

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
АКАДЕМІЯ НАУК ВИЩОЇ ОСВІТИ УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА ПРОМИСЛОВОЇ ФАРМАЦІЇ  
КАФЕДРА БІОТЕХНОЛОГІЇ  
КАФЕДРА АПТЕЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ

ISSN 2519-2655

MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE  
MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF UKRAINE  
HIGHER EDUCATION ACADEMY OF SCIENCES OF UKRAINE  
NATIONAL UNIVERSITY OF PHARMACY (NUPh)  
DEPARTMENT OF INDUSTRIAL PHARMACY  
DEPARTMENT OF BIOTECHNOLOGY  
DEPARTMENT OF PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY OF DRUGS



# СУЧАСНІ ДОСЯГНЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ І БІОТЕХНОЛОГІЇ

## MODERN ACHIEVEMENTS OF PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY AND BIOTECHNOLOGY

ЗБІРНИК НАУКОВИХ ПРАЦЬ

Випуск 5

PROCEEDINGS PAPERS

Issue 5

collection of scientific works

ХАРКІВ  
KHARKIV  
2018

Це дає змогу допустити можливість використання комбінації даних сполук для профілактики ускладнень цукрового діабету, гіперліпідемії та для покращення стану пацієнтів з хронічними запальними захворюваннями [6].

**Висновки.** Створення комбінованої дієтичної добавки на основі «Мікс-фактору» та біомаси ціанобактерії *Spirulina platensis* є доцільним, оскільки такий засіб буде значно підвищувати антиоксидантний потенціал організму, покращуючи стан пацієнта при низці захворювань. Натуральне походження активних сполук та їх широка вживаність дають можливість припустити високий рівень безпеки даного поєднання.

Комбінація біомаси спіруліни та «Мікс-фактору» потребує подальшого вивчення з метою вибору оптимальної лікарської форми та розробки технології дієтичної добавки з антиоксидантною активністю.

#### Список літератури

1. Бибик Є. Ю. Спіруліна як потенційний адаптогенний засіб // Український медичний альманах. – 2015. – №14. – С. 17-19.

2. Гоцуля Т.С. Дієтичні добавки у фармації // Запорізький медичний журнал. – 2011. – № 13. – 2. – С. 33-37.

3. Лебідь К. М. Дослідження біохімічної відповіді молодих і старих тварин на гепатотоксичну дію сірчанокислої міді та вплив біологічних антидотів : дис. ... канд. біол. наук : 03.00.04 / Лебідь Катерина Миколаївна ; М-во освіти і науки, молоді та спорту України, Хар. нац. ун-т ім. В. Н. Каразіна ; наук. кер. Нікітченко Ю. В. – Харків, 2017 – 162 с.

4. Lien Ai Pham-Huy. Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health // International Journal of Biomedical Science. – 2016. – Vol. 95. – P. 89-96.

5. Gabriela Gutierrez-Salmean. Nutritional and toxicological aspects of Spirulina // Nutrition Hospitalaria. – 2015 – Vol. 32. – P. 34-40.

6. Zhang Y. Regulating dyslipidemia effect of polysaccharides from *Pleurotus ostreatus* on fat-emulsion-induced hyperlipidemia rats // International Journal of Biomedical Science. – 2017 – Vol. 101. – P. 107-116.

УДК 615.065:54.061/.062:547.712.22:001.8

### РОЗРОБКА МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ АНТИДЕПРЕСАНТА МЕЛІПРАМІНА УФ- СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНИМ МЕТОДОМ ДЛЯ ВИКОРИСТАННЯ У ХІМІКО-ТОКСИКОЛОГІЧНОМУ АНАЛІЗІ

*Карнушина С.А., Баюрка С.В.*

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

**Вступ.** Меліпрамін (10,11-дигідро-N, N-диметил-5H-дібензо-[b, f]-азепін-5-пропанаміна гідрохлорид) – є представником типових трициклічних антидепресантів (ТЦА). Меліпрамін пригнічує зворотне нейрональне захоплення норадреналіну і серотоніну нервовими закінченнями, тим самим перешкоджаючи розпаду цих речовин. Застосовують меліпрамін при депресивних розладах різної етіології, особливо при астено-депресивних станах. ТЦА залишаються найбільш частою причиною летальних передозувань

лікарськими препаратами внаслідок гострого ураження ЦНС, що супроводжується судомним синдромом і токсичною комою, а також внаслідок їх кардіотоксичності [4].

