

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЗ «ЛУГАНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»

УКРАЇНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ АЛЬМАНАХ

науково-практичний журнал

Засновники: *Міністерство охорони здоров'я України,
ДЗ “Луганський державний медичний університет”*

Заснований: *у січні 1998 року
Виходить 6 разів на рік*

Том 17, № 1, 2014



Журнал є фаховим виданням для публікації основних результатів дисертаційних робіт у галузі медичних наук (Постанова Президії ВАК України від 27 травня 2009 р. № 1-05/2) і фармацевтичних наук (Постанова президії ВАК України від 10 лютого 2010 р. №1-05/1)

Луганськ
ДЗ «Луганський державний медичний університет»
2014

Головний редактор:

В.К. Івченко (Луганськ)

Редакційна колегія:

Заступник головного редактора: В.І. Лузін (Луганськ)

А.А. Бабанін (Сімферополь), Ю.М. Вовк (Луганськ), Ю.М. Вороненко (Київ), В.Т. Германов (Луганськ), О.П. Гудзенко (Луганськ), Н.К. Казимірко (Луганськ), С.А. Кащенко (Луганськ), Л.Я. Ковальчук (Тернопіль), В.Г. Ковешніков (Луганськ), А. Książek (Люблін, Польща), В.М. Мороз (Вінниця), О.А. Орлова (Луганськ), В.П. Пішак (Чернівці), Ю.Г. Пустовий (Луганськ), Л.В. Савченкова (Луганськ), В.П. Черних (Харків), В.О. Шаповалова (Харків), Є.Ю. Шутов (Луганськ) – відповідальний секретар

Редакційна рада:

Ю.Г.Бурмак (Луганськ), І.Б. Єршова (Луганськ), Л.М. Іванова (Луганськ), С.Є. Казакова (Луганськ), Ю.М. Колчін (Луганськ), І.О. Комаревцева (Луганськ), І.В. Лоскутова (Луганськ), В.Д. Лук'ячук (Луганськ), Т.В. Мироненко (Луганськ), М.П. Павловський (Львів), А.М. Петруня (Луганськ), Л.Л. Пінський (Луганськ), М.С. Пономаренко (Київ), В.Г. Радіонов (Луганськ), О.С. Решетнікова (Луганськ), Л.Д. Савенко (Луганськ), В.В. Сімрок (Луганськ), Т.П.Тананакіна (Луганськ), С.О. Тихонова (Харків), В.М. Толочко (Харків), З.М. Третякевич (Луганськ), С.А. Усатов (Луганськ), В.В. Шаповалов (Харків), В.М. Шимон (Ужгород), Л.О. Шкондін (Луганськ).

Літературні редактори і коректори: М.Г. Грищук, Д.А. Астраханцев

Художній редактор і комп'ютерний

дизайн, оригінал-макет: А.В. Єршомін, Є.Ю. Шутов

**Журнал
зареєстрований:**

Міністерством інформації України:

Свідоцтво про реєстрацію КВ № 3006 від 10.12.1997

ДАК МОН України: "Бюлетень ВАК України" № 5, 2009 р.

Рекомендовано до друку Вченою радою ДЗ «Луганський державний медичний університет (протокол №1 від 09.01.2014 р.)

Підписано до друку 10.01.2014 р. Формат 60x84,8. Папір офсетний. Наклад 350 прим.
№ замовлення 17.

Адреса редакції: 91045, м. Луганськ, кв. 50 років Оборони Луганська, 1

Телефон/факс: (0642) 53-20-36

Телефон: (0642) 63-02-55

e-mail umeda@ukr.net

Підписний індекс 06487

Англomовна версія журналу знаходиться за адресою: uma.inf.ua

Видавець і ТОВ «Віртуальна реальність»

виготівник вул. Челюскінців 6/15

м. Луганськ

91011

тел. (0642) 718-140, 718-141

e-mail. shiko_12@mail.ru

Свідоцтво про внесення до

Державного реєстру суб'єктів

видавничої справи ДК № 1415 від

03.07.2003р.

© ДЗ «Луганський державний
медичний університет», 2013

© «Український медичний
альманах», 2013

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Фармацевтичний факультет



VIAM PHARMACIA: PER SCIENTIA ET USU AD SALUTEM!
Путь фармации: через знания и опыт к исцелению!

МАТЕРІАЛИ
IV ВСЕУКРАЇНСЬКОЇ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ З
МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ
«АСПЕКТИ РОЗВИТКУ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ТА
МЕДИЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ»

27-28 березня 2014 р.

Луганськ

Висновки: Таким чином, для подальших досліджень в якості основи при створенні мазі з ГЕКД та соком каланхое під назвою «Біотанін» було обрано склад №4. Суміш високо- та низькомолекулярних ПЕО буде забезпечувати

необхідний рівень осмотичної активності мазі, ПЕО-400 – сприяти всмоктуванню діючих речовин, гліцерин – виконувати функцію розчинника ГЕКД та соку каланхое.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ:

1. **Безуглая Е.П.** Методологический подход к фармацевтической разработке лекарственных препаратов и ее стандартизация / Е.П. Безуглая, Н.А. Ляпунов, В.А. Бовтенко // Фармаком. – 2008. – № 4. – С. 75–82.
2. **Давтян Л.Л.** Дерматологічні м'які лікарські засоби на фармацевтичному ринку України / Л.Л. Давтян, К.М. Дячук // Фармац. журн. – 2010. – № 4. – С. 6–10.
3. Пат. на корисну модель № 53420 Україна, МПК (2006) А 61 К 36/49, А 61 К 129/00, А 61 К 31/08. Спосіб одержання засобу з протизапальною, мембраностабілізуючою та антимікробною активністю / **Хохленкова Н.В., Ярних Т.Г., Буряк М.В., Яковлева Л.В., Ткачова О.В.**; заявник та патентовласник НФаУ. – № 201002924; заявл. 15.03.10; опубл. 11.10.2010. – Бюл. 19. – 4 с.
4. **Привольнев В.В.** Основные принципы местного лечения ран и раневой инфекции / В.В. Привольнев, Е.В. Каракулина // Клин. микро-биол. антимикроб. химиотер. – 2011. – Т. 13, № 3. – С. 214–222.
5. Immunosuppressive effect of the aqueous extract of *Kalanchoe pinnata* in mice / **B.R. Bergmann, S.S. Costa, M.B. S. Borges [et al.]** // Journal of Ethnopharmacology. – 2006. – Vol. 86, № 2–3. – P. 197–202.
6. Literature review on pharmacological potentials of *Kalanchoe pinnata* (Crassulaceae) / **S.K. Biswas, A. Chowdhury, J. Das [et al.]** // African Journal of Pharmacy and Pharmacology. – 2011. – Vol. 5, № 10. – P. 1258–1262.
7. National trends in ambulatory visits and antibiotic prescribing for skin and soft-tissue infections / **A.L. Hersh, H.F. Chambers, J.H. Maselli, R.L. Gonzales** // Archives of internal medicine. – 2008. – Vol. 168, № 14. – P. 1585–1591.
8. **Nayak B.S.** Wound healing potential of ethanolic extract of *Kalanchoe pinnata* Lam. Leaf– A preliminary study / B.S. Nayak, J.R. Marshall, G. Isitor // Indian J. Experim. Biol. – 2010. – Vol. 48. – P. 572–576.

УДК: 615.283:543.544.943.3:543.061

Г.Л. Шкарлат, И.А. Журавель, Л.Ю. Клименко, З.В. Шовковая РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ УФ-СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИХ МЕТОДИК КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ МЕТРОНИДАЗОЛА ДЛЯ ЦЕЛЕЙ ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

Национальный фармацевтический университет

Шкарлат Г.Л., Журавель И.А., Клименко Л.Ю., Шовковая З.В. Разработка и валидация УФ-спектрофотометрических методик количественного определения метронидазола для целей химико-токсикологического анализа // Украинский медицинский альманах. – 2014. – Том 17, № 1. – С. 61-67.

Исследованы УФ-спектры метронидазола в 0,1 моль/л растворе кислоты хлористоводородной, 96% этаноле, 0,1 моль/л метанольном растворе калия гидроксида, 0,1 моль/л растворе натрия гидроксида и установлено, что с увеличением значения pH наблюдается поэтапное смещение максимума поглощения препарата вправо (277 нм → 310 нм → 314 нм → 319 нм). Разработаны методики количественного определения метронидазола методом УФ-спектрофотометрии с использованием указанных растворителей и длин волн соответственно, проведена их валидация по параметрам «линейность», «правильность» и «сходимость» и показана приемлемость для дальнейшего применения в судебной токсикологии.

Ключевые слова: УФ-спектрофотометрия, метронидазол, валидация, линейность, правильность, сходимость.

Шкарлат Г.Л., Журавель И.О., Клименко Л.Ю., Шовкова З.В. Розробка і валидація уф-спектрофотометричних методик кількісного визначення метронідазолу для цілей судово-токсикологічного аналізу // Український медичний альманах. – 2014. – Том 17, № 1. – С. 61-67.

Досліджено УФ-спектри метронідазолу у 0,1 моль/л розчині кислоти хлористоводневої, 96% етанолі, 0,1 моль/л метанольному розчині калію гідроксиду, 0,1 моль/л розчині натрію гідроксиду і встановлено, що зі збільшенням значення рН спостерігається поетапне зміщення максимуму поглинання препарату вправо (277 нм → 310 нм → 314 нм → 319 нм). Розроблено методики кількісного визначення метронідазолу методом УФ-спектрофотометрії з використанням зазначених розчинників і довжин хвиль відповідно, проведено їх валидацію за параметрами «лінійність», «правильність» та «збіжність» і показано прийнятність для подальшого застосування в судовій токсикології.

Ключові слова: УФ-спектрофотометрія, метронідазол, валидація, лінійність, правильність, збіжність.

Shkarlat G.L., Zhuravel I.A., Klimenko L.Yu., Showkova Z.V. Development and validation of UV-spectrophotometric methods of metronidazole quantitative determination for purposes of forensic and toxicological analysis // Украинский медицинский альманах. – 2014. – Том 17, № 1. – С. 61-67.

UV-spectra of metronidazole in the 0,1 mole/l hydrochloric acid solution, 96% ethanol, the 0,1 mole/l metha-

nal potassium hydroxide solution, the 0,1 mole/l sodium hydroxide solution have been investigated and it has been set that when increasing the pH value step-by-step shift of substance maximum absorption to the right is observed (277 nm → 310 nm → 314 nm → 319 nm). The procedures of metronidazole quantitative determination by the method of UV-spectrophotometry have been developed using the mentioned solvents and wavelengths respectively, their validation by the parameters «linearity», «accuracy» and «repeatability» has been carried out and acceptability for further application in forensic toxicology has been shown.

Key words: UV-spectrophotometry, metronidazole, validation, linearity, accuracy, repeatability.

Введение. Данная работа является продолжением научной работы сотрудников кафедр токсикологической и аналитической химии в области разработки методик количественного анализа лекарственных средств для целей химико-токсикологического анализа, а также валидации разработанных методик [1 – 6].

Метронидазол – 2-метил-5-нитроимидазол-1-этанол – относится к группе антипротозойных лекарственных средств и широко применяется для лечения инфекционных заболеваний, вызванных трихомонадами, лямблиями, лейшманиями, амебами и пр., а также в комплексной терапии язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, связанной с *Helicobacter pylori* [7, 8].

В то же время препарат обладает целым рядом побочных эффектов, проявляющихся классическими симптомами острой интоксикации (головокружение, тошнота, рвота), особенно при взаимодействии с другими лекарственными средствами, а в случае приема на фоне алкоголя возможно наступление летального исхода даже от терапевтической дозы [7 – 11]. Процедуры анализа метронидазола, пригодные для целей клинической и судебной токсикологии практически не разработаны, чаще всего в литературе описываются методики количественного определения метронидазола в биологических жидкостях, применяемые с целью изучения фармакокинетики либо биоэквивалентности препарата и основанные на использовании метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с различной детекцией [9, 12, 13].

В химико-токсикологическом анализе хорошо зарекомендовали себя простые и экспрессные методики количественного определения с использованием оптических методов анализа, и, в частности, УФ-спектрофотометрии [4 – 6]. Необходимо отметить, что концентрации метронидазола в крови и моче, даже с учетом метаболизма препарата, даже в случае приема терапевтических доз таковы, что позволяют использовать для его количественного определения УФ-спектрофотометрию, несмотря на ее низкую чувствительность по сравнению с методом высокоэффективной жидкостной хроматографии [9, 12, 13].

Все вышесказанное делает актуальной разработку УФ-спектрофотометрических методик количественного определения метронидазола с целью дальнейшего их использования в химико-токсикологическом анализе.

Целью данной работы является разработка УФ-спектрофотометрических методик количественного определения метронидазола и валидация разработанных методик с использованием предложенных в работах [1 – 3] подходов к процедуре определения и оценке приемлемости линейности, правильности и сходимости УФ-спектрофотометрических методик количественного определения аналитов в биологических жидкостях, применяемых в судебно-токсикологическом анализе.

Работа выполнена в соответствии с темой: «Хімічний синтез і аналіз біологічно-активних речовин, створення лікарських засобів синтетичного походження» (0103U000475).

Материалы и методы исследования. Для разработки УФ-спектрофотометрических методик количественного определения метронидазола в качестве растворителей использовали 0,1 моль/л раствор кислоты хлористоводородной, 96% этанол, 0,1 моль/л метанольный раствор калия гидроксида и 0,1 моль/л раствор натрия гидроксида.

Стандартные растворы: 100,0 мг метронидазола вносили в мерную колбу емкостью 100,0 мл, растворяли в соответствующем растворителе и доводили объем раствора этим же растворителем до метки (стандартный раствор 1, концентрация 1000 мкг/мл). В мерную колбу емкостью 200,0 мл вносили пипеткой 20,00 мл стандартного раствора метронидазола 1 и доводили объем раствора соответствующим растворителем до метки (стандартный раствор 2, концентрация 100 мкг/мл). В мерную колбу емкостью 100,0 мл вносили пипеткой 10,00 мл стандартного раствора метронидазола 2 и доводили объем раствора соответствующим растворителем до метки (стандартный раствор 3, концентрация 10 мкг/мл).

Модельные растворы: В семь мерных колб емкостью 100,0 мл вносили из бюретки 28,00; 24,00; 20,00; 16,00; 12,00; 8,00 и 4,00 мл стандартного раствора метронидазола 2 соответственно и доводили объемы растворов соответствующим растворителем до метки (модельные растворы 1, 2, 3, 4, 5, 6 и 7 соответственно, концентрация 28, 24, 20, 16, 12, 8 и 4 мкг/мл соответственно).

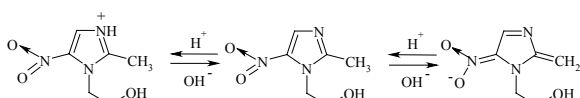
Раствор сравнения: В мерную колбу емкостью 100,0 мл вносили из бюретки 16,00 мл стандартного раствора метронидазола 2 и доводили объем раствора соответствующим растворителем до метки (раствор сравнения, концентрация 16 мкг/мл).

Для стандартных растворов 3 снимали УФ-спектры поглощения на спектрофотометре

СФ-46 в диапазоне длин волн 220 – 350 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве компенсационного раствора использовали соответствующий растворитель.

Измеряли оптическую плотность модельных растворов и растворов сравнения по 3 раза с выниманием кюветы при длине волны, соответствующей максимуму поглощения метронидазола в данном растворителе, на спектрофотометре СФ-46 в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве компенсационного раствора использовали соответствующий растворитель.

Результаты исследования и их обсуждение. Исходя из химической структуры метронидазола можно предположить для него следующую схему превращений при изменении рН среды:



Наличие таких превращений подтверждают УФ-спектры метронидазола, полученные нами в различных растворителях с различными значениями рН, приведенные на рис. 1 – при увеличении значения рН наблюдается поэтапное смещение максимума поглощения вправо: 277 нм → 310 нм → 314 нм → 319 нм.

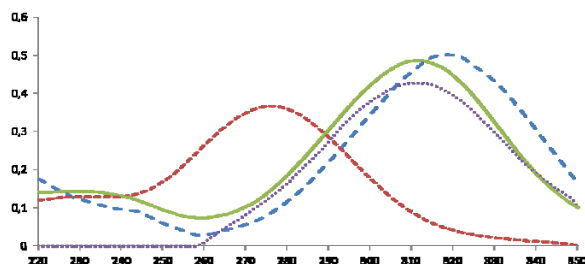


Рис. 1. УФ-спектры метронидазола в 0,1 моль/л растворе кислоты хлористоводородной (- - -) – $\lambda_{\text{max}} = 277$ нм, 96% этаноле (—) – $\lambda_{\text{max}} = 310$ нм, 0,1 моль/л метанольном растворе калия гидроксида (· · · ·) – $\lambda_{\text{max}} = 314$ нм и 0,1 моль/л растворе натрия гидроксида (- - -) – $\lambda_{\text{max}} = 319$ нм

С использованием полученных данных относительно максимумов поглощения метронидазола в УФ-области спектра нами разработаны методики его количественного определения с применением соответствующих растворителей.

Разработку методик количественного определения метронидазола, планируемых к применению в судебной токсикологии для анализа содержания препарата в биологических объектах, проводили в соответствии с предложенной процедурой [3]:

- применение нормализованных координат (нормализация по раствору сравнения);
- диапазон применения – 25 – 125%, 25 – 150%, 25 – 175%;
- количество концентрационных уровней – $g = 5, 6$ или 7 (в зависимости от выбранного диапазона применения) с постоянным шагом 25%;

- оптическую плотность модельных растворов измеряют в рамках одной последовательности по 3 раза с выниманием кюветы и используют для расчетов средние значения.

Концентрацию метронидазола в модельном растворе, соответствующую точке 100% в нормализованных координатах, выбирали таким образом, чтобы при условии нулевых потерь и отсутствии фонового поглощения, обеспечиваемого матрицей, оптическая плотность конечного спектрофотометрируемого раствора составляла 0,4 – 0,6 [3].

Валидацию разработанных методик проводили по параметрам «линейность», «правильность» и «сходимость» в рамках двух предложенных подходов [1 – 3].

Для определения параметров линейной зависимости и оценки их приемлемости полученные средние значения оптической плотности модельных растворов нормализовали по раствору сравнения и обрабатывали методом наименьших квадратов [14].

Метрологические параметры полученных калибровочных прямых вида $Y = bX + a$ приведены в табл. 1 и свидетельствуют о выполнении требований к линейности [3] методик, планируемых к применению в судебной токсикологии, для всех вариантов диапазона применения методики и для обоих подходов к оценке их приемлемости.

Определение и оценку приемлемости правильности и сходимости проводили одновременно с проверкой линейности в соответствии с предложенными процедурами [1, 2]:

- проверку правильности и сходимости методики по модельным растворам проводят путем расчета их концентрации $X_{\text{calc}}^{\text{model}}$, % с использованием соответствующей линейной зависимости;

- полученные значения $X_{\text{calc}}^{\text{model}}$, % используют для расчета δ^{model} , RR^{model} , % и $\Delta_{\text{sample}}^{\text{model}}$;

- для оценки величин δ^{model} и $\Delta_{\text{sample}}^{\text{model}}$ используются критерии приемлемости в рамках двух подходов: 1) $\delta^{\text{model}} \leq 4,52\%$; $\Delta_{\text{sample}}^{\text{model}} \leq 10,00\%$; 2) $\delta^{\text{model}} \leq 2,05\%$; $\Delta_{\text{sample}}^{\text{model}} \leq 4,52\%$.

Полученные данные (табл. 2) говорят о том, что предложенные методики количественного определения метронидазола методом УФ-спектрофотометрии характеризуются удовлетворительной правильностью и сходимостью для всех вариантов диапазона применения методики и для обоих подходов к оценке их приемлемости, что дает возможность рекомендовать их к дальнейшему применению в судебной токсикологии с целью разработки методик анализа биологических объектов на содержание в них метронидазола.

Таблица 1. Метрологические характеристики калибровочных прямых $Y = b \cdot X + a$, полученных с использованием модельных растворов метронидазола

Характеристика	λ_{\max}				Критерий приемлемости	
	277 нм	310 нм	314 нм	319 нм	подход 1	подход 2
$D = 25 - 125\% (g = 5)$						
b^{model}	0,991	1,008	1,009	1,000	–	–
s_b^{model}	0,014	0,004	0,012	0,008	–	–
a^{model}	0,938	–0,448	–0,114	0,014	–	–
s_a^{model}	1,124	0,320	1,031	0,704	–	–
$RSD_0^{model} \leq \max RSD_0^{model}$	1,072	0,305	0,983	0,671	$\leq 4,25$	$\leq 1,92$
$R_c^{model} \geq \min R_c^{model}$	0,9997	0,99997	0,9998	0,9998	$\geq 0,9942$	$\geq 0,9988$
$D = 25 - 150\% (g = 6)$						
b^{model}	0,990	1,009	0,998	1,001	–	–
s_b^{model}	0,009	0,003	0,010	0,006	–	–
a^{model}	0,991	–0,507	0,499	–0,041	–	–
s_a^{model}	0,865	0,252	0,989	0,543	–	–
$RSD_0^{model} \leq \max RSD_0^{model}$	0,930	0,271	1,062	0,584	$\leq 4,69$	$\leq 2,12$
$R_c^{model} \geq \min R_c^{model}$	0,9998	0,99998	0,9998	0,99993	$\geq 0,9950$	$\geq 0,9990$
$D = 25 - 175\% (g = 7)$						
b^{model}	1,003	1,005	1,007	0,999	–	–
s_b^{model}	0,010	0,003	0,009	0,004	–	–
a^{model}	0,123	–0,194	–0,121	0,124	–	–
s_a^{model}	1,095	0,365	1,003	0,469	–	–
$RSD_0^{model} \leq \max RSD_0^{model}$	1,296	0,432	1,187	0,555	$\leq 4,96$	$\leq 2,24$
$R_c^{model} \geq \min R_c^{model}$	0,9998	0,99997	0,9998	0,99996	$\geq 0,9958$	$\geq 0,9991$

Результаты определения и оценки правильности и сходимости разработанных методик приведены в табл. 2.

Полученные данные (табл. 2) говорят о том, что предложенные методики количественного определения метронидазола методом УФ-спектрофотометрии характеризуются удовлетворительной правильностью и сходимостью для всех вариантов диапазона применения методики и для обоих подходов к оценке их приемлемости, что дает возможность рекомендовать их к дальнейшему применению в судебной токсикологии с целью разработки методик анализа биологических объектов на содержание в них метронидазола.

Необходимо отметить, что наилучшие показатели линейности, правильности и сходимости зафиксированы для методики с исполь-

зованием в качестве растворителя этанола, наихудшие – 0,1 моль/л метанольного раствора калия гидроксида, что, по-видимому, объясняется существованием в этаноле наиболее устойчивой формы метронидазола и его пограничным состоянием в 0,1 моль/л метанольном растворе калия гидроксида.

Выводы:

1. Исследованы УФ-спектры метронидазола в различных растворителях при различных значениях pH – 0,1 моль/л растворе кислоты хлористоводородной, 96% этаноле, 0,1 моль/л метанольном растворе калия гидроксида и 0,1 моль/л растворе натрия гидроксида – и установлено, что с увеличением значения pH наблюдается поэтапное смещение максимума поглощения вправо: 277 нм → 310 нм → 314 нм → 319 нм.

Таблица 2. Результаты определения правильности и сходимости УФ-спектрофотометрических методик количественного определения метронидазола

Фактическая концентрация метронидазола в модельном растворе ($C_{st} = 16$ мкг/мл)		Оптическая плотность*	Найдено в % к стандартной оптической плотности Y_i^{model} , %	Рассчитанная концентрация метронидазола в модельном растворе $X_{i,calc}^{model}$, %			$RR, \% = \frac{X_{i,calc}^{model}}{X_{i,fact}^{model}} \cdot 100$		
$C_{i,fact}^{model}$, мкг/мл	$X_{i,fact}^{model}$, %			25 – 175%	25 – 150%	25 – 125%	25 – 175%	25 – 150%	25 – 125%
растворитель – 0,1 моль/л раствор кислоты хлористоводородной; $\lambda_{max} = 277$ нм									
4,00	25,00	0,148	25,30	25,23	25,56	25,53	100,91	102,23	102,14
8,00	50,00	0,302	51,62	51,47	52,15	52,10	102,94	104,29	104,20
12,00	75,00	0,433	74,02	73,80	74,78	74,71	98,41	99,70	99,61
16,00	100,00	0,589	100,68	100,39	101,71	101,61	100,39	101,71	101,61
20,00	125,00	0,729	124,62	124,26	125,89	125,78	99,41	100,71	100,62
24,00	150,00	0,874	149,40	148,97	150,92		99,31	100,62	
28,00	175,00	1,037	177,26	176,74			101,00		
$*A_{st} = 0,585$			$\overline{RR}^{model}, \%$				100,34	101,54	101,64
$\delta^{model} = 100 - \overline{RR}^{model} \leq \max \delta^{model}$				подход 1	$\leq 4,52\%$		0,34	1,54	1,64
				подход 2	$\leq 2,05\%$				
$RSD_{RR}^{model}, \%$							1,48	1,61	1,73
$\Delta_{sample}^{model}, \% = \Delta_{RR}^{model} = RSD_{RR}^{model} \cdot t(95\%; n-1) \leq \max \Delta_{sample}^{model}$				подход 1	$\leq 10,00\%$		2,88	3,24	3,69
				подход 2	$\leq 4,52\%$				
Общий вывод по методике							кор-ректна	кор-ректна	кор-ректна
растворитель – 96% этанол; $\lambda_{max} = 310$ нм									
4,00	25,00	0,196	24,56	24,44	24,33	24,35	97,77	97,32	97,41
8,00	50,00	0,402	50,38	50,14	49,91	49,96	100,28	99,81	99,91
12,00	75,00	0,598	74,94	74,58	74,24	74,31	99,44	98,98	99,08
16,00	100,00	0,802	100,50	100,02	99,56	99,65	100,02	99,56	99,65
20,00	125,00	1,002	125,56	124,96	124,38	124,50	99,97	99,50	99,60
24,00	150,00	1,205	151,00	150,28	149,58		100,19	99,72	
28,00	175,00	1,397	175,06	174,22			99,56		
$*A_{st} = 0,798$			$\overline{RR}^{model}, \%$				99,60	99,15	99,13
$\delta^{model} = 100 - \overline{RR}^{model} \leq \max \delta^{model}$				подход 1	$\leq 4,52\%$		0,40	0,85	0,87
				подход 2	$\leq 2,05\%$				
$RSD_{RR}^{model}, \%$							0,87	0,94	1,01
$\Delta_{sample}^{model}, \% = \Delta_{RR}^{model} = RSD_{RR}^{model} \cdot t(95\%; n-1) \leq \max \Delta_{sample}^{model}$				подход 1	$\leq 10,00\%$		1,69	1,89	2,15
				подход 2	$\leq 4,52\%$				
Общий вывод по методике							кор-ректна	кор-ректна	кор-ректна
растворитель – 0,1 моль/л метанольный раствор калия гидроксида; $\lambda_{max} = 314$ нм									
4,00	25,00	0,175	25,93	25,74	25,98	25,71	102,96	103,92	102,84
8,00	50,00	0,331	49,04	48,68	49,14	48,62	97,36	98,27	97,25
12,00	75,00	0,513	76,00	75,44	76,15	75,35	100,59	101,53	100,47
16,00	100,00	0,677	100,30	99,57	100,50	99,45	99,57	100,50	99,45
20,00	125,00	0,853	126,37	125,45	126,62	125,30	100,36	101,29	100,24
24,00	150,00	1,008	149,33	148,24	149,62		98,83	99,75	
28,00	175,00	1,197	177,33	176,03			100,59		

Продолжение таблицы 2.

$*A_{st} = 0,675$			$\overline{RR}^{model}, \%$				100,04	100,88	100,05
$\delta^{model} = 100 - \overline{RR}^{model} \leq \max \delta^{model}$			подход 1	$\leq 4,52\%$		0,04	0,88	0,05	
			подход 2	$\leq 2,05\%$					
$RSD_{RR}^{model}, \%$							1,74	1,90	2,01
$\Delta_{sample}^{model}, \% = \Delta_{RR}^{model} = RSD_{RR}^{model} \cdot t(95\%; n-1) \leq \max \Delta_{sample}^{model}$			подход 1	$\leq 10,00\%$		3,38	3,83	4,29	
			подход 2	$\leq 4,52\%$					
Общий вывод по методике						кор- ректна	кор- ректна	кор- ректна	
растворитель – 0,1 моль/л раствор натрия гидроксида; $\lambda_{max} = 319$ нм									
4,00	25,00	0,210	25,74	25,77	25,70	25,73	103,07	102,81	102,91
8,00	50,00	0,402	49,26	49,31	49,19	49,24	98,62	98,38	98,47
12,00	75,00	0,611	74,88	74,96	74,77	74,84	99,95	99,70	99,79
16,00	100,00	0,815	99,88	99,99	99,74	99,83	99,99	99,74	99,83
20,00	125,00	1,024	125,49	125,62	125,31	125,43	100,50	100,25	100,34
24,00	150,00	1,226	150,25	150,41	150,04		100,27	100,02	
28,00	175,00	1,425	174,63	174,81			99,89		
$*A_{st} = 0,816$			$\overline{RR}^{model}, \%$				100,33	100,15	100,27
$\delta^{model} = 100 - \overline{RR}^{model} \leq \max \delta^{model}$			подход 1	$\leq 4,52\%$		0,33	0,15	0,27	
			подход 2	$\leq 2,05\%$					
$RSD_{RR}^{model}, \%$							1,35	1,46	1,63
$\Delta_{sample}^{model}, \% = \Delta_{RR}^{model} = RSD_{RR}^{model} \cdot t(95\%; n-1) \leq \max \Delta_{sample}^{model}$			подход 1	$\leq 10,00\%$		2,62	2,94	3,47	
			подход 2	$\leq 4,52\%$					
Общий вывод по методике						кор- ректна	кор- ректна	кор- ректна	

2. Разработаны четыре УФ-спектрофотометрические методики количественного определения метронидазола с использованием указанных растворителей и длин волн соответственно.

3. Проведена валидация разработанных методик количественного определения метронидазола методом УФ-спектрофотометрии по параметрам «линейность», «правильность» и

«сходимость» в рамках двух предложенных ранее подходов и показана их приемлемость для всех вариантов диапазона применения методики, что дает возможность рекомендовать их к дальнейшему применению в судебной токсикологии с целью разработки методик анализа биологических объектов на содержание в них метронидазола.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. **Klimenko L.Yu.** Approaches to determination of precision for UV-spectrophotometric methods of quantitative determination in forensic and toxicological analysis / L. Yu. Klimenko, S. M. Trut, O. Ye. Mykytenko // Фармація Казахстана. – 2014. – №3. – С. 43 – 50.
 2. Determination of accuracy when validating UV-spectrophotometric methods of quantitative determination in forensic and toxicological analysis / **L.Yu. Klimenko, S.M. Trut, G.P. Petyunin, T.A. Kostina** // Український біофармацевтичний журнал. – 2014. – №2 (29). – С. 56 – 67.
 3. Критерии приемлемости линейной зависимости при проведении валидации УФ-спектрофотометрических методик количественного определения в судебно-токсикологическом анализе

/ **Л.Ю. Клименко, Г.П. Петюнин, С.Н. Трут, В.П. Мороз** // Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №2 (83). – С. 38 – 45.
 4. Методы изолирования кетотифена из тканей печени / **Ю.А. Мирошниченко, Л.Ю. Клименко, В.В. Болотов, Э.Ю. Ахмедов** // Фармація Казахстана. – 2013. – №7. – С. 41 – 44.
 5. **Бондарь В.С.** Изолирование клопидогреля и его метаболита из биологических жидкостей / В.С. Бондарь, Л.С. Аносова, З.В. Шовковая // Фармація Казахстана. – 2013. – №9. – С. 59 – 60.
 6. **Бондарь В.С.** Сравнительная оценка методов изолирования дифенина из биологического материала / В.С. Бондарь, А.В. Багуля // Фармація Казахстана. – 2013. – №10. – С. 32 – 35.

7. Михайлов И.Б. Клиническая фармакология: учебник для студентов педиатрических и лечебных факультетов медицинских высших учебных заведений: изд. 2-е, перераб. и доп. / И.Б. Михайлов. – Санкт-Петербург: Фолиант. – 2000. – 524 с.
8. Компендиум 2012 – лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко. – К.: МОРИОН, 2012. – 2320 с.
9. Cina S.J. Sudden death due to metronidazole – ethanol interaction / S.J. Cina, R.A. Russell, S.E. Conradi // Am. J. Forensic Med. Pathol. – 1996. – V. 17. – P. 343 – 346.
10. Edwards D.I. Mechanisms of selective toxicity of metronidazole and other nitroimidazole drugs / D.I. Edwards // Br. J. Vener. Dis. – 1980. – V. 56 (5). – P. 285 – 290.
11. Moreno S.N. Mechanism of toxicity of nitrocompounds used in the chemotherapy of trichomoniasