоксин в умовах цієї методики.

Враховуючи знайдені неточності, випробування за цією методикою проводили з такими змінами:

- випробовуваний розчин готували зі здрібненої на порошок сировини (355) з наважкою 0.30 г і далі готували розчин, як описано в методиці, але замість 50 мл одержаного фільтрату використовували весь фільтрат — 62.5 мл;
- як стандарт використовували 10 мг ФСЗ ДФУ конвалії екстракту сухого, який поміщали в мірну колбу місткістю 25 мл, розчиняли в *етанолі 96 % Р*, далі використовували аліквотну частину в 5 мл і доводили до 50 мл водою; розчин порівняння готували, як зазначено для випробовуваного розчину;
- вимірювали оптичну густину за довжини хвилі 540 нм декілька разів протягом перших 5 хв до досягнення максимуму.

На Рис. 1 наведено типові спектри, одержані в умовах скоректованої методики. За описаною методикою були отримані результати вмісту серцевих глікозидів у зразках к. звичайної трави в діапазоні від 0.26 % до 0.43 % (Табл. 1). У процесі апробації методики була перевірена прецизійність результатів визначення вмісту серцевих глікозидів, отриманих паралельно з 5 наважок однієї серії сировини. Метрологічні характеристики визначення прецизійності методики наведені в Табл. 2.

Рисунок 1



Типові спектри поглинання розчину порівняння ФСЗ ДФУ конвалії екстракту сухого (1) і випробовуваних розчинів к. звичайної трави (2), отримані під час проведення кількісного визначення серцевих глікозидів

Таблиця 1

К. звичайної трава	RS 762	RS 769	RS 771	RS 308	RS 310
Вміст серцевих глікозидів у перерахунку на конвалітоксин, %	0.37 ± 0.01	0.39 ± 0.03	0.26 ± 0.08	0.30 ± 0.01	0.43 ± 0.02

Таблиця 2

Метрологічні характеристики визначення прецизійності методики

X_i , %	ν	$\bar{X}$	S	Sr	P , %	$t(P, \nu)$	$\Delta_{x,r}$	ϵ , %
0.40	4	0.39	0.013	0.033	95	2.1318	0.032	3.17
0.40								
0.37								
0.39								
0.40								

Висновок. Апробована уніфікована СФ-методика кількісного визначення серцевих глікозидів у сировині к. звичайної трава, яка після додаткових досліджень видається перспективною як методика альтернативна або додаткова до біологічного методу, наведеного в ДФУ 2.4 монографії «Конвалії трава».

Література

1. Растительные ресурсы России и сопредельных государств: Цветковые растения, их химический состав, использование; Семейства Butomaceae — Turphaceae. СПб : Наука, 1994. 271 с.
2. Лікарські рослини : Енциклопедичний довідник / під ред. А. М. Гродзінського. Київ : Українська енциклопедія, 1992. 544 с.
3. Комиссаренко Н. Ф., Ступакова Э. П. Род *Convallaria* L., его химический состав и лекарственное значение / Растительные ресурсы, вып. 3, 1989. 453-468 с.
4. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV. (<http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>).
5. Pharmacopée française [Електронний ресурс]. Режим доступу : <https://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Pharmacopee-francaise-Preparations-homeopathiques-Anglais>, вільний (дата звернення 04.09.2018). Назва з екрана.
6. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Доп. 4. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2020. 600 с.

ВИЗНАЧЕННЯ ЗАГАЛЬНОЇ СУМИ ОРГАНІЧНИХ КИСЛОТ У РОСЛИННОМУ АНТИДІАБЕТИЧНОМУ ЗБОРІ

Альона Савич, Іванна Мілян, Світлана Марчишин

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського,
м. Тернопіль

alonasavych@gmail.com

Вступ. Цукровий діабет є одним із пріоритетних питань ВООЗ, оскільки епідеміологічна ситуація набуває тривожних масштабів — кількість хворих щороку зростає, що призводить до збільшення смертності й інвалідизації населення через розвиток складних діабетичних ангіопатій. Згідно з офіційною статистикою Міжнародної федерації діабету (2019) прогнозується зростання кількості таких пацієнтів до 642 мільйонів до 2040 року [1].

Тому оптимізація існуючої фармакотерапії, пошук і вивчення нових антидіабетичних засобів є головним питанням сучасної фармації та медицини. Одним із перспективних напрямів є застосування фітозасобів як монотерапії для профілактики цукрового діабету й на легких його стадіях або в поєднанні з традиційною терапією в разі більш важких форм захворювання. На особливу увагу заслуговують комбінації різних лікарських рослин, оскільки в них буде більше біологічно активних речовин, які впливатимуть на всі ланки патогенетичного механізму розвитку цукрового діабету і його ускладнень [2].

Важливими біологічно активними речовинами з погляду фармакодинаміки є органічні кислоти, оскільки вони беруть активну участь у процесах обміну речовин, проявляють антиоксидантну, протизапальну, жарознижувальну, потогінну, імуномодельную активність. Також завдяки органічним кислотам створюється сприятливе середовище для життєдіяльності корисної мікрофлори у ШКТ, вони регулюють виділення жовчі й панкреатичного соку, покращують апетит, зменшують процеси бродіння, підтримують кислотно-основний баланс [3].

Мета. Отже, метою нашого дослідження було визначити загальну суму органічних кислот в антидіабетичному рослинному зборі та його рослинних компонентах, а саме в оману кореневища і кореня (*Inulae rhizomata et radices* L.), цмину квітках (*Helichrysi arenarii flores* L.), кукурудзи стовпчиків з приймочками (*Maydis style cum stigmatibus* L.), материнки трави (*Origani herba* L.), шипшини коричнеї плодах (*Rosae majalis fructus* L.) і кульбаби кореня (*Taraxaci radices* L.).

Матеріали й методи. Визначення загальної суми органічних кислот здійснювали титриметричним методом.

Результати. За результатами дослідження було встановлено, що антидіабетичний рослинний збір містить 2.1 ± 0.02 % загальної суми органічних кислот, а його рослинні компоненти оману кореневища і корені — 0.45 ± 0.01 %, цмину квітки — 0.86 ± 0.01 %, кукурудзи стовпчиків з приймочками — 0.74 ± 0.03 %, материнки трава — 0.96 ± 0.02 %, шипшини коричнеї плоди — 1.8 ± 0.03 %, кульбаби корені — 0.37 ± 0.01 %.

Висновки. Одержані результати свідчать про достатній вміст органічних кислот у рослинному антидіабетичному зборі та його рослинних компонентах, що може вказувати на широкий спектр фармакодинамічних властивостей цієї фітокомпозиції.

Література

1. American Diabetes Association. *Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes care*, 2020. Vol. 43, 1212 pp.

2. Basic principles for the using of medicinal plants and their mixtures for the treatment and prevention of diabetes type 2 / A. O. Savych, S. M. Marchyshyn, H. R. Kozyr [et al.]. *Phypotherapy chasopys*. 2019. Vol. 4. P. 43-46.

3. Determination of carboxylic acids content in the herbal mixtures by HPLC / A. Savych, S. Marchyshyn, R. Basaraba [et al.]. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2021. Vol. 2 (30). P. 33-39.

РИЗИК-ОРІЄНТОВАНИЙ ПІДХІД ДО ВИЗНАЧЕННЯ СТРУКТУРИ МОНОГРАФІЙ НА МАЗІ, ВИГОТОВЛЕНІ В АПТЕКАХ

Леся Савченко, Юрій Підпружников, Вікторія Георгіяни

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

ТОВ «Хімічна компанія “Сполука”»

savchenkolesia@gmail.com

Вступ. Лікарські засоби, виготовлені в аптеках (ЛЗВА), є групою ліків, які не проходять державну реєстрацію, що автоматично підвищує вимоги до забезпечення їх якості. Одним із способів її гарантування є введення до ДФУ монографій на окремі лікарські форми (ЛФ), вибір параметрів якості до яких має бути обґрунтованим. Одним з основних інструментів системи забезпечення якості будь-якого лікарського засобу є проведення оцінювання ризиків, необхідність використання якого для ЛЗВА регламентують вимоги монографії «Фармацевтичні препарати» ДФУ [1].

Мета. Визначення основних груп ризиків для якості мазей, виготовлених в аптеках (МВА), для визначення підрозділів монографій ДФУ на цю ЛФ.

Матеріали й методи. Дослідження проводили шляхом анкетування співробітників виробничих аптек із подальшою обробкою отриманих результатів методом FMEA [2].

Результати. На початку дослідження виділено 42 можливі дефекти якості МВА, які були розділені на шість груп: пов'язані із зовнішнім виглядом, складом/технологією, відповідністю вимогам до мікробіологічної чистоти, упаковкою, маркуванням і застосуванням мазей. За результатами анкетування розраховане загальне значення пріоритетного числа ризиків (ПЧР) для кожної групи дефектів і його відсотковий внесок. Величина останнього свідчить про наявність таких основних категорій ризику: склад і технологія мазей (29 %), а також мікробіологічна чистота (23 %). Дефекти, пов'язані із зовнішнім виглядом, упаковкою та маркуванням мазей, характеризуються однаковим відсотковим значенням (13 %), 8 % становлять дефекти, пов'язані з їх застосуванням.

Висновки. Проведене оцінювання ризиків дозволило обґрунтувати склад монографій на МВА («ідентифікація» і «кількісне визначення» стануть гарантією якості інгредієнтів, а підрозділ «виготовлення» — технології виготовлення). Унеможливити ризик мікробіологічного забруднення можливо в разі дотримання оптимальних умов виготовлення та вибору упаковки ЛФ.

Література

1. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Доповнення 3. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. 416 с.

2. Метод анализа видов и последствий потенциальных дефектов: ГОСТ Р 51814.2-2001. 19 с.

ВИВЧЕННЯ ГЕПАТОЗАХИСНОЇ ДІЇ ПОЛІФЕНОЛЬНИХ ЕКСТРАКТІВ ІЗ НАСІННЯ ВИНОГРАДУ НА МОДЕЛІ ГОСТРОГО ТЕТРАХЛОРМЕТАНОВОГО ГЕПАТИТУ

Ігор Сенюк, Віра Кравченко, Оксана Ткаченко

Національний фармацевтичний університет, м. Харків
citochrom@gmail.com

Вступ. Попередні експериментальні дані свідчать про можливі перспективи застосування поліфенольних екстрактів із насіння винограду сортів Каберне й Ркацители у терапії захворювань гепатобіліарної системи, що стало підґрунтям для вивчення їх гепатопротекторних властивостей.

Встановлено, що виявлений спектр фармакологічних властивостей відібраних найбільш терапевтично активних поліфенольних екстрактів із насіння винограду має забезпечувати високу ефективність їх застосування в умовах гепатопатології. Було встановлено, що досліджувані екстракти мають виразні антиоксидантні властивості, забезпечують стабільність мембран, зменшують судинну проникність і мають протизапальну дію [1].

Метою експериментальних досліджень стало вивчення терапевтичної ефективності поліфенольних екстрактів із насіння винограду Каберне та Ркацители в умовах органоспецифічних патологій із гострим і хронічним характером перебігу, викликаних дією різних гепатотропних токсинів.

Матеріали й методи. Вивчення гепатопротекторної активності поліфенольних екстрактів із насіння винограду проводили за умов гострого тетрахлорметанового гепатиту. Модельну патологію викликали шляхом одноразового введення 50 % олійного розчину тетрахлорметану, що призводило до розвитку гострої жирової дистрофії печінки. Досліджувані поліфенольні екстракти з насіння винограду вводили в дозі 0.5 мл/кг за годину до й через дві години після введення тетрахлоретану [2, 3].

Результати. Розвиток патології супроводжувався виразними змінами оксидативного балансу в гепатоцитах. Накопичення продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) свідчить про розвиток синдрому пероксидації. Так, рівень активних сполук (ТБК-АП) у тканині печінки піддослідних тварин зростав на 68.7 % (Табл. 1). Зміни з боку антиоксидантної системи виявлялися зростанням активності каталази в тканині печінки на 52 % (Табл. 1), що є відображенням адаптивних процесів, які відбувалися в організмі піддослідних тварин. Водночас значна інтенсифікація вільнорадикальних процесів призводила до підвищення швидкості окиснення відновленого глутатіону (ВГ), внаслідок чого відбувалося виснаження глутатіонового фонду (рівень ВГ у тканині печінки зменшувався на 58.3 %). Останній факт вказує на вичерпання резервних можливостей антиоксидантної системи на тлі надмірного посилення ПОЛ і розвиток оксидативного стресу. Некомпенсоване посилення вільнорадикальних процесів у клітині супроводжувалося перекисною деструкцією компонентів мембрани клітин, порушенням компартменталізації, що призводило до масового некрозу

гепатоцитів. Зростання активності ферменту цитолізу аланінамінотрансферази (АЛАТ) (у 2.4 разу) є свідченням того, що введення тетрахлорметану призводило до некрозу гепатоцитів і розвитку виразного синдрому цитолізу. Значні внутрішньоклітинні порушення метаболізму й зменшення кількості функціонуючих гепатоцитів з причини некрозу печінкової паренхіми призводили до численних функціональних порушень.

Насамперед відбувалося пригнічення зовнішньосекреторної функції печінки, як однієї з чутливих. Про порушення жовчосекреторної функції свідчить значне зростання активності лужної фосфатази (ЛФ) і γ -глутамілтранспептидази (ГГТП) у сироватці крові піддослідних тварин; активність маркерних ферментів у сироватці крові тварин із групи КП зростала в 1.66 і 2.53 разу відповідно, що свідчить про розвиток внутрішньопечінкового холестазу (Табл. 1).

Таблиця 1

Вивчення гепатозахисної дії поліфенольних екстрактів із насіння винограду на моделі гострого тетрахлорметанового гепатиту (n = 6)

Показник/ Група	ІК	КП	Каберне, 0.5 мл/кг	Ркацителі, 0.5 мл/кг	«Силібор», 25 мг/кг
У тканині печінки					
ТБК-АП, мкмоль/г	41.03 $\pm$ 3.27	69.23 $\pm$ 4.25*	38.46 $\pm$ 3.51**	44.87 $\pm$ 2.03**	49.68 $\pm$ 4.80*/**
ВГ, ум. од.	42.67 $\pm$ 2.05	17.78 $\pm$ 2.62*	32.82 $\pm$ 3.87*/**	29.54 $\pm$ 2.79*/**	25.98 $\pm$ 2.62*/**
Каталаза, мкат/л	2.17 $\pm$ 0.10	3.29 $\pm$ 0.21*	2.45 $\pm$ 0.15**	2.52 $\pm$ 0.16**	2.68 $\pm$ 0.07*/**
У сироватці крові					
АЛАТ, ммоль/г·л	0.63 $\pm$ 0.08	1.49 $\pm$ 0.09*	1.08 $\pm$ 0.12*/**	1.17 $\pm$ 0.1*/**	1.03 $\pm$ 0.10*/**
ГГТП, ммоль/г·л	2.59 $\pm$ 0.28	6.55 $\pm$ 0.50*	6.40 $\pm$ 0.42*	6.76 $\pm$ 0.53*	6.37 $\pm$ 0.49*
ЛФ, мкат/л	2.10 $\pm$ 0.17	3.49 $\pm$ 0.23*	3.37 $\pm$ 0.29*	3.28 $\pm$ 0.23*	3.39 $\pm$ 0.28*
Загальний білок, г/л	64.60 $\pm$ 1.44	57.80 $\pm$ 1.39*	61.00 $\pm$ 1.00	60.80 $\pm$ 1.32	61.25 $\pm$ 1.49
Сечовина, ммоль/л	7.24 $\pm$ 0.53	12.93 $\pm$ 0.53*	9.72 $\pm$ 0.49*/**	9.43 $\pm$ 0.66*/**	10.23 $\pm$ 0.69*/**

Примітки:

* — розбіжність достовірна відносно інтактного контролю (ІК) ($p \leq 0.05$);

** — розбіжність достовірна відносно контрольної патології (КП) ($p \leq 0.05$);

n — кількість тварин у групі.

Спричинене активацією ПОЛ порушення біосинтетичних процесів у гепатоцитах супроводжувалося достовірним зменшенням вмісту загального білка в сироватці крові. Спостерігалось збільшення вмісту сечовини в сироватці крові піддослідних тварин, що, імовірно, пов'язане з підвищенням активності внутрішньоклітинних протеаз, яке було спричинене посиленням перекисних деструктивних процесів.

Введення «Силібору» і поліфенольних екстрактів із насіння винограду суттєво впливало на фізіологічний стан піддослідних тварин. Досліджувані екстракти й препарат порівняння зменшували виразність синдрому пероксидації, на що вказує зниження вмісту ТВК-АП у тканині печінки. Поліфенольні екстракти Каберне та Ркацителі зменшували рівень ТВК-АП на 44.4 % і 35.2 % відповідно й практично нормалізували їх вміст у тканині печінки. Введення препарату порівняння «Силібор» також супроводжувалося статистично

значущим зменшенням рівня ТБК-АП (на 28.2 %), проте рівень досліджуваного показника залишався достовірно вищим, як порівняти з ІК (Табл. 1).

Зміни оксидативного статусу печінки виявлялися також зниженням активності каталази й значним зростанням вмісту ВГ. Найбільш виразний стимулюючий вплив щодо стану антиоксидантної системи виявляв екстракт Каберне, який нормалізував активність каталази й підвищував вміст ВГ у тканині печінки на 84.6 %. Введення поліфенольного екстракту Ркацителі також приводило до нормалізації активності каталази й зростанню рівня ВГ на 66.1 %. Менш виразний вплив на стан антиоксидантної системи проявляв препарат порівняння «Силібор», зменшуючи активність каталази на 18.5 % і збільшуючи рівень ВГ на 46.1 %.

Під час введення «Силібору» активність АлАТ зменшувалась на 30.9 %. Екстракт Каберне майже не поступався препарату порівняння за впливом на розвиток цитолітичного синдрому й зменшував активність АлАТ у сироватці крові піддослідних тварин на 27.5 %. Дещо менш виразний ефект мав екстракт Ркацителі, зменшуючи активність АлАТ на 21.5 %.

Вміст сечовини в сироватці крові тварин усіх дослідних груп статистично знижувався, що може свідчити про зменшення катаболічних перетворень білків.

Рівень загального білка в сироватці крові піддослідних тварин під час застосування «Силібору» й поліфенольних екстрактів не відрізнявся достовірно від показників тварин груп ІК й КП.

Висновки. Отже, експериментальні дані свідчать, що поліфенольні екстракти з насіння винограду зменшують в умовах гострого тетрахлорметанового ураження печінки ступінь ушкодження гепатоцитів, що виявляється пригніченням ПОЛ і цитодеструктивних процесів. Встановлено, що досліджувані екстракти демонструють перевагу перед препаратом порівняння «Силібор» за впливом на виразність синдрому гіперліпопероксидації. Водночас усі досліджувані засоби не призводили, у разі одноразового введення, до значного поліпшення функціонального стану печінки й суттєво не впливали на білоксинтезувальну й жовчосекреторну активність.

Література

1. Вплив нейрогенного стресу на показники метаболізму білків та оксидантний статус у щурів / А. Л. Загайко, Г. Б. Кравченко, Н. В. Шишкіна, С. В. Заїка, Б. М. Назен. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2008. Вип. 17, кн. 3. С. 163-168.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів : методичні рекомендації / [За ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова]. Київ : Авіцена. 2001. 528 с.

МОЖЛИВОСТІ ФАРМАКОПЕЙНОГО КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ У СФЕРІ ОБІГУ ДІЄТИЧНИХ ДОБАВОК І ЙОГО ПЕРСПЕКТИВИ

Ольга Тимченко¹, Ірина Суворова², Андрій Котов¹

¹ Державне підприємство «Український науковий фармакопейний
центр якості лікарських засобів», м. Харків

² Державна служба України з лікарських засобів та контролю за наркотиками, м. Київ
ovtymchenko@ukr.net

Наразі світовою тенденцією, яка спостерігається і в Україні, є зростання споживання дієтичних добавок (ДД), що зумовлює актуальність забезпечення якості й ефективного ринкового нагляду за обігом цих продуктів. Нещодавні зміни законодавства України в галузі харчових продуктів, на жаль, не призвели до суттєвого розширення вимог до показників якості й безпечності ДД, які наразі залишаються недостатніми. За цих умов для виробництва якісних і безпечних ДД можуть бути використані статті Державної Фармакопеї України (ДФУ) та Європейської Фармакопеї (Ph. Eur.).

У 2019 р. у Доповнення 2.4 до ДФУ 2.0 включено статтю «Дієтичні добавки» у новій редакції, яка враховує методичні рекомендації Європейського Союзу (ЄС) до виробництва ДД.

Нова редакція статті ДФУ «Дієтичні добавки» містить визначення терміна «дієтична добавка» відповідно до його формулювання в Директиві 2002/46/ЄС задля ідентичності дефініції термінів під час гармонізації законодавства. Відповідно до зазначеної директиви згадувана стаття ДФУ поширюється на ДД, в яких поряд із поживними речовинами можуть бути присутні компоненти з іншим, відмінним від поживного, фізіологічним ефектом, що й зумовило перелік розділів нової редакції статті та їх зміст.

Розділ «Виробництво» визначає, що ДД мають вироблятися в умовах, які забезпечують якість і безпечність ДД для здоров'я людини й гарантують відповідність вимогам чинних нормативних документів. Наразі для виробництва ДД, як і інших харчових продуктів, обов'язковим є впровадження системи аналізу небезпечних факторів і контролю в критичних точках (НАССР, Hazard Analysis and Critical Control Points), що відповідає чинному законодавству України.

Вимоги до якості інгредієнтів ДД зазначені в розділах «Склад» і «Критерії якості інгредієнтів та допоміжних речовин ДД». Склад ДД, який загалом є відповідальністю виробника, за вмістом окремих речовин, а саме вітамінів, мінералів, білків, жирів, вуглеводів, деяких біологічно активних речовин із встановленою фізіологічною дією на організм (інозиту, L-карнітину, коензиму Q10, холіну, флавоноїдів, глюкозаміну тощо), має відповідати затвердженим нормам їх споживання [1, 2]. Щодо вмісту інших інгредієнтів, стаття зазначає, що якщо чинним законодавством не встановлені вимоги до мінімального й максимального вмісту інгредієнта, така речовина може додаватися в ДД тільки після затвердження відповідних показників уповноваженим органом.

Розділ «Упаковка» містить вимоги до контейнерів для ДД, які мають відповідати вимогам чинних нормативних документів і/або відповідним вимогам ДФУ (розділ 3 «Матеріали та контейнери»).

Дослідження стабільності ДД мають проводитись за всіма критичними показниками, які залежать від передбачуваного застосування та тривалості терміну придатності.

Згідно з розділом «Випробування. Органолептичні властивості» (зовнішній вигляд, запах, смак, колір тощо) ці випробування можуть бути проведені відповідно до вимог статей ДФУ «Таблетки», «Гранули», «Капсули», «Порошки для орального застосування», «Рідкі лікарські засоби для орального застосування» тощо.

Згідно з розділом «Ідентифікація» визначення інгредієнтів і допоміжних речовин ДД може проводитися з використанням відповідних монографій ДФУ, Ph. Eur. або інших авторитетних міжнародних джерел. Для ДД, які містять живі мікроорганізми, їх ідентифікація може бути проведена згідно зі статтею Ph. Eur. 3053 «*Live biotherapeutic products for human use*», яка набула чинності 04.2019.

Випробування згідно з розділами «Важкі метали», «Радіонукліди», «Афлотоксини», «Залишкові кількості пестицидів», «Мікробіологічна чистота» й «Додаткові випробування» можуть бути проведені відповідно до однойменних статей ДФУ 2.0.

Кількісний аналіз заявлених інгредієнтів ДД має виконуватися валідованим методом кількісного визначення. Критерії якості інгредієнтів мають витримувати вимоги ДФУ, Ph. Eur. або інших чинних нормативних документів.

Маркування має відповідати вимогам діючого законодавства й не приписувати ДД лікувальних або профілактичних властивостей. Розділ наводить орієнтовний перелік інформації, яку має містити етикетка ДД.

Особлива увага нової редакції статті «Дієтичні добавки» приділена лікарській рослинній сировині, рослинній сировині й екстрактам із неї, бо використання зазначених інгредієнтів привносить додаткові ризики, а саме: вміст генотоксичних і канцерогенних сполук, мікробна контамінація, залишки пестицидів, важких металів, охратоксини та ін. Це зумовлює потребу як ретельного обґрунтування складу ДД з інгредієнтами рослинного походження, так і їх належного контролю якості, проте для переважної більшості зазначених інгредієнтів критерії якості й норми добового споживання не затверджені.

Аналіз складу ДД із рослинними інгредієнтами, які наявні на ринку України, виявив, що наразі в ДД використовується більше 260 рослин, серед яких майже для половини (приблизно 170 видів лікарської рослинної сировини) існують індивідуальні монографії ДФУ. Використання їх вимог дозволяє дотримуватися належної якості під час розробки й впровадження ДД згідно з існуючим законодавством, гарантувати вміст саме заявлених рослинних інгредієнтів і перешкоджати використанню у виробництві ДД лікарської рослинної сировини невідомого походження.

