МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Рік заснування – 1993

ВІСНИК ФАРМАЦІЇ

NEWS OF PHARMACY

ВЕСТНИК ФАРМАЦИИ

2014 – №1(77)

Харків
НФаУ

Редакційна колегія:

В.П.Черних — головний редактор
О.І.Тихонов — заступник головного редактора

П.О.Безуглий, В.П.Георгієвський, В.А.Георгіянц, І.С.Гриценко, Т.А.Грошовий, С.М.Дроговоз, Т.В.Жукова *(відповідальний секретар)*, І.А.Зупанець, Б.С.Зіменковський, С.М.Коваленко, Н.М.Кононенко, О.М.Котенко *(директор видавництва)*, З.М.Мнушко, В.Д.Орлов, М.Ф.Пасічник, І.М.Перцев, Б.А.Самура, А.М.Сердюк, В.М.Толочко

Редакційна рада:

С.А.Андронаті (Одеса), О.М.Біловол (Київ), Ю.Л.Волянський (Харків), G.M.Kitanov (Sofia), О.І.Гризодуб (Харків), О.П.Гудзенко (Луганськ), Д.І.Дмитрієвський (Харків), Т.Г.Калинюк (Львів), Ю.М.Краснопольський (Харків), В.Й.Кресюн (Одеса), І.А.Мазур (Запоріжжя), В.П.Музиченко (Львів), Б.Л.Парновський (Львів), P.Szefer (Gdansk), S.D.Nikolov (Sofia), М.М.Тимченко (Харків), Z.Vincze (Budapest), Л.В.Яковлєва (Харків), Т.Г.Ярних (Харків)

У черговому випуску журналу представлені оригінальні роботи з технології лікарських препаратів, статті з аналізу біологічно активних речовин та лікарської рослинної сировини. Розглянуті актуальні питання організації та економіки фармації, висвітлені деякі аспекти експериментальної та клінічної фармакології.

Для науковців, провізорів, лікарів, організаторів системи охорони здоров'я.

Рекомендовано Вченою радою Національного фармацевтичного університету
(протокол №7 від 13.02.2014 р.)

Журнал "Вісник фармації" включений до переліку фахових видань України для опублікування результатів дисертаційних робіт з фармацевтичних наук (постанова Президії ВАК України від 16 грудня 2009 р. №1-05/6) та медичних наук (постанова Президії ВАК України від 1 липня 2010 р. №1-05/5).

З 2002 року Chemical Abstracts Service здійснює відбір та розміщення електронних версій рефератів журналу "Вісник фармації" на своїй веб-сторінці:http://www.cas.org (код журналу: VFIAA2)

© Національний фармацевтичний університет, 2014

ДО 100-РІЧЧЯ З ДНЯ НАРОДЖЕННЯ ДОКТОРА ХІМІЧНИХ НАУК, ПРОФЕСОРА, ЗАВІДУВАЧА КАФЕДРИ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ ХФІ (1962-1985 рр.) ПЕТЮНІНА ПАВЛА ОЛЕКСІЙОВИЧА

22 лютого 2014 року виповнюється 100 років з дня народження видатного вченого, патріарха хімічної науки, засновника наукової школи в області синтезу біологічно активних речовин у Пермському і Харківському фармацевтичних інститутах, доктора хімічних наук, професора, завідувача кафедри органічної хімії Харківського фармацевтичного інституту (1962-1985 рр.) Петюніна Павла Олексійовича.

П.О.Петюнін народився у 1914 р. у м. Єршово Саратовської області. У 1936 р. закінчив фармацевтичний факультет Молотовського медичного інституту (м. Перм). Після закінчення у 1939 р. аспірантури з органічної хімії захистив дисертацію на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук на тему: «Исследования в области галогенозамещенных резорцина» у Воронезькому університеті.

З 1940 р. доцент Петюнін П.О. працює завідувачем кафедри органічної хімії та замісником директора з науково-навчальної роботи Пермського фармацевтичного інституту. З 1941 до 1945 року служить у лавах Радянської Армії. Отримав освіту інженера-технолога у Військовій Академії хімічного захисту (м. Москва) у 1943 р., після закінчення якої працював на посаді військового представника НКО СРСР.

У 1945 р. П.О.Петюнін повертається до Пермського фармацевтичного інституту на посаду завідувача кафедри органічної хімії. У 1950-1960 рр. – декан цього інституту.

У 1950 р. П.О.Петюнін захистив докторську дисертацію на тему: «Ариламиды оксикарбоновых кислот и превращения их в гетероциклические соединения» (Ленінградський державний університет). У 1951 р. доктору хімічних наук Петюніну П.О. присвоєно звання професора.

З 1962 р. розпочався новий етап науково-педагогічної діяльності Павла Олексійовича, коли він очолив кафедру органічної хімії Харківського фармацевтичного інституту (нині – Національний фармацевтичний університет). На цій посаді він плідно працював до 1985 р.

За ці роки кафедра органічної хімії ХФІ стала опорною у викладанні органічної хімії для медичних і фармацевтичних ВНЗ країни (вся навчальна і методична література рецензувалась кафедрою органічної хімії ХФІ).

Впродовж усієї педагогічної діяльності професор Петюнін П.О. постійно спрямовував свій творчий потенціал на удосконалення методики викладання органічної хімії, активізацію ролі лектора і викладача в навчальному процесі. Його високозмістовні і захоплюючі лекції залишились у пам’яті багатьох поколінь студентів та викладачів.

З приходом професора Петюніна П.О. у ХФІ започатковується принципово новий науковий напрямок – синтез біологічно активних речовин у ряду оксамінових кислот і продуктів їх перетворень, а також розробляються і удосконалюються теоретичні основи для цілеспрямованого пошуку лікарських препаратів. Синтетичні дослідження почали успішно розвиватися у наступних напрямках: аміди та гідразиди щавлевої кислоти; хімія магнезиламінів; хімія гетероциклів і зробили вагомий внесок у розвиток фундаментальних наукових досліджень не лише у ХФІ, а й в області органічної хімії в цілому.

До більш суттєвих і визначних наукових досягнень можна віднести наступні. Професором Петюніним П.О. розроблені нові шляхи синтезу цілого комплексу органічних сполук. Було встановлено, що реакція естерів N-R-(алкіл)арилоксамінових кислот з магнійорганічними сполуками відбувається за складноестерною групою і веде до утворення арил(алкіл)амідів діарилгліколевих кислот. Останні під впливом концентрованої сульфатної кислоти зазнають внутрішньомолекулярної конденсації з утворенням гетероциклічних сполук. Ця реакція відома під назвою ацидохромна конденсація, визначені межі її застосування, встановлено вплив природи арильних радикалів на механізм її перебігу. Зазначена реакція була використана для вивчення можливості протікання електрофільного заміщення у насиченого атома Карбону. В результаті було розроблено новий спосіб добування ß- та γ-лактамів. Синтезовані нові реагенти – димаг-

незиламіни $RN(MgX)_2$. Відкрита їх нова реакція з альдегідами – арамідування альдегідів, у результаті якої альдегіди перетворюються на ариламіди карбонових кислот та відповідні спирти. Запропоновано новий спосіб добування солей аміноакридинів. Обгрунтовано новий підхід до створення лікарських препаратів катіонно-аніонної дії.

Наукові роботи професора Петюніна П.О. відомі далеко за межами нашої країни. Він є автором понад 380 друкованих праць, 49 авторських свідоцтв і 2 патентів на розробку нових способів одержання БАР і нових реакцій синтезу органічних сполук. Він є автором оригінальних лікарських препаратів, серед яких ортонал, нікофезон, антроксамат, фенокридин, глісульфазид, оксаглюкамін. Професор Петюнін П.О. створив наукові школи в Пермському і Харківському фармацевтичних інститутах. Він підготував 10 докторів і 31 кандидата наук, серед яких 5 кандидатів наук з інших країн (Єгипту, Бангладеш, Судану, Лівану, Мадагаскару).

Започаткована Павлом Олексійовичем Петюніним у ХФІ наукова школа хіміків-синтетиків через 15-20 років дала свіжі паростки для формування нових наукових напрямків, які відкрили блискучі перспективи створення нових лікарських препаратів та розвитку вітчизняної і світової науки.

Серед учнів Павла Олексійовича багато відомих в Україні та за її межами вчених-хіміків, які продовжили науковий шлях свого Вчителя і створили наукові школи нової генерації: Черних В.П. – доктор фармацевтичних наук, доктор хімічних наук, чл.-кор. НАН України, професор, ректор НФаУ; Безуглий П.О. – доктор фармацевтичних наук, професор; Болотов В.В. – доктор хімічних наук, професор; Павлій О.І. – доктор фармацевтичних наук, професор.

Після виходу на заслужений відпочинок, перебуваючи на посаді професора-консультанта кафедри органічної хімії, до останніх днів свого життя (2003) Павло Олексійович продовжував займатись улюбленою справою – синтезом органічних сполук, він консультував колег і молодих науковців, щедро ділився своїм багатим досвідом.

Професор Петюнін П.О. активно займався громадською діяльністю: був членом Вченої Ради МОЗ РСФСР, членом методичного кабінету з фармації МОЗ РСФСР, членом спеціалізованих вчених рад по захисту дисертацій Пермського університету (1950-1961 рр.), Харківського фармацевтичного інституту (1962-1996 рр.), ВНДІХТЛЗ (Харків) (1962-1992 рр.), Харківського державного університету (1962-1990 рр.), Харківського політехнічного інституту (1970-1990 рр.), а також членом редколегії «Фармацевтичного журналу» (Київ), членом методичних комісій МОЗ України, рецензентом ВАК СРСР.

Внесок Павла Олексійовича у розвиток вітчизняної освіти, науки і практики гідно відзначений державою: він був нагороджений двома орденами «Трудового Червоного Прапора», орденом «Знак Пошани», медалями «За Перемогу над Німеччиною у Великій Вітчизняній війні 1941-1945», «20 років Перемоги у Великій Вітчизняній війні», «30 років Перемоги у Великій Вітчизняній війні», «За трудову доблесть», «Ветеран праці», а також значками «Відмінник охорони здоров'я», «За відмінні успіхи в роботі», «50 років визволення України».

Павло Олексійович Петюнін був яскравою і неординарною особистістю, справжнім лідером. Якби не його талант і завзяття, навряд чи сформувалась ціла плеяда талановитих і обдарованих учених-хіміків, які згодом заснували власні наукові школи, виховали десятки своїх учнів, з яких розпочався стрімкий злет харківської вищої фармацевтичної школи. Наш Учитель зробив немало доброго для людей, його високі моральні якості, енциклопедичні знання і педагогічна майстерність назавжди залишаться в пам'яті його учнів, колег і всіх, хто його знав.

ДО 90-РІЧЧЯ З ДНЯ НАРОДЖЕННЯ ДИРЕКТОРА ХАРКІВСЬКОГО НАУКОВО-ДОСЛІДНОГО ХІМІКО-ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ІНСТИТУТУ (1977-1989 рр.), ДОКТОРА ФАРМАЦЕВТИЧНИХ НАУК, ПРОФЕСОРА ФЕДОРА АНДРІЙОВИЧА КОНЄВА

8 березня 2014 року виповнилося б 90 років відомому вченому в області фармації, докторові фармацевтичних наук, професору, який був директором Харківського науково-дослідного хіміко-фармацевтичного інституту (1977-1989 рр.), а нині це Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів» (ДП «ДНЦЛЗ») Федору Андрійовичу Конєву.

Ф.А. Конєв народився в 1924 р. в с. Сирцево Івнянського району Бєлгородської області. У 1949 р. закінчив Харківський фармацевтичний інститут. З 1949 р. працював у Харківському науково-дослідному хіміко-фармацевтичному інституті (ХНДХФІ) Міністерства охорони здоров'я СРСР. Він пройшов великий шлях становлення вченого, обіймаючи послідовно посади лаборанта, молодшого і старшого наукового співробітника.

У цей період в інституті формувалися нові наукові напрями, одним з яких було створення нових готових лікарських форм і технологій їх виробництва. Федір Андрійович працював в області створення нових технологій ін'єкційного виробництва. В його доробку створення нових технологічних принципів фільтрації ін'єкційних розчинів, дослідження багатьох фільтруючих матеріалів та створення знаменитого фільтру «ХНДХФІ», який нині увійшов до історії становлення і розвитку та удосконалення фармтехнології.

За безпосередньої участі Конєва Ф.А. створені технології ін'єкційних препаратів серцевих глікозидів, папаверину, глюкози з аскорбіновою кислотою, сибазону та інших лікарських засобів з використанням стабілізуючих прийомів у технологічному процесі, зокрема стосовно запайки ампул з ін'єкційними розчинами в інертному середовищі.

У 1960 р. була створена лабораторія фармацевтичної хімії, на базі якої пізніше створилися два відділи: відділ таблетованих лікарських засобів (ТЛЗ) і відділ ін'єкційних лікарських засобів (ІЛЗ). З 1973 по 1990 роки відділ ІЛЗ очолював Конєв Ф.А., одночасно до 1977 р. він займав посаду заступника директора з наукової роботи.

Великим досягненням лабораторії і особисто Федора Андрійовича було створення вперше у світовій практиці пароконденсаційного способу очищення первинної упаковки зі скла із застосуванням автоматизованої схеми виробництва.

Саме в ці роки з'явився новий напрямок у роботі технологічних лабораторій – створення устаткування для заводів фармацевтичної галузі. Такі роботи проводилися спільно із СПКБ Медпром (м. Ленінград) і ДЗ ХНДХФІ. В результаті співробітництва були створені автоматизована фільтраційна система, установка для одноразового термічного і багатократного пароконденсаційного миття ампул і флаконів, машина для різання капілярів спарених ампул.

Спільно з ДЗ ХНДХФІ був розроблений промисловий зразок установки для отримання дистильованої води, напівавтомат для укупорки флаконів на 5 мл (очні краплі), прилад для контролю часток в ін'єкційних розчинах (спільно із СПКБ Медпром, м. Ленінград).

Федір Андрійович у 1955 р. успішно захистив кандидатську дисертацію на тему: «Дослідження процесу фільтрації у виробництві ін'єкційних розчинів», а в 1970 р. – докторську дисертацію на тему: «Дослідження в області технології виробництва розчинів для ін'єкцій». Йому було присвоєно звання професора.

Разом з успішною науковою і виробничою діяльністю Конєв Ф.А. приділяв велику увагу партійно-політичній і громадській роботі, будучи секретарем партійної організації інституту, членом партбюро, головою місцевого комітету.

Час з 1965 по 1985 роки був періодом інтенсивного кількісного і якісного росту інституту. Були створені нові лабораторії, збільшилася кількість наукових співробітників.

Розширення матеріальної бази інституту, його оснащення новим сучасним устаткуванням, розширення штату позитивно позначилися на результатах його діяльності і забезпечили виконання функції головного інституту галузі в СРСР. У цей період з 1977 р. директором інституту був призначений Федір Андрійович Конєв. Великий організаторський досвід і невичерпна енергія багато в чому сприяли перетворенню інституту на провідну науково-дослідну установу галузі.

За успішну діяльність ХНДХФІ як головному інституту підгалузі Мінмедпром СРСР в 1978 р. присвоїв першу категорію і нову назву – Всесоюзний науково-дослідний інститут хімії і технології лікар-

ських засобів (ВНДІХТЛЗ). У цьому була велика заслуга директора інституту Федора Андрійовича Конєва.

Виконуючи функції головного інституту, ВНДІХТЛЗ під керівництвом Конєва Ф.А. систематично проводив координаційні наради за участю представників заводів галузі, інститутів АМН СРСР, а також деяких вищих навчальних закладів, на яких обговорювалися результати наукових розробок, намічалися перспективні напрямки робіт зі створення лікарських засобів.

Велику увагу Федір Андрійович приділяв підготовці наукових кадрів. У 1978 р. при ВНДІХТЛЗ була створена спеціалізована Рада із захисту дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата і доктора фармацевтичних наук. Вчену Раду очолював Конєв Ф.А.

За ініціативою ВНДІХТЛЗ під його керівництвом в 1986 р. було створено перше в Україні науково-виробниче об'єднання «НВО «Здоров'я», до якого увійшли ХФЗ «Здоров'я трудящим», «Червона зірка», Луганський і Дніпропетровський ХФЗ, а також Харківський завод медпластмас і стоматологічних матеріалів. Але таке об'єднання себе не виправдало та проіснувало тільки до 1988 р.

Перший крок застосування світового досвіду з об'єднання у великі національні корпорації не дуже вдався, тоді як у світі, незважаючи на наукову і виробничу потужність окремих компаній, відбувався процес злиття багатьох з них. Правонаступником НВО «Здоров'я» стало НВО «Укрмедпром», а потім Комітет з медичної і мікробіологічної промисловості.

Посаду директора ВНДІХТЛЗ Федір Андрійович займав до 1989 р. Потім працював у лабораторії ін'єкційних лікарських засобів головним науковим співробітником, передаючи всій багатий досвід ученого та новатора молодим співробітникам.

Під його керівництвом розроблено і впроваджено у виробництво ряд оригінальних ін'єкційних препаратів : дитилін, вітаміни групи В, аскорбінова кислота, глюкоза, дибазол, целанід, папаверину гідрохлорид, амніоцен, баралгін, сибазон і багато інших, у тому числі препарати спецпризначення. До теперішнього часу цінуються наукові розробки Конєва Ф.А., які внесли істотний вклад у підвищення технічного рівня виробництва ін'єкційних препаратів.

Наукове обдарування і прагнення бути корисним суспільству дозволили професорові Ф.А. Конєву не лише опублікувати більше 140 наукових робіт, з яких дві монографії, одержати 35 авторських свідоцтв на винаходи, 8 патентів на лікарські препарати, підготувати 3-х докторів і 12 кандидатів наук, але й активно займатися громадською роботою. На протязі багатьох років він входив до складу редакцій фармацевтичних журналів і фармацевтичних товариств у колишньому СРСР і Україні. Результати його наукових досліджень публікувалися в провідних журналах СРСР.

Батьківщина належним чином оцінила ратні подвиги і працю Ф.А.Конєва, нагородивши його Орденом Вітчизняної війни і багатьма бойовими медалями, а також орденом Трудового Червоного Прапора, орденом «Знак Пошани» і медалями ВДНГ.

Більше 50 років професор Ф.А.Конєв працював у ДП «Державний науковий центр лікарських засобів» (ДП «ДНЦЛЗ»), раніше ХНДХФІ, ВНДІХТЛЗ.

Колектив центру високо цінив і поважав його як уважного, чуйного співробітника, здібного організатора, який втілював у життя свої ідеї і наукові задуми. За працьовитість і цілеспрямованість, скромність і порядність він користувався заслуженим авторитетом серед фахівців і вчених України і країн СНД.

Ми завжди пам'ятатимемо Федора Андрійовича як видатного і талановитого вченого, організатора і керівника вітчизняної фармацевтичної науки, організатора практичної фармації, вихователя і вчителя фармацевтичних кадрів, чуйного і уважного до колег, близьких і друзів.

Фармацевтична спільнота України,
Редакція журналу «Вісник фармації»,
Колектив Національного фармацевтичного університету

ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

Рекомендована д.ф.н., професором Т.Г.Ярних

УДК 615.014.21:615.453.42:638.135:615.451.16:582.96

РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ТВЕРДОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ПРОТИВИРАЗКОВОЇ ДІЇ. ПОВІДОМЛЕННЯ 1

Н.С.Богдан, О.І.Тихонов

Буковинський державний медичний університет
Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: продукти бджільництва; мед натуральний порошкоподібний; фенольний гідрофобний препарат прополісу; виразка; препарат «Плантаглюцид»

DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF A SOLID DOSAGE FORM WITH THE ANTI-ULCER ACTION. Report 1

N.S.Bogdan, O.I.Tikhonov

Key words: *bee products; powdered natural honey (PNH); propolis phenolic hydrophobic preparation; capsules; ulcers; "Plantaglucid" granules*

According to the literature data and experimental studies the optimal composition of the drug with the anti-ulcer action developed on the basis of standardized biologically active substances of bee products and products of the plant origin, which have specific chemical and pharmacological properties for a new domestic, natural, highly effective drug, has been suggested. To solve this problem a new domestic biologically active substance – powdered natural honey (PNH), propolis phenolic hydrophobic drug (PPHD) and "Plantaglucid" granules will be used. By the technological, pharmacological, physicochemical, chemical and biopharmaceutical properties all of them refer to the substances for creating a new drug in compliance with its purposeful activity. The corresponding scientific and technical documentation that meets the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPhU), namely PNH (TU U 15.8 – 02010936 – 001:2007); PPHD (UA/4505/01/01 the order of the Ministry of Public health of Ukraine No. 289 of 18.05.06); "Plantaglucid" granules (register No. UA/4695/01/01, the order of the Ministry of Public health of Ukraine No.83 of 14.02.11) has been developed and approved for initial substances. The formulation to be developed will be created as a solid dosage form (granules, capsules, suppositories), as a drug for treating peptic ulcer disease of the gastrointestinal tract (GIT).

Фармакотерапія виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки є однією з актуальних проблем сучасної медицини. Виразки гастродуоденальної області відносяться до важких патологій із тривалим перебігом, частими рецидивами і ускладненнями з переважним ураженням осіб молодого і середнього, найбільш працездатного віку, що свідчить про високу соціальну значимість лікування даного захворювання.

Відомо, що однією з основних причин виникнення виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки є бактерії Helicobacter pylori. Даний факт є підставою для розробки нових схем лікування, до яких входять антибіотики, препарати колоїдного вісмуту, нітроімідазоли та ін. Однак ще не вдалося створити оптимального лікування для стійкої ерадикації Helicobacter pylori, що пояснюється виникненням різних штамів бактерій, їх стійкістю до дії антибіотиків і нітроімідазолів, а також частими побічними проявами. У зв'язку з вищевикладеним перед науковцями постає задача створення нових природних противиразкових препаратів комплексної дії (антиоксидантної, мембраностабілізуючої, антихелікобактерної), які б мали достатній терапевтичний ефект і мінімальні побічні прояви.

Перспективними в даному аспекті є біологічно активні субстанції природного походження – мед натуральний порошкоподібний (ТУ У 15.8 – 02010936 – 001:2007), фенольний гідрофобний препарат прополісу (реєстр №UA/4505/01/01, наказ МОЗ України №289 від 18.05.06), препарат «Плантаглюцид» (реєстр №UA/4695/01/01, наказ МОЗ України №83 від 14.02.11), які чинять протизапальну, антимікробну, противірусну, антиоксидантну, репаративну, загальнозміцнюючу дію і стали об'єктом наших досліджень. Цей препарат має сумарний комплекс водорозчинних полісахаридів. Застосовується у якості профілактичного засобу та при комплексній терапії захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ).

Для виготовлення гранул «Плантаглюцид» використовується екстракт подорожника (концентрований водний екстракт листя ТУ 9169-037-20680882-2003).

Таблиця 1

Органолептичні показники меду натурального порошкоподібного

Показник	Характеристика і норма
Зовнішній вигляд	Однорідний порошок без зайвих включень. Допускається наявність невеликих комочків, які розсипаються при легкому механічному впливі
Колір	Світло-жовтий
Смак	Солодкий, приємний, без зайвого присмаку
Запах	Приємний, від слабкого до сильного, без зайвого запаху
Механічні домішки	Не допускаються

Метою нашої роботи стала розробка науково обґрунтованого складу, технології та методик контролю якості капсульованої лікарської форми з вказаними стандартизованими засобами для застосування окремо або в комплексній терапії виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки.

Для досягнення поставленої мети ми повинні вирішити такі завдання:

- проаналізувати та узагальнити сучасні літературні дані щодо фармакотерапії виразкової хвороби гастродуоденальної зони;
- вивчити фізико-хімічні властивості та технологічні характеристики меду натурального порошкоподібного (МНП), фенольного гідрофобного препарату прополісу (ФГПП), препарату «Плантаглюцид» (ПП) і допоміжних речовин;
- теоретично та експериментально обґрунтувати склад і технологію досліджуваної капсульованої лікарської форми;
- провести дослідження по встановленню основних показників – якості розроблених капсул.

При розробці складу і технології препарату ми використовували не тільки біологічно активні, але й допоміжні речовини, що широко застосовуються у фармацевтичній практиці і дозволені для медичного застосування: наповнювачі, адсорбенти, антифрикційні засоби.

За фізико-хімічними властивостями фенольний гідрофобний препарат прополісу – порошок буро-коричневого кольору із специфічним запахом, не розчинний у воді, хлороформі, розчинний у 96% спирті.

Вміст фенольних сполук у препараті повинен бути не менше 50%, втрата в масі при висушуванні – не більше 3%. Сульфатна зола не повинна перевищувати 2%; важкі метали повинні знаходитись в межах 0,001%. Дані про фармакотехнологічні дослідження субстанції ФГПП – насипна маса, об'ємна густина, швидкість висипання, кут природного відкосу і т. п. представлені в наступній роботі [2].

Як відомо, насипна маса і об'ємна густина кількісно характеризують здатність порошку до заповнення одиниці об'єму і залежність від питомої ваги, дисперсності, форми і характеру поверхні часток порошку, а сипкість є однією з основних характеристик порошку, що залежить від об'ємних характеристик і разом з ним впливає на рівномірність заповнення капсул [1].

Мед натуральний порошкоподібний (МНП) отримують із натурального квіткового меду шляхом висушування (ліофілізація або інший метод висушування).

МНП – нова вітчизняна біологічно активна стандартизована субстанція, призначена для харчової та фармацевтичної промисловості, яка повинна відповідати потребам зміни 1:2013 ТУ У 01.2 – 02010936-001:2007.

Виробляється МНП у відповідності з технологічною інструкцією або технологічним регламентом, затвердженим в установчому порядку, з дотриманням норм и правил, затверджених Міністерством охорони здоров'я України.

За органолептичними показниками МНП відповідає потребам і нормам, вказаним у табл. 1.

Використання МНП в розробці лікарських препаратів визначається особливостями його органолептичних, хімічних, технологічних і фармакологічних властивостей, які і дозволяють застосовувати дану субстанцію в медицині і фармації.

За фізико-хімічними вимогами мед натуральний порошкоподібний має наступні основні показники (табл. 2), які відповідають ТУ У.

Таблиця 2

Основні фізико-хімічні показники меду натурального порошкоподібного
Зміни 1:2013 ТУ У 01.2 – 02010936-001:2007

Показник	Потреба за ТУ	Експериментально доведено
Масова частка води і летких речовин, %, не більше	8	7,6
Масова частка відновлюючих цукрів (до безводної речовини), %, не менше	70	66
Масова частка сахарози (до безводної речовини), %, не більше	6,0	5,8
Діастазне число до безводної речовини, од. Готе, не менше	7	8
Вміст гідроксиметилфурфуролу, мг/кг, не більше	25	23
Кислотність, міліеквівалент натрію гідроксиду (0,1 моль/дм) на 1 кг, не більше	50	45
Вміст проліну, мг/кг, не менше	300	330

Таблиця 3

Технологічні властивості меду натурального порошкоподібного

Показник / Субстанція	Насипна густина до усадки / після усадки	Текучість, с/100 г	Вміст вологи, %	Кут природного відкосу, град	Пресуємість, Н
Мед натуральний порошкоподібний	0,38±0,03 0,91±0,05	27,2±0,9	3,01±0,01	36,3±0,5	82±6

Примітка: Кількість дослідів $n = 5$; похибка $P = 0,95$.

Таблиця 4

Технологічні властивості препарату «Плантаглюцид» з цукром-рафінадом

Назва показників					
зовнішній вигляд	вміст вологи (не > 3%)	розпадання, хв (не > 15 хв)	розмір гранул 0,2-3,0 мм	ідентифікація «Плантаглюциду» по Ca^{2+}	вміст відновл. цукрів, %
Гранули сіро-зеленого кольору	2,4±0,1	10-12	0,8-1,9	Позитивна	9,8-10,5

Фізико-хімічні властивості МНП обумовлені його структурою кристалографії, що, в свою чергу, визначає його технологічні характеристики: об'ємні властивості (насипну масу, об'ємну густину), сипкість тощо.

Форма і розмір кристалічних частинок визначаються структурою кристалічних решіток і умовами росту частинок у процесі кристалізації.

У зв'язку з цим вивчались характеристики кристалографії меду натурального порошкоподібного. Дослідження проводились у лабораторії електронної мікроскопії Національного університету ім. В.Н.Каразіна під керівництвом кандидата технічних наук, старшого наукового співробітника С.І.Богатиренко. Застосовували метод растрової мікроскопії, використовуючи систему візуального аналізу препаратів на електронному скануючому мікроскопі «Jiol 840». Для досліду брали частинки МНП, просіюючи крізь сито з розміром отворів 0,25 мм.

МНП представляє собою зморщену, суху, пористу масу з неоднорідною поверхнею, на якій спостерігаються сферолітні утворення. Поверхня має розгалужену сітку пор різної величини, поглиблень, кратерів.

З усіх параметрів, які визначають властивості матеріалу, наприклад, для капсулювання, більш повно відображає його поведінку при пресуванні насипний об'єм, текучість і пресуємість (табл. 3), які були доведені експериментально.

Наступною складовою розробленого нами препарату противиразкової дії є лікарський засіб «Плантаглюцид», який має світло-коричневий колір із сіруватим відтінком до темно-коричневого із сіруватим відтінком або темно-сірого кольору із слабким специфічним запахом, солодкий на смак, отриманий на основі концентрованого водного екстракту листя подорожника (ТУ У 9169037-20680882-2003).

Таблиця 5

Технологічні характеристики зразків гранул плантаглюциду з різними зв'язуючими речовинами

Зразок	Склад	Зовнішній вигляд	Стираність, %	Розпадання, хв
1	Плантаглюцид з водою очищеною	Гранули круглі сіро-зеленого кольору, при натиску розсипаються	48±2	до 1
2	Плантаглюцид з 64% цукровим сиропом	Гранули круглі сіро-зеленого кольору, при натиску не розсипаються	1,5±0,1	до 5
3	Плантаглюцид з 1% крохмальним клейстером	Гранули круглі сіро-зеленого кольору, при натиску не розсипаються	10,0±0,1	до 3
4	Плантаглюцид з 2% крохмальним клейстером	Гранули круглі сіро-зеленого кольору, при натиску не розсипаються	4,1±0,1	до 5
5	Плантаглюцид з 5% крохмальним клейстером	Гранули круглі сіро-зеленого кольору, при натиску не розсипаються	1,0±0,1	до 10
6	Плантаглюцид з 10% крохмальним клейстером	Гранули круглі сіро-зеленого кольору, при натиску не розсипаються	1,0±0,1	до 15
7	Плантаглюцид з 1% розчином карбоксиметилцелюлози	Гранули круглі сіро-зеленого кольору, при натиску не розсипаються	1,0±0,1	до 15
8	Плантаглюцид з цукром-рафінадом	Гранули круглі сіро-зеленого кольору, при натиску розсипаються	3,5±1	до 10

В якості допоміжних речовин при розробці гранул нами було обрано воду очищену, 64% цукровий сироп, 1%, 2%, 5% та 10% крохмальний клейстер і 1% розчин карбоксиметилцелюлози, які широко використовуються в технології твердих лікарських форм та є відносно дешевими.

Було виготовлено ряд зразків гранул субстанції плантаглюциду з різними зв'язуючими речовинами. Критеріями оцінки одержаних гранул були зовнішній вигляд, міцність на стирання та розпадання (табл. 5).

Як видно з експериментальних даних, гранули субстанції плантаглюциду з водою, 1% та 2% розчином крохмального клейстеру не характеризуються достатньою міцністю, а гранули, виготовлені з 5% і 10% розчинами крохмального клейстеру та 1% розчином карбоксиметилцелюлози, мають незадовільний показник розпадання. Як видно з табл. 4, найбільш позитивні результати показали гранули з цукром-рафінадом, основні з яких відображені в табл. 4.

На жаль, на теперішній час механізм дії препарату P. major до кінця не вивчений, тому досліди з уточнення його компонентного складу продовжуються.

Це дає можливість фахівцям у галузі створення медичних препаратів долучитися до випуску діючих речовин високої якості, які зберегли в процесі технологічної обробки свій природний потенціал біологічної активності.

Таким чином, аналізуючи вищенаведене, ми в результаті експериментальних досліджень підібрали основні діючі біологічно активні субстанції природного походження, які на думку провідних учених і практиків у сфері гастроентерології дозволяють створити новий вітчизняний лікарський препарат з високою терапевтичною активністю для широкого використання в медичній практиці противиразкової терапії.

ВИСНОВКИ

1. Вперше з метою створення твердих лікарських форм вивчена можливість використання в їх технології вітчизняних стандартизованих біологічно активних субстанцій: «МНП»; «ФГПП»; «Плантаглюцид».

2. Проведені попередні експериментальні дослідження даних лікарських засобів згідно з вимогами нормативно-технічної документації і доведена їх повна відповідність.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Абасов И.Т., Ногаллер А.М. Профилактика и лечение заболеваний органов пищеварения. – Баку: Азернешр, 1991. – 240 с.*
2. *Богдан Н.С., Тихонов О.І., Білошицька І.В. Перспективи створення лікарського препарату противиразкової дії з продуктами бджільництва // Матер. наук.-практ. конф. за міжнар. участю «Косметологія: сьогодення та майбутнє» (15 листопада 2013 року, Харків). – Х., 2013. – С. 35-39.*
3. *Бунятян Н.Д., Карташевская М.И., Куценко Т.А. // Фармация. – 2007. – №3. – С. 32-34.*
4. *Данилова А. // Аптечный бизнес. – М.: ИД «МедФорум», 2007. – №1. – С. 52-54*
5. *Дзюба Н.П., Чушенко В.Н., Хаїт Г.Я. // Фармац. журн. – 1975. – №6. – С. 54-58.*
6. *Оболєнцева Г.В., Відюкова О.І., Брюзгінова Л.П. та ін. // Фармац. журн. – 1990. – №3. – С. 30-34.*
7. *Олейников Д.Н. // Фармация. – 2008. – №1. – С. 10-14.*
8. *Пат. №19827 МПК5 А 61 К 35/78. Способ получения плантаглюцида / В.И.Литвиненко, Т.П.Попова, О.С.Амосов и др. – 13.12.1990.*
9. *Передерий В.Г., Ткач С.М., Скопиченко С.В. Язвенная болезнь: прошлое, настоящее, будущее. – К., 2003. – 256 с.*
10. *Полонский В.М. // Провизор. – 1997. – №19. – С. 35-39.*
11. *Лазебник Л.Б., Морозов И.А., Ильченко А.А., Хомерики С.Г. // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. – 2006. – №1. – С. 4-14.*
12. *Гурьев А.М., Крылова С.Г., Разина Т.Г. и др. // Рос. аптеки. – 2003. – №10. – С. 61-63.*
13. *Сабиров К.А., Хаги А.М. // Химия природ. соед. – 1985. – №6. – С. 737-739.*
14. *Тихонов О.І., Ярних Т.Г., Вишневська Л.І. та ін. // Фармац. журн. – 1995. – №5. – С. 72-74.*
15. *Фармакотерапия рецидивов язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Обзорная информация. Медицина и здравоохранение. Серия: Фармакология и фармация. – М., 1990. – С. 57-58.*
16. *Чекман І.С. // Провизор. – 1997. – №19. – С. 41-42.*
17. *Эпидемиология и профилактика заболеваний органов пищеварения: Сб. науч. тр. / Под ред. Н.С.Казыханова. – Уфа, 1989. – С. 58-69.*
18. *Biringanine G., Chiarelli M.T., Taes P., Duez P. // Talanta. – 2006. – Vol. 69. – P. 418-424.*
19. *Cave D.R. // Gastroenterol. – 1997. – Vol. 113. – P. S9-S14.*
20. *Cave D.R. // Gastroenterol. – 2007. – Vol. 115. – P. S9-S14.*
21. *Gastric mucosal bioprotection / Ed. K. Kobayashi. – Tokyo: Medicus K. K., 2002. – 46 p.*

22. *Gurbuz I., Yesilada E., Ito S. // J. of Ethnopharmacol. – 2009. – №121. – P. 360-365.*
23. *Ribwort Plantain (Plantaginis lanceolata folium). In: Eur. Pharmacopoeia 5.0. – 2005. – P. 2368-2369.*
24. *Solcia E., Rindi G., Larosa S., Capella C. // Microsc. Res. Technol. – 2000. – Vol. 48, №6. – P. 339-348.*
25. *Takahashi M., Takada H., Takagi K. et al. // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2003. – Vol. 18, suppl. 1. – P. 126-132.*

РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ТВЕРДОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ПРОТИВИРАЗКОВОЇ ДІЇ. Повідомлення 1

Н.С.Богдан, О.І.Тихонов

Ключові слова: *продукти бджільництва; мед натуральний порошкоподібний; фенольний гідрофобний препарат прополісу; виразка; препарат «Плантаглюцид»*

На основі літературних джерел та експериментальних досліджень запропоновано оптимальний склад розроблюваного авторами лікарського препарату противиразкової дії на основі біологічно активних стандартизованих субстанцій продуктів бджільництва та засобу рослинного походження, які мають специфічні хімічні і фармакологічні властивості для створення нового вітчизняного, природного, високоефективного лікарського засобу. Для вирішення цієї проблеми запропоновані нова вітчизняна біологічно активна субстанція – мед натуральний порошкоподібний (МНП), фенольний гідрофобний препарат прополісу (ФГПП) і гранули «Плантаглюцид», які за технологічними, фармакологічними, фізико-хімічними, хімічними, біофармацевтичними властивостями відповідають вимогам Державної фармакопеї України (ДФУ), а саме МНП (ТУ У 15.8 – 02010936 – 001:2007); ФГПП (UA/4505/01/01, наказ МОЗ України №289 від 18.05.06); гранули «Плантаглюцид» (реєстр №UA/4695/01/01, наказ МОЗ України №83 від 14.02.11). Розроблюваний препарат буде представлений в якості твердої лікарської форми (гранул, капсул, супозиторіїв) як засобу для лікування виразкової патології шлунково-кишкового тракту.

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТВЕРДОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ПРОТИВОЯЗВЕННОГО ДЕЙСТВИЯ. Сообщение 1

Н.С.Богдан, А.И.Тихонов

Ключевые слова: *твердые лекарственные формы; субстанции – мед натуральный порошкообразный; фенольный гидрофобный препарат прополиса; препарат «Плантаглюцид»*

На основе литературных источников и экспериментальных исследований предложен оптимальный состав разрабатываемого авторами лекарственного препарата противоязвенного действия на основе биологически активных стандартизированных субстанций продуктов пчеловодства и средства растительного происхождения, которые имеют специфические химические и фармакологические свойства для нового отечественного, природного, высокоэффективного лекарственного средства. Для решения этой проблемы предложены новая отечественная биологически активная субстанция – мед натуральный порошкообразный (МНП), фенольный гидрофобный препарат прополиса (ФГПП) и гранулы «Плантаглюцид». Все они по технологическим, фармакологическим, физико-химическим, химическим, биофармацевтическим свойствам отвечают требованиям Государственной фармакопеи Украины (ГФУ), а именно МНП (ТУ У 15.8 – 02010936 – 001:2007); ФГПП (UA/4505/01/01 приказ МЗ Украины №289 от 18.05.06); гранулы «Плантаглюцид» (реестр №UA/4695/01/01, приказ МЗ Украины №83 от 14.02.11). Разрабатываемый препарат будет представлен в качестве твердой лекарственной формы (гранул, капсул, суппозиториев) как средства для лечения язвенной патологии желудочно-кишечного тракта.

Recommended by Doctor of Pharmacy, professor O.G.Bashura

UDC 665.585.56:615.014.22

DETERMINATION OF THE SHELF-LIFE AND STORAGE CONDITIONS FOR AN ANTIMICROBIAL FOAM CLEANSER

I.I.Baranova, O.V.Zhuk, Yu.V.Kovtun

National University of Pharmacy

Key words: foam cleanser; stability; microbiological purity; shelf-life; storage conditions

The stability of the antimicrobial foam cleanser for children developed in a polyethylene terephthalate container has been experimentally proven according to the following criteria: appearance, colour, odour, foam number, foam stability, pH value, the mass fraction of chlorides, microbiological purity, the mass content in the container. For a more objective and thorough analysis of behaviour of the product developed during its shelf-life, as well as for comparative estimation of the quality of its laboratory and pilot scale batches kinematic viscosity has been additionally evaluated. When developing a foam cleanser the methods for determining parameters and their characteristics (limit values) are used; they are regulated by the following normative documents – general specifications "Cosmetics for skin and hair cleaning", specifications "Cosmetics for skin care and skin cleansers" and the research of microbiological contamination of the foam cleaning product developed. The requirements for microbiological safety of the foam cleanser gel with the complex antibacterial action have been determined according to the State Sanitary Regulations and Standards and specifications "Cosmetics for skin cleaning" developed by the scientists of NUPh. The modern formulation developed has been approved in the regional SES in Odessa and the hygienic conclusion for a new foam cleaning product for skin and hair cleaning for children has been received. The data obtained allow to set an optimum shelf-life of the product and it is 2 years at room temperature. Currently, the antimicrobial foam cleanser for children developed is produced by the pharmaceutical research centre "Beauty alliance", Kyiv.

With the help of the complex research the composition and technology of a foam cleanser for children on the basis of modern surfactants have been developed. Shelf-life is an important indicator of the quality of any product. When developing the composition of a new product the shelf-life is determined experimentally by assessing the indicators specified in the corresponding normative documents (SPhU – the State Pharmacopeia of Ukraine, DSTU – National Standards of Ukraine, TC – technical conditions, SOU – Standard of Ukrainian Companies), namely consumer, physical and chemical, microbiological and other indicators [2, 4, 12-15].

For more objective and thorough analysis of the behaviour of the product developed within the expiration date, as well as for comparative assessment of the quality of its laboratory and experimental industrial batches some indicators are additionally estimated, for example, the kinematic viscosity [3, 14]. In Ukraine when developing parapharmaceutical products the methods of determination of indicators and their characteristics (limit values) are used; they are regulated by the following normative documents: general technical conditions DSTU 4315:2004 "Cosmetics for skin and hair cleaning", TC .U 24.5-31240335-002:2007 "Cosmetics for skin care and skin cleansers" or technical conditions developed directly by the manufacturer.

Experimental Part

As objects of research the samples of a foam cleanser gel with the complex antibacterial properties were used.

To determine the expiration date the gels were laid for storage in polyethylene theraphthalate vials (TC.U 25.2-19046619-012:2007) with the content of 250 ml with a dosing device (TC.U 25363020-01-98) at the temperatures of (8-15)°C and (15-25)°C. The study of stability of the foam cleanser gel was performed on five batches of each product.

The aim of this work was to generalize the results of organoleptic, physical and chemical properties and microbiological purity of the product developed such as appearance, organoleptic characteristics (colour, odour), determination of the pH value, the mass fraction of chlorides, the foam-forming ability (the foam number, foam stability), the average weight of content of the pack and its tightness [1, 2, 4, 6]. The mass fraction of chlorides was determined by the method of GOST 26878 [6]. For quality evaluation of modern foam cleansers these indicators were included in TC U 24.5-31640335-002:2007 "Cosmetics for skin care and skin cleansers" developed by the pharmaceutical research centre "Beauty alliance", Kyiv approved in the regional SES in Odessa (the hygienic conclusion of the state sanitary-hygienic expertise No. 05.03.02-07/120201 from 06.12.2012 was received) and the State enterprise "Odessa Regional Centre for Standardization, Metrology and Certification". The rheological properties of the foam cleanser gel were additionally determined using the method described in GOST 33-82 "Oil products. Methods of determination of the kinematic viscosity and calculation of the dynamic viscosity" [3].

Results and Discussion

Stability of one batch of the foam cleanser gels developed was evaluated immediately after preparation

Table 1

The physical and chemical properties of the foam cleanser gel under research

Indicator	Characteristics and standards	Methods of control
Appearance	homogenous gel-like mass	DSTU 5009
Colour	corresponds to the colour of the raw material used	DSTU 5009
Odour	corresponds to odour of the fragrances used	DSTU 5009
pH	3.5-7.0	GOST 29188.2
Foaming capacity not less than: – foam number, mm – foam stability, standard units	 75.0 0.85	GOST 22567.1
mass fraction of chlorides,%, not more than	5.5	GOST 26878
Kinematic viscosity not less than mm^2/s	8000.0	GOST 33-82
Container content, g	260±12.0	GOST 1770

and every 6 months for 2.5 years of storage by the indicators presented in Tab. 1 (according to TC.U 24.5-31640335-002:2007).

As it is seen from Tab. 2, the experimental samples did not change the parameters under research according to the indicators studied for 2 years and 3 months at two temperature modes (in a cold place and at room temperature). The results of the study of stability of other four batches tested of each product developed were identical.

Appearance was assessed visually. Gel is a homogeneous jelly-like mass without any foreign impurities; there was precipitation or delamination within 15 months. Colour and odour corresponded to the standard. It has been experimentally proven that the pH value (10% solution) was stable for all batches of samples of foam cleanser gels. Its value was within the required range of 5.3-5.6, over the estimated period of storage (2 years). All samples of foam cleanser gels were stable.

The research conducted has shown that the foam number remains within 60.0-75.0, the foam stability is 0.85, the kinematic viscosity is not above 8000 mm^2/sec.

