

Рекомендована д. фарм. н., професором В. С. Бандарем

УДК 615.015.2:615.073:615.281

<https://doi.org/10.24959/cphj.17.1434>

А. О. Добрава, А. С. Матерієнко, О. С. Головченко, В. А. Георгіяну

Національний фармацевтичний університет

БІОФАРМАЦЕВТИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВЗАЄМОДІЇ ДОКСИЦИКЛІНУ З МІНЕРАЛЬНИМИ ВОДАМИ ТА НАПОЯМИ «IN VITRO»

При одночасному прийомі антибіотиків групи тетрацикліну з компонентами їжі та напоїв може знижуватись біодоступність, ефективність препарату, змінюватись кінетика його вивільнення. Яскравим прикладом є взаємодія доксицикліну з антацидними препаратами, харчовими продуктами, що містять катіони лужноземельних металів, такими як молоко, сир та іншими. Проте експериментальні дані щодо можливої взаємодії доксицикліну з мінеральними водами та безалкогольними газованими напоями відсутні.

Тому **метою** статті є вивчення можливої взаємодії доксицикліну з солями лужноземельних металів та її впливу на біодоступність в експерименті *in vitro*.

Матеріали та методи. Об'єкти дослідження – капсули доксицикліну хіклату, мінеральні води та напої. В ході дослідження використовували аналітичні ваги Mettler Toledo AB-204/A. Тест «Розчинення» для твердих лікарських форм проводили на приладі PharmaTest-DT70 (Німеччина). Кількісний вміст діючої речовини визначали на спектрофотометрі «Specord 200» (Німеччина).

Результати. Встановлено збільшення концентрації доксицикліну у середовищі 0,1 М розчину HCl із додаванням мінеральних вод: «Карпатська джерельна», «Трускавецька», «Єсентуки № 17», «Поляна квасова», а при додаванні напою «Спрайт» спостерігається зниження концентрації порівняно із контрольним зразком. Профіль розчинення капсул доксицикліну у середовищі 0,1 М HCl із додаванням мінеральної води «Трускавецька» не є подібним у порівнянні із контрольним зразком. Профілі розчинення інших досліджуваних мінеральних вод та «Спрайту» є подібними.

Висновки. Можна зробити припущення щодо можливої взаємодії катіонів кальцію та магнію, наявних у вищезазначених водах, із молекулою доксицикліну хіклату. В практичному сенсі це означає недопустимість одночасного прийому досліджуваних мінеральних вод із капсулами доксицикліну хіклату.

Ключові слова: доксицикліну капсули; профіль розчинення; катіони металів; комплекси; взаємодія з мінеральними водами

A. O. Dobrova, A. S. Materienko, O. S. Golovchenko, V. A. Georgiyants

National University of Pharmacy

The biopharmaceutical study of doxycycline interaction with mineral waters and soft drinks *in vitro*

When taking the antibiotics of the tetracycline group together with food and drinks the components may decrease bioavailability, the effectiveness of the drug and change the kinetics of its release. A bright example is the interaction of doxycycline with antacid drugs, food products such as milk, cheese and others, containing alkaline earth metal cations. However, the experimental data on the possible interaction of doxycycline with mineral water and soft drinks are absent.

Aim. To study the possible interaction of doxycycline with salts of alkaline earth metals and its effect on bioavailability in the experiment *in vitro*.

Materials and methods. The study objects were doxycycline hyclate capsules, mineral waters and soft drinks. During the study a Mettler Toledo AB-204 / A analytical balance was used. The test "Dissolution" for solid dosage forms was performed on a PharmaTest-DT70 device (Germany). The quantitative content of the active substance was determined on a "Specord 200" spectrophotometer (Germany).

Results. There was an increase in the concentration of doxycycline in the medium of 0.1 M HCl solution when adding such mineral waters as "Karpatska Dzherelna", "Truskavetska", "Essentuki No. 17", "Polyana kvasova". With addition of "Sprite" soft drink a decrease in the concentration compared to the control sample was observed. The dissolution profile of doxycycline capsules in the medium of 0.1 M HCl with addition of "Truskavetska" mineral water is not comparable to the control sample. The dissolution profiles of other mineral waters studied and "Sprite" are similar.

Conclusions. The assumption can be made about the possible interaction of calcium and magnesium cations in waters mentioned above with the doxycycline hyclate molecule. In practical terms, this means unacceptability of simultaneous intake the mineral waters studied with doxycycline hyclate capsules.