На нашу думку, наразі за умов практично безконтрольного включення рослинних інгредієнтів до складу ДД і відсутності фахового оцінювання доз й складу відповідних ДД Україні доцільно б було наслідувати досвід європейських країн. Відомо, що попри відсутність повної гармонізації у використанні рослинних інгредієнтів у ДД у кожній країні ЄС діють відповідні національні правила, зокрема переліки рослинних інгредієнтів, які дозволені й заборонені до включення до ДД [3]. Тому одним із першочергових завдань у процесі удосконалення законодавства України у сфері обігу ДД і підвищення безпеки ДД з рослинними інгредієнтами є складання відповідних національних переліків рослинної сировини.

Загалом дотримання вимог статті ДФУ «Дієтичні добавки» під час виробництва ДД у комплексі із застосуванням відповідних норм щодо споживання окремих інгредієнтів, зокрема і рослинного походження, забезпечить підвищення якості цієї категорії продуктів і зростання її безпеки для споживачів.

Література

1. Гігієнічні вимоги до дієтичних добавок (Наказ МОЗ України № 1114 від 19.12.2013 р.). URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z2231-13>, вільний. Загол. з екрану (дата звернення 02.11.2021).
2. Норми фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах і енергії (Наказ МОЗ України № 1073 від 03.09.2017 р.). URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1206-17>, вільний. Загол. з екрану (дата звернення 02.11.2021).
3. Restani P. Food Supplements Containing Botanicals: Benefits, Side Effects and Regulatory Aspects: The Scientific Inheritance of the EU Project PlantLIBRA. Springer, 2017. Technology & Engineering. 467 p.

ДО ПИТАННЯ ВВЕДЕННЯ ДО ДФУ НОВОЇ СТАТТІ «КОСМЕТИЧНА ПРОДУКЦІЯ»

Ольга Тимченко¹, Ірина Суворова², Андрій Котов¹

¹ Державне підприємство «Український науковий фармакопейний
центр якості лікарських засобів», м. Харків

² Державна служба України з лікарських засобів та контролю за наркотиками,
м. Київ
ovtymchenko@ukr.net

Косметична галузь України, як і загалом у світі, характеризується динамічним зростанням. Проте нормативне регулювання обігу косметичної продукції (КП) потребувало оновлення, а вимоги до якості й безпеки КП — погодження з міжнародними стандартами. Для гармонізації відповідного технічного регулювання в Україні й Європейському Союзі (ЄС) і підвищення якості КП був затверджений Технічний регламент (ТР) на КП (Постанова Кабінету Міністрів України № 65 від 20 січня 2021 р.) [1], який розроблено на основі Регламенту ЄС № 1223/2009 від 30 листопада 2009 р. [2].

Прийнятий ТР, який набуває чинності в серпні 2022 р., суттєво змінює нормативне регулювання галузі й надає повноваження органу державного ринкового контролю за КП Державній службі України з лікарських засобів та контролю за наркотиками (Держлікслужба).

Технічний регламент містить гармонізоване з ЄС визначення терміна «косметична продукція» — *«це будь-яка речовина або суміш, призначена для нанесення на різні зовнішні ділянки тіла людини (епідерміс, волосся, нігті, губи, зовнішні статеві органи), зуби, слизову оболонку ротової порожнини виключно або переважно з метою їх очищення, ароматизування, зміни зовнішнього вигляду, захисту, збереження в задовільному стані або коригування запаху тіла»*. Водночас речовина або суміш, яка підпадає під визначення КП, але призначена для приймання всередину, вдихання, ін'єкцій або імплантації в тіло людини, не вважається КП.

Передбачене чітке розмежування термінів «косметична продукція» та «лікарський засіб», що відповідає відсутності в Україні законодавчо визначеного терміна «лікарський косметичний засіб». Наразі, згідно із Законом України «Про рекламу» (№ 270/96-вр від

28.12.2015 р. зі змінами), декларування лікувального ефекту для косметичного засобу є неприпустимим, проте на ринку існує велика кількість так званих косметичних засобів, які містять активні фармацевтичні інгредієнти й маркування яких включає відомості щодо їх фармакологічної дії, однак ці засоби не зареєстровані як лікарські препарати. Це вимагає від ринкового регулятора, яким як для косметичної продукції, так і для лікарських засобів є Держлікслужба, *чіткого застосування законодавства під час віднесення продукту до певної категорії.*

Технічний регламент оновлює перелік речовин, які дозволені й заборонені до використання у складі КП. Так, ТР містить 9 додатків стосовно форми звіту про безпеку КП; списку речовин, заборонених для використання в КП; переліку речовин і барвників, консервантів, УФ-фільтрів, що дозволені до використання в КП; символів на пакуванні; списку перевірених альтернативних методів випробувань на тваринах; таблиці відповідності положень Регламенту № 1223/2009 та ТР.

Технічний регламент містить низку нових вимог до виробника КП, а саме: необхідність ведення та зберігання досьє на кожен вид КП (з інформацією щодо опису, складу, безпечності тощо) з підтверджуючими документами, які виробник має надавати на запит контролюючого органу чи споживача; складання звіту про безпечність на кожне найменування КП; заборона випробувань КП та тваринах; введення поняття *відповідальної особи* —уповноваженого представника, який забезпечуватиме дотримання вимог ТР, несе юридичну відповідальність за невідповідність продукту вимогам ТР і гарантує безпечність КП; обов'язкова попередня нотифікація шляхом внесення передбачених ТР даних про продукт до електронної системи (порталу); зміни вимог щодо маркування продукції; нові вимоги до виробництва, а саме їх відповідність вимогам GMP (належної виробничої практики).

Оцінювання динаміки переходу косметичної галузі на нові правила свідчить про наявність певних проблем:

- скасування низки ДСТУ, що регламентували виробництво певних видів КП (ДСТУ 4765:2007 «Креми косметичні. Загальні технічні умови», ДСТУ 4767:2007 «Олії косметичні. Загальні технічні умови» та ін.);
- відсутність додаткових роз'яснень щодо вимог до звіту про безпечність, відповідних підзаконних актів чи методичних рекомендацій, а також брак експертів відповідного фаху;
- відсутність затверджених МОЗ альтернативних методів випробувань;
- загроза подвійного регулювання косметичного ринку із збереженням необхідності обов'язкового проведення державної санітарно-епідеміологічної експертизи Держпродспоживслужби для КП та отриманням висновку;
- вимоги до виробництва КП викладені в ДСТУ EN ISO 22716:2015 «Косметика. Належна виробнича практика (GMP). Настанови з належної виробничої практики», який прийнятий у 2015 р. методом підтвердження, тому наразі МОЗ має забезпечити його переклад на державну мову й надати доступ до документа виробникам.

За нових умов, які вводять суворіший нагляд за виробництвом й обігом КП, актуальною є розробка нової статті «Косметична продукція» Державної Фармакопеї України (ДФУ), яка б узагальнила вимоги до КП згідно з ТР і зазначила певні статті ДФУ, які можуть бути використані під час виробництва задля його наближення до вимог GMP й підвищення безпечності продукції. Так, опис і випробування органолептичних властивостей КП може здійснюватися за відповідними монографіями ДФУ на дозовані форми: «*М'які препарати для нашкірного застосування*», «*Рідкі препарати для нашкірного застосування*» тощо; відбір проб

лікарської рослинної сировини й пробопідготовка для виробництва КП — згідно зі статтею ДФУ «Лікарська рослинна сировина: відбір проб і пробопідготовка» (2.8.20), стандартизація процесу виробництва екстрактів із рослинної сировини — згідно зі статтею ДФУ «Екстракти», пакування КП може відповідати вимогам статей ДФУ «Матеріали, використовувані для виробництва контейнерів» (3.1 і підрозділи) і «Контейнери» (3.2 і підрозділи).

Висновки. Введення в дію ТР забезпечує погодження національного законодавства в секторі КП з нормами ЄС, що створює умови для виготовлення національними виробниками конкурентоспроможної продукції через ідентичність вимог щодо безпечності продукції та сприяє усуненню юридичних, адміністративних і технічних бар'єрів у торгівлі з країнами ЄС. Використання в процесі виробництва КП статті ДФУ «Косметична продукція» буде сприяти наближенню виробництва до вимог GMP й підвищенню безпечності продукції.

Література

1. Постанова Кабінету Міністрів України від 20 січня 2021 р. № 65. URL: <https://www.kmu.gov.ua/npas/pro-zatverdzhennya-tehnichnogo-reglamentu-na-kosmetichnu-produkciyu-i200121-65>.
2. Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009 (with amendments). URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:02009R1223-20160812&from=EN>.

АКТУАЛЬНІСТЬ ВИВЧЕННЯ МІКОТОКСИНІВ ЯК ДЖЕРЕЛА КОНТАМІНАЦІЇ ЛІКАРСЬКОЇ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ

Ірина Тищенко, Наталія Філімонова, Наталія Дубініна, Олена Кошова

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

microbiology@nuph.edu.ua

На сьогодні у фармацевтичній та харчовій промисловості набуває особливого значення розробка експрес-методів визначення вмісту мікотоксинів (МТ). Це вторинні метаболіти мікроскопічних цвілевих грибів, що мають виражені токсичні властивості й мають мутагенні, тератогенні й канцерогенні властивості. Створення методів їх аналітичного контролю продовжує залишатися в центрі уваги найбільших міжнародних організацій (IUPAC, AOAC International і IFJU), спеціалізованих національних організацій країн ЄС і США, а також академій та міністерств багатьох країн світу.

Нині відомо понад 400 видів МТ. Класи цвілевих грибів, що продукують МТ: *Aspergillus*, *Penicillium*, *Fusarium*, *Claviceps*, *Neotyphodium*, *Myrothecium*, *Stachybotrys*, *Trichoderma*, *Trichothecium*. Класифікувати МТ дуже складно через велику різноманітність їхньої хімічної структури, біологічної дії, штамів-продуцентів. У медичних дослідженнях керуються фізіологічною дією МТ, в органічній хімії — структурою, у біохімії — попередниками в біосинтезі та ін.

Економічні втрати від МТ тільки в США оцінюються в розмірі 10 млрд доларів на рік, у країнах Південно-Східної Азії (Індонезія, Філіппіни, Таїланд) — на рівні 400 млн доларів на рік, у країнах, що розвиваються, до 36 % усіх захворювань прямо або опосеред-

ковано пов'язані з МТ. Втрати від МТ у Європейському Союзі (ЄС) оцінюються більш як у 5 млрд євро на рік.

МТ є природними забруднювачами не тільки зерна злакових, бобових, насіння соняшнику, а також овочів і фруктів, але і лікарської рослинної сировини (ЛРС), а також фармацевтичних субстанцій рослинного походження, зокрема таких як жирні рослинні олії, що широко застосовуються у фармації як самостійні лікарські засоби, а також допоміжні компоненти для виробництва лікарських засобів, розчинників ін'єкційних препаратів, БАД та ін.

Лікарські рослини в спеціалізованих господарствах ростуть значно гірше, ніж у природних екосистемах. У ґрунті під багаторічними травами рослин сімейств Губоцвіті, Рожеві, Айстрові були виявлені нетипові для природних екосистем токсигенні види грибів, що становить потенційну загрозу накопичення МТ у ЛРС. МТ можуть утворюватися також під час зберігання ЛРС під дією мікроскопічних грибів, що розвиваються в ній. Оскільки основою для отримання лікарських засобів рослинного походження є лікарські рослини, які належать до сировини найбільш контамінованої різними мікроорганізмами, вірусами, цвілевими грибами, то водночас зараженню може піддаватися не тільки ЛРС, а й майже всі субстанції та лікарські рослинні препарати (ЛРП).

Так, у країнах із вологим, спекотним чи теплим кліматом частіше зустрічаються афлатоксини, у помірному кліматі Європи, Америки й Азії — трихотеценові МТ. Встановлено, що в Україні багато видів ЛРС густо обсіменені цвілевими грибами класу *Deuteromycetes*, що можна виявити під час проведення мікроскопічного аналізу. Також сьогодні вже відомо, що МТ зберігаються у висушеній ЛРС понад 100 років.

Запобігти забрудненню ЛРС МТ практично неможливо, тому потрібен суворий контроль за якістю ЛРС у місцях її заготівлі. Однак ця проблема й необхідність введення подібного дослідження до переліку показників оцінки доброякісності ЛРС потребує поглибленого вивчення та оцінювання ступеня зараженості ЛРС. Питанням вивчення забруднення ЛРС різними екотоксикантами, зокрема й МТ, присвячено останнім часом багато досліджень. З іншого боку, стандартні методи визначення нормованих МТ зазвичай не розраховані на виявлення трансформованих форм і їх вміст залишається неврахованим. Тому модифіковані лікарською рослиною метаболіти МТ отримали назву замаскованих (кон'югованих, трансформованих) рослиною МТ, вміст яких також необхідно оцінювати.

Токсичність МТ може бути гострою та хронічною. Наслідки токсичної дії МТ можуть бути оборотними й незворотними. Становить небезпеку також синергічна дія МТ (навіть у низьких дозах), яка більша за суму дії кожного МТ окремо. У зв'язку з цим виявлення МТ є одним із пріоритетних напрямів розвитку теоретичних і прикладних досліджень. МТ негативно діють на організм тварин і людини і важко піддаються деконтамінації. МТ можуть бути присутні в ЛРС без видимого зростання плісняви. МТ не втрачає токсичності протягом багатьох років. Повністю виключити утворення МТ у сировині неможливо, тому завдання контролюючих її якості служб — виявити наявність МТ і порівняти виявлену кількість із нормами граничного вмісту. Вміст МТ у ЛРС нині в Україні не визначається в повному обсязі. Проте рішенням Ради Євразійської економічної комісії від 26.01.2018 р. № 15 затверджено Правила належної практики вирощування, збору, обробки та зберігання вихідної сировини рослинного походження, в яких прописано неприпустимість утворення плісняви в процесі первинної обробки, зберігання та транспортування ЛРС.

Отже, накопичення експериментального матеріалу, а також розвиток фармакопейних методів аналізу ЛРС, які постійно посилюють вимоги до якості, імовірно, може призвести до введення цього показника до фармакопейних статей (ФС).

Традиційними методами аналізу МТ є фізико-хімічні методи. Найбільшого поширення набули хроматографічні методи: високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ), газорідинна хроматографія (ГРХ) із застосуванням різних детекторів (мас-спектрометричного, флуоресцентного, амперометричного тощо). Особливе місце серед методів поділу посідає тонкошарова хроматографія (ТШХ). Ці методи, безумовно, здатні забезпечити достатню специфічність і необхідну чутливість визначення, проте є дорогими, розраховані переважно на спеціалізовані й добре оснащені стаціонарні лабораторії, а також потребують високої кваліфікації персоналу.

Складність визначення МТ у ЛРС пов'язана з тривалою та трудомісткою пробопідготовкою, а також з використанням дорогих високочутливих методів (ВЕРХ, ГРХ), які не можуть бути застосовані безпосередньо на місці виробництва й переробки ЛРС. Найбільш перспективними є імунохімічні тест-методи визначення МТ, засновані на імунохімічній реакції. Жоден із них також не можна віднести до експрес-методів.

Сьогодні, за даними літератури, найбільш перспективними є імунохімічні тест-методи визначення МТ, засновані на імунохімічній реакції між антитілом й антигеном. Імунохімічні тест-методи (ІХМ) дозволяють аналізувати велику кількість зразків для підтвердження наявності чи відсутності МТ в об'єкті за певним концентраційним рівнем. Експресність виконання, висока специфічність АТ до зв'язування, точність, можливість проведення експерименту поза лабораторними умовами — усі ці критерії сприяють впровадженню ІХМ у практику. У зв'язку з цим розвиваються методи швидкого й недорогого скринінгу МТ: твердофазний ІФА, електрохімічні імуносенсиори, поляризаційний флуоресцентний імуноаналіз (ПФІА), біосенсиори (засновані на вимірюванні флуоресценції), тонкошарова хроматографія (ТШХ) з денсиметричним детектуванням. Вони не поступаються за своєю чутливістю, специфічністю та простотою проведення аналізу лабораторним методам.

Нині існує проблема оперативного контролю МТ за допомогою експрес-методів і приладів, придатних для застосування в польових умовах. Вирішенням проблеми стало використання явища поверхневого плазмового резонансу (ППР). До безперечних переваг можна віднести можливість використання ППР-пристроїв у польових умовах насамперед для скринінгу ЛРС на місцях їх природного проростання та тривалого зберігання і на підприємствах фармацевтичної промисловості.

Отже, доведено, що висока специфічність і можливість виявлення МТ у низьких концентраціях у поєднанні з існуючим різноманітним приладовим забезпеченням дозволяють розглядати імунохімічні методи аналізу як найперспективніші для широкого практичного використання.

Література

1. Соколова Г. Д. Замаскированные микотоксины. *Успехи медицинской микологии*. 2015; 14:311–314.
2. Гравель И. В. Необходимость оценки безопасности лекарственного растительного сырья по содержанию экотоксикантов. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2012; 2:37–39.
3. Тринеева О. В. Методы и перспективы определения микотоксинов в лекарственном растительном сырье. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2020; 9(3):67-109.

ГІДРОКСИПАТИТНА КЕРАМІКА, ЛЕГОВАНА ГЕРМАНІЄМ, ДЛЯ ОСТЕОЗАМІЩЕННЯ У ТВАРИН

Тетяна Тодосюк¹, Михайло Рубленко¹, Наталія Ульянович², Дар'я Корольова³

¹ Білоцерківський національний аграрний університет, м. Біла Церква

² Інститут проблем матеріалознавства ім. І. Н. Францевича, м. Київ

³ Інститут біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України, м. Київ

tatyana.todosyuk@gmail.com

Вступ. За осколкових переломів трубчастих кісток застосування лише методів остеосинтезу не завжди забезпечує оптимальний перебіг репаративного остеогенезу. Поряд із цим у собак нерідко має місце розвиток остеосарком, зокрема як ускладнення консолідації переломів [1]. Як наслідок, виникає необхідність у заміщенні посттравматичних чи пострезекційних кісткових дефектів й оптимізації репаративного остеогенезу. Для цього пропонуються остеозаміщувальні матеріали, зокрема нелегована й легована різними мікроелементами (Ge, Si, Zn, Ag, Cu) гідроксиapatитна кераміка [2, 3].

Мета. Дослідити вплив на репаративний остеогенез і гематологічні показники в кролів гідроксиapatитної кераміки, легованої германієм, у комплексі з активатором згортання крові, отриманим в Інституті біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України.

Матеріали й методи. Формували модельні дефекти в діафізі променевої та метафізі стегнової кісток кролів свердлом діаметром 3 й 4.2 мм відповідно. Анестезіологічне забезпечення охоплювало ацепромазин, тіопенат й інфільтраційну анестезію лідокаїном. Тваринам 1-ї групи (n = 12) дефекти заміщували гранулами гідроксиapatитної кераміки, легованої германієм, модифікованої активатором згортання крові (ГТGe+A), 2-ї (n = 12) — гідроксиapatитом з α - і β -трикальційфосфатом й активатором згортання крові (ГТ α + β +A).

Результати. За результатами рентгенологічного дослідження на 14-у добу у тварин, яким застосовували ГТGe+A, місце дефекту ледь візуалізувалося та мало помірне підвищення рентгенологічної щільності. Макроморфологічно новоутворена тканина з гранулами гідроксиapatиту рівномірно заповнювала лише ділянку дірчастого дефекту.

Після імплантації ГТ α + β +A рентгенологічно на периферії місця травми помічали хмароподібну тінь, що свідчить про надмірну запальну реакцію. На макрокартині спостерігали розростання періосту за межі травмованої ділянки, місце дефекту було не повністю заміщене новоутвореною тканиною.

На 30-у добу репаративного остеогенезу у тварин першої групи (ГТGe+A) рентгенологічно в місці травми візуалізується чітко обмежений точковий остеосклероз, в структурі якого були помітні гранули кераміки. Макроморфологічно дефект виповнений до рівня площини поверхні кістки й вкритий періостом без видимих його розростань, гранули композита були в товщі сформованої кісткової тканини.

На рентгенограмах тварин другої групи (ГТ α + β +A) проксимально й дистально від місця травми компактної кістки виявляли потовщений і ущільнений періост із контрастуючим композитним матеріалом. Зона дефекту в губчастій кістці характеризувалася вираженою періостальною реакцією з дещо більшим об'ємом композитного матеріалу. Під час макроморфологічного дослідження зразків спостерігали розростання періосту й невеликого розміру кратероподібний кістковий дефект з ознаками резорбції.

На 60-у добу в групі ГТGe+A на рентгенограмі помічали підвищену рентгенощільність місця дефекту. У ділянках променевих кісток ще візуалізувалися незначні залишки композитного матеріалу, а в метафізах стегнових об'єми імплантату зменшилися, кіст-

ковомозковий канал набував низької (близької до норми) рентгенологічної щільності. Макроморфологічно в місці сформованого дефекту помічали міцне з'єднання гранул із кістковою тканиною без ознак періостальної реакції.

У групі $\Gamma\text{T}\alpha+\beta+\text{A}$ залишилися підвищеною рентгенощільність, що є ознакою інтенсивної проліферації. Під час макроморфологічного дослідження все ще помічали незначне потовщення періосту.

На рентгензнімках тварин першої групи на 90-у добу місця травм мали дещо підвищену рентгенологічну щільність, а реакція періосту була відсутня. Залишки композитного матеріалу були незначні. Діафізи ліктьових кісток у стані плямистого остеопорозу, що свідчить про ремоделювання. Макроморфологічно місця дефекту були заповнені кістковим регенератом із ледь помітними залишками гранул кераміки й щільно вкриті періостом.

У кролів 2-ї групи рентгенологічно добре візуалізувався імплантат, що свідчить про його низькі резорбувальні властивості. За макроморфологічного дослідження помічали незначне потовщення періосту.

Під час проведення гематологічних досліджень встановлено, що підвищення кількості лейкоцитів відбувалося в межах фізіологічної норми з певними особливостями лейкограми.

На 7-у добу репаративного остеогенезу в тварин обох груп спостерігали появу юних нейтрофілів, відсоток яких збільшувався до 14-ї доби, а з 30-ї — поступове його зниження з нормалізацією до 90-ї доби. Одночасно помічали зменшення відсотка сегментоядерних нейтрофілів. Також встановлено збільшення відсотка паличкоядерних нейтрофілів до $(25.0 \pm 0.81) \%$ із піком на 14-у добу в першій групі, що в 1.5 разу ($p < 0.001$) вище за показники тварин групи $\Gamma\text{T}\alpha+\beta+\text{A}$. Характер зміни рівня лімфоцитів полягав у незначному його зниженні в 1.2 разу ($p < 0.001$) на 14-у добу й 1.3 разу ($p < 0.001$) на 30-у добу порівнюючи з показниками тварин другої групи. Зміна відсоткового складу моноцитів відбувалася в межах норми (за винятком показників тварин першої групи на 14-у добу) і становила 3.7 ± 0.19 , що у 2.3 разу ($p < 0.001$) вище за показники другої групи (Табл. 1).

Таблиця 1

Лейкограми кролів за імплантації гідроксиапатитної кераміки

№ п/п		Гранулоцити					Агранулоцити	
		Б	Е	Н			Л	М
				Ю	П	С		
Доба	Норма	0–2	1–3	–	5–9	33–39	43–62	1–3
0	до операції (n = 24)	0.8 ± 0.17	1.7 ± 0.17	–	6.7 ± 0.30	35.6 ± 0.43	53.3 ± 0.57	1.9 ± 0.17
7	$\Gamma\text{TGe}+\text{A}$ (n=12)	0.9 ± 0.19	1.8 ± 0.29	2.2 ± 0.24	18.6 ± 0.73	21.0 ± 0.54	52.7 ± 0.71	2.8 ± 0.27
	$\alpha+\beta+\text{A}$ (n = 12)	0.5 ± 0.19	1.5 ± 0.15	1.1 ± 0.23	13.0 ± 0.47	25.1 ± 0.98	56.7 ± 1.05	2.1 ± 0.34
14	$\Gamma\text{TGe}+\text{A}$ (n = 12)	1.0 ± 0.21	2.7 ± 0.22	3.5 ± 0.31	$25.0 \pm 0.81^*$	17.9 ± 0.61	$46.2 \pm 0.82^*$	$3.7 \pm 0.19^*$
	$\alpha+\beta+\text{A}$ (n = 12)	0.6 ± 0.19	1.9 ± 0.19	1.3 ± 0.22	16.2 ± 0.75	21.4 ± 0.62	57.0 ± 0.83	1.6 ± 0.19

№ п/п		Гранулоцити					Агранулоцити	
		Б	Е	Н			Л	М
				Ю	П	С		
30	ГТGe+A (n = 9)	0.8 ± 0.22	1.9 ± 0.26	2.2 ± 0.22	19.1 ± 0.77	29.8 ± 0.57	43.2 ± 0.98*	3.0 ± 0.29
	α+β+A (n = 9)	0.6 ± 0.18	1.6 ± 0.24	1.3 ± 0.33	14.2 ± 0.59	23.0 ± 0.47	57.7 ± 1.09	1.6 ± 0.24
60	ГТGe+A (n = 6)	0.8 ± 0.40	1.7 ± 0.33	0.7 ± 0.21	9.8 ± 0.40	36.2 ± 0.87	48.0 ± 0.82	2.8 ± 0.31
	α+β+A (n = 6)	0.7 ± 0.33	1.5 ± 0.22	0.5 ± 0.22	9.7 ± 0.42	34.2 ± 0.75	51.8 ± 0.75	1.6 ± 0.33
90	ГТGe+A (n = 3)	0.3 ± 0.33	1.7 ± 0.33	—	7.3 ± 0.33	37.0 ± 0.58	51.4 ± 0.33	2.3 ± 0.67
	α+β+A (n = 3)	0.7 ± 0.33	1.3 ± 0.33	—	6.7 ± 0.33	34.7 ± 0.67	55.0 ± 0.58	1.6 ± 0.67

Примітка. Значення p: * — < 0.001 — порівнюючи з другою групою.