It has been proven that the mass fraction of chlorides is also in the range of 2.9-3.1 within 2 years according to the specifications.

Thus, according to the physical and chemical indicators studied (Tab. 1) the product developed meets the requirements of TC U 24.5-31640335-002:2007.

The mass content of the foam cleanser product in a container was observed during the whole period of storage. It has been noted that all the samples had stable values, neither dried out nor delaminated.

It is known that the microbiological control is one of the most important indicators of quality when studying foam cleaning products. They must have a high microbiological purity in a humid environment (bathroom) for a specified expiration date. The main source of mic-

Table 2

The physical and chemical properties of the foam cleanser gel under research

The samples stored at room temperature									
shelf-life, months	appearance	colour	odour	pH 10% solution	foaming capacity not less than:		mass fraction of chlorides, %	kinematic viscosity not less than mm^2/s	container content, g
					foam number, mm	foam stability, standard units			
start	homogenous gel-like mass	corresponds to the colour of the raw material used	corresponds to odour of the fragrances used	5.5±0.1	77.0±10.0	0.85	1.8±0.2	2.20	260±1.5
3	-//-	-//-	-//-	5.5±0.1	77.0±10.0	0.85	1.7±0.2	2.20	260±1.5
6	-//-	-//-	-//-	5.5±0.1	78.0±10.0	0.85	1.7±0.2	2.20	260±1.5
9	-//-	-//-	-//-	5.5±0.1	77.0±10.0	0.87	1.7±0.2	2.20	260±1.5
12	-//-	-//-	-//-	5.7±0.1	78.0±10.0	0.86	1.7±0.2	2.20	260±1.5
15	-//-	-//-	-//-	5.5±0.1	78.0±10.0	0.85	1.9±0.1	2.20	260±1.5
18	-//-	-//-	-//-	5.5±0.1	77.0±10.0	0.85	1.8±0.2	2.20	260±1.5
21	-//-	-//-	-//-	5.5±0.1	78.0±10.0	0.85	1.8±0.2	2.20	260±1.5
24	-//-	-//-	-//-	5.5±0.1	78.0±10.0	0.86	1.7±0.2	2.20	260±1.5
27	-//-	-//-	-//-	5.5±0.1	78.0±10.0	0.86	1.7±0.2	2.20	260±1.5

Table 3

Research of microbiological parameters of the foam cleanser gel

Indicator	Standard	Methods of control
The number of mesophilic aerobic and facultative anaerobic microorganisms, CFO/g, not more	100	DSTU 3438 (GOST 30468)
Enterobactereaceae bacteria in 1 g	absent	DSTU 3034 (GOST 30282)
Staphylococcus aureus in 1 g	absent	DSTU 3031 (GOST 30279)
Pseudomonas aeruginosa in g	absent	DSTU 3033 (GOST 30281)
The number of yeasts and mold fungi, CFO/g, not more	absent	DSTU 3032 (GOST 30280)

robial contamination of cosmetic products is the raw material, namely extracts and thickeners that are excipients. Water as a solvent is also a favourable medium for development of microorganisms. Despite the fact that microbes in viscous media are growing significantly slower than in the liquid ones, they can survive for a long time in the cosmetic product itself and multiply in it. The long-term use of cosmetic products contaminated by microorganisms may lead to the secondary outbreaks of infection and cause severe diseases. Cosmetic products may contain a variety of microorganisms, which penetrate in the process of preparation, – the primary contamination [1, 5, 7-11, 17].

The microbiological contamination level of the foam cleanser developed within 27 months was studied with the periodicity of every 6 months according to the indicators presented in Tab. 3.

Indicators and safety standards for products of perfumery and cosmetic industry are set by the State Sanitary Regulations and Standards 2.2.9.027-99 "Sanitary rules and safety norms for products of perfumery and cosmetics industry" [1] and the technical conditions according to which the requirements for microbiological safety parameters of the foam cleanser gel with the complex antibacterial action have been determined. The results of the periodic control of microbiological purity of the gel developed are presented in Table 4.

Table 4

The results of the periodic control of microbiological purity of the foam cleanser gel during storage (n=5, P=95%)

Shelf-life, months	The number of CFO, 1 g		The presence of bacteria of *Enterobacteriacea*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* genus
	bacteria	fungi	
The samples stored in a cool place			
Start	absent	absent	The absence of growth
6	absent	absent	The absence of growth
12	absent	absent	The absence of growth
18	15	absent	The absence of growth
24	absent	absent	The absence of growth
27	absent	absent	The absence of growth
The samples stored at room temperature			
Start	absent	absent	The absence of growth
6	20	absent	The absence of growth
12	10	absent	The absence of growth
18	10	absent	The absence of growth
24	30	absent	The absence of growth
27	42	absent	The absence of growth

The data obtained have proven that during the long-term storage (27 months) at room temperature the foam cleanser developed in the polyethylene terephthalate containers with a plastic dosing device did not contain conditionally pathogenic microflora and is microbiologically pure. These data allowed to get the hygienic conclusion on the cleanser for children skin care No. 05.02-06/37542 in the regional SES of Odessa. It gives permission for production and use of this product on the territory of Ukraine.

CONCLUSIONS

1. The stability of the foam cleanser gel developed has been studied at room temperature and in a cool place within 27 months according to the following indicators: appearance, colour, odour, the mass fraction of chlorides foam number, foam stability, pH value of 10% solution, kinematic viscosity, the mass content in the container, microbiological purity.

2. It has been proven that the foam cleanser for children developed meets the requirements listed in the TC U 24.5-31640335-002:2007 "Cosmetics for skin cleaning" developed by the pharmaceutical research centre "Beauty alliance", Kyiv and the scientists of NUPh.

3. On the basis of the research conducted it has been proven that the foam cleanser for children is recommended to store in polyethylene theraphthalate vials with a plastic dosing device at room temperature for 24 months.

4. The formulation developed has been approved in the regional SES of Odessa and the hygienic conclusion for a new foam cleaning product for skin and hair cleaning for children has been received. It gives permission for production and use of this product on the territory of Ukraine.

REFERENCES

1. *ДСанПіН 2.2.9.027-99. Санітарні правила і норми безпеки продукції парфумерно-косметичної промисловості. – К., 1999. – 116 с.*

2. *Изделия косметические. Метод определения водородного показателя pH : ГОСТ 29188.2-91. – Введ. 01.01.98. – М.: Изд-во стандартов, 1992. – 3 с.*
3. *Нефтепродукты. Методы определения кинематической и расчёт динамической вязкости: ГОСТ 33-82. – [Взамен ГОСТ 33-82]. – Введ. 01.05.94. – М.: Изд-во стандартов, 1994. – 17 с.*
4. *Средства моющие синтетические. Метод определения пенообразующей способности: ГОСТ 22567.1-77 (СТ СЭВ 4155-83). – [Взамен ГОСТ 22567.1-77]. – Введ. 01.05.86. – М.: Изд-во стандартов, 1986. – С. 1-6.*
5. *Шампуні та піномийні засоби. Метод визначення ефективності консервувальних добавок: ДСТУ 3035-95 – ГОСТ 30283-95. – Введ. з 01.07.1996. – 9 с.*
6. *Шампуни для ухода за волосами и для ванн. Метод определения содержания хлоридов: ГОСТ 26878-96. – Введ. 24.04.1986. – М.: Изд-во стандартов, 1986. – 3 с.*
7. *Шампуні та піномийні засоби. Метод визначення загальної забрудненості мікроорганізмами: ДСТУ 3438 – ГОСТ 30468-97. – Введ. з 1999.01.01. – 9 с.*
8. *Шампуні та піномийні засоби. Мікробне забруднення. Метод виявлення бактерій сім. Enterobacteriaceae: ДСТУ 3034 – ГОСТ 30282-95). – Введ. з 01.07.1996. – 9 с.*
9. *Шампуні та піномийні засоби. Мікробне забруднення. Метод виявлення Staphylococcus aureus: ДСТУ 3031 – ГОСТ 30279-95. – Введ. з 01.07.1996. – 9 с.*
10. *Шампуні та піномийні засоби. Мікробне забруднення. Метод виявлення Pseudomonas aeruginosa: ДСТУ 3033 – ГОСТ 3028-95. – Введ. з 01.07.1996. – 9 с.*
11. *Шампуні та піномийні засоби. Мікробне забруднення. Метод обліку вмісту дріжджів і виявлення Candida albicans: ДСТУ 3032 – ГОСТ 30280-95. – Введ. з 01.07.1996. – 9 с.*
12. *Handbook of Applied Surface and Colloid Chemistry / Ed. by K.Holmberg. – New York: John Wiley & Sons Ltd, 2002. – Vol. 1. – 606 p.*
13. *Handbook of Cosmetic Science and Technology / Eds A.O.Barel, M.Paye, H.I.Maibach, Dekker Inc. Marcel. – New York: Basel, 2001. – 902 p.*
14. *Menger F.M., Keiper J.S. // Angew. Chem. Int. Ed. – 2000. – Vol. 39, №11. – P. 1906-1920.*
15. *Multifunctional Cocmetic // Ed. by Randy Shueller and Perry Romanowski. – Cambridge: Cambridge University Press, 2003. – 248 p.*
16. *Niranjana P.S., Upadhyaya Santosh K. // J. of Dispersion Sci. and Technol. – 2011. – Vol. 32, №01. – P. 114-119.*
17. *Preservatives for Cosmetics // Ed. by David C. Steinberg, Review by Dr. Trevor G. Blease, Applications Expert, Uniqema, Wilton. – UK, 2006. – 137 p.*
18. *Schramm L.L. Surfactants: Fundamentals and Applications in Petroleum Industry. – Cambridge: Cambridge University Press, 2000. – 632 p.*
19. *Zana R., Xia J. Gemini Surfactants: Synthesis, Interfacial and Solution-Phase Behavior and Applications. – New York: Marcel Dekker, 2004. – 345 p.*

ВИЗНАЧЕННЯ ТЕРМІНІВ ПРИДАТНОСТІ ТА УМОВ ЗБЕРІГАННЯ АНТИМІКРОБНОГО ПІНОМИЙНОГО ЗАСОБУ

І.І.Баранова, О.В.Жук, Ю.В.Ковтун

Ключові слова: *піномийний засіб; стабільність; мікробіологічна чистота; термін придатності; умови зберігання*

Експериментально доведена стабільність розробленого антимікробного дитячого піномийного засобу у поліетилентерафталатовій тарі за наступними показниками: зовнішній вигляд, колір, запах, пінне число, стійкість піни, pH, масова частка хлоридів, мікробна чистота, маса вмісту засобу у флаконі. Для більш об'єктивного та ретельного аналізу поведінки розробленого засобу протягом терміну придатності, а також для порівняльної оцінки якості його лабораторних і дослідно-промислових серій додатково оцінювали кінематичну в'язкість. При розробці піномийного засобу використані методики визначення цих показників і їх характеристики (межі значень), які регламентуються наступними нормативними документами: Загальні технічні умови «Косметичні засоби для очищення шкіри та волосся», «Засоби косметичні для догляду та очищення поверхні шкіри» та Технічні умови. Проведені дослідження рівня мікробіологічного забруднення розробленого піномийного засобу. Встановлені вимоги до мікробіологічних показників безпеки розробленого піномийного гелю з комплексною антибактеріальною дією відповідно до ДСанПіН і Технічних умов, розроблених виробником суспільно з ученими НФаУ. Розроблену сучасну рецептуру затверджено в обласній СЕС м. Одеси, отримано гігієнічний висновок на дитячий піномийний засіб для очищення шкіри та волосся. Отримані дані дозволили встановити оптимальний термін зберігання розробленого засобу –

2 роки при кімнатній температурі. На теперішній час розроблений антимікробний піномийний засіб випускається фармацевтичним науково-дослідним центром «Альянс красоты», м. Київ.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СРОКА ГОДНОСТИ И УСЛОВИЙ ХРАНЕНИЯ АНТИМИКРОБНОГО ПЕНОМОЮЩЕГО СРЕДСТВА

И.И.Баранова, Е.В.Жук, Ю.В.Ковтун

Ключевые слова: *пеномоющее средство; стабильность; микробиологическая чистота; срок годности; условия хранения*

Экспериментально доказана стабильность разработанного антимикробного детского пеномоющего средства в полиэтилентерафталатовой таре по следующим показателям: внешний вид, цвет, запах, пенное число, стойкость пены, значение pH, массовая доля хлоридов, микробная чистота, масса содержимого во флаконе. Для более объективного и тщательного анализа поведения разработанного средства в течение срока годности, а также для сравнительной оценки качества лабораторных и опытно-промышленных серий дополнительно оценивали значение кинематической вязкости. При разработке пеномоющего средства использованы методики определения этих показателей и их характеристики (границы значений), которые регламентируются следующими нормативными документами: Загальні технічні умови «Косметичні засоби для очищення шкіри та волосся», Технические условия. «Засоби косметичні для догляду та очищення поверхні шкіри» и Проведенные исследования уровня микробиологического загрязнения разработанного пеномоющего средства. Установлены требования к микробиологическим показателям безопасности разработанного пеномоющего геля с комплексным антибактериальным действием соответственно ДСанПіН и Техническим условиям, которые были разработаны совместно с учеными НФаУ, «Засоби для догляду та очищення поверхні шкіри». Разработанная современная рецептура утверждена в областном СЭС г. Одессы, получено гигиеническое заключение на новое детское пеномоющее средство для очищения кожи и волос. Полученные данные позволили установить оптимальный срок годности разработанного средства – 2 года при комнатной температуре. В данное время разработанное детское антимикробное пеномоющее средство выпускается фармацевтическим научно-исследовательским центром «Альянс красоты», г. Киев.

Recommended by Candidate of Pharmacy, associate professor I.I.Baranova

UDC 615.26:615.454.1:615.014.4:615.071

DETERMINATION OF THE SHELF-LIFE AND STORAGE CONDITIONS OF THE GEL FOR TREATMENT OF WOUNDS IN THE II PHASE OF THE WOUND PROCESS

O.S.Kran, O.G.Bashura

National University of Pharmacy

Key words: gel; stability; organoleptic indicators; physical and chemical indicators; shelf-life; storage conditions

With the purpose of complex research of soft medicinal product – gel for treatment of wounds in the II phase of the wound process the assessment of the indicators, which are specified in the corresponding normative documents and allow to control comprehensively the quality of the product developed during its shelf-life, has been carried out. During the experiment the methods regulated by such normative documents as the SPhU and SUC 24.5-37-103:2004 "Cosmetic Gels" have been used. The gel developed was stable according to the experimental indicators within 2 years under the modes studied: the pH value was stable for all the series of the gel samples and was within the range of 5.0-7.5; the quantitative content of the substances was within the QCM project; the mass of a gel tube did not changed. After centrifugation the gel breaking was not observed, the temperature change did not also affect the stability of the product developed during the study. The data obtained allowed to recommend the shelf-life of 2 years at the room temperature in aluminium tubes. Based on the study of the structural-mechanical properties of the gel samples during storage the complete flow rheograms have been built, according to their data it can be seen that during the period under research the gel samples have not practically changed their rheological characteristics. It indicates the strength of the gel structure and the right choice of active substances and excipients, their concentrations, and the rational technology. The mechanical stability values of the product developed during the whole storage period have not practically changed, and it indicates the drug stability in the process of storage, as well as the absence of interaction between the active substances. According to the research data both after preparation and during the long storage of the gel the indicators obtained characterize it as a structured system with positive consumer and structural-mechanical properties.

A responsible stage when developing a new medicine is its standardization. It includes the assessment of the indicators (organoleptic, physical and chemical, microbiological, etc.), which are specified in the corresponding normative documents (SPhU, DSTU, SUC) and allows to control comprehensively the quality of the product developed during its shelf-life determined experimentally [1, 4, 12].

Additionally, with the purpose of the complex research of a soft medicine it is expedient to study its structural-mechanical parameters in the process of storage since these indicators also determine the level of completeness and the release rate of active substances from the base and affect the stability of the gel developed [6, 9].

During the experiment the methods regulated by such normative documents as the SPhU and SUC 24.5-37-103:2004 "Cosmetic Gels" have been used [2, 3].

Experimental Part

As the objects of the research we selected the gel samples with allantoin, glucosamine hydrochloride and lavender oil [5].

To determine the shelf-life, the gel was stored in 30 g aluminium tubes at temperatures (8-15) °C and (15-25) °C. The study of the gel stability was carried out on five series for 27 months analyzing the samples investigated every 6 months. As containers the aluminum tubes with the membrane and bouchons (TC U 25363020-01-98) with the internal coating polish of Paclac 11-15-000 type were used.

Results and Discussion

As we can see from Table 1, the gel developed was stable by the experimental indicators within 2 years under the modes studied (at the cool and room temperatures). The results of the stability study of other four test series of the medicine developed were identical.

It was experimentally proven that the pH value was stable for all the series of the gel samples and was within the given range of 5.0-7.5 over the estimated period of storage.

The research conducted showed that after centrifugation the gel breaking was not observed, the temperature change did not also affect the stability of the product developed within two years.

It has been noted that the quantitative content of such substances as glucosamine hydrochloride, allantoin, lavender oil, sodium benzoate and ethanol is within the limits of the QCM project.

We also observed the mass of the gel tube content during the period of storage. It has been noted that the samples have stable values, they do not dry up and break. Thus, the data obtained allow to recommend the shelf-life of 2 years at the room temperature in aluminium tubes.

Table 1

Assessment of indicators of the gel for treatment of wounds in the II phase of the wound process during storage

Name of the indicator	Requirements of the QCM	Shelf-life, months											
		Start	6	12	18	24	27	Start	6	12	18	24	27
		Samples stored at the cool temperature						Samples stored at the room temperature					
Appearance	Homogeneous opaque jelly-shaped mass without any foreign impurities	Homogeneous opaque jelly-shaped mass without any foreign impurities	-//-	-//-	-//-	-//-	Heterogeneous mass	Homogeneous opaque jelly-shaped mass without any foreign impurities	-//-	-//-	-//-	-//-	Heterogeneous mass
Colour	Should correspond to the product colour	Yellowish	-//-	-//-	-//-	-//-	Yellowish	Yellowish	-//-	-//-	-//-	-//-	Yellowish
Odour	Should correspond to the product odour	Characteristic for lavender oil	-//-	-//-	-//-	-//-	Characteristic for lavender oil	Characteristic of lavender oil	-//-	-//-	-//-	-//-	Characteristic for lavender oil
Colloidal stability	Stable	Stable	-//-	-//-	-//-	-//-	Unstable	Stable	-//-	-//-	-//-	-//-	Unstable
Identification – glucosamine hydrochloride – allantoin – linalol – linalyl acetate – ethanol – sodium benzoate	Match the retention times of the reference solution peaks	Match the retention times of the reference solution peaks	-//-	-//-	-//-	-//-	–	Match the retention times of the reference solution peaks	-//-	-//-	-//-	-//-	–
Quantitative content:													
– glucosamine hydrochloride	9.5-10.5 mg/g	10.0±0.2	9.9±0.2	9.8±0.3	9.8±0.3	9.9±0.2	–	10.0±0.2	9.8±0.2	9.8±0.3	10.0±0.3	10.2±0.2	–
– allantoin	14.25-15.75 mg/g	15.5±0.2	15.3±0.2	14.9±0.4	14.8±0.2	15.0±0.4	–	15.4±0.2	14.8±0.2	14.7±0.4	14.9±0.3	15.2±0.3	–
– linalol	not less than 0.8 mg/g	not less than 0.8	not less than 0.8	not less than 0.8	not less than 0.8	not less than 0.8	–	not less than 0.8	not less than 0.8	not less than 0.8	not less than 0.8	not less than 0.8	–
– linalyl acetate	not less than 1.0 mg/g	not less than 1.0	not less than 1.0	not less than 1.0	not less than 1.0	not less than 1.0	–	not less than 1.0	not less than 1.0	not less than 1.0	not less than 1.0	not less than 1.0	–
– ethanol	4.5-5.5 mg/g	5.02±0.03	5.00±0.02	4.80±0.03	4.75±0.02	4.65±0.04	–	5.02±0.05	5.05±0.03	4.80±0.04	4.70±0.03	4.55±0.02	–
– sodium benzoate	0.8-1.1 mg/g	1.00±0.02	1.00±0.02	0.95±0.03	0.90±0.04	0.87±0.04	–	1.00±0.02	1.00±0.03	0.94±0.02	0.89±0.04	0.84±0.02	–
pH of 10% solution	5.0-7.5	6.95±0.3	6.93±0.2	6.91±0.2	6.86±0.2	6.82±0.2	4.85±0.2	6.95±0.3	6.90±0.3	6.88±0.2	6.850.3	6.80±0.2	4.90±0.2
Mass of the tube's content, g	Permissible deviations from the nominal mass of 1.2 g (from 28.8 g to 31.2 g)	30.3±0.5	30.2±0.4	30.0±0.2	30.0±0.5	29.7±0.4	–	30.3±0.5	30.0±0.4	29.8±0.4	29.6±0.5	29.3±0.5	–

Note: h=5, P=95%.

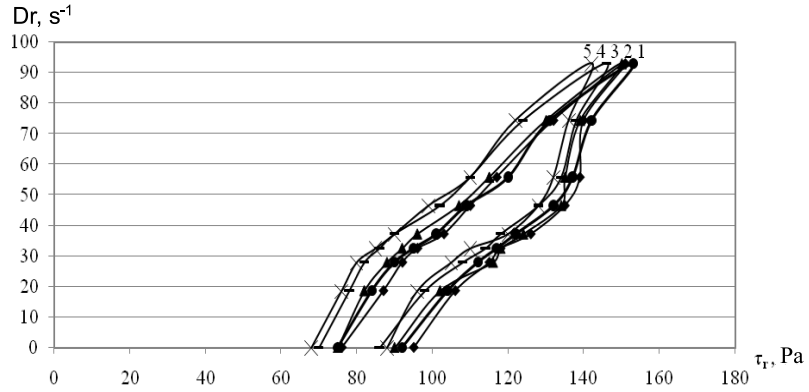

Fig. Rheogramms of the gel samples: 1 – after preparation; 2 – in 6 months; 3 – in 12 months; 4 – in 18 months; 5 – in 24 months.

Taking into account that the gel developed refers to a soft form it is reasonable to study additionally its structural-mechanical properties during the process of storage [8, 11]. The study of these properties was performed immediately after preparation and in every 6 months of storage at the room temperature within 24 months. On the basis of the data obtained the complete flow rheograms of the gel samples were built.

As we can see from Fig., the gel samples after preparation, as well as in the process of storage within the period under research did not practically change their rheological characteristics, the flow type remained plastic, the area of the hysteresis loop also did not change. It indicates the strength of the gel structure and the right choice of active substances and excipients, their concentrations, and the rational technology.

For additional determination of the gel stability in the process of storage the values of mechanical stability (MS) were calculated according to the measurement results immediately after preparation and in every 6 months [6, 11] (Tab. 2).

As we see from Tab. 2, the MS values of the product developed during the whole storage period have not practically changed, and it indicates the positive indicators of structural-mechanical properties, namely the drug stability in the process of storage, as well as the absence of interaction between the active substances.

Thus, based on the research data both after preparation and during the long storage of the gel for treating wounds in the II phase of the wound process the indicators obtained characterize it as a structured system with positive consumer and structural-mechanical properties.

Table 2

The values of the gel MS

Time of observation	MS
Immediately after preparation	1.24
In 6 months	1.22
In 12 months	1.24
In 18 months	1.26
In 24 months	1.26

CONCLUSIONS

The stability of the gel developed at the cool and room temperatures has been studied by the following indicators: appearance, colour, odour, colloidal stability, qualitative and quantitative content of active substances and the preservative, pH of 10% gel solution, mass of the tube content and some rheological indicators. The data obtained have been used when developing the QCM project. It has been determined that the products developed are structured systems with a non-Newtonian type of the flow and particular thixotropic properties. The indicators of the mechanical stability calculated confirm their stability during storage, and it allowed to recommend the shelf-life of 2 years at the room temperature in aluminium tubes.

REFERENCES

1. *Баранова І.І., Половко Н.П. // Поглед върху световната наука – 2010: матер. VI Междунар. науч.-практ. конф., София, 17-25 дек. 2010 г. – София, 2010. – С. 6-8.*
2. *Гелі косметичні. Загальні технічні умови: СОУ24.5-37-103:2004. – [Действительный от 2005-02-01]. – К. : Мінагрополітика України, 2004. – 6 с. – (Стандарт Мінагрополітики України).*
3. *Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1 вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 556 с.*
4. *Долейко Н.В. // Фармаком. – 2001. – №4. – С. 1-7.*
5. *Кран О.С., Башура О.Г. // Актуальні питання створення нових лікарських засобів: зб. матер. Всеукр. наук.-практ. конф. студ. та молодих учених, 19-20 квітня 2012 р., м. Харків. Т. 1. – Х.: Вид-во НФаУ, 2012. – 216 с.*
6. *Назарова О.С. // Фармаком. – 2004. – №2. – С. 59-65.*
7. *Clevland: BF Goodrich Company / Amer. Pharm. Assoc. – The Pharm. Press., 2000. – P. 44141-3247.*
8. *Kamal Al-Malan // Annual Transactions of the Nordis Rheol. Soc. – 2006. – Vol. 14. – P. 108-115.*

9. *Malkin A.Ya. – UK: William Andrew. Applied Sci. Publishers, 2006. – 474 p.*
10. *Mezger Th.G. – UK: William Andrew. Applied Sci. Publishers, 2006. – 299 p.*
11. *Rao K.P., Najmuddin M.D., Satyanath B. // Asian J. Pharm. [serial online]. – 2008 [cited 2013 Sep. 6] – Vol. 2. – P. 150-3. Available.*
12. *Swarbrick J., Boylan J.C. // J. Pharm. Exp. Ther. – 2002. – Vol. 3. – P. 3005-3019.*

ВИЗНАЧЕННЯ ТЕРМІНУ ПРИДАТНОСТІ ТА УМОВ ЗБЕРІГАННЯ ГЕЛЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАН У ІІ ФАЗІ РАНОВОГО ПРОЦЕСУ

О.С.Кран, О.Г.Башура

Ключові слова: *гель; стабільність; органолептичні показники; фізико-хімічні показники; термін придатності; умови зберігання*

З метою комплексного дослідження м'якого лікарського засобу гелю для лікування ран у другій фазі ранового процесу проведена оцінка показників, які вказані у відповідній нормативній документації та дозволяють всебічно проконтролювати якість розробленого засобу протягом всього терміну придатності. Також визначені його структурно-механічні параметри у процесі зберігання. При проведенні експерименту використовувались методики, що регламентуються наступними нормативними документами: ДФУ, а також СОУ 24.5-37-103:2004 «Гелі косметичні». За даними експерименту розроблений гель був стабільний за вказаними показниками протягом 2 років при досліджуваних режимах: значення pH було стабільним для всіх серій зразків гелю та знаходилось у межах 5,0-7,5; кількісний вміст речовин знаходився у межах, закладених у проекті МКЯ; маса вмісту туби гелю не змінювалась. Після центрифугування не спостерігалось розшарування гелю, зміна температури також не вплинула на стабільність розробленого засобу на протязі часу вивчення. Отримані дані дозволили рекомендувати термін зберігання 2 роки при кімнатній температурі у тубах алюмінієвих. На підставі вивчення структурно-механічних властивостей зразків гелів у процесі зберігання були побудовані повні реограми течії, за даними яких видно, що впродовж досліджуваного періоду зразки практично не змінювали свої реологічні характеристики, що свідчить про міцну гелеву структуру та правильний вибір активних і допоміжних речовин, їх концентрацій, а також раціональної технології. Значення механічної стабільності розробленого засобу на протязі всього терміну зберігання практично не змінювалось, що свідчить про стабільність препарату у процесі зберігання, а також про відсутність взаємодії між діючими речовинами. За даними проведених досліджень як після приготування, так і при тривалому зберіганні гелю одержані показники характеризують його як структуровану систему з позитивними споживчими та структурно-механічними властивостями.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СРОКА ГОДНОСТИ И УСЛОВИЙ ХРАНЕНИЯ ГЕЛЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАН ВО ІІ ФАЗЕ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА

А.С.Кран, А.Г.Башура

Ключевые слова: *гель; стабильность; органолептические показатели; физико-химические показатели; срок годности; условия хранения*

С целью комплексного исследования мягкого лекарственного средства геля для лечения ран во второй фазе раневого процесса проведена оценка показателей, которые указаны в соответствующей нормативной документации и позволяют всесторонне проконтролировать качество разработанного средства в течение всего срока годности. Также определены его структурно-механические параметры в процессе хранения. При проведении эксперимента использовались методики, которые регламентируются следующими нормативными документами: ГФУ, а также СОУ 24.5-37-103:2004 «Гели косметические». По данным эксперимента разработанный гель был стабилен по указанным показателям в течение 2 лет при исследуемых режимах: значение pH было стабильным для всех серий образцов и находилось в пределах 5,0-7,5; количественное содержание веществ находилось в пределах, заложенных в проекте МКК; масса содержимого тубы геля не менялась. После центрифугирования не наблюдалось расслоение геля, изменение температуры также не повлияло на стабильность разработанного средства на протяжении времени изучения. Полученные данные позволили рекомендовать срок хранения 2 года при комнатной температуре в тубах алюминиевых. На основании изучения структурно-механических свойств образцов гелей в процессе хранения, были построены полные реограммы течения, по данным которых видно, что на протяжении исследуемого периода образцы практически не меняли свои реологические характеристики, что свидетельствует о прочной гелевой структуре и правильном выборе активных и вспомогательных веществ, их концентрации, а также рациональной технологии. Значение механической стабильности разработанного средства на протяжении всего срока хранения практически не менялось, что свидетельствует о стабильности препарата в процессе хранения, а также об отсутствии взаимодействия между действующими веществами. По данным проведенных исследований как после приготовления, так и при длительном хранении геля полученные показатели характеризуют его как структурированную систему с положительными потребительскими и структурно-механическими свойствами.

Recommended by Doctor of Pharmacy, professor O.I.Tikhonov

UDC 6:539.2-022.532:615.4:620.3

NANOEMULSIONS AS PROSPECTIVE DRUG DELIVERY SYSTEMS

Yu.V.Sokolov

«AT Biopharm» JSC, Kharkiv, Ukraine

Key words: nanoemulsion; drug delivery; method of preparation; bioavailability

Nanoemulsions are promising for pharmaceutical industry due to a high bioavailability and increased shelf life of the pharmaceuticals. Nanoemulsions are transparent, thermodynamically stable, isotropic liquid mixtures of oil, water, surfactant and co-surfactant. They are emulsions with the average droplet size ranging from 5 nm to 100 nm. Studies have shown that the size of the droplets is conditioned by the surfactant nature. The particles can exist as oil-in-water and water-in-oil forms where the core of the particle is either oil or water, respectively. Nanoemulsions have widespread applications in different fields such as pharmaceutics, food technology. Nanoemulsions are promising vehicle for increasing the aqueous solubility of poorly water-soluble drugs. The ability of nanoemulsions to dissolve large quantities of hydrophobics, along with their ability to protect the drugs from hydrolysis and enzymatic degradation make them ideal vehicles for the purpose of parenteral transport. The frequency and dosage of injections can be reduced throughout the drug therapy period as these emulsions guarantee the release of drugs in a sustained and controlled mode over long periods of time. Nanoemulsions have many advantages; for instance, enhance drug solubility, perfect thermodynamic stability, ease of manufacturing and permeation over conventional formulations that convert them to important drug delivery systems. Additionally, the lack of flocculation, sedimentation and creaming combined with a large surface area offer obvious advantages over emulsions of the larger particle size. Nanoemulsions containing pharmaceutically active agents can be used for production of pharmaceuticals, in which the nanoemulsion being mixed as an active component with a solid or liquid vehicle suitable for therapeutic use. The mixture can be in the medicinal form required. For example, it can be produced in such medicinal forms as ampoules, especially sterile solutions for injections and infusions or for oral application; eye drops and nose drops containing various excipients; nondosing and dosing aerosols containing propellants and stabilizers; hydrophilic and hydrophobic gels and ointments; o/w or w/o creams; lotions and pastes.

Nanoemulsions are emulsions with mean droplet diameters ranging from 50 to 1000 nm. The particles can exist as oil-in-water and water-in-oil forms where the core of the particle is either oil or water, respectively [15].

Nanoemulsions are also referred to as miniemulsions, ultrafine emulsions and submicron emulsions. Studies have shown that the size of the droplets is conditioned by the surfactant nature.

The ability of nanoemulsions to dissolve large quantities of hydrophobics, along with their ability to protect the drugs from hydrolysis and enzymatic degradation make them ideal vehicles for the purpose of parenteral transport. The frequency and dosage of injections can be reduced throughout the drug therapy period as these emulsions guarantee the release of drugs in a sustained and controlled mode over long periods of time. Additionally, the lack of flocculation, sedimentation and creaming combined with a large surface area offer obvious advantages over emulsions of the larger particle size. Very large interfacial area positively influences on the drug transport and their delivery [1, 13].

Advantages of nanoemulsions

- Nanoemulsions are the way to improve water solubility and ultimate bioavailability of lipophilic drugs [8];
- Nanoemulsions have been reported to make the plasma concentration profiles and bioavailability of drugs more reproducible [5, 8];
- Fine oil droplets empty rapidly from the stomach and promote a wide distribution of the drug throughout the intestinal tract and thereby minimizing irritation [12];
- Nanoemulsions have a higher solubilization ability than simple micelle solutions and their thermodynamic stability offers advantages over unstable dispersions such as emulsions and suspensions [14];
- They also provide ultra low interfacial tension and large o/w interfacial areas [14];
- Nanoemulsions may possess high kinetic stability and optical transparency resembling to microemulsions [21];
- The structures in the nanoemulsions are much smaller than the visible wavelength, so most nanoemulsions appear to be optically transparent, even at great loading [21];
- Nanoemulsions have a potential to deliver peptides that are prone to enzymatic hydrolysis in the GIT [16];
- Nanoemulsions have a higher surface area and higher free energy than macroemulsions that make them an effective transport system [11];

- Problems of inherent creaming, flocculation, coalescence, and sedimentation, which are commonly associated with macroemulsions, are not seen in nanoemulsions [2];
- They are non-toxic and non-irritant, so can be easily applied to the skin and mucous membranes [18];
- Nanoemulsions are formulated with surfactants approved for human consumption, so they can be taken by the enteric route [20];
- They do not damage healthy human and animal cells, so nanoemulsions are suitable for human and veterinary therapeutic purposes [9].

Disadvantages of nanoemulsions

- The formulation of nanoemulsions is an expensive process due to size reduction of droplets is very difficult as it required a special kind of instruments and process methods [4, 6].

Three types of Nanoemulsions are most likely to be formed depending on the composition:

- O/W Nanoemulsions, wherein oil droplets are dispersed in the aqueous phase;
- W/O Nanoemulsions, wherein water droplets are dispersed in the oil phase;
- Bi-continuous Nanoemulsions.

In all three types of nanoemulsions [17], the system is stabilized by an appropriate combination of surfactants and/or co-surfactants.

Components of Nanoemulsion

The main components of Nanoemulsions are as follows:

- oil;
- surfactants;
- co-surfactants.

Nanoemulsions are colloidal dispersions composed of an oil phase, aqueous phase, surfactant and cosurfactant at appropriate ratios. Unlike coarse emulsions micronized with external energy nanoemulsions are based on low interfacial tension. This is achieved by adding a co-surfactant, which leads to spontaneous formation of a thermodynamically stable nanoemulsion. The droplet size in the dispersed phase is very small, usually below 140 nm in diameter, which makes the nanoemulsions transparent liquids [23]. In principle, nanoemulsions can be used to deliver drugs to the patients via several routes, but the transdermal application of nanoemulsions has gained increasing interest.

The surfactants used to stabilise such systems may be:

- non-ionic;
- zwitterionic;
- cationic;
- anionic.

A combination of ionic and non-ionic surfactants can be very effective in stabilization of nanoemulsions. Attempts have been made to rationalise the surfactant behaviour in terms of the hydrophilic-lipophilic balance (HLB) [3], as well as the critical packing parameter (CPP). [7, 10] The HLB takes into account the relative contribution of hydrophilic and hydrophobic fragments of the surfactant molecule. It is generally accepted that low HLB (3-6) surfactants are favoured for the formation of w/o nanoemulsions, whereas surfactants with high HLBs (8-18) are preferred for the formation of o/w nanoemulsion systems.

Methods of Preparation of Nanoemulsions

High Pressure Homogenization

This method makes use of high-pressure homogenizer/piston homogenizer to produce nanoemulsions of extremely low particle size (up to 1 nm). During this process, several forces, such as hydraulic shear, intense turbulence and cavitation, act together to yield nanoemulsions with extremely small droplet size. The resultant product can be re-subjected to high-pressure homogenization until a nanoemulsion with the desired droplet size and polydispersity index is obtained. The production of small droplets (submicron) requires application of high energy.

Microfluidization

Microfluidization is a patented mixing technology, which makes use of a device called microfluidizer. This device uses a high-pressure positive displacement pump (500-20,000 psi), which forces the product through the interaction chamber consisting of small channels called "microchannels". The product flows through the microchannels on to an impingement area resulting in very fine particles of the submicron range. The two solutions (aqueous phase and oily phase) are combined together and processed in an inline homogenizer to yield a coarse emulsion [15]. The coarse emulsion is introduced into a microfluidizer where it is further processed to obtain a stable nanoemulsion. The coarse emulsion is passed through the interaction chamber of the microfluidizer repeatedly until the desired particle size is obtained. The bulk emulsion is then filtered through a filter under nitrogen to remove large droplets resulting in a uniform nanoemulsion.

Phase Inversion Temperature Method

Phase inversion temperature (PIT) method employs temperature-dependent solubility of nonionic surfactants, such as polyethoxylated surfactants, to modify their affinities for water and oil as a function of the temperature. It has been observed that polyethoxylated surfactants tend to become lipophilic on heating owing to dehydration of polyoxyethylene groups. This phenomenon forms a basis of nanoemulsion fabrication using the PIT method. In the PIT method, oil, water and nonionic surfactants are mixed together at room temperature. This mixture typically comprises o/w microemulsions co-existing with excess oil, and the surfactant monolayer exhibits positive curvature. When this macroemulsion is heated gradually, the polyethoxylated surfactant becomes lipophilic and at higher temperatures, the surfactant gets completely solubilized in the oily phase and the initial o/w emulsion undergoes phase inversion to w/o emulsion. The surfactant monolayer has a negative curvature at this stage. This method involves heating of the components and it may be difficult to incorporate thermolabile drugs, such as tretinoin and peptides, without affecting their stability. Although it may be possible to reduce the PIT of the dispersion using a mixture of components (surfactants) with suitable characteristics, in order to minimize degradation of thermolabile drugs.

Solvent Displacement Method

The solvent displacement method for spontaneous fabrication of nanoemulsion has been adopted from the nanoprecipitation method used for polymeric nanoparticles. In this method, the oily phase is dissolved in water-miscible organic solvents, such as acetone, ethanol and ethyl methyl ketone. The organic phase is poured into the aqueous phase containing a surfactant to yield a spontaneous nanoemulsion by rapid diffusion of the organic solvent. The organic solvent is removed from the nanoemulsion by a suitable means, such as vacuum evaporation. Spontaneous nanoemulsification has also been reported when the solution of organic solvents containing a small percentage of oil is poured into the aqueous phase without any surfactant.

Phase Inversion Composition Method (Self-Nanoemulsification Method)

This method has drawn a great deal of attention from scientists in various fields (including pharmaceutical sciences) as it generates nanoemulsions at room temperature without use of any organic solvent and heat. Kinetically stable nanoemulsions with the small droplet size (~50 nm) can be generated by the stepwise addition of water into the solution of a surfactant in oil with gentle stirring and at constant temperature. The spontaneous nanoemulsification has been related to the phase transitions during the emulsification process and involves lamellar liquid crystalline phases or D-type bicontinuous microemulsion during the process. Nanoemulsions obtained from the spontaneous nanoemulsification process are not thermodynamically stable, although they might have high kinetic energy and long-term colloidal stability.

Application of nanoemulsions

Nanoemulsions containing pharmaceutically active agents can be used for production of pharmaceuticals, the nanoemulsion being mixed as the active component with a solid or liquid vehicle suitable for therapeutic administration. The mixture can be in the medicinal form required. For example, it can be produced in such medicinal forms as ampoules, especially sterile solutions for injections and infusions or for oral application; eye drops and nose drops containing various excipients; nondosing and dosing aerosols containing propellants and stabilizers; hydrophilic and hydrophobic gels and ointments; o/w or w/o creams; lotions and pastes.

Ocular Delivery

Oil-in-water emulsions are being explored for improved topical lipophilic drug delivery to the eye. Lipophilic drug loaded o/w ocular emulsions provide equivocally a better balance between ocular bioavailability improvement and the patient comfort following topical instillation into the eye e.g. Piroxicam, pilocarpine, indomethacin, cyclosporine A [22].

Percutaneous Route

Many drugs exhibit low skin penetration, which results in poor efficacy. As opposed to common chemical skin penetration enhancers, organic solvents, which are generally associated to some degree with skin irritation, toxicity and sensitization, a solvent free topical vehicle based on drug entrapment in the o/w emulsion droplets of submicron size is more efficacious in terms of percutaneous absorption with possibly devoid of adverse effects. In addition, the uniqueness of the large internal hydrophobic core of o/w submicronized emulsion droplets allows high solubilization capacity for water insoluble topically active medicines and also provides water penetration, an excellent softener, to the skin e.g. Diazepam, α-tocopherol, antifungal drugs (econazole or miconazole nitrate), EMLA (eutectic mixtures of local anaesthetic) have proven to be useful medicines even for children. The mixture is an emulsion containing lidocaine and prilocaine. This cream gives an effective deep sedation [22].

Nasal Route

The nasal route has received great attention due to number of advantages over parenteral and oral administration especially by-passing the liver metabolism. Nanoemulsions increase absorption by solubilizing the drug in the inner phase of an emulsion and prolonging the contact time between emulsion droplets and nasal mucosa e.g. a lipid soluble rennin-inhibitor was incorporated into an o/w emulsion. Enhanced and prolonged *in vivo* nasal absorption was observed in the emulsion compared to the aqueous suspension. Other drugs, which have been formulated for nasal delivery, are insulin and testosterone.

Pulmonary Delivery

A novel pressurized aerosol system has been devised for the pulmonary delivery of salbutamol using lecithin-stabilized microemulsions formulated in trichlorotrifluoroethane [8].

Use of Nanoemulsions in Cosmetics

Due to their lipohilic interior, nanoemulsions are more suitable for the transport of lipophilic compounds than liposomes. Similar to liposomes, they support the skin penetration of active ingredients and thus increase their concentration in the skin. Another advantage is the small-sized droplet with its high surface area allowing effective transport of the medicine to the skin. Furthermore, nanoemulsions gain increasing interest due to their own bioactive effects. This may reduce the trans-epidermal water loss (TEWL), indicating that the barrier function of the skin is strengthened. Nanoemulsions are acceptable in cosmetics because there is no inherent creaming, sedimentation, flocculation or coalescence observed within macroemulsions. The incorporation of irritating surfactants can often be avoided by using high-energy equipment during manufacturing [19].

Antimicrobial Nanoemulsions

Antimicrobial nanoemulsions are oil-in-water droplets that range from 200-600 nm. They are composed of oil and water and are stabilized by surfactants and alcohol. The nanoemulsion has a broad spectrum activity against bacteria (e.g., *E. coli*, *Salmonella*, *S. aureus*), enveloped viruses (e.g., *HIV*, *Herpes simplex*), fungi (e.g., *Candida*, *Dermatophytes*), and spores (e.g., *Anthrax*). The nanoemulsion particles are thermodynamically driven to fuse with lipid-containing organisms. This fusion is enhanced by the electrostatic attraction between the cationic charge of the emulsion and the anionic charge

on the pathogen. When enough nanoparticles fuse with the pathogens, they release part of the energy trapped within the emulsion. Both the active ingredient and the energy released destabilize the pathogen lipid membrane, resulting in cell lysis and death [22].

CONCLUSIONS

The importance of design and development of emulsion nanocarrier systems aimed at controlling and/or improving required bioavailability levels of therapeutic agents cannot be overemphasized. Nanoemulsions are promising as useful dispersions of deformable nanoscale droplets that can have different flow properties and optical properties ranging from opaque to nearly transparent. Moreover, it is very likely that nanoemulsions will play an increasingly important role commercially. Nanoemulsions offer several advantages for the delivery of drugs and are thus receiving increasing attention as drug carriers for improving the delivery of active pharmaceutical ingredients. They are applicable for almost all routes of delivery, and therefore, are promising for different fields, for example, for cosmetics, pharmacy or biotechnology.

REFERENCES

1. *Anton N., Vandamme T. // Intern. J. Pharmac. – 2009. – Vol. 377, №1-2. – P. 142-147.*
2. *Benita S., Levy M.Y. // J. of Pharmac. Sci. – 1993. – Vol. 82, Issue 11. – P. 1069-1079.*
3. *Carlfors J., Blute I., Schmidt V. // J. Disp. Sci. Technol. – 1991. – Vol. 12. – P. 467-482.*
4. *Date A.A., Nagarsenker S. // Int. J. Pharm. – 2008. – Vol. 355. – P. 19-30.*
5. *Devarajan V., Ravichandran V. // Int. J. Comprehensive Pharmacy. – 2011. – Vol. 4 (01). – P. 1-6.*
6. *Gupta P.K., Pandit J.K., Kumar A. et al. // The Pharma Res. – 2010. – Vol. 3. – P. 117-138.*
7. *Israelachvilli J.N., Mitchell D.J., Ninham B.W. // J. Chem. Soc. Faraday Trans II. – 1976. – Vol. 72. – P. 1525-1567.*
8. *Lawrence M.J., Rees G.D. // Adv. Drug Deliv. Rev. – 2000. – Vol. 45. – P. 89-121.*
9. *Mason T.G., Krall A.H., Gang H. et al. Encyclopedia of Emulsion Technology. – Marcel Dekker, New York, 1996. – Vol. 4. – P. 299.*
10. *Mitchell D.J., Ninham B.W. // J. Chem. Soc. Faraday Trans. II. – 1981. – Vol. 77. – P. 601-629.*
11. *Nakajima H. Industrial Applications of Microemulsions. – Taylor & Francis, 1996. – P. 424.*
12. *Pouton C.W. // Int. J. Pharm. – 1985. – Vol. 27. – P. 335-348.*
13. *Ravi T.P.U., Padma T. // Res. in Biotechnol. – 2011 – Vol. 2, №3. – P. 1-13.*
14. *Shafiq S., Shakeel F., Talegaonkar S. et al. // Eur. J. Pharm. Biopharm. – 2007. – Vol. 66. – P. 227-243.*
15. *Shah P., Bhalodia D., Shelat P. // Systematic Rev. in Pharmacy. – 2010. – Vol. 1, №1. – P. 24-32.*
16. *Shaji J., Joshi V. // Ind. J. Pharm. Educ. – 2005. – Vol. 39 (3). – P. 130-135.*
17. *Shinoda K., Lindman B. // Therapeutic Drug Carrier Systems. – 1987. – Vol. 3. – P. 135-149.*
18. *Sing A.J.F., Gracia A., Lachaise J. et al. // Colloids and Surfaces. – 1999. – Vol. 152. – P. 31-39.*
19. *Sintov A.C., Shapiro L. // J. Control. Rel. – 2004. – Vol. 95. – P. 173-83.*
20. *Solans C., Esquena J., Forgiarini A.M. et al. Absorption and Aggregation of Surfactants in Solution. – CRC Press, 2002. – P. 712.*
21. *Tadros T.F., Vincent B. Encyclopedia of Emulsions Technology / Ed. P.Becher. – New York: Dekker, 1983. – Vol. l. – 415 p.*
22. *Tamilvanan S. // Ind. J. Pharm. Educ. – 2004. – Vol. 38 (2). – P. 73-78.*
23. *Tenjarla S.N. // Critical Rev. in Therapeutic Drug Carrier Systems. – 1999. – Vol. 16. – P. 461-521.*

НАНОЕМУЛЬСІЇ ЯК ПЕРСПЕКТИВНІ СИСТЕМИ ДОСТАВКИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Ю.В.Соколов

Ключові слова: *наноемульсії; доставка лікарських засобів; метод приготування; біодоступність*

Наноемульсії є перспективними у фармацевтичній промисловості завдяки вищому значенню біодоступності та збільшенню строку придатності фармацевтичної продукції. Наноемульсії – прозорі, термодинамічно стійкі, ізотропічні рідкі суміші олії, води, сурфактанту і ко-сурфактанту. Вони є емульсіями з середнім розміром частинок від 5 нм до 100 нм. Розмір частинок залежить від складу емульсії. Частинки можуть існувати у формах «олія-в-воді» або «вода-в-олії», в яких ядром частинки є олія чи вода. Наноемульсії дуже поширені в різних галузях, наприклад, у виробництві ліків або харчовій технології. Наноемульсії – перспективний транспортний засіб для лікарських засобів, які є погано розчинними у воді. Здатність наноемульсій розчиняти у великих кількостях гідрофобні речовини, а також захищати речовини від гідролізу та ферментолізу робить їх ідеальними засобами для парентеральної доставки ЛР. Частота і дозування ін'єкцій можуть бути зменшені на протязі всього періоду терапії, т. я.

ці емульсії забезпечують поступове та кероване вивільнення лікарських засобів впродовж тривалого періоду часу. Наноемульсії мають багато переваг; наприклад, збільшення розчинності ліків, відмінна термодинамічна стабільність, легкість виробництва і проникнення в органи та/або тканини, що робить їх важливими системами доставки лікарських засобів. Крім того, відсутність флокуляції, седиментації та розшарування в поєднанні з великою площею поверхні є наявною перевагою у порівнянні з емульсіями з великим розміром частинок. Наноемульсії, що містять фармацевтично активні інгредієнти, можуть бути використані для отримання фармацевтичних препаратів, в яких наноемульсії змішуються в якості активного компоненту з твердим або рідким носієм, придатним для терапевтичного застосування. Суміші можна надати необхідну лікарську форму: розчину, в т. ч. ін'єкційного, інфузійного і для перорального застосування; очних крапель і назальних крапель, що містять різноманітні допоміжні речовини; аерозолей – дозованих чи недозованих, які містять пропеленти і стабілізатори; гідрофільних і гідрофобних гелів і мазей; кремів «о/в» або «в/о»; лосьонів або паст.

НАНОЭМУЛЬСИИ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Ю.В.Соколов

Ключевые слова: *наноэмульсия; доставка лекарственных средств; метод приготовления; биодоступность*

Наноэмульсии перспективны в фармацевтической промышленности благодаря высокой биодоступности и увеличению срока хранения фармацевтической продукции. Наноэмульсии – прозрачные, термодинамически стойкие, изотропические жидкие смеси масла, воды, сурфактанта и ко-сурфактанта. Они являются эмульсиями со средним размером частиц от 5 нм до 100 нм. Размер частиц зависит от состава эмульсии. Частицы могут существовать в форме «масло-в-воде» и «вода-в-масле», в которых ядром частицы являются масло или вода. Наноэмульсии широко распространены в разных отраслях, например, в производстве лекарств или пищевой технологии. Наноэмульсии – перспективное средство для доставки липофильных активных фармацевтических ингредиентов. Способность наноэмульсий растворять в больших количествах гидрофобные вещества, а также защищать вещества от гидролиза и ферментолиза делают их идеальными средствами для парентеральной доставки ЛС. Частота и доза инъекций могут быть уменьшены на протяжении всего периода терапии, т. к. эти эмульсии обеспечивают постепенное и управляемое высвобождение лекарственных средств в течение длительного периода времени. Наноэмульсии имеют ряд преимуществ: увеличение биодоступности препаратов, термодинамическая стабильность, легкость проникновения в органы и/или ткани. Кроме того, отсутствие флоккуляции, седиментации и расслоения в сочетании с большой площадью поверхности являются очевидными преимуществами по сравнению с эмульсиями с большим размером частиц. Наноэмульсии, содержащие фармацевтически активные ингредиенты, могут быть использованы для получения фармацевтических препаратов, в которых наноэмульсии смешиваются в качестве активного компонента с твердым или жидким носителем, подходящим для терапевтического применения. Смеси можно придать необходимую лекарственную форму: раствора, в т. ч. инъекционного, инфузионного и для перорального применения; глазных капель и назальных капель, содержащих различные вспомогательные вещества; аэрозолей – дозируемых и недозируемых, содержащих пропелленты и стабилизаторы; гидрофильных и гидрофобных гелей и мазей; кремов «м/в» или «в/м»; лосьонов или паст.

Recommended by Doctor of Pharmacy, professor O.I.Tikhonov

UDC 615.014.24:615.456.1:615.27:612.394.2

THE DEVELOPMENT OF THE DOSAGE FORM WITH L-CARNITINE FOR CHILDREN

O.M.Bezchasnyuk, T.V.Zborovska, S.M.Kovalenko

National University of Pharmacy

Key words: manufacture of dosage forms for children; L-carnitine; syrup

Treatment of metabolic disorders in children and adults of all ages is the current serious problem. Nowadays much attention is paid to the treatment with drugs based on L-carnitine. The drug for children in the form of a syrup containing L-carnitine has been researched and developed. Drugs with the dosed L-carnitine for children are absent at the modern pharmaceutical market of Ukraine. Suitable dosage forms for children of all ages are liquid forms, including syrups. The drug technology has been developed and tested in the academic research technological laboratory of the National University of Pharmacy for introduction into the pharmaceutical industry of the country. To develop this technology the literature has been analyzed; a number of similar drugs has been identified and their qualitative composition has been studied. The quantitative composition of the drug developed has been determined experimentally. Based on the data of the pharmacological activity of L-carnitine the concentration of the active substance has been selected. The preservatives, modifiers of acid-base properties and flavours have been selected. The sequence of manufacturing operations, which allows creating a quality product, has been determined. A stepwise manufacture of the drug in the flowchart of the technological process has been described. The pharmacotechnological quality characteristics of the medicinal dosage form proposed, namely the drug appearance, pH, relative density and transparency of the resulting solution, have been studied. The results of this work have been included in the pharmaceutical development of the drug.

The treatment of metabolic disorders is one of the serious problems in modern medicine. Hundred years of active research of the metabolic role of L-carnitine pathogenetically justifies its use in various pathological conditions both in adults and children, including newborns [7, 8, 9].

In recent years much attention is paid to the use of L-carnitine in pediatrics. L-carnitine is necessary from the beginning of the child's life. Taking L-carnitine during pregnancy has a positive impact not only on the mother's state, but also on development and the vital activity of the fetus, improving the work of the lungs and the cardiovascular system, as a result, the risk of the sudden infant death syndrome reduces. Newborns differ by deficiency of the energy metabolism. Disorders of the energy metabolism and deficiency of carnitine significantly exacerbate in the case of prematurity, damage of the nervous system, respiratory disorders, cardiovascular disease, anemia and hyperbilirubinemia. L-carnitine penetrates into the organism of an infant with the breast milk or artificial feeding.

The positive action of L-carnitine has been revealed in different spheres of the neuropsychic response due to neurodynamic processes improvement, their activation, switching and regulation; it provides increase of the resistance to physical, intellectual and emotional loads. The most expressed positive effect of the drug is observed with the prolonged use (several months without a break), especially in cases of high exhaustion, psychophysical overload and in gross organic lesions of the nervous system [1, 9-14].

L-carnitine is used in pediatrics in the composition of drugs for adults "Cardonat" and "Trimetabol", in patient information leaflets dosages for children are given, but there are no dosage forms for children. Earlier in the review article we proved the relevance and appropriateness of introduction of a dosage form with L-carnitine for children into medical practice [3, 6].

According to the guidelines of the European Medicines Agency EMEA "Formulations of choice for the pediatric population (EMEA/CHMP/PEG/196810/2005)" and ICH E11 "Clinical Investigation of medicinal products in the pediatric population" these patients are usually in a high-risk group:

- premature infants (aged less than 37 weeks);
- newborns (aged 0–28 days);
- younger children (aged from 1 month to 2 years);
- children of the preschool age (aged from 2 to 5 years).

For these patients mainly drugs that are administered orally (syrups, solutions, drops, suspensions) are used with the concentration of the active ingredient, convenient dosing in proportion to the body weight of the child. It is undesirable to use certain preservatives (benzyl alcohol, salts of benzoic acid, lactic acid, etc.), sweeteners (aspartame, xylene, etc.), some flavouring and colouring agents. After the analysis of the current scientific data the composition of the dosage form for children in the form of the syrup based on L-carnitine has been selected.

The syrup of L-carnitine, 10%, belongs to drugs of the metabolic action with the anabolic effect. It shows neuro-, hepato-and cardio protective effects, improves

Table 1

Functional purpose of components [5]

The name of excipients	Functions in a dosage form	The influence on technological parameters and characteristics of the finished product
Sorbitol	Preservative, sweetener (flavour enhancer)	Introduceed into the composition of a drug as a sweetener and preservative. The coefficient of sweetness in relation to sucrose is about 0.6; thus, for obtaining a sweet taste the use of rather high concentrations of sorbitol (15-20% or higher) is required. It has a marked osmotic effect, reduces the activity of water in solutions, and due to it the environment that is unfavourable for microbial growth creates. The concentration of sorbitol being more than 30-35% is sufficient to obtain stable solutions, the concentration of sorbitol that is less than 10% does not provide the conservative effect
Citric acid (monohydrate)	Modifier of acid-base properties, preservative	Introduced into the formulation as a modifier of acidity and preservative. Introduction of citric acid shifts pH to the acidic medium, and it increases the resistance of the active substance to oxidation, improves taste characteristics, and provides additional preservative effect due to the influence of micro-organisms on the citric acid cycle. It inhibits malate dehydrogenase, isocitrate dehydrogenase, succinate dehydrogenase and other enzymes of bacteria
Food flavouring (lemon, orange, mint)	Flavour	Introduced into the drug for odour correction
Purified water	Solvent	Creates the required concentration of the active ingredient and excipients

transmission of nerve impulses in synapses and axons by increasing neurotransmitters and the lipid metabolism, stimulates the cellular immunity, reduces the symptoms of physical and mental fatigue. It is indicated for use primarily in infants and children up to 2-5 years old with the primary and secondary carnitine-deficiency conditions and it is possible to use in older children.

Taking into account the abovementioned we set a goal to develop the technology of a dosage form for children that contains L-carnitine for further introduction into the pharmaceutical production.

Experimental Part

When developing pediatric drugs the following aspects be must taken into account: the age category of patients treated by the given drug, interaction of the active ingredient with excipients, possible side effects of preservatives, sweeteners, colouring agents and other excipients used in creation of a dosage form for children. The most common dosage forms for children are syrups. They are thick, clear liquids containing one or more active substances dissolved in concentrated aqueous solutions of sucrose or other sugars, and they have a typical taste and odour depending on the composition [2].

To achieve this goal we set the following tasks:

- to determine the qualitative composition of the drug base according to the literary analysis of the existing similar drugs with L-carnitine;
- to select the quantitative content of the drug base;
- to develop the manufacturing technology for the drug;
- to study the pharmacotechnological indicators of the dosage form developed.

L-carnitine is very soluble in water and very hygroscopic. Solubility in water is 2500 mg/ml. Considering the high hygroscopicity the crystalline L-carnitine is used mainly in liquid dosage forms and beverages and practically is not used in solid dosage forms (without coating), BAA (SHP) and dry food products. In neutral and weakly acidic aqueous solutions L-carnitine is stable, but in long storage in the alkaline or oxidized medium it gradually decomposes especially at high temperatures (above 90°C).

L-carnitine is thermostable (at 60°C and 90°C) in a dry state and in solutions.

Excipients containing in the syrup of levocarnitine, 10%, used in its development are described in the European Pharmacopoeia and included in "The list of names of excipients containing in the composition of drugs" approved by the Ministry of Public Health of Ukraine from 19.06.2007, No.339 [4].

The syrup of levocarnitine, 10%, contains excipients having the following functions: preservatives, pH modifiers, sweeteners and flavouring agents (flavours of taste and odour) (Table 1).

Development of the drug – the syrup of levocarnitine, 10%, was conducted using the substance of levocarnitine by NANJING PHARMACEUTICAL FACTORY company from China according to the following stages:

- the study of the compositions of the existing analogues of the drug and physicochemical and technological properties of the drug components;
- the experimental testing of the composition of components and its correction for providing the necessary technological and organoleptic properties.

Several pharmaceutical formulations of excipients in different proportions were composed on the basis of analysis of the component composition of the drugs-analogues described in literature, the results of determination of physicochemical and technological properties of the substance, scientific data about the pharmacological activity of L-carnitine.

The concentration of the active ingredient (10%) was selected on the basis of the available pharmacological data taking into account the ease of dosing for groups of children of diferent age.

Special requirements to drugs for children require minimizing the possible negative effects on the child's

Table 2

The preservative action and organoleptic properties of sorbitol in different concentrations

Concentration	10.0%	20.0%	30.0%	45.0%
Preservative action	*	*	**	***
Taste	+	+	++	+++

Note. Preservative action: * – weak effect; ** – Moderate effect; *** – Pronounced effect. Sweet Taste: + – Unexpressed; ++ – Weakly expressed; +++ – Expressed

Table 3

The content of a flavoring in the dosage form

Concentration	0.02%	0.03%	0.05%	0.075%	0.10%
Odour	+	++	++	+++	++++

Note: + – Weakly expressed; ++ – Distinct, pleasant; +++ – Strongly expressed; ++++ – Strongly expressed (unpleasant)

organism together with preservation of high organoleptic properties. It is known that such preservatives as benzoic acid and its salts increase the risk of hepatitis B in infants, benzyl alcohol is toxic and causes allergic reactions in infants and children under 3 years, the concentration of ethanol in the drug for children under 3 years should not exceed 0.5%. The choice of a sweetener is limited by a possible negative effect due to aspartame, some sugars, etc., or unsatisfactory organoleptic and technological properties (glyciram thaumatin, etc.).

Organoleptic properties were evaluated by selecting the concentration of the main taste in relation to taste of the solution taken from a standard with a bitter-astringent taste (Table 2).

Substances, which structure is the closest to the structure of natural substances, have qualitative organoleptic and technological properties, therefore, sorbitol in combination with citric acid, sorbic acid, some sweeteners approved for use in drugs for newborns (sucralose, neohesperydyn, etc.) and flavourings with the odour of mint, lemon and orange approved for use in food products and drugs have been offered as the substances providing organoleptic and preservative properties.

The concentration of sorbitol of 45% was selected on the basis of available data on the preservative effect of sorbitol at different concentrations taking into account the maximum recommended daily dose of sorbitol.

The concentration of flavours was chosen experimentally. The content of a flavouring (mint, lemon, orange) in the dosage form is given in Table 3.

Table 4

The composition of the medicinal form of levocarnitine syrup, 10%, for children

The name of the component	Amount, g
Levocarnitine	10.000
Sorbitol	45.000
Citric acid	1.000
Flavouring (mint, lemon, and orange)	0.037
Purified water	less than 100.000 ml

Thus, the optimal amount of a flavouring in the dosage form is 0.03%.

Results and Discussion

On the basis of the data concerning the pharmacological activity of levocarnitine the concentration of the active substance has been chosen, and experimentally the concentration of excipients in the dosage form of levocarnitine syrup, 10%, for children has been determined.

Based on the results obtained the composition of the drug has been suggested; it is given in Table 4.

The manufacturing technology of the drug developed (Figure) is acceptable for the enterprises, which produce liquid dosage forms and can be introduced into pharmaceutical manufacture with the purpose of expanding the nomenclature of domestic products.

In the process of our experiment the control of the samples quality was conducted by the pharmacotechno-

Table 5

Pharmacotechnological indicators of quality of levocarnitine syrup, 10%

The name of the component	The requirements of the SPhU	Actual results
Description (visually)	A transparent colourless liquid with a sour-sweet taste and with odour that is typical of the respective flavour (lemon, mint, orange)	A transparent colourless liquid with a sour-sweet taste and with odour that is typical of the respective flavour (lemon, mint, orange)
pH	From 4.5 to 5.2 (SPhU 2.2.3.)	4.81
Relative density	From 1.14 to 1.22 (SPhU 2.2.5. method 1)	1.19
Transparency of the solution	The solution should be transparent (SPhU 2.2.1.)	transparent

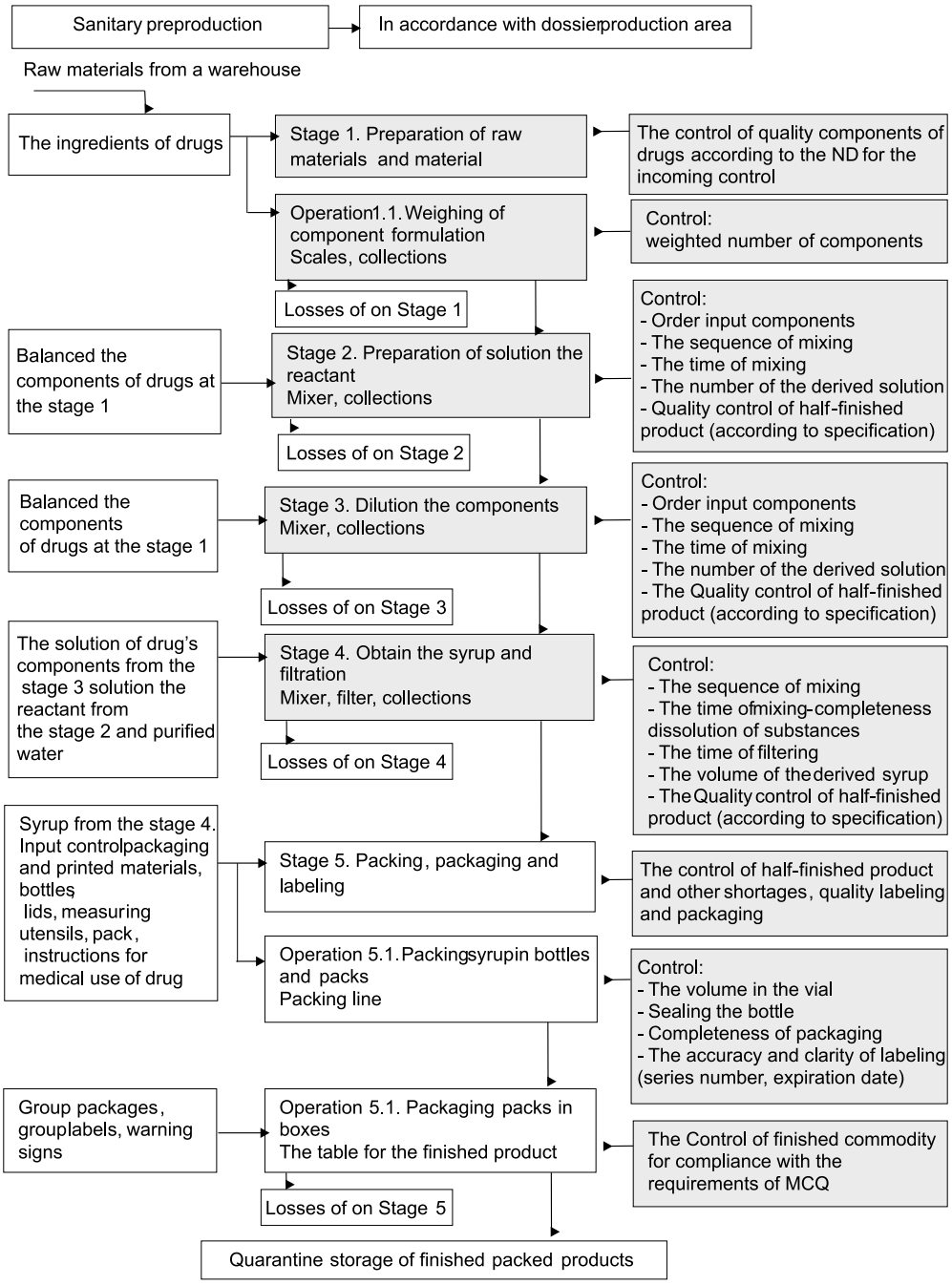

Fig. The technological flowchart of the drug production

Note: Critical stages and critical points in the production process are marked in a grey colour.

logical indicators of the drug developed. They are shown in Table 5.

CONCLUSIONS

1. The literary analysis conducted has proven the expedience of using drugs containing L-carnitine for the treatment of disorders of the energy metabolism in children.

2. The qualitative and quantitative analysis of excipients in the compositions of the available drugs with L-carnitine has been performed. The results of this work have been included in the pharmaceutical development of the drug.

3. In the research technological laboratory at the National University of Pharmacy the technology of a liquid dosage form for children in the form of a syrup has been developed.

4. The pharmacotechnological characteristics of the product developed have been studied. The composition of the drug corresponds to the requirements of the SPhU.

REFERENCES

1. *Брин И.Л. // Вестник педиатр. фармакол. и нутрициол. – 2006. – №2. – С. 32-39.*
2. *Державна фармакопея України / Державне підриємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 556 с.*

3. *Компендіум 2008 – лікарські препарати: в 2-х т. / За ред. В.М.Коваленка, О.П.Вікторова. – К.: Моріон, 2008. – Т. 1. – 1128 с.; Т. 2. – 1126 с.*
4. *Перелік допоміжних речовин, дозволених для застосування у виробництві лікарських засобів, які (лікарські засоби) реєструються в Україні: Наказ МОЗ України від 15.01.2003 р. №8. – К., 2003. – 47 с.*
5. *Чуєшов В.І., Хохлова Л.М., Ляпунова О.О. та ін. Технологія ліків промислового виробництва: Підруч. / За ред. В.І.Чуєшова. – Х.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2003. – 720 с.*
6. *Яковлева Л.В. // Укр. журн. клин. и лабораторной медицины. – 2011. – Т. 6, №2. – С. 17-24.*
7. *Bohmer T., Rynding A., Solberg H. // Clin. Chim. Acta. – 1974. – №57. – P. 55-61.*
8. *Feller A.G., Rudman D. // J. of Nutrition. – 1988. – Vol. 118. – P. 541-547.*
9. *Harmeyer J. // Lohmann Information. – 2002. – №27. – P. 1-8.*
10. *Meier J. D-Carnitin, harmlos? In Carnitin in der Medizin / R.Gitzelmann, K.Baerlocher & B. Steinmann (eds.). – Stuttgart: Schattauer, 1987. – P. 101-104.*
11. *Rebouche C.J., Paulson D.J. // Ann. Rev. Nutr. – 1986. – №6. – P. 41-46.*
12. *Salvioli G., Neri M. // Drugs Exptl. Clin. Res. – 1994. – Vol. 20 (4). – P. 169-176.*
13. *Sinatra S., Sinatra J. L-Carnitine and the Heart. – 1999. – 64 p.*
14. *Witte K.K., Clark A.L. // Heart Fail Rev. – 2006. – №11 (1). – P. 65-74.*

РОЗРОБКА ДИТЯЧОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ З L-КАРНІТИНОМ

О.М.Безчаснюк, Т.В.Зборовська, С.М.Коваленко

Ключові слова: *виробництво дитячих лікарських форм; L-карнітин; сироп*

Лікування метаболічних розладів у дітей різного віку та дорослих є сучасною і складною проблемою сьогодення. Велика увага на сьогодні приділяється лікуванню препаратом на основі L-карнітину. Проведені наукові дослідження з розробки лікарського препарату для дітей у формі сиропу, що містить L-карнітин. На сучасному фармацевтичному ринку України відсутні препарати з дитячими дозуваннями L-карнітину. Прийнятними лікарськими формами для дітей різного віку є рідкі форми, в тому числі сиропи. Нами було розроблено та апробовано в навчально-науковій технологічній лабораторії лікарських форм Національного фармацевтичного університету технологію виробництва препарату для впровадження в фармацевтичну промисловість країни. Для розробки технології були проаналізовані літературні джерела та визначено ряд аналогічних препаратів, досліджено їх якісний склад. Експериментальним шляхом встановлено кількісний склад препарату, що розробляється. На підставі даних про фармакологічну активність L-карнітину підібрана концентрація діючої субстанції. Проведено підбір консервантів, модифікаторів кислотно-лужних властивостей, коригентів запаху та смаку. Також нами було встановлено послідовність технологічних операцій, які дозволяють створити якісний препарат. Постадійне виробництво препарату викладено в блок-схемі технологічного процесу. Вивчені фармакотехнологічні показники якості запропонованої лікарської форми, а саме зовнішній вигляд препарату, pH, відносна щільність та прозорість отриманого розчину. Результати проведеної роботи будо внесено до фармацевтичної розробки препарату.

РАЗРАБОТКА ДЕТСКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ С L-КАРНИТИНОМ

Е.М.Безчаснюк, Т.В.Зборовская, С.Н.Коваленко

Ключевые слова: *производство детских лекарственных форм; L-карнитин; сироп*

Лечение метаболических расстройств у детей разного возраста и у взрослых является тяжелой проблемой современности. Большое внимание сегодня уделяется лечению препаратами на основе L-карнитина. Проведены научные исследования по разработке лекарственного препарата для детей в форме сиропа, содержащего L-карнитин. На современном фармацевтическом рынке Украины отсутствуют препараты с дозировками для детей с L-карнитином. Приемлемыми лекарственными формами для детей разного возраста являются жидкие формы, в том числе сиропы. Нами была разработана и апробирована в учебно-научной технологической лаборатории лекарственных форм Национального фармацевтического университета технология производства препарата для внедрения в фармацевтическую промышленность страны. Для разработки технологии были проанализированы литературные источники и определен ряд аналогичных препаратов, исследован их качественный состав. Экспериментальным путем установлен количественный состав разрабатываемого препарата. На основании данных о фармакологической активности L-карнитина подобрана концентрация действующей субстанции. Проведен подбор консервантов, модификаторов кислотно-щелочных свойств, коригент запаха и вкуса. Также нами была установлена последовательность технологических операций, которые позволяют создать качественный препарат. Постадийное производство препарата изложено в блок-схеме технологического процесса. Изучены фармакотехнологические показатели качества предложенной лекарственной формы, а именно внешний вид препарата, pH, относительная плотность и прозрачность полученного раствора. Результаты проведенной работы были внесены в фармацевтическую разработку препарата.

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

Recommended by Doctor of Pharmacy, professor O.A.Yevtifeyeva

UDC 54.062:615.218.3

DEVELPOMENT AND EVALUATION OF VALIDATION CHARACTERISTICS OF THE QUANTITATIVE DETERMINATION METHOD FOR LORATADINE IN THE SYRUP

A.V.Glushchenko, V.A.Georgiyants, N.Yu.Bevz

National University of Pharmacy

Key words: validation; pharmaceutical analysis; spectrophotometry; loratadine; syrup

The problem of allergic diseases growth is quite urgent in the world: up to 40% of the adult population and 10-12% of children suffer from this disease. According to the data of epidemiologic studies, the most widespread diseases are bronchial asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis. Among avaliable antihistamine drugs loratadine is one of the most common, it is used for elimination of allergic manifestations both in adults and children. Since for adherence to specifications of the technological process when manufacturing medicines it is necessary to have the developed and validated methods for the quality control, we have proposed a new method for quantitative determination of loratadine in the syrup by the spectrophotometric method. When studying the character of loratadine spectra in alcohol, 0.1 M solution of hydrochloric acid and 0.1 M solution of sodium hydroxide it has been found that the best solvent is 0.1 M solution of hydrochloric acid. The assay was performed by the standard method at the wavelength of 278 nm. The effect of excipients of the syrup was removed by their extraction with ether. The validation characteristics of the method (robustness, accuracy and convergence, linearity, precision) have been determined. The evaluation of such validation characteristics obtained as accuracy (0.18% ≤ 1.54%), convergence (1.6% ≤ 3.2%), intermediate precision (0.62% ≤ 4.80%) allows to control the quality of loratadine in other laboratories according to the method recommended.

In recent years the concept of pre-asthma – the state combining a number of pathological signs has been formed. According to the studies they are precoursors of development of the real asthmatic attacks. Among them there are various kinds of allergy (allergic rhinosinusopathy, enteropathy, medicamental dermatitis) and immunological disorders (complement deficiency state, lgE hyperproduction, etc.). In this regard, the medicinal effect on this state is in fact prophylaxis of bronchial asthma.

New antihistamine drugs (H_1-receptor antagonists) are referred to the medicines that are successfully used in the treatment and prevention of seasonal allergic rhinitis, allergic conjunctivitis. Unlike the medicines for treating allergic manifestations used for a long period of time, new medicines do not provide a sedative action, do not possess antiserotonin, anticholinergic and α-blocking properties; and it allows to use them more widely in a certain patient population [8].

Loratadine is one of the representatives of the group of antihistamines of the second generation that block H_1-receptors. Medicines of this group reduce the body's response to histamine, eliminate unstriated muscles spasms and prevent development of the tissue edema induced by histamine, reduce the capillary permeability, decrease the hypotensive action of histamine and allergic reactions. Under the effect of antihistamine drugs the histamine toxicity decreases.

The method of liquid chromatography is widely applied for quantitative determination of loratadine both in the pure form and in the combination with other medicinal substance in dosage forms [6, 9-11]. But, from our point of view, especially when using in industrial manufacture, spectrophotometric method for loratadine determination can be the most suitable and economical.

The aim of the work is to develop the method for spectrophotometric quantitative determination of loratadine in the syrup for the subsequent application in analysis of medicinal forms.

Materials and Methods

Claritin syrup, batch 1ANNA59001, manufactured by Schering-Plough Labo NV, Belgium; the substance of loratadine, batch LRD/0909180, manufactured by Vasudna Pharma Chem Limited were used in the research.

The following analytical equipment was used: a "Thermo scientific Evolution 60S" spectrophotometer, "AXIS" balances. The measuring glassware of class A, excipients (glycerine, polypropylene glycol, sodium benzoate) and reagents meeting the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPhU) were used for the work [1-5].

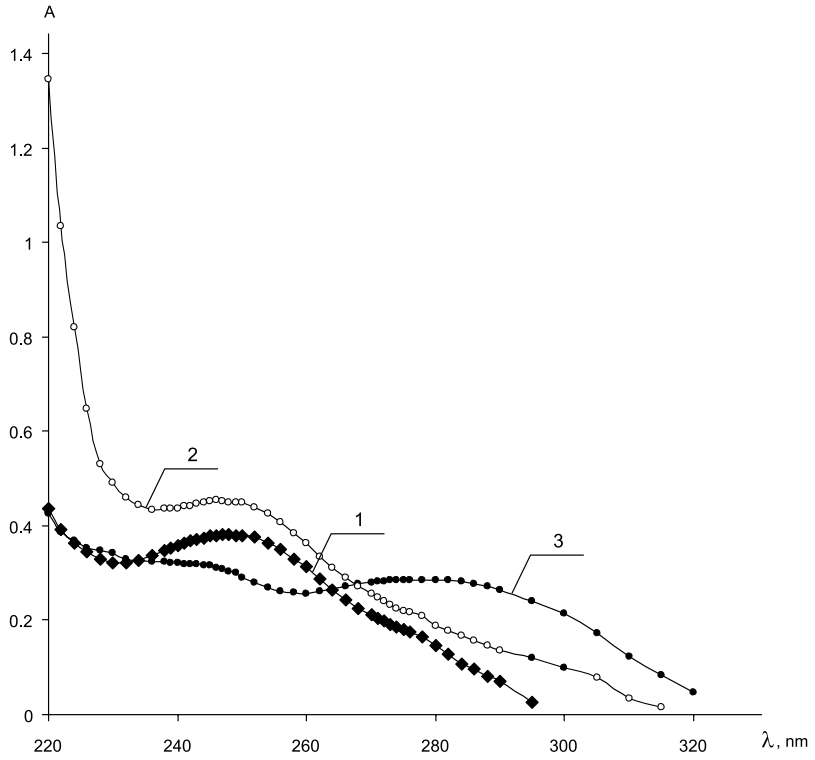

Fig. 1. The UV-spectrum of 0.001% loratadine solution in ethanol (1), in 0.1 *M* solution of sodium hydroxide (2) and in 0.1 M solution of hydrochloric acid (3).

Results and Discussion

To solve the task we recorded UV-spectra of 0.001% loratadine solution in ethanol, 0.1 M solution of hydrochloric acid and 0.1 M solution of sodium hydroxide.

The UV-spectrum of 0.001% loratadine solution in ethanol recorded in the range from 220 nm to 320 nm is given in Fig 1. As it is seen from Fig. 1, the UV-spectrum of alcohol solution has the absorption maximum at the wavelength of 248 nm, which is conditioned by the presence of the aromatic ring in the molecule of the medicine. When changing the solvent to 0.1 M solution of sodium hydroxide the character of the spectrum does not practically change and the maximum is observed at the wavelength of 246 nm. In case of using 0.1 M solution of hydrochloric acid as a solvent one can observe that the character of the spectrum changes and the maximum is observed at the wavelength of more than 278 nm (Fig. 1).

All active substances and excipients of the syrup dissolve in 0.1 M solution of hydrochloric acid. Thus, we were used exactly this solvent. It has been experimentally proven that excipients affect the intensity of the UV-spectrum of loratadine (Fig. 2).

As can be seen from Fig. 2, UV-spectra of the syrup (2) and loratadine (1) completely coincide in the given wavelength range, but the optical density of the solution of the syrup at the wavelength of 278 nm is higher ($A_2 > A_1$) than in the solution of loratadine in the same concentration. To eliminate the impact of excipients on the optical density value they were extracted from the syrup with the organic solvent (Fig. 3).

As the research results show, conformity of the optical absorption of loratadine in 0.1 M solution of hydrochloric acid to Bouguer-Lambert-Beer law is observed in the concentration range of 4.0×10^{-4}-4.0×10^{-3}%, the specific absorption indicator is from 233 to 245.

The method was metrologically standardized on the model mixtures. It has been found that the relative error of an individual determination ±2.22% does not exceed the allowable deviation interval for the active substance in the syrup (±10%). The method developed has been used for quantitative determination of loratadine in the syrup.

The method for determination of loratadine in the syrup:

Place 20.00 ml of the syrup into a 100 ml volumetric flask, dilute with 1 M solution of hydrochloric acid to the volume and mix.

Transfer 10.00 ml of the solution obtained into a separating funnel and extract each 5 ml three times with diethyl ether. Separate the organic layer. Place the aqueous layer into a 100 ml volumetric flask, add 10 ml of 1 M

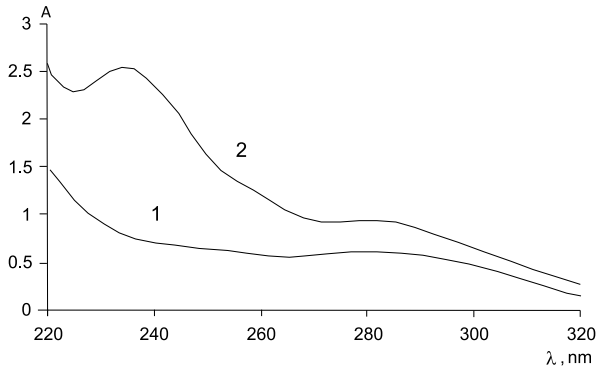

Fig. 2. The UV-spectrum of loratadine in 0.1 *M* solution of hydrochloric acid (1) and the UV-spectrum of the syrup components in 0.1 *M* solution of hydrochloric acid (2).

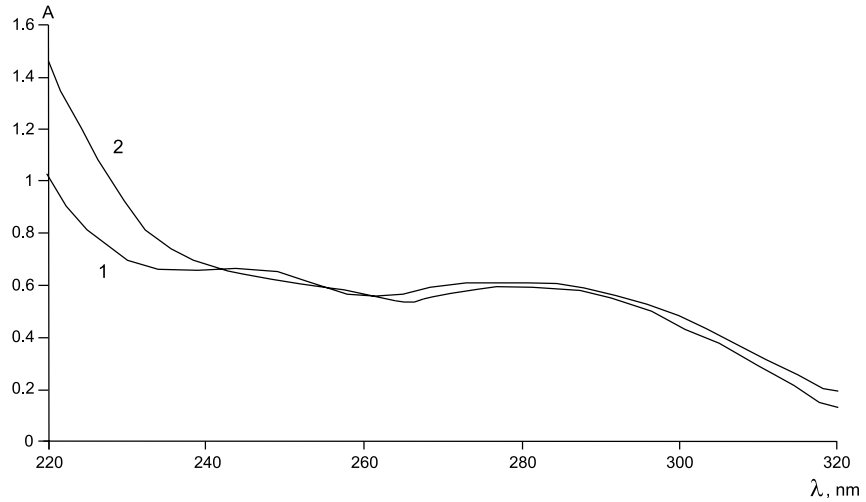

Fig. 3. The UV-spectrum in 0.1 *M* solution of hydrochloric acid: 1 – loratadine and 2 – the syrup components after extraction with ester.

Table 1

Stability of solutions in time

t, min	0	15	30	45	60	Mean	RSD_t%	Δ_t%	maxδ, %
A_o	0.5824	0.5825	0.5822	0.5828	0.5829	0.5826	0.043	0.09	1.54
A	0.5835	0.5836	0.5834	0.5835	0.5838	0.5833	0.084	0.18	

solution of hydrochloric acid and dilute to the volume with purified water.

Measure the optical density of the solution obtained at the wavelength of 278 nm in a cuvette with the layer thickness of 10 mm using 0.1 M solution of hydrochloric acid as a reference solution.

Concomitantly measure the optical density of the reference solution of loratadine.

Reference solution of loratadine. Weigh accurately approximately 0.05 g of loratadine and put into 250 ml volumetric flask, dissolve in 150 ml of 1 M solution of hydrochloric acid, dilute to the volume with the same solvent and mix.

Place 10 ml of the solution obtained into a 100 ml volumetric flask, add 10 ml of 1 M solution of hydrochloric acid and dilute to the volume with purified water.

The calculation of the loratadine content in the syrup was performed in g per 1 ml of the syrup.

Then some validation characteristics of the method were studied; they were evaluated according to the criteria given in the SPhU [1-4].

To determine robustness of the method [7], the effect of placebo on the optical density and stability of solutions over time were studied. For this purpose measure the optical density (A_{blank}) of the blank solution taking not less than three measurements with removing the cuvette. Concomitantly measure the optical density (A_{st}) of the reference solution. It was found: $A_{blank} = 0.00102$; $A_{st} = 0.5822$. The contribution of placebo in the total absorption of the medicine after extraction with ether equals $\delta_{exc} = 100 \times 0.00102/0.5822 = 0.18\%$.

When determining stability of solutions in time (Table 1) it has been found that the content of the test solution and the reference solution does not significantly change for not less than 1 h ($\Delta t \le \max\delta = 1.54\%$).

When studying linearity of the method the reference solution and the test solutions were prepared by the same scheme, actual values X_i were determined by the ratio of the mass of the actual weighted amounts of loratadine substances taken for preparing the given test solution and the reference solution.

Measurement of the optical density for each of 9 test solutions was conducted three times. The ratio of mean values of the optical density for each of 9 test solutions and the mean value of the optical density for the reference solution was calculated, the values $Y_i = (A_i/A_{cT})\times 100$ were obtained. The value $Z = 100\times(Y_i/X_i)$ representing the concentration found (%) to the concentration introduced was also calculated. The results of the calculations are shown in Table 1. The calculations of the linear dependence parameters $Y_i = b \times X_i + a$ were performed by the least square method [2]. The calculated values b=0.9989, s_b=0.01, a=0.31, s_a=0.55, s_r=0.21 (the residual standard deviation) and r=0.9999 (the correlation coefficient) meet the the requirements of the SPhU concerning the linear dependence parameters; the straight line obtained in the normalized coordinates is given in Fig. 4.

The calculations of the detection limit (DL) and the limit of the quantitative determination (LQD) for loratadine were conducted optionally by the following ratios:

$$DL = 3.3 \times s_a / b \approx 3.3 \times s_a,$$
$$LQD = 10 \times s_a / b \approx 10 \times s_a.$$

Based on values s_a and *b:* DL = $3.3 \times 0.55 = 1.82\%$ of the nominal loratadine concentration, LQD = $10 \times 0.55 = 5.51\%$ of the nominal loratadine concentration.

The given values are significantly less than the lower detection limit of concentrations (80%) and, therefore, can not influence on the accuracy of analysis.

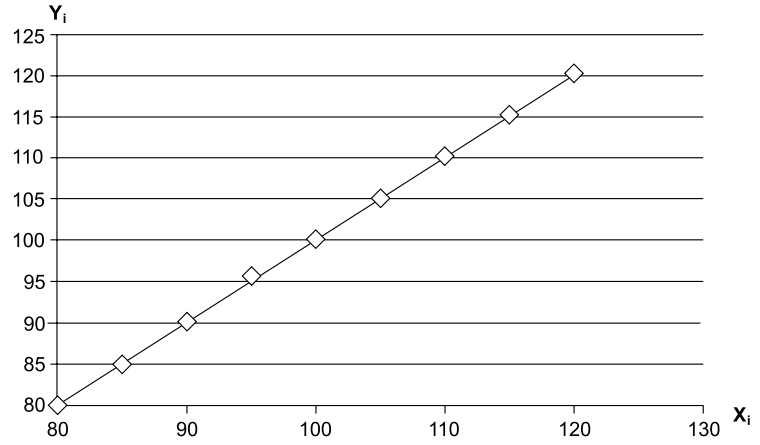

Fig. 4. The plot of linear dependence $Y_i = b \times X_i + a$ in the normalized coordinates.

Table 2

The results of analysis for test solutions and their statistical processing

No. of the test solution	Sample weight, g (m_{st} =0.02074)	Introduced in % to the concentration of the reference solution – Xi_{act} %	Average optical densities (A_i^{st} = 0.5822)	Found in % to the concentration of the reference solution – Y_i%	Found in % to the introduced $Z_i = 100 \times (Y_i / X_i)$ %
1	0.0160	80.00	0.4660	80.07	100.09
2	0.0170	85.00	0.4950	85.05	100.06
3	0.0180	90.00	0.5250	90.21	100.23
4	0.0190	95.00	0.5570	95.70	100.74
5	0.0200	100.00	0.5830	100.17	100.17
6	0.0210	105.00	0.6120	105.15	100.15
7	0.0220	110.00	0.6410	110.14	100.12
8	0.0230	115.00	0.6700	115.12	100.10
9	0.0240	120.00	0.6990	120.10	100.09
Mean, $\bar{Z}$%					100.19
Relative standard deviation, s_z%					0.21
Relative confidence interval $\Delta_{as}\% = t(95\%,8) \cdot s_z = 1.860 \cdot s_z =$					0.39
Critical value for convergence of results $\Delta_{as}\% \leq$					1.60
Systematic error $\delta = \lvert\bar{Z} - 100\rvert$					0.19
Criterion of the systematic error insignificance $\delta \leq \Delta as/(g)\text{^}0,5 = 1.07/3 = 0.36$ if it is not satisfied 1), then $\delta \leq 0.73$					 satisfied satisfied
The overall conclusion of the method:					correct

As Table 2 shows, the method of analysis is characterized by a sufficient convergence and accuracy within the range of concentrations of 80-120%.

It has been experimentally proven that the ratio $\Delta_{intra} = t[95\%,(n \times m - 1)] \times SD_{Z-intra} = 1.76 \times SD_{Z-intra} \leq max\ \Delta_{As}$ is performed 0.62 < 4.8%, i.e. the intermediate precision is confirmed.

To confirm the method's correctness when reproducing it in some other laboratory it is necessary to predict the total uncertainty of the method.

The predicted total uncertainty of the results of the quantitative determination method (0.83%) does not exceed the critical value (3.2%), i.e. the method will give correct results in other laboratories as well.

Thus, by the results obtained the possibility of the quality control of the given medicine in other laboratories according to the method developed has been confirmed.

CONCLUSIONS

1. According to the results of the study of the UV-spectral characteristics of loratadine solution in alcohol, 0.1 M sodium hydroxide solution and 0.1 M hydrochloric acid solution, the method for quantitative determination of loratadine in the syrup has been developed.

2. The validation characteristics (robustness, accuracy, convergence, linearity, precision) of the method developed for spectrophotometric quantitative determination of loratadine in the syrup have been investigated and their evaluation concerning the acceptance criteria has been carried out.

3. It has been found that the method recommended allows to control the quality of loratadine in the syrup in other laboratories.

REFERENCES

1. *Багирова В.Л., Гризодуб А.И., Чибиляев Т.Х. и др. Руководство по валидации методик анализа лекарственных средств / Под ред. Н.В.Юргеля. – М.: Фарм. пром., 2007. – 58 с.*
2. *Гризодуб А.И. // Фармаком. – 2002. – №3. – С. 42-50.*
3. *Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Доп. 1. – Х.: РІРЕГ, 2004. – 494 с.*
4. *Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Доп. 2. – Х.: РІРЕГ, 2008. – 620 с.*
5. *Кейтлин И.М., Мазулин А.В. // Запорож. мед. журн. – 2008. – №6. – С. 48-50.*
6. *British Pharmacopoeia. – London. The Stationary Office. – 2009. – Vol. 1-2. – 10952 p.*
7. *Clarke's analysis of drugs and poisons: in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material / Ed. A.C.Moffat, M.D.Osselton, B.Widdop, J.Watts. – London: Pharmaceutical Press, 2011. – 4-th ed. – 2473 p.*
8. *Cuvill A., Mullol J., Bartra J. et al. // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. – 2006. – Vol. 16 (1). – P. 3-12.*
9. *European Pharmacopoeia. – 6-th ed., 2007.*
10. *Fatatry H.M., Hammad S., Mabrouk M.M., Wahbi A.A. // J. Pharm. Biomed. Anal. – 2003. – Vol. 33, №4. – P. 597-604.*
11. *United States Pharmacopoeia 32-NF 27, 2009.*

РОЗРОБКА ТА ОЦІНКА ВАЛІДАЦІЙНИХ ХАРАКТЕРИСТИК МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ЛОРАТАДИНУ У СИРОПІ

Г.В.Глущенко, В.А.Георгіянц, Н.Ю.Бевз

Ключові слова: *валідація; фармацевтичний аналіз; метод спектрофотометрії; лоратадин; сироп*

Проблема зростання кількості алергічних захворювань дуже актуальна у світі: до 40% дорослого населення і 10-12% дітей страждають на алергію. Згідно з даними епідеміологічних досліджень найбільш поширеними захворюваннями є бронхіальна астма, алергічний риніт і атопічний дерматит. Серед існуючого арсеналу антигістамінних препаратів одним з найбільш поширених є лоратадин, який усуває алергічні прояви як у дорослих, так і у дітей. Оскільки для дотримання умов технологічного процесу під час виробництва лікарських препаратів необхідно мати розроблені і валідовані методики контролю їх якості, ми запропонували нову методику кількісного визначення лоратадину в сиропі спектрофотометричним методом. При вивченні характеру спектрів лоратадину у спирті, 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої та 0,1 М розчині гідроксиду натрію встановлено, що як розчинник краще використовувати 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої. Визначення проводили методом стандарту при довжині хвилі 278 нм. Вплив допоміжних речовин у сиропі усували екстрагуванням ефіром. Визначені валідаційні характеристики (робасність, правильність, точність, лінійність, відтворюваність) методики. Оцінка отриманих валідаційних характеристик: правильність (0.18% ≤ 1.54%), точність (1.6% ≤ 3.2%), внутрішньолабораторна прецизійність (0.62% ≤ 4.80%) дозволяють контролювати якість лікарського засобу в умовах інших лабораторій за рекомендованою методикою.

РАЗРАБОТКА И ОЦЕНКА ВАЛИДАЦИОННЫХ ХАРАКТЕРИСТИК МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛОРАТАДИНА В СИРОПЕ

А.В.Глущенко, В.А.Георгиянц, Н.Ю.Бевз

Ключевые слова: *валидация; фармацевтический анализ; метод спектрофотометрии; лоратадин; сироп*

Проблема роста числа аллергических заболеваний очень актуальна в мире: до 40% взрослого населения и 10-12% детей страдают аллергией. Согласно данным эпидемиологических исследований наиболее распространенными заболеваниями является бронхиальная астма, аллергический ринит и атопический дерматит. Среди существующего арсенала антигистаминных препаратов одним из наиболее распространенных является лоратадин, который устраняет аллергические проявления как у взрослых, так и у детей. Поскольку для соблюдения условий технологического процесса при производстве лекарственных препаратов необходимо иметь разработанные и валидированные методики контроля их качества, нами предложена новая методика количественного определения лоратадина в сиропе спектрофотометрическим методом. При изучении характера спектров лоратадина в спирте, 0,1 М растворе кислоты хлористоводородной и 0,1 М растворе гидроксида натрия установлено, что в качестве растворителя лучше использовать 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной. Определение проводили методом стандарта при длине волны 278 нм. Влияние вспомогательных веществ в сиропе устраняли экстрагированием эфиром. Определены валидационные характеристики (робастность, правильность, точность, линейность, воспроизводимость) методики. Оценка полученных валидационных характеристик: правильность (0.18% ≤ 1.54%), точность (1.6% ≤ 3.2%), внутрилабораторная прецизионность (0.62% ≤ 4.80%) позволяют по рекомендованной методике контролировать качество лекарственного средства в условиях других лабораторий.

Рекомендована д.х.н., професором М.Є.Блажеєвським

УДК 615.322:582.949.1

ДОСЛІДЖЕННЯ МІНЕРАЛЬНОГО СКЛАДУ ЛИСТЯ, СУЦВІТЬ ТА СТЕБЕЛ ВІТЕКСУ СВЯЩЕННОГО (*VITEX AGNUS-CASTUS* L.) ТА ВІТЕКСУ КОНОПЛЕПОДІБНОГО (*VITEX CANNABIFOLIA* SIEB.)

О.О.Цуркан, О.В.Ющишена, І.В.Ніженковська, О.А.Корабльова

ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України»
Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця
Національний ботанічний сад ім. М.М.Гришка НАН України

Ключові слова: Vitex agnus-castus L.; Vitex cannabifolia Sieb.; мікроелементи; макроелементи; емісійна спектроскопія

THE STUDY OF THE MINERAL CONTENT OF LEAVES, STEMS AND INFLORESCENCES OF CHASTE-TREE (*VITEX AGNUS-CASTUS* L.) AND CHINESE CHASTE-TREE (*VITEX CANNABIFOLIA* SIEB.)

O.Tsurkan, O.Yushchishena, I.Nizhenkovska, O.Korablova

Key words: Vitex agnus-castus L.; Vitex cannabifolia Sieb.; microelements; macroelements; emission spectroscopy

Six macro- and thirteen microelements have been qualitatively and quantitatively determined by the emission spectroscopy method in leaves, stems and inflorescences of Vitex agnus-castus L. and Vitex cannabifolia Sieb. It has been found that silicon, iron, aluminium and zinc are mostly cumulated in V. agni-casti leaves, while V. cannabifoliae leaves obviously collect iron. It has been also determined that nickel is mostly cumulated in V. cannabifoliae inflorescences. The minor amounts of cadmium and mercury have been found in all samples under research, their concentration was lower than the maximum permissible concentration for the plant raw material and food products. Among technogenic elements zinc and mercury have been revealed, their amount is safe for human. Slight amounts of strontium have been found in all samples. In all samples the content of inorganic elements, except Cu, was below the maximum permissible concentration for food products and the plant raw material (if there are any). The copper content was higher than the maximum permissible concentration in all samples and was 1.0-2.3 mg/100 g with the maximum permissible concentration of 0.5 mg/100 g. Thus, further investigation of this mineral content in drugs based on the plants studied and development of the appropriate normative documents for the medicinal plants mineral content are of current interest. It has been also found that V. agni-casti leaves can selectively cumulate silicon, iron and zinc, and V. cannabifoliae leaves can cumulate iron. The content of the rest elements was approximately the same in all specimens. The total number of the minerals investigated was the highest in stems of both plants. The variation coefficient was in the range of 8.3-12.9%.

Мінерали мають велике значення для нормальної життєдіяльності живих організмів, тому недостатнє надходження з їжею деяких з них є ключовою ланкою патогенезу багатьох хвороб. Також слід враховувати, що надлишкове надходження навіть життєво необхідних мінералів до організму може призводити до важких отруєнь [6, 7, 10]. Саме тому контроль кількісного та якісного вмісту мінералів у лікарській рослинній сировині є важливою складовою фармакогностичного вивчення рослин і стандартизації сировини на їхній основі. Перевага рослинної та тваринної сировини мінералів полягає у кращій їх засвоюваності людським організмом [6]. Про елементний склад таких перспективних лікарських рослин, як вітекс священний (*Vitex agnus-castus* L.) та вітекс коноплеподібний (*Vitex cannabifolia* Sieb.) у доступній літературі відомостей не виявлено.

Метою роботи було дослідження мінерального складу суцвіть, листя та стебел вітексу коноплеподібного та вітексу священного і оцінка якості сировини за вмістом елементів-біофілів (Mn, Zn, Cu) та важких металів (Pb, Cd, Hg, Ni).

Матеріали та методи

Об'єктами вивчення були суцвіття, листя та стебла вітексу священного та вітексу коноплеподібного, заготовлені у фазу цвітіння в липні 2012 року на території Національного ботанічного саду ім. М.М.Гришка НАН України (м. Київ).

Дослідження якісного складу та кількісного вмісту елементів проводили на базі ДНУ НТК «Інститут монокристалів» НАН України (м. Харків) у відділі аналітичної хімії функціональних матеріалів та об'єктів навколишнього середовища (в.о. генерального директора – О.В.Шишкін) методом емісійної спектрографії, взявши за основу методики [1, 11].

Пробопідготовка. Точну наважку висушеної подрібненої сировини змочували кислотою сульфатною розведеною, висушували у сушильній шафі при

Таблиця

Залежність кількісного вмісту мікро- та макроелементів від виду сировини

Елемент	Вміст елемента, мг/100 г					
	суцвіття ВС	листя ВС	стебла ВС	суцвіття ВК	листя ВК	стебла ВК
Макроелементи						
K	1350	1325	2010	1240	1075	1150
Ca	540	850	670	620	515	550
Mg	160	185	200	185	170	185
Si	160	425	165	60	170	185
P	92	90	115	43	85	100
Na	80	80	67	62	43	46
Мікроелементи та ультрамікроелементи						
Fe	8	37	7	6	30	2
Al	8,1	53	6,7	6,2	12,9	13,8
Zn	5,4	10,6	3,3	6,0	4,3	4,6
Sr	4,3	5,3	5,3	5,0	4,3	6,9
Mn	2,1	2,7	2,7	2,5	2,1	2,3
Cu	1,3	1,3	2,3	1,5	1,0	1,1
Ni	0,054	<0,03	0,067	0,12	0,043	0,046
Pb	<0,03	<0,03	<0,03	<0,03	<0,03	<0,03
Mo	<0,03	<0,03	<0,03	<0,03	<0,03	<0,03
Co	<0,03	<0,03	<0,03	<0,03	<0,03	<0,03
Cd	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
As	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Hg	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01

Примітка: ВС – вітекс священний, ВК – вітекс коноплеподібний.

температурі 100°С, потім нагрівали на електричній плитці до видалення залишків кислоти і обвуглення сировини. Охолоджений тигель поступово нагрівали у муфельній печі до 500°С та прожарювали зразки сировини протягом 1 год. Тигель охолоджували і зважували.

Аналіз елементного складу. Атомізацію проб здійснювали у повітряно-ацетиленовому полум'ї з кратерів графітових електродів у розряді дуги перемінного струму (джерело збудження спектрів типу ЕСМ-28) за сили струму 16 А і часу експозиції 60 с. Для одержання і реєстрації використовували спектрограф ДФС-8 з дифракційними решітками 600 штр/мм і трилінзовою системою висвітлення щілини. Вимір інтенсивностей ліній у спектрах аналізованих проб і градуйованих зразків проводили за допомогою мікрофотометра МФ-1. Спектри фотографували в проміжку довжин хвиль 230-330 нм.

Для розрахунку кількісного вмісту елементів будували калібрувальні графіки на основі вимірів інтенсивності ліній у спектрах робочих зразків.

Результати та їх обговорення

Результати визначення елементного складу листя, стебел та суцвіть вітексу священного та вітексу коноплеподібного наведені у таблиці. Значення коефіцієнтів варіації за результатами не менше трьох вимірювань складали 8,3-12,9%, що свідчить про однорідність отриманих значень.

Загалом із досліджуваних макроелементів у сировині переважає калій, серед мікроелементів – залізо і марганець.

Встановлено, що переважно у листі вітексу священного кумулюються кремній, залізо, алюміній і цинк, вітексу коноплеподібного – залізо. Характерне для останнього нагромадження (у 5-15 разів вищі концентрації) у листі обох видів очевидно пов'язане з наявністю заліза у складі ферментів, які беруть участь у процесі фотосинтезу. Вміст решти елементів відрізнявся у різних видах сировини не більш як у 2 рази.

У сировині вітексів знайдені помірні кількості заліза та цинку (до 37 та 10,6 мг/100 г відповідно). Залізо та цинк – життєво необхідні біомікроелементи [9, 10]. Добова потреба для дорослої людини в залізі складає 15-20 мг, в цинку – до 15 мг, враховуючи те, що він засвоюється на 15% [2].

У суцвіттях вітексу коноплеподібного вміст нікелю сягає 0,12 мг/100 г, проте він всмоктується в організмі лише у кількості 3-10% [4], а його токсичність, як і інших металів, залежить від шляху надходження. В усіх інших зразках концентрація нікелю не перевищувала 0,067 мг/100 г.

Кадмій до біомікроелементів не належить і з усіх важких металів він є одним з найнебезпечніших у зв'язку з його великим поширенням і застосуванням. При надходженні з харчовими продуктами засвоюється лише 6-8% [2, 4]. Нами у всіх досліджуваних

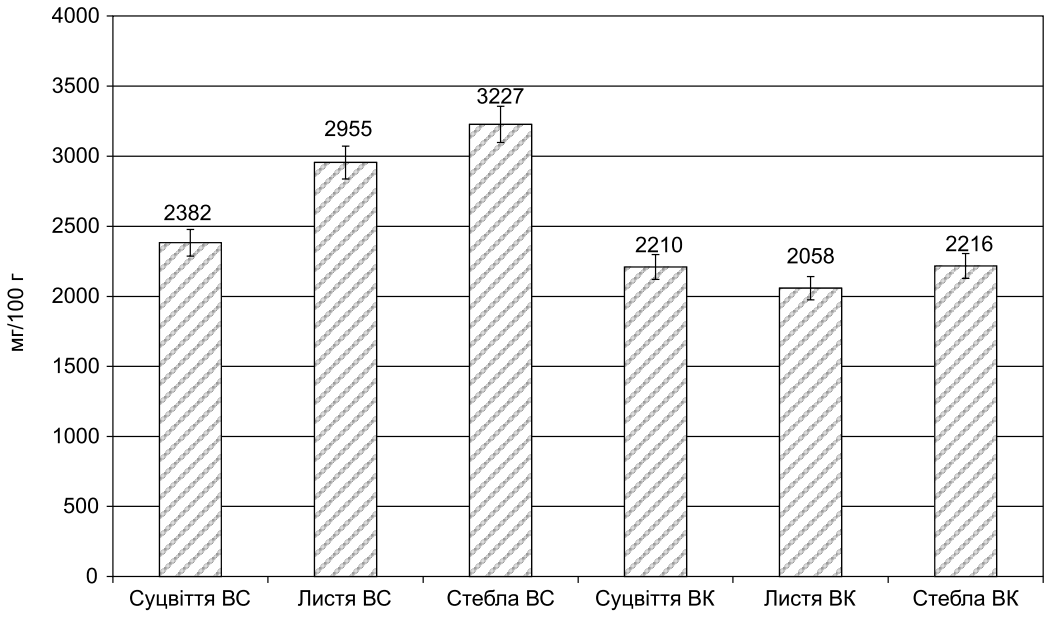

Рис. Залежність сумарного вмісту мікро- та макроелементів від виду сировини.

зразках виявлені сліди кадмію, вміст якого у 30 разів менший за гранично допустиму концентрацію для рослинної сировини та харчових продуктів (ГДК).

Рівень ртуті, яка не є біомікроелементом і в цілому негативно впливає на організм, у добовому раціоні людини не перевищує 25 мкг [2]. Знайдені нами концентрації ртуті менші за ГДК, яка складає 0,1 мг/кг сировини.

У всіх зразках виявлені помірні кількості стронцію, але це не викликає занепокоєння, адже природний (нерадіоактивний) стронцій з їжею засвоюється лише на 5% [2] і викликає захворювання опорно-рухової системи переважно при недостатності кальцію, селену, вітаміну D [8].

Серед техногенних елементів цинк та свинець накопичувались у межах вимог ГДК для сировини та харчових продуктів [3]. Вміст міді сягав 2,3 мг/100 г при ГДК 0,5 мг/100 г. Добова потреба для дорослої людини у міді складає 35-40 мкг/кг маси тіла і зазвичай її вміст у харчових продуктах складає до 0,1 мг/100 г. Варто зауважити, що підвищений вміст міді призводить до окиснення та зниження фізіологічної активності жирів та аскорбінової кислоти [2], які в достатніх кількостях містяться у досліджуваній сировині. Однак слід враховувати, що при виготовленні лікарських препаратів з лікарської сировини важкі метали екстрагуються частково [1], крім того, санітарно-епідеміологічних норм вмісту елементів у лікарській рослинній сировині в Україні не існує і досі. Вищесказане спонукає до подальшого дослідження вмісту важких металів у готових лікарських формах із вказаної сировини.

Найвищий сумарний вміст мінералів характерний для стебел, що опосередковано свідчить про переважне засвоєння рослинами елементів з ґрунту, а не через листя, проте ця залежність не стосується перерозподілу в рослині деяких мікроелементів (Zn, Fe, Al), які можуть накопичуватись у листі. Загалом сировина вітексу священного багатша на мінерали за рахунок більшого вмісту макроелементів калію та кальцію (рис.).

ВИСНОВКИ

1. За допомогою емісійної спектрографії визначено вміст 6 макро- та 13 мікроелементів у різних видах сировини вітексу священного та вітексу конопleподібного.

2. Встановлено, що у вітексу священного кремній, залізо, цинк та алюміній кумулюються переважно у листі, стебла та листя вітексу конопleподібного накопичують алюміній.

3. Вміст міді у всіх зразках перевищував ГДК для харчових продуктів та рослинної сировини, тому актуальними є подальші дослідження вмісту зазначеного елемента у готових лікарських формах з вітексу священного і вітексу конопleподібного.

4. Оскільки елементний хімічний склад рослин досліджуваної місцевості можна розглядати як відображення біогеохімічної ситуації регіону, екологічний стан території Національного ботанічного саду стосовно досліджуваних елементів можна вважати задовільним.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Кисличенко В.С., Адель Ахмад Халіль Абуюсеф, Криворучко О.В., Король В.В. // Фізіологічно активні речовини. – 2002. – №1. – С. 64-70.*
2. *Мызина С.Д. Биологическая роль химических елементов. – Новосибирск: НГУ, 2004. – 70 с.*
3. *СанПиН 2.3.2.560-96. Продовольственное сырье и пищевые продукты. Гигиенические требования к качеству и безопасности продовольственного сырья и пищевых продуктов. – М.: Гос. сист. сан.-эпид. норм., 1997. – 270 с.*

4. *Скальная М.Г., Нотова С.В. Макро- и микроэлементы в питании современного человека: эколого-физиологические и социальные аспекты. – М., 2005. – 310 с.*
5. *Fijalek Z., Fijalek Z., Soltyk K. et al. // Die Pharmazie – An Intern. J. of Pharmac. Sci. – 2002. – Vol. 58. – P. 480-482.*
6. *Handbook of Nutritionally Essential Mineral Elements / Ed. B.L.O'Dell, R.A.Sunde. – New York: Marcel Dekker, 1997. – 692 p.*
7. *Kuryl T., Debski B., Martinik K. // Central Eur. J. of Public Health. – 2008. – Vol. 16 (4). – P. 205-208.*
8. *Safyan N., Naderidarbaghshahi M.R., Bahari B. // Intern. Res. J. of Applied and Basic Sci. – 2012. – Vol. 3. – P. 2780-2784.*
9. *Szentmihályia K., Maya Z., Kocsisb I. et al. // Eur. Chem. Bull. – 2012. – Vol. 1(8). – P. 307-310.*
10. *Terpilowska S., Siwicki A. // Central Eur. J. of Immunol. – 2011. – Vol. 36(4). – P. 303-307.*
11. *Yang F., Lin H., Ding R. // J. of Med. Plant Res. – 2013. – Vol. 7(47). – P. 3432-3437.*

ДОСЛІДЖЕННЯ МІНЕРАЛЬНОГО СКЛАДУ ЛИСТЯ, СУЦВІТЬ ТА СТЕБЕЛ ВІТЕКСУ СВЯЩЕННОГО (*VITEX AGNUS-CASTUS* L.) ТА ВІТЕКСУ КОНОПЛЕПОДІБНОГО (*VITEX CANNABIFOLIA* SIEB.)

О.О.Цуркан, О.В.Ющишена, І.В.Ніженковська, О.А.Корабльова

Ключові слова: *Vitex agnus-castus L.; Vitex cannabifolia Sieb.; мікроелементи; макроелементи; емісійна спектроскопія*

Шість макро- та тринадцять мікроелементів були якісно та кількісно визначені у листі, стеблах та суцвіттях вітексу священного (Vitex agnus-castus L.) та вітексу коноплеподібного (Vitex cannabifolia Sieb.) методом емісійної спектроскопії. Встановлено, що кремній, залізо, алюміній і цинк кумулюються переважно у листі вітексу священного, залізо – у листі вітексу коноплеподібного. Виявлено, що нікель переважно накопичується у суцвіттях вітексу коноплеподібного. У всіх досліджуваних зразках виявлені сліди кадмію та ртуті, концентрації котрих менші, ніж гранично допустима концентрація (ГДК) для рослинної сировини та харчових продуктів. Серед техногенних елементів виявлені цинк та свинець, що накопичуються у безпечних для людини кількостях. У всіх зразках виявлені помірні кількості стронцію. Вміст більшості досліджених елементів не перевищував ГДК для рослинної сировини та харчових продуктів (у разі наявності), за виключенням міді. Вміст міді складав 1,0-2,3 мг/100 г при значенні ГДК 0,5 мг/100 г. Тому актуальними є подальші дослідження концентрації міді у готових лікарських формах на основі досліджуваної сировини та розробка нормативної документації на вміст мінералів у рослинній лікарській сировині. Відмінностями серед різних видів сировини є те, що листя вітексу священного здатне вибірково накопичувати кремній, залізо і цинк, а листя вітексу коноплеподібного – лише залізо. Концентрації інших досліджуваних елементів суттєво не відрізнялись у різних видах сировини. Найвищий сумарний вміст мікро- та макроелементів спостерігався у стеблах обох видів. Коефіцієнт варіації складав 8,3-12,9%.

ИССЛЕДОВАНИЕ МИНЕРАЛЬНОГО СОСТАВА ЛИСТЬЕВ, СОЦВЕТИЙ И СТЕБЛЕЙ ВИТЕКСА СВЯЩЕННОГО (*VITEX AGNUS-CASTUS* L.) И ВИТЕКСА КОНОПЛЕВИДНОГО (*VITEX CANNABIFOLIA* SIEB.)

А.А.Цуркан, О.В.Ющишена, И.В.Ниженковская, О.А.Кораблева

Ключевые слова: *Vitex agnus-castus L.; Vitex cannabifolia Sieb.; микроэлементы; макроэлементы; эмиссионная спектроскопия*

Шесть макро- и тринадцать микроэлементов были качественно и количественно исследованы в листьях, стеблях и соцветиях витекса священного (Vitex agnus-castus L.) и витекса коноплевидного (Vitex cannabifolia Sieb.) методом эмиссионной спектроскопии. Установлено, что кремний, железо, алюминий и цинк кумулируются преимущественно в листьях витекса священного, железо – в листьях витекса коноплевидного. Обнаружено, что никель преимущественно накапливается в соцветиях витекса коноплевидного. Во всех исследованных образцах обнаружены следы кадмия, ртути, концентрации которых меньше предельно допустимой концентрации (ПДК) для растительного сырья и пищевых продуктов. Из техногенных элементов обнаружены цинк и свинец в безопасном для человека количестве. Во всех образцах найдено небольшое количество стронция. Содержание большинства элементов не превышало ПДК для растительного сырья и пищевых продуктов (если таковые имелись), за исключением Cu. Содержание меди во всех образцах превышало норму и составляло 1,0-2,3 мг/100 г при значении ПДК 0,5 мг/100 г. В этой связи актуальными являются дальнейшие исследования концентрации этого минерала в препаратах на основе изучаемых растений и разработка нормативной документации на содержание минеральных веществ в растительном лекарственном сырье. Также было установлено, что листья витекса священного обладают способностью избирательно накапливать Si, Fe и Zn, а листья витекса коноплевидного – кумулировать Fe. Содержание остальных элементов в разных видах сырья существенно не отличалось. Суммарное количество макро- и микроэлементов было наибольшим в стеблях обоих видов. Коэффициент вариации находился в пределах 8,3-12,9%.

Recommended by Doctor of Pharmacy, professor A.G.Serbin

UDC 582.736.3:547.587.51=111

THE STUDY OF FREE COUMARINS IN THE PLANT RAW MATERIAL OF *MEDICAGO FALCATA L. SUBSP. ROMANICA (PRODAN) O. SCHWARZ & KLINK*

O.V.Grechana

Zaporizhzhia State Medical University

Key words: Medicago falcata L. subsp. romanica (Prodan) O. Schwarz & Klink; pharmacognostic research; coumarins

The article presents the data of the pharmacognostic research of the plant raw material from the overground parts of Medicago falcata L. subsp. romanica (Prodan) O. Schwarz & Klink. The aim of our work was to determine the composition and the quantitative content of the components from the true coumarins class revealing the anticoagulation effect. The plant raw material was collected in the period of active vegetation. It was dried in a draught at the temperatures up to 40°C. For the first time gas-liquid chromatography with mass spectrometric detection of the raw material extract has been performed. The components have been identified by the library of mass spectra NIST 05 and WILEY 2007 together with the programmes for identifying AMDIS and NIST. The internal standard method has been used for quantitative calculations. The data obtained have shown the presence of 66 compounds, and 38 of them have been identified and quantitatively characterized. The extract from the raw material of Medicago falcata L. subsp. romanica (Prodan) O.Schwarz & Klink contains a number of biologically active substances in the native form – fatty acid and primary products of biosynthesis. Dihydrocoumarin and coumarin in the corresponding amounts have been identified from compounds of the true coumarin class in the overground parts of alfalfa (M. falcata L. subsp. romanica).

Medicago L. genus has 100 types of the world flora, 24 of them are wide spread on the territory of Ukraine. These plants were distributed from the natural habitat in South West Asia to many countries due to the armies of conquerors. Persians brought them to Greece in 480 B.C. as a feed for horses; Saracens – to Spain in the 8-th century. Alfalfa came to Mexico and South America with Spaniards, and from there to Texas and California in the 19-th century. Now alfalfa is planted all over the world [1, 3, 8].

The places of its wide distribution are Europe, Caucasus, Middle Asia, Siberia, the south of Far East, Mongolia, China, the Korean peninsula, Himalayas, North America. Plants prefer steppe, forest zones on dry meadows, open slopes, in steppes, on the forest skirts, banks of the rivers, in crops [1, 2, 10].

Medicago falcataL. subsp. romanica (Prodan) O. Schwarz & Klink is a perennial plant with straight standing, ascended or outstretched, branchy stems, which are downy-appressed, almost naked beneath. Leaves in a number of 3 are ranging from obovate to linear and toothed in the upper side; they are downy-naked or scattered on to pand downy-appressed from below. Flowers are yellow, in rather heavy clusters. The calyx is appressed-pilosed, serrations are linear-sabulate. The flag is elliptic, rounded on the top. Beans are flatly compressed, falcate-bent or straight, more or less downy, sometimes almost naked, polyspermous [4, 9].

Alfalfa is a well known agricultural plant. Some of its sorts are grown as vegetables and used in food, for example as salads. The green mass of alfalfa is a good feed for cattle and "green fertilizer", its flowers are remarkable honey plants [6, 7, 8, 10].

In the German ethnoscience the aqueous infusion of alfalfa is used in diabetes mellitus and dysfunctions of the thyroid [5, 11]. It has a diuretic, antibacterial, general tonic action, assists renewal of the cartilaginous tissue of joints of the backbone [9, 10].

It is necessary to underline that there is no profound pharmacognostic analysis of plants – representatives of this Ukrainian flora type concerning the content of many biologically active substances, their accumulation, interaction with each other and with the environment.

The aim of this work is the pharmacognostic study of the composition and the quantitative content of free coumarins in the overground parts of the raw material of the representative of *Medicago L.* genus – *Medicago falcate L. subsp. romanica* (Prodan) O. Schwarz & Klink.

Materials and Methods

The plant material (grass) was collected in the period of active flowering (May – June) in the suburb of Zaporizhzhya (the urban-type settlement Primorske). It was dried in a draught under the cover.

The research was conducted with the help of an Agilent Technologies 6890 chromatograph with a mass-spectrometer detector. The carrier gas was helium. The capillary chromatographic column with the internal diameter of 0.25 mm and the length of 30 m was used. To identify the components the library of mass spectra NIST 05 and WILEY 2007 together with the programmes for identifying AMDIS and NIST were used.

Table

The component composition of the raw material of *Medicago falcate L. subsp. romanica* (Prodan) *O. Schwarz & Klink.* collected in the urban-type settlement Primorske, Zaporizhzhya region (May-June) 2010-2013

No.	Component	Amount (mg %)	No.	Component	Amount (%)
1	Hexanoic acid	0.18	20	Loliolide [5, 6, 7, 7 a tetrahydro-6-oxy-4,4,7a trimethyl 2 (4H) benzofuranon]	0.28
2	Benzylalcohol	0.05	21	Phytol	3.74
3	Nonanal	0.06	22	Oleinic acid	0.15
4	2 phenoxyethanol (admixture)	0.34	23	Stearinic acid	0.17
5	Tetradecane	0.19	24	Linolic acid	2.23
6	Imidol 2,5 dione	0.28	25	Linolenic acid	1.16
7	Pentadecane	0.15	26	Pentacosane	0.35
8	Dihydrocoumarin	2.17	27	Heptacosane	0.89
9	Dodecanoic acid	0.04	28	Phthalate	0.34
10	Isopropyl laurate (admixture)	0.05	29	Octacosane	0.26
11	Coumarin	17.77	30	Nonacosane	7.53
12	Dihydroactinidilide	0.40	31	Eicosanol	20.37
13	Octadecane	0.10	32	Hentriacontane	1.82
14	*Cis*-neophytadiene	3.04	33	Campesterol	0.51
15	*Cis-*, *trans*-neophytadiene	0.48	34	Stigmasterol	1.04
16	*Trans*-neophytadiene	0.78	35	γ-sitosterol	4.17
17	Hexahydrofarnesylacetone	0.62	36	β-amyrin	0.19
18	Pentadecanoic acid	0.26	37	Lupeol	0.27
19	Palmitic acid	3.37	38	α-amyrin	0.21

For quantitative calculations the method of the internal standard was used.

The content of the components was calculated by the formula:

$$C = K_1 \cdot K_2,$$

where: $K_1 = S_1 / S_2$ (S_1 is the peak area of the substance investigated; S_2 is the peak area of the standard);
$K_2 = 50 / M$ (50 is the mass of the internal standard (mcg) introduced to the sample; m is the weight of the sample (g)).

Results and Discussion

The data obtained for free coumarins are given in Table.

While conducting gas-liquid chromatography (Fig.) 66 compounds have been found. Among them 38 compounds have been identified.

It should be noted that a rather great number of components belonging to the class of fatty acids (palmitic, linoleic, linolenic acids) has been found: 5.01%; 3.32%; 1.72%, respectively.

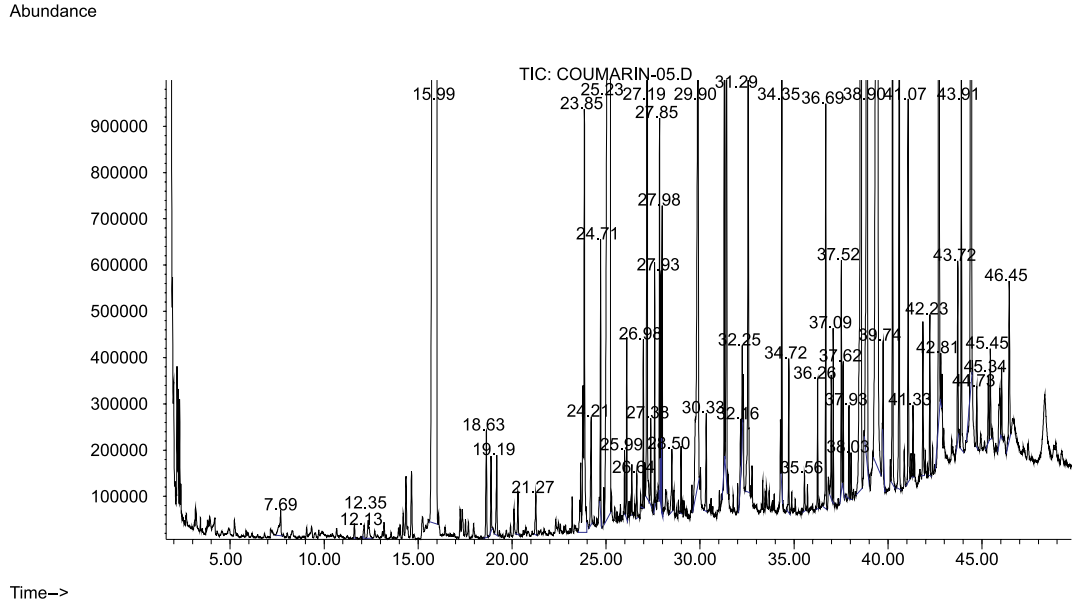

Fig. The GL-chromatogram of the raw material of *Medicago falcate L. subsp. romanica* (Prodan) *O. Schwarz & Klink.*

When conducting chromatography in the raw material of medick (*Medicago falcata*) biologically active products of primary biosynthesis (*cis*-neophytadiene, *trans*-neophytadiene, nonacosane, eicosanol, hentriacontane, stigmasterol, γ sitosterol) have been identified.

Two compounds – dihydrocoumarin (2.17%) and coumarin (17.77%) have been identified from the class of true coumarins in the overground parts of alfalfa (*M. falcata L. subsp. romanica*).

CONCLUSIONS

1. For the first time gas-liquid chromatography with mass spectrometric detection of the raw material of *Medicago falcata L. subsp. romanica* (Prodan) O. Schwarz & Klink has been performed.

2. According to the data of gas-liquid chromatography 66 compounds have been found, and 38 of them have been identified.

3. The raw material of *Medicago falcata L. subsp. romanica* (Prodan) O.Schwarz & Klink contains a number of biologically active substances in the native form – fatty acid and a number of products of primary biosynthesis.

4. Dihydrocoumarin and coumarin have been identified from compounds of the true coumarin class in the overground parts of alfalfa (*M. falcata L. subsp. romanica*).

REFERENCES

1. *Дідух Я.П., Бурда Р.І., Зиман С.М. та ін. Екофлора України. – К.: Фітосоціоцентр, 2004. – Т. 2. – 480 с.*
2. *Канівець В.І., Канівець С.В. // Грунтознавство. – 2008. – Т. 9, №1-2. – С. 48-52.*
3. *Новоселова Л.В., Росков Ю.Р., Качкина А.Б. // Вестник Пермского университета. Серия Биол. – 2004. – Вып. 2. – С. 64-71.*
4. *Шапаренко І. // Вісник Львівського університету. Серія Біол. – 2012. – Вип. 58. – С. 97-106.*
5. *Cieśla Ł., KowalskaI., Oleszek W. et al. // Phytochemical Analysis. – 2013. – Vol. 24, №1. – P. 47-52.*
6. *Ebrahimzadeh M.A., Pourmorad F., Bekhradnia A.R. // African J. Biotechnol. – 2008. – Vol. 7, №18. – P. 3188-3192.*
7. *Kancheva V.D., Boranova P.V., Nechev J.T. et al. // Biochimie. – 2010. – Vol. 92. – P. 1138-1146.*
8. *Kowalska I., Stochmal A., Kapusta I. et al. // J. Agric. Food Chem. – 2007. – Vol. 55. – P. 2645-2652.*
9. *Mirzaei1 A., Abbasi M., Sepehri S. et al. // Life Sci. J. – 2013. – Vol. 10, №11. – P. 27-31.*
10. *Olech M., Komsta Ł., Nowak R. et al. // Food Chem. – 2012. – Vol. 132. – P. 549-553.*
11. *Stochmal A., Kowalska I., Janda B. et al. // Phytochemistry. – 2009. – Vol. 70. – P. 1272-1276.*

ВИВЧЕННЯ ВІЛЬНИХ КУМАРИНІВ У РОСЛИННІЙ СИРОВИНІ *MEDICAGO FALCATA L. SUBSP. ROMANICA (PRODAN) O. SCHWARZ & KLINK.*

О.В.Гречана

Ключові слова: *Medicago falcata L. subsp. romanica (Prodan) O. Schwarz & Klink.; фармакогностичне дослідження; кумарини*

У роботі наведені дані фармакогностичного вивчення рослинної сировини надземної частини Medicago falcata L. subsp. romanica (Prodan) O. Schwarz & Klink. Метою роботи вважали визначення та кількісну характеристику компонентів з класу істинних кумаринів, які виявляли антикоагуляційну дію. Заготовляли рослинну сировину в період масової вегетації. Висушували на протязі при температурі до 40°С. Вперше було проведено газо-рідинне хроматографування з мас-спектрометричним детектуванням екстракту з сировини. Компоненти ідентифікували за допомогою бібліотеки мас-спектрів NIST 05 і WILEY 2007 спільно з програмами для ідентифікації AMDIS і NIST. Для кількісних розрахунків використовували метод внутрішнього стандарту. Отримані дані свідчили про наявність 66 сполук, з яких ідентифіковано і кількісно охарактеризовано 38 компонентів. При ідентифікації екстракт із сировини Medicago falcata L. subsp. romanica (Prodan) O. Schwarz & Klink. в нативному вигляді містив ряд біологічно активних речовин – жирні кислоти і продукти первинного біосинтезу. З класу істинних кумаринів у заготовлених надземних частинах люцерни посівної (син. румунської) було ідентифіковано дигідрокумарин і кумарин у відповідних кількостях.

ИЗУЧЕНИЕ СВОБОДНЫХ КУМАРИНОВ В РАСТИТЕЛЬНОМ СЫРЬЕ *MEDICAGO FALCATA L. SUBSP. ROMANICA (PRODAN) O. SCHWARZ & KLINK.*

Е.В.Гречаная

Ключевые слова: *Medicago falcata L. subsp. romanica (Prodan) O. Schwarz & Klink.; фармакогностическое исследование; кумарины*

В работе поданы данные фармакогностического изучения растительного сырья надземной части Medicago falcata L. subsp. romanica (Prodan) O. Schwarz & Klink. Целью работы считали определение и количественную характеристику компонентов из класса истинных кумаринов, которые проявляют антикоагуляционное действие. Заготавливали растительное сырье в период массовой вегетации. Высушивали на сквозняке при температуре до 40°С. Впервые было проведено газо-жидкостное хроматографирование с масс-спектрометрическим де-

тектированием экстракта из сырья. Компоненты идентифицировали с помощью библиотеки масс-спектров NIST 05 и WILEY 2007 совместно с программами для идентификации AMDIS и NIST. Для количественных расчетов использовали метод внутреннего стандарта. Полученные данные свидетельствовали о наличии 66 соединений, из которых идентифицировано и количественно охарактеризовано 38 компонентов. При идентификации экстракт из сырья Medicago falcata L. subsp. romanica (Prodan) O. Schwarz & Klink. в нативном виде содержал ряд биологически активных веществ – жирные кислоты и продукты первичного биосинтеза. Из класса истинных кумаринов в заготовленных надземных частях люцерны посевной (син. румынской) были идентифицированы дигидрокумарин и кумарин в соответствующих количествах.

Recommended by Doctor of Pharmacy, professor V.A.Georgiyants

UDC 615.356:54.062:543.42.062

RESEARCH OF VALIDATION PARAMETERS OF THE SPECTROPHOTOMETRIC QUANTITATIVE DETERMINATION METHOD OF RIBOFLAVIN BY SPECIFIC ABSORBANCE

O.Yevtifieieva, K.Proskurina, K.Dynnyk

National University of Pharmacy

Key words: quantitative determination; spectrophotometry; validation; riboflavin

The study of validation parameters of the quantitative determination method of riboflavin by specific absorbance and their assessment have been conducted in order to standardize procedures for analysis by the specific absorbance and the stage-by-stage control of correctness of the results obtained during the validation experiment. According to the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPhU) the qualification of the spectrophotometer has been performed. The control of the cells ($\delta_{dif} \leq 0.002$), absorbance accuracy, absorbance convergence with removing the cells (RSD_0 0.0007% ≤ 0.25%), as well as the study of the limit of stray light (absorbance of the solution at the wavelength of 198 nm is 2.56 ≥ 2.0, which meets the requirements of SphU) have been carried out. Characteristics and acceptance criteria of the assay method for riboflavin such as the nominal concentration of the substance in solution by the method, the nominal absorbance and requirements for its minimum value, the maximum uncertainty of the analysis procedure have been theoretically calculated. The linearity parameter has been studied at 9 points. The linear dependence plot has been constructed in the normalized coordinates. The values of b, s_b, a, s_a, RSD_0 and r calculated comply with the requirements to parameters of the linear dependence. When studying the parameter of accuracy the systematic error is δ = 0.72%, which meets δ ≤ 1.00%. According to the results of the convergence study the relative confidence interval Δ_{As} = 0.83% does not exceed the critical value for convergence of the results Δ_{As} = 0.96%. The validation parameters of the method meet the requirements of the SPhU and are characterized by qualitative analytical indicators.

Riboflavin (Vitamin B_2) plays an important part in the process of carbohydrate, protein and fat metabolism, it also has an important role in maintaining the normal visual function of the eye and in the synthesis of hemoglobin. The chemical structure of riboflavin (6,7-dimethyl-9-(D-1-ribitil)-isoalloxazine) allows to determine the substance quantitatively by the methods of spectrophotometry, photocolorimetry, fluorometry, alkalimetry.

The literature review has revealed the fact that today new methods for quality control of riboflavin have been developed using HPLC [1, 9], electrophoretic extraction [5], voltammetry [6]. In pharmacopoeial analysis for the assay method for the substance of riboflavin the European Pharmacopoeia [8], the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPhU) [3], the British Pharmacopoeia [7] propose to use the absorption spectrophotometry method by the specific absorbance value, while the United States Pharmacopoeia offers fluorometry by measuring of the fluorescence intensity at the wavelength of 530 nm [10]. According to the SPhU the quantitative determination of riboflavin as a substance is performed using the spectrophotometry method by the specific absorbance in the buffer solution at the wavelength of 444 nm. The riboflavin content is calculated using the specific absorption value, which is equal to 328.

The aim of our work is to study the validation parameters of the quantitative determination method of riboflavin using the spectrophotometry method by specific absorbance in order to standardize procedures for analysis by the specific absorbance and the stage-by-stage control of correctness of the results obtained during the validation experiment.

Experimental Part

When conducting the research the substance of riboflavin manufactured by Hebei Guangji Pharmaceutical Co., Ltd, No. H201005030FM meeting the requirements of the SPhU was used.