Key words: doxycycline capsules; dissolution test; metal cations; complexes; interaction with mineral water

А. О. Добрава, А. С. Материенко, О. С. Головченко, В. А. Георгианц

Национальный фармацевтический университет

Биофармацевтическое исследование взаимодействия доксициклина с минеральными водами и напитками «in vitro»

При одновременном приеме антибиотиков группы тетрациклина с компонентами пищи и напитков может снижаться биодоступность, эффективность препарата, меняться кинетика его высвобождения. Ярким примером является взаимодействие доксициклина с антацидными препаратами, пищевыми продуктами, содержащими катионы щелочноземельных металлов, такими как молоко, сыр и другими. Однако экспериментальные данные о возможном взаимодействии доксициклина с минеральными водами и безалкогольными газированными напитками отсутствуют.

Поэтому **целью** статьи является изучение возможного взаимодействия доксициклина с солями щелочноземельных металлов и их влияния на биодоступность в эксперименте *in vitro*.

Материалы и методы. Объекты исследования – капсулы доксициклина хиклата, минеральные воды и напитки. В ходе исследования использовали аналитические весы Mettler Toledo AB-204 / А. Тест «Растворение» для твердых лекарственных форм проводили на приборе PharmaTest-DT70 (Германия). Количественное содержание действующего вещества определяли на спектрофотометре «Specord 200» (Германия).

Результаты. Установлено увеличение концентрации доксициклина в среде 0,1 М раствора HCl с добавлением минеральных вод «Карпатська джерельна», «Трускавецька», «Ессентуки № 17», «Поляна Квасова», а при добавлении напитка «Спрайт» наблюдается снижение концентрации по сравнению с контрольным образцом. Профиль растворения капсул доксициклина в среде 0,1 М HCl с добавлением минеральной воды «Трускавецька» не является подобным по сравнению с контрольным образцом. Профили растворения других исследуемых минеральных вод и «Спрайта» подобны.

Выводы. Можно сделать предположение о возможном взаимодействии катионов кальция и магния, содержащихся в вышеупомянутых водах, с молекулой доксициклина хиклата. В практическом смысле это означает недопустимость одновременного приема исследуемых минеральных вод с капсулами доксициклина хиклата.

Ключевые слова: доксициклина капсулы; профиль растворения; катионы металлов; взаимодействие с минеральными водами

Вживання їжі та напоїв під час прийому фармацевтичних препаратів деяких груп може впливати на їх ефективність, біодоступність та кінетику вивільнення, тому велика увага приділяється дослідженням взаємодії лікарських препаратів із харчовими продуктами та напоями як невід'ємна складова забезпечення ефективності терапії [1-4]. Найважливішими взаємодіями є ті, що пов'язані з високим ризиком впливу на результати лікування. До цієї категорії, у першу чергу, відносяться антибіотики, оскільки неефективність терапії може призвести до серйозних наслідків, в тому числі до резистентності [1, 4].

Антибіотики групи тетрацикліну є широко відомими органічними лігандами, які утворюють хелатні комплекси з катіонами металів, що перешкоджають всмоктуванню [1, 4]. В цій групі можна виділити доксициклін, який, не дивлячись на довготривале існування на ринку, є надалі ефективним у лікуванні багатьох актуальних захворювань, таких як інфекції дихальних шляхів, інфекції, що передаються статевим шляхом, запальні ураження шкіри, пов'язані з акне, розацеа, бульозними та іншими видами дерматозів, а також інфекційних захворювань не встановленої етіології [5-8]. Внаслідок своїх протизапальних та імуномодельючих властивостей використовується при лікуванні запальних захворювань суглобів таких як аутоімунний артрит, остеоартроз та гонококовий артрит [9]. При цьому доксициклін є значно безпечнішим за інших представників своєї групи та відноситься

до низько токсичних речовин [10]. Широко відомо, що антибіотики групи тетрацикліну вступають у взаємодію із катіонами лужноземельних металів, які наявні у антацидних препаратах, харчових продуктах (молоко, сир тощо) [1, 4]. Проте відсутні експериментальні дані щодо можливої взаємодії доксицикліну з мінеральними водами та безалкогольними газованими напоями.

При пероральному прийомі доксицикліну та запиванні його водою, у тому числі мінеральною, може виникати взаємодія доксицикліну із катіонами кальцію та магнію, що присутні у мінеральних водах. Також необхідно брати до уваги супутні захворювання, серед яких можна виділити захворювання шлунково-кишкового тракту та нирок, при комплексному лікуванні яких пацієнти приймають мінеральні води.

Виходячи з викладеного вище, **метою** нашого дослідження стало вивчення можливої взаємодії доксицикліну з солями лужноземельних металів та її впливу на біодоступність в експерименті *in vitro*.

Матеріали та методи

Для встановлення можливої взаємодії доксицикліну хіклату із солями кальцію та магнію було проведено дослідження впливу на кінетику вивільнення доксицикліну з капсул у середовищі 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої з додаванням порції ряду мінеральних вод та напоїв, представлених на українському ринку.

Об'єктами дослідження стали капсули доксицикліну хіклату 100 мг (серія 030117/02/20,

виробник: ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна).

Для дослідження взаємодії були відібрані такі торговельні марки мінеральних вод та напоїв, що реалізуються через торгову мережу в Україні:

1) «Поляна квасова», партія/дата фасування 258_3:22 08/12/16 4-К, виробник: ТДВ «Свалявська мінеральні води», м. Свалява, Закарпатська обл., Україна.

2) «Карпатська джерельна», серія/дата виробництва 23.11.16/2, виробник: ТОВ «Карпатські мінеральні води», с. Струтин, Золочівський район, Львівська обл., Україна.

3) «Єсентуки № 17», серія/дата виробництва 08:09:16 П254 03:40 СМ2, виробник ТОВ «Єсентуцький завод мінеральних вод на КМВ», м. Єсентуки, Ставропольський край, Російська Федерація.

4) «Трускавецька», серія/дата виробництва 07/10/16/8, виробник: ПП ТзОВ «Аква-ЕКО», м. Трускавець, Львівська обл., Україна.

5) Газований безалкогольний напій «Спрайт», серія/дата виробництва 27/04/17, виробник: ІП «Кока-Кола Беверіджис Україна Лімітед», Україна, 074442, Київська обл., Баварський р-н, СМТ Велика Димерка, до складу якого входять: вода артезіанська, діоксид вуглецю, регулятори кислотності лимонна кислота та цитрат натрію, підсолоджувачі сахаринат натрію та ацесульфам-К.

Катіон кальцію. 50 мл попередньо дегазованої мінеральної води вміщують у конічну колбу для титрування, додають 10 мл розчину натрію гідроксиду розведеного Р до рН 12-13 та додають 50 мг індикаторної суміші мурексиду. Титрують 0,01 М розчином натрію едетату до зміни забарвлення від рожевого до фіолетового [11, 12].

Сума кальцію карбонату та магнію гідроксиду. 50 мл попередньо дегазованої мінеральної води вміщують у конічну колбу, додають 10 мл аміачного буферного розчину до рН 9-10, додають 50 мг індикаторної суміші еріохрому чорного Т та титрують 0,01 М розчином натрію едетату до зміни забарвлення розчину від фіолетового до блакитного [11, 12].

Для розрахунку вмісту магнію гідроксиду використовували різницю об'єму титранту, що пішов на титрування суми катіонів металів, та об'єму титранту, витраченого на титрування кальцію карбонату [11, 12].

Кількісний вміст кальцію карбонату та магнію оксиду розраховували за формулою комплексометричного титрування у перерахунку на визначуваний катіон металу [11, 12].

Дослідження взаємодії доксицикліну з мінеральними водами та напоями «in vitro» проводилося в умовах тесту «Розчинення», наведеному у монографії USP39-NF34 «Doxycycline capsules» з деякими модифікаціями [13].

Для контрольного дослідження вивільнення доксицикліну з капсул як середовище розчинення використовували 0,1 М розчин хлористоводневої кислоти об'ємом 1000 мл, рН якої найбільш відповідає рН шлунка. Таким чином, загальний об'єм цього середовища відповідає об'єму шлунка та його рН. Для дослідження впливу присутності мінеральних вод та напоїв на кінетику вивільнення доксицикліну з капсул для порівняння з контролем як середовище розчинення використовували 0,1 М розчин хлористоводневої кислоти об'ємом 900 мл із додаванням порції попередньо дегазованої на ультразвуковій ванні мінеральної води, напою спрайт об'ємом 100 мл. Загальний об'єм середовища розчинення відповідав об'єму середовища контрольного зразка.

Для приготування розчинів порівняння використовували робочий стандартний зразок (РСЗ) доксицикліну (серія YD140301067, виробник: Yangzhou Liberty Pharmaceutical Co., Ltd, Китай). Під час дослідження використовували аналітичні ваги Mettler Toledo AB-204/A та мірний посуд класу А. Усі реактиви та досліджувані зразки відповідають вимогам ДФУ.

Тест «Розчинення» для твердих лікарських форм проводили на приладі PharmaTest-DT70 (Німеччина).

Для дослідження використовували прилад 2 (прилад з лопаттю), швидкість обертання лопатей складала 75 об/хв. Час проведення тесту – 60 хв. Капсули доксицикліну повністю розпадались протягом 10-15 хв. Досліджувані зразки відбирали через 5, 10, 15, 30, 45, 60 хв від початку дослідження. Кількість повторів для кожного з досліджень – 6.