Висновки. 1. Гідроксиапатитний композит із β-трикальційфосфатом, легований германієм і модифікований активатором згортання крові, є біосумісним матеріалом, має виражені остеокондуктивні й остеоіндуктивні властивості, що проявляється динамічними явищами остеointegraції та раннього ремоделювання кісткового регенерату.

2. Комбінація гранул ГТGe+A виявилася найоптимальнішим варіантом для відновлення ушкодженої ділянки, її застосування забезпечує значно менший прояв місцевої запальної реакції та зумовлює утворення оптимального кісткового мозоля.

Література

1. Effect of organic germanium compound (Ge-132) on experimental osteoporosis in rats / Fujii A., Kuboyama N., Yamane J., Nakao S., Furukawa Y. *General Pharmacology: The Vascular System*. 1993. 24 (6). P. 1527–1532. <https://doi.org/10.1007/s10653-017-0061-0>.
2. Синяговська К. А. Остеосаркома трубчастих кісток собак (діагностика та лікування): автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. вет. наук: спец. 16.00.05 Ветеринарна хірургія. Біла Церква, 2009. 19 с.
3. Bone regenerative medicine: classic options, novel strategies, and future directions / Oryan A., Alidadi S., Moshiri A., Maffulli N. *J. Orthop Surg Res*. 2014. Vol. 9 (1). P. 29–36.

ЗАСТОСУВАННЯ ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГІЧНИХ ВИПРОБУВАНЬ ДЛЯ ОЦІНКИ СТАБІЛЬНОСТІ СУПОЗИТОРІЇВ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ДІЇ

Фаді Ал Зедан, Ганна Лисянська, Микола Малецький

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

fadizi1985@gmail.com

Вступ. З урахуванням останніх тенденцій розвитку фармацевтичного ринку України можна зазначити активну позицію учасників цього ринку щодо проєвропейської орієнтації. Суттєва увага приділяється покращенню та посиленню контролю лікарських засобів під час розробки й після виходу на ринок. Одними з ефективних засобів боротьби з фальсифікованими лікарськими препаратами є прості фармакопейні випробування, наприклад для супозиторіїв, такі як час розм'якшення, стійкість до руйнування. Фармако-технологічні показники є перспективним напрямом для стандартизації, а також вагомим етапом у розробці фармацевтичних препаратів.

Визначення часу розм'якшення та стійкості до руйнування ліпофільних супозиторіїв є одним із важливих параметрів, які дозволяють прогнозувати поведінку лікарського засобу в організмі людини, а також збереження відповідних механічних властивостей під час зберігання [2, 3].

Мета. Визначення часу розм'якшення та стійкості до руйнування ліпофільних супозиторіїв антигіпертензивної дії з амлодипіном протягом встановленого терміну зберігання.

Матеріали й методи. Дослідження часу розм'якшення проводили за методикою ДФУ 2-го вид. (2.9.22; прилад А). Випробування дозволяє визначити час, за певних умов необхідний для розм'якшення супозиторія, поміщеного у воду, до стану, за якого лікарський засіб не чинить опору певній вазі, що прикладається. Дослідження проводились із використанням тестера РМ30 (ERWEKA®, Німеччина). Прилад оснащений трьома тестувальними станціями, ртутним термометром, іммерсійним термостатом, водяною лазнею. Для проведення тесту використовували досліджувані зразки супозиторіїв з амлодипіном по 0.01 г на ліпофільній основі (жир твердий кондитерський) на різних термінах зберігання за 8–12 °С [1]. Дослідження проводили для трьох супозиторіїв одночасно.

Цей параметр нормується також фармакопеями інших країн, наприклад США та Європи, у яких нормується вимога до цього параметра — не більше 15 хвилин.

Стійкість до руйнування визначали відповідно до Європейської Фармакопеї 8-го вид. Випробування проводили на приладі SBT-2 (ERWEKA®, Німеччина), який складається з водяної бані, термостата й електронагрівальної камери з вставкою для приймання супозиторіїв. Стійкість супозиторіїв до руйнування перевіряли різними вантажами, які додавали послідовно доти, поки супозиторій не був зруйнований. Випробування проводили для 10 супозиторіїв на різних етапах зберігання, розраховували середнє значення. Відповідно до інструкцій виробника 600 г є мінімальним допустим навантаженням, витримування якого забезпечує потрібну міцність препарату для виробництва, транспортування, застосування із збереженням форми супозиторія.

Результати. Отримані дані з визначення часу розм'якшення супозиторіїв з амлодипіном на ліпофільній основі (жир твердий кондитерський) (Табл. 1) свідчать, що всі зразки витримують це випробування.

Таблиця 1

Результати визначення часу розм'якшення супозиторіїв з амлодипіном на ліпофільній основі

Термін зберігання, міс.	0	1	3	6	9	12
Станція 1	9 хв 12 с	9 хв 13 с	9 хв 12 с	9 хв 09 с	9 хв 03 с	9 хв 03 с
Станція 2	9 хв 11 с	9 хв 09 с	9 хв 11 с	9 хв 11 с	8 хв 59 с	9 хв 02 с
Станція 3	9 хв 09 с	9 хв 07 с	9 хв 09 с	9 хв 07 с	9 хв 03 с	8 хв 58 с

Результати визначення стійкості до руйнування (Табл. 2) демонструють, що всі зразки витримували це випробування протягом усього терміну зберігання.

Таблиця 2

Результати визначення стійкості до руйнування супозиторіїв з амлодипіном на ліпофільній основі

Термін зберігання, міс.	0	1	3	6	9	12
Стійкість до руйнування, кг	2.8	2.8	2.8	2.8	2.8	2.6

Висновки. За результатами проведеного тесту можна зробити висновок про можливість достатньо швидкого розм'якшення супозиторія після застосування та досягнення відповідного часу настання фармакологічного ефекту під час зберігання протягом 12 міс. за 8–12 °С. Значення параметра стійкості до руйнування свідчить, що супозиторії з амлодипіном зберігають достатню для застосування механічну міцність. Також цей параметр можна враховувати під час розробки методик стандартизації, що дозволить забезпечити належний рівень контролю якості препарату із застосуванням цих тестових критеріїв.

Література

1. Ал Зедан Фаді, Гладішев В. В., Бурлака Б. С., Кечин І. Л. Розробка й біофармацевтичні дослідження супозиторіїв з амлодипіном. *Медична хімія*. 2011. Т. 13, № 2. С. 72-75.
2. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
3. Hargoli S. et al. Preparation and in vitro evaluation of naproxen suppositories. *Indian J. Pharm. Sci.* 2013. Vol. 75 (2). P. 143-148.

РЕГУЛЮВАННЯ ОБІГУ ВЕТЕРИНАРНИХ ПРЕПАРАТІВ ЯК ЕЛЕМЕНТ ПРОФІЛАКТИКИ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ

Тетяна Фотіна, Андрій Березовський, Ганна Фотіна

Сумський національний аграрний університет, м. Суми

Tif_ua@meta.ua

Найбільш дієвим інструментом, що регулює обіг ветеринарних препаратів і кормових добавок, є державна реєстрація, яка відбувається в ДНДКІ ветеринарних препаратів. У лютому 2021 року в Україні набув чинності Закон «Про ветеринарну медицину» (№ 1206-IX),

який відміняє дію Закону України «Про ветеринарну медицину» № 2498 XII від 1992 року. Закон спрямований на реалізацію Угоди про асоціацію між Україною та Європейським Союзом, а тому багато в чому дублює положення Регламенту ЄС 2019/6, який з 28 січня 2022 року вступає в дію на території Європейського Союзу. Закон почне діяти через рік [1]. Головними перевагами нового закону є: безстрокова реєстрація препаратів; запровадження електронного документообігу; ліцензування імпорту й реалізації ветеринарних лікарських засобів; запровадження правил реклами; обмеження застосування антибіотиків. У цьому законі прописані головні виклики для міжнародних компаній: зміна власника реєстраційного посвідчення на ветеринарні лікарські засоби; ліцензування імпорту й реалізації ветеринарних лікарських засобів; інспектування місць виробництва (реєстрація + ліцензія на імпорт); система фармакологічного нагляду; проведення якісних досліджень кожної партії ветеринарних лікарських засобів в Україні; реєстраційні документи українською мовою. Особлива увага надається обмеженню застосування антибактеріальних препаратів у зв'язку з проблемою розвитку антибіотикорезистентності, яка на сьогодні виходить за межі суто медичної проблеми, має величезне соціально-економічне значення і в розвинених країнах розглядається як загроза національній безпеці [2, 3]. Ми ще, на жаль, не оцінюємо масштабів катастрофи, хоча в багатьох розвинених країнах правлячі кола давно стурбовані цією проблемою. Наприклад, у Британії в Палаті лордів є спеціальний комітет, який займається антибіотиками, а в Західній Європі проблема резистентності не сходить зі сторінок глянцевого журналу. Масштабність проблеми характеризує й те, що Всесвітня організація охорони здоров'я розробила документ під назвою «Глобальна стратегія ВООЗ по стримуванню резистентності». Це проблема сучасної ветеринарної науки й практики, оскільки антибіотикорезистентність сприяє значному зниженню ефективності лікування інфекційних захворювань [4, 5]. Залишки антибіотиків і сульфаніламідів, що потрапляють у харчові продукти тваринного походження і далі в організм людини, пригнічують мікрофлору кишківника, провокують дисбактеріоз, прояви алергічного характеру, вторинні грибкові інфекції, знижують опірність організму, можуть провокувати порушення функції нирок і кровотворних органів. Є відомості про гемотоксичні й канцерогенні властивості деяких сульфаніламідних препаратів, мутагенні й канцерогенні властивості виявлені також у нітрофуранів [6]. Актуальним питанням залишається наявність антибіотиків у меду, молоці й інших харчових продуктах. Споживання людиною продуктів, що містять залишкові кількості тетрациклінів, призводить до пригнічення мікрофлори кишківника, може провокувати дисбактеріоз, вторинні грибкові інфекції, прояви алергічного характеру, викликати нудоту, блювоту, розлади функції кишківника, зміни слизових оболонок шлунково-кишкового тракту, пониження опірності організму й підвищує стійкість патогенних мікроорганізмів. Особливо чутливі до препаратів тетрациклінової групи вагітні, діти раннього віку, люди, які страждають хворобами печінки й нирок. Останніми роками значно збільшилось використання хінолінів, зокрема й фторхінолінів, у тваринництві для профілактики й лікування інфекційних захворювань під час промислового розведення великої і малої рогатої худоби, птиці, свиней, риби й креветок. Внаслідок цього в організмі сільськогосподарських тварин почали формуватись антибіотикостійкі бактерії, що попадають далі в харчові продукти й загрожують здоров'ю споживача [7]. Свій внесок у зниження темпів антибіотикорезистентності може зробити кожен. Для цього необхідно виконувати певні правила: не використовувати антибіотики без визначення до них чутливості; не використовувати антибіотики для лікування вірусних інфекцій, адже вони на них не діють; не використовувати антибіотики «для профілактики», «щоб нічого не сталося», «для підстраховки»; не відміняти антибіотики за перших ознак поліпшення, а повністю

закінчувати курс лікування; не змінювати дозування антибіотика в процесі використання. Ефективний скринінг залишків ветеринарних препаратів у продовольчій сировині тваринного походження за допомогою тест-систем серії RIDASCREEN®. Для визначення залишків ветеринарних препаратів використовуються інструментальні фізико-хімічні методи аналізу, такі як рідинна хроматографія високого тиску (ВЕРХ) і хромато-мас-спектрометрія (ГХ-МС). Ці методи, на жаль, передбачають використання дорогого обладнання та потребують висококваліфікованого обслуговування. Останнім часом для скринінгу залишків ветеринарних препаратів використовується зручний і швидкий імуноферментний метод аналізу (ІФА, ELISA), що є офіційним методом контролю за продуктами тваринного походження, прийнятий у країнах Євросоюзу (Директива 93/257/ЕЕС). У 2002–2003 рр. Державний департамент ветеринарної медицини України затвердив методичні вказівки з кількісного визначення антибіотиків у продовольчій сировині тваринного походження за допомогою тест-систем серії RIDASCREEN®. Для тест-системи Ridascreen® Chloramphenicol розроблений та затверджений стандарт Мінагрополітики України «Молоко. Метод визначення вмісту залишкових кількостей хлорамфеніколу», СОУ 15-37-398:2006, зареєстровано ДП «УкрНДНЦ» за № 32595752/1241 від 23.10.2006. Для тест-систем Ridascreen® 17B-Estradiol і Ridascreen® Testosterone розроблений та затверджений стандарт Мінагрополітики України «Сировина і продукти тваринного походження. Метод визначення вмісту залишкових кількостей тестостерону та 17В-естрадіолу», СОУ 15-37-394:2006, зареєстровано ДП «УкрНДНЦ» за № 32595752/1238 від 23.10.2006 [8]. На сьогодні перспективними дослідженнями є моніторинг мікроорганізмів і контроль вмісту залишкових кількостей антибіотиків у продуктах тваринного походження.

Література

1. Закон «Про ветеринарну медицину» (№ 1206-IX), 2021, <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1206-20>.
2. Данчук В. В., Ушкалов В. О., Слюсар Н. В. Антибіотикорезистентність мікро- та макроорганізму. *Аграрна наука та освіта Поділля*. Збірник наукових праць. 2017. Ч. 1. С. 322-325.
3. Antimicrobial resistance and prudent drug use for *Streptococcus suis* / N. P. Varela, P. Gadbois, C. Thibault et al. *Animal Health Research Reviews*. 2013. P. 1-10.
4. Антибіотикорезистентність мікроорганізмів: механізми розвитку й шляхи запобігання / В. М. Бондар, М. М. Пилипенко, М. Ю. Свінтуковський та ін. *Медицина неотложных состояний*. 2016. № 3. С. 11-17.
5. Koike S., Mackie R., Aminov R. Agricultural Use of Antibiotics and Antibiotic Resistance. School of Medicine and Dentistry, University of Aberdeen, Aberdeen, United Kingdom. 2017. P. 3–33.
6. Determination of nitrofurantol metabolites in marine products by high performance liquid chromatography–fluorescence detection with microwave-assisted derivatization / X. Luo et al. *Journal of Chemistry*. 2019. 43 (6). P. 2649–2657.
7. Simultaneous Determination of Nitrofurantol Metabolites and Chloramphenicol in Shrimp with a Single Extraction and LC-MS/MS Analysis / A. El-Demerdash et al. *Journal of AOAC INTERNATIONAL*. 2015. 98 (3). P. 595–601.
8. Контроль вмісту залишкових кількостей антибіотиків у продуктах тваринного походження / Н. І. Кляп та ін. *Вісник ПДАА*. 2020. № 2. С. 187–193.

УДОСКОНАЛЕННЯ ПІДХОДІВ ДО СТАНДАРТИЗАЦІЇ ВИДІВ СИРОВИНИ РОДИНИ *LAMIACEAE* ШЛЯХОМ РОЗРОБКИ УНІФІКОВАНИХ МЕТОДИК ОЦІНКИ ЯКОСТІ МЕТОДОМ ВИСОКОЕФЕКТИВНОЇ ТОНКОШАРОВОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ

Катерина Хохлова, Олександр Здорик, Лілія Вишневська

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

kateryna_khokhlova@ukr.net

Вступ. Рослини родини *Lamiaceae* широко розповсюджені на території України і представлені більш ніж 150 видами з 40 родів, водночас у фармакопейний аналіз включено монографії на 13 родів і 17 видів цієї родини, що обумовлює доцільність наукових досліджень хімічного складу біологічно активних речовин (БАР) великої кількості нефармакопейних видів *Lamiaceae* флори України, розробки методик оцінювання якості й стандартизації.

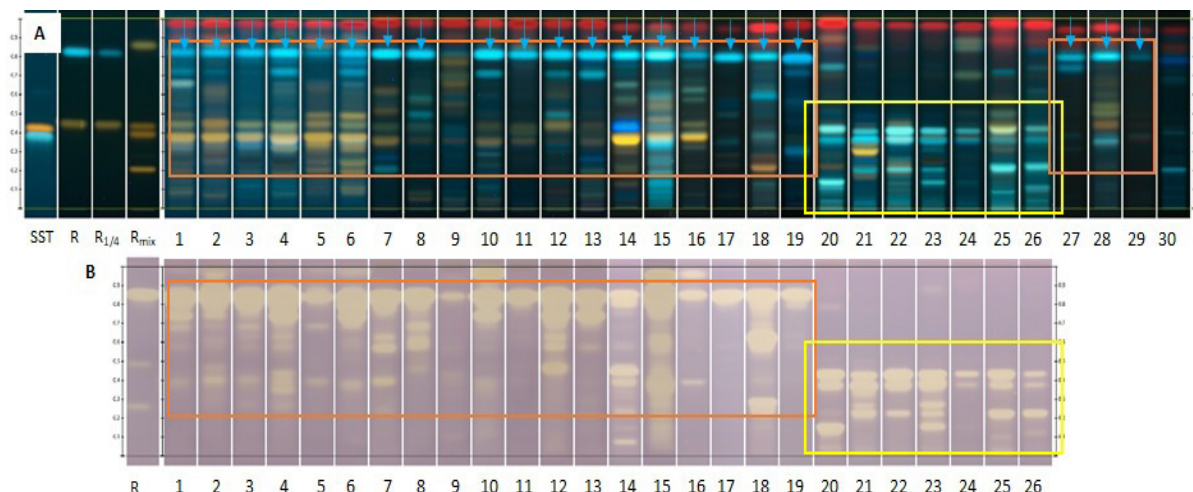
Підходи до стандартизації фармакопейних видів родини *Lamiaceae* різняться і передбачають застосування різних комбінацій фізико-хімічних методів і методик, як специфічних, так і неспецифічних (сумарних). Стандартизація проводиться переважно за вмістом ефірних олій, флавоноїдів, гідроксикоричних кислот, дитерпенів, іридоїдів. Водночас різні групи БАР і комбінації методів аналізу використовуються не тільки для стандартизації різних видів/родів сировини, а й для стандартизації вихідної сировини і відповідного лікарського рослинного засобу (ЛРЗ), що вимагає розробки додаткових методів аналізу для вихідної сировини на виробництві. Важливим питанням можна виокремити необхідність оцінювання відповідності вітчизняної ЛРС критеріям прийнятності, встановленим Європейською фармакопеєю, і репрезентативність даних (ідентифікація і кількісне визначення) для зразків видів родини *Lamiaceae* флори України. Слід зауважити, що до актуальних напрямів роботи фармакопейного форуму Pharmeigora належить визначення, оптимізація чи заміна існуючих методик ідентифікації з використанням тонкошарової хроматографії (ТШХ) лікарської рослинної сировини (ЛРС) і ЛРЗ, що можуть давати хибнопозитивні результати, на нові специфічні методики ідентифікації з використанням вискоєфективної тонкошарової хроматографії (ВЕТШХ).

Метою роботи було удосконалення підходів до стандартизації видів родини *Lamiaceae* шляхом розробки уніфікованих ВЕТШХ-методик ідентифікації фенольних речовин (флавоноїдів і фенілпропаноїдів) і терпеноїдів (ефірних олій і тритерпеноїдів) і кількісного визначення кислоти розмаринової і флавоноїдів, а також визначення хроматографічних відбитків і профілів екстрактів видів родини *Lamiaceae* флори України, отриманих за різними методами екстрагування.

Матеріали й методи. Об'єктами була ЛРС *Thymus serpyllum*, *T. vulgaris*, *T. Marschallianus*, *T. Pallasianus*, *T. calcareus*, *T. moldavicus*, *Salvia officinalis*, *S. verticillate*, *S. nemerosa*, *S. nutens*, *S. sclarea*, *S. pratensis*, *S. aethiopis*, *Origanum vulgare*, *Rosmarinus officinalis*, *Mentha piperita*, *Melissa officinalis*, *Hyssopus officinalis*, *Leonurus quinquelobatus*, *Phlomis pungens*, *P. tuberosa*, *Stachys transsilvanica*, *S. vizantina*, *Betonica officinalis*, *Orthosiphon stamineus*, *Ballota ruderalis*. Зразки були зібрані на території України у 2019–2021 роках або придбані на фармацевтичному ринку України. Обладнання: CAMAG HPTLC Herbal System, visionCats 2.5–3.1. Реагенти аналітичної якості. Стандартні зразки були придбані в Extrasynthese, Sigma Aldrich. Хроматографія була проведена на пластинках ВЕТШХ Si 60 F254, Merck відповідно до розроблених методик.

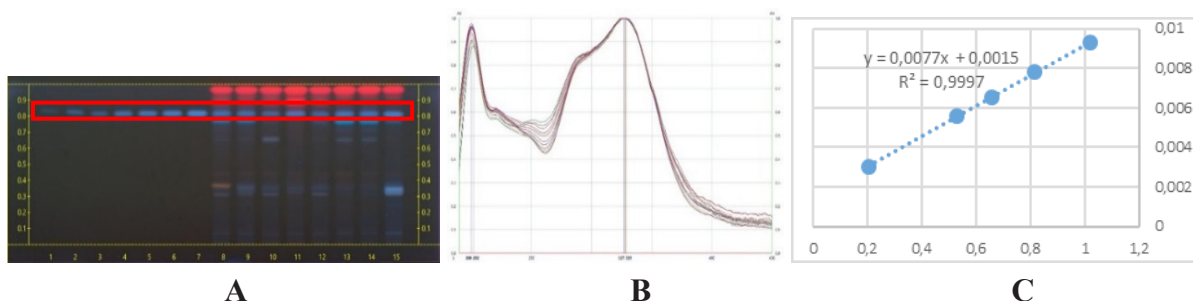
Результати. Запропонований підхід оцінювання якості різних видів *Lamiaceae* флори України охоплював розробку уніфікованих методик ВЕТШХ для ідентифікації головних груп БАР і визначення антиоксидантної активності цих видів, а саме флавоноїдів і фенілпропаноїдів, ефірних олій, тритерпеноїдів; розробку методик кількісного визначення кислоти розмаринової і суми флавоноїдів, у перерахунку на лютеолін-7-О-глюкозид. Перевагою цього підходу є його самодостатність, документованість, збереження результатів аналізу, автоматичне формування звітів контролю якості й виключення необхідності використання додаткових спектрофотометричних або хроматографічних методів досліджень. У трьох рухомих фазах, підходящих для визначення широкого спектра біологічно активних речовин, були встановлені характеристичні відбитки й профілі для 26 видів із 13 родів ботанічної родини *Lamiaceae* з виокремленням подібних і маркерних зон екстрактів різних видів; окрім того, визначені зони, що за результатами біодетекції мають антиоксидантну активність. На Рис. 1 наведено приклад хроматографічних відбитків ВЕТШХ флавоноїдів і фенілпропаноїдів і відповідних зон з антиоксидантною активністю різних видів сировини родини *Lamiaceae*. На Рис. 2 наведено приклад кількісного визначення кислоти розмаринової у зразках видів *Thymus L.*

Рисунок 1



Приклад хроматографічних відбитків ВЕТШХ флавоноїдів і фенілпропаноїдів (А) і відповідних зон з антиоксидантною активністю (В) різних видів сировини родини *Lamiaceae*

Рисунок 2



Приклад кількісного визначення кислоти розмаринової у зразках видів *Thymus L.*

А. Хроматограма кислоти розмаринової і зразків видів *Thymus L.* В. Порівняння спектрів кислоти розмаринової і зон кислоти розмаринової. С. Калібрувальний графік для кислоти розмаринової за 330 нм (сканер)

Висновки. Запропонований підхід може бути використаний задля отримання всебічної інформації щодо хімічного складу зразків близькоспорідненої сировини (ідентифікації і кількісного визначення) і біоактивних речовин, їх систематизації, оптимізації існуючих підходів стандартизації близькоспорідненої сировини, ЛРЗ і багатокомпонентних ЛРЗ, що містять ці види.

Література

1. Хохлова К. О., Вишнеvsька Л. І., Здорик О. А., Ковпак Л. А. Порівняння хроматографічних профілей флавоноїдів і гідроксикоричних кислот деяких видів родини Lamiaceae, представлених на фармацевтичному ринку України. *Фармацевтичний журнал*. 2020. Т. 75, № 2. С. 67-78. DOI: <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.20.07>.
2. Хохлова К. О., Вишнеvsька Л. І., Здорик О. А. Порівняння хроматографічних профілей ефірних олій в екстрактах 13 видів родини lamiaceae. *Фармацевтичний журнал*. 2020. Т. 75, № 3. С. 86-94. DOI: <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.20.09>.
3. Хохлова К. О., Здорик О. А., Вишнеvsька Л. І. Розширений аналіз шавлії листя методом високоефективної тонкошарової хроматографії: ідентифікація флавоноїдів і фенілпропаноїдів, кількісне визначення і тест на мінімальний вміст кислоти розмаринової у паралельних умовах. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2020. Т. 64, № 4. С. 27-34. DOI: 10.15587/2519-4852.2021.238806.
4. Application of approach for development of HPTLC identification and quantification methods for determination of phenolic compounds and terpenoids of several Thymus L. species / Khokhlova K., Vyshnevskaya L., Zdoryk O., Filatova O. *Science Rise: Pharmaceutical Science*. 2021. № 4 (32). P. 29-36. DOI: 10.15587/2519-4852.2021.238806.