За даними літератури [2, 3], у дорослих середня мінімальна летальна доза меліпраміну становила 1 г. Проте, в ряді випадків надходження меліпраміну *per os* у кількості 5 г і більше не призводило до фатального передозування; за іншими даними, прийом менш, ніж 1 г вказаного антидепресанту був причиною летального отруєння. За даними ряду зарубіжних авторів, меліпрамін є антидепресантом, який частіше за інших був причиною смертельних отруєнь у дітей [3]. Приблизно 3 % педіатричних госпіталізацій у світі пов'язані з передозуванням ТЦА [13]. Концентрації меліпраміну в крові більше 0,5 мг/л асоціюються з токсичними ефектами, а в інтервалі 0,8 – 13 мг/л (середнє значення 4,5 мг/л) – зі смертельним отруєнням. У п'яти випадках смертельних отруєнь, пов'язаних з передозуванням меліпраміном, були встановлені наступні посмертні концентрації: кров – від 0,3 до 4,1 мг/л (середнє значення 2,7 мг/л), жовч – від 19,2 до 71,7 мг/л (середнє значення 46 мг/л для чотирьох випадків), кров в печінці – від 0,2 до 9,6 мг/л (середнє значення 4,6 мг/л), сеча – від 0,8 до 12,7 мг/л (середнє значення 5,3 мг/л для трьох випадків) [3].

Аналіз сучасних джерел літератури щодо методів визначення меліпраміну в біологічних об'єктах показав, що найбільше застосування знайшла високоефективна рідинна хроматографія з використанням УФ-спектрофотометричного та мас-спектрометричного детектування [3]. Однак вказаний метод вимагає високоякісного обладнання і тому є не завжди доступним для токсикологічної лабораторії.

**Мета дослідження.** Розробка і валідація методики кількісного визначення меліпраміну методом УФ-спектрофотометрії для цілей хіміко-токсикологічного аналізу.

**Методи дослідження.** Субстанцію меліпраміну було виділено з лікарського препарату «Меліпрамін®» (50 таблеток по 25 мг) виробництва ЗАТ «Фармацевтичний завод EGIS» (Будапешт, Угорщина). Чистоту субстанції перевіряли методами ТШХ, ВЕРХ та встановлювали відповідність її якості щодо вимог ДФУ. Вимірювання проводили на спектрофотометрі СФ-46 (ЛОМО). Для побудови градуувального графіка готували стандартний розчин (СР) препарату, для чого розчиняли 0,00340 г меліпраміну гідрохлориду (що в перерахунку відповідало 0,00300 г меліпраміну-основи), в 0,1 М розчині кислоти хлоридної з використанням мірної колби ємністю 100,00 мл (СР з концентрацією 30 мкг/мл меліпраміну-основи). Для приготування робочих стандартних розчинів (РСР) в мірні колби ємністю 10,00 мл вносили по 1,00; 2,00; 3,00; 4,00; 5,00; 6,00; 8,00 і 9,00 мл СР і доводили об'єми розчинів до мітки зазначеним розчинником (РСР 1 – 8 з концентрацією 3,0; 6,0; 9,0; 12,0; 15,0; 18,0; 24,0 і 27,0 мкг/мл відповідно). Кількісне визначення проводили при довжині хвилі 251 нм в кюветі з товщиною поглинаючого шару 10 мм, як компенсаційний розчин використовували 0,1 М розчин кислоти хлоридної. Кожен РСР готували двічі і вимірювали його світлопоглинання.

**Основні результати.** Максимум світлопоглинання розчину меліпраміну

в 0,1 М кислоті хлоридній спостерігали при  $\lambda_{\max}$   $251 \pm 2$  нм ( $A_{11}^1 = 284$ ,  $\varepsilon = 9003$ ). Значення світлопоглинання для СР меліпраміну і 8 РСР ( $m = 9$ ;  $n = 2$ ) було оброблено методом лінійної регресії, загальний вигляд якої описується рівнянням виду:  $y = bx + a$ . Після перевірки значущості параметру «а» у отриманому рівнянні за критерієм Фішера було зроблено висновок про неможливість переходу до рівняння виду:  $y = b'x$ . Таким чином, рівняння градуовальної прямої мало вигляд:  $y = 0,0421 \times x - 0,043$ . У таблиці 1 наведено метрологічні характеристики отриманої градуовальної прямої.

Таблиця 1

Метрологічні характеристики градуовальної прямої для УФ-спектрофотометричного методу кількісного визначення меліпраміну

| Параметр | r      | b      | a       | S <sup>2</sup>    | Δb                | Δa    | S <sub>a</sub> | S <sub>b</sub>    |
|----------|--------|--------|---------|-------------------|-------------------|-------|----------------|-------------------|
| Значення | 0,9998 | 0,0421 | - 0,043 | $8 \cdot 10^{-5}$ | $4 \cdot 10^{-4}$ | 0,008 | 0,0041         | $2 \cdot 10^{-4}$ |

Значення межі виявлення (LOD) та межі кількісного визначення (LOQ) були розраховані з величини стандартного відхилення вільного члену в рівнянні градуовальної прямої ( $S_a$ ) за відповідними формулами:  $LOD = 3,3S_a^2/b$  та  $LOQ = 10S_a^2/b$  [1]. Значення LOD та LOQ склали, відповідно, 0,3 мкг/мл та 1,0 мкг/мл. Лінійність спостерігали в межах концентрацій меліпраміну 3,0 – 30,0 мкг/мл.

Правильність і прецизійність методики встановлювали на трьох концентраційних рівнях протягом одного дня (*intra day*) і протягом трьох наступних днів (*inter day*). Для кожного концентраційного рівня дослідження проводили по 3 рази. Правильність і прецизійність «*intra day*» склали 101,2 % (RSD = 2,05 %) в області низьких концентрацій аналіту, 100,4 % (RSD = 1,45 %) в області середніх концентрацій, 99,6 % (RSD = 1,47 %) в області високих концентрацій (Таблиця 2).

Таблиця 2

Правильність і прецизійність УФ-спектрофотометричного методу кількісного визначення меліпраміну (*intra day*)

| Додано, мкг | Величина світлопоглинання | Визначено, мкг | Визначено/додано, % | Середнє значення, % | SD    | RSD, % | ε, % |
|-------------|---------------------------|----------------|---------------------|---------------------|-------|--------|------|
| 3,0         | 0,082                     | 2,97           | 99,00               | 101,2               | 2,073 | 2,05   | 5,10 |
|             | 0,087                     | 3,09           | 103,12              |                     |       |        |      |
|             | 0,085                     | 3,03           | 101,50              |                     |       |        |      |
| 15,0        | 0,589                     | 15,00          | 100,00              | 100,4               | 1,451 | 1,45   | 3,60 |
|             | 0,582                     | 14,85          | 99,00               |                     |       |        |      |
|             | 0,601                     | 15,29          | 101,91              |                     |       |        |      |
| 30,0        | 1,231                     | 30,27          | 100,91              | 99,6                | 1,463 | 1,47   | 3,64 |
|             | 1,195                     | 29,41          | 98,02               |                     |       |        |      |
|             | 1,218                     | 29,94          | 99,83               |                     |       |        |      |

Правильність і прецизійність «*inter day*» склали 101,4 % (RSD = 2,20 %) в області низьких концентрацій аналіту, 100,1 % (RSD = 0,81 %) в області середніх концентрацій, 99,9 % (RSD = 1,05 %) в області високих концентрацій. Для кожного концентраційного рівня визначення проводили по 3 рази.

**Висновки.** Розроблена методика УФ-спектрофотометричного визначення меліпраміну за діапазоном застосування є придатною для використання у хіміко-токсикологічному аналізі [5], що підтверджено низкою валідаційних параметрів.

### Список літератури

1. Державна Фармакопея України. Доп. 2. / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х. : Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.
2. Baselt, C. R. Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man / Randall C. Baselt. – [9-th ed.]. – Seal Beach, California : Biomedical Publications, 2011. – 1900 p.
3. Clarke's analysis of drugs and poisons in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material: 4-th edition / A. C. Moffat; M.D. Osselton; B. Widdop [et al.]. – London, Chicago: Pharmaceutical Press, 2011. – 2736 p.
4. Flanagan, R. J. Fatal toxicity of drugs used in psychiatry / R. J. Flanagan // Hum. Psychopharmacol. – 2008. – V. 23 (Suppl. 1). – P. 43–51.
5. Guidance for the Validation of Analytical Methodology and Calibration of Equipment used for Testing of Illicit Drugs in Seized Materials and Biological Specimens. – New York, 2009. – 67 p.

УДК 615.014.2:615.451.3:616.28:615.322

## РАЗРАБОТКА СОСТАВА ЭКСТЕМПОРАЛЬНЫХ УШНЫХ КАПЕЛЬ НА ОСНОВЕ ЭКСТРАКТА ЧИСТОТЕЛА

*Кенжаев Мухаммат, Зуйкина С.С.*

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

**Введение.** Отит среднего уха является основной приобретённой причиной потери слуха частично либо полностью, особенно в детском возрасте, после инфекционных заболеваний, таких как, менингит, корь, краснуха, свинка. Среди заболеваний ЛОР-органов на отит приходится около 30 % патологий [3]. Течение данного заболевания делят на пять клинических стадий, из них на трех стадиях требуется комплексная терапия, включающая антибактериальные препараты, обезболивающие, противовоспалительные, противовирусные средства, а также физиотерапевтическую составляющую.

Изучив ассортимент рынка препаратов для лечения отита, очевиден тот факт, что, зачастую, потребители отдают предпочтение препаратам местного действия, в частности ушным каплям, за счет низкой системной адсорбции, удобства применения и хранения [4].

Требования к ушным каплям рассматриваются в соответствии с современными стандартами фармацевтического производства и новейшими