Проведення дослідження: По 1000 мл середовища розчинення ($\pm 1\%$) поміщали у посудину приладу. Після того як середовище розчинення нагрілося до температури ($37+0.5$) °С, у ємкості із середовищем розчинення поміщали по 1 капсулі доксицикліну, обтяженій спіраллю з інертним матеріалом, та починали обертання перемішувача елементу зі швидкістю 75 об/хв.

Відбір проб проводили через зазначені інтервали часу за допомогою піпетки об'ємом 10 мл з області посередині між поверхнею середовища розчинення і верхньою частиною кошика, що обертається. Аліквоту для аналізу фільтрували через фільтр лабораторний знезолений «синя стрічка» та не компенсували рівним об'ємом середовища розчинення, а враховували у кінцевій формулі розрахунку кількості доксицикліну, що вивільнився.

Після закінчення проведення тесту проводили приготування випробовуваних розчинів.

Кількісний вміст діючої речовини визначали спектрофотометрично в ультрафіолетовій області спектра методом стандарту. Вимірювання

Таблиця 1

Результати кількісного визначення вмісту катіонів кальцію та магнію у мінеральних водах комплексонометричним титруванням

№	Об'єм титранту, мл			Кількісний вміст, х, мг/л					
	для титрування Ca ²⁺	для титрування суми катіонів	різниця об'ємів (об'єм для титрування Mg ²⁺)	Ca ²⁺		зазначений виробником	Mg ²⁺		зазначений виробником
				визначений практично	середнє		визначений практично	середнє	
«Карпатська джерельна»									
1	13,5	15,5	2,0	108,22	109,20	50-200	9,72	9,72	<50
2	13,6	15,7	2,1	109,02			10,21		
3	13,7	15,6	1,9	109,82			9,24		
«Трускавецька»									
1	11,6	21,9	10,3	92,99	93,79	10-180	50,08	49,43	<100
2	11,8	21,9	10,1	94,59			49,11		
3	11,7	21,8	10,1	93,79			49,11		
«Поляна квасова»									
1	10,3	12,1	1,8	82,56	81,50	70-150	8,75	9,89	<50
2	10,2	12,3	2,1	81,76			10,21		
3	10	12,2	2,2	80,16			10,70		
«Єсентуки № 17»									
1	11,1	17,1	6,0	88,98	88,71	50-200	29,17	29,82	<150
2	11,1	17,2	6,1	88,98			29,66		
3	11,0	17,3	6,3	88,18			30,63		

оптичної густини випробовуваного розчину та розчину порівняння проводили на спектрофотометрі «Spectrum 200» (Німеччина) за довжини хвилі 269 нм відносно компенсаційного розчину. Як компенсаційний розчин використовували 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої. Кількісний вміст доксицикліну у відібраних пробах розраховували за формулою [12]:

$$x, \% = \frac{A \cdot m_0 \cdot P \cdot (1000 - V_a) \cdot V_{МК_{досл1}} \cdot V_{n_{PC3}} \cdot 100}{A_0 \cdot m \cdot 100,0 \cdot V_{n_0} \cdot V_{МК_{PC31}} \cdot V_{МК_{PC32}}}$$

де: А – оптична густина досліджуваного розчину;
 А₀ – оптична густина розчину стандарту;
 m – кількісний вміст доксицикліну у препараті, зазначений на упаковці, мг;
 m₀ – маса навашки РСЗ доксицикліну, мг;
 P – кількісний вміст доксицикліну у РСЗ, %;
 V_a – об'єм відібраної аликвоти, мл.

Для визначення подібності профілів розчинення використовували розрахунок фактора подібності [14, 15]:

$$f_2 = 50 \cdot \log \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{1}{n} \cdot \sum_{t=1}^n (R_{(t)} - T_{(t)})^2}} \right],$$

де: n – кількість точок контролю;
 R_(t) – середнє значення кількості діючої речовини, що перейшла у розчин при кожній зазначеній

ній точці відбору референтного препарату (у відсотках);

T(t) – середнє значення кількості діючої речовини, що перейшла у розчин при кожній зазначеній точці відбору досліджуваного препарату (у відсотках).

Результати та їх обговорення

Оскільки вміст мінеральних речовин у складі мінеральних вод виробники регламентують у певному діапазоні припустимих концентрацій, на першому етапі перед нами була поставлена задача визначити кількісний вміст катіонів кальцію та магнію у відібраних зразках мінеральних вод.

Для визначення кількісного вмісту катіонів кальцію та магнію, присутніх у кожній з мінеральних вод, було проведено титрування методом комплексонометрії. Кількісний вміст катіонів кальцію та магнію, присутніх у кожній з досліджуваних мінеральних вод, наведено у табл. 1.

В ході експерименту встановлено, що вміст кальцію є найбільшим у таких водах як «Карпатська джерельна» та «Трускавецька», та є близьким до середнього значення, зазначеного виробником, діапазону концентрацій. Вміст кальцію у інших водах є набагато меншим за середнє значення, вказаного виробником діапазону (табл. 1).

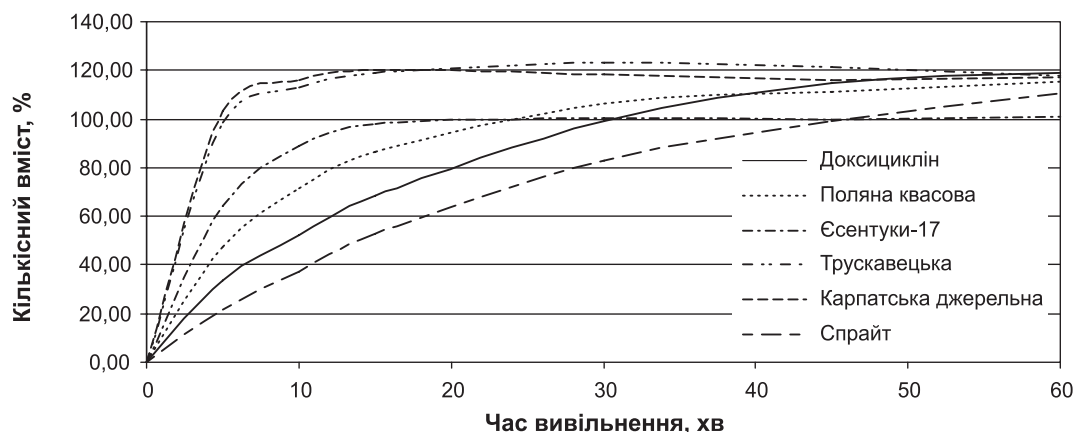


Рис. Профілі кінетики розчинення доксицикліну в середовищі 0,1 М НСІ із додаванням мінеральних вод

Вміст магнію у всіх досліджуваних водах є незначним.

Результати проведеного в ході тесту розчинення кількісного визначення вивільненого в розчин активного фармацевтичного інгредієнта з капсул у середовищі 0,1 М НСІ та профілі кінетики розчинення для досліджуваних зразків наведені у табл. 2 та на рис.

Як видно на рис., спостерігається збільшення концентрації доксицикліну у період часу 0-30 хв у середовищі 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої із додаванням усіх досліджуваних мінеральних вод. Необхідно також зауважити, що у період часу 15 хв концентрація доксицикліну із додаванням мінеральної води «Карпатська джерельна» збільшується на 80 %, а із додаванням мінеральної води «Трускавецька» – на 70 %, із додаванням мінеральної води «Єсентуки № 17» – на 40 %, а для води «Поляна квасова» – на 26 %.

При додаванні мінерального напою «Спрайт» спостерігається зниження концентрації на 23 % порівняно із контрольним зразком. Для кожної з точок контролю розраховували відносно стандартне відхилення середнього результату RSD_{xr}, що повинно становити менше 20 % для першої точки контролю та менше 10 % для решти точок [8, 10]. Усі значення відповідають вимогам (табл. 2).

Розраховані фактори подібності досліджуваних зразків представлені у табл. 3.

Два профілі розчинення вважаються аналогічними, якщо значення фактора подібності (f_2) знаходиться в межах від 50 % до 100 % [14, 15]. Це свідчить про те, що кінетика розчинення досліджуваного зразка та зразка порівняння вважається еквівалентною.

Визначені фактори подібності показують, що профілі розчинення капсул у середовищі 0,1 М НСІ

Таблиця 2

Кінетика вивільнення доксицикліну у 0,1 м розчині хлористоводневої кислоти із додаванням порції мінеральних вод та напою «Спрайт»

Час, хв	Середовище розчинення											
	0,1 М НСІ		0,1 М НСІ із додаванням «Поляни квасової»		0,1 М НСІ із додаванням «Єсентуки-17»		0,1 М НСІ із додаванням «Трускавецької»		0,1 М НСІ із додаванням «Карпатської джерельної»		0,1 М НСІ із додаванням «Спрайт»	
	кількісний вміст, %	RSD _{xr} , %	кількісний вміст, %	RSD _{xr} , %	кількісний вміст, %	RSD _{xr} , %	кількісний вміст, %	RSD _{xr} , %	кількісний вміст, %	RSD _{xr} , %	кількісний вміст, %	RSD _{xr} , %
0	0,00		0,00		0,00		0,00		0,00		0,00	0,00
5	33,68	15,43	47,71	16,67	64,44	18,65	98,74	9,13	103,54	5,21	21,60	13,10
10	52,20	8,55	71,68	9,86	89,15	10,62	113,02	6,55	115,82	3,49	37,21	4,75
15	68,30	8,58	86,73	9,88	97,82	9,43	118,91	2,11	120,40	1,95	52,60	3,62
30	99,20	2,05	106,26	9,19	100,58	9,12	123,27	0,72	118,44	1,41	83,15	2,52
45	115,04	2,25	111,44	4,00	99,64	9,19	121,36	1,07	115,91	1,74	99,34	1,98
60	119,21	1,55	115,29	2,72	100,90	9,97	117,78	1,31	117,44	1,34	110,61	2,37