ПЕРСПЕКТИВИ ЗАМІНИ ВТОРИННОЇ СТАНДАРТИЗАЦІЇ ТИТРОВАНИХ РОЗЧИНІВ ЙОДУ НА ПЕРВИННУ

Світлана Чикалова¹, Дмитро Леонтьєв¹, Олександр Гризодуб¹,
Світлана Ляшенко², Вікторія Георгіянець²

¹ Державне підприємство «Український науковий фармакопейний
центр якості лікарських засобів», м. Харків

² Національний фармацевтичний університет, м. Харків
svetl.chikalova@gmail.com

Метод титриметрії є достатньо поширеним методом кількісного визначення у фармацевтичному аналізі й одним з основних методів кількісного визначення субстанцій. Метод титрування має високу прецизійність і водночас приблизно вдвічі більшу від неї правильність. Для фармацевтичних субстанцій межі вмісту речовини, що визначається, встановлюють залежно від прецизійності й правильності методики. Межі вмісту, зазначені в монографії Фармакопеї, ґрунтуються на результатах, одержаних у межах звичайної аналітичної практики, у них вже враховані звичайні аналітичні похибки, допустимі відхилення під час виробництва, а також погіршення якості в процесі зберігання. Найбільш поширені межі вмісту під час кількісного визначення субстанцій становлять від 99.0 % до

101.0 %, водночас існує низка монографій, в яких верхня межа вмісту становить 100.5 %. Чи вкладаються такі межі в прийняту модель прийняття рішення щодо відповідності продукту вимогам монографії? Вочевидь, межі 100.5 % вимагають від аналітика не звичайного, а підвищеного рівня аналітичної практики.

Фармакопейна модель прийняття рішень щодо відповідності продукту й концепція невизначеності були впроваджені ретроспективно, і для інструментальних методів аналізу (хроматографічні й спектрофотометричні методики) межі вмісту були погоджені з аналітичними похибками, а саме — розширені, для методів титрування таку корекцію не проводили. Цей факт можна пояснити так, що суперкваліфікований аналітик може забезпечити межі 100.5 % або проблема замовчується. Найбільше викликають питання методики із верхньою межею вмісту 100.5 % й одночасною стандартизацією титранту, яка виконується у два кроки.

Фармакопейна стандартизація титрантів виконується або в один крок, коли титр встановлюють за титруванням точної наважки стандартної речовини (назвемо це «первинна стандартизація»), або у два кроки, коли титр встановлюють за аліквотою титрованого розчину, який так само стандартизують за точною наважкою стандартної речовини («вторинна стандартизація»). Як приклад вторинної стандартизації розглянемо стандартизацію титрованого розчину йоду. Відповідно до Європейської Фармакопеї розчини йоду стандартизують за розчином натрію тіосульфату, який так само стандартизують за стандартним розчином калію бромату, приготованим за точною наважкою калію бромату. Первинна стандартизація титрантів, вочевидь, є більш точною та більш зручною порівнюючи з вторинною.

Невизначеність концентрації титранту (C) належить до незмінних складників невизначеності результатів титрування і в більшості методик робить значущий внесок у сумарну невизначеність. За результатами проведених оцінювань відносна стандартна невизначеність концентрації титранту з вторинною стандартизацією становить 0.4–0.5 %, якщо титрування виконане з відносним стандартним відхиленням середнього 0.2 % (рекомендації Європейської Фармакопеї щодо збіжності стандартизації титранту). Для забезпечення межі 100.5 % стандартизація титранту має бути виконана із значно меншою збіжністю, або межі нормування вмісту мають бути розширені. Аналітична лабораторія не може змінити межі, але може проводити стандартизацію титранту за методикою, що альтернативна фармакопейній, якщо буде показано, що вона задовольняє вимоги щодо точності результатів аналізу. Логічним кроком у цьому разі буде заміна вторинної стандартизації титранту на первинну. Слід зазначити, що прецедент заміни вторинної стандартизації титранту на первинну в Європейській Фармакопеї вже існує. Вторинна стандартизація розчинів натрію гідроксиду за розчином хлористоводневої кислоти замінена на первинну за калію гідрофталатом, але залишається ще приблизно 10 титрантів із вторинною стандартизацією.

Аскорбінова кислота є гарним кандидатом, щоб бути стандартною речовиною для первинної стандартизації титрованих розчинів йоду. За основу планується взяти фармакопейну методику кількісного визначення аскорбінової кислоти, а саме титрування точної наважки аскорбінової кислоти розчином йоду.

Аскорбінова кислота фармакопейного гатунку відповідає майже всім вимогам, що висувають до стандартних речовин об'ємного аналізу: має кристалічну структуру й визначений хімічний склад, має прийнятний для поставленого завдання вміст домішок, є негігроскопічною речовиною, має прийнятне значення еквівалентної маси. До стандартних речовин об'ємного аналізу зазвичай висувається рекомендація щодо доступності способу очищення речовини від супровідних домішок, однак ця рекомендація не є обов'язковою

для методик, які включаються в Європейську Фармакопею. Наприклад, для стандартизації розчинів хлористоводневої кислоти використовується трометамол, для якого відсутня методика очищення в лабораторії, тобто це має бути стандартна речовина з комерційних джерел.

З огляду на сказане вище, нами разом із Національним фармацевтичним університетом заплановано дослідження щодо можливості використання аскорбінової кислоти для фармакопейної стандартизації титрованих розчинів йоду. Планується оцінювання невизначеності методики, її робастності, оцінювання впливу домішок на результати титрування. На меті включення альтернативної методики до Державної Фармакопеї України й атестація фармакопейного стандартного зразка «аскорбінова кислота» для стандартизації титрованих розчинів йоду.

ОЗОНОТЕРАПІЯ СОБАК ІЗ ГНІЙНИМИ РАНАМИ

Райса Шаганенко, Микола Ільницький, Володимир Шаганенко, Наталія Авраменко

Білоцерківський національний аграрний університет, м. Біла Церква

dep.parasitology@btsau.edu.ua

Вступ. У ветеринарній медицині постійно здійснюється пошук нових методів лікування інфікованих ран у тварин. Поряд із здобутками в галузі фармакотерапії широко використовуються і різноманітні способи немедикаментозного лікування, серед яких вагоме місце може зайняти й озонотерапія. Застосування озонових сумішей обґрунтовує якісно нове вирішення актуальної проблеми лікування ряду патологічних станів у клініці хірургічних хвороб.

Озонотерапія є високоефективним екологічним і економічно вигідним методом лікування з доброю переносимістю та відсутністю побічних проявів [1-3].

У медичній практиці озон використовується у вигляді озоно-кисневої суміші, яка утворюється із чистого медичного кисню шляхом його розкладання в генераторах медичних озонаторних установок [1].

Озон має бактерицидну, фунгіцидну, імуномодельюючу, регенеруючу, детоксикаційну, протизапальну й антигіпоксичну дію [1-3].

У гуманній медицині озонотерапія використовується в хірургії, терапії, урології, акушерстві, гінекології, стоматології, дерматології та лікуванні інфекційних хвороб [1].

Метою роботи було застосувати озонований фізіологічний розчин під час лікування собак із гнійними ранами.

Матеріали й методи. Матеріалом для дослідження було 8 собак із гнійними ранами розміром 8-10 см у ділянці плечового поясу й стегна.

Озонований розчин отримували за допомогою озонаторної установки «Озон УМ-80» (Україна), яка призначена для місцевого і системного застосування, дозволяє виконати більше 30 різних методик лікування. Апарат працює в заданому автоматичному режимі, контролюючи і підтримуючи концентрацію озону від 0.2 до 80 мг/л, що дає лікарям можливість проводити дозозалежну озонотерапію [2].

Озонування фізіологічного розчину проводили так: у флакон із фізрозчином (200 мл), проколюючи гумову пробку, вводили довгу голку до дна флакона, яка з'єднана трубкою ПВХ із штуцером озонатора, і коротку голку, проколюючи тільки пробку, яка з'єднана трубкою ПВХ із деструктором. На апараті виставляли необхідний режим озонування (10 хв), після чого апарат сам вимикався і розчин був готовим для використання.

Лікування проводили шляхом місцевого й внутрішньовенного застосування озонованого фізрозчину. Для контролю за дією озонованого фізрозчину проводили відбір крові в собак.

Результати. Після застосованої нами озонотерапії вже через 2.5 доби помічали відсутність гнійного ексудату в порожнині рани й набряку. За пальпації тканини мали незначну болючість, провізорні шви були ненапруженими, що дозволило видалити дренажі.

Нормалізацію температури тіла помічали вже на 2-3 добу лікування. Лейкоцитоз, який був на початку лікування, на 3 добу був уже відсутній. За дослідженням крові встановлено зниження показників ендогенної інтоксикації (визначення молекул середньої маси й сорбційної здатності еритроцитів) і нормалізацію про- й антиоксидантної системи. Внутрішньовенне й місцеве застосування озонованого ізотонічного розчину тваринам знижувало у крові рівень МСМ (молекули середньої маси) і сорбційну здатність мембран еритроцитів у середньому на 4 доби раніше, ніж у тварин, яким не застосовували озонотерапію.

Повне загоєння раневого дефекту відбувалось на 7-9 добу.

Висновки. Озонотерапія є патогенетично обґрунтованим методом лікування гнійно-запальних процесів. Озонований розчин за рахунок вираженої бактерицидної дії знешкоджує патогенну мікрофлору й зменшує інтенсивність запальної реакції. Озон сприяє більш швидкому очищенню ран, прискорює ріст і дозрівання грануляційної тканини, що зі свого боку призводить до прискорення репаративного процесу.

Література

1. Ільніцька Л. І. Механізми терапевтичного ефекту озонікисневих сполук за даними аналітичних досліджень. *Галицький лікарський вісник*. 2007. Т. 14. № 3. С. 118-121.
2. Никулин В. С. Применение озонотерапии в ветеринарии. *Инновационные технологии в сельском хозяйстве, ветеринарии и пищевой промышленности* : сб. науч. статей по мат. 84-й научно-практической конф. «Аграрная наука — Северо-кавказскому федеральному округу»: Ставропольский государственный аграрный университет. Ставрополь, 2019. С. 477-480.
3. Отчич О. Біологічні аспекти впливу озону на кров. *Вісник Львівського університету*. 2012. Вип. 59. С. 23-36.

ПАТЧІ ЯК ПЕРСПЕКТИВНА ЛІКАРСЬКА ФОРМА ЗАСОБІВ ДЛЯ НАШКІРНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

Тетяна Шостак, Софія Білоус, Світлана Білоус

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів
t_shostak8@ukr.net

Вступ. В останні роки у світі спостерігається зростання інтересу до нашкірних лікарських форм, що дозволяють досягнути ефекту лікування швидко, без травмування шкіри й характеризуються простотою і зручністю застосування. До таких лікарських форм можна віднести патчі, які є інноваційною формою випуску, основними перевагами якої є легкість і зручність застосування, простота технології та можливість включення до складу різноманітних за властивостями активних фармацевтичних інгредієнтів.

Мета. Обґрунтувати актуальність введення в Державну Фармакопею України (ДФУ) лікарської форми «патчі».

Матеріали й методи. У роботі використано методи інформаційного пошуку й маркетингові дослідження.

Результати. Термін «патчі» в Україні застосовується здебільшого до форми випуску косметичних засобів; лікарських засобів у формі патчів на фармацевтичному ринку України немає, хоч вони розповсюджені на іноземних ринках [1, 2]. Ця проблема пов'язана з неоднозначністю використання і тлумачення цього терміна в нормативних документах.

У ДФУ лікарська форма «патчі» не описана, проте описані три групи пластирів: лікувальні й нашкірні, які належать до «М'яких препаратів для нашкірного застосування», і пластирі трансдермальні, які за Європейською Фармакопеею мають назву «Transdermal patch», що можна перекласти і як «трансдермальні патчі» [3]. У науковій літературі для позначення засобів на гідрогелевій основі для місцевої або трансдермальної доставки діючих речовин зустрічаються визначення «трансдермальна терапевтична система», «трансдермальний пластр», а також «плівки», які за змістом є подібними [4–6]. Проте трансдермальні пластирі переважно призначені для доставки активного фармацевтичного інгредієнта через шкіру й досягнення системного ефекту, а нашкірні пластирі й патчі проявляють свою дію переважно на рівні епідермісу або проникають у глибші шари шкіри, не викликаючи системного ефекту.

Висновки. З огляду на те, що нашкірні й трансдермальні пластирі мають подібні вимоги до складу, виробництва й контролю якості, було б доцільно об'єднати їх у ДФУ в одній загальній статті на дозовані форми, наприклад «М'які препарати для нашкірного застосування», а також паралельно з терміном «пластр» використовувати термін «патч», що дозволить уніфікувати назву лікарських форм цього напрямку дії та буде сприяти розширенню номенклатури вітчизняних сучасних лікарських засобів для нашкірного застосування в зручних й ефективних формах випуску.

Література

1. Білоус С. О. Аналіз асортименту лікарських та косметичних засобів у формі пластирів і патчів на ринку України та дослідження їх складу. *Topical issues of new medicines development* : матер. XXVIII Міжнар. наук.-практ. конференції молодих вчених та студентів, присв'яченої 150-річчю з дня народження М. О. Валяшка, 18-19 березня, Харків, 2021. С. 151-152.

2. Vons B. V, Chubka M. B, Groshovyi T. A. Comparative study of markets of Ukraine, Poland and Russia on registered medications for local treatment of burns. *Фармацевтичний часопис*. 2016. № 1. С. 74-78.

3. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 1. 1128 с.; Т. 2. 724 с.; Т. 3. 732 с.

4. Власенко І. О., Давтян Л. Л. Застосування полімерів у технології лікарських плівок. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2013. Вип. 22(4). С. 369-376.

5. Вонс Б. В., Чубка М. Б., Грошовий Т. А. Трансдермальні системи доставки лікарських речовин. *Фармацевтичний часопис*. 2017. № 2. С. 106-112.

6. Давтян Л. Л., Голод А. С. Використання полімерів для створення нових лікарських засобів у формі плівок. *Фармацевтичний журнал*. 2013. № 5. С. 51-57.

СПІВПРАЦЯ КОРПОРАЦІЇ «АРТЕРІУМ» ТА ДП «УКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВИЙ ФАРМАКОПЕЙНИЙ ЦЕНТР ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ» ЩОДО РОЗРОБКИ МОНОГРАФІЙ ДФУ

Альона Юрченко, Наталія Солобюкова, Сергій Сур

ТОВ «АРТЕРІУМ ЛТД», м. Київ

Alona.Yurchenko@arterium.ua

Державна Фармакопея України (ДФУ) є основним інструментом для регулювання безпеки і якості лікарських засобів (ЛЗ), які виробляють, зберігають, контролюють і реалізують усі підприємства й установи нашої країни. Створення ДФУ у 2001 р. стало найбільшим досягненням у галузі стандартизації ЛЗ за всі 30 років незалежності України.

ДФУ гармонізована з Європейською фармакопеєю (ЄФ) і відображає рівень розвитку вітчизняної фармацевтичної промисловості, її національні особливості. Оскільки багато статей ЄФ мають загальний характер, тому вони доповнені вимогами, що враховують специфіку сучасного стану фармацевтичного виробництва України.

Однією з перших провідних фармацевтичних компаній ринку України, які долучились до розробки ДФУ, була корпорація «Артеріум». Зокрема, у 2017 р. у Доповненні 1 до другого видання ДФУ [1] були опубліковані монографії на діючу речовину й готові лікарські форми морфолінію тіазотату, розроблені співробітниками корпорації «Артеріум» у співпраці з НВО «Фарматрон» і ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». У цих монографіях були сформульовані вимоги до якості й описані методики контролю активного фармацевтичного інгредієнта й готових лікарських засобів (розчину для ін'єкцій і таблеток). Вони стали першими в історії ДФУ монографіями на оригінальний вітчизняний лікарський засіб.

Завдяки плідній співпраці ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» і корпорації «Артеріум» у 2018 р. у Доповненні 3 до другого видання ДФУ вперше був введений національний додаток до статті 2.9.20 «Механічні включення:

видимі частинки» із нормуванням вмісту механічних включень (видимих частинок) для розчинів для ін'єкцій/інфузій, що дозволило ефективно проводити контроль видимих частинок під час їх випуску та контролю на ринку [2].

Також ДФУ 2.3 була доповнена чотирма новими монографіями на діючу речовину цитиколіну натрію [2] і на його лікарські форми — розчин для ін'єкцій, розчин для перорального застосування і таблетки [2]. Проєкт розробки цих монографій згідно з вимогами ЄФ почався у 2015 р. й тривав понад два роки, оскільки необхідно було знайти баланс між моделлю регламентації домішок і підходом з уніфікації фармакопейних вимог. На той момент в Україні було зареєстровано багато інших ЛЗ цитиколіну натрію, проте уніфікованих вимог до їх якості не існувало. Отже, ці монографії зібрали й уніфікували вимоги до якості активного фармацевтичного інгредієнта й готових лікарських форм для всіх продуктів на ринку України.

Подальша спільна робота фармацевтичних компаній та ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» з розробки нових національних статей/монографій ДФУ сприятиме високому рівню якості препаратів ринку України й підвищенню довіри до них фахівців охорони здоров'я та пацієнтів.

Література

1. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. Доп. 1. С. 281-282, 316-319.
2. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. Доп. 3. С. 85, 261-263, 379-382.

АВТОРСЬКИЙ ПОКАЖЧИК / INDEX OF AUTHORS

- Алла Лебедин [74](#)
Альона Мамай [74](#)
Альона Савич [109](#)
Альона Юрченко [135](#)
Анастасія Череменко [69](#)
Анатолій Антіпов [101](#)
Анатолій Головка [34, 89](#)
Анатолій Мазуркевич [83](#)
Андрій Березовський [125](#)
Андрій Котов [63, 64, 91, 106, 114, 116](#)
Андрій Яремчук [103](#)
Анна Демид [33](#)
Анна Єрхова [39](#)
Богдан Кондрацький [48, 50](#)
Борис Кузьмінов [71](#)
Валентина Качанюк [63](#)
Валентина Корнієвська [51, 53, 55, 58, 86](#)
Валентина Котляр [63, 64](#)
Валентина Фіщенко [46](#)
Валерія Щербина [86](#)
Вікторія Георгіянц [32, 38, 110, 131](#)
Вікторія Процька [95](#)
Віра Кравченко [111](#)
Віра Одинцова [55](#)
Віта Климюк [43](#)
Віталій Асмолов [78](#)
Владислав Коваленко [44](#)
Володимир Андрієць [98](#)
Володимир Коломієць [98](#)
Володимир Шаганенко [101, 132](#)
Ганна Лисянська [124](#)
Ганна Німенко [72](#)
Ганна Фотіна [125](#)
Ганна Шермет [81](#)
Дар'я Корольова [121](#)
Джамал Рахметов [46](#)
Діана Качмарик [48, 50](#)
Дмитро Леонтьєв [78, 81, 130](#)
Еліна Костюк [51](#)
Еліна Котова [65, 106](#)
Зінаїда Клестова [34, 83](#)
Іванна Кернична [33](#)
Іванна Мілян [109](#)
Іван Павлюк [72](#)
Ігор Сенюк [111](#)
Інна Кійко [93](#)
Інна Сахацька [88](#)
Ірина Журавель [95](#)
Ірина Івануса [33](#)
Ірина Лук'янова [37](#)
Ірина Суворова [114, 116](#)
Ірина Тіщенко [118](#)
Катерина Хохлова [128](#)
Леся Савченко [110](#)
Лілія Вишневіська [30, 128](#)
Лілія Горяча [43](#)
Лілія Костишин [88](#)
Люба Калиновська [60](#)
Любов Зарума [60](#)
Людмила Вронська [33](#)
Людмила Григоренко [76](#)
Людмила Кучеренко [72](#)
Людмила Мосула [42](#)
Майя Лебеєва [58](#)
Марина Дмитрієва [37](#)
Марина Катинська [39](#)
Марія Винарчик [48, 50](#)
Марія Ежнед [88](#)
Марія Михалків [33](#)
Марта Матушак [88](#)
Микола Ільницький [132](#)
Микола Малецький [86, 124](#)
Михайло Левін [76](#)
Михайло Рубленко [96, 98, 121](#)
Надія Зарівна [42](#)
Наталія Авраменко [101, 132](#)
Наталія Бурд [32](#)
Наталія Дубініна [118](#)

- Наталія Козій [101](#)
Наталія Михайлюк [88](#)
Наталія Очеретяна [69](#)
Наталія Пінчук [34](#)
Наталія Солобюкова [135](#)
Наталія Ульянович [98](#), [121](#)
Наталія Філімонова [118](#)
Наталія Чемодурова [71](#)
Наталія Шаповалова [35](#)
Наталя Воловик [78](#)
Наталя Горлачук [42](#)
Наталя Останіна [69](#), [76](#)
Неля Кишинець [63](#), [64](#), [83](#)
Оксана Панас [48](#), [50](#)
Оксана Рибак [35](#)
Оксана Ткаченко [111](#)
Олександра Горошко [88](#)
Олександр Гризодуб [78](#), [81](#), [131](#)
Олександр Захарчук [88](#)
Олександр Здорик [128](#)
Олександр Напненко [34](#), [89](#)
Олексій Гуменюк [76](#)
Олена Сабельнікова [106](#)
Олена Богуцька [30](#)
Олена Брагінець [48](#), [50](#)
Олена Козлова [81](#)
Олена Кошова [118](#)
Олена Кузнецова [69](#)
Ольга Євтіфєєва [38](#)
Ольга Міхайленко [32](#)
Ольга Тимченко [114](#), [116](#)
Ольга Хромильова [72](#)
Орина Заломаєва [53](#)
Поліна Іванченко [89](#)
Раїса Шаганенко [101](#), [132](#)
Роман Дармограй [35](#)
Роман Лисюк [35](#)
Руслан Мелешко [76](#)
Світлана Білоус [134](#)
Світлана Гарна [91](#)
Світлана Ковтун-Водяницька [46](#)
Світлана Ляшенко [131](#)
Світлана Марчишин [109](#)
Світлана Мікова [63](#)
Світлана Панченко [53](#), [55](#)
Світлана Степанчук [76](#)
Світлана Чикалова [131](#)
Світлана Шевченко [96](#), [98](#)
Семен Котов [65](#)
Сергій Мерзлікін [44](#)
Сергій Рубленко [96](#), [101](#), [103](#)
Сергій Сур [135](#)
Сергій Фірстов [98](#)
Софія Білоус [134](#)
Тетяна Гонтова [65](#)
Тетяна Леонтєва [81](#)
Тетяна Опрошанська [91](#)
Тетяна Тодосюк [121](#)
Тетяна Фотіна [125](#)
Тетяна Шостак [134](#)
Тетяна Юрченко [106](#)
Тіна Прокопенко [93](#)
Фаді Ал Зедан [124](#)
Юлія Меркулова [81](#)
Юрій Корнієвський [51](#), [53](#), [55](#), [58](#), [86](#)
Юрій Косенко [60](#)
Юрій Підпружников [110](#)
Яна Ніколаєва [76](#)
Ярослав Кондрацький [50](#)
Ivan Savkov [26](#)
Jurga Bernatoniene [25](#)
Nataliia Hudz [25](#)
Nataliia Yelahina [29](#)
Nijole Savickienė [25](#)
Oksana Shtrimaitis [29](#)
Olga Khishova [26](#)
Paulius Jovaišas [29](#)
Tetiana Krupskaja [29](#)
Vira Turkina [25](#)

До введення у Державну Фармакопею України

Гризодуб А. И., Ханін В. А., Леонтьев Д. А.

Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств», Харьков, Украина

Фармацевтическая компания «Здоровье», Харьков, Украина

Пояснительная записка к проекту национальной части к монографии 2.2.46

Роль идентификации приборными хроматографическими методами

Хроматографические методы широко используются в тесте «Идентификация». В «Руководстве по разработке монографий» Европейской Фармакопеи [1] указано, что для тестов идентификации обычно нельзя добиться специфичности, используя только хроматографический метод сам по себе, однако обычно для него ожидается достаточная избирательность. Поэтому сама по себе информация, получаемая хроматографическим методом, только подтверждает идентификацию, но не доказывает ее. В Европейской Фармакопее идентификация приборными хроматографическими методами для субстанций обязательно сопровождается дополнительными независимыми тестами. Для готовых лекарственных средств (ГЛС) идентификация приборными хроматографическими методами обычно вводится, когда данный метод используется для какого-либо количественного определения (в том числе для теста «Растворение», «Однородность дозирования» или «Сопутствующие примеси»). Несмотря на «подтверждающее» значение, роль идентификации приборными хроматографическими методами очень высока, особенно для ГЛС, для которых это может быть вообще единственным тестом на идентификацию. Поэтому достижение оптимальной избирательности для такой идентификации является важной практической задачей.

Идентификация приборными хроматографическими методами в подавляющем большинстве случаев проводится путем сравнения времен удерживания аналита между хроматограммами испытуемого раствора и раствора сравнения. Обычно получают нескольких повторных хроматограмм, и сравнивают средние значения времен удерживания.

Другим, достаточно редко используемым способом идентификации, является добавление раствора сравнения в испытуемый раствор. Например, такой подход используется в монографии Фармакопеи США на инсулин. В ней указано, что для идентификации возмож-

но потребуются ввести в хроматограф смесь испытуемого раствора и раствора для идентификации. Применение такого подхода в данном случае обусловлено тем, что имеется четко определенная задача для идентификации — различить инсулины человека, свинной и крупного рогатого скота. При этом данные инсулины могут иметь очень близкие времена удерживания. Одновременное хроматографирование различных инсулинов может приводить к искажению формы суммарного пика (например, к уширению максимума), что может трактоваться как сомнение в идентификации инсулина данного происхождения. Таким образом, в данном случае хроматографическая методика количественного определения работает на пределе возможности для различения инсулинов по временам удерживания, что и обуславливает одновременное хроматографирование двух растворов, что релятивизирует варьирование времен удерживания между хроматограммами. Фактически, такой метод используется, когда не работает способ сравнения средних времен удерживания.

Факторы, влияющие на избирательность идентификации приборными хроматографическими методами

На избирательность идентификации приборными хроматографическими методами для «идеальной» хроматографии влияют:

- степень близости «истинных» времен удерживания аналита и неидентичного ему вещества;
- разброс времен удерживания между параллельными хроматограммами, который может маскировать различие в истинных временах удерживания.

На практике встречаются еще два эффекта, влияющие на избирательность:

- медленный процесс уравнивания неподвижной и подвижной фаз. В качестве примера можно привести методику количественного определения норфлоксацина из монографии Фармакопеи США (19 изд.), в которой октадецилсилильную колонку ре-

комендовалось уравнивать в течение 6 ч подвижной фазой, содержащей фосфатный буферный раствор для улучшения симметрии пика. Недостижение равновесия перед началом выполнения анализа может выражаться в тенденции изменения времен удерживания, что приводит к увеличению их разброса.

- «матричный эффект». Его физической причиной является различие состава раствора сравнения и испытуемого раствора. Такое различие может иметь место при анализе ГЛС за счет присутствия вспомогательных веществ; особенно сильно проявляется такое различие для определения индивидуальной примеси (в присутствии основного вещества) по ее стандартному образцу (без основного вещества). В силу этого на время удерживания может оказывать влияние матрица анализируемого раствора. Влияние матрицы может проявляться, например, в виде систематического смещения всех времен удерживания для испытуемого раствора по сравнению с раствором сравнения, или в результате постепенной модификации колонки к одностороннему смещению времен удерживания для обоих растворов. Это также приводит к увеличению разброса времен удерживания.

Отметим, что для принятия решения о соответствии спецификациям должны быть установлены научно обоснованные критерии пригодности аналитической системы. Для задачи идентификации таким критерием может быть сходимость времен удерживания для параллельных хроматограмм. Насколько нам известно, такие научно обоснованные критерии отсутствуют. Существует практика, которая в настоящее время принимается многими регуляторными органами без обоснования: идентификация считается положительной, если средние значения времен удерживания различаются не более чем на 2 %. Число параллельных хроматограмм не оговаривается; часто используются 3 параллельные хроматограммы (при валидации допустимо 2). Такая практика не основывается на оценке риска принятия некорректного решения о соответствии спецификациям и поэтому приводит к субъективизму при проведении испытания на идентификацию. Поэтому вопрос разработки научно обоснованных критериев для идентификации приборными хроматографическими методами является актуальным.

Таким образом, возможно сформулировать задачу идентификации приборными хроматографическими методами следующим образом.

Критерий приемлемости при сравнении величин удерживания

При проведении идентификации методами газовой (ГХ) или жидкостной (ВЭЖХ) хроматографии сравниваются величины удерживания (времена или объемы удерживания), которые должны совпадать для испытуемого раствора и раствора стандартного образца.

Однако точность, с которой они должны совпадать, не указывается. Нет соответствующих рекомендаций и в общих статьях ГФУ 2.2.46. *Методи хроматографічного розділення*, 2.2.28. *Газова хроматографія* и 2.2.29. *Рідинна хроматографія*. Это приводит к субъективизму при проведении испытания на идентификацию.

В данном сообщении предпринимается попытка разработать статистически обоснованный критерий равенства величин удерживания при проведении идентификации.

Теоретическая часть

1. Схема эксперимента

Проводят по $n_{\text{sample}} \geq 3$ параллельных инъекций испытуемого раствора и $n_{\text{st}} \geq 3$ раствора стандартного образца. Получают для этих растворов n_{sample} и n_{st} величин удерживания ($x_{\text{sample},i}$ и x_i^{st}), их относительные стандартные отклонения (RSD_{sample} и RSD_{st}) и средние величины $\bar{x}_{\text{sample}}$ и $\bar{x}_{\text{st}}$. Относительное различие средних (в процентах к среднему для стандартного образца) не должно превышать наперед заданной величины $\max dif_{\text{ret}}$:

$$dif_{\text{ret}}(\%) = 100 \times \frac{|\bar{x}_{\text{sample}} - \bar{x}_{\text{st}}|}{\bar{x}_{\text{st}}} \leq \max dif_{\text{ret}}. \quad (1)$$

При контроле качества лекарственных средств (ЛС) применяется «подтверждающий подход» [2, раздел 2.3.3]. Все вопросы корректной работы методики решаются на стадии ее валидации, а при контроле качества ЛС мы лишь подтверждаем или не подтверждаем соответствие ЛС требованиям спецификации. Таким образом, при проведении идентификации по временам/объемам удерживания, мы априорно предполагаем, что эти величины удерживания для испытуемого и стандартного образцов совпадают (с заранее определенной точностью).

Выполнение требования (1) означает, что различие средних величин удерживания анализируемого соединения в испытуемом и стандартном растворах нельзя считать статистически или практически значимым (для выбранного уровня значимости). В рамках подтверждаю-

щего подхода это означает, что эти величины удерживания совпадают.

Каким же требованиям должна удовлетворять величина $\max dif_{ret}$?

2. Статистическая незначимость различия величин удерживания

Естественно предположить, что средние величины удерживания анализируемого соединения в испытуемом и стандартном растворах не должны статистически значимо различаться. Данная задача является статистической задачей сравнения средних результатов двух выборок и ее удобнее решать с использованием доверительных интервалов [2, раздел 5.4].

Доверительные интервалы среднего результата для испытуемого и стандартного растворов равны [2, раздел 1.4]:

$$\Delta_{sample} = t(P, n-1) \times RSD_{sample} / \sqrt{n_{sample}} \quad (2)$$

$$\Delta_{st} = t(P, n_{st}-1) \times RSD_{st} / \sqrt{n_{st}}.$$

Объединенный доверительный интервал Δ_p равен [2, раздел 5.4]:

$$\Delta_p = \sqrt{\Delta_{sample}^2 + \Delta_{st}^2}. \quad (3)$$

С учетом соотношений (1-3) требование статистической незначимости различий средних величин удерживания принимает вид:

$$dif_{ret}(\%) = 100 \times \frac{|\bar{x}_{sample} - \bar{x}_{st}|}{\bar{x}_{st}} \leq \max dif_{ret} = \Delta_p. \quad (4)$$

2.1. Недостатки требования статистической незначимости различий средних величин удерживания

Несмотря на свою простоту и логичность, требование (2-4) статистической незначимости средних времен удерживания может приводить к некорректному заключению о соответствии спецификациям при рутинном контроле качества ЛС. Физической причиной этого является потенциальное различие состава раствора сравнения и испытуемого раствора. Такое различие может иметь место при анализе ГЛС за счет присутствия вспомогательных веществ; особенно сильно такое различие для определения индивидуальной примеси по ее стандартному образцу. В силу этого на время удерживания может оказывать влияние матрица анализируемого раствора. Влияние матрицы может проявляться, например, в виде систематического смещения всех времен удерживания для испытуемого раствора по сравнению с раствором сравнения, или в результате постепенной модификации колонки к одностороннему смещению времен удерживания для обоих растворов. Это приводит к следующим

проблемам при использовании критерия статистической незначимости:

- Доверительные интервалы Δ_{sample} и Δ_{st} (см. соотношения (2)) зависят от числа параллельных измерений n_{sample} и n_{st} — чем последние больше, тем доверительные интервалы меньше. При больших доверительных интервалах матричный эффект может быть незначим и не влиять на принятие решения. Поэтому при малых числах параллельных измерений n_{sample} и n_{st} ЛС может удовлетворять требованию (4) статистической незначимости различия средних значений величин удерживания, а при больших — нет.
- Стандартные отклонения величин удерживания анализируемого соединения для испытуемого (s_{sample}) и стандартного (s_{st}) образцов могут значимо различаться на разных хроматографах, колонках и даже в разных сериях эксперимента. В зависимости от того, значим или нет матричный эффект для конкретного анализа, на одном оборудовании (колонках и т. д.) анализируемое ЛС будет удовлетворять требованию (4) (т. е. идентификация положительна), а на другом оборудовании (колонках и т. д.) — нет (т. е. идентификация отрицательна).
- Установление критериев приемлемости экспериментальных данных после их получения (ведь стандартные отклонения и доверительные интервалы в соотношениях (2-4) рассчитываются по результатам эксперимента) противоречит самому принципу контроля качества и, фактически, является «подгонкой под эксперимент». Это суждение справедливо для всех критериев, основанных на оценке статистической незначимости, рассчитанной по реальным, а не наперед заданным значениям стандартных отклонений.

Поэтому ГФУ [2, раздел 5.4] вместо статистической незначимости различия средних значений рекомендует использовать подход, основанный на практической незначимости этого различия для решения поставленной задачи.

3. Практическая незначимость различия величин удерживания

3.1. Общие положения

Применение практической незначимости предполагает обоснование и расчет максимально допустимой неопределенности измеряемых величин, которая значимо не влияет на принятие решений о качестве анализируемого образца.

Общее выражение для максимально допустимой неопределенности разности величин удерживания (Δ_{ret}) можно представить в виде [2]:

$$\begin{aligned} \max dif_{ret}^2 &= \max \Delta_{ret}^2 = \\ &= \max \Delta_{sample}^2 + \max \Delta_{st}^2 + \max \Delta_{matrix}^2. \end{aligned} \quad (5)$$

Здесь:

- $\max \Delta_{sample}$ — максимально допустимая неопределенность величин удерживания для испытуемого образца,
 $\max \Delta_{st}$ — максимально допустимая неопределенность величин удерживания для стандартного образца,
 $\max \Delta_{matrix}$ — максимально допустимая неопределенность величин удерживания, вызванная матричными эффектами (прежде всего, для испытуемого образца).

Поскольку при контроле качества лекарственных средств применяется подтверждающий подход, то априорно предполагается, что:

$$\bar{x}_{sample} = \bar{x}_{st}. \quad (6)$$

Соответственно, предполагается, что:

$$\max \Delta_{sample} = \max \Delta_{st}. \quad (7)$$

С учетом (7), уравнение (5) принимает вид:

$$\max dif_{ret}^2 = \max \Delta_{ret}^2 = 2 \times \max \Delta_{st}^2 + \max \Delta_{matrix}^2 \quad (8)$$

В общем случае, применение идентификации по величинам удерживания предполагает незначимость матричных эффектов, т. е. [2]:

$$\max \Delta_{matrix}^2 \leq 0.32 \times 2 \times \max \Delta_{st}^2 = 0.64 \times \max \Delta_{st}^2. \quad (9)$$

Если требование (9) не выполняется (а это проверяется на стадии валидации методики), то необходимо дать обоснование величине $\max \Delta_{matrix}$, которая для каждого конкретной методики может быть разной. При отсутствии такого обоснования использование сравнения величин удерживания для целей идентификации является некорректным.

Поэтому далее мы будем предполагать выполнение требования (9). В этом случае общее выражение (5) можно представить в виде:

$$\max dif_{ret} = \sqrt{2} \times \max \Delta_{st} = 1.41 \times \max \Delta_{st}. \quad (10)$$

3.2. Максимально допустимая неопределенность величин удерживания и максимально допустимое различие величин удерживания

Для расчета максимально допустимой неопределенности величин удерживания стандартного образца ($\max \Delta_{st}$) логично использовать паспортные значения хроматографа для относительных стандартных отклонений величин удерживания (RSD_{cert}) при числе n_{cert} повторных инъекций. В этом случае соотношение (2) для

паспортных значений величин удерживания принимает вид:

$$\max \Delta_{st} \leq \max \Delta_{cert} = t(P, n_{cert} - 1) \times RSD_{cert} / \sqrt{n}. \quad (11)$$

Здесь n — количество параллельных инъекций, которое применяется при проведении идентификации.

Паспортные значения RSD_{cert} получены в идеальных условиях и могут не выполняться в условиях конкретной методики. Поэтому, в общем случае, в качестве RSD_{cert} может быть использовано относительное стандартное отклонение времен удерживания, рассчитанное на основе n_{cert} повторных инъекций раствора стандартного образца на стадии валидации методики. Однако, если данное значение намного превышает паспортное, то необходимо обоснование с точки зрения корректности применения идентификации по величинам удерживания для данной методики.

Величина $\max \Delta_{cert}$ зависит от числа параллельных инъекций n , уменьшаясь с его ростом. Поскольку предполагается, что $n \geq 3$, то необходимо проводить расчеты критерия для $n = 3$ как для «наихудшего случая».

Обычно паспортные требования приводят для $n = 10$ параллельных инъекций. Следует отметить, что в случае методик ВЭЖХ и ГХ дальнейшее увеличение числа параллельных инъекций нередко не приводит к повышению точности определения RSD , поскольку начинают играть роль другие факторы (например, модификация колонки).

Учитывая вышесказанное и полагая также $P = 95\%$, из уравнения (11) получим:

$$\max \Delta_{st} = 2.26 \times RSD_{cert} / \sqrt{3} = 1.31 \times RSD_{cert}. \quad (12)$$

Тогда соотношение (10) принимает вид:

$$\begin{aligned} \max dif_{ret} &= \sqrt{2} \times \max \Delta_{st} = \\ &= 1.41 \times 1.31 \times RSD_{cert} = 1.85 \times RSD_{cert}. \end{aligned} \quad (13)$$

3.3. Пригодность хроматографической системы

Выражения (7, 12) для максимально допустимой неопределенности $\max \Delta_{st}$ позволяют сформулировать требования пригодности хроматографической системы для растворов испытуемого или стандартного образцов при произвольном числе параллельных инъекций (обычно 3-6). Учитывая соотношения (2, 7, 12), получим требования к относительным стандартным отклонениям величин удерживания для различных параллельных инъекций стандартного и испытуемого образцов:

Таблица

Зависимость максимально допустимых относительных стандартных отклонений величин удерживания ($\max RSD$), максимально допустимой неопределенности величин удерживания ($\max \Delta_{st}$) и максимально допустимого различия величин удерживания ($\max dif_{ret}$) от сертифицированного значения RSD_{cert} и числа параллельных инъекций n

RSD_{cert} %	$\max \Delta_{st}$ %	$\max dif_{ret}$ %	$\max RSD$ (%) для числа параллельных инъекций n				
			2	3	4	5	6
0.1	0.13	0.19	0.015	0.053	0.082	0.11	0.12
0.2	0.26	0.37	0.029	0.11	0.16	0.21	0.25
0.4	0.52	0.74	0.058	0.21	0.33	0.42	0.50
0.6	0.79	1.11	0.087	0.32	0.49	0.63	0.75
0.8	1.05	1.48	0.12	0.42	0.66	0.84	1.00
1.0	1.31	1.85	0.15	0.53	0.82	1.06	1.25

$$RSD_{st} \leq \max RSD_{st} = \frac{1.31 \times RSD_{cert} \times \sqrt{n_{st}}}{t(95\%, n_{st} - 1)}.$$

$$RSD_{sample} \leq \max RSD_{sample} = \frac{1.31 \times RSD_{cert} \times \sqrt{n_{sample}}}{t(95\%, n_{sample} - 1)}.$$
(14)

Результаты расчетов по соотношениям (12-14) для разных значений RSD_{cert} и числа параллельных инъекций представлены в Таблице.

3.4. Выбор критериев

Максимально допустимое различие величин удерживания ($\max dif_{ret}$) вводится в спецификацию вместе с требованиями к $\max RSD$ для различного числа параллельных инъек-

ций (n). Из Таблицы видно, что главным фактором, влияющим на максимально допустимое различие величин удерживания ($\max dif_{ret}$), является сертифицированное значение относительного стандартного отклонения (RSD_{cert}). Это значение пользователь должен обосновывать сам, исходя из особенностей своей методики. В случае отсутствия такого обоснования рекомендуется брать RSD_{cert} .

ЛИТЕРАТУРА

1. European Directorate for the Quality of Medicines (2015) Technical Guide for the Elaboration of Monographs (7th edn). European Pharmacopoeia, Strasbourg, 67 p.
2. 5.3.N.1. Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту // Державна Фармакопея України. 2-е вид. Доповнення 2. 2018. 336 с.

ПРОЕКТ

2.2.46. МЕТОДИ ХРОМАТОГРАФІЧНОГО РОЗДІЛЕННЯ

N

Ідентифікація за часом або об'ємом утримування

Газова і рідинна хроматографія часто використовується для проведення ідентифікації через порівняння величин утримання (час або об'єм утримування) піків аналіту в досліджуваному розчині й розчині стандартного зразка. Типове формулювання при ідентифікації основної речовини має, наприклад, такий вигляд: «на хроматограмі випробовуваного розчину час утримування основного піка має відповідати часу утримування основного піка на хроматограмі розчину порівняння».

Це формулювання передбачає, що ступінь цієї «відповідності» користувач має обґрунтовувати сам для своєї методики контролю лікарського засобу, яку вводить до специфікації. На цей ступінь впливають різні фактори: кваліфікаційні характеристики обладнання, стан колонок, матричні ефекти тощо. Тому, загалом, цей ступінь для різних методик може бути різний.

Нижче надаються рекомендації для обґрунтування ступеню відповідності величин утримування аналіту у випробовуваному розчині такому самому значенню в розчині порівняння.

Процедура

Проводять поперемінно $n_{sample} \geq 2$ паралельних інжекцій випробовуваного розчину і $n_{st} \geq 2$

розчину порівняння. Для цих інжекцій отримують n_{sample} і n_{st} величин утримування ($x_{sample,i}$ і $x_{st,i}$), їх відносні стандартні відхилення (RSD_{sample} і RSD_{st}) і середні значення величин утримування $\bar{x}_{sample}$ і $\bar{x}_{st}$.

Розраховують відносну різницю середніх значень величин утримування (у відсотках до середнього значення для розчину порівняння) за рівнянням:

$$dif_{ret}(\%) = 100 \times \frac{|\bar{x}_{sample} - \bar{x}_{st}|}{\bar{x}_{st}} \leq \max dif_{ret}.$$

Максимальне значення величини $\max dif_{ret}$ не має перевищувати значень, наведених у Табл. 2.4.6.-3.

Придатність системи

Відносні стандартні відхилення часів утримування для піків аналіту у випробовуваному розчині й розчині порівняння (RSD_{sample} і RSD_{st}) не мають перевищувати значення $\max RSD$, зазначеного в Табл. 2.2.46.-3.

Вибір критеріїв

Головним чинником, який впливає на критерії, є цільове значення відносного стандартного відхилення (RSD_{cert}) повторних інжекцій. Воно може вибиратися з кваліфікаційних вимог до обладнання або безпосередньо на підставі дослідження відносного стандартного відхилення величин утримування для конкретної методики (наприклад, під час її валідації). Якщо немає спеціального обґрунтування, то величина RSD_{cert} не має перевищувати 1.0 %.

Таблиця 2.2.46-3

Залежність максимально допустимих відносних стандартних відхилень величин утримування ($\max RSD$) і максимально припустимої відносної різниці величин утримування ($\max dif_{ret}$) від цільового значення відносного стандартного відхилення RSD_{cert} і числа паралельних інжекцій n

RSD_{cert} %	$\max dif_{ret}$ %	$\max RSD$ (%) для числа паралельних інжекцій n				
		2	3	4	5	6
0.1	0.19	0.015	0.053	0.082	0.11	0.12
0.2	0.37	0.029	0.11	0.16	0.21	0.25
0.4	0.74	0.058	0.21	0.33	0.42	0.50
0.6	1.11	0.087	0.32	0.49	0.63	0.75
0.8	1.48	0.12	0.42	0.66	0.84	1.00
1.0	1.85	0.15	0.53	0.82	1.06	1.25

Стандартизація лікарських засобів

УДК 615.451.35.015.3

Безуглая Е. П., Ляпунов Н. А., Бовтенко В. А., Зинченко И. А., Столпер Ю. М.
ГНУ «НТК «Институт монокристаллов» НАН Украины»

Исследование дозированных ингаляторов под давлением относительно стандартизации показателей качества, характеризующих однородность дозирования⁽¹⁾

Цель. Цель заключалась в обосновании целесообразности испытания дозированных ингаляторов под давлением (pMDIs) на однородность дозы мелкодисперсных частиц.

Материалы и методы. Исследовали pMDIs, которые содержат суспензии сальбутамола сульфата (SS) или растворы беклометазона дипропионата (BD) методами лазерной дифракции и высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Определяли распределение по размерам частиц SS, среднюю массу дозы и однородность массы дозы, среднюю доставляемую дозу и однородность доставляемой дозы, среднюю дозу мелкодисперсных частиц и однородность дозы мелкодисперсных частиц. Дозу мелкодисперсных частиц определяли на приборе А.

Результаты. Проведена валидация двух методик количественного определения SS и BD методом ВЭЖХ в диапазонах применения с низкими концентрациями этих веществ. Исследованы пять лекарственных препаратов в форме pMDIs: три препарата с SS, и два — содержащие BD. Показано, что для трех препаратов с SS распределение по размерам его частиц в баллонах и средняя доставляемая доза почти одинаковы, но препараты отличаются по средним массам доз и дозам мелкодисперсных частиц. По результатам исследований для pMDIs обоснована целесообразность определения средней массы дозы и однородности массы дозы, а также однородности дозы мелкодисперсных частиц. Показано, что для pMDIs более однородным является дозирование растворов BD сравнительно с суспензиями SS. Критически обсуждены подходы ведущих и других фармакопей к однородности дозирования pMDIs. Обоснована целесообразность определения однородности дозы мелкодисперсных частиц на этапе фармацевтической разработки, поскольку именно от дозы мелкодисперсных частиц зависит терапевтический эффект. Обсуждены аспекты стандартизации pMDIs в отношении однородности дозы мелкодисперсных частиц.

Выводы. Обоснована целесообразность стандартизации и контроля качества pMDIs по таким показателям, как «Средняя масса дозы», которая характеризует объем дозирующей камеры клапана, «Однородность массы дозы» и «Однородность дозы мелкодисперсных частиц», гарантирующая терапевтический эффект каждой дозы препарата.

Ключевые слова: дозированный ингалятор под давлением, размер частиц, масса дозы, доставляемая доза, доза мелкодисперсных частиц, однородность, методика; валидации.

UDC 615.451.35.015.3

Summary

Bezuglaya E., Lyapunov N., Bovtenko V., Zinchenko I., Stolper Yu.
State Scientific Institution «Institute for Single Crystals» of National Academy Science of Ukraine»

Study of pressurised metered dose inhalers for the purpose of standardization of quality attributes characterizing uniformity of dosing

Aim. The purpose was to provide the rationale of test in regard to uniformity of fine particles dose for pressurised metered dose inhalers (pMDIs).

Materials and methods. The pMDIs containing suspensions of salbutamol sulfate (SS) or solutions of beclometasone dipropionate (BD) were studied by laser diffraction and high performance liquid chromatography (HPLC). The particle size distribution of SS, the average dose mass and uniformity of dose mass, the average delivered dose and the uniformity of delivered dose, the average fine particles dose and uniformity of fine particles dose were determined. Apparatus A was used for assessment of fine particles dose.

Results. The two analytical procedures for the quantitative determination of SS and BD by HPLC were validated in the ranges with low concentrations of these substances. The 5 medicinal products in pMDI dosage form were studied: 3 preparations were with SS and 2 ones contained BD. It was shown that three products with SS were very similar in regard to particle size distribution in containers and the average values of delivered dose were almost the same, but these products were different in the average dose mass and fine particle dose. According to the research results, the expediency of determining the average dose mass and the uniformity of dose mass as well as the uniformity of fine particle dose was substantiated for pMDIs. It was shown that in the case of pMDI the dosing of solutions of BD was more uniform compared to suspensions of SS. The approaches of leading and other pharmacopoeias concerning uniformity of dosing for pMDIs were critically discussed. The expediency of determination of uniformity of fine particle dose at the stage of pharmaceutical development was substantiated, as the therapeutic effect depends on fine particle dose. Issues concerning standardization pMDIs in regard to uniformity of fine particle dose were discussed.

Conclusions. The expediency of standardization and quality control of pMDIs in regard to such attributes as the average dose mass, which characterizes the volume of the metering chamber of the valve as well as the uniformity of the dose mass and the uniformity of fine particle dose, which assure the therapeutic effect of each dose of the product was substantiated.

Keywords: pressurised metered dose inhaler, particle size, dose mass, delivered dose, fine particle dose, uniformity, procedure, validation.

1) Переклад з англійської публікується за замовленням авторів статті. Оригінал: Bezuglaya, E., Lyapunov, N., Bovtenko, V., Zinchenko, I., Stolper, Y. (2021). Study of pressurised metered dose inhalers for the purpose of standardization of quality attributes characterizing uniformity of dosing ScienceRise: Pharmaceutical Science, 4 (32), 11 – 23. doi: <http://doi.org/10.15587/2519-4852.2021.238294>.

УДК 615.451.35.015.3

Резюме

Безугла О. П., Ляпунов М. О., Бовтенко В. О., Зінченко І. О., Столпер Ю. М.

Державна наукова установа «Науково-технологічний комплекс "Інститут монокристалів" Національної академії наук України»

Дослідження дозованих інгаляторів під тиском відносно стандартизації показників якості, що характеризують однорідність дозування

Мета. Мета полягала в обґрунтуванні доцільності випробування дозованих інгаляторів під тиском (pMDIs) на однорідність дози дрібнодисперсних частинок.

Матеріали і методи. Досліджували pMDIs, що містять суспензії сальбутамолу сульфату (SS) або розчини беклометазону дипропionату (BD) методами лазерної дифракції та високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ). Визначали розподіл за розмірами частинок SS, середню масу дози й однорідність маси дози, середню дозу, що доставляється, й однорідність дози, що доставляється, середню дозу дрібнодисперсних частинок та однорідність дози дрібнодисперсних частинок. Дозу дрібнодисперсних частинок визначали на приладі А.

Результати. Проведено валідацію двох методик кількісного визначення SS і BD методом ВЕРХ у діапазонах застосування з низькими концентраціями цих речовин. Досліджено п'ять лікарських препаратів у формі pMDIs: три препарати з SS і два, що містять BD. Показано, що для трьох препаратів з SS розподіл за розмірами його частинок у балонах і середня доза, що доставляється, майже однакові, але препарати різняться за середніми масами доз і дозами дрібнодисперсних частинок. За результатами досліджень для pMDIs обґрунтовано доцільність визначення середньої маси дози й однорідності маси дози, а також однорідності дози дрібнодисперсних частинок. Показано, що для pMDIs більш однорідним є дозування розчинів BD порівняно з суспензіями SS. Критично обговорені підходи провідних й інших фармакопей до однорідності дозування pMDIs. Обґрунтовано доцільність визначення однорідності дози дрібнодисперсних частинок на етапі фармацевтичної розробки, оскільки саме від дози дрібнодисперсних частинок залежить терапевтичний ефект. Обговорено аспекти стандартизації pMDIs стосовно однорідності дози дрібнодисперсних частинок.

Висновки. Обґрунтовано доцільність стандартизації та контролю якості pMDIs за такими показниками, як «Середня маса дози», що характеризує об'єм дозуючої камери клапана, «Однорідність маси дози» й «Однорідність дози дрібнодисперсних частинок», що гарантує терапевтичний ефект кожної дози препарату.

Ключові слова: дозований інгалятор під тиском, розмір частинок, маса дози, доза, що доставляється, доза дрібнодисперсних частинок, однорідність, методика, валідація.

Оригинальными нормативными документами (НД), в которых изложены требования к качеству дозированных ингаляторов под давлением (pressurized metered dose inhalers — pMDIs), являются Европейская Фармакопея [1], в частности, общие статьи «*Preparations for inhalation*», «*Pressurised pharmaceutical preparations*» и «2.9.18. *Preparations for inhalation: aerodynamic assessment of fine particles*», и руководство EMEA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr. «*Guideline on the Pharmaceutical Quality of Inhalation and Nasal Products*» [2]. По этим НД различают несколько понятий относительно дозы. Доза — это количество лекарственного вещества, которое может быть принято за один раз. Отмеренная доза (metered dose — MD) — количество лекарственного вещества, содержащееся в дозирующей камере клапана. Доставляемая доза (delivered dose — DD) — количество лекарственного вещества, которое получает пациент после одного распыления; эта доза является частью отмеренной дозы за исключением части MD, осевшей на распылителе. Доставляемая доза — это также доза, которая доставляется с помощью распылителя в приборы, используемые для оценки pMDI [1, 3–6]. Доза мелкодисперсных частиц (fine particle dose — FPD) — это часть доставляемой дозы, состоящая из мелких частиц действующего вещества (≤ 5 мкм), способных проникать в легкие при ингаляции и оказывать терапевтическое действие. Остальная часть до-

ставляемой дозы содержит более крупные частицы действующего вещества, которые оседают во рту и глотке пациента и не обеспечивают терапевтический эффект [7, 8]. Мелкие и более крупные частицы, находящиеся в этих двух частях доставляемой дозы, оседают на разных ступенях приборов для определения дозы мелкодисперсных частиц и распределения частиц по размерам [9, 10]. Отмеренную дозу, доставляемую дозу и дозу мелкодисперсных частиц определяют в расчете на одно распыление.

Отмеренная доза зависит от состава препарата, который подбирают с учетом номинальной дозы и объема дозирующей камеры клапана. Поэтому отмеренная доза очень близка к номинальной дозе, указываемой в маркировке, а вариабельность MD может быть обусловлена небольшими отклонениями в составе препарата от серии к серии и отклонениями в объеме дозирующих камер клапанов от номинального объема. Отмеренную дозу используют для количественного определения действующего вещества. Для этого необходимо снять распылитель и, держа контейнер вертикально клапаном вниз, выпустить 10 доз препарата под слой определенного растворителя путем активации клапана [3], например, нажатием штока клапана на дно химического стакана.

Доставляемая доза зависит от отмеренной дозы и конструкции распылителя (насадки-ингалятора, актуатора), на внутренней поверх-

ности которого оседает некоторая часть лекарственного вещества. Количественно определяют действующее вещество в каждой из 10 доз из одного контейнера (intra-inhaler), а также в каждой из 10 доз, которые по одной дозе отбирают из 10 контейнеров (inter-inhaler). Рассчитывают среднюю величину доставляемой дозы и однородность доставляемой дозы (uniformity of delivered dose), которые нормируют в определенных пределах в спецификации. По фармакопейным требованиям для однородности доставляемой дозы допускается большая вариативность; результаты для 9 из 10 отдельных доз должны находиться в пределах от 75 % до 125 % от среднего значения, а все 10 результатов должны находиться в диапазоне 65 – 135 % [1, 6].

Испытание на однородность доставляемой дозы является обязательным. При проведении этого теста концентрации действующего вещества в испытуемых растворах являются самыми маленькими сравнительно с другими тестами. С учетом возникающих при этом рисков для корректности результатов анализов Британская Фармакопея 2020 впервые включила в монографии на препараты в форме pMDIs валидированные методики количественного определения действующих веществ, специально предназначенные для испытания на однородность доставляемой дозы [3, 4].

Необходимо гарантировать, что каждая доза, которую получает пациент, будет проявлять терапевтическое действие. Терапевтический эффект pMDIs зависит от дозы мелкодисперсных частиц. Но в соответствии с общей статьей 2.9.18 Европейской Фармакопеи и Государственной Фармакопеи Украины (ГФУ) для определения дозы мелкодисперсных частиц на соответствующих приборах допускается использовать не одну, а несколько доз (но не более 10), а полученное значение делить на число распылений [1, 6]. В ведущих фармакопеях и ГФУ не приведены валидированные методики количественного определения действующих веществ при выполнении этого теста и не предусмотрено определение однородности дозы мелкодисперсных частиц (uniformity of fine particle dose — UFPD). Как правило, в спецификациях на конкретные препараты нормируют нижний предел или нижний и верхний пределы дозы мелкодисперсных частиц. Для оценки не предусмотрено использовать значения FPD для единичных распылений и рассчитывать однородность дозы мелкодисперсных частиц. Критерии относительно однородности дозы мелкодисперсных частиц отсутствуют.

Однако факторов, которые могут влиять на дозу мелкодисперсных частиц, намного больше, чем факторов, влияющих на доставляемую дозу. Эти факторы включают тип дисперсной системы (раствор или суспензия), размер частиц суспендированных лекарственных веществ, агрегацию этих частиц, концентрации пропеллента, этанола и воды, длину канала и диаметр отверстия в насадке-ингаляторе, угол факела распыления и др. [8, 10, 11]. Неизвестно, какой является UFPD для разных препаратов в форме pMDIs, находящихся на рынке. Однако очевидно, что при норме для FPD $\geq 35\%$ и полученном значении 35 % (из суммарного результата для 10 доз, разделенного на 10), отдельные дозы мелкодисперсных частиц будут меньше 35 %.

Следует указать еще на одну проблему. Результаты испытания на однородность доставляемой дозы, определяемой по содержанию действующего вещества, не характеризуют объем дозирующей камеры клапана и качества его работы. Для этого необходим тест «Средняя масса дозы и однородность массы дозы», не предусмотренный в общей статье «*Preparations for inhalation*» Европейской Фармакопеи [1] и в руководстве по фармацевтическому качеству ингаляционных и назальных препаратов [2].

Ранее мы предложили исследовать UFPD как функциональную характеристику pMDIs при фармацевтической разработке [12]. Однако обоснование испытания на UFPD было ограничено результатами исследования только модельных pMDIs, содержащих суспензии; целесообразность этого теста для pMDIs с растворами не рассматривалась. Проблемным вопросом остался выбор критериев приемлемости для UFPD на разных этапах жизненного цикла препаратов (при фармацевтической разработке и серийном производстве).

С учетом вышеизложенного, целью работы стало обоснование целесообразности испытания pMDIs на UFPD по результатам их исследований по разным показателям качества, характеризующим однородность дозирования.

Планирование (методология) исследований

Для достижения цели основными объектами исследований должны быть препараты в форме pMDIs, которые находятся на рынке. Объектами исследований стали три препарата, содержащие сальбутамола сульфат (SS) в виде суспензии, отличающиеся по составу вспомогательных веществ и объему дозирующей камеры клапана. Два из этих препаратов под названиями *Proair HFA aerosol, metered* и *Ventolin*

HFA aerosol, metered указаны в Orange Book [13, 14]. Кроме того, как объект исследований был выбран препарат, содержащий 250 мкг/доза беклометазона дипропионата (BD) в виде раствора, а также соответствующий ему модельный препарат, укомплектованный дозирующим клапаном и насадкой-ингалятором от другой фирмы. Для этих препаратов следовало определить среднюю массу дозы и однородность массы дозы, среднюю величину доставляемой дозы и однородность доставляемой дозы, а также среднюю величину дозы мелкодисперсных частиц и UFPD. Последовательность отбора доз для определения всех показателей должна была соответствовать последовательности, принятой при определении однородности доставляемой дозы для одного контейнера (intra-inhaler) [1, 6]. Чтобы определить доставляемые дозы и дозы мелкодисперсных частиц, необходимо было использовать корректные аналитические методики количественного определения каждого из действующих веществ методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). В соответствии с этим следовало провести валидацию методик количественного определения SS и BD в необходимых диапазонах применения [6, 15]. В разных препаратах также следовало сравнить распределение по размерам частиц SS, которое может сильно влиять на дозу мелкодисперсных частиц суспензионных аэрозолей [11, 16]. На данном этапе исследований для определения дозы мелкодисперсных частиц по одному распылению был выбран прибор А (стеклянный импинджер). В нижней камере прибора А оседает вся доза мелкодисперсных частиц действующего вещества, что удобно для определения UFPD. На приборах С, D или E доза мелкодисперсных частиц распределяется на разных ступенях [1, 6], что могло бы сильно усложнить исследования, необходимые для цели данной работы.

Далее следовало провести сравнительную оценку однородности массы дозы, однородности доставляемой дозы и UFPD и сравнить эти показатели у разных препаратов. По результатам исследований следовало обосновать целесообразность определения на этапе фармацевтической разработки UFPD и возможность стандартизации рMDIs по этому показателю.

Материалы и методы

Для обоснования подхода к оценке UFPD были использованы образцы препаратов из торговой сети: *Сальбутамол-Тева*, *аэрозоль для ингаляций дозированный 100 мкг/доза* (200 доз) (Teva) (серии AFB40A, AET46A, AFC39A) (далее — пре-

парат № 1) [13, 14, 17], *Вентолин™ Эвохалер™*, *аэрозоль для ингаляций дозированный 100 мкг/доза* (200 доз) (GlaxoSmithKline) (серия VJ8K) (далее — препарат № 2) [13, 14, 18], *Сальбутамол*, *ингаляция под давлением, суспензия 100 мкг/доза* (200 доз) (серия 30518) (ООО «Мультиспрей») (далее — препарат № 3) [18], *Беклазон-Эко*, *аэрозоль для ингаляций 250 мкг/доза* (Norton Waterford/Teva) (серия AF A69A) (далее — препарат № 4) [14, 17, 18]. Кроме того, исследовали модельный образец препарата *Беклометазон*, *ингаляция под давлением, раствор 250 мкг/доза* (200 доз) (далее — препарат № 5), который является аналогом препарата № 4. Препарат № 5 по 240 доз (с избытком 40 доз) дозировали в баллоны алюминиевые моноблочные с номинальным объемом 19 мл типа C0128 (Presspart Manufacturing Ltd.), которые герметизировали дозирующим клапаном типа DF30 PLUS/63 RCU CS20 ARGENT (Aptar Pharma) и комплектовали насадкой-ингалятором с защитным колпачком типа NM200 DIS ØT3.16A ØS0.25 JL0.5 (H&T Presspart). Вещества, входившие в состав препарата № 5, отвечали требованиям Европейской Фармакопеи [1].

Препараты № 1 и № 3 содержат суспензии микронизированного SS (120.5 мкг/доза; 100 мкг/доза в пересчете на сальбутамол) в смесях норфлурана (26.46 мг/доза и 26.05 мг/доза соответственно) с этанолом (3.42 мг/доза и 1.13 мг/доза соответственно); номинальные объемы дозирующих камер клапанов составляют соответственно 28 мкл и 25 мкл. Препарат № 2 содержит суспензию микронизированного SS (100 мкг/доза в пересчете на сальбутамол) в сжиженном под давлением норфлуране (до 75 мг/доза); номинальный объем дозирующей камеры клапана составляет около 61 мкл. Препараты № 4 и № 5 содержат растворы BD (250 мкг/доза) в смесях норфлурана (71.75 мг/доза и 68.40 мг/доза соответственно) с этанолом безводным (6.00 мкг/доза); номинальные объемы дозирующих камер клапанов составляют около 63 мкл.

В эксперименте взвешивали на аналитических весах AUW 120D (Shimadzu). Растворы готовили массо-объемным способом в мерных колбах 1-го класса точности из темного стекла (Simax, Чехия).

При определении массы дозы с насадкой-ингалятора снимали защитный колпачок, надевали насадку-ингалятор на штوك клапана, переворачивали баллон вверх дном, встряхивали и выпускали 1 дозу в колбу со шлифом № 29; эту дозу отбрасывали. Потом насадку-ингалятор снимали, штук клапана высушивали

фильтровальной бумагой. Баллон взвешивали с точностью до 0.1 мг (m_1). Надевали насадку-ингалятор на шток клапана, переворачивали баллон вверх дном, встряхивали и сразу выпускали 1 дозу в колбу со шлифом № 29. Снимали насадку-ингалятор, шток клапана высушивали фильтровальной бумагой и баллон взвешивали с точностью до 0.1 мг (m_2). По разнице в массе баллона до и после распыления определяли массу дозы. Последовательно определяли массы доз под номерами 1, 2, 3, 99, 100, 101, 102, 198, 199, 200. Рассчитывали среднюю массу дозы и отклонения (Δ , %) массы каждой дозы от средней массы.

Однородность доставляемой дозы определяли по методике, описанной в общей статье «Preparations for inhalation» Европейской Фармакопеи [1] с использованием прибора для сбора доз ERWEKA DUSA-MDI и вакуумного насоса ERWEKA HVP 1000 с измерителем скорости потока типа DMF 2 (Erweka). При отборе пробы использовали фильтр MN GF-4 Ø 25 мм (Macherey-Nagel GmbH & Co. KG, Art.-Nr: 414 0025), который помещали на основу-держатель с сеткой прибора для сбора доз.

Дозу мелкодисперсных частиц определяли по методике, описанной в общей статье «2.9.18. Preparations for inhalation: aerodynamic assessment of fine particles» Европейской Фармакопеи [1], на приборе А. Для гарантии достоверности результатов определяли баланс масс; общая масса действующего вещества в двух камерах должна быть в пределах от 75 % до 125 % от средней доставляемой дозы, определяемой при испытании на однородность доставляемой дозы.

При анализе рMDIs с SS в качестве растворителя использовали *воду, свободную от углерода диоксида, Р*, а при анализе рMDIs с BD — метанол Р.

Исследования методом ВЭЖХ проводили на жидкостном хроматографе типа Shimadzu Prominence-i LC-2030C 3D с диодно-матричным детектором (программное обеспечение: LabSolutions version 5.82). При исследовании внутрилабораторной прецизионности использовали также жидкостный хроматограф типа Shimadzu Prominence-i LC-2030C 3D Plus с диодно-матричным детектором (программное обеспечение: LabSolutions version 5.93).

Количественное содержание сальбутамола в растворах определяли по методике, описанной в разделе «Related substances» монографии «Salbutamol Pressurised Inhalation» Британской Фармакопеи 2016 [4]. Эта методика была валидирована нами для количественного опреде-

ления сальбутамола в диапазоне применения, необходимом для испытаний однородности доставляемой дозы и однородности дозы мелкодисперсных частиц.

Аналитическая методика. *Испытуемые растворы (ИР).* ИР 1. Отфильтрованный раствор SS, осевшего в приборе для сбора доз после одного распыления, в *воде, свободной от углерода диоксида, Р* (~ 1.7 мкг/мл). ИР 2. Раствор SS, осевшего в нижней камере прибора А после одного распыления, в 50 мл *воды, свободной от углерода диоксида, Р*.

Растворы сравнения (РС). РС 1. Раствор Salbutamol sulfate BP CRS (Cat. № BP302) в *воде, свободной от углерода диоксида, Р* 2.0 мкг/мл. РС 2. Раствор Salbutamol sulfate BP CRS в *воде, свободной от углерода диоксида, Р* 0.7 мкг/мл.

Подвижная фаза. Дегазированная смесь 22 объемов ацетонитрила для хроматографии Р и 78 объемов буферного раствора pH 3.65 (раствор 2.87 г натрия гептансульфоната и 2.5 г калия дигидрофосфата в 1000 мл *воды для хроматографии Р* с pH, доведенным до 3.65 фосфорной кислотой разведенной Р).

По 20 мкл каждого из 10 ИР и РС по очереди хроматографируют в режиме изократического элюирования при таких условиях: хроматографическая колонка из нержавеющей стали размером 150 × 3.9 мм, заполненная силикагелем эндкепированным октилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм («Symmetry C8», «Waters», кат. № WAT046970, или «YMC-Pack C8», «YMC», кат. № OC12S05-1546WT); скорость потока подвижной фазы 1 мл/мин; детектирование при длине волны 220 нм; температура колонки 25 °С.

Время хроматографирования около 12 мин.

Условия пригодности хроматографической системы: эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику сальбутамола на хроматограммах *растворов сравнения*, должна быть ≥ 4000 т. т.; коэффициент симметрии пика сальбутамола на хроматограммах *растворов сравнения* должен быть от 0.8 до 1.5; относительное стандартное отклонение, рассчитанное для площадей пиков сальбутамола на хроматограммах *растворов сравнения*, должно быть для 3 хроматограмм ≤ 2.11 %.

Величину pH буферного раствора и подвижной фазы измеряли потенциометрически [1, 6] с помощью pH-метра «Metrohm 827 lab» (Metrohm) с электродом типа «Porotrode» (Metrohm; кат. № 6.0235.200).

Количественное содержание BD в растворах определяли по методике, валидированной нами

для количественного определения ВД в диапазоне применения, необходимом для испытаний однородности доставляемой дозы и однородности дозы мелкодисперсных частиц.

Аналитическая методика. *Испытуемые растворы (ИР).* ИР 1. Отфильтрованный раствор ВД, осевшего в приборе для сбора доз после одного распыления, в метаноле (~ 10 мкг/мл). ИР 2. Раствор ВД, осевшего в нижней камере прибора А после одного распыления, в 50 мл метанола Р (~ 2.5 мкг/мл).

Растворы сравнения (РС). РС 1. Раствор *Beclometasone dipropionate BP CRS* (Cat. № 030) в метаноле Р 10 мкг/мл. РС 2. Раствор *Beclometasone dipropionate BP CRS* в метаноле Р 1.25 мкг/мл.

Подвижная фаза. Дегазированная смесь 40 объемов воды для хроматографии Р и 60 объемов ацетонитрила для хроматографии Р.

По 20 мкл каждого из 10 ИР и РС по очереди хроматографируют в режиме изократического элюирования при таких условиях: хроматографическая колонка из нержавеющей стали размером 250 × 4.6 мм, заполненная силикагелем *эндкепированным октадецилсилильным* для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм («Hypersil BDS C18», «Agilent», кат. № 79926BD-

585, или «Zorbax Eclipse XDB-C18», «Agilent», кат. № 7995118-585); скорость потока подвижной фазы 2 мл/мин; детектирование при длине волны 238 нм; температура колонки 40 °С.

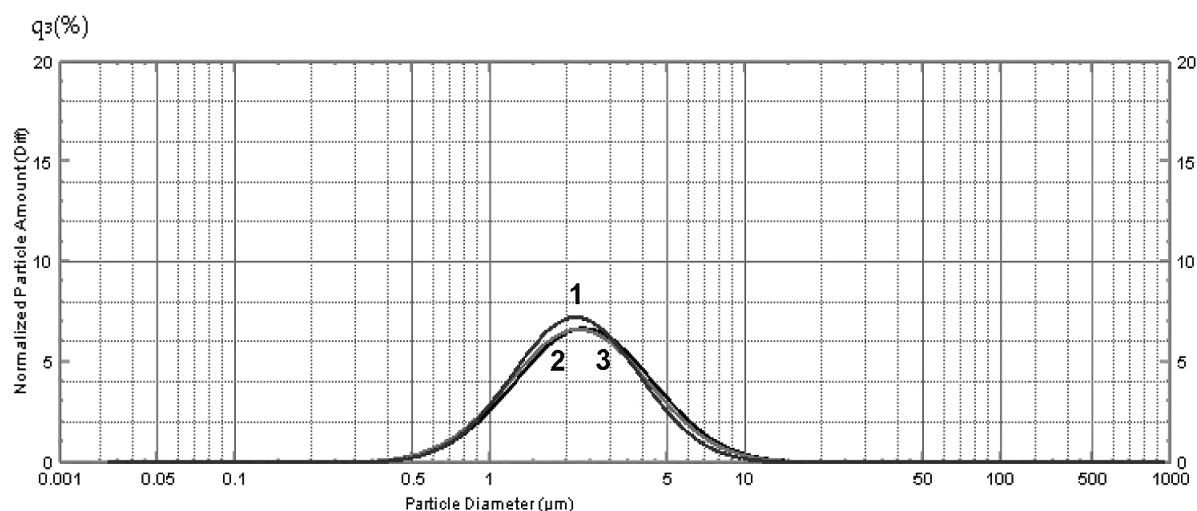
Время хроматографирования около 15 мин.

Условия пригодности хроматографической системы: эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику ВД на хроматограммах *растворов сравнения*, должна быть ≥ 5000 т. т.; коэффициент симметрии пика ВД на хроматограммах *растворов сравнения* должен быть от 0.8 до 1.5; относительное стандартное отклонение, рассчитанное для площадей пиков ВД на хроматограммах *растворов сравнения*, должно быть для 3 хроматограмм ≤ 2.11 %.

Методики количественного определения валидировали по принятой методологии [6, 15]. Критерии приемлемости для валидационных характеристик рассчитывали по требованиям общей статьи 5.3.N.2 ГФУ [6].

Распределение по размерам частиц SS определяли методом лазерной дифракции [1, 6] на лазерном дифракционном анализаторе частиц «Shimadzu SALD-2201» (Shimadzu; программное обеспечение: WingSALD-II, версия 2.1.0). В ста-

Рисунок 1



Гистограммы, характеризующие нормализованное распределение по размерам частиц SS в препаратах № 1, № 2 и № 3

Таблица 1

Максимальный размер частиц (D) SS в разных фракциях, содержащих от 10 % до 90 % частиц от их общего числа в пробах суспензий из препаратов № 1, № 2 и № 3

№	D (мкм) частиц во фракциях, содержание которых составляет:								
	10 %	20 %	30 %	40 %	50 %	60 %	70 %	80 %	90 %
1	0.930	1.217	1.469	1.731	2.019	2.351	2.774	3.355	4.387
2	1.005	1.315	1.608	1.900	2.228	2.612	3.090	3.778	4.947
3	1.037	1.333	1.606	1.870	2.167	2.502	2.933	3.530	4.555

кан вместимостью 50 мл помещали 20 мл этанола безводного. Баллон с препаратом встряхивали и выпускали дозу под слой этанола; процедуру повторяли еще 4 раза. Полученную суспензию сразу переносили в кювету и проводили измерение при перемешивании пробы встроенной мешалкой.

Результаты исследования

Функциональные свойства рMDIs SS зависят от распределения по размерам частиц SS [8, 10, 19]. На Рис. 1 и в Табл. 1 представлены данные о распределении по размерам частиц SS в препаратах № 1, № 2 и № 3.

Как видно из данных, представленных на Рис. 1 и в Табл. 1, распределение по размерам частиц SS почти одинаково для всех трех рMDIs.

Размер 99 % частиц SS должен быть ≤ 10 мкм, а 90-95 % ≤ 5 мкм. Содержание фракций частиц с размерами соответственно до 4.936 мкм и 10.231 мкм составляет: в препарате № 1 — 93.350 % и 99.684 %, в препарате № 2 — 90.016 % и 99.306 %, в препарате № 3 — 92.623 % и 99.688 %. То есть, рMDIs, содержащие SS, отвечают общепринятым требованиям к размерам частиц SS.

Валидацию методики количественного определения SS проводили в диапазоне концентраций модельных растворов от 0.2 мкг/мл до 2.8 мкг/мл (в расчете на сальбутамол). Концентрация 0.7 мкг/мл соответствует осаждению в нижней камере прибора А 35 % от номинальной дозы сальбутамола 100 мкг, а *раствор сравнения* с концентрацией сальбутамола 2.0 мкг/мл был использован при определении доставляемой дозы.

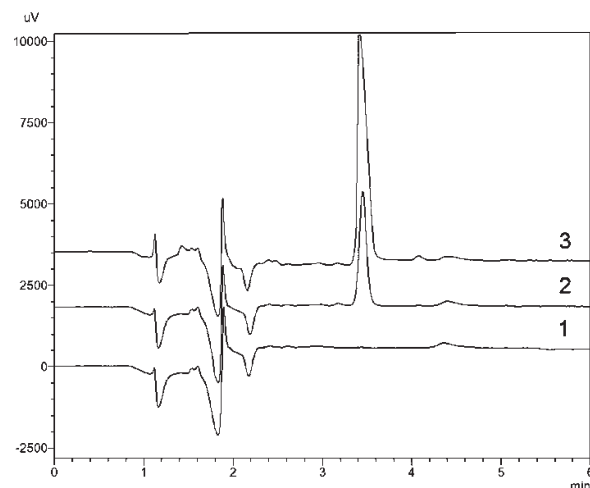
На Рис. 2 приведены репрезентативные хроматограммы *раствора плацебо*, *раствора сравнения* 2 и *испытуемого раствора*, а на Рис. 3 — хроматограмма *модельного раствора* с концентрацией сальбутамола 0.23 мкг/мл, соответствующая осаждению в нижней камере прибора А 11.5 % сальбутамола от его номинальной дозы 100 мкг. В Табл. 2 приведены результаты исследования линейности, сходимости, правильности и внутрилабораторной прецизионности, а в Табл. 3 — данные о стабильности модельных растворов SS.

Методика специфична, поскольку времена удерживания (retention times — Rt) пиков сальбутамола на хроматограммах *раствора сравнения* и *испытуемого раствора* совпадают с точностью 0.2 %, что меньше критерия приемлемости 2.0 % (Рис. 2), а на хроматограмме *раствора плацебо* отсутствуют пики, совпадающие

по времени удерживания (Rt) с пиком сальбутамола на хроматограмме *раствора сравнения* (Рис. 2). Специфичность методики характеризует также чистота пиков сальбутамола, которая на хроматограммах *испытуемого раствора* и *раствора сравнения* составила 1.000000.

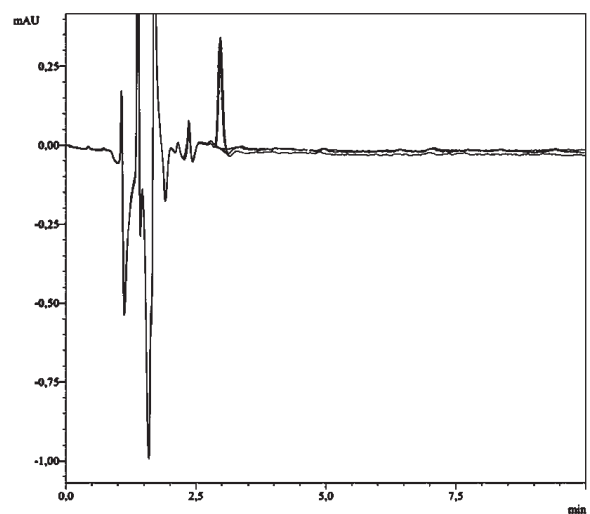
Соотношение сигнал/шум (S/N) для пика сальбутамола на хроматограмме *модельного раствора* с концентрацией 0.23 мкг/мл равно 59.06, что больше критерия приемлемости $S/N \geq 10$ (Рис. 3).

Рисунок 2



Репрезентативные хроматограммы *раствора плацебо* (1), *раствора сравнения* (2), *испытуемого раствора* (3), полученные при определении дозы мелкодисперсных частиц сальбутамола (пики с Rt = 3.521 мин и Rt = 3.528 мин соответствуют сальбутамолу)

Рисунок 3



Хроматограммы *модельного раствора*, содержащего 0.23 мкг/мл сальбутамола, где пик с Rt = 2.965 мин соответствует сальбутамолу (S/N = 59.06)

По результатам валидационных исследований методика количественного определения сальбутамола методом ВЭЖХ соответствует критериям приемлемости, рассчитанным для допусков $B = 10\%$ в определенном диапазоне применения, к линейности, сходимости, правильности и внутрилабораторной прецизионности (Табл. 2).

По результатам валидационных исследований с использованием двух хроматографических колонок испытуемые модельные растворы SS соответствуют критериям приемлемости к их стабильности (Табл. 3).

Методику количественного определения BD валидировали в диапазоне концентраций модельных растворов от 0.5 мкг/мл до 14.0 мкг/мл. Концентрация BD 1.25 мкг/мл соответствует осаждению в нижней камере прибора А 25 % BD от его номинальной дозы 250 мкг, а *раствор сравнения* с концентрацией BD 10.0 мкг/

мл был использован при определении доставляемой дозы.

На Рис. 4 приведены репрезентативные хроматограммы *раствора плацебо*, *раствора сравнения 2* и *испытуемого раствора*, а на Рис. 5 — хроматограмма *модельного раствора* с концентрацией BD 0.5 мкг/мл, соответствующая осаждению в нижней камере прибора А 10 % BD от его номинальной дозы 250 мкг. В Табл. 4 приведены результаты исследования линейности, сходимости, правильности и внутрилабораторной прецизионности, а в Табл. 5 — данные о стабильности модельных растворов BD.

Методика специфична, поскольку времена удерживания (Rt) пиков BD на хроматограммах *раствора сравнения* и *испытуемого раствора* совпадают с точностью 0.09 %, что меньше критерия приемлемости 2.0 % (Рис. 4), а на хроматограмме *раствора плацебо* отсутствуют пики, совпадающие по времени удерживания (Rt) с

Таблица 2

Результаты исследования валидационных характеристик методики количественного определения SS и их оценка по критериям приемлемости [6]

Параметр	Число	Критерий (n = 9)	Вывод
<i>Линейность (Linearity)</i>			
b	1.00729		
S_b	0.01157		
α	0.25304	1) $\leq S_\alpha \times 1.8946 = 1.64 $ 2) если не соответствует критерию (1), то $\leq 1.14 $	Соотв.
S_α	0.86805		
$SD_{0t} \%$	1.31031		
$SD_0 / b, \%$	1.30083	$\leq 1.69 $	Соотв.
r	0.99954	$> 0.99909 $	Соотв.
<i>Сходимость (Repeatability)</i>			
относительное стандартное отклонение $RSD_z, \%$	1.50		
относительный доверительный интервал $\Delta_z = t \times (95\%, 9 - 1) \times RSD_z$	2.79	$< 3.20\%$	Соотв. при $B = 10\%$
<i>Правильность (Accuracy)</i>			
среднее $Z, \%$	100.99		
систематическая ошибка $\delta, \%$	0.99	1) $\leq \Delta_z / \sqrt{9} = 0.93\%$ 2) если не соответствует критерию (1), то $\leq 0.32 \times 3.2\% = 1.02\%$	Соотв. критерию 2
<i>Внутрилабораторная прецизионность (Intermediate precision)</i>			
объединенное среднее $Z_{intra}, \%$	100.78		
$SD_{z-intra}, \%$	1.52		
$\Delta_{intra} = t \times (95\%, 36 - 1) \times SD_z$	2.64	$< 3.2\%$	Соотв.

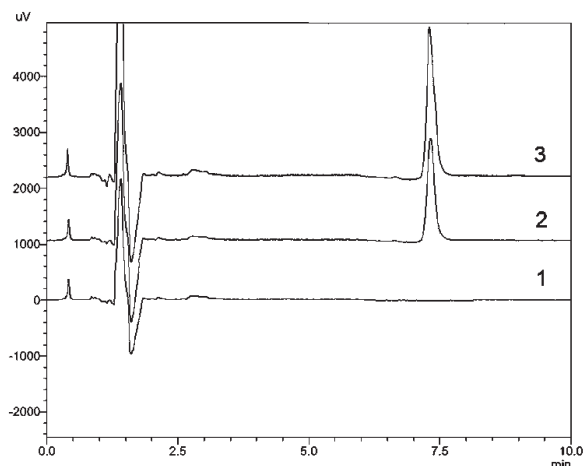
Таблица 3

Расчет и оценка стабильности модельных растворов SS

Колонка	Z_{first}	Z_{last}	$ \Delta Z_i $	$ \Delta Z_i \leq \sqrt{2} \times 3.2\%$	Вывод
Symmetry® C8	98.85 %	99.44 %	0.59 %	$0.59\% < 4.53\%$	Стабильны
YMC-Pack C8	100.58 %	100.15 %	0.43 %	$0.43\% < 4.53\%$	Стабильны

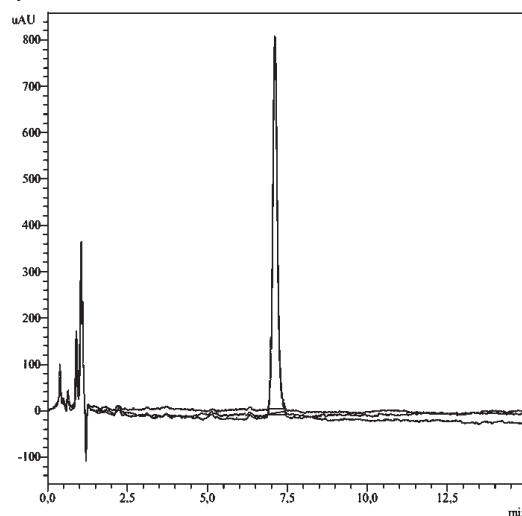
пиком BD на хроматограмме *раствора сравнения* (Рис. 4). Специфичность методики характеризует также чистота пиков BD, которая на хроматограммах *испытуемого раствора* и *раствора сравнения* составила 1.000000.

Рисунок 4



Репрезентативные хроматограммы *раствора плацебо* (1), *раствора сравнения* (2) и *испытуемого раствора* (3), полученные при определении дозы мелкодисперсных частиц BD (пики с $R_t = 7.395$ мин и $R_t = 7.402$ мин соответствуют BD)

Рисунок 5



Хроматограммы *модельного раствора* с концентрацией BD 0.5 мкг/мл, где пик с $R_t = 7.059$ мин соответствует BD ($S/N = 30.81$)

Соотношение сигнал/шум (S/N) для пика BD на хроматограмме *модельного раствора* с концентрацией 0.5 мкг/мл равно 30.81, что больше критерия приемлемости $S/N \geq 10$ (Рис. 5).

По результатам валидационных исследований методика количественного определения BD

Таблица 4

Результаты исследования валидационных характеристик методики количественного определения BD и их оценка по критериям приемлемости [6]

Параметр	Число	Критерий ($n = 18$)	Вывод
<i>Линейность (Linearity)</i>			
b	0.99590		
S_b	0.00249		
α	0.29870	1) $\leq S_a \times 1.8946 = 0.38 $ 2) если не соответствует критерию (1), то ≤ 0.54	Соотв.
S_a	0.20183		
$SD_0, \%$	0.32856		
$SD_0 / b, \%$	0.32991	$\leq 0.84 $	Соотв.
r	0.99998	$> 0.99993 $	Соотв.
<i>Сходимость (Repeatability)</i>			
относительное стандартное отклонение $RSD_z, \%$	0.6353		
относительный доверительный интервал $\Delta_z = t \times (95 \%, 18 - 1) \times RSD_z$	1.1813	$< 1.6 \%$	Соотв.
<i>Правильность (Accuracy)</i>			
среднее $Z, \%$	100.11		
систематическая ошибка $\delta, \%$	0.11	1) $\leq \Delta_z / \sqrt{9} = 0.39 \%$ 2) если не соответствует критерию (1), то $\leq 0.32 \times 1.6 \% = 0.51 \%$	Соотв.
<i>Внутрилабораторная прецизионность (Intermediate precision)</i>			
объединенное среднее $Z_{intra}, \%$	100.08		
$SD_{z-intra}, \%$	0.5886		
$\Delta_{intra} = t \times (95 \%, 36 - 1) \times SD_z$	1.0240	$< 1.6 \%$	Соотв.

методом ВЭЖХ соответствует критериям приемлемости, рассчитанным для допусков $B = 5\%$ в определенном диапазоне применения, к линейности, сходимости, правильности и внутрилабораторной прецизионности (Табл. 4).

По результатам валидационных исследований с использованием двух хроматографических колонок испытуемые модельные растворы BD соответствуют критериям приемлемости к их стабильности (Табл. 5).

Обе методики являются робастными, поскольку на условия пригодности хроматографической системы при анализах по обеим методикам мало влияют небольшие изменения в условиях хроматографирования (Табл. 6 и 7).

Табл. 8 содержит результаты определения массы дозы и однородности массы дозы pMDIs, содержащих SS, а Табл. 9 — pMDIs, содержащих BD.

В Табл. 10 приведены результаты определения доставляемой дозы и однородности до-

Таблица 5

Расчет и оценка стабильности модельных растворов BD

Колонка	Z_{first}	Z_{last}	$ \Delta Z_i $	$ \Delta Z_i \leq \sqrt{2} \times 1.6\%$	Вывод
Hypersil BDS C18	99.11 %	99.76 %	0.65 %	$0.65\% \leq 2.26\%$	Стабильны
Zorbax Eclipse XDB-C18	99.96 %	100.51 %	0.55 %	$0.55\% \leq 2.26\%$	Стабильны

Таблица 6

Результаты исследования робастности методики количественного определения сальбутамола

Условия	Эффективность колонки	Коэффициент симметрии пика	RSD, %
	≥ 4000 т. т.	от 0.8 до 1.5	$\leq 2.11\%$ (3 инъекции)
Условия методики: подвижная фаза 22 : 78, pH 3.65; температура 25 °C, скорость потока 1.0 мл/мин, колонка Symmetry C8	6165	1.280	0.110
подвижная фаза pH = 4.0	6864	1.224	0.249
подвижная фаза pH = 3.0	6412	1.229	0.291
подвижная фаза 19 : 81	9966	1.078	0.554
подвижная фаза 25 : 75	4120	1.490	0.337
температура 20 °C	5600	1.256	0.013
температура 30 °C	6181	1.274	0.151
скорость потока 0.8 мл/мин	5367	1.264	0.104
скорость потока 1.2 мл/мин	7437	1.264	0.074
колонка YMC-Pack C8	4462	1.255	0.047

Таблица 7

Результаты исследования робастности методики количественного определения беклометазона дипропионата

Условия	Эффективность колонки	Коэффициент симметрии пика	RSD, %
	≥ 5000 т. т.	от 0.8 до 1.5	$\leq 2.11\%$ (3 инъекции)
Условия методики: подвижная фаза 40 : 60; температура 40 °C; скорость потока 2.0 мл/мин, колонка Hypersil BDS C18	8521	1.193	0.219
подвижная фаза 43 : 57	6937	1.020	0.158
подвижная фаза 37 : 63	8826	0.992	0.090
температура 35 °C	8381	1.184	0.258
температура 45 °C	8282	1.159	0.230
скорость потока 1.8 мл/мин	9029	1.188	0.301
скорость потока 2.2 мл/мин	7889	1.159	0.230
колонка Zorbax Eclipse XDB-C18	12881	1.071	0.259

ставляемой дозы рMDIs, содержащих SS, а в Табл. 11 — рMDIs, содержащих BD.

Табл. 12 содержит результаты определения дозы мелкодисперсных частиц (FPD) и однородности дозы мелкодисперсных частиц (UFPD) рMDIs, содержащих SS, а Табл. 13 — рMDIs, содержащих BD.

Обсуждение результатов исследования

Распределение по размерам частиц SS в препаратах № 1, № 2 и № 3 мало отличается (Рис. 1, Табл. 1), поэтому размер частиц не может быть причиной существенных отличий между их функциональными характеристиками [19]. В препаратах № 1, № 2 и № 3 SS является дисперсной фазой суспензий, а в препаратах № 4 и № 5 BD находится в растворенном состоянии, что может обусловить определенные отличия в функциональных характеристиках рMDIs [19].

Для их исследования использованы методики количественного определения SS (по содержанию сальбутамола) и BD, которые являются корректными для этих целей по результатам валидационных исследований (Рис. 2-5, Табл. 2-7).

Исследованные препараты отличаются по средней массе дозы (Табл. 8 и 9), что обусловлено разным объемом дозирующих камер клапанов, а также разницей в плотности содержимого баллонов, которая зависит от состава препаратов. Для одного баллона (intra-inhaler) отклонения массы отдельных доз от среднего значения являются небольшими и не превышают 1.5 %, а относительное стандартное отклонение (RSD) не превышает 1.0 % (Табл. 8 и 9). Однако при стандартизации средней массы дозы и однородности массы дозы существует риск вариативности объемов дозирующих камер в

Таблица 8

Результаты определения массы дозы (m) и однородности массы дозы рMDIs, содержащих сальбутамола сульфат (SS)

№ п/п	№ дозы	Препарат № 1		Препарат № 2		Препарат № 3	
		m, мг	Δ, %	m, мг	Δ, %	m, мг	Δ, %
1	1	31.03	+ 1.43	74.66	+0.01	27.62	+ 1.21
2	2	30.84	+ 0.81	75.19	+0.72	27.56	+ 0.99
3	3	30.29	− 0.99	74.87	+0.29	27.60	+ 1.14
4	99	30.16	− 1.42	75.26	+0.81	27.25	− 0.15
5	100	30.58	− 0.04	74.02	− 0.85	27.23	− 0.22
6	101	30.67	+ 0.25	73.95	− 0.94	27.14	− 0.55
7	102	30.33	− 0.86	75.28	+0.84	27.19	− 0.37
8	198	31.01	+ 1.36	73.96	− 0.93	27.35	+ 0.22
9	199	30.53	− 0.21	75.38	+0.97	27.08	− 0.77
10	200	30.49	− 0.34	73.98	− 0.90	26.91	− 1.39
Средняя масса (Z_{cp})		30.59		74.66		27.29	
RSD_z		0.97 %		0.83 %		0.87 %	

Примечание. Δ — отклонение от средней массы дозы

Таблица 9

Результаты определения массы дозы (m) и однородности массы дозы рMDIs, содержащих беклометазона дипропионат (BD)

№ п/п	№ дозы	Препарат № 4		Препарат № 5	
		m, мг	Δ, %	m, мг	Δ, %
1	1	76.04	+ 0.61	74.82	+ 0.25
2	2	75.48	− 0.13	74.87	+ 0.32
3	3	75.50	− 0.11	74.41	− 0.29
4	99	75.56	− 0.03	74.49	− 0.19
5	100	75.89	+ 0.41	74.73	+ 0.13
6	101	75.50	− 0.11	74.44	− 0.25
7	102	75.47	− 0.15	74.62	− 0.01
8	198	75.37	− 0.28	74.75	+ 0.16
9	199	75.77	+ 0.25	74.57	− 0.08
10	200	75.24	− 0.45	74.61	− 0.03
Средняя масса (Z_{cp})		75.58		74.63	
RSD_z		0.32 %		0.21 %	

Примечание. Δ — отклонение от средней массы дозы

разных сериях клапанов. Если средняя масса дозы для серии АЕТ46А препарата № 1 составляла 30.59 мг, то для серии АFB40А — 32.45 мг, а для серии АFC39А — 33.15 мг. То есть, средняя масса дозы двух других серий отличалась на 6.1 % и 8.4 % соответственно. Поэтому среднюю массу дозы и однородность массы дозы рекомендуется нормировать в спецификациях на препараты в форме pMDIs, несмотря на то, что эти показатели не предусмотрены ведущими фармакопеями, ГФУ и руководством по фармацевтическому качеству ингаляционных и назальных препаратов [1 – 3, 5, 6]. Нормы для спецификаций следует определять при фармацевтической разработке с использованием разных серий клапанов выбранного типа.

В отличие от средней массы дозы доставляемую дозу (DD) нормируют по содержанию

действующего вещества. Средние значения доставляемой дозы препаратов, содержащих SS, близки друг к другу (Табл. 10), хотя по величинам средней массы дозы эти pMDIs отличаются (Табл. 8). Вариабельность доставляемой дозы в рамках одного баллона (intra-inhaler) существенно больше, чем для средней массы дозы, о чем свидетельствуют более высокие (почти на порядок) значения RSD и более высокие отклонения (до 10 – 15 %) отдельных доставляемых доз от среднего значения. Наибольшее значение RSD для доставляемых доз выявлено для препарата № 2, не содержащего в составе этанола, а наименьшие значения RSD — для препаратов BD, которые являются гомогенными растворами. В то же время, наверное, более высокая концентрация этанола в препаратах № 5 и № 6 способствует тому, что средняя доставляемая

Таблица 10

Результаты определения доставляемой дозы (DD) и однородности доставляемой дозы pMDIs, содержащих сальбутамола сульфат (SS)

№ п/п	№ дозы	Препарат № 1		Препарат № 2		Препарат № 3	
		DD, мкг	Δ , %	DD, мкг	Δ , %	DD, мкг	Δ , %
1	1	89.67	+ 3.20	85.57	+ 2.98	90.82	+ 6.26
2	2	83.55	– 3.85	77.15	– 7.15	79.52	– 6.96
3	3	91.51	+ 5.31	94.61	+ 13.86	82.17	– 3.86
4	99	78.81	– 9.30	92.2	+ 10.96	91.19	+ 6.69
5	100	88.92	+ 2.34	83.27	+ 0.21	78.01	– 8.73
6	101	85.08	– 2.08	88.14	– 6.07	92.03	+ 7.68
7	102	94.66	+ 8.95	83.57	+ 0.57	93.39	+ 9.27
8	198	88.83	+ 2.24	77.25	– 7.03	80.53	– 5.78
9	199	90.05	+ 3.63	73.52	– 11.52	82.41	– 3.58
10	200	77.80	– 10.46	75.65	– 8.96	84.63	– 0.98
Средняя DD (Z_{cp})		86.89		83.09		85.47	
RSD _z		6.30 %		8.64 %		6.79 %	

Примечание. Δ — отклонение от средней DD

Таблица 11

Результаты определения доставляемой дозы (DD) и однородности доставляемой дозы pMDIs, содержащих беклометазона дипропионат (BD)

№ п/п	№ дозы	Препарат № 4		Препарат № 5	
		DD, мкг	Δ , %	DD, мкг	Δ , %
1	1	189.42	+ 3.36	201.53	+ 3.97
2	2	174.70	– 4.67	201.20	+ 3.80
3	3	181.43	– 1.00	188.10	– 2.96
4	99	178.41	– 2.65	185.47	– 4.31
5	100	184.38	+ 0.61	193.44	– 0.20
6	101	192.24	+ 4.90	187.29	– 3.37
7	102	177.23	– 3.29	189.47	– 2.25
8	198	186.71	+ 1.89	205.67	+ 6.11
9	199	182.43	– 0.45	185.44	– 4.33
10	200	185.63	+ 1.30	200.67	+ 3.53
Средняя DD (Z_{cp})		183.26 (73.30 %)		193.83 (77.53 %)	
RSD _z		3.01 %		3.98 %	

Примечание. Δ — отклонение от средней DD

доза BD оказывается меньше, чем средняя доставляемая доза SS для pMDIs № 1, № 2 и № 3 (Табл. 10 и 11) [19, 20].

Если на массу дозы, главным образом, влияет объем дозирующей камеры клапана, то доставляемая доза зависит от отмеренной дозы и конструкции насадки-ингалятора, на которой происходит частичное осаждение лекарственного вещества. С учетом вышеизложенного, очевидно, что даже для аэрозолей-растворов тест на однородность массы дозы не может заменять испытание на однородность доставляемой дозы и наоборот, а нормы для однородности массы дозы не могут дублировать нормы для однородности доставляемой дозы (результаты для 9 из 10 отдельных доз должны находиться в пределах от 75 % до 125 % от среднего значения, а все 10 результатов должны находиться

в диапазоне 65-135 %). К сожалению, такие некорректные положения установлены в общих статьях «Лекарственные формы для ингаляций» и «Аэрозоли и спреи» Государственной Фармакопеи Российской Федерации (ГФ РФ) [21]. Нельзя оценивать однородность доставляемой дозы по отклонениям от средней массы дозы для pMDIs, содержащих растворы, поскольку эти испытания предназначены для разных по своей природе объектов, свойства которых зависят от разных факторов. Кроме того, в соответствии с общей статьей 2.9.18 Европейской Фармакопеи [1] среднюю величину доставляемой дозы необходимо использовать как критерий приемлемости для составления баланса масс при аэродинамических определениях дозы мелкодисперсных частиц (FPD), что должно гарантировать достоверность результатов.

Таблица 12

Результаты определения дозы мелкодисперсных частиц (FPD) и однородности дозы мелкодисперсных частиц (UFPD) pMDIs, содержащих SS

№ п/п	№ дозы	Препарат № 1		Препарат № 2		Препарат № 3	
		FPD, мкг	Δ , %	FPD, мкг	Δ , %	FPD, мкг	Δ , %
1	1	56.71	−9.22	40.98	−13.09	69.08	+6.79
2	2	67.00	+7.26	47.24	+0.19	64.29	−0.62
3	3	63.49	+1.64	48.47	+2.80	60.57	−6.37
4	99	59.59	−4.61	50.14	+6.34	61.10	−5.55
5	100	64.76	+3.67	42.21	−10.48	60.98	−5.73
6	101	57.36	−8.18	53.48	+13.43	60.72	−6.14
7	102	67.22	+7.61	49.36	+4.69	69.75	+7.82
8	198	59.42	−4.88	44.86	−4.86	66.57	+2.91
9	199	71.21	+14.00	45.83	−2.80	62.89	−2.78
10	200	57.91	−7.30	48.93	+3.78	70.94	+9.66
Средняя FPD (Z_{cp})		62.47		47.15		64.69	
RSD _z		7.98 %		8.01 %		6.32 %	

Примечание. Δ — отклонение от средней FPD

Таблица 13

Результаты определения дозы мелкодисперсных частиц (FPD) и однородности дозы мелкодисперсных частиц (UFPD) pMDIs, содержащих BD

№ п/п	№ дозы	Препарат №1		Препарат №2	
		FPD, мкг	Δ , %	FPD, мкг	Δ , %
1	1	130.41	−2.95	141.84	+4.56
2	2	142.64	+6.15	136.61	+0.71
3	3	131.89	−1.85	123.30	−9.10
4	99	130.85	−2.63	124.30	−8.37
5	100	141.76	+5.49	140.08	+3.27
6	101	142.82	+6.28	137.86	+1.63
7	102	131.46	−2.17	134.49	−0.86
8	198	136.33	+1.45	135.40	−0.18
9	199	126.50	−5.86	139.26	+2.66
10	200	129.14	−3.90	143.38	+5.70
Средняя FPD (Z_{cp})		134.38 (53.75 %)		135.62 (54.25 %)	
RSD _z		4.51 %		5.03 %	

Примечание. Δ — отклонение от средней FPD

Проверка приборов А, С, D и E по балансу масс не предусмотрена для pMDIs в общей статье «Аэродинамическое распределение мелкодисперсных частиц» ГФ РФ [21].

Доставляемая доза (DD) характеризует пригодность насадки-ингалятора своему назначению и с неопределенностью свидетельствует о возможности терапевтического эффекта, зависящего от дозы мелкодисперсных частиц (FPD), которая является частью доставляемой дозы. Одинаковые номинальные дозы и почти одинаковые доставляемые дозы не обеспечивают эквивалентного терапевтического действия двух препаратов, если они отличаются по дозе мелкодисперсных частиц [22]. Однако в ведущих фармакопеях, ГФУ и ГФ РФ не нормируют пределы FPD для pMDIs с разными лекарственными веществами и не устанавливают критерии приемлемости для однородности дозы мелкодисперсных частиц [1, 3, 5, 6, 21].

В спецификациях на исследованные препараты, содержащие SS и BD, нормируют нижние пределы дозы мелкодисперсных частиц соответственно на уровне $\geq 35\%$ и $\geq 25\%$ от номинальной дозы. При одинаковом распределении по размерам частиц SS и при почти одинаковых средних доставляемых дозах для трех исследованных препаратов с SS дозы мелкодисперсных частиц оказываются существенно больше для препаратов № 1 и № 3 по сравнению с препаратом № 2. Это обусловлено небольшим содержанием этанола в препаратах № 1 и № 3 [19, 20].

Необходимо гарантировать, что **каждая доза** будет проявлять надежное терапевтическое действие, однако доставляемая доза не является исчерпывающей характеристикой, определяющей терапевтическую эффективность препарата. Поэтому рационально определять и стандартизовать однородность дозы мелкодисперсных частиц (UFPD). Как видно из данных Табл. 12 и 13, при выходе препаратов из баллонов через шток клапана и насадку-ингалятор от первой до последней дозы, указанной в маркировке, все дозы мелкодисперсных частиц соответствуют нормам спецификаций. Однородность дозы мелкодисперсных частиц находится приблизительно на уровне однородности доставляемой дозы, о чем свидетельствуют близкие величины RSD. Максимальные отклонения отдельных доз мелкодисперсных частиц от среднего значения не превышают 10-15 % для pMDIs, содержащих SS, и 7-10 % для pMDIs, содержащих BD. По значениям RSD более однородным является дозирование препаратов, содержащих растворы BD.

На этапе фармацевтической разработки [2, 23] по результатам исследования однородности дозы мелкодисперсных частиц следует убедиться, что состав препарата и компоненты упаковки обеспечивают среднюю дозу мелкодисперсных частиц, которая выше нижнего предела 35 % или 25 %, как минимум, на величину максимального отклонения от нее отдельных FPD. Другими словами, все 10 испытываемых доз должны быть больше нижнего предела как при исследовании одного контейнера (intra-inhaler), так и при исследовании 10 контейнеров (inter-inhaler). Исследование однородности дозы мелкодисперсных частиц может стать инструментом долгосрочного исследования физической стабильности суспензий в аэрозольных баллонах, поскольку при агрегации частиц дисперсной фазы доза мелкодисперсных частиц уменьшается [8, 16, 19]. Если однородность дозы мелкодисперсных частиц будет оставаться на постоянном уровне в течение установленного срока годности, то это является гарантией эффективности каждой дозы препарата в процессе его хранения [8, 12].

Стандартизация однородности дозы мелкодисперсных частиц должна предполагать, что результаты для всех 10 испытываемых доз должны быть выше нижнего предела. Все 5 исследованных препаратов соответствуют этому требованию (Табл. 12 и 13). Если для дозы мелкодисперсных частиц в спецификации устанавливают нижний и верхний пределы (например, от 18 % до 33 %), то результаты для всех 10 испытываемых доз должны быть в этих пределах. Для аэрозолей-суспензий содержание сальбутамола в каждой из 10 доз находится в пределах $\pm 15\%$ от средней величины дозы мелкодисперсных частиц, а содержание BD для аэрозолей-растворов — в пределах $\pm 10\%$ от средней величины дозы мелкодисперсных частиц (Табл. 12 и 13). Эти данные могут быть использованы для нормирования однородности дозы мелкодисперсных частиц.

В ГФ РФ термин «доза мелкодисперсных частиц» («fine particle dose») заменен на термин «респираторная фракция» [21]. Использовать вместо термина «однородность дозы мелкодисперсных частиц» термин «однородность респираторной фракции» некорректно, поскольку такое словосочетание указывает на однородность внутри фракции, а не на однородность 10 разных доз.

Результаты определения UFPD на приборе А являются основанием для исследований однородности дозы мелкодисперсных частиц с помощью многоступенчатых импакторов D

и Е [1, 6, 9]. Рационально также исследовать однородность дозы мелкодисперсных частиц для препаратов, у которых нормируют нижний и верхний пределы дозы мелкодисперсных частиц, а также для 10 разных баллонов одного и того же препарата (inter-inhaler).

Для определения однородности дозы мелкодисперсных частиц следует использовать высокочувствительные методы анализа. С этой целью, например, рационально разрабатывать или усовершенствовать методики количественного определения действующих веществ, в частности, SS и формотерола фумарата методом ВЭЖХ с использованием флуоресцентного детектора [24, 25].

Полученные результаты могут быть использованы при разработке, исследовании и стандартизации препаратов в форме pMDIs, а также при разработке общих статей и монографий ГФУ и других фармакопей.

Выводы

Проведена валидация двух методик количественного определения SS и BD методом ВЭЖХ в диапазонах применения, необходимых для проведения тестов «Однородность доставляемой дозы» и «Однородность дозы мелкодисперсных частиц». Исследованы три препарата в форме pMDIs, содержащие SS, и два препарата, содержащие BD. Показано, что для трех препаратов, содержащих SS, как распределение по размерам частиц SS в баллонах, так и средняя доставляемая доза мало отличаются друг от друга. Однако эти препараты отличаются по средней массе дозы и дозе мелкодисперсных частиц. По результатам исследований обоснована целесообразность контроля средней массы дозы и однородности дозирования препаратов по массе дозы, а также испытаний на однородность дозы мелкодисперсных частиц. Показано, что дозирование (по массе дозы, доставляемой дозе и дозе мелкодисперсных частиц) является более однородным для pMDIs, содержащих растворы BD, по сравнению с pMDIs, которые содержат суспензии SS. Критически обсуждены подходы ведущих и других фармакопей к однородности дозирования pMDIs. Обоснована целесообразность определения однородности дозы мелкодисперсных частиц на этапе фармацевтической разработки, поскольку именно от дозы мелкодисперсных частиц зависит терапевтический эффект. Обсуждены аспекты стандартизации однородности дозы мелкодисперсных частиц для pMDIs как готовой продукции.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие каких-либо конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. The European Pharmacopoeia, 10th Edition (2019). European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare of the Council of Europe, Strasbourg, 5224.
2. Guideline on the Pharmaceutical Quality of Inhalation and Nasal Products (2006). EMEA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr.
3. British Pharmacopoeia 2020 (2020). London: The Stationery Office. Available at: <https://www.pharmacopoeia.com>.
4. British Pharmacopoeia 2016 (2015). London: The Stationery Office. Available at: <https://www.pharmacopoeia.com>.
5. The United States Pharmacopoeia, 41 — NF 36 (2018). The United States Pharmacopoeial Convention. Rockville. Available at: <https://opac.kku.ac.th/catalog/BiblItem.aspx?BibID=b00420302>.
6. Державна Фармакопея України. Том 1 (2015). Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 1128.
7. Lippmann, M. (2011). Regional Deposition of Particles in the Human Respiratory Tract. *Comprehensive Physiology*. 213-232. doi: <http://doi.org/10.1002/cphy.cp090114>.
8. Carvalho, T. C., Peters, J. I., Williams, R. O. (2011). Influence of particle size on regional lung deposition — What evidence is there? *International Journal of Pharmaceutics*, 406 (1-2), 1 — 10. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.12.040>.
9. Tougas, T. P., Mitchell, J. P., Lyapustina, S. A. (Eds.) (2013). *Good Cascade Impactor Practices, AIM and EDA for Orally Inhaled Products*. Springer, 442. doi: <http://doi.org/10.1007/978-1-4614-6296-5>.
10. Ляпунов, Н. А., Безуглая, Е. П., Бовтенко, В. А., Столпер Ю. М. (2018). Сравнительное исследование аэродинамических свойств аэрозолей сальбутамола. *Разработка и регистрация лекарственных средств*, 1, 54 — 61.
11. Sheth, P., Stein, S. W., Myrdal, P. B. (2013). The influence of initial atomized droplet size on residual particle size from pressurized metered dose inhalers. *International Journal of Pharmaceutics*, 455 (1-2), 57 — 65. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.07.061>.
12. Ляпунов, Н. А., Бовтенко, В. А., Безуглая, Е. П., Столпер Ю. М. (2016). Обоснование нового подхода к оценке качества дозированных аэрозолей для ингаляции на этапе их разработки. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина. Фармация*, 226 (5), 170 — 179.
13. Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations (2020). Available at: www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm.
14. Buckingham, R. (Ed.) (2020). *Martindale: The Complete Drug Reference*, 40th Edition. London: Pharmaceutical Press, 4912.
15. Note for Guidance on Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology, Step 5 (1995). CPMP/ICH/381/95 (ICH Topic Q 2 (R1) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology).
16. Ляпунов, Н. А., Безуглая, Е. П., Бовтенко, В. А., Столпер, Ю. М., Баумер, В. Н., Брылева, Е. Ю. (2018). Управление рисками для качества препаратов сальбутамола в форме дозированных аэрозолей. *Разработка и регистрация лекарственных средств*, 4, 49 — 61.
17. Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС). Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru>.
18. Державний реєстр лікарських засобів України. Available at: <http://www.drlez.kiev.ua/>.
19. Sheth, P., Sandell, D., Conti, D. S., Holt, J. T., Hickey A. J., Saluja, B. (2017). Influence of Formulation Factors on the Aerosol Performance of Suspension and Solution Metered Dose Inhalers:

A Systematic Approach. The AAPS Journal, 19 (5), 1396 – 1410. doi: <http://doi.org/10.1208/s12248-017-0095-3>.

20. Бовтенко, В. А., Безуглая, Е. П., Столпер, Ю. М., Ляпунов, Н. А. (2018). Изучение свойств препаратов сальбутамола сульфата в форме дозированных ингаляторов под давлением. Фармаком, 1, 57 – 70.

21. Государственная Фармакопея Российской Федерации, XIV издание. Том 1 (2018). Москва: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 1814.

22. Guideline on the Requirements for Clinical Documentation for Orally Inhaled Products (OIP) Including the Requirements for Demonstration of Therapeutic Equivalence between two Inhaled Products for Use in the Treatment of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in Adults and for Use in the Treatment of Asthma in Children and Adolescents (2009). CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1.

23. Note for Guidance on Pharmaceutical Development, Part I (2009). EMEA/CHMP/167068/2004 (ICH Topic Q 8 (R2) Pharmaceutical Development).

24. Murtaza, G., Ahmad, M., Madni, M. A., Asghar, M. W. (2009). A new reverse phase HPLC method with fluorescent detection for the determination of salbutamol sulfate in human plasma. Bulletin of the Chemical Society of Ethiopia, 23 (1), 1 – 8. doi: <http://doi.org/10.4314/bcse.v23i1.21292>.

25. Patel, N., Parmar, V. K. (2018). A Sensitive High-Performance Thin Layer Chromatography Method for Simultaneous Determination of Salbutamol Sulfate and Beclomethasone Dipropionate from Inhalation Product. Pharmaceutical Sciences, 24 (2), 131 – 140. doi: <http://doi.org/10.15171/ps.2018.20>.

Безуглая Елена Петровна. Канд. фарм. наук, ст. науч. сотр., зав. Лабораторией технологии и анализа лекарственных средств ГНУ «НТК “Институт монокристаллов” НАН Украины». ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-3629-7059>.

Bezuglaya Elena. Ph. D. in Pharmaceutical Sciences, Senior Researcher, Head of the Laboratory of Technology and Analysis of Medicinal Products of State Scientific Institution “Institute for Single Crystals” of National Acad. Sci. of Ukraine. ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-3629-7059>.

Безугла Елена Петрівна. Канд. фарм. наук, ст. наук. співроб., зав. Лабораторії технології та аналізу лікарських засобів ДНУ «НТК “Інститут монокристалів” НАНУ». ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-3629-7059>.

Ляпунов Николай Александрович. Д-р фарм. наук, профессор, ведущий науч. сотр. Лаборатории технологии и анализа лекарственных средств ГНУ «НТК “Институт монокристаллов” НАН Украины». ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-5036-8255>.

Lyapunov Nikolay. Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Leading Researcher of the Laboratory of Technology and Analysis of Medicinal Products of State Scientific Institution “Institute for Single Crystals” of National Acad. Sci. of Ukraine. ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-5036-8255>.

Ляпунов Микола Олександрович. Д-р фарм. наук, професор, провід. наук. співроб. Лабораторії технології та аналізу лікарських засобів ДНУ «НТК “Інститут монокристалів” НАНУ». ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-5036-8255>.

Бовтенко Владимир Александрович. Канд. фарм. наук, мл. науч. сотр. Лаборатории технологии и анализа лекарственных средств ГНУ «НТК “Институт монокристаллов” НАН Украины». ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0895-6149>.

Bovtenko Vladimir. Ph. D. in Pharmaceutical Sciences, Junior Researcher of the Laboratory of Technology and Analysis of Medicinal Products of State Scientific Institution “Institute for Single Crystals” of National Acad. Sci. of Ukraine. ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0895-6149>.

Бовтенко Володимир Олександрович. Канд. фарм. наук, мол. наук. співроб. Лабораторії технології та аналізу лікарських засобів ДНУ «НТК “Інститут монокристалів” НАНУ». ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0895-6149>.

Зинченко Игорь Александрович. Канд. фарм. наук, мл. науч. сотр. Лаборатории технологии и анализа лекарственных средств ГНУ «НТК “Институт монокристаллов” НАН Украины». ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0562-689X>.

Zinchenko Igor. Ph. D. in Pharmaceutical Sciences, Junior Researcher of the Laboratory of Technology and Analysis of Medicinal Products of State Scientific Institution “Institute for Single Crystals” of National Acad. Sci. of Ukraine. ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0562-689X>.

Зінченко Ігор Олександрович. Канд. фарм. наук, мол. наук. співроб. Лабораторії технології та аналізу лікарських засобів ДНУ «НТК “Інститут монокристалів” НАНУ». ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0562-689X>.

Столпер Юрий Михайлович. Канд. фарм. наук, ст. науч. сотр. Лаборатории технологии и анализа лекарственных средств ГНУ «НТК “Институт монокристаллов” НАН Украины». ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-7652-7624>.

Stolper Yuriy. Ph. D. in Pharmaceutical Sciences, Senior Researcher of the Laboratory of Technology and Analysis of Medicinal Products of State Scientific Institution “Institute for Single Crystals” of National Acad. Sci. of Ukraine. ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-7652-7624>.

Столпер Юрій Михайлович. Канд. фарм. наук, ст. наук. співроб. Лабораторії технології та аналізу лікарських засобів ДНУ «НТК “Інститут монокристалів” НАНУ». ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-7652-7624>.

Події



ПОСТ-РЕЛІЗ

XI Міжнародної виставки обладнання та технологій для фармацевтичної промисловості PHARMATechExpo

3000 м² виставкової площі

52 компанії-учасниці

2320 відвідувачів

12 науково-практичних заходів

45 доповідачів – експертів галузі



19-21 жовтня у виставковому центрі «КиївЕкспоПлаза» відбулась XI Міжнародна виставка обладнання та технологій для фармацевтичної промисловості PHARMATechExpo – унікальний захід, де був представлений весь процес фармацевтичного виробництва – від розробки субстанцій, контролю якості сировини, обладнання для виробництва фармацевтичних препаратів і пакувальних технологій до транспортування та зберігання лікарських засобів.

Більш як 52 учасника виставки з різних країн світу презентували на своїх стендах виробниче і невиробниче обладнання, пакувальне обладнання, комплексні рішення для фармацевтичних підприємств, лабораторно-аналітичне обладнання, технології «чистих приміщень», сировину та інгредієнти, технології та обладнання для водоочищення та водопідготовки у фармацевтичному виробництві, послуги для компаній фармацевтичної індустрії, навчання та підготовку персоналу.

Презентували своє обладнання, товари та послуги на PHARMATechExpo 2021 такі компанії: ROMMELAG ENGINEERING, ТК Аврора, ШимЮкрейн, ОМАГ С.Р.Л., Нова-філтер Технологі, ПакГруп, СІНОФАРМТЕХ, СВС-АРТА, ELJUNGA, Innovative Pharma Baltics, Inherent Simplicity Baltic, Системи чистої води, АЛТ УКРАЇНА ЛТД, Аналітек, ХЛР, СОК ТРЕЙД, ISTL.

У 2021 році до постійних учасників долучилися нові компанії: АЙ БІ СІ НАНОТЕКС УА, СМАРТ ВЕЙ ПЛЮС, SKAITOS KOMPIUTERIU SERVISAS, Кріан, ReWay, Представництво в Україні POLO HANDELS AG, DrugCards, КАНАПТЕКА, Shanghai IVEN Pharmatech Engineering Co. Ltd., Системи реального часу – Україна.

ЗАРЯДЖАЄМО НЕ ТІЛЬКИ ВРАЖЕННЯМИ, А Й ЗНАННЯМИ

II МІЖНАРОДНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ КОНГРЕС – унікальна платформа для об'єднання теорії та практики процесів виробництва. Слухачі конгресу мали змогу поповнити свої знання й опанувати нові навички у форматі науково-практичних конференцій, семінарів, тренінгів та майстер-класів на діючому обладнанні.



В перший день для представників підприємств-виробників, регуляторних і контролюючих органів та спеціалістів з контролю якості лікарських засобів у фармгалузі було проведено науково-практичну конференцію «**Актуальні питання фармакопейного контролю якості лікарських засобів**» від ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», де було розглянуто основні вимоги та методи контролю ЛЗ.

Продуктивно пройшов семінар «**Питання технічного регулювання в парфумерно-косметичній галузі України. Вимоги міжнародного стандарту ISO 22716:2007/ДСТУ EN ISO 22716:2015: «Косметика. Належна виробнича практика (GMP). Настанови з належної виробничої практики (EN ISO 22716:2007, IDT)»** від Міжнародної школи технічного законодавства і управління якістю (ISTL), де обговорили належну виробничу практику (GMP), вимоги технічного регламенту на косметичну продукцію та алгоритм дій по запобіганню/усуненню потенційних ризиків.

З питаннями проектування фармацевтичних виробництв та розробкою Технічного завдання фахівців проінформували на семінарі «**Практичний досвід у проектуванні та розробка технічного завдання**» від ТОВ «ІНЖЕНІУМ ГРУП».

На лекції від ТОВ «ХЛР» фахівці розглянули інформацію щодо неруйнівного контролю готової продукції та пакування у фармацевтичній галузі на прикладі багаторічного досвіду провідного європейського виробника.

Другого дня повний конференц-зал директорів з якості, керівників і провідних фахівців відділів управління (забезпечення) і контролю якості, керівників відділів, які здійснюють господарську діяльність з виробництва та дистрибуції лікарських засобів зібрала компанія УКРМЕДСЕРТ на семінарі «**Регулювання обігу лікарських засобів: огляд останніх змін та законодавчих ініціатив**».

Для топ-менеджерів фармацевтичного бізнесу, виробників фармпродукції і фармтехніки, юристів у фармацевтичному бізнесі MARTYNIV LAW FIRM провела семінар «Податкове планування для підприємств фармацевтичної промисловості».

З успіхом пройшов семінар «Медичні вироби в номенклатурі фармацевтичних виробників. Оцінка відповідності медичних виробів для діагностики *in-vitro*» від Українського наукового інституту сертифікації, де виробники і постачальники медичних виробів ринку України розглянули порядок робіт із самодекларування, отримали покроковий опис процедури оцінки відповідності медичних виробів, обговорили виконання наглядних аудитів для виданих ЄС-сертифікатів та інші, не менш важливі питання.

В третій, завершальний, день фармконгресу повний зал зібрав майстер-клас «Як успішно провести аудит системи фармаконагляду власнику реєстраційного свідоцтва третій особі, провайдеру послуг із фармаконагляду, його особливості в залежності від мети аудиту. Практичні підходи і практичні рекомендації, виклики, помилки, шляхи вирішення». Організатор – ТОВ «Стандарти Технології Розвиток».

Три насичені дні професійних заходів, виступів кваліфікованих експертів, обміну досвідом, нових знайомств і зустрічей з колегами, сотні фото на згадку, особлива атмосфера, піднесений настрій – саме так запам'яталась XI Міжнародна виставка обладнання та технологій для фармацевтичної промисловості PHARMATechExpo!

ВПЕРШЕ одночасно з **PHARMATECHEXPO** на одному майданчику відбулися ще **2 ексклюзивні заходи: Міжнародна спеціалізована виставка «Упаковка і Маркування»**, де було представлено обладнання, сучасні технології, а також інноваційні розробки для упаковки і маркування у фармацевтичній, косметичній, харчовій, хімічній та інших галузях промисловості.

Партнер виставки – Клуб Пакувальників.

Міжнародна спеціалізована виставка Технології «Чистих приміщень», де фахівці мали змогу ознайомитись із сучасними технологіями і комплексними рішеннями для «чистих приміщень», а також отримали актуальну інформацію щодо проектування та будівництва спеціальних приміщень, які відповідають усім нормативам і стандартам.

Щиро дякуємо учасникам, партнерам і гостям заходу за довіру та підтримку!

Запрошуємо на XII Міжнародну виставку обладнання та технологій для фармацевтичної промисловості PHARMATechExpo та Міжнародний конгрес фармацевтичної промисловості

**27-29 вересня 2022 року, виставковий центр ACCO International
(Україна, Київ, пр-т Перемоги, 40-Б, парк імені О. С. Пушкіна, метро
Шулявська)**

Дізнайтеся подробиці:

Тел.: +380 (44) 344-35-80

<https://www.facebook.com/PHARMATechExpo1>

info@pharmatechexpo.com.ua

www.pharmatechexpo.com.ua