The following analytical equipment was used: a "SPECORD 200" spectrophotometer, AV 204 S / A METTLER TOLEDO analytical balance, a "Sartorius AG" pH meter. Reagents, measuring glassware of class A (first class) and excipients meeting the requirements of the SPhU were used for the work.

The assay method for riboflavin. The assay is performed in a weakened light. In a brown-glass 500.00 ml

volumetric flask place 65.0 mg of the substance and suspend in 5 ml of water *R*. After having wetted the substance completely add 5 ml of dilute sodium hydroxide solution *R* and mix. As soon as the dissolution is complete, add 100 ml of water *R* and 2.5 ml of glacial acetic acid *R* and dilute to 500.00 ml with water *R*. Place 20.00 ml of this solution in a 200.00 ml brown-glass volumetric flask, add 3.5 ml of 14 g/l solution of sodium acetate *R* and dilute to 200.00 ml with water *R*. Measure the absorbance of the solution obtained at the absorption maximum at 444 nm.

Calculate the content of riboflavin using the specific absorbance value, which is 328.

Table 1

The research results of the absorbance accuracy

Wavelength, nm	Absorbance A*	Specific absorbance $A_{1cm}^{1\%}$	Maximum limits for $A_{1cm}^{1\%}$
235	0.7206	124.89	from 122.9 to 126.2
257	0.8326	144.30	from 142.8 to 146.2
313	0.2806	48.64	from 47.0 to 50.3
350	0.6213	107.67	from 105.6 to 109.0
430	0.9285	15.90	from 15.7 to 16.1

* The values of the absorbance are average out of three measurements of the solution.

The *compensation solution* was prepared in the same way as the solution of the substance using all components except riboflavin.

The measurements were performed with 1-cm cells at (20±1)°C. The statistical processing of the experimental data was carried out according to the Article of the SPhU "Statistical analysis of the chemical experiment" [N] [3].

Results and Discussion

The human factor, the conditions of equipment and premises, sample preparation, etc., impact on the quality of the results of the analysis. Qualification of equipment for pharmacopoeial analysis indicates that due to the equipment the correct results can be obtained when conducting the spectrophotometric analysis. Therefore, the qualification of a SPECORD 200 spectrophotometer according to the requirements of the SPhU has been carried out and the following parameters have been determined:

- control of cells (difference of absorbance of the compensation solution meets the requirements $\delta_{dif} \leq 0.002$);
- control of the absorbance accuracy. The values of the specific absorption obtained and its permissible limits for each wavelength are shown in Table 1. The research results confirm the absorbance accuracy;
- according to the results of the absorbance convergence control with removing the cells the relative standard deviation (0.0007%) to the average value has been calculated. It is less than 0.25% meeting the requirements of the SPhU);
- while investigating the limit of stray light the absorbance of the solution under research is greatly increased at the wavelength between 220 nm and 200 nm, and it is 2.559 at the wavelength of 198 nm, and it meets the requirements of the SPhU.

Before the experiment there were some preliminary theoretical calculations. The acceptance criteria of the assay method for riboflavin are shown in Table 2. The additional characteristics and the acceptance criteria for the stage-by-stage control of correctness of the results obtained during the validation experiment, namely the nominal concentration of the substance in solution according to the method, the nominal absorbance and the requirements for its minimum value, the maximum uncertainty of the analysis procedure are given in Table 3.

Table 3 shows that the value of the nominal absorbance $A_{nom} = 0.420$ ($A_{nom} = A_{1cm}^{1\%} \cdot C_{nom}$) of riboflavin does not meet the requirements of the minimum nominal absorbance:

$$A_{nom} \geq \frac{2}{\max \Delta_{As}}, \text{ in our case:}$$

$$\min A_{nom} \geq \frac{2}{\max \Delta_{As}} = \frac{2}{3} = 0{,}67.$$

The parameter of uncertainty of the specific absorbance

$$\max \delta_A = \sqrt{2} \cdot \frac{100 \cdot \Delta A}{A_{ном}} = \sqrt{2} \cdot \frac{100 \cdot 0.01}{0{,}420} = 3{,}4\%$$

practically does not exceed the maximum total uncertainty of the analysis $\max \Delta_{As} = 3.00\%$.

The prognosis of the total uncertainty of the analysis results. Requirements to uncertainty of the analysis results (Δ_{As}, %) expressed as one-sided confidence interval with probability of 95% based on the permissible limit of the substance content (97.0% – 103.0%) are Δ_{As}

Table 2

The acceptance criteria of the assay method for riboflavin by specific absorbance

Name	*B*, %	maxΔ_{As}, %	max δ, %	RSD_0, %	min R^2_c	max *a*, %
Riboflavin	3.00	3.00	0.96	1.12	0.99331	4.39

Table 3

Additional characteristics and the acceptance criteria of the assay method for riboflavin by specific absorbance

Name	Permissible limits, %	λ, nm	$A_{1cm}^{1\%}$	C_{nom}, mg/100ml	A_{nom}	min A_{nom}	max δ_A, %
Riboflavin	97-103	444	328	1.281	0.420	0.67	3.40

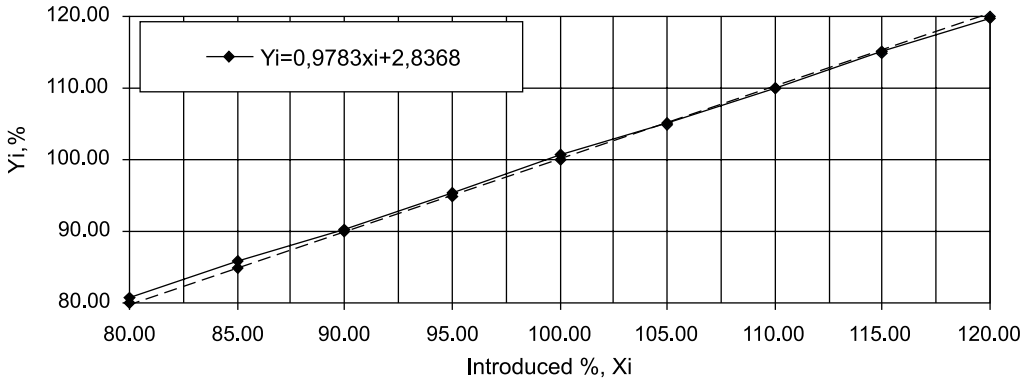

Fig. The plot of linear dependence of absorbance on the concentration of riboflavin in the normalized coordinates.

(%) ≤ max Δ_{As} (%) = B = 3%. The total relative uncertainty of the analysis (Δ_{As}, %) in the case of the specific absorbance method is as follows [2]:

$$\Delta^2_{As} = \delta^2_{noice} + \Delta^2_{FAO} + \Delta^2_{SP} + \delta^2_{cal} \le \max \Delta^2_{As} \quad (1)$$

Requirements to the solvent. Water *R* is used in determining riboflavin as a solvent. The optical density of the solvent is less than 0.2 measured against air at the wavelength of 444 nm.

Specificity. The specificity test was performed to assess the uncertainty associated with the background absorption (δ_{noise}, %) at the analytical wavelength in comparison with the maximum permissible uncertainty of the analysis *max* Δ_{As}:

$$\delta_{exs} = \frac{\sum_{i=1}^{k} A_{\mathrm{Im}\,p,i}}{A_{nom}} \cdot 100 \le \max\delta =$$

$$= 0{,}32 \cdot \max \Delta_{As} = 0{,}96\%.$$

Absorbance of the compensation solution (A_{blank}) was measured three times when removing the cell. It has been found that A_{blank}= 0.03413, A_{nom}= 0.420. The contribution of the background absorption is

$$\delta_{exs} = \frac{0{,}0011}{0{,}420} \cdot 100 = 0{,}26\%,$$

it does not exceed the maximum permissible uncertainty of the analysis.

Linearity. The study of linearity was performed at 9 points. The values used for calculations (C_{nom} and A_{nom}) (Table 3) were calculated by the formulas:

$$C_{nom} = [m_{nom} \cdot (100 - LOD)] \cdot Dil \cdot (Cont_{nom} / 100),$$

$$A_{nom} = A^{1\%}_{1cm} \cdot C_{nom}.$$

Due to the fact that the concentrations and analytical signals are advisable to give in the normalized coordinates the following values were calculated:

$$X_i(\%) = 100 \cdot C_i / C_{nom},\ Y_i(\%) = 100 \cdot A_i / A_{nom},$$
$$Z_i(\%) = 100 \cdot Y_i / X_i.$$

The linear dependence of Y_i from X_i ($Y = b \cdot X + a$) shown in Fig. was plotted.

Calculations of parameters of the linear dependence were performed by the least square method. The calculated statistical values *b*, s_b, *a*, s_a, RSD_0 and *r* are given in Table 4. The Table shows that the requirements for the parameters of the linear dependence are performed. The free member of the linear dependence *a* slightly exceeds the criterion of practical uncertainty, so it can be neglected considering that the general requirements for acceptance are valid (2.84% ≤ 4.39% = max *a*).

Accuracy and convergence. Table 5 shows that the method is characterized by accuracy (the systematic error δ = 0.72% meets the requirements of δ ≤ 0.96%), and by convergence (the relative confidence interval Δ_{As}, % = t(95%,8) · Sz = 1.8595 · Sz = 0.83% does not

Table 4

Metrological characteristics of the linear dependence

Parameters	Value	Criteria (for permissible limits of 97-103%, the number of points 9)	Conclusion
b	0.9783	-	-
s_b	0.0057	-	-
a	2.8368	statistical insignificance $a \le t(95\%, g-2) \cdot s_a = 1.89 \cdot s_a = 1.89 \cdot 0.5774 = 1.09\%$	unsatisfied
		practical insignificance $\lvert a_{\delta A} \rvert \le \max \delta_A = 0.71 \cdot \max \Delta_{As} = = 0.71 \cdot 3 = 2.13\%$	unsatisfied
		max *a* = 4.39%	satisfied
s_a	0.5774	-	-
RSD_0	0.2218	$RSD_0 \le 1.12$	satisfied
r	1.0000	min R^2_c=0.99331	satisfied

Table 5

The results of analysis for test solutions and their statistical processing

No. of the test solution	Introduced in % to the concentration (Xi_{actual} %)	Average optical densities, A ($A_{1см}^{1\%}$ = 328, λ = 444 nm)	Found in % of the nominal concentration (*Yi*%)	Found in % to introduced *Zi=100·(Yi/Xi)*
1	80.00	0.3455	81.03	101.28
2	85.00	0.3676	86.20	101.48
3	90.00	0.3864	90.63	100.70
4	95.00	0.4079	95.67	100.70
5	100.00	0.4307	101.02	101.02
6	105.00	0.4497	105.47	100.45
7	110.00	0.4709	110.44	100.40
8	115.00	0.4927	115.56	100.48
9	120.00	0.5118	120.03	100.02
Mean, *Z*%				100.72
Relative standard deviation, *Sz*%				0.45
Relative confidence interval Δ_{As}, % = *t*(95%, 8) · *Sz* = 1.8595 · *Sz*				0.83
Critical value for convergence of results Δ_{As}, % = 3.00 · 0.32 = 0.96				0.96
Systematic error δ				0.72
Criterion of the systematic error insignificance 1) $\delta \le \frac{\Delta_{As}}{\sqrt{9}} = \frac{3}{3} = 1$ 2) if it is not satisfied 1), then δ ≤ 3				satisfied
The overall conclusion of the method				correct

Table 6

The assessment of uncertainty of sample preparation of the assay method for riboflavin

Operation of sample preparation	Parameter	Uncertainty, %
Weighing on the analytical balance, g	65	0.2/65×100 = 0.31
Volumetric dilution, ml	500.00	0.07
Taking an aliquot, ml	20.00	0.21
Volumetric dilution, ml	200.00	0.1
Uncertainty of sample preparation	$\Delta_{SP} = \sqrt{0,31^2 + 0,07^2 + 0,21^2 + 0,1^2} = \sqrt{0,1537} = 0,39\ \%$	

exceed the critical value for convergence of the results Δ_{As}, % = 3.00 · 0.32 = 0.96%).

The uncertainty of sample preparation of the method [4] (Table 6) has been assessed; it is insignificant compared to the maximum permissible uncertainty of the analysis results: Δ_{Sp} = 0.39% ≤ 0.32 · maxΔ_{As} = 0.32 · 3.0 = = 0.96%.

The total relative uncertainty of the analysis procedure was calculated using equation (1):

$$\Delta_{As} = \sqrt{\Delta_{SP}^2 + \Delta_{FAO}^2 + \delta_{noise}^2 + \delta_A^2} =$$

$$= \sqrt{0,39^2 + 0,49^2 + 0,025^2 + 3,4^2} = 3,4 \ge 3,0\ \%.$$

The predicted total uncertainty of the analysis results of the assay method for riboflavin exceeds the maximum permissible uncertainty of the analysis procedure maxΔ_{As}.

CONCLUSIONS

The assessment of validation characteristics of the quantitative determination method of the riboflavin substance obtained experimentally by the specific absorbance allows us to conclude that the method is characterized by good reproducibility during control of the parameters of the spectrophotometer, cells difference, accuracy and convergence of absorbance even at the low value of the nominal absorbance.

REFERENCES

1. *Гармонов С. Ю. // Хим.-фармац. журн. – 2011. – Т. 45, №7. – С. 48-51.*
2. *Гризодуб А.И. Применение спектрофотометрии в контроле качества лекарственных средств // В кн.: «Аналитическое обеспечение создания, стандартизации и контроля качества лекарственных средств» / Под ред. чл.-кор. НАН Украины В.П.Георгиевского. – Х.: Изд-во «НТМТ», 2011. – Т. 1. – С. 92-202.*

3. *Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 556 с., Доп. 1. – Х.: РІРЕГ, 2004. – 520 с., Доп. 2. – Х.: РІРЕГ. – 2008. – 608 с.*
4. *Євтіфєєва О.А. // Укр. журн. клін. та лаб. мед. – 2012. – Т. 7, №3. – С. 229-235.*
5. *Коренман Я.И., Мокшина Н.Я., Зыков А.В. // ЖАХ. – 2012. – Т. 67, №12. – С. 1068-1071.*
6. *Bandžuchová L., Šelešovská R., Navrátil T., Chýlková J. et al. // Electrochimica Acta. – 2012. – Vol. 75. – P. 316-324.*
7. *British Pharmacopoeia [Електронний ресурс] / The British Pharmacopoeia Secretariat. – London, 2009. – Vol. 1. – P. 10952. Режим доступу: http://www.vek-com.ru/78022.html.*
8. *European Pharmacopoeia. – 6-th ed. – Strasbourg : European Directorate for the Quality of Medicines, 2008. – Vol. 2. – 3308 p.*
9. *Pengfei Jin, Lufeng Xia, Zheng Li, Ning Che et al. // J. of Pharmac. and Biomed. Analysis. – 2012. – Vol. 70. – P. 151-157.*
10. *The USP Pharmacists' Pharmacopoeia. – 2-nd ed. – Rockville, 2008. – 1519 p.*

ДОСЛІДЖЕННЯ ВАЛІДАЦІЙНИХ ПАРАМЕТРІВ МЕТОДИКИ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНОГО КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ РИБОФЛАВІНУ МЕТОДОМ ПОКАЗНИКА ПОГЛИНАННЯ

О.А.Євтіфєєва, К.І.Проскуріна, К.В.Динник

Ключові слова: *кількісне визначення; спектрофотометрія; валідація; рибофлавін*

З метою стандартизації процедури проведення аналізу методом показника поглинання та поетапного контролю коректності отриманих результатів протягом експерименту проведено вивчення валідаційних параметрів методики кількісного визначення рибофлавіну методом показника поглинання та зроблена їх оцінка. Відповідно до вимог Державної фармакопеї України (ДФУ) проведено кваліфікацію спектрофотометра. Здійснено контроль стану кювет ($\delta_{dif} \leq 0.002$), контроль правильності оптичної густини, перевірку збіжності оптичної густини з вийманням кювет (RSD_0 0,0007% ≤ 0,25%), контроль граничного рівня розсіяного світла (оптична густина розчину при довжині хвилі 198 нм склала 2,56 ≥ 2,0), що відповідає вимогам ДФУ. Теоретично розраховані характеристики і критерії прийнятності методики кількісного визначення рибофлавіну: номінальна концентрація речовини у розчині за методикою, номінальна оптична густина та вимоги до її мінімального значення, максимальна невизначеність методики аналізу. Вивчено параметр лінійності на 9 точках. Побудовано графік лінійної залежності у нормалізованих координатах. Розраховані величини b, s_b, a, s_a, RSD_0 та r відповідають вимогам до параметрів лінійної залежності. При дослідженні параметра правильності систематична похибка склала δ = 0,72%, що відповідає вимогам δ ≤ 1,00%. За результатами дослідження збіжності відносний довірчий інтервал Δ_{as} = 0,83% не перевищує критичне значення для збіжності результатів Δ_{as} = 0,96%. Валідаційні параметри методики відповідають критеріям прийнятності ДФУ та характеризуються якісними аналітичними показниками.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПАРАМЕТРОВ МЕТОДИКИ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОГО КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ РИБОФЛАВИНА МЕТОДОМ ПОКАЗАТЕЛЯ ПОГЛОЩЕНИЯ

О.А.Евтифеева, К.И.Проскурина, Е.В.Дынник

Ключевые слова: *количественное определение; спектрофотометрия; валидация; рибофлавин*

С целью стандартизации процедуры проведения анализа методом показателя поглощения и поэтапного контроля корректности полученных результатов во время эксперимента проведено изучение валидационных параметров методики количественного определения рибофлавина методом показателя поглощения и дана их оценка. Согласно требованиям Государственной фармакопеи Украины (ГФУ) проведено квалификацию спектрофотометра. Осуществлен контроль состояния кювет ($\delta_{dif} \leq 0.002$), контроль правильности оптической плотности, проверку сходимости оптической плотности с извлечением кювет (RSD_0 0,0007%≤0,25%), проведены исследования предельного уровня рассеянного света – оптическая плотность резко увеличивалась при длине волны между 220 нм и 200 нм и составила 2,559 при длине волны 198 нм, что соответствует требованиям ГФУ. Теоретически рассчитаны характеристики и критерии приемлемости методики количественного определения рибофлавина: номинальная концентрация вещества в растворе по методике, номинальная оптическая плотность и требования к ее минимальному значению, максимальная неопределенность методики анализа. Изучены параметр линейности на 9 точках. Построен график линейной зависимости в нормализованных координатах. Рассчитанные величины b, s_b, a, s_a, RSD_0 и r соответствуют требованиям к параметрам линейной зависимости. При исследовании параметра правильности систематическая погрешность составила δ = 0,72%, что соответствует требованиям δ≤1,00%. По результатам исследования сходимости относительный доверительный интервал Δ_{As}=0,83% не превышает критическое значение для сходимости результатов Δ_{As}=0,96%. Валидационные параметры методики соответствуют критериям приемлемости ГФУ и характеризуются качественными аналитическими показателями.

Recommended by Doctor of Pharmacy, professor O.A.Yevtifieieva

UDC 615.225.2:615.453.6:543.42.062

DEVELOPMENT OF THE "DISSOLUTION" TEST FOR BISOPROLOL TABLETS

O.O.Vislous, N.Yu.Bevz, V.A.Georgiyants, N.V.Zhivora

National University of Pharmacy

Key words: bisoprolol; tablets; "Dissolution" test; spectrophotometry; validation

Bisoprolol is a lipophilic cardioselective β-blocker, which leads to its rapid and almost complete (90%) absorption out of the gastrointestinal tract and high bioavailability. For determination bioavailability of solid dosage forms for oral administration in the conditions of pharmaceutical companies and laboratories the "dissolution" test is performed; its results allow to judge about the technology of manufacturing the drug and its bioavailability. The test on dissolution of solid dosage forms is an integral part of measures ensuring the quality of medicines. The aim of the analysis is to develop the "dissolution" test for bisoprolol tablets by absorption spectrophotometry in the ultraviolet and visible spectra. As a result of the research, the conditions for conducting the "dissolution" test for bisoprolol fumarate tablets have been grounded: the device with the blade is used, the volume of the medium is 500 ml, the temperature of the solvent medium is 37°C, the solvent is 0.1 M hydrochloric acid, the rotation rate is 75 rpm/min, the dissolution time is 20 min. The spectrophotometric method of determination of bisoprolol fumarate in 0.1 M solution of hydrochloric acid at the wavelength of 272 nm has been developed. It has been determined that the tablet excipients do not prevent spectrophotometric determination. The results obtained have shown that for 20 minutes of dissolution more than 90% of the active substance of its label claim turns into the solution. The following validation properties do not exceed the eligibility criteria: robustness (the analytical solution is stable for an hour), linearity (a=0.97% ≤ max a, 1.92%; b=0.9931), the correlation coefficient (0.9999), accuracy (0.52% ≤ max δ, 0.96%) and repeatability (2.24% ≤ max Δas, 3.0%), precision (1.42% ≤ max Δas 3.0%), which allows us to recommend the procedure for use in pharmaceutical analysis.

Since drug treatment of hypertension should be conducted regularly and for a long time, the medicines prescribed for that purpose must be easy in use and well-tolerated by patients. Easiness of use in the first place is the ability to take the medication once a day. Bisoprolol, a highly selective β-blocker (BB) [6, 8] belongs to such medicines.

When treating hypertension medicines with the selective action gain the advantage as, on the one hand, they do not yield to non-selective BB by their properties, and, on the other hand, they have undesirable and side effects much more rarely. Bisoprolol does not interact with any of the drugs used to treat cardiovascular disease and rarely shows many side and undesirable effects [6-8].

Dissolution is one of the most important pharmacotechnological characteristics of solid dosage forms, tablets in particular, which allows not only to investigate the technology of producing the dosage form, but also to study its bioavailability [2, 3].

In accordance with the requirements of the USP and Japanese Pharmacopoeia dissolution of bisoprolol tablets is carried out in water, the amount of the active substance dissolved is determined by liquid chromatography [9, 10].

The aim of our research is to develop the "Dissolution" test for bisoprolol tablets by absorption spectrophotometry in the ultraviolet and visible spectra.

Materials and Methods

The object of the study was bisoprolol tablets of three domestic manufacturers. One tablet contains 10 mg of bisoprolol fumarate. To prepare the working standard sample the substance of bisoprolol fumarate, batch 130501 (India), excipients and reagents that meet the requirements of the SPhU were used.

Analytical studies were performed using an Evolution 60S spectrophotometer; the Pharma Test – DT 70 device for dissolution determination, "AXIS" ANG 200 analytical balance (Poland). All tests were performed using the measuring glassware of class A.

Results and Discussion

Determination of the "Dissolution" test was performed in accordance with the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine [4, 5]. The generally accepted method for determining dissolution of tablets besides the chromatographic one is the spectrophotometric method. To develop the method for dissolving bisoprolol fumarate tablets we have studied the spectral characteristics of the medicinal substance in the range from 220 nm to 300 nm in water and 0.1 M solution of hydrochloric acid (Fig. 1).

The absorption spectrum of an aqueous solution of bisoprolol fumarate (Fig. 1) is characterized by absorption maxima at wavelengths of 229 nm, 271 nm and a shoulder at 276 nm. When changing the solvent to 0.1 M solution of hydrochloric acid the nature of the spectrum

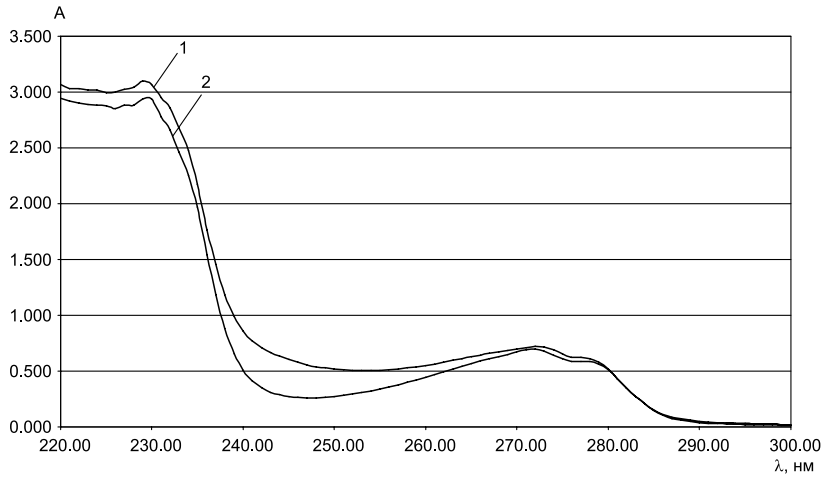

Fig. 1. UV absorption spectra of bisoprolol fumarate in water (1) and 0.1 M solution of hydrochloric acid (2).

Table 1

The study of stability of the analytical solution

No. of solution	Term stability studies, t, min					Average
	0	15	30	45	60	
A_{st}	0.255	0.255	0.251	0.251	0.252	0.253

does not change and peaks are observed at wavelengths between 230 nm and 272 nm.

When studying the obedience of bisoprolol fumarate solutions in various solvents to Bouguer-Lambert-Beer law it has been found that there is a direct correlation in water and 0.1 M solution of hydrochloric acid in the concentration of the active substance from 4.0×10^{-5} to 2.8×10^{-4} g/ml.

The dissolution medium was chosen taking into consideration the nature of the substance studied and the area of the digestive tract where it should be dissolved. Because of bisoprolol fumarate absorption occurs in the stomach 0.1 M solution of hydrochloric acid was used as a dissolution medium, its pH is 1.0 corresponding to the pH of the gastric juice.

The check of solutions' stability was performed for 60 minutes for the standard solution (Table 1). It has been determined that the analytical solution is stable for one hour.

It has been found that bisoprolol fumarate absorption spectra in 0.1 M solution of hydrochloric acid obtained from the tablet mass of different manufacturers fully coincide with the UV absorption spectrum of the standard sample of bisoprolol fumarate (Fig. 2). One can predict that tablet excipients do not affect the nature of the absorption spectrum of the active substance. Therefore, we recommend to conduct the "Dissolution" test at the wavelength of 272 nm.

The time of conducting the "Dissolution" test, the number of tablets and the average volume were determined

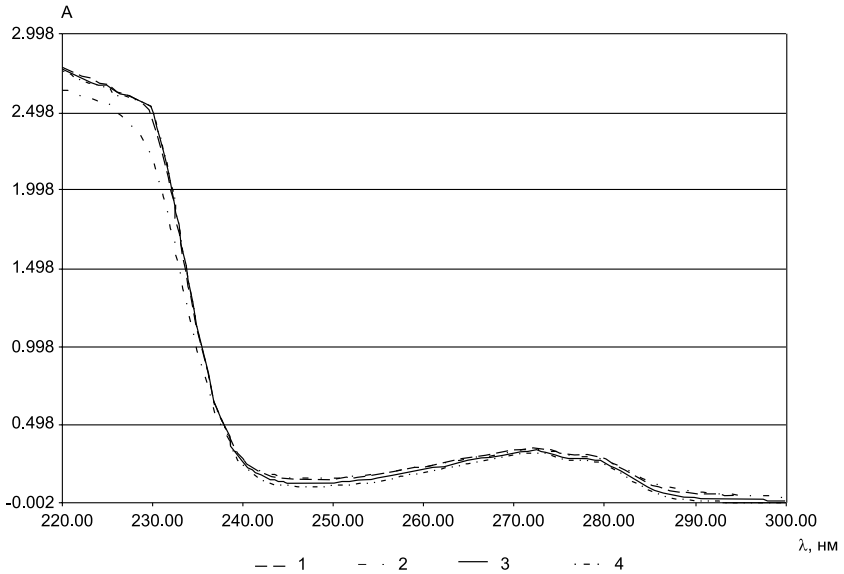

Fig. 2. The absorption spectra of bisoprolol fumarate obtained from the tablet mass of different manufacturers (1, 2, 3) and the standard solution (4).

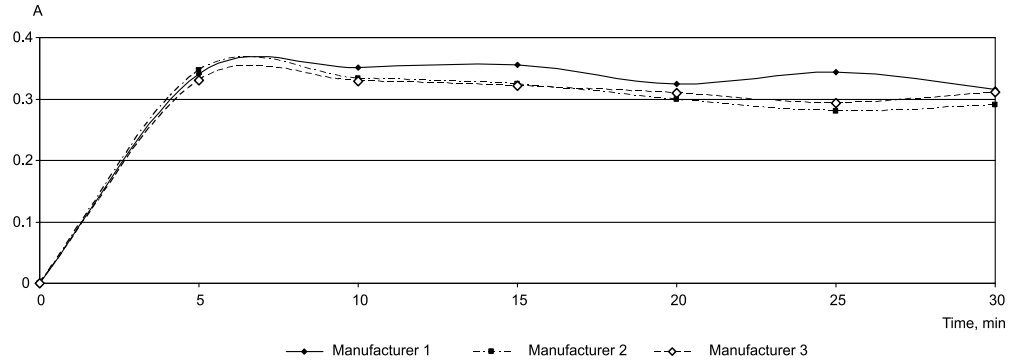

Fig. 3. The bisoprolol fumarate release profile of the medicine under studyof different manufacturers in 0.1 M solution of hydrochloric acid.

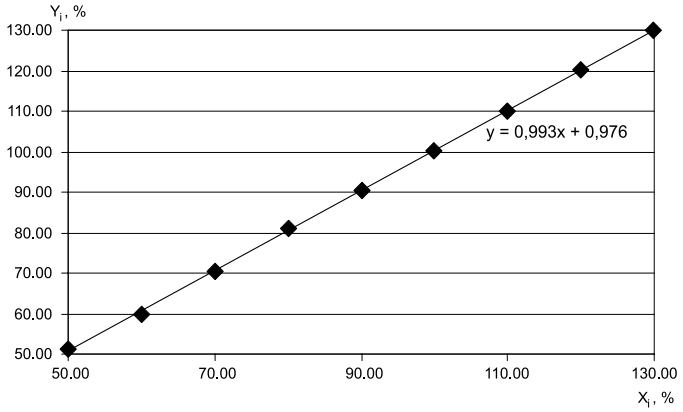

Fig. 4. The linear dependence of the optical density on the concentration of bisoprolol fumarate in the normalized coordinates.

experimentally. To determine the dissolution time the kinetics of bisoprolol release from tablets was studied (Fig. 3).

The experimental data (Fig. 3) testify that solubility of bisoprolol fumarate is relatively high since for the first 5 minutes the release of almost all of the active ingredient occurs. Thus, we consider 20 minutes as the optimal time for dissolving bisoprolol tablets.

The amount of bisoprolol fumarate in tablets is 5 mg or 10 mg, so to conduct the "Dissolution" test by spectrophotometry and to obtain more accurate results we recommend to take 5 tablets and the volume of the medium should be 500 ml. Determination was performed at 75 rpm/min.

On the basis of these studies the conditions of dissolution determination for bisoprolol tablets have been developed: the number of bisoprolol tablets, 10 mg, is 5; the solvent is 0.1 M hydrochloric acid, the volume of the dissolution medium is 500 ml, the rotation rate is 75 rpm/min, the dissolution time is 20 min. For 20 minutes not less than 90% of bisoprolol of its label claim must be released.

Linearity of the method was investigated in the concentration range from 50% to 130% of the nominal concentration. The ratios of the mean values of optical densities for each of 9 solutions (the measurements was performed three times to confirm authenticity) to the average value of the optical density of the reference solution were calculated, obtaining values $X_i = C_i / C_{st} \cdot 100\%$, $Y_i = (A_i / A_{st}) \cdot 100$. Calculations were performed in the normalized coordinates, giving concentration and analytical signal as a percentage of the nominal values. The value of $Z = 100 \cdot (Y_i / X_i)$ being the concentration found as a percentage to the introduced concentration was also determined (Fig. 4) [1, 9].

The results of the statistical calculation of linearity are given in Table 2.

The method is characterized by sufficient convergence and accuracy within the whole range of concentrations of 50-130% of that observed from the results, which are shown in Table 3.

The method of determination:

Absorption spectophotometry in the ultraviolet region, the method of standard.

Dissolution medium: 0.1 M hydrochloric acid, 500 ml.

Equipment: the rotation rate is 75 rpm/min.

Dosage unit: the required amount of tablets for providing the summary content of bisoprolol fumarate of 50 mg in the vessel for dissolution.

Dissolution time: 20 minutes.

Test solution: A filtrate is used.

Table 2

Results of the linearity study

Constants	Found	Values for the SPhU
b	0.9931	
S_b	0.01	
a	0.97	max, a = 1.92%
S_a	0.50	
The residual standard deviation S_o	0.42	max, S_o = 1.58%
r	0.9999	min, r = 0.9987

Table 3

The results of analysis for model mixtures and their statistical processing

No. of the model solution	Introduced in % to the concentration of the reference solution (X_{ifact}%)	Optical density A_i (A_{st}=0.317)	Found in % to the concentration of the reference solution (Y_i%)	Found in % to the introduced $Z_i=100(Y_i/X_i)$
1	50.00	0.162	51.10	102.21
2	60.00	0.190	59.94	99.89
3	70.00	0.223	70.35	100.50
4	80.00	0.257	81.07	101.34
5	90.00	0.286	90.22	100.25
6	100.00	0.317	100.00	100.00
7	110.00	0.349	110.09	100.09
8	120.00	0.381	120.19	100.16
9	130.00	0.413	130.28	100.22
			Mean, Z%	100.52
			Relative standard deviation, Sz%	0.7641
			Relative confidence interval Δas%=t(95%,8)*Sz	1.4209
			Critical value for convergence of results Δas%	3.0%
			Systematic error δ	0.52
			Criterion of the systematic error insignificance 1) δ≤Δas/(g)^0.5=0.72/√9, 2) if not satisfied 1), then, δ≤0.72	0.24
			The overall conclusion of the method	Correct

Reference solution: This solution of the standard sample of bisoprolol fumarate is prepared in 0.1 M solution of hydrochloric acid with the concentration of bisoprolol fumarate being similar to the concentration of the test solution.

Compensation solition: 0.1 M solution of hydrochloric acid.

The optical density of the test solution and the reference solution is measured at the wavelength of 272 nm in relation to the compensation solution.

Limitation: not less than 90% of the label claim of bisoprolol fumarate.

CONCLUSIONS

1. The method of the "Dissolution" test of bisoprolol fumarate tablets has been developed, and the optimal conditions for its conducting are the medium and the volume of dissolution, the rotation rate, the time of dissolution. The results obtained have shown that for 20 minutes of dissolution at least 90% of bisoprolol fumarate of its label claim turns into the solution.

2. As a result of the validation test method performance «Dissolution» of bisoprolol tablets may be recommended for introduction in the book «Bisoprolol fumarate tablets» in the State Pharmacopoeia of Ukraine.

REFERENCES

1. *Багирова В.Л., Гризодуб А.И., Чибиляев Т.Х. и др. Руководство по валидации методик анализа лекарственных средств. – М.: Фарм. пром., 2007. – 58 с.*
2. *Гризодуб А.И. Стандартизованные процедуры валидации методик контроля качества лекарственных средств // В кн.: «Аналитическое обеспечение создания, стандартизации и контроля качества лекарственных средств». – Х.: «НТМТ», 2011. – Т. 1. – С. 934-1063.*
3. *Гризодуб А.И., Леонтьев Д.А., Дмитриева М.В. // Фармаком. – 2006. – №4. – С. 39-50.*
4. *Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Доп. 1. – Х.: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2004. – 520 с.*
5. *Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Доп. 2. – Х.: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.*
6. *Лукина Ю.И., Марцевич С.Ю. // Рациональная фармакотерапия в кардиол. – 2010. – №6. – С. 103-107.*
7. *Deshmukh N.D., Thenge R.R., Mahajan N.M. // Intern. J. of Pharmac. Res. and Bio-Sci. – 2012. – Vol. 1, №5. – P. 364-378.*
8. *Public Assessment Report Decentralised Procedure Bisoprolol Fumarate 1.25 mg, 2.5 mg, 3.75 mg, 5 mg, 7.5 mg and 10 mg Film-Coated Tablets UK/H/1683/001-6/DC UK licence no: PL 32256/0083-88 Applicant: Aurobindo Pharma (Malta) Limited.*

9. *The Japanese Pharmacopoeia. – 16th ed. – 2011. – P. 463-464.*
10. *The United States Pharmacopeia. – 30th ed. (NF 25). – Rockville: United States Pharmacopeial Convention Inc., 2007. – 1070 p.*

РОЗРОБКА ТЕСТУ «РОЗЧИНЕННЯ» ТАБЛЕТОК БІСОПРОЛОЛУ

О.О.Віслоус, Н.Ю.Бевз, В.А.Георгіянц, Н.В.Живора

Ключові слова: *бісопролол; таблетки; тест «розчинення»; спектрофотометрія; валідація*

Бісопролол – ліпофільний кардіоселективний β-адреноблокатор, який характеризується швидким і майже повним (до 90%) всмоктуванням із шлунково-кишкового тракту та високою біодоступністю. Для визначення біодоступності твердих лікарських форм для внутрішнього застосування в умовах фармацевтичних підприємств і лабораторій виконується тест «розчинення», результати якого дозволяють судити про дотримання технології виготовлення препарату та критеріїв його біологічної доступності. Випробування на розчинення твердих дозованих лікарських форм є невід'ємною частиною заходів, спрямованих на забезпечення якості лікарських засобів. Метою дослідження є розробка тесту «Розчинення» таблеток бісопрололу методом абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій та видимій областях спектра. В результаті дослідження обґрунтовані умови для проведення тесту «Розчинення» бісопрололу фумарату в таблетках: використовували прилад з лопаттю; об'єм середовища – 500 мл; температура середовища розчинника – 37°С; розчинник – 0,1 М розчин хлористоводневої кислоти; швидкість обертання – 75 об/хв, час розчинення – 20 хв. Розроблено спектрофотометричну методику визначення бісопрололу фумарату в 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої за довжини хвилі 272 нм. Встановлено, що допоміжні речовини таблеток не заважають спектрофотометричному визначенню. Одержані результати показали, що за 20 хв розчинення перейшло у розчин понад 90% діючої речовини від її номінального вмісту. Визначені валідаційні характеристики не перевищують критерії прийнятності: робастність (аналітичний розчин стабільний протягом години), лінійність (a=0,97% ≤ max a, 1,92%; b=0,9931), коефіцієнт кореляції становить 0,9999, правильність (0,52% ≤ max δ, 0,96%) та збіжність (2,24% ≤ max Δas, 3,0%), прецизійність (1,42% ≤ max Δas 3,0%), що дозволяє рекомендувати методику для використання у фармацевтичному аналізі.

РАЗРАБОТКА ТЕСТА «РАСТВОРЕНИЕ» ТАБЛЕТОК БИСОПРОЛОЛА

О.А.Вислоус, Н.Ю.Бевз, В.А.Георгиянц, Н.В.Живора

Ключевые слова: *бисопролол; таблетки; тест «растворение»; спектрофотометрия; валидация*

Бисопролол – липофильный кардиоселективный β-адреноблокатор, который характеризуется быстрым и почти полным (до 90%) всасыванием из желудочно-кишечного тракта и высокой биодоступностью. Для определения биодоступности твердых лекарственных форм для внутреннего применения в условиях фармацевтических предприятий и лабораторий выполняется тест «растворение», результаты которого позволяют судить о соблюдении технологии изготовления препарата и его биологической доступности. Испытания на растворение твердых дозированных лекарственных форм являются неотъемлемой частью мероприятий, направленных на обеспечение качества лекарственных средств. Целью исследования была разработка теста «Растворение» таблеток бисопролола методом абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой и видимой областях спектра. В результате исследования обоснованы условия для проведения теста «Растворение» бисопролола фумарата в таблетках: использовали прибор с лопастью, объем среды – 500 мл, температура среды растворителя – 37°С, растворитель – 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты, скорость вращения – 75 об/мин, время растворения – 20 мин. Разработана спектрофотометрическая методика определения бисопролола фумарата в 0,1 М растворе кислоты хлористоводородной при длине волны 272 нм. Установлено, что вспомогательные вещества таблеток не мешают спектрофотометрическому определению. Полученные результаты показали, что за 20 мин растворения перешло в раствор более 90% действующего вещества от ее номинального содержания. Определенные валидационные характеристики не превышают критерии приемлемости: робастность (аналитический раствор стабилен в течение часа), линейность (a=0,97% ≤ max a, 1,92%; b=0,9931), коэффициент корреляции составляет 0,9999, правильность (0,52% ≤ max δ, 0,96%) и сходимость (2,24% ≤ max Δas, 3,0%), прецизионность (1,42% ≤ max Δas 3,0%), что позволяет рекомендовать методику для использования в фармацевтическом анализе.

ОРГАНІЗАЦІЯ ТА ЕКОНОМІКА ФАРМАЦІЇ

Recommended by Doctor of Pharmacy, professor M.M.Slobodyanyuk

UDC 615.1:338.5

METHODOLOGICAL APPROACHES TO DEVELOPMENT OF THE NATIONAL GUIDELINES ON THE HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

K.L.Kosyachenko, A.S.Nemchenko

National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L.Shupyk
National University of Pharmacy

Key words: healthcare system; health technology assessment; clinical analysis; economic analysis; analysis of the impact on the budget

On the basis of scientific processing and compilation of the literary sources data reflecting the methodology of creating the guidelines for the system of health technology assessment the main stages of the informative components of the National guidelines in health technology assessment have been determined. The informative components of the guidelines developed have the following four stages: description of the task in the technology assessment, clinical analysis, economic analysis, and analysis of the impact on the healthcare system. The first stage of the research is determination of the technology to be estimated – diagnostic, preventive or therapeutic interventions, which is used in a specific clinical situation. At the second stage the clinical analysis, which concerns the medical consequences of using the health technologies estimated, is carried out. It also provides information about its efficacy and safety in a particular group of patients compared to the similar technologies. The third stage provides the performance of the economic analysis consisting of comparison of the technology to be estimated with the reference one based on the cost and health effects. There are three strategies for conducting the economic analysis of the medical technology: relevant; cost-effectiveness; and carried out again. At the fourth stage the analysis of the impact on the health system, the budget impact and assessment of the organizational consequences, as well as estimation of the ethical and social consequences has been conducted.

The system of Health Technology Assessment (HTA) has become one of the most effective systems used by almost all European countries, except for the former Soviet Union, to substituate the choice of priorities in health technologies (HT) and decision-making. Prevalence of HTA reflects the increased demand for reliable information required to confirm the efficacy of HT considering evidence-based medicine [4, 5, 6, 10].

In recent studies of HTA among a fairly wide range of problematic issues of the HT assessment the methodology is of particular importance [2, 9]. Currently HTA bodies of different countries set the task to create the methodological framework or standard instructions in HT conducting that would summarize the best practices [1, 3]. These developments are relevant and useful for national health systems (healthcare), especially for countries that begin implementing HTA, and it fully refers to Ukraine.

Experimental Part

Analysis of the national legislation and regulations has shown that at this time there is no methodology that would comprehensively evaluate HT in terms of clinical and economic feasibility. In this regard, the aim of the research was the study of approaches to create guidelines to assess HT in Ukraine. The object of the study was the methodology used by developers to create guidelines of HTA in the EU.

Results and Discussion

The purpose of the guidelines for HTA, as a rule, is to determine the basic principles and methods of the HT assessment in order to provide high quality of analysis and reliable results. They should focus on patients, as well as to provide the efficacy and safety of treatment, the best results and the rational use of resources. The systemic HT assessment should include the following methods: analysis of clinical efficacy, economic analysis, analysis of the impact on public health. The scientific study and generalization of the literature [1, 2, 3, 7, 8, 9] reflecting the methodology of creating guidelines for HTA allowed to determine the informative components of the national guidelines on the assessment of HT (hereinafter – Guidelines), they are presented in Fig.

The first stage of the study is to identify clearly the technology to be estimated: diagnostic, preventive or therapeutic interventions used in a specific clinical situation. According to the guidelines the full description of

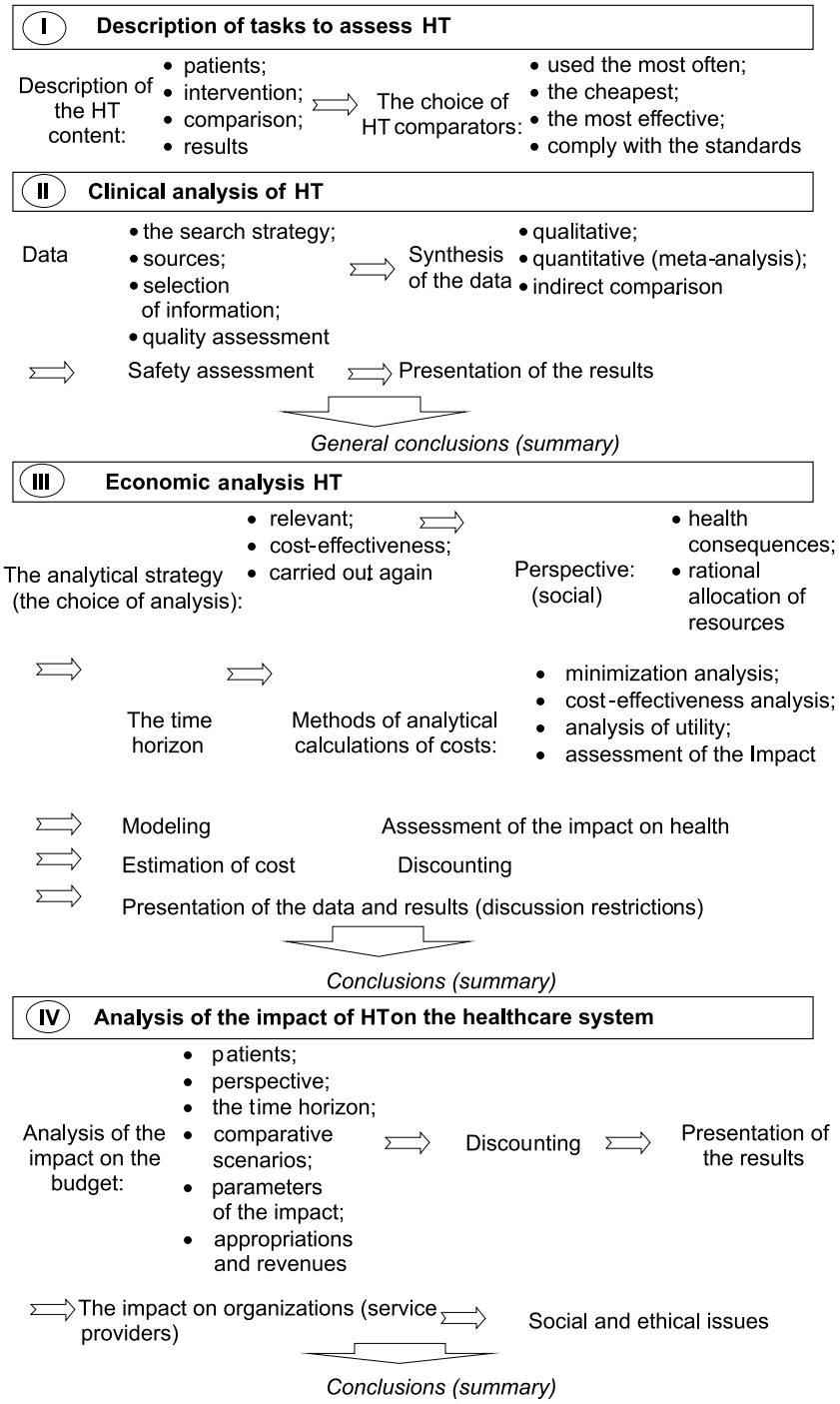

Fig. The informative components of the National guidelines in health technology assessment (HT).

the HT content should be carried out by the following scheme: patients who will use the intervention, characteristics of the intervention offered, comparison with similar interventions, medical outcomes, i.e. the endpoints of the clinical research.

If technologies are not approved in Ukraine, it is advisable to specify the date and place of their approvement in other countries, particularly in the following recognized organizations such as the EMEA (European Medicines Agency) and FDA (Food and Drug Administration, USA). It is recommended to compare with other comparators, i.e. the technologies shown in Fig. It is important that the comparators chosen meet domestic realities, it is expedient to explain their choice, it should be also noted the data source. Medical outcomes represent analysis of health consequences of HT introduction.

At the second stage the clinical analysis concerning the health effects of HT to be estimated is carried out. It also provides the information on its efficacy and safety in a particular patient group compared to the similar technologies. In the analysis it is necessary to develop a strategy for data searching that is relevant to perform the clinical task. It is generally recommended to use the most highly sensitive search strategy.

The data collected during the clinical analysis are related to experimental and practical efficiency of HT.

It is advisable to select data based on a protocol that contains the specific criteria for their inclusion and exclusion in the research. Further it is expedient to find independent reports and systematic reviews of the technology assessment, in particular, including those that can be found in the Cochrane library, databases of Medline, EMBASE and the Centre for reviews and dissemination.

Selection of information reduces itself to the question whether the scientific reports found are suitable for analysis, including selection based on the summary of the content, and therefore, the analysis of text publications. It is advisable to carry out the process of selecting information for systematic review of HT by at least two analysts working independently. Finally, it is necessary to determine the degree of consistency between analysts conducting the analysis.

Assessment of data quality allows to determine their authenticity. Synthesis of the data is intended to obtain information and to provide estimates of variability. It includes a systematic review of the literature (with or without meta-analysis). Meta-analysis is the preferred method of results processing. When conducting a meta-analysis is not possible, the analysis can be narrowed down to the quality inspection. In case of the absence of direct comparative studies where the estimated and alternative technologies are directly compared it should be recommended to perform indirect comparisons. When estimating the technology the results of the safety analysis should be taken into account.

The third stage involves the economic analysis consisting of comparison of the technology to be estimated with the corresponding reference subject based on the cost and health effects. There are three strategies for economic analysis of the medical technology: relevant, cost-effectiveness, and carried out again. The primary prospect of analysis is financing of healthcare organizations services (government, patients and other payers). The social perspective is recommended when deciding on funding HT. The time period of the economic analysis should be sufficiently long to determine the costs and health outcomes. The time horizon for the short-and long-term results should be presented separately.

The method of analytical calculations of costs involves the use of various types of analysis: cost minimization, cost-effectiveness, utility costs, costs consequences. In certain situations it is recommended to use simulation, namely the need to assess the outcomes in practice, extrapolate the results beyond the time period of the clinical trials, etc. The economic analysis aims to assess the impact on health conditions for introduction of this technology in the current clinical practice. The cost of the product unit used in the analysis must be conditioned by the choice of the method for measuring the resources used: standard costs, published studies, local pricing grid elements, direct calculation.

The acceptable level of discounting is 5% of the value and 3.5% of the results of medical and pharmaceutical care in the main analysis. It is advisable to introduce the results of the economic analysis in the presentation clearly enough for proper interpretation and the possibility of using the data in future.

The fourth stage is the analysis of the healthcare system, which includes analysis of the impact on the budget and assessment of organizational outcomes, as well as estimation of the possible ethical and social consequences.

General conclusions made at each of the three stages should be summarized. The main element here is the presentation of conclusions based on the summary of the material.

CONCLUSIONS

In order to evaluate HT the methodological approaches have been proposed to make informed decisions concerning the implementation of effective technologies in healthcare and pharmacy, which should be used in development of the national guidelines. The informative components of the guidelines, namely description of the task in the technology assessment, clinical analysis, economic analysis, and analysis of the impact on the healthcare system have been developed and scientifically grounded.

REFERENCES

1. *Керівні вказівки з проведення оцінки медичних технологій. Версія 2.1. Агентство з оцінки медичних технологій. – Варшава, 2009. – 39 с. // Режим доступу: http://www.aotn.gov.pl*
2. *Косяченко К.Л. // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2011. – №1 (15). – С. 36-41.*
3. *Мендрік О. // Укр. мед. часопис. – 2010. – №6 (8). – С. 15-17.*
4. *European Network for Health Technology Assessment [web site]. Copenhagen, National Board of health. 2007. (accessed 7) April 2008. – Режим доступу: http://www.eunethta.net – Назва з екрану.*
5. *Hofmann B. // Intern. J. of Technol. Assessment in Health Care. – 2005. – №21 (3). – P. 312-318.*
6. *Kristensen F.B. // Eurohealth. – 2006. – Vol. 1, №12. – P. 36-38.*
7. *Lorenzo M.S., McKee R.M. Health: a vital investment for economic development in eastern Europe and central Asia of the European Observatory on Health Systems and Policie. – 2007. – 280 p.*
8. *Marcial V.Garrido, Finn B. Kristensen, Camilla P. Nielsen, Reinhard Busse // Euro Observer. – 2010. – Vol. 14. – 220 p.*
9. *Murphy K. // Intern. J. of Technol. Assessment in Health Care. – 2007. – Vol. 23. – P. 324-330.*
10. *Shojania K.G. // Ann. of Intern. Medicine. – 2007. – №147. – P. 224-233.*

МЕТОДОЛОГІЧНІ ПІДХОДИ ДО РОЗРОБКИ НАЦІОНАЛЬНОГО КЕРІВНИЦТВА З ОЦІНКИ ТЕХНОЛОГІЙ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

К.Л.Косяченко, А.С.Немченко

Ключові слова: *система охорони здоров'я; оцінка технологій охорони здоров'я; клінічний аналіз; економічний аналіз; аналіз впливу на бюджет*

На основі наукового опрацювання та узагальнення даних літературних джерел, що відображають методологію створення керівних вказівок щодо системи оцінки технологій охорони здоров'я, визначені основні етапи формування змістовних складових Національного керівництва з проведення оцінки технологій охорони здоров'я. Розроблені змістовні складові керівництва мають чотири етапи: опис завдання з оцінки технологій, клінічний аналіз, економічний аналіз, а також аналіз впливу на систему охорони здоров'я. Встановлено, що на першому етапі дослідження є визначення оцінюваної технології: діагностичного, профілактичного або терапевтичного втручання, що використовується у певній клінічній ситуації. На другому етапі проводиться клінічний аналіз, який стосується медичних наслідків застосування технологій охорони здоров'я, що оцінюється. Він також надає інформацію про її ефективність та безпечність у певній групі пацієнтів у порівнянні з аналогічними технологіями. Третій етап передбачає проведення економічного аналізу, що складається з порівняння оцінюваної технології з референтною, виходячи з вартості та наслідків для здоров'я. Виділяють три стратегії проведення економічного аналізу медичної технології: релевантний; економічної ефективності; наново проведений. На четвертому етапі проводиться аналіз впливу на систему охорони здоров'я, що охоплює аналіз впливу на бюджет та оцінку організаційних наслідків, а також оцінку ймовірних етичних і соціальних наслідків.

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К РАЗРАБОТКЕ НАЦИОНАЛЬНОГО РУКОВОДСТВА ПО ОЦЕНКЕ ТЕХНОЛОГИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

К.Л.Косяченко, А.С.Немченко

Ключевые слова: *система здравоохранения; оценка технологий здравоохранения; клинический анализ; экономический анализ; анализ влияния на бюджет*

На основе научной обработки и обобщения данных литературных источников, отражающих методологию создания руководящих указаний по системе оценки технологий здравоохранения, определены основные этапы формирования содержательных составляющих Национального руководства по проведению оценки технологий здравоохранения. Разработанные содержательные составляющие руководства имеют четыре этапа: описание задания по оценке технологий, клинический анализ, экономический анализ, а также анализ воздействия на систему здравоохранения. Определено, что на первом этапе исследования дается определение оцениваемой технологии: диагностического, профилактического или терапевтического вмешательства, используемого в определенной клинической ситуации. На втором этапе проводится клинический анализ, касающийся медицинских последствий применения оцениваемых технологий здравоохранения. Он также предоставляет информацию об ее эффективности и безопасности в определенной группе пациентов по сравнению с аналогичными технологиями. Третий этап предусматривает проведение экономического анализа, состоящего из сравнения оцениваемой технологии с референтной, исходя из стоимости и последствий для здоровья. Выделяют три стратегии проведения экономического анализа медицинской технологии: релевантный; экономической эффективности; проведения заново. На четвертом этапе проводится анализ влияния на систему здравоохранения, охватывающий анализ влияния на бюджет и оценку организационных последствий, а также на оценку этических и социальных последствий.

Recommended by Doctor of Pharmacy, professor A.S.Nemchenko

UDC 615:612.824.55-001-08:616.27

MARKETING ANALYSIS OF THE DRUGS USED FOR THE TREATMENT OF AFFECTED MILITARY MEN WITH BRAIN INJURIES

O.P.Shmatenko, A.M.Solomenny, O.V.Pleshkova

Ukrainian Military Medical Academy

Key words: marketing analysis; brain injury; drug therapy; medicines

During the research the comparative analysis of protocols of medical care for patients with brain injuries and information of scientific literature and evidence-based medicine has been conducted. It has demonstrated that for the treatment of affected military men with brain injury the following groups of drugs are used: antibacterial agents for systemic use, psychoanaleptics, blood substitutes and perfusion solutions, antiepileptics, vitamins, peripheral vasodilators, cardiac drugs, calcium channel blockers, analgesics, antihemorrhagic drugs, drugs for treating wounds and ulcers, diuretics, antithrombotic agents, antiparkinsonian drugs, psycholeptics, vasoprotectives, beta adrenoreceptor antagonists, etc. Marketing analysis of certain groups of drugs has been conducted according to the following criteria: legal (registration in Ukraine), economic (commercial: country, company), pharmaceutical (types of dosage forms, the composition of active substances, method of application), pharmacotherapeutic (ATC-classification). The analysis of the domestic pharmaceutical market has shown that drugs for treatment of head injuries comprise 1034 drugs manufactured in 39 countries. It has been found that the Ukrainian producers are able to provide the necessary level of rendering medical care in treatment of the traumatic brain injury, they produce 549 names of drugs, and it is almost 53% of the total range of medicines. The first place among the Ukrainian companies manufacturing drugs for treatment of the brain injury has "Darnitsa pharmaceutical company" JSC, the second one – "Yuria-Farm" Ltd., the third place – Pharmaceutical company "Zdorovye" Ltd. Foreign producers supply 485 drugs (47%). The leaders are India, Germany and Slovenia, which take the first, second and third places in the import of drugs, respectively.

Modern principles of qualitative medical care are associated with unification and standardization of the medical technologies, and it fully regards to drug provision of affected military men with with brain injuries. The introduction of standardized schemes of diagnosis and treatment in traumatic brain injury helps to reduce the fatality rate from 38 to 23% [6, 9, 14, 17]. At present recommendations only for sections of hyperventilation and anticonvulsant therapy have been formulated at the level of standards, but other effective methods of pharmacotherapy of patients with brain injuries directed to correction of homeostasis, stabilization of the function of cell membranes of neurons and glial cells, reduction of the harmful effects of hypoxia on the structure of the brain, stimulation of redox processes, intensification of oxygen and glucose utilization are fixed at the level of options [7, 10, 12, 16, 17]. There is also no research concerning generalization and systematization of the information about medicines used for drug therapy of military men with brain injuries. Therefore, development and introduction of formulary lists of drugs for treating the traumatic brain injury is relevant.

Materials and Methods

During analysis the research materials were data of protocols of medical care for patients with brain injuries, information of scientific literature and evidence-based medicine [1]. For analysis of groups of drugs the system-overview and marketing methods have been used. When conducting marketing analysis the following groups of parameters were used: 1) legal (registration in Ukraine), 2) economic (commercial: country, company), 3) pharmaceutical (types of dosage forms, the composition of active substances, method of application), 4) pharmacotherapeutic (ATC-classification, the mechanism of action) [5].

Results and Discussion

In order to standardize the provision of medical care, implementation of modern methods of diagnosis and treatment of brain injuries into the activities of medical preventive institutions, as well as the quality control of medical care, in 1998 the standards of medical care for victims of brain injury were developed, in 2004 the guidance "Modern principles of diagnosis and treatment of patients with urgent neurosurgical disorders (traumatic brain injury)" was writen, and in 2006 twelve protocols of rendering medical care in the specialty "Neurosurgery" were approved, in them the main directions of drug therapy of patients and pharmacological groups of drugs were determined [1, 3, 4]. However, when assessing the possibilities of practical use of protocols at the hospital level it has been found that they have no specific lists of drugs.

The rational selection of drugs to these lists can be made using the methods of pharmacoeconomic analysis; the first step is determining the basic pharmacological groups of drugs used to treat brain injuries, followed

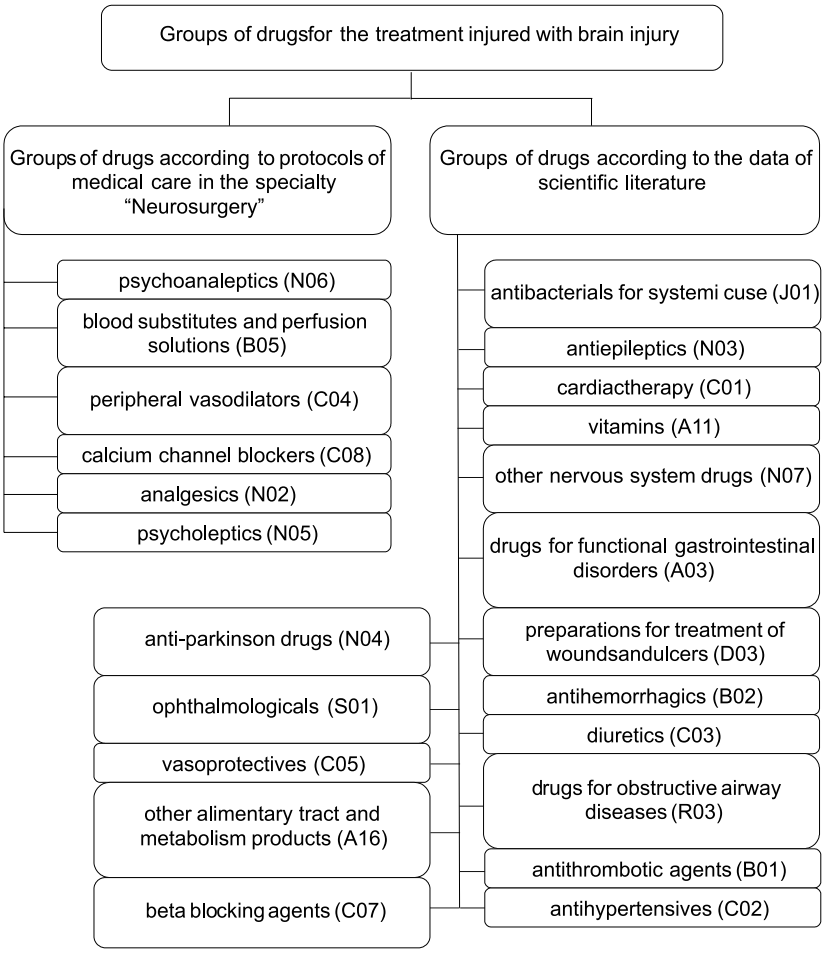

Fig. 1. The list of groups of drugs for treating injured people.

by carrying out marketing analysis of the given drugs. For this purpose the treatment protocols are analyzed, and the data of scientific literature and evidence-based medicine are systematized.

According to the protocols of medical care in the specialty "Neurosurgery" for treating patients with brain injuries the following groups of drugs are used. They are psychoanaleptics (N06), blood substitutes and perfusion solutions (B05), peripheral vasodilators (C04), calcium channel blockers (C08), analgesics (N02) and psycholeptics (N05); their use can provide only the minimum level of the necessary drug aid to the injured military men with brain injuries. They do not consider other group of drugs that are able to provide a higher level of care. Therefore, we decided to conduct the marketing analysis of all groups of drugs that could be used in the treatment of the traumatic brain injury [2, 8, 10, 11, 13, 15, 18, 19] (Fig. 1).

The analysis of the domestic pharmaceutical market as of 01/12/2013 showed that the aforementioned pharmacotherapeutical groups of drugs comprised 1034 drugs manufactured in 39 countries.

Ukraine produces 549 names of drugs, and it is almost 53% of the total range of medicines. The first place among the Ukrainian companies manufacturing drugs for treatment of the brain injury has "Darnitsa pharmaceutical company" JSC, the second one – "Yuria-Farm" Ltd., the third place – Pharmaceutical company "Zdorovye" Ltd., the fourth one – "Kyivmedpreparat" PJSC, the fifth place – Scientific-Production Centre Borshchahivskiy Chemical-Pharmaceutical

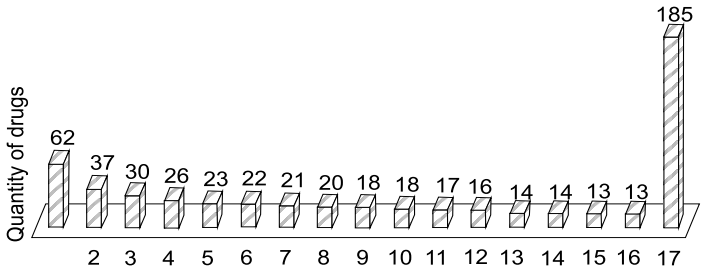

Fig. 2. The distribution of domestic production of drugs by manufacturers where: 1 – Darnitsya, 2 – Yuria-Farm, 3 – Zdorovie, 4 – Kyivmedpreparat, 5 – Borshchagivsky CPP, 6 – Biofarma, 7 – Niko, 8 – Galychfarm, 9 – Lekhim-Kharkiv, 10 – EP DNCLZ, 11 – Technolog, 12 – Farma-treid, 13 – Farmak, 14 – Infuzia, 15 – Kyiv Vitamin Factory, 16 – Lugansk Pharmaceutical ..., 17 – Other producers.

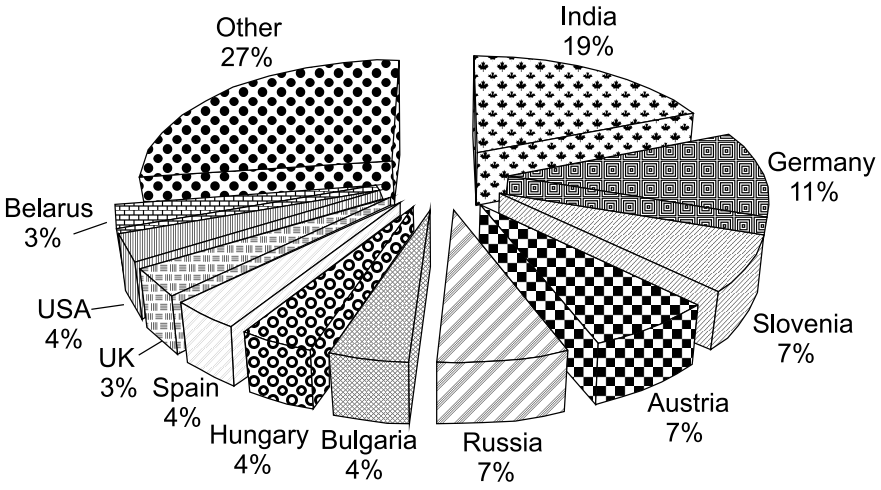

Fig. 3. The structure of the pharmaceutical market by producing countries.

Plant PLC, which supply 62, 37, 30, 26 and 23 medicines, respectively, and it is 17% of the total assortment (Fig. 2).

Foreign producers supply 485 drugs (47%). The leader is India that provides the domestic market with 91 drugs, Germany and Slovenia take the second and third places in the import of drugs with 55 and 35 drugs, respectively (Fig. 3).

The largest importers are KRKA (Slovenia) – 22 drugs, Orchid (India) – 21, Ferrer International (Spain) – 17, Sopharma (Bulgaria) – 13, Gerot Pharmazeutica (Austria) – 12, Ranbaxy (India) – 11, AWD. Pharma (Germany) – 10, Sandoz Pharmaceuticals (Slovenia) – 10.

Next we analyzed drugs by dosage forms (Table).

Approximately 49% of drugs are produced in the peroral forms, such as tablets, capsules, powders and solutions for oral use, syrups and pills. Dosage forms for injections are second – 48%. These drugs include solutions for injections and infusions, powders and concentrates for preparation of injections and infusions. Almost 3% of the total assortment are solutions for oral use, powders for preparation of suspensions, drops, etc.

Analyzing drugs according to the pharmacological groups it has been found that the largest assortment is represented by antibacterial agents for systemic use (J01) – 330 drugs, psychoanaleptics (N06) – 157, blood substitutes and perfusion solutions (B05) – 140, antiepileptics (N03) – 67, vitamins (A11) – 45, peripheral vasodilators (C04) – 42, other drugs affecting the nervous system (N07) – 34, cardiac drugs (C01) – 32, drugs for functional gastrointestinal disorders (A03) – 30, calcium channel blockers (C08) – 29, analgesics (N02) – 27, antihemorrhagic drugs (B02) – 21, drugs for treating wounds and ulcers (D03) – 15, diuretics (C03) – 14, drugs used for obstructive airway diseases (R03) – 12,

Table

Distribution of drugs for treatment of the traumatic brain injury by dosage forms

Groups of drugs	Quantity of drugs							
	Solutions for injections	Powders for injections	Tablets	Capsules	Solutions per os	Powders for suspensions	Other dosage forms	Total
Antibacterial agents for systemic use (J01)	47	130	103	23		10	17	330
Psychoanaleptics (N06)	44	5	71	25	12			157
Blood substitutes and perfusion solutions (B05)	140							140
Antiepileptics (N03)	1		60	3	3			67
Vitamins (A11)	15	5	6	13	3		3	45
Peripheral vasodilators (C04)	12	2	26	2				42
Other drugs affecting the nervous system (N07)	12		22					34
Cardiac drugs (C01)	13	4	9	6				32
Drugs for functional gastrointestinal disorders (A03)	11		18				1	30
Calcium channel blockers (C08)	5		21	3				29
Analgesics (N02)	6		17	4				27
Other groups of drugs	42	2	47	1		3	6	101
All in all	348	148	400	80	18	13	27	1034

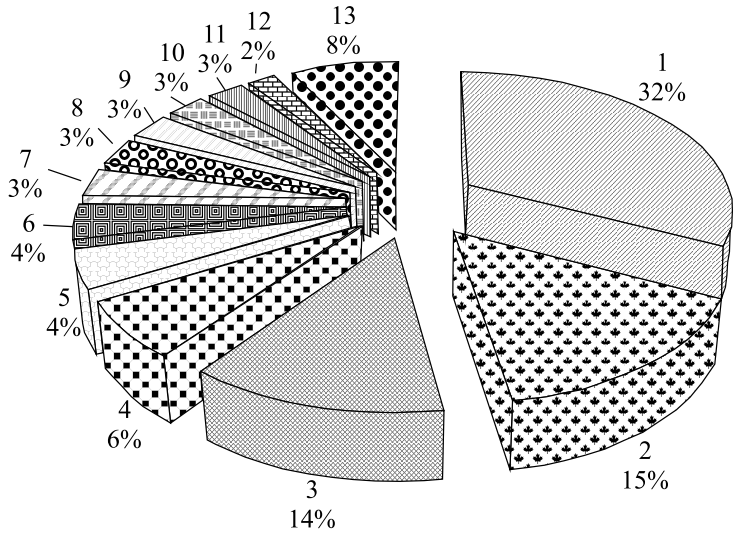

Fig. 4. The distribution of drugs by pharmacological groups where: 1 – antibacterial agents for systemic use, 2 – psychoanaleptics, 3 – blood substitutes and perfusion solutions, 4 – antiepileptics, 5 – vitamins, 6 – peripheral vasodilators, 7 – other drugs affecting the nervous system, 8 – cardiac drugs, 9 – drugs for functional gastrointestinal disorders, 10 – calcium channel blockers, 11 – analgesics, 12 – antihemorrhagic drugs, 13 – other groups.

antithrombotic agents (B01) – 12, antiparkinsonian drugs (N04) – 10, psycholeptics (N05) – 7, drugs used in ophthalmology (S01) – 3, vasoprotectives (C05) – 2, other drugs affecting digestive system and metabolism (A16) – 2, beta adrenoreceptor antagonists (C07) – 2, antihypertensives (C02) – 1 (Fig. 4).

CONCLUSIONS

As a result of market research, we can conclude that the Ukrainian firms produce a sufficient number of medicines: 60 producers supply 549 types of drugs to the domestic pharmaceutical market, and it is sufficient to meet the needs of the affected military men with brain injuries in drugs.

REFERENCES

1. *База стандартів медичної допомоги в Україні. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/register_standardsof medicalaid.*
2. *Белозерцев Ю.А., Запольская Ю.А., Белозерцев Ф.Ю., Юнцев С.В. // Эксперим. и клин. фармакол. – 2012. – №12. – С. 11-14.*
3. *Бриф-анализ фармрынка: итоги августа 2013 г. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.apteka.ua/article/251331.*
4. *Государственный реестр лекарственных средств Украины [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.drlz.kiev.ua.*
5. *Дремова Н.Б. // Курский науч.-практ. вестник «Человек и его здоровье». – 2005. – №1. – С. 62-76.*
6. *Лихтерман Л.Б. Нейротравматология. – Ростов н/Д: Изд-во «Феникс». Изд. 2-е, 2008. – 576 с.*
7. *Островая Т.В., Черний В.И., Андронова И.А. // Междунар. неврол. журн. – 2007. – №2. – С. 2-11.*
8. *Педаченко Е.Г., Дзяк Л.А., Сирко А.Г. // Журн. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко. – 2012. – №5. – С. 30-39.*
9. *Черний В.И., Островая Т.В., Андронова И.А. // Медицина неотложных состояний. – 2008. – №2(15). – С. 99-106.*
10. *Adibhatla R.M., Hatcher J.F. // Neurochem. Res. – 2005. – Vol. 30, №1. – P. 15-23.*
11. *Adibhatla R.M., Hatcher J.F., Dempsey R.J. // J. Neurochem. – 2002. – Vol. 80. – P. 12-23.*
12. *Bullock R., Chestnut R., Chajar J. // Neurotrauma. – 2007. – Vol. 24, suppl. 1. – 106 p.*
13. *Davalos A., Castillo J., Alvarez-Sabin J. et al. // Stroke. – 2002. – Vol. 33. – P. 2850-2857.*
14. *Faden A.I. // Arch. Neurol. – 2001. – Vol. 58. – P. 1553-1555.*
15. *Maas A.I. // Expert Opin. Investig. Drugs. – 2001. – Vol. 10. – P. 753-767.*
16. *Reilly P.L., Bullock R. (eds). Head injury, pathophysiology and management. – 2-nd ed. – 2005. – 501 p.*
17. *Rogalewski A., Schneider A., Ringelstein E.R., Schabitz W.-R. // Stroke. – 2006. – Vol. 37. – P. 1129-1136.*
18. *Stoccetti N., Zanaboni C., Colombo A., Beretta G. // Intensive Care Medicine. – 2008. – Vol. 34 – P. 1-5.*
19. *Zweiflern R.M. // Current Med. Res. and Opinions. – 2002. – Vol. 18, suppl. 2. – P. 14-17.*

МАРКЕТИНГОВИЙ АНАЛІЗ ПРЕПАРАТІВ, ЯКІ ВИКОРИСТОВУЮТЬСЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПОТЕРПІЛИХ ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ ІЗ ТРАВМАМИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

О.П.Шматенко, А.М.Соломенний, О.В.Плєшкова

Ключові слова: *маркетинговий аналіз; травма головного мозку; медикаментозне лікування; лікарські засоби*

У ході дослідження проведено порівняльний аналіз протоколів надання медичної допомоги хворим із травмами головного мозку та відомостей наукової літератури і доказової медицини. Він свідчить, що для лікування постраждалих військовослужбовців із травмами головного мозку використовуються такі групи лікарських засобів, як антибактеріальні засоби для системного використання, психоаналептики, кровозамінники та перфузійні розчини, протиепілептичні засоби, вітаміни, периферичні вазодилататори, кардіологічні препарати, антагоністи кальцію, аналгетики, антигеморагічні засоби, засоби для лікування ран та виразкових уражень, сечогінні засоби, антитромботичні засоби, протипаркінсонічні препарати, психолептичні засоби, ангіопротектори, блокатори β-адренорецепторів тощо. Маркетинговий аналіз визначених груп лікарських засобів проводився за наступними показниками: правовий (реєстрація в Україні), економічний (виробничий: країна, фірма), фармацевтичний (види лікарських форм, склад діючих речовин, спосіб застосування); фармакотерапевтичний (АТС-класифікація). Аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку показав, що лікарські засоби для лікування травм голови нараховують 1034 препаратів, які виробляються в 39 країнах світу. Було встановлено, що українські виробники здатні забезпечити необхідний рівень надання медикаментозної допомоги при лікуванні черепно-мозкової травми і виробляють 549 найменувань препаратів, що складає майже 53% від загального асортименту медикаментів. Перше місце серед українських фірм з виробництва лікарських засобів для лікування травм головного мозку посідає ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», друге – ТОВ «Юрія-Фарм», третє – ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я». Іноземні виробники постачають 485 препаратів (47%). Лідерами є Індія, Німеччина та Словенія, які посідають перше, друге і третє місця в імпорті лікарських засобів відповідно.

МАРКЕТИНГОВЫЙ АНАЛИЗ ПРЕПАРАТОВ, КОТОРЫЕ ИСПОЛЬЗУЮТСЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПОСТРАДАВШИХ ВОЕННОСЛУЖАЩИХ С ТРАВМАМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

А.П.Шматенко, А.Н.Соломенный, О.В.Плешкова

Ключевые слова: *маркетинговый анализ; травма головного мозга; медикаментозное лечение; лекарственные средства*

В ходе исследования проведен сравнительный анализ протоколов оказания медицинской помощи больным с травмами головного мозга и сведений научной литературы и доказательной медицины. Он показал, что для лечения пострадавших военнослужащих с травмами головного мозга используются такие группы лекарственных средств, как антибактериальные средства для системного использования, психоаналептики, кровезаменители и перфузионные растворы, противоэпилептические средства, витамины, периферические вазодилататоры, кардиологические препараты, антагонисты кальция, анальгетики, антигеморрагические средства, средства для лечения ран и язвенных поражений, мочегонные средства, антитромботические средства, противопаркинсонические препараты, психолептические средства, ангиопротекторы, блокаторы β-адренорецепторов и т.д. Маркетинговый анализ определенных групп лекарственных средств проводился по следующим показателям: правовой (регистрация в Украине), экономический (производственный: страна, фирма), фармацевтический (виды лекарственных форм, состав действующих веществ, способ применения); фармакотерапевтический (АТС-классификация). Анализ отечественного фармацевтического рынка показал, что лекарственные средства для лечения травм головы насчитывают 1034 препаратов, которые производятся в 39 странах мира. Было установлено, что украинские производители способны обеспечить необходимый уровень оказания медикаментозной помощи при лечении черепно-мозговой травмы и производят 549 наименований препаратов, что составляет почти 53% от общего ассортимента лекарственных средств. Первое место среди украинских фирм по производству препаратов для лечения травм головного мозга занимает ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница», второе – ООО «Юрия-Фарм», третье – ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье». Иностранные производители поставляют 485 препаратов (47%). Лидерами являются Индия, Германия и Словения, которые занимают первое, второе и третье места в импорте лекарственных средств соответственно.

Recommended by Doctor of Pharmacy, professor A.S.Nemchenko

UDC 615.32:615.212:613.73:339.13.017

MARKETING RESEARCH OF THE PHARMACEUTICAL MARKET OF MEDICINES USED TOPICALLY FOR DISEASES OF THE LOCOMOTOR APPARATUS

O.S.Shpychak, O.I.Tikhonov

National University of Pharmacy

Key words: assortment; pharmaceutical market; medicines used topically for diseases of the locomotor apparatus; dosage form

The aim of this work is to carry out the marketing analysis of the assortment of medicines used topically for diseases of the locomotor apparatus presented at the pharmaceutical market of Ukraine for the subsequent substantiation of the composition and the type of a soft dosage form for a complex medicine, which is planned to application in sports medicine. It has been shown that the segment of medicines used topically for diseases of the locomotor apparatus consists of the products registered both as medicines and as dietary supplements. The medicines are registered in the group "M02A – topical products for joint and muscular pain", the dietary supplements are presented in several groups. In general, the segment of the products investigated is provided by medicines in ~89% and only in ~11% by dietary supplements by the sales volume. In 2012 the group of the dietary supplements selected consisted of 313 trade names, at the same time the medicines are presented by 101 trade names. Both domestic and foreign producers are presented widely enough in the segment – the ratio between the volumes of supply is approximately permanent over all period of observations, although the participation of domestic producers, however, has the tendency to decrease in natural terms. The virtual group selected for analysis consists of such dosage forms as gels, ointments, creams, balsams, liniments and emulsions, solutions (alcoholic, oil, aqueous), applications and plasters, oils, sprays and extracts. The medicines produced in the form of gel were the leaders of sales according to the results of 2012, solutions and ointments occupied the second and third place, respectively. In the structure of the segment under research the soft dosage forms (except applications and plasters) occupy 68.28% in packs and 84.42% in money terms.In 2012 the segment of soft dosage forms (except applications and plasters) presented by 85 international nonproprietary names registered both as medicines and as dietary supplements. Fourteen substances provide 80% of sales in packs, and only 11 substances – in money terms. The undisputed leaders in the segment are diclofenac and ibuprofen – both in money equivalent and in packs – the first substance is presented by 17 international nonproprietary names, the second – by 4 ones. Thus, the marketing research of the market of medicines used topically for diseases of the locomotor apparatus has been carried out, and it has been shown that it is expedient to work in direction of creating soft dosage form, namely gel, for creation of a new complex medicine for treating microtraumas in sport medicine.

Athletic injuries of the locomotor apparatus were, are and always will be the widespread type of traumatic injuries, which not only influence on sportsmen achievements, but also worsen the quality of their life in whole [4, 8, 11, 13, 14, 19]. Especially it concerns the athletes of high qualification – athletic injuries, particularly, injuries of joints, exclude them from the training process and sporting contests for a long period or completely [10, 12, 15-17].

Currently, soft dosage forms in the form of liniments, ointments, creams, gels have been widely used in rehabilitation of injured joints [9, 18]. They are the complex heterogeneous disperse systems, which quality, efficiency and safety depend on the type and composition of a base-carrier, disperse state of medicinal substances, expedience of application and correct choice of excipients, preservatives, conditions of production, storage, etc. Soft dosage forms are simple for application, can combine several active substances of different activity direction in the same dosage form, and also provide duration of the presence of active substances directly in the site of drug application, etc. [2, 3].

The aim of this work is to carry out the marketing analysis of the assortment of medicines used topically for diseases of the locomotor apparatus presented at the pharmaceutical market of Ukraine for the subsequent substantiation of the composition and the type of a soft dosage form for a complex medicine, which is planned to application in sports medicine.

Materials and Methods

The object of our research was the information about the structure of the market of medicines used topically for diseases of the locomotor apparatus registered in Ukraine, as well as about their price (marketing) descriptions for 2005-2012. Graphic and logical methods are used.

Results and Discussion

The segment of medicines used topically for diseases of the locomotor apparatus consists of the products re-

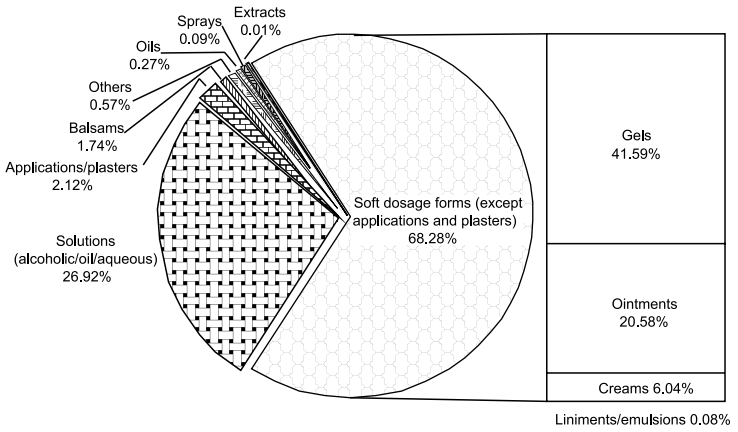

Fig. 1. The share distribution between different dosage forms in the virtual group (packs, 2012).

gistered both as medicines and as dietary supplements [5-7]. The medicines were presented according to the ATC-classification in the group "M – musculo-skeletal system", its capacity was ~6% from the capacity of the pharmaceutical market of Ukraine in natural terms and ~8% in money terms as of 2012 [1, 5-7]. The dietary supplements were presented in the group "Y09 – supplements for treatment of diseases of the locomotor apparatus", as of 2012 its capacity was ~3.5% and ~4% in natural and money terms from the sales volume of dietary supplements in Ukraine, respectively. In turn, the segment is provided by medicines in ~96% and only in ~4% by dietary supplements [1, 5-7].

As for the current state of the pharmaceutical branch of Ukraine in the segment of products used topically for treating diseases of the locomotor apparatus, the medicines are registered directly in the group "M02A – topical products for joint and muscular pain"; its capacity was ~1.6% from the capacity of the pharmaceutical market of Ukraine in natural terms and ~1.7% in money terms as of 2012 [1, 5-7]. The weighted average increase rate of the group for the period investigated has the tendency to decrease.

Dietary supplements are presented in several groups – "Y09A2 – topical anti-inflammatory products", "Y09B1 – products for treatment of contusions and injuries" and "Y09B2 – massage products". The capacity of the virtual group of dietary supplements consisting of products of three groups mentioned above and used topically for treatment of diseases of the locomotor apparatus was ~2.8% and ~2.6% in natural and money terms from the capacity of the pharmaceutical market of Ukraine as of 2012 [1, 5-7]. The weighted average increase rate of the virtual group of dietary supplements for the period investigated has also the tendency to decrease.

In general, the segment of the products investigated is provided by medicines in ~89% and only in ~11% by dietary supplements by the sales volume [1, 5-7]. It should be noted that over the last 7 years significant changes in sale distribution between the medicines for topical application in treating the locomotor apparatus and the dietary supplements used for the same purpose have not occurred. The insignificant increase of the share of the dietary supplements segment was observed in 2012 as compared to the beginning of the period under research in 2005.

In 2012 the group of the dietary supplements selected consisted of 313 trade names, at the same time the medicines are presented by 101 trade names [5-7].

The virtual group selected for analysis consists of such dosage forms as gels, ointments, creams, balsams, liniments and emulsions, solutions (alcoholic, oil, aqueous), applications and plasters, oils, sprays and extracts. The medicines produced in the form of gel were the leaders of sales acoording to the results of 2012, solutions and ointments occupied the second and third place, respectively. The negative dynamics was observed for such forms as ointments, balsams and liniments/emulsions; the situation was succeeded in improving for creams, applications/plasters and spray forms as compared with 2011.

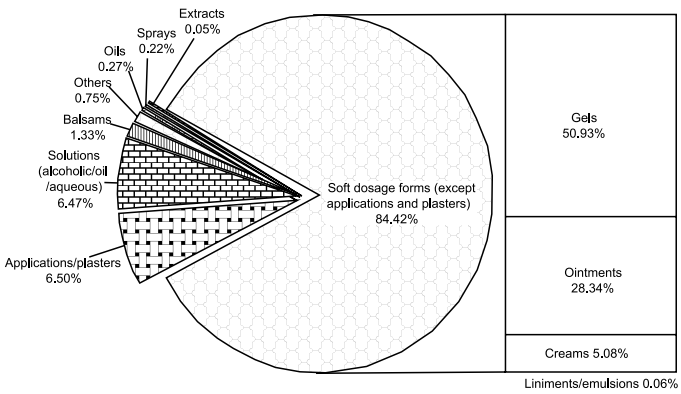

Fig. 2. The share distribution between different dosage forms in the virtual group (USA dollars, 2012).

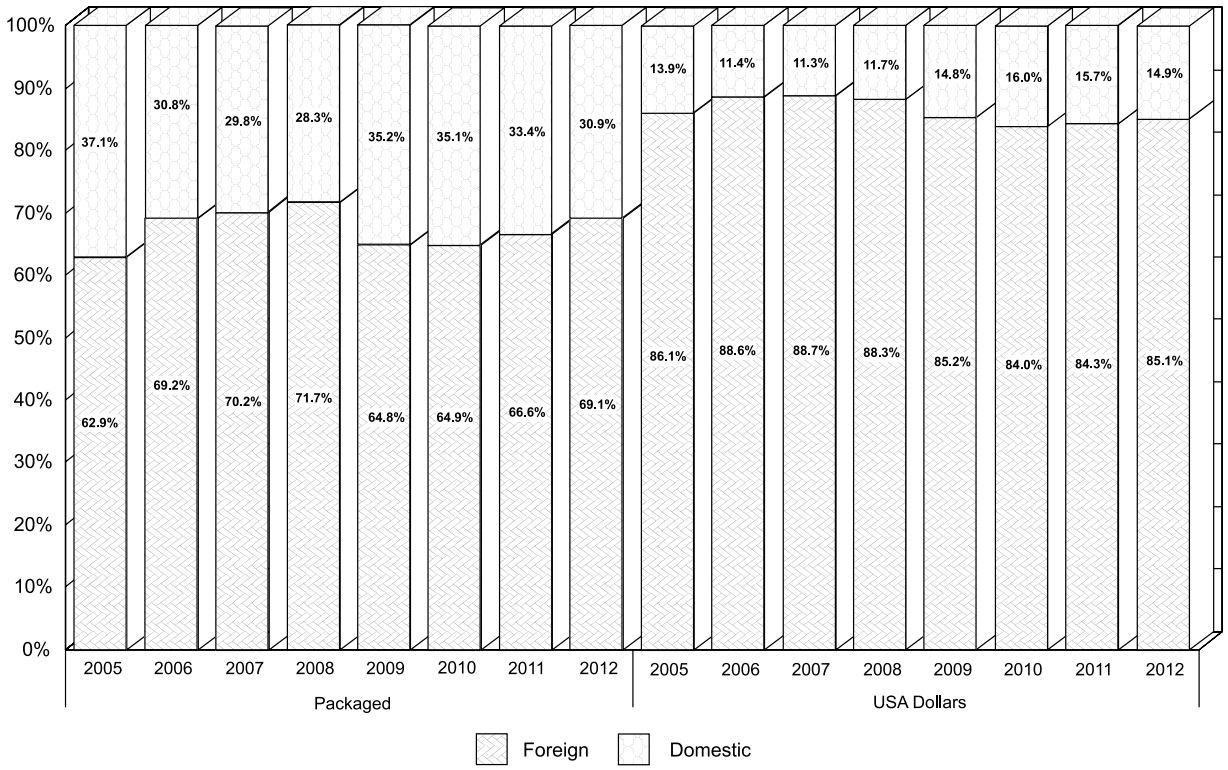

Fig. 3. Dynamics of the ratio of supply of domestic and foreign producers in the segment of soft dosage forms (except applications and plasters).

In the structure of the segment under research the soft dosage forms (except applications and plasters) occupy 68.28% in packs and 84.42% in money terms according to the results of 2012 (Fig. 1, 2); it indicates that they are the main forms used for topical treatment of diseases of the locomotor apparatus. In general, stagnation is observed in the share of the soft dosage forms segment among the products used topically for diseases of the locomotor apparatus.

Both domestic and foreign producers are presented widely enough in the segment. The results presented in Fig. 3 indicate that the ratio between the volumes of supply is approximately permanent over all period of observations, although the participation of domestic producers, however, has the tendency to decrease in natural terms.

In 2012 the segment of soft dosage forms (except applications and plasters) was provided by 85 international nonproprietary names (INN) presented both in the group of medicines and in the group of dietary supplements. Such substances as diclofenac – 22.79%, ibuprofen – 8.67%, ketoprofen – 7.67%, comfrey – 7.37%,

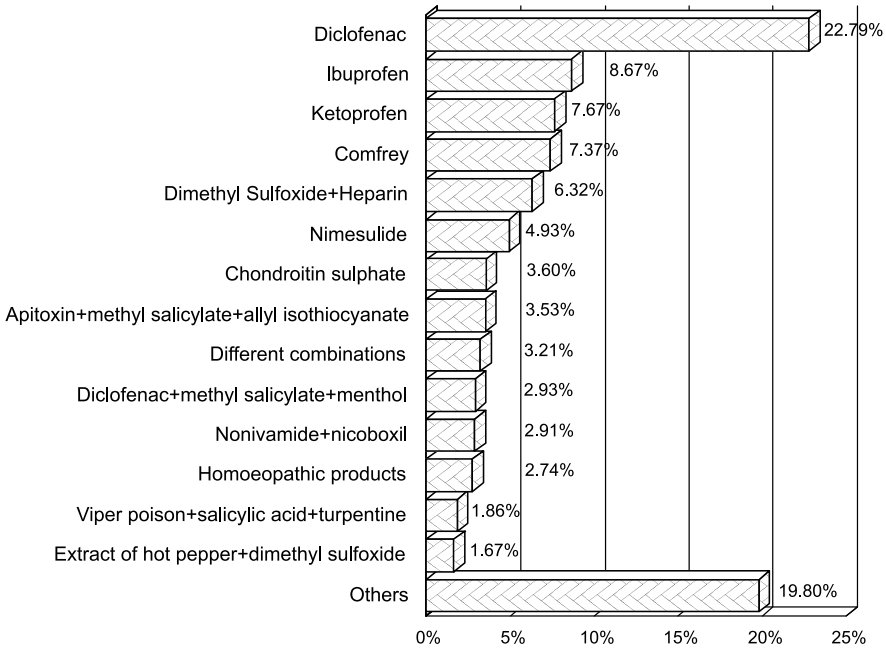

Fig. 4. TOP 80 of INN (sales in packs) in 2012 among soft dosage forms (except applications and plasters).

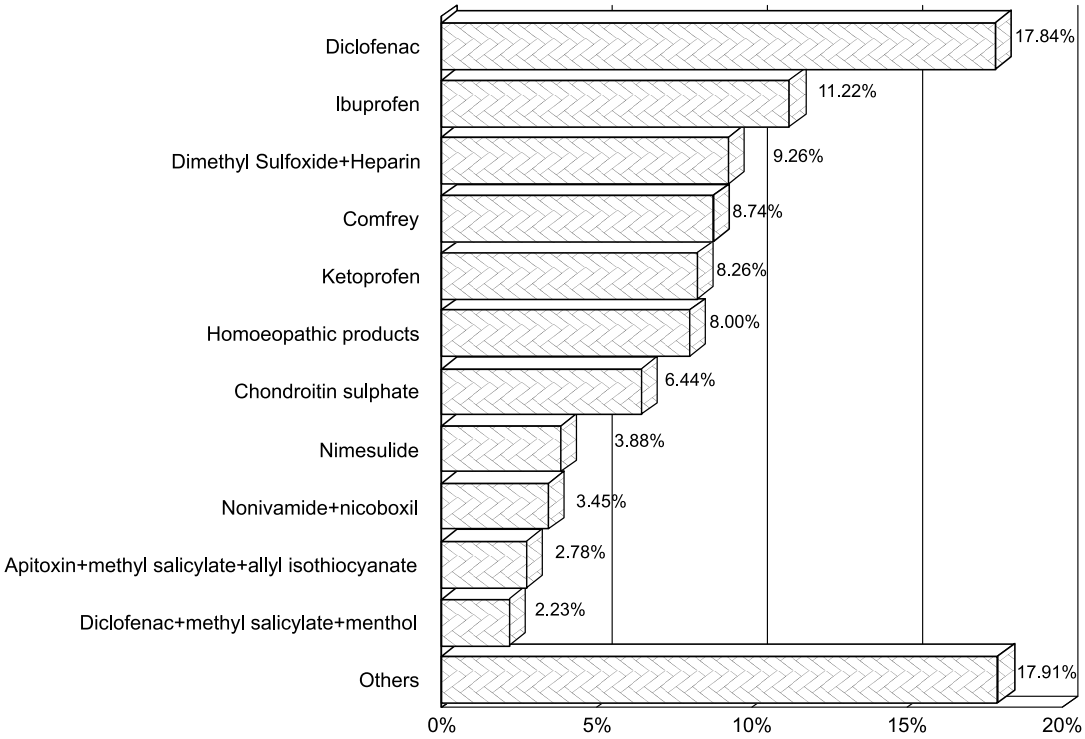

Fig. 5. TOP 80 of INN (sales in USA dollars) in 2012 among soft dosage forms (except applications and plasters).

dimethyl sulfoxide in combination with heparin – 6.32%, nimesulide – 4.93%, chondroitin sulphate – 3.60%, combination of apitoxin with methyl salicylate and allyl isothiocyanate – 3.53%, different combinations – 3.21%, combination of diclofenac with methyl salicylate and menthol – 2.93%, nonivamide with nicoboxil – 2.91%, homoeopathic products – 2.74%, combination of viper poison with salicylic acid and turpentine – 1.86% and the extract of hot pepper in combination with dimethyl sulfoxide – 1.67% (14 substances in all) provide 80% of sales in packs (Fig. 4).

Only 11 substances provide 80% of sales in money terms (Fig. 5): diclofenac – 17.84%, ibuprofen – 11.22%, combination of dimethyl sulfoxide with heparin and dexpanthenol – 9.26%, comfrey – 8.74%, ketoprofen – 8.26%, homoeopathic products – 8.00%, chondroitin sulphate – 6.44%, nimesulide – 3.88%, nonivamide in combination with nicoboxil – 3.45%, combination of apitoxin with methyl salicylate and allyl isothiocyanate – 2.78%, as well as combination of diclofenac with methyl salicylate and menthol – 2.23%.

The leadership of diclofenac and ibuprofen – both in money equivalent and in packs – attracts the attention; the first substance is presented by 17 international nonproprietary names, the second – by 4 ones [5-7].

Thus, it is expedient to work in direction of creating soft dosage form, namely gels, for creation of a new complex medicine for application in sport medicine.

CONCLUSIONS

1. The marketing research of the market of medicines used topically for diseases of the locomotor apparatus has been carried out.

2. It has been found that the quantitative and qualitative variety of medicines used topically for diseases of the locomotor apparatus is presented both by products of foreign firms and domestic producers.

3. It has been determined that the medicines produced in the form of gel are the leaders of sales – both in natural terms and in money equivalent.

4. It has been shown that in the structure of the segment under research the soft dosage forms (except applications and plasters) occupy 68.28% in packs and 84.42% in money terms; they are presented by 85 international nonproprietary names registered both as medicines and as dietary supplements. The undisputed leaders in the segment are diclofenac and ibuprofen.

REFERENCES

1. *АТС-класифікація лікарських засобів [http://www.compendium.com.ua].*
2. *Баранова І.І. Теоретичне та експериментальне обґрунтування застосування сучасних гелеутворювачів природного та синтетичного походження у технології м'яких лікувально-косметичних засобів: дис. … д. фарм. н. – Х., 2011. – 308 с.*
3. *Білоус С.Б., Калинюк Т.Г., Гудзь Н.І. // Фармац. журн. – 2010. – №2. – С. 17-27.*
4. *Дембо А.Г. Актуальные проблемы современной спортивной медицины. – М.: Физкультура и спорт, 2003. – 295 с.*
5. *Державний реєстр лікарських засобів України [http://www.drlz.kiev.ua].*

6. *Електронна версія Довідника лікарських засобів, яка містить перелік лікарських засобів, дозволених до застосування в Україні станом на 01. 03. 2012 р. [http://www.pharma-center.kiev.ua/view/dov_lik_zas].*
7. *Компендиум 2012 – лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко. – К.: МОРИОН, 2012. – 2320 с.*
8. *Левенець В.М. // Акт. проблеми фізкультури і спорту. – 2003. – №1. – С. 208-212.*
9. *Чичасова Н.В. // Фарматека. – 2004. – №7. – С. 66-69.*
10. *Behery O.M., Siston R.A., Harris J.D. et al. // Clin. J. of Sport Medicine. – 2014. – Vol. 24, №1. – P. 21-30.*
11. *Bourgois J.G., Boone J., Callewaert M. et al. // Sport Medicine. – 2014. – Vol. 44, №1. – P. 55-66.*
12. *Boykin R.E., Patterson D., Briggs K. K. et al. // Am. J. Sport. Med. – 2013. – Vol. 41, №10. – P. 2296-2301.*
13. *Dubois R.W., Melmed G.Y., Henning J. M. et al. // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2004. – Vol. 19. – P. 197-208.*
14. *Edouardl P., Degache F., Oullion R. et al. // Int. J. Sport Medicine. – 2013. – Vol. 34, №7. – P. 654-660.*
15. *Giotis D., Zampeli F., Pappas E. et al. // Clin. J. of Sport Medicine. – 2013. – Vol. 23, №4. – P. 287-292.*
16. *Joel B.H., Kevin J.C., Robert F.L. // Sports Health: A Multidisciplinary Approach. – 2014. – Vol. 6, №1. – P. 56-62.*
17. *Llewellyn T.M., Burdette G.T., Joyner A. B. et al. // Clin. J. of Sport Medicine. – 2014. – Vol. 24, №1. – P. 76-79.*
18. *Mackey A.L. // Scand. J. Med. Sci. Sports. – 2007. – Vol. 17, №6. – P. 613-614.*
19. *Owen A.L., Wong D.P., Dellal A. et al. // J. of Strength & Conditioning Res. – 2013. – Vol. 27, №12. – P. 3275-3285.*

МАРКЕТИНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ ПРЕПАРАТІВ, ЩО ВИКОРИСТОВУЮТЬСЯ МІСЦЕВО ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ ОПОРНО-РУХОВОГО АПАРАТУ

О.С.Шпичак, О.І.Тихонов

Ключові слова: *асортимент; фармацевтичний ринок; лікарські засоби, що використовуються місцево при захворюваннях опорно-рухового апарату; лікарська форма*

Метою даної роботи було проведення маркетингового аналізу асортименту представлених на фармацевтичному ринку України лікарських засобів, що використовуються місцево при захворюваннях опорно-рухового апарату, для подальшого обґрунтування складу та виду м'якої лікарської форми комплексного препарату, що планується до застосування в спортивній медицині. Показано, що сегмент засобів, які використовуються місцево при захворюваннях опорно-рухового апарату, складається з препаратів, зареєстрованих і як лікарські засоби, і як дієтичні добавки. Лікарські засоби зареєстровані в групі «М02А – засоби для зовнішнього застосування при суглобовому та м'язовому болю», дієтичні добавки представлені в кількох групах. У цілому досліджуваний сегмент препаратів за обсягами реалізації на ~89% забезпечений лікарськими засобами та лише на ~11% дієтичними добавками. На 2012 рік група обраних дієтичних добавок складалась з 313 торгових найменувань, в той же час лікарські засоби представлені 101 торговою назвою. В сегменті досить широко представлені виробники як вітчизняного, так і закордонного походження – співвідношення між кількістю пропозиції приблизно незмінне на протязі всього періоду спостережень, хоча участь вітчизняних виробників все ж таки має тенденцію до зниження в натуральному вираженні. До складу обраної для аналізу віртуальної групи входять такі лікарські форми випуску: гелі, мазі, креми, бальзами, лініменти та емульсії, розчини (спиртові, олійні, водні), аплікації та пластирі, масла, спреї та екстракти. Лідерами реалізації за результатами 2012 року стали засоби, що випускаються в гелевій формі, друге та третє місце посіли розчини та мазі відповідно. У структурі досліджуваного сегменту м'які лікарські форми (окрім аплікацій та пластирів) займають, за результатами 2012 року, 68,28% в упаковках та 84,42% у грошовому вираженні. На 2012 рік сегмент м'яких лікарських форм (окрім аплікацій та пластирів) забезпечено 85 міжнародними непатентованими назвами, представленими і в групі лікарських засобів, і в групі дієтичних добавок; 80% продажу в упаковках забезпечують 14 субстанцій, у грошовому вираженні – всього 11 субстанцій. Беззаперечними лідерами в сегменті є диклофенак та ібупрофен як у грошовому еквіваленті, так і в упаковках – першу речовину представлено 17 торговими найменуваннями, другу – 4. Таким чином, нами проведено маркетингове дослідження ринку лікарських засобів, що використовуються місцево при захворюваннях опорно-рухового апарату, та показано, що для створення нового комплексного препарату для лікування мікротравм у спортивній медицині доцільно працювати в напрямку створення м'якої лікарської форми, а саме гелю.

МАРКЕТИНГОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА ПРЕПАРАТОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ МЕСТНО ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА

О.С.Шпичак, А.И.Тихонов

Ключевые слова: *ассортимент; фармацевтический рынок; лекарственные средства, используемые местно при заболеваниях опорно-двигательного аппарата; лекарственная форма*

Целью данной работы было проведение маркетингового анализа ассортимента представленных на фармацевтическом рынке Украины лекарственных средств, используемых местно

при заболеваниях опорно-двигательного аппарата, для дальнейшего обоснования состава и вида мягкой лекарственной формы комплексного препарата, планируемого к применению в спортивной медицине. Показано, что сегмент средств, используемых местно при заболеваниях опорно-двигательного аппарата, состоит из препаратов, зарегистрированных и как лекарственные средства, и как диетические добавки. Лекарственные средства зарегистрированы в группе «М02А – препараты для наружного применения при суставной и мышечной боли», диетические добавки представлены в нескольких группах. В целом исследуемый сегмент препаратов по объемам продаж на ~ 89% обеспечен лекарственными средствами и лишь на ~ 11% – диетическими добавками. На 2012 год группа выбранных диетических добавок состояла из 313 торговых наименований, в то же время лекарственные средства представлены 101 торговым названием. В сегменте достаточно широко представлены производители как отечественного, так и зарубежного происхождения – соотношение между количеством предложения практически неизменно в течение всего периода наблюдений, хотя участие отечественных производителей все же имеет тенденцию к снижению в натуральном выражении. В состав выбранной для анализа виртуальной группы входят такие лекарственные формы выпуска: гели, мази, кремы, бальзамы, линименты и эмульсии, растворы (спиртовые, масляные, водные), аппликации и пластыри, масла, спреи и экстракты. Лидерами реализации по результатам 2012 года стали средства, выпускаемые в гелевой форме, второе и третье место заняли растворы и мази соответственно. В структуре исследуемого сегмента мягкие лекарственные формы (кроме аппликаций и пластырей) занимают, по результатам 2012 года, 68,28% в упаковках и 84,42% в денежном выражении. На 2012 год сегмент мягких лекарственных форм (кроме аппликаций и пластырей) обеспечен 85 международными непатентованными названиями, представленными и в группе лекарственных средств, и в группе диетических добавок 80% продаж в упаковках обеспечивают 14 субстанций, в денежном выражении – всего 11 субстанций. Бесспорными лидерами в сегменте являются диклофенак и ибупрофен как в денежном эквиваленте, так и в упаковках – первое вещество представлено 17 торговыми наименованиями, второе – 4. Таким образом, нами проведено маркетинговое исследование рынка лекарственных средств, используемых местно при заболеваниях опорно-двигательного аппарата, и показано, что для создания нового комплексного препарата для лечения микротравм в спортивной медицине целесообразно работать в направлении создания мягкой лекарственной формы, а именно геля.

Recommended by Doctor of Pharmacy, professor Ye.V.Gladukh

UDC 615.1:339.13:615.213:001.891

RESEARCH OF THE ASSORTMENT AND MERCHANDISING ANALYSIS OF ANTI-EPILEPTIC DRUGS PRESENTED AT THE PHARMACEUTICAL MARKET OF UKRAINE

T.V.Trunova

National University of Pharmacy

Key words: epilepsy; anti-epileptic drugs; dosage form; suppositories

According to the contemporary statistics, epilepsy is one of the most serious and widespread diseases of the nervous system. According to the WHO data epilepsy affects about 50 million people worldwide, in particular in Ukraine there are 500 000 patients with epilepsy, among them about 65% are children and adolescents. Adequate treatment of this pathology is one of the most difficult in clinical neurology and psychiatry. The research of the Ukrainian pharmaceutical market of anti-epileptic drugs has been conducted by the form of production and manufacturing countries; the need for these remedies at the social level has been determined. Consumer properties of drugs in the form of suppositories and their prospects in development of epilepsy treatment that will solve the problem of creating new, more effective and less toxic drugs for the treatment of this pathology have been analyzed. The greater part of drugs of this group is imported to Ukraine by foreign pharmaceutical companies. These circumstances lead to the fact that each year there are a lot of diverse studies for searching new potential anti-epileptic drugs. purposefulness of search generalizes all studies in this area both in case of creating analogues of the existing medicines, and in case of their possible metabolic products. In view of the above it can be concluded that the solution of the problem of creating new, more effective and less toxic drugs for the treatment of epilepsy is relevant and promising for medical and pharmaceutical science. Increase of the treatment efficiency and safety can only be done with the help of modern drugs.

According to the contemporary statistics, epilepsy is one of the most serious and widespread diseases of the nervous system. According to the WHO data epilepsy affects about 50 million people worldwide, in particular in Ukraine there are 500 000 patients with epilepsy, among them about 65% are children and adolescents [6]. Adequate treatment of this pathology is one of the most difficult in clinical neurology and psychiatry [9]. The treatment of epilepsy is long, in many cases life-long. Most anti-epileptic drugs are intended for oral use [4], but in certain categories of patients (disease of stomach, dysphagia, etc.), this route of administration is not acceptable. Therefore, creation of drugs with the given action in more appropriate dosage forms is topical.

Experimental Part

Research of the anti-epileptic drugs range represented at the pharmaceutical market of Ukraine, identification of the leading manufacturing countries, the ratio of medicines of foreign and domestic production, analysis of consumer properties of drugs in the form of suppositories and the prospects of their development in treating epilepsy have been conducted.

According to the ATC International Classification these drugs belong to the anatomical group of N – drugs acting on the nervous system, the pharmacological group of N03 – anti-epileptic drugs [2, 7].

According to the State Register of Medicinal Remedies in Ukraine as of September, 2013, 164 drugs for the treatment of epilepsy have been registered [1]. Most of the drug range – 77% are foreign-made medicines and 23% of anti-epileptic drugs are produced in Ukraine.

Among domestic manufacturers of the group of drugs under research most of them are from "Kyiv Vitamin Plant" PJSC, "Lugansk Chemical and Pharmaceutical Plant" JSC, "Pharmaceutical company "Darnitsya" JSC, "ASTRAFARM" JSC, "Pharmaceutical company "Zdorovya" JSC, "Start Pharma" JSC, "Farmak" JSC. The main importing countries are Germany, India, Austria, Poland, France, Bulgaria, Israel, etc. (Fig. 1).

After having analyzed the data from the State Register of Medicinal Remedies it has been found that the anti-epileptic drugs are maily tablets – 80%, capsules – about 14%, syrups and solutions – almost 2%, suspensions and powders – 1% (Fig. 2).

Results and Discussion

Despite the fact that the range of anticonvulsants in the world every year gains even greater expansion, the problem of creating new medicines continues to be very relevant in Ukraine. At the Ukrainian pharmaceutical market there is monotony and the lack of the range of drugs with the anxiolytic effect.

In Europe, for the treatment of epilepsy valproates and carbamazepine are primarily used. In Ukraine of newly synthesized drugs lamotrigine, topiramate, felbamate, habapentin are registered and widely used, but they are not used in Europe and the USA because of the excessive toxicity [5, 8, 10].

The the greater part of drugs of this group is imported to Ukraine by foreign pharmaceutical companies.

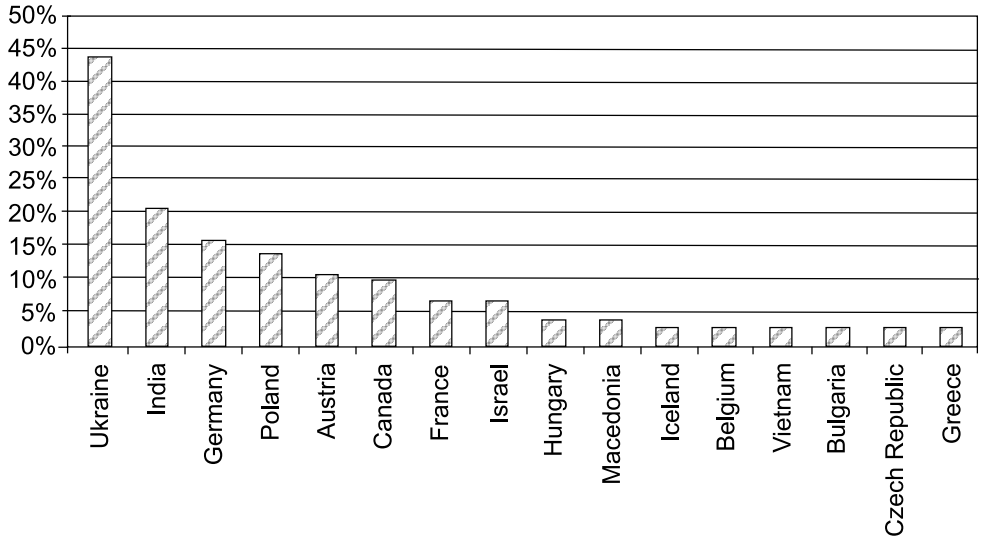

Fig. 1. The range of anti-epileptic drugs, in percentage, at the pharmaceutical market of Ukraine depending on the manufacturing country as of September 2013.

These circumstances lead to the fact that each year there are a lot of diverse studies for searching new potential anti-epileptic drugs. purposefulness of search generalizes all studies in this area both in case of creating analogues of the existing medicines, and in case of their possible metabolic products [14].

Anti-epileptic drugs in the form of suppositories at the Ukrainian market, as well as in most world pharmaceutical markets are not represented at all, but there are developments in this direction [13].

Thus, for the treatment of epileptic diseases suppositories are industrially produced in Finland, and in many European countries suppositories for the treatment of convulsive diseases are produced under conditions of pharmacies by individual formulas [9, 10]. For rectal application nowadays only diazepam and chloral hydrate are used. The dose of diazepam in suppositories is 0.2-0.5 mg/kg. Peak concentrations in the blood serum is achieved in 20-60 min.

In Ukraine development and implementation in industrial production of a new domestic drug in the form of suppositories will greatly expand the domestic market of drugs for the treatment of epileptic disorders.

Suppositories gain in popularity around the world, the rate of their production growth is ahead of similar indicators of other dosage forms. The range of suppositories both of the local and systemic action in developed countries covers almost all pharmacological groups and has more than a thousand of names [3].

For patients with epilepsy taking a medicine on time is very important. For example, drugs in the form of suppositories do not require taking the medicine at night. It gives consumers an advantage to maintain the concentration of the drug in the blood during the day and undoubtedly reduces the frequency of drug administration.

For consumers of the elderly age and children the route of administration is of interest, especially in the treatment of epilepsy, which requires long-term administration and the rapid action of drugs. Patients with epilepsy require long-term, often life-long treatment, but the low standard of living does not allow them to fully apply all the drug potential existing in the world today. Pharmacological effects of suppositories is much faster than those of the oral dosage forms. This is an advantage of the dosage form to consumers as it is related

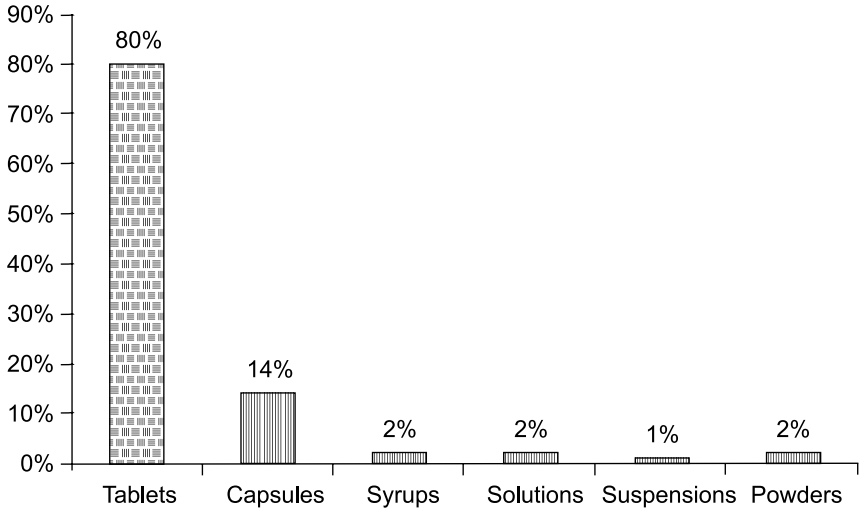

Fig. 2. The range of anti-epileptic drugs at the pharmaceutical market of Ukraine as of September 2013.

to the time of the pharmacological effect manifestation: suppositories are close to parenteral drugs, but their introduction does not violate the integrity of the skin cover and does not require the involvement of the medical personnel. In addition, rectal application of drugs very often makes it possible to reduce a single dose by their extended release from suppositories. Many drugs after oral introduction are inactivated by enzymes of digestive juices, exhibit undesirable effects on the gastrointestinal tract and liver. Rectal dosage forms are deprived of these drawbacks. Suppositories significantly reduce allergic reactions. With their use there is no problem of taste and odour of drugs, simplicity and painlessness of insertion.

CONCLUSIONS

In this work attention was paid to the analysis of the Ukrainian pharmaceutical market of drugs for the treatment of epilepsy. It has been found that the market is represented by 164 names. Of them only 1/4 of all drugs are domestic ones and the rest drugs are imported. Among countries-suppliers medicines from India, Germany, Poland, Austria, etc., dominate. A significant share of all drugs accounts for tablets and capsules, then syrups, solutions, suspensions, powders come. Such medicinal form as suppositories is absent at the Ukrainian market in spite of several advantages that are inherent in them.

In view of the above it can be concluded that the solution of the problem of creating new, more effective and less toxic drugs for the treatment of epilepsy is relevant and promising for medical and pharmaceutical science. Increase of the treatment efficiency and safety can only be done with the help of modern drugs. But these drugs are expensive and in most cases are not available to patients. Therefore, development of new competitive (by efficacy, safety and cost) drugs in the form of suppositories for use in medical practice of convulsive diseases treatment is a relevant, timely and prospective task of pharmaceutical science and industry.

REFERENCES

1. *Державний реєстр лікарських засобів [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.drlz.kiev.ua/*
2. *Козлова Н.Г., Романова Я.Ю., Замараева Е.Е., Долгая И.Н. // Фармаком. – 2005. – №2-3. – С. 25-30.*
3. *Компендіум 2011 – лікарські препарати / Під ред. В.Н.Коваленко, А.П.Вікторова. – К.: МОРІОН, 2011. – 2320 с.*
4. *Трунова Т.В., Штриголь С.Ю., Крутських Т.В. та ін. // Укр. біофармац. журн. – 2012. – №4 (21). – С. 25-28.*
5. *Цимбалюк В.І. // Здоров`я України. – 2003. – №81. – С. 34-35.*
6. *Эпилепсия [Электронный ресурс]. Всемирная организация здравоохранения. – Информационный бюлл. №999. – 2012. – Режим доступа: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/ru/index.html*
7. *Anatomical Therapeutic Chemical Classification / WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. − Oslo, 2007. − 48 p.*
8. *Brodie M.J. Anti-epileptic drugs: past, present and future / Ed. M.G.Brodie // Abstract Book 7th Asian & Oceanian Epilepsy Congress, China. – Hong Kong, 2008. – P. 3.*
9. *Hovinga C.A. // Exper. Opin. Invest. Drugs. – 2002. – Vol. 11, №10. – P. 1387-1406.*
10. *Kwan P., Brodie M.J. // Exp. Open. Emerging Drugs. − 2007. – Vol. 12, №3 – P. 407-422.*
11. *Scott R.A., Lhatoo S.D., Sander J.W. // Bull. World Health Organ. – 2001. – Vol. 79, №4. – P. 344-351.*
12. *Semah F. // Epileptic Disord. – 2004. – Vol. 6, №4. – P. 255-265.*
13. *Sirven J.I., Sperling M., Wingerchuk D.M. // Cochrane Database of Systematic Rev. – 2001. – Vol. 3. – P. 58.*
14. *Weaver D.F. // Can. J. Neurol. Sci. – 2003. – Vol. 30, №1. – P. 4-7.*

ДОСЛІДЖЕННЯ АСОРТИМЕНТУ ТА ТОВАРОЗНАВЧИЙ АНАЛІЗ ПРОТИЕПІЛЕПТИЧНИХ ЗАСОБІВ, ПРЕДСТАВЛЕНИХ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ

Т.В.Трунова

Ключові слова: *епілепсія; протиепілептичні препарати; лікарська форма; супозиторії*

Згідно з даними сучасної статистики епілепсія є одним з найбільш тяжких та розповсюджених захворювань нервової системи. За оцінкою ВООЗ у всьому світі на епілепсію страждають близько 50 мільйонів осіб, зокрема в Україні 500 тис. таких хворих, серед яких близько 65% становлять особи дитячого та юнацького віку. Проблема адекватного лікування даної патології є однією з найскладніших у клінічній неврології та психіатрії. Було проведено дослідження українського фармацевтичного ринку протиепілептичних засобів за формою випуску та країною-виробником, визначено потребу в цих засобах на соціальному рівні. Був проведений аналіз споживчих властивостей лікарських препаратів у формі супозиторіїв та їхні перспективи у розвитку лікування епілепсії, що вирішить проблему створення нових більш ефективних та менш токсичних лікарських засобів для терапії даної патології. Основна частка лікарських препаратів даної групи імпортується до України зарубіжними фармацевтичними компаніями. Ці обставини приводять до того, що з кожним роком збільшуються дослідження

та стають різноманітнішими методи пошуку нових можливих протиепілептичних препаратів. Узагальнює усі дослідження в цьому напрямку цілеспрямованість пошуку і у випадку створення аналогів існуючих лікарських засобів, і у випадку їх можливих продуктів метаболізму. У зв'язку з вищевикладеним можна зробити висновок, що проблема створення нових більш ефективних та менш токсичних лікарських засобів для лікування епілепсії є актуальною та перспективною для медичної та фармацевтичної науки. Підвищити ефективність лікування і зробити його безпечним можна лише за допомогою сучасних лікарських препаратів.

ИССЛЕДОВАНИЯ АССОРТИМЕНТА И ТОВАРОВЕДЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ, ПРЕДСТАВЛЕННЫХ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ УКРАИНЫ

Т.В.Трунова

Ключевые слова: *эпилепсия; противоэпилептические препараты; лекарственная форма; суппозитории*

Согласно данных современной статистики эпилепсия является одним из наиболее тяжелых и распространенных заболеваний нервной системы. По оценке ВООЗ во всем мире эпилепсией страдают около 50 миллионов человек, в частности в Украине 500 тыс. таких больных, среди которых около 65% представляют лица детского и юношеского возраста. Проблема адекватного лечения данной патологии является одной из самых сложных в клинической неврологии и психиатрии. Проведено исследование украинского фармацевтического рынка противоэпилептических средств по форме выпуска и стране-производителю, определена потребность этих средств на социальном уровне. Был проведен анализ потребительских свойств лекарственных препаратов в форме суппозиториев и их перспективы в развитии лечения эпилепсии, что решит проблему создания новых более эффективных и менее токсичных лекарственных средств для терапии данной патологии. Основная часть лекарственных препаратов данной группы импортируется в Украину зарубежными фармацевтическими компаниями. Эти обстоятельства приводят к тому, что с каждым годом расширяются исследования, которые становятся более разносторонними в поиске новых возможных противоэпилептических препаратов. Обобщает все исследования в этом направлении целенаправленность поиска и в случае создания аналогов существующих лекарственных средств, и в случае их возможных продуктов метаболизма. В связи с вышеизложенным можно сделать вывод, что проблема создания новых более эффективных и менее токсичных лекарственных средств для лечения эпилепсии является актуальной и перспективной для медицинской и фармацевтической науки. Повысить эффективность лечения и сделать его безопасным можно лишь с помощью современных лекарственных препаратов.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

Recommended by Doctor of Pharmacy, Professor O.I.Tikhonov

UDC 615.077:615.454:615.37

MICROBIOLOGICAL STUDIES OF THE OINTMENT AND RECTAL SUPPOSITORIES WITH LIQUORICE ROOT EXTRACT

O.A.Rukhmakova, T.G.Yarnykh, T.P.Osolodchenko

National University of Pharmacy
State Institution "Institute of Microbiology and Immunology named after I.I.Mechnikov of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"

Key words: microbiological research; ointment; suppositories; licorice root extract

While developing, preparing, packing, storing and using medicines the measures should be taken to ensure their microbiological purity taking into account the requirements of the general pharmacopoeial article "Microbiological purity of medicines". In order to prevent microbial contamination of products it is necessary to provide them with the effective preservative action due to the introduction of antimicrobial preservatives or due to the antimicrobial preservative action of active substances and appropriate conditions of production. The aim of the work is to study the effectiveness of the preservative action of the ointment and rectal suppositories with liquorice root extract in accordance with the general pharmacopoeial article "Efficiency of antimicrobial preservatives". The criterion for evaluating the efficiency of the preservative action of the samples investigated is reduction of the number of viable cells of microorganisms in the medicines for a certain period of time after their contamination. During the experiment it has been found that the antimicrobial preservative efficiency of the test samples correspond to the requirements of criterion "A" in accordance with the State Pharmacopoeia of Ukraine, section 5.1.3. The efficiency of the preservative action of the samples at the level of the samples with the additional content of nipagin and nipazol (in the ratio of 2:1) allows not to include additional antimicrobial preservatives in their composition.

The current problem of practical medicine is treatment of infectious diseases, which common characteristic feature is abnormality of the immune system. The depth and focus of disturbances in the immune system varies depending on nosology and severity of the disease, the etiological agent, genetic predisposition, age, gender, etc. [1, 7, 9].

Along with causal therapy in the adjuvant treatment of the pathologies mentioned medicines with the immunomodulatory activity are often used [10, 11, 12].

Although the range of the specified medicines today at the pharmaceutical market of Ukraine is small, for the last time professionals in the pharmaceutical industry have been developed and obtained complex medicines not only for correction of the immunity parameters, but also with the antiviral, anti-inflammatory and antibacterial action [3, 5]. The nomenclature of dosage forms of these medicines has been also expanded. Medicines for intravenous, oral, external (ointments, suppositories) application are currently available at the market [1, 3].

In terms of the abovementioned, rectal suppositories and the ointment with liquorice root extract have been developed at the Department of Drug's Technology of the National University of Pharmacy. In the previous experiments *in vitro* the antiviral activity of these medicines in relation to adenovirus of type 3, coronavirus, herpes virus and vesicular stomatitis virus was determined [5, 6].

The study of the specific activity of the medicines developed has determined their distinct immunostimulatory and immunocorrective properties in immature rats with the normal immune status and in conditions of immunodeficiency caused by hydrocortisone acetate. On the basis of studying acute toxicity it has been found that in accordance with the common classification of K.K. Sidorov the medicines developed belong to the class of low toxic substances.

It is known that when developing, preparing, packing, storing and using medicines the measures should be taken to ensure their microbiological purity taking into account the requirements of the general pharmacopoeial article "Microbiological purity of medicines" [4, 8].

In order to prevent microbial contamination of medicines it is necessary to provide them with the effective preservative action due to the introduction of antimicrobial preservatives to their composition or due to the antimicrobial preservative action of active substances and appropriate conditions of production [13, 14].

Table 1

Efficiency of the antimicrobial preservative action of the ointment with liquorice root extract

Exposition	Requirements of the SPhU		Logarithm of the number of microorganisms		
	Logarithm of reduction	Logarithm of reduction	Staphylococcus aureus ATCC 6538	*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027	*Candida albicans* ATCC 885/653
Microbial load	10^6	10^6	5.30	5.39	5.39
Primary inoculation	-	-	0.62	0.61	NI
2 days	2.00	-	2.05	2.07	NI
7 days	3.00	-	3.62	4.09	NI
14 days	-	-	NI	NI	NI
28 days	NR	NR	NI	NI	NI

Notes: n = 5; P = 95%; * NR – the number of viable cells of microorganisms or fungi did not rise; * NI – viable cells of microorganisms or fungi were not isolated.

The aim of our research was to study the efficiency of the preservative action of the ointment and rectal suppositories with liquorice root extract in accordance with by the methods and criteria described in the general pharmacopoeial article "Effectiveness of antimicrobial preservatives".

Materials and Methods

Microbiological studies of the samples of rectal suppositories and the ointment with Liquorice root extract were carried out at the laboratory of Biochemistry of Microorganisms and Nutrient Media of the State Institution "Institute of Microbiology and Immunology named after I.I. Mechnikov of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine".

To determine the efficiency of the preservative action of the medicines developed the biological method described in the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPhU) 1.0, section 5.1.3. [2] and such test strains of microorganisms as *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Candida albicans* ATCC 885/653 were used.

While testing the monocultures of these microorganisms were used. In preparation for the research the freshly grown initial culture of each test microorganism was plated on the surface of a dense nutrient medium No. 1 (SPhU, section 2.6.13) in the case of growing bacteria or a dense nutrient medium No. 2 without adding antibiotics (SPhU, section 2.6 .13) in the case of fungi cultivation. Bacterial cultures were incubated at 35ºC for 18-24 hours, *C. albicans* – at the temperature of 20ºC to 25ºC for 48 hours.

For preparation of suspensions with bacteria culture and culture of *C. albicans* the microbial mass was washed from the surface of the culture medium with sterile 0.9% sodium chloride solution and transferred to a suitable container. The inoculum was used immediately after preparation.

The test of efficiency of the preservative action was performed as follows: the samples of the medicines studied were contaminated by monoculture of one of the test microorganisms providing the microbial load of 10^7 CFU/ml. The inoculum volume was less than 1% of the sample volume.

In order to obtain a homogeneous distribution of microorganisms the contaminated samples were stirred thoroughly. The inoculated samples were stored for 28 days at the temperature of 20ºC to 25ºC protected from light.

From each test specimen the samples were taken immediately after contamination in 2, 7, 14 and 28 days, and they were inoculated on dense nutrient media for determining the number of viable cells of microorganisms (bacteria and fungi).

The samples of the medicines under research with the additional content of synthetic antimicrobial preservatives – nipagin and nipazol (in the ratio of 2:1) were used as reference medicines.

Results and Discussion

The criterion for evaluating the efficiency of the preservative action of the samples studied was reduction of the number of viable microbial cells in medicines for a certain period of time after contamination.

According to the requirements of the SPhU in medicinal products for topical application the logarithm of reduction of the number of viable bacteria colonies in 2 days must be at least 2, in 7 days – at least 3, and then the number of viable bacterial cells should not increase. The logarithm of reduction of the number of viable cells of fungi within 14 days must be at least 2. These figures correspond to criterion "A".

Criterion "A" corresponds to the efficiency of the preservative action that is recommended and its compliance indicates reliable protection of the medicine from microbial contamination. If criterion "A" cannot be achieved, the medicine must meet criteria "B".

According to criterion "B" in medicines for topical use the logarithm of the number of viable bacterial cells in 14 days must be at least 3, then the number of viable bacterial cells should not increase. The logarithm of reduction of the number of viable cells of fungi within 14 days must be at least 1 and with no further increase.

After contamination by microorganisms the medicines at regular intervals are inoculated on agar to determine the number of viable cells. The absence of growth on agar or delayed increase in the number of viable colonies in 14 days of incubation indicate the fact that the medicines meet requirements of the SPhU.

Table 2

Efficiency of the antimicrobial preservative action of rectal suppositories with liquorice root extract

Exposition	Requirements of the SPhU		Logarithm of the number of microorganisms		
	Logarithm of reduction	Logarithm of reduction	Staphylococcus aureus ATCC 6538	*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027	*Candida albicans* ATCC 885/653
Microbial load	10^6	10^6	5.30	5.39	5.39
Primary inoculation	-	-	0.62	0.61	0.69
2 days	2.00	-	2.98	2.07	2.05
7 days	3.00	-	NI	3.62	4.09
14 days	-	2.00	NI	NI	NI
28 days	NR	NR	NI	NI	NI

Notes: n = 5; P = 95%; * NR – the number of viable cells of microorganisms or fungi did not rise; * NI – viable cells of microorganisms or fungi were not isolated.

The presence of viable cells of microorganisms and fungi in 28 days of the research indicates that the medicines do not correspond to criteria "A" or "B" and do not meet the requirements of the SPhU. Table 1 shows the results of the study of the efficiency of the antimicrobial preservative action of the ointment with liquorice root extract.

As data presented in Table 1 show, a rapid destruction of microorganisms is observed in the medicine under research after contamination. Viable cells of fungi were not isolated in both the primary inoculation and in the following ones.

In 2 days of cultivation the logarithm of the number of viable cells of microorganisms was more than 2 and was 2.05 for *Staphylococcus aureus* and 2.07 for *Pseudomonas aeruginosa*. In 7 days after contamination the logarithm of the number of viable cells of microorganisms for *Staphylococcus aureus* was 3.62, for *Pseudomonas aeruginosa* – 4.09. On the 14-th and 28-th days of incubation microorganisms were not registered.

Regarding the efficiency of the antimicrobial preservative action of rectal suppositories with liquorice root extract (Tab. 2), in 7 days of cultivation the logarithm of the number of viable cells of *Candida albicans* was 4.09.

The cells of fungi were not isolated after 14 and 28 days of cultivation.

In 2 days after cultivation the logarithm of the number of viable cells of microorganisms was more than 2 and was 2.98 for *Staphylococcus aureus* and 2.07 for *Pseudomonas aeruginosa*. In 7 days of contamination the cells of *Staphylococcus aureus* were not isolated, for *Pseudomonas aeruginosa* the figure was 3.62. On the 14-th and 28-th days of incubation microorganisms were not registered.

Thus, by efficiency of the antimicrobial preservative action the samples of rectal suppositories and the ointment with liquorice root extract conform to criterion "A" set by the SPhU, section 5.1.3 for medicinal products for topical use.

In addition, the studies have also shown that the efficiency of the preservative action of the samples under research without any preservatives was at the level of the samples with the additional content of nipagin and nipazol (in the ratio of 2:1).

So, we can conclude that the active ingredients and the proper conditions of production of the medicinal products investigated provide the necessary efficiency of the antimicrobial preservative action, which is similar to those of the reference medicines, and it allows not to include additional antimicrobial preservatives in their composition.

CONCLUSIONS

1. The experimental research on the study of efficiency of the preservative action of the test samples of rectal suppositories and the ointment with liquorice root extract has been conducted.

2. During the experiment it has been found that the antimicrobial preservative efficiency of the test samples correspond to the requirements of criterion "A" in accordance with the State Pharmacopoeia of Ukraine, section 5.1.3.

3. The efficiency of the preservative action of the samples at the level of the samples with the additional content of nipagin and nipazol (in the ratio of 2:1) allows not to include additional antimicrobial preservatives in their composition.

REFERENCES

1. *Аллергология и иммунология: национальное руководство / Под ред. Р.М.Хаитова, Н.И.Ильиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 649 с.*
2. *Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1 вид. – Х. : РІРЕГ, 2001. – 536 с.*
3. *Дзюба А. С. // Ремедиум. – 2013. – №9. – С. 44-48.*
4. *Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках: Наказ МОЗ України №812 від 17.10.2012 р. // АПТЕКА. – 2012. – №49 (870). – С. 4-12.*

5. *Ярних Т.Г., Мельник Г.М. // Вісник фармації. – 2012. – №4 (72). – С. 12-14.*
6. *Ярних Т.Г., Мельник Г.М. // Фармац. часопис. – 2013. – №1 (25). – С. 98-102.*
7. *Antunez C., Mayorga C., Corzo J.L. et al. // Pediatric Allergy Immunol. – 2008. – Vol. 19, №3. – P. 208-209.*
8. *European Pharmacopeia. – 4th ed. – Strasbourg: Counsil of Europe, 2000. – 2570 p.*
9. *Formularium Nederlandse Apothekers. – Nederland: KNMP, 2004. – 656 s.*
10. *Halken S., Valovirta E. // Pediatric Allergy Immunol. – 2008. – Vol. 19, Suppl. 19. – P. 60-70.*
11. *Olaguibel J.M., Puebla M.J. // J. Investigations Allergol. Clin. Immunol. – 2005. – Vol. 15. – P. 9-16.*
12. *Roeder E., Berger M.Y., H. de Groot et al. // Pediatric Allergy Immunol. – 2008. – Vol. 19, №3. – P. 197-207.*
13. *United State Pharmacopeia. – XXIV ed. – Rockville: The United State Pharmacopeial, 2000. – 2569 p.*
14. *USP Pharmacists' Pharmacopeia. – II ed. – Rockville: The United State Pharmacopeial, 2008. – 1519 p.*

МІКРОБІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ МАЗІ ТА РЕКТАЛЬНИХ СУПОЗИТОРІЇВ З ЕКСТРАКТОМ СОЛОДКОВОГО КОРЕНЯ

О.А.Рухмакова, Т.Г.Ярних, Т.П.Осолодченко

Ключові слова: *мікробіологічні дослідження; мазь; супозиторії; екстракт солодкового кореня*

У процесі розробки, приготування, пакування, зберігання та застосування лікарських засобів мають бути вжиті заходи щодо їх забезпечення мікробіологічною чистотою з урахуванням вимог загальної фармакопейної статті «Мікробіологічна чистота лікарських засобів». З метою запобігання мікробному забрудненню препаратів необхідно забезпечувати їх ефективною консервуючої дією за рахунок введення антимікробних консервантів або за рахунок антимікробної консервуючої активності діючих речовин і належних умов виробництва. Метою роботи є вивчення ефективності консервуючої дії мазі та ректальних супозиторіїв з екстрактом солодкового кореня відповідно до вимог загальної фармакопейної статті «Ефективність антимікробних консервантів». Критерієм оцінки ефективності консервуючої дії досліджуваних зразків слугувало зниження числа життєздатних клітин мікроорганізмів у препаратах за визначений період часу після їх контамінації. У ході проведення експерименту було встановлено, що за ефективністю антимікробної консервуючої дії досліджувані зразки препаратів відповідають вимогам критерію «А» відповідно до ДФУ п. 5.1.3. Ефективність консервуючої дії зразків на рівні зі зразками із додатковим вмістом ніпагіну та ніпазолу (у співвідношенні 2:1) дозволяє не включати до їх складу додаткові антимікробні консерванти.

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МАЗИ И РЕКТАЛЬНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ С ЭКСТРАКТОМ СОЛОДКОВОГО КОРНЯ

О.А.Рухмакова, Т.Г.Ярных, Т.П.Осолодченко

Ключевые слова: *микробиологические исследования; мазь; суппозитории; экстракт солодкового корня*

В процессе разработки, приготовления, упаковки, хранения и применения лекарственных средств должны быть приняты меры по их обеспечению микробиологической чистотой с учетом требований общей фармакопейной статьи «Микробиологическая чистота лекарственных средств». С целью предотвращения микробного загрязнения препаратов необходимо обеспечивать их эффективным консервирующим действием за счет введения антимикробных консервантов или за счет антимикробной консервирующей активности действующих веществ и надлежащих условий производства. Целью работы является изучение эффективности консервирующего действия мази и ректальных суппозиториев с экстрактом солодкового корня в соответствии с требованиями общей фармакопейной статьи «Эффективность антимикробных консервантов». Критерием оценки эффективности консервирующего действия исследуемых образцов было снижение числа жизнеспособных клеток микроорганизмов в препаратах за определенный период времени после их контаминации. В ходе проведения эксперимента было установлено, что по эффективности антимикробного консервирующего действия исследуемые образцы препаратов отвечают требованиям критерия «А» в соответствии с ГФУ п. 5.1.3. Эффективность консервирующего действия образцов на уровне с образцами с дополнительным содержанием нипагина и нипазола (в соотношении 2:1) позволяет не включать в их состав дополнительные антимикробные консерванты.

Recommended by Doctor of Medicine, professor S.M.Drogovoz

UDC 616.12-008+616.002.2+615.2

CORRECTION OF INFLAMMATION SIGNS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH THE METABOLIC SYNDROME

L.V.Glushko, A.H.Nasrallah, S.V.Fedorov

PHEI "Ivano-Frankivsk National Medical University"

Key words: metabolic syndrome; menopause; treatment; inflammation

The metabolic syndrome is a common condition that predisposes individuals to the risk of developing cardiovascular diseases and type 2 diabetes. Menopause is known to be associated with a fall in the estrogen levels accompanied with many health changes. Changes in the hormone levels in menopause, in particular estrogen deficiency are associated with increase in the body fat. Additionally, it sounds an alarm for women's health since it leads to elevated blood pressure, insulin resistance and dyslipidemia. These changes may contribute to increased risks of the metabolic syndrome (MetS) in menopause women. Obesity shares the presence of an inflammatory component with most chronic diseases, it accounts for development of the metabolic disease and other associated health alterations. The aim of the study was to study the effect of bioflavonoid Quercetin and ω-3 PUFA on some components of inflammation in menopausal women with MetS. Material and methods. Eighty menopausal women with MetS were observed. All participants were divided into four groups: group I – basic therapy (20 patients); group II (19 patients) – basic therapy + Quercetin; group III (21 patients) – basic therapy + ω-3 PUFA; group IV (20 patients) – basic therapy + ω-3 PUFA + Quercetin. The general white blood count in the blood and their subpopulations has been determined; the leukocytal indexes and the degree of endogenous intoxication have been calculated by the erythrocytes sorptivity (ES) test. Results. The use of Quercetin has shown the most significant results for dynamics of white blood cells count, its subpopulations in the blood, leukocytal indexes and the degree of endogenous intoxication. Conclusions. Thus, the additional use of Quercetin has a strong influence on the components of chronic inflammation in the metabolic syndrome in menopausal women.

The metabolic syndrome, also known as Syndrome X, Insulin Resistance Syndrome or Dysmetabolic Syndrome, is a common condition that predisposes individuals to the risk of developing cardiovascular diseases and type II diabetes. The syndrome is the complex of risk factors such as central obesity, high blood pressure, hyperglycaemia, impaired glucose tolerance, hypertriglyceridaemia, as well as the low level of high density lipoprotein cholesterol in the blood plasma [7, 9]. It is known that about 20-25 per cent of the world's population have the metabolic syndrome and are three times more likely to die from heart attack or stroke compared to people without the syndrome [2-4]. The risk of cardiovascular diseases associated with the metabolic syndrome seems to be particularly high in women; half of all cardiovascular events in women is connected with the metabolic syndrome [5, 8].

Menopause is an important physiological event, with cessation of menstruation indicating the end of the woman's reproductive age [7, 10]. Menopause is associated with a fall in the estrogen levels accompanied with many health changes. Changes in the hormone levels in menopause, in particular estrogen deficiency are associated with increase in the body fat. Additionally, it sounds an alarm for women's health since it leads to elevated blood pressure, insulin resistance and dyslipidemia [9]. These changes may contribute to increased risks of the metabolic syndrome (MetS) in menopause women.

Obesity shares the presence of an inflammatory component with most chronic diseases, it accounts for development of the metabolic disease and other associated health alterations. This inflammatory state is reflected in increased circulating levels of pro-inflammatory proteins, and it occurs not only in adults, but also in adolescents and children [11]. The chronic inflammatory response has its origin in the links existing between the adipose tissue and the immune system.

Nowadays there are some experimental and clinical trials of natural compounds, bioflavonoids and ω-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) used for management of MetS, but their influence on inflammation during menopause is unclear [6].

The aim of the study was to study the effect of bioflavonoid Quercetin and ω-3 PUFA on some components of inflammation in menopausal women with MetS.

Materials and Methods

Eighty menopausal women with MetS were observed. All participants were randomly divided into four groups: group I – basic therapy (20 patients); group II (19 patients) – basic therapy + Quercetin ("Quertin" manufactured by SIC "Borshchahivskiy Chemical and Pharmaceutical plant" PJSC, Ukraine; approved by the Order of MPH of Ukraine No. 649(2) from 12.04.2011, the registration certificate UA/0119/02/01) – 40 mg twice a day 30 min before meals; group III (21 patients) – basic therapy + ω-3 PUFA ("Omacor" manufactured by

Table 1

Dynamics of leukogram values in the patients under research (M±m)

Value	Groups of observation			
	I, n=20	II, n=19	III, n=21	IV, n=20
White blood cells, G/l				
Before treatment	6.83±0.21	6.98±0.27	7.01±0.25	6.99±0.26
After treatment	6.84±0.23[4]	6.24±0.21[1]	6.99±0.23[4]	6.20±0.24[1]
Lymphocytes, G/l				
Before treatment	1.86±0.07	1.98±0.09	1.97±0.08	1.95±0.07
After treatment	1.87±0.09[4]	1.67±0.07[2]	1.96±0.06[4]	1.64±0.07[2]
Monocytes, G/l				
Before treatment	0.39±0.03	0.37±0.06	0.38±0.05	0.39±0.06
After treatment	0.38±0.06[4]	0.36±0.07[4]	0.37±0.06[4]	0.38±0.07[4]
Neutrophiles, G/l				
Before treatment	4.44±0.11	4.54±0.13	4.63±0.12	4.55±0.11
After treatment	4.45±0.13[4]	4.01±0.14[2]	4.61±0.15[4]	3.99±0.13[3]

Notes: 1. [1] Significance of differences between values before and after treatment p<0.05; 2. [2] Significance of differences between values before and after treatment p<0.01; 3. [3] Significance of differences between values before and after treatment p<0.001; 4. [4] Significance of differences between values before and after treatment p>0.05.

"Solvay Pharmaceuticals GmbH", Germany; approved by the Order of MPH of Ukraine No. 924 from 07.12.2010, the registration certificate UA/2108/01/01) – 1 capsule (1000 mg) once a day; group IV (20 patients) – basic therapy + ω-3 PUFA + Quercetin – in the doses given above. The basic therapy included the life style modification and drug therapy. The basic drug therapy included the treatment of arterial hypertension (ESC, 2013): RAAS blocker (ACE-inhibitor or AR II-blocker) in individual doses. In case of non-achievement of the target levels of hypertension the calcium channel blockers were prescribed additionally. High-risk or very high-risk patients additionally received acetylsalicylic acid (75 mg per day) and Rosuvastatin (10 mg per day). Correction of glucose metabolism was performed according to the recommendation of the European Society of Cardiology (2013) and the International Diabetes Federation (2012). All patients with MetS were examined prior their treatment and in 6 weeks. The general white blood count in the blood and their subpopulations was determined; the leukocytal indexes were calculated. The degree of endogenous intoxication was determined by the erythrocytes sorptivity (ES) test [1]. All results were processed statistically by Statistika 6 programme.

Results and Discussion

The additional use of Quercetin led to reduction in the leukocyte count in the peripheral blood of the patients with MetS (Tab. 1). Thus, women in group II showed decrease of this indicator by 11.9% compared to the control group (p<0.05); and in group IV – by 12.7% (p<0.05). In contrast, the baseline treatment and additional administration of ω-3 PUFAs did not show the reliable dynamics for the leukocyte count (p>0.05). The analysis of leukocyte subpopulations also showed a positive effect of Quercetin on the absolute number of lymphocytes and neutrophils. In particular, the lymphocyte count in group II decreased by 18.6% (p<0.01); in group IV – by 18.9% (p<0.01). However, in group I and III no significant changes were observed (p>0.05). Similarly, Quercetin contributed to normalization of the neutrophil count:

Table 2

Dynamics of leukocytal indexes in the patients under research (M±m)

Value	Groups of observation			
	I, n=20	II, n=19	III, n=21	IV, n=20
INMR				
Before treatment	11.38±0.61	12.27±0.71	12.18±0.69	13.67±0.68
After treatment	11.71±0.62[4]	11.14±0.59[2]	12.46±0.57[4]	11.45±0.71[2]
ILMR				
Before treatment	4.97±0.43	5.64±0.39	5.62±0.38	5.92±0.37
After treatment	4.92±0.38[1]	4.64±0.38[3]	5.52±0.37[2]	4.31±0.38[3]
IN/MC				
Before treatment	2.06±0.11	2.03±0.09	2.07±0.09	2.04±0.08
After treatment	2.08±0.09[4]	2.08±0.08[1]	2.08±0.11[4]	2.09±0.12[1]

Notes: 1. [1] Significance of differences between values before and after treatment p<0.05; 2. [2] Significance of differences between values before and after treatment p<0.01; 3. [3] Significance of differences between values before and after treatment p<0.001; 4. [4] Significance of differences between values before and after treatment p>0.05.

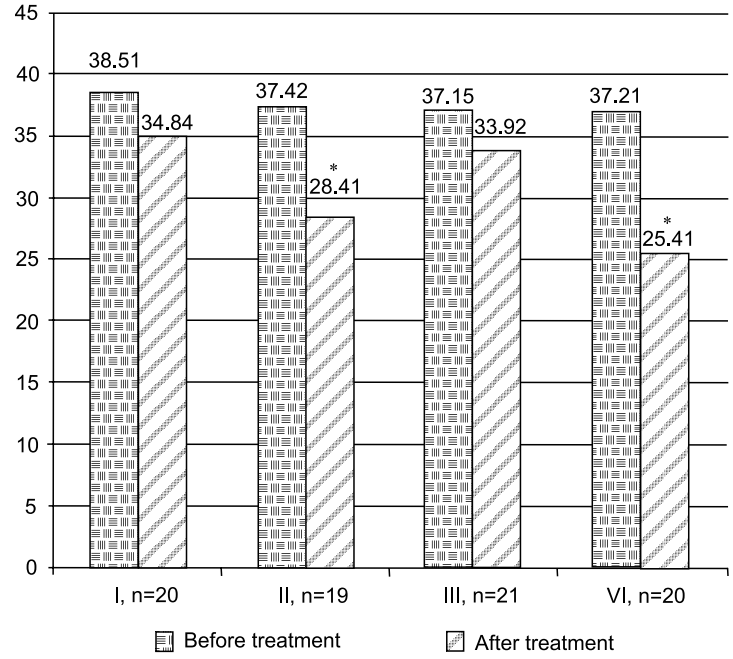

Fig. Dynamics of the ES index in patients under research (in %).
Note: * – Significance of differences between values before and after treatment p<0.01.

in group II by 13.2%, and in group IV – by 14.1% (p<0.001). The basic therapy and additional administration of ω-3 PUFA did not influence on this index (p>0.05). None of the treatment regimens used had no significant effect on the number of peripheral blood monocytes in menopausal women with MetS.

According to the dynamics of the leukogram values the leukocytal indexes also changed (Tab. 2). Significant changes of the index of neutrophils to monocytes ratio (INMR) occurred in the group of women with MetS treated by Quercetin alone or in combination with ω-3 PUFA. Thus, INMR decreased by 10.1% in group II, and by 19.4% – in group IV (p<0.01). However, the basic therapy or its combination with ω-3 PUFA had no effect on this indicator (p>0.05). The index of lymphocytes to monocytes ratio (ILMR) significantly decreased in all groups under research, but dynamics was more expressed when using Quercetin and its combination with ω-3 PUFA: in patients of group I this index decreased by 10% (p<0.05); in group II – by 21.5% (p<0.001); in group III – by 20% (p<0.05); in group IV – by 37.4% (p<0.001). The index of the ratio of neutrophils to mononuclear cells (IN/MC) was changed only during administration of Quercetin alone or in its combination with PUFA by 1.02 times (p<0.05). Dynamics of IN/MC in groups of the baseline treatment and additional use of ω-3 PUFAs were unsignificant (p>0.05).

In our opinion, the effect of Quercetin on the leukocyte count in the peripheral blood and their subpopulations are associated with the anti-inflammatory effect of this bioflavonoid implemented via numerous mechanisms.

Due to its anti-inflammatory and antioxidant effects Quercetin probably had a pronounced effect on dynamics of the ES index as a marker of endogenous intoxication (Fig.). Thus, in patients of group II it decreased by 1.32 times (p<0.01); in group IV – by 1.46 times (p<0.01). The basic therapy or its combination with ω – 3 PUFA showed no significant effect on the value of ES (p>0.05).

CONCLUSIONS

Thus, the additional use of Quercetin has a strong influence on the components of chronic inflammation in the metabolic syndrome in menopausal women.

The perspectives of further investigations are the study of the effect of Quercetin and PUFA on the immune system values of I and II degree.

REFERENCES

1. *Тогайбаев А.А., Кургузкин А.В., Рикун И.В., Карибжанова Р.М. // Лабораторное дело. – 1988. – №9. – С. 22-24.*
2. *Alberti K., Zimmet P., Shaw J. // Diabet. Med. – 2006. – Vol. 6 (5). – P.469-480.*
3. *Athsma F., Bartelink M.L., Grobbee D.E., Van Der Schouw // Menopause. – 2006. – Vol. 13(2). – P. 265-279.*
4. *Bittner V. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 46. – P. 1628-1635.*
5. *Ford E.S. // Diabet. Care. – 2005. – Vol. 28. – P. 1769-1778.*
6. *Giordano D., Corrado F., Santamaria A. et al. // Menopause. – 2011. – Vol. 18 (1). – P. 102-104.*
7. *Hidalgo L.A., Chedraui P.A., Morocho N. et al. // Gynecol. Endocrinol. – 2006. – Vol. 22 (8). – P. 447-454.*
8. *Rossi R., Nuzzo A., Origliani G., Modena M. // Hypertension. – 2008. – Vol. 6. – P. 865-872.*

9. *Schubert C.M., Rogers N.L., Remsberg K.E. et al. // Int. J. Obes. – 2006. –Vol. 30. – P. 251-260.*
10. *The Women's Health Initiative Steering Committee: Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial // JAMA. – 2004. – Vol. 291. – P. 1701-1712.*
11. *Wellons M., Ouyang P., Schreiner P.J. et al. // Menopause. – 2012. – Vol. 19 (10). – P. 1081-1087.*

КОРЕКЦІЯ ПРОЯВІВ ЗАПАЛЕННЯ У ЖІНОК ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРІОДУ ІЗ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

Л.В.Глушко, А.Х.Насраллах, С.В.Федоров

Ключові слова: *метаболічний синдром; запалення; менопауза; лікування*

Метаболічний синдром – частий стан, який підвищує ризик виникнення серцево-судинних захворювань та цукрового діабету II типу. Відомо, що метаболічний синдром у жінок частіше трапляється в менопаузі. Вивчається роль запалення при метаболічному синдромі. Мета роботи полягала у вивченні впливу біофлавоноїду кверцетину та препаратів ω-3 ПНЖК на окремі компоненти запалення у жінок у менопаузі з МС. Обстежено 80 жінок у постменопаузі з метаболічним синдромом, які були розподілені на чотири групи: базове лікування, базове лікування та кверцетин, базове лікування та ω-3 ПНЖК, базове лікування з кверцетином та ω-3 ПНЖК. Досліджена кількість лейкоцитів периферійної крові, абсолютне число їх субпопуляцій, лейкоцитарні індекси, ступінь ендогенної інтоксикації за тестом сорбційної здатності еритроцитів; відмічений виразний позитивний вплив кверцетину на кількість лейкоцитів у крові обстежених жінок та на окремі субпопуляції, лейкоцитарні індекси та сорбційну здатність еритроцитів. Зроблений висновок, що додаткове призначення кверцетину чинить більш виразний вплив на компоненти хронічного запалення при МС у жінок у менопаузі.

КОРРЕКЦИЯ ПРОЯВЛЕНИЙ ВОСПАЛЕНИЯ У ЖЕНЩИН ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРИОДА С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Л.В.Глушко, А.Х.Насраллах, С.В.Федоров

Ключевые слова: *метаболический синдром; воспаление; лечение; менопауза*

Метаболический синдром – частое состояние, которое повышает риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета II типа. Известно, что метаболический синдром (МС) чаще развивается во время менопаузы. Изучена роль воспаления при МС. Целью работы было изучение влияния биофлавоноида кверцетина и препаратов ω-3 ПНЖК на определенные компоненты воспаления у женщин с МС в менопаузе. Обследованы 80 женщин в постменопаузе с МС, которые были разделены на четыре группы: базовое лечение, базовое лечение и кверцетин, базовое лечение и ω-3 ПНЖК, базовое лечение и комбинация кверцетина с ω-3 ПНЖК. Определено количество лейкоцитов в крови, их субпопуляции, рассчитаны лейкоцитарные индексы и степень эндогенной интоксикации за тестом сорбционной способности эритроцитов. Отмечено выраженное положительное влияние кверцетина на количество лейкоцитов, определенные их популяции и лейкоцитарные индексы; определена степень сорбционной способности эритроцитов. Сделан вывод, что дополнительное назначение кверцетина обусловливает более выраженное влияние на компоненты хронического воспаления при МС в менопаузальных женщин.

ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ МАТЕРІАЛІВ ДО ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ "ВІСНИК ФАРМАЦІЇ"

Загальні положення

Журнал «Вісник фармації» публікує оригінальні статті, присвячені теоретичним та практичним досягненням у галузі фармації.

До розгляду приймаються оригінальні статті (до 10 сторінок), присвячені проблемам управління та економіки фармації, синтезу, аналізу, технології, дослідженню біологічної активності фізіологічно активних речовин та лікарських препаратів, експериментальній та клінічній фармакології, що містять теоретичні або експериментальні результати досліджень, які не були опубліковані раніше.

Статті, відіслані авторам на виправлення, повинні бути повернені до редакції не пізніше, ніж через 2 тижні після одержання. При перевищенні зазначеного строку рукопис буде перереєстрований як такий, що надійшов знову з відповідною зміною дати його виходу у світ. В авторській коректурі допускається виправлення лише помилок набору.

Статті повинні містити такі елементи: постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями; аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор, виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, яким присвячується означена стаття; формулювання цілей статті (постановка завдання); виклад основного матеріалу дослідження з повним обгрунтуванням отриманих наукових результатів; висновки з даного дослідження і перспективи подальших розробок у даному напрямку.

Представлення статей

Статті подаються до редакції у двох екземплярах і супроводжуються направленням від організації, в якій виконана робота, на ім'я головного редактора та експертним висновком, який дозволяє відкриту публікацію. Другий екземпляр статті підписується всіма авторами.

Автори статей, поданих до редакції для публікації в журналі, своїми особистими підписами на примірниках рукописів статей засвідчують:

- згоду на ведення редакцією обліку необхідних для обробки статей особистих даних авторів (ПІБ, учене звання, учений ступінь, посада та місце роботи, адреса для листування, робочий телефон, електронна пошта) з метою забезпечення відносин у сфері права інтелектуальної власності, в тому числі авторського права;
- дозвіл на публікацію особистих даних авторів (ПІБ, учене звання, учений ступінь, місце роботи, робочий телефон, електронна пошта) в журналі разом зі статтею;
- згоду на оприлюднення повної електронної версії статті (або рефератів статті) на сайтах Національного фармацевтичного університету, Національної бібліотеки України ім. В.І.Вернадського та інших порталах наукової періодики з обов'язковим зазначенням та збереженням особистих немайнових авторських прав.

До рукопису додається англомовний варіант статті для розміщення на сайті НФаУ.

До статті на окремому аркуші додаються відомості про авторів, які містять: учене звання, учений ступінь; прізвище, ім'я та по батькові (повністю); місце роботи та посаду, яку обіймає автор; адресу, номери телефонів і факсів, E-mail для листування.

Додатково необхідно вислани електронну версію рукопису (за адресою: press@ukrfa.kharkov.ua)

Оформлення рукописів

Текст статті друкується кеглем №14 через 1,5 інтервали на аркуші формату А4 (ширина полів: зліва – 3 см, справа – 1 см, зверху та знизу – по 2 см) і починається з таких даних: УДК, назви статті, ініціалів та прізвищ всіх авторів, назви організацій, в яких виконана робота, переліку ключових слів (понять) у кількості 5-8 українською, російською, англійською мовами.

Автори повинні дотримуватись загального плану побудови статті.

1. Вступ. Містить постановку проблеми, короткий огляд раніше надрукованих робіт у досліджуваній галузі, зазначається актуальність тематики, мета роботи.

2. Експериментальна частина (Матеріали та методи). Містить описання використаних або розроблених методик, приладів та умов вимірювання. В хімічних методиках вказують кількість реагентів у мольних та масових одиницях (для каталізаторів – масу та мольні відсотки), об'єми розчинників, кількість та виходи одержаних сполук. Для всіх вперше синтезованих сполук повинні бути наведені дані елементного аналізу або мас-спектра високого розрізнення. В емпіричних брутто-формулах елементи розміщують за системою Chemical Abstracts: C, H та далі згідно з латинським алфавітом.

3. Результати та їх обговорення. Містять результати досліджень, зроблених автором. Зміст роботи необхідно викладати ясно та стисло, уникаючи відомих положень, повторення результатів у тексті, таблицях і рисунках. Для хімічних сполук, вперше описаних у статті, або тих, що є основним об'єктом дослідження, крім формули наводиться повна назва згідно з номенклатурою IUPAC.

4. Висновки.

5. Перелік використаної літератури, розташованої за алфавітом (спочатку кирилиця, потім – латинський шрифт). Пристатейний список літератури повинен містити публікації за останні 10 років. Більш ранні публікації допускаються лише в особливих випадках; 60% літературних джерел повинні бути іноземною мовою (латиниця).

На кожну роботу у списку літератури повинна бути зроблена відсилка в тексті рукопису.

Стаття супроводжується трьома рефератами українською, російською та англійською мовами у вигляді розширеної анотації обсягом 200-220 слів. Реферати повинні містити індекс УДК, назву статті, ініціали та прізвища всіх авторів, назву установ (-и). Реферати мають бути інформативними (не містити лише загальні фрази), змістовними, структурованими (повторювати логіку описання результатів у статті), лаконічними і чіткими, з переконливими формулюваннями.

Формули сполук подаються окремими файлами у форматі Corel Draw 13; Chem Win, ISISdraw; діаграми та рисунки – у форматі Excel або Corel Draw 13; рисунки у вигляді фотографій можуть бути представлені файлами TIFF 300-600dpi Gray Scale (256 градацій сірого). Ширина графічного матеріалу повинна бути розміром 8,4 см або 17,4 см. Зображення на рисунках та в таблицях структурних формул небажане.

У статтях повинна використовуватись система одиниць СІ.

Рисунки та підписи до них виконують окремо один від одного; підписи до всіх рисунків статті подаються на окремому аркуші. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем вказується його номер та назва статті, а в разі необхідності – верх і низ.

Таблиці повинні бути надруковані на окремих аркушах і мати нумерацію і заголовки. На полях рукопису необхідно вказати місце розміщення рисунків і таблиць. Інформація, наведена у таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

Рукописи, оформлені без дотримання вказаних правил, редакція не реєструє та не повертає авторам.

Передплатний індекс у каталозі «Укрпошта» для індивідуальних передплатників 74102, для підприємств – 74103.

АВТОРСЬКИЙ ПОКАЖЧИК СТАТЕЙ ЖУРНАЛУ “ВІСНИК ФАРМАЦІЇ” ЗА 2013 РІК

Авідзба Ю.Н. – №1. – с. 40-43.
Адріанова Т.В. – №3. – с. 75-78.
Алексєєв О.Г. – №4. – с. 69-72.
Алмакаєв М.С. – №3. – с. 8-11, с. 31-35.
Алмакаєва Л.Г. – №3. – с. 8-11, с. 31-35.
Алтухов О.О. – №4. – с. 11-14.
Андрюкова Л.М. – №4. – с. 43-47.
Аніщенко С.О. – №2. – с. 53-56.
Аракелян М.А. – №3. – с. 49-51.
Багаурі О.В. – №2. – с. 63-65.
Барало Р.П. – №2. – с. 78-80.
Баранова І.І. – №3. – с. 12-14, с. 18-20, с. 27-30.
Башура О.Г. – №3. – с. 18-20; №4. – с. 37-42.
Бевз Н.Ю. – №2. – с. 26-29, с. 53-56.
Безпала Ю.О. – №3. – с. 12-14.
Безуглий П.О. – №2. – с. 53-56.
Беребек В.Л. – №1. – с. 62-66.
Бєгунова Н.В. – №3. – с. 8-11, с. 31-35.
Білошицька І.В. – №2. – с. 6-10; №4. – с. 48-51.
Бобрицька Л.А. – №3. – с. 49-51.
Борщевський Г.І. – №3. – с. 5-7.
Бурденюк І.П. – №2. – с. 30-33.
Бурлака І.С. – №1. – с. 51-53.
Вишневський І.А. – №1. – с. 31-34.
Власов С.В. – №4. – с. 5-10.
Вовк М.В. – №2. – с. 30-33.
Гамуля О.В. – №2. – с. 60-62; №4. – с. 33-36.
Георгіянц В.А. – №1. – с. 31-34; №2. – с. 26-29.
Геруш О.В. – №1. – с. 57-61; №4. – с. 73-78.
Гладкова Л.В. – №1. – с. 57-61; №4. – с. 73-78.
Глушко Л.В. – №4. – с. 79-81.
Гонтова Т.М. – №3. – с. 45-48.
Гречана О.В. – №2. – с. 74-77.
Девяткіна А.О. – №2. – с. 45-48; №4. – с. 15-18.
Доля В.Г. – №3. – с. 8-11, с. 31-35.
Доровської О.В. – №4. – с. 19-22.
Дроговоз С.М. – №1. – с. 70-73.
Євтіфєєва О.А. – №1. – с. 9-18; №2. – с. 41-44.
Єзерська О.І. – №3. – с. 21-23.
Єрмоленко Т.І. – №1. – с. 67-69.
Жадько С.В. – №3. – с. 69-71.
Жаркова С.О. – №4. – с. 57-61.
Жукова Т.В. – №2. – с. 45-47; №4. – с. 15-18.
Журавель І.О. – №4. – с. 5-10.
Зубченко Т.М. – №1. – с. 26-30.
Зупанець І.А. – №1. – с. 67-69.
Ільїна Т.В. – №1. – с. 77-50.
Ільїнська Н.І. – №2. – с. 38-40.
Ісаєв С.Г. – №2. – с. 45-48; №4. – с. 15-18.
Карпюк І.В. – №2. – с. 57-59.
Кисличенко В.С. – №1. – с. 51-53; №2. – с. 38-40, с. 57-59.
Кичимасова Я.С. – №3. – с. 45-48.
Кобець М.М. – №1. – с. 77-80; №3. – с. 55-58.
Кобець Ю.М. – №3. – с. 72-74.
Коваленко С.М. – №4. – с. 5-10, с. 43-47.
Ковальов В.М. – №2. – с. 60-62.
Ковальов С.В. – №3. – с. 42-44.
Колісник С.В. – №3. – с. 39-41.
Комарицький І.Л. – №2. – с. 26-29.
Кононенко Г.В. – №1. – с. 70-74.
Коношевич Л.В. – №1. – с. 74-76; №2. – с. 21-25.
Котвіцька А.А. – №2. – с. 66-69.
Котенко О.М. – №4. – с. 19-22.
Котов А.Г. – №2. – с. 49-52; №3. – с. 36-38.
Кран О.С. – №3. – с. 18-20.
Криворучко О.В. – №4. – с. 33-36.
Крутських Т.В. – №2. – с. 11-14.
Лар’яновська Ю.Б. – №1. – с. 57-61.
Логвін П.А. – №2. – с. 21-25.
Люханова К.А. – №2. – с. 70-73.
Ляпунов М.О. – №3. – с. 75-78.
Мазулін А.В. – №2. – с. 21-25.
Малий В.В. – №1. – с. 44-46.
Мартинов А.В. – №2. – с. 38-40.
Мартинюк Т.В. – №3. – с. 12-14.
Марченко М.В. – №2. – с. 11-14.
Мельник Г.М. – №2. – с. 34-37.
Михайленко В.В. – №1. – с. 19-22.
Міщенко В.І. – №3. – с. 52-54.
Мнушко З.М. – №2. – с. 70-73.
Моїсеєв О.О. – №4. – с. 19-22.
Мусоєв С.М. – №4. – с. 62-67.
Насраллах А.Х. – №4. – с. 74-81.
Науменок Л.Г. – №2. – с. 15-17; №3. – с. 8-11, с. 31-35.
Немченко А.С. – №4. – с. 57-61.
Олмесекова А.Т. – №1. – с. 35-39.
Остапенко А.А. – №2. – с. 21-25.
Паламар А.О. – №2. – с. 30-33.
Побережна Я.І. – №2. – с. 78-80.
Подгайна М.В. – №4. – с. 57-61.
Попова Н.В. – №3. – с. 49-51.
Проскуріна К.І. – №2. – с. 41-44; №4. – с. 28-32.
Редькін Р.Г. – №2. – с. 63-65.
Руденко В.В. – №2. – с. 18-20; №3. – с. 15-17.
Рухмакова О.А. – №2. – с. 34-37; №4. – с. 52-56.
Самойлова В.А. – №2. – с. 60-62.
Свєчнікова О.М. – №2. – с. 45-47; №4. – с. 15-18.
Святська Т.М. – №2. – с. 45-47.
Сидора Н.В. – №1. – с. 40-43, с. 54-56.
Скрипник-Тихонов Р.І. – №4. – с. 37-42.
Смойловська Г.П. – №2. – с. 21-25.
Соколова Л.В. – №1. – с. 23-25.
Соколова О.О. – №3. – с. 45-48.
Спиридонов С.В. – №1. – с. 57-61; №2. – с. 49-52; №3. – с. 36-38; №4. – с. 73-78.
Тимченко О.В. – №3. – с. 75-78.
Тихонов О.І. – №1. – с. 35-39, с. 62-66, с. 74-76; №2. – с. 3-5, с. 6-10, с. 21-25; №4. – с. 23-27, с. 37-42, с. 48-51.
Тихонова С.О. – №4. – с. 37-42.
Ткаченко О.В. – №4. – с. 5-10.
Трохимчук В.В. – №3. – с. 24-26.
Трунова Т.В. – №3. – с. 59-63.
Упир Д.В. – №2. – с. 38-40.
Файзуллин А.В. – №3. – с. 79-81.
Федоров С.В. – №4. – с. 79-81.
Фетісова О.Г. – №4. – с. 43-47.
Ханін В.А. – №4. – с. 19-22, с. 23-27.
Хмельова М.О. – №2. – с. 41-44.
Ходаківська В.П. – №2. – с. 66-69.
Ходаківський О.А. – №2. – с. 63-65.
Хряпа Є.М. – №2. – с. 3-5.
Чайка Л.А. – №3. – с. 75-78.
Червоненко Н.М. – №2. – с. 74-77.
Черних В.П. – №4. – с. 5-10.
Черноус В.О. – №2. – с. 30-33.
Чушенко В.М. – №2. – с. 34-37.
Шебеко С.К. – №1. – с. 67-69.
Шматенко В.В. – №3. – с. 24-26.
Шпичак О.С. – №1. – с. 3-8; №3. – с. 64-68; №4. – с. 23-27.
Щокіна К.Г. – №1. – с. 70-73.
Яковенко В.К. – №1. – с. 31-34.
Яковлєва Л.В. – №1. – с. 57-61; №2. – с. 78-80; №4. – с. 73-78.
Якубчук О.М. – №4. – с. 43-47.
Яремій І.М. – №2. – с. 30-33.
Ярних Т.Г. – №2. – с. 34-37; №3. – с. 5-7, с. 37-42; №4. – с. 52-56.

ЗМІСТ / CONTENTS / СОДЕРЖАНИЕ

ДО 100-РІЧЧЯ З ДНЯ НАРОДЖЕННЯ ПЕТЮНІНА ПАВЛА ОЛЕКСІЙОВИЧА 3

ДО 90-РІЧЧЯ З ДНЯ НАРОДЖЕННЯ КОНЄВА ФЕДОРА АНДРІЙОВИЧА 5

ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ТВЕРДОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ПРОТИВИРАЗКОВОЇ ДІЇ. Повідомлення 1 / Н.С.Богдан, О.І.Тихонов 7
Development of the composition and technology of a solid dosage form with the anti-ulcer action. Report 1 / N.S.Bogdan, O.I.Tikhonov
Разработка состава и технологии твердой лекарственной формы противоязвенного действия. Сообщение 1 / Н.С.Богдан, А.И.Тихонов

DETERMINATION OF THE SHELF-LIFE AND STORAGE CONDITIONS FOR AN ANTIMICROBIAL FOAM CLEANSER / I.I.Baranova, O.V.Zhuk, Yu.V.Kovtun 12
Визначення термінів придатності та умов зберігання антимікробного піномийного засобу / І.І.Баранова, О.В.Жук, Ю.В.Ковтун
Определение срока годности и условий хранения антимикробного пеномоющего средства / И.И.Баранова, Е.В.Жук, Ю.В.Ковтун

DETERMINATION OF THE SHELF-LIFE AND STORAGE CONDITIONS OF THE GEL FOR TREATMENT OF WOUNDS IN THE II PHASE OF THE WOUND PROCESS / O.S.Kran, O.G.Bashura 17
Визначення терміну придатності та умов зберігання гелю для лікування ран у II фазі ранового процесу / О.С.Кран, О.Г.Башура
Определение срока годности и условий хранения геля для лечения ран во II фазе раневого процесса / А.С.Кран, А.Г.Башура

NANOEMULSIONS AS PROSPECTIVE DRUG DELIVERY SYSTEMS / Yu.V.Sokolov 21
Наноемульсії як перспективні системи доставки лікарських засобів / Ю.В.Соколов
Наноэмульсии как перспективные системы доставки лекарственных средств / Ю.В.Соколов

THE DEVELOPMENT OF THE DOSAGE FORM WITH L-CARNITINE FOR CHILDREN / O.M.Bezchasnyuk, T.V.Zborovska, S.M.Kovalenko 26
Розробка дитячої лікарської форми з L-карнітином / О.М.Безчаснюк, Т.В.Зборовська, С.М.Коваленко
Разработка детской лекарственной формы с L-карнитином / Е.М.Безчаснюк, Т.В.Зборовская, С.Н.Коваленко

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

DEVELPOMENT AND EVALUATION OF VALIDATION CHARACTERISTICS OF THE QUANTITATIVE DETERMINATION METHOD FOR LORATADINE IN THE SYRUP / A.V.Glushchenko, V.A.Georgiyants, N.Yu.Bevz 31
Розробка та оцінка валідаційних характеристик методики кількісного визначення лоратадину у сиропі / Г.В.Глущенко, В.А.Георгіянц, Н.Ю.Бевз
Разработка и оценка валидационных характеристик методики количественного определения лоратадина в сиропе / А.В.Глущенко, В.А.Георгиянц, Н.Ю.Бевз

Дослідження мінерального складу листя, суцвіть та стебел вітексу священного (*Vitex agnus-castus* L.) та вітексу коноплеподібного (*Vitex cannabifolia* Sieb.) / О.О.Цуркан, О.В.Ющишена, І.В.Ніженковська, О.А.Корабльова 36
The study of the mineral content of leaves, stems and inflorescences of chaste-tree (*Vitex agnus-castus* L.) and chinese chaste-tree (*Vitex cannabifolia* Sieb.) / O.Tsurkan, O.Yushchishena, I.Nizhenkovska, O.Korablova
Исследование минерального состава листьев, соцветий и стеблей витекса священного (*Vitex agnus-castus* L.) и витекса коноплевидного (*Vitex cannabifolia* Sieb.) / А.А.Цуркан, О.В.Ющишена, И.В.Ниженковская, О.А.Кораблева

THE STUDY OF FREE COUMARINS IN THE PLANT RAW MATERIAL OF *MEDICAGO FALCATA L. SUBSP. ROMANICA (PRODAN) O. SCHWARZ & KLINK* / O.V.Grechana 40
Вивчення вільних кумаринів у рослинній сировині *medicago falcata L. subsp. romanica (Prodan) O. Schwarz & Klink* / О.В.Гречана
ИЗУЧЕНИЕ СВОБОДНЫХ КУМАРИНОВ В РАСТИТЕЛЬНОМ СЫРЬЕ *Medicago falcata L. subsp. romanica (Prodan) O. Schwarz & Klink* / Е.В.Гречаная

RESEARCH OF VALIDATION PARAMETERS OF THE SPECTROPHOTOMETRIC QUANTITATIVE DETERMINATION METHOD OF RIBOFLAVIN BY SPECIFIC ABSORBANCE / O.Yevtifieieva, K.Proskurina, K.Dynnyk 44
Дослідження валідаційних параметрів методики спектрофотометричного кількісного визначення рибофлавіну методом показника поглинання / О.А.Євтіфєєва, К.І.Проскуріна, К.В.Динник
Исследование параметров методики спектрофотометрического количественного определения рибофлавина методом показателя поглощения / О.А.Евтифеева, К.И.Проскурина, Е.В.Дынник

DEVELOPMENT OF THE “DISSOLUTION” TEST FOR BISOPROLOL TABLETS / O.O.Vislous, N.Yu.Bevz, V.A.Georgiyants, N.V.Zhivora 49
Розробка тесту «розчинення» таблеток бісопрололу / О.О.Вислоус, Н.Ю.Бевз, В.А.Георгіянц, Н.В.Живора
Разработка теста «растворение» таблеток бисопролола / О.А.Вислоус, Н.Ю.Бевз, В.А.Георгиянц, Н.В.Живора

ОРГАНІЗАЦІЯ ТА ЕКОНОМІКА ФАРМАЦІЇ

METHODOLOGICAL APPROACHES TO DEVELOPMENT OF THE NATIONAL GUIDELINES ON THE HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT / K.L.Kosyachenko, A.S.Nemchenko 54
Методологічні підходи до розробки Національного керівництва з оцінки технологій охорони здоров'я / К.Л.Косяченко, А.С.Немченко
Методологические подходы к разработке Национального руководства по оценке технологий здравоохранения / К.Л.Косяченко, А.С.Немченко

MARKETING ANALYSIS OF THE DRUGS USED FOR THE TREATMENT OF AFFECTED MILITARY MEN WITH BRAIN INJURIES / O.P.Shmatenko, A.M.Solomenny, O.V.Pleshkova 58
Маркетинговий аналіз препаратів, які використовуються для лікування потерпілих військовослужбовців із травмами головного мозку / О.П.Шматенко, А.М.Соломенний, О.В.Плєшкова
Маркетинговый анализ препаратов, которые используются для лечения пострадавших военнослужащих с травмами головного мозга / А.П.Шматенко, А.Н.Соломенный, О.В.Плешкова

MARKETING RESEARCH OF THE PHARMACEUTICAL MARKET OF MEDICINES USED TOPICALLY FOR DISEASES OF THE LOCOMOTOR APPARATUS / O.S.Shpychak, O.I.Tikhonov 63
Маркетингові дослідження фармацевтичного ринку препаратів, що використовуються місцево при захворюваннях опорно-рухового апарату / О.С.Шпичак, О.І.Тихонов
Маркетинговые исследования фармацевтического рынка препаратов, используемых местно при заболеваниях опорно-двигательного аппарата / О.С.Шпичак, А.И.Тихонов

RESEARCH OF THE ASSORTMENT AND MERCHANDISING ANALYSIS OF ANTI-EPILEPTIC DRUGS PRESENTED AT THE PHARMACEUTICAL MARKET OF UKRAINE / T.V.Trunova 69
Дослідження асортименту та товарознавчий аналіз протиепілептичних засобів, представлених на фармацевтичному ринку України / Т.В.Трунова
Исследования ассортимента и товароведческий анализ противоэпилептических средств, представленных на фармацевтическом рынке Украины / Т.В.Трунова

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

MICROBIOLOGICAL STUDIES OF THE OINTMENT AND RECTAL SUPPOSITORIES WITH LIQUORICE ROOT EXTRACT / O.A.Rukhmakova, T.G.Yarnykh, T.P.Osolodchenko 73
Мікробіологічні дослідження мазі та ректальних супозиторіїв з екстрактом солодкового кореня / О.А.Рухмакова, Т.Г.Ярних, Т.П.Осолодченко
Микробиологические исследования мази и ректальных суппозиториев с экстрактом солодкового корня / О.А.Рухмакова, Т.Г.Ярных, Т.П.Осолодченко

CORRECTION OF INFLAMMATION SIGNS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH THE METABOLIC SYNDROME / L.V.Glushko, A.H.Nasrallah, S.V.Fedorov 77
Корекція проявів запалення у жінок постменопаузального періоду із метаболічним синдромом / Л.В.Глушко, А.Х.Насраллах, С.В.Федоров
Коррекция проявлений воспаления у женщин постменопаузального периода с метаболическим синдромом / Л.В.Глушко, А.Х.Насраллах, С.В.Федоров

ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ МАТЕРІАЛІВ ДО ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ "ВІСНИК ФАРМАЦІЇ" 81

АВТОРСЬКИЙ ПОКАЖЧИК СТАТЕЙ ЖУРНАЛУ "ВІСНИК ФАРМАЦІЇ" ЗА 2013 РІК 82

Адреса для листування: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, Національний фармацевтичний університет, редакція журналу "Вісник фармації", тел./факс (57) 706-30-63; E-mail: press@ukrfa.kharkov.ua.
Передплатні індекси: для індивідуальних передплатників — 74102; для підприємств — 74103.

Свідоцтво про державну реєстрацію серія КВ №14938-3910ПР від 04.02.2009 р.

Підписано до друку 06.03.2014 р. Формат 60x84 1/8. Папір офсетний. Друк ризографія.
Умовн. друк. арк. 10,23. Обліков.-вид. арк. 11,87. Тираж 110 прим.

Літературні редактори О.Ю.Гурко, А.Л.Краснікова; комп'ютерна верстка О.М.Білинська.