Таблиця 3

Фактори подібності при визначенні кінетики вивільнення доксицикліну із капсул у середовищі 0,1 М присутності мінеральних вод

Час, хв	Фактори подібності				
	Середовище розчинення				
	0,1 М НСІ із додаванням «Поляни квасової»	0,1 М НСІ із додаванням «Єсентуки-17»	0,1 М НСІ із додаванням «Трускавецької»	0,1 М НСІ із додаванням «Карпатської джерельної»	0,1 М НСІ із додаванням «Спрайт»
f_2 , %	63,56	50,86	46,48	50,81	51,84

із додаванням мінеральних вод «Поляна квасова», «Єсентуки-17», «Карпатська джерельна» та у середовищі 0,1 М НСІ із додаванням напою «Спрайт» є подібними у порівнянні з контрольним зразком. Тобто можна припустити, що одночасний прийом капсул доксицикліну та вищезазначених напоїв не впливає на кінетику вивільнення діючої речовини.

У свою чергу, фактор подібності у середовищі 0,1 М НСІ із додаванням мінеральної води «Трускавецька» не відповідає встановленим вимогам, тобто профіль розчинення не є подібним у порівнянні з контрольним зразком. Це у свою чергу свідчить про можливу взаємодію доксицикліну з даною мінеральною водою. За результатами аналізу експериментальних даних можемо зробити припущення, що прийом цих мінеральних вод разом із доксицикліном впливає на кінетику вивільнення активної субстанції, що може бути обумовлено мінеральним складом даних вод. Тому практично це означає, що одночасний прийом доксицикліну та вищезазначених мінеральних вод та напоїв є недопустимим, оскільки може вплинути на бажану ефективність та заявлену безпеку цього лікарського засобу.

ВИСНОВКИ

1. Для дослідження можливої взаємодії доксицикліну хіклату із мінеральними водами було проведено тест «Розчинення» для капсул антибіотика у середовищі 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої із додаванням порції мінеральних вод «Карпатська джерельна», «Єсентуки-17», «Трускавецька», «Поляна квасова» та газованого безалкогольного напою «Спрайт».

2. Встановлено збільшення концентрації активної субстанції у середовищі 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої із додаванням мінеральних вод: «Карпатська джерельна», «Трускавецька», «Єсентуки № 17», «Поляна квасова», тоді як при додаванні напою «Спрайт» спостерігається зниження концентрації порівняно з контрольним зразком.

3. Розраховано відносне стандартне відхилення середнього результату RSD_{xr}, що відповідає вимогам для кожної з точок контролю.

4. Було розраховано фактор подібності (f_2) кінетики розчинення капсул доксицикліну у середовищі 0,1 М кислоти хлористоводневої із додаванням мінеральних вод та напою «Спрайт». Встановлено, що профілі розчинення капсул у середовищі 0,1 М НСІ із додаванням мінеральних вод «Поляна квасова», «Єсентуки-17», «Карпатська джерельна» та у середовищі 0,1 М НСІ із додаванням напою «Спрайт» є подібними, порівнюючи з контрольним зразком. Фактор подібності у середовищі 0,1 М НСІ із додаванням мінеральної води «Трускавецька» не відповідає встановленим вимогам, тобто профіль розчинення не є подібним у порівнянні з контрольним зразком.

5. Можна зробити припущення щодо можливої взаємодії катіонів кальцію та магнію, наявних у вищезазначених водах, із молекулою доксицикліну. В практичному сенсі це означає недопустимість одночасного прийому досліджуваних мінеральних вод із капсулами доксицикліну хіклату.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Перелік використаних джерел інформації

1. Белоусов, Ю. Б. Взаимодействие лекарственных препаратов с пищей / Ю. Б. Белоусов, К. Г. Гуревич // Фарматека. – 2002. – № 6. [Електронний ресурс]. – Режим доступа : <http://www.pharmateca.ru/cgi-bin/statyi.pl?sid=527&mid=1085056555&magid=44&full=1>
2. Забезпечення якості дослідження взаємодії доксицикліну з мінеральними водами шляхом верифікації тесту розчинення / В. А. Георгіянец, О. С. Головченко, А. О. Добрава, А. С. Матерієнко, С. М. Губарь, О. В. Ткаченко // Управління якістю в фармації : матеріали XI наук.-практ. конф., 19 трав. 2017 р., м. Харків. – Х. : НФаУ, 2017. – С. 38.
3. Мигаль, А. В. Актуальність вивчення взаємодії лікарських засобів із солями металів / А. В. Мигаль, О. С. Головченко, В. А. Георгіянец // Аналітична хімія у фармації : матеріали міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 19–20 берез. 2015 р. – Х. : НФаУ, 2015. – С. 75–76.

4. Mozayani, A. Handbook of Drug Interactions : A Clinical and Forensic Guide / A. Mozayani, L. Raymon. – 2-nd ed. – NY : Humana Press, 2012. – 827 p.
5. Негоспітальна пневмонія : стандарти діагностики, сучасна антибактеріальна терапія / Р. С. Козлов, Т. О. Перцева, В. В. Дмитриченко, С. С. Сімонов // Укр. мед. часопис. – 2011. – № 6 (86). – С. 59–62.
6. Козлов, Р. С. Место доксицилина в современной клинической практике / Р. С. Козлов, А. В. Голуб // Ремедиум. [Електронний ресурс]. – Режим доступа : <http://www.remedium.ru/doctor/gynaecology/detail.php?ID=67549>
7. Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб : етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (проект клінічних настанов). Частина II / Ю. І. Феценко, О. А. Голубовська, К. А. Гончаров та ін. // Укр. пульмонолог. журн. – 2013. – № 1. – С. 5–21.
8. Sapadin, A. N. Tetracyclines : nonantibiotic properties and their clinical implications / A. N. Sapadin, R. J. Fleischmajer // Am. Acad. Dermatol. – 2006. – Vol. 54, Issue 2. – P. 258–265. doi: 10.1016/j.jaad.2005.10.004
9. Дослідження протизапальної активності композицій на основі доксицикліну гідрохлориду і глюкозаміну гідрохлориду / І. А. Зупанець, К. М. Ткаченко, І. А. Отришко, Є. Ф. Грінцов // Укр. журн. клінічної та лабораторної медицини. – 2014. – Т. 9, № 3. – С. 37–40.
10. The Comparative Study of the Acute Toxicity of Tetracyclines / К. М. Tkachenko, I. A. Zupanets, S. K. Shebeko, I. A. Otrishko, Ye. F. Grintsov // The Pharma Innovation J. – 2015. – Vol. 4, Issue 2. – С. 59–62.
11. Спосіб кількісного визначення фамотидину, кальцію карбонату та магнію гідроксиду у суспензії аптечного виробництва. Пат. 118408 України МПК G 01 N 33/15, G 01 N 31/22, G 01 J 3/00 / Є. Ю. Литвиненко, А. В. Мигаль, О. С. Головченко, В. А. Георгіянец. – № U 2017 01044; заявл. 06.02.2017; опубл. 10.08.2017, Бюл. № 15.
12. Фармацевтичний аналіз : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. III–IV рівнів акредитації / П. О. Безуглий, В. А. Георгіянец, І. С. Грищенко та ін.; за ред. проф. В. А. Георгіянец. – Х. : НФаУ; Золоті сторінки, 2013. – 552 с.
13. United States Pharmacopeia 39. – USP Convention Inc. – Rockville, 2016. – Available at : www.uspnf.com/uspnf/pub/index?usp=39&nf=34&s=2&officialOn=December%201,%202016
14. Назарова, О. С. Вивчення кінетики розчинення лікарських препаратів з орнідазолом / О. С. Назарова, Л. О. Бобрицька // Економіка та забезпечення якості в фармації. – 2012. – № 4 (24). – С. 13–18.
15. Проведення порівняльних досліджень in vitro для підтвердження еквівалентності лікарських засобів у твердій дозованій формі системної дії : метод. рек. – К. : Моріон, 2007. – 41 с.

References

1. Belousov, Yu. B., Gurevich, K. G. (2002). *Farmateka*, 6. Available at: <http://www.pharmateca.ru/cgi-bin/statyi.pl?sid=527&mid=1085056555&magid=44&full=1>
2. Heorhiants, V. A., Holovchenko, O. S., Dobrova, A. O., Materiienko, A. S., Hubar, S. M., Tkachenko, O. V. (2017). *Upravlinnia yakistiu v farmatsii*. Kharkiv : NUPh, 38.
3. Myhal, A. V., Holovchenko, O. S., Georgiants, V. A. (2015). *Analitichna khimii u farmatsii*. Kharkiv: NUPh, 75–76.
4. Mozayani, A., Raymon, L. (2012). *Handbook of Drug Interactions: A Clinical and Forensic Guide, 2nd edition*. NY.: Humana Press, 827.
5. Kozlov, R. S., Pertseva, T. O., Dmytrychenko, V. V., Simonov, S. S. (2011). *Ukrainskyi medychni chasopys*, 6 (86), 59–62.
6. Kozlov, R. S., Holub, A. V. *Remedium*. Available at: <http://www.remedium.ru/doctor/gynaecology/detail.php?ID=67549>
7. Feshchenko, Yu. I., Holubovska, O. A., Honcharov, K. A. et al. (2013). *Ukrainskyi pulmonologichnyi zhurnal*, 1, 5–21.
8. Sapadin, A. N., Fleischmajer, R. (2006). Tetracyclines: Nonantibiotic properties and their clinical implications. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 54 (2), 258–265. doi: 10.1016/j.jaad.2005.10.004
9. Zupanets, I. A., Tkachenko, K. M., Otrishko, I. A., Hrintsov, Ye. F. (2014). *Ukrainskyi zhurnal klinichnoi ta laboratornoi medytyny*, 9 (3), 37–40.
10. Tkachenko, K. M., Zupanets, I. A., Shebeko, S. K., Otrishko, I. A., Grintsov, Ye. F. (2015). The Comparative Study of the Acute Toxicity of Tetracyclines. *The Pharma Innovation Journal*, 4 (2), 59–62.
11. Lytvynenko, Ye. Yu., Myhal A. V., Holovchenko O. S., Heorhiants V. A. (2017). Sposib kilkisnogo vyznachennia famotydynu, kaltsiiu karbonatu ta mahniuu hidroksydu u suspenszii aptechnoho vyrobnytstva. *Pat. 118408 Ukrainy MPK G01N 33/15, G01N 31/22, G01J 3/00*. № U 2017 01044; declared 06.02.2017; published 10.08.2017, № 15.
12. Bezuhlyi, P. O., Heorhiants, V. A., Hrytsenko, I. S. (2013). *Farmatsevtichnyi analiz*. Kharkiv: NUPh; Zoloti storinky, 552.
13. United States Pharmacopeia 39. (2016). *USP Convention Inc*. Rockville. Available at: www.uspnf.com/uspnf/pub/index?usp=39&nf=34&s=2&officialOn=December%201,%202016
14. Nazarova, O. S., Bobrytska, L. O. (2012). *Ekonomika ta zabezpechennia yakosti v farmatsii*, 4 (24), 13–18.
15. *Provedennia porivnialnykh doslidzhen in vitro dlia pidtverdzhennia ekvivalentnosti likarskykh zasobiv u tverdii dozovanii formi systemnoi dii*. Kyiv: Morion, 41.

Відомості про авторів / Information about authors / Інформація об авторах

Доброва А. О., аспірант кафедри фармацевтичної хімії, Національний фармацевтичний університет

Dobrova A. O., PhD student of the Pharmaceutical Chemistry Department, National University of Pharmacy

Доброва А. О., аспірант кафедри фармацевтичної хімії, Національний фармацевтичний університет

Матерієнко А. С., кандидат фармацевтичних наук, старший науковий співробітник Державної науково-дослідної лабораторії з контролю якості лікарських засобів, Національний фармацевтичний університет

Materiienko A. S., Candidate of Pharmacy (PhD), senior researcher of the State Research Laboratory on Drug Quality Control, National University of Pharmacy

Материенко А. С., кандидат фармацевтических наук, старший научный сотрудник Государственной научно-исследовательской лаборатории по контролю качества лекарственных средств, Национальный фармацевтический университет

Головченко О. С., кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри фармацевтичної хімії, Національний фармацевтичний університет

Golovchenko O. S., Candidate of Pharmacy (PhD), associate professor of the Pharmaceutical Chemistry Department, National University of Pharmacy

Головченко О. С., кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической химии, Национальный фармацевтический университет

Георгіяню В. А., доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри фармацевтичної хімії, Національний фармацевтичний університет

Georgiyants V. A., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, head of the Pharmaceutical Chemistry Department, National University of Pharmacy

Георгиянц В. А., доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой фармацевтической химии, Национальный фармацевтический университет

Адреса для листування: 61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4, кафедра фармацевтичної хімії НФаУ. Тел. (0572) 67-91-97.

E-mail: anna.dobrova08@gmail.com

Mailing address: 4, Valentynivska str., Kharkiv, 61168, Ukraine, Pharmaceutical Chemistry Department, National University of Pharmacy.

Tel. (0572) 67-91-97. E-mail: anna.dobrova08@gmail.com

Адрес для переписки: 61168, г. Харьков, ул. Валентиновская, 4, кафедра фармацевтической химии НФаУ. Тел. (0572) 67-91-97.

E-mail: anna.dobrova08@gmail.com

Надійшла до редакції 18.08.2017 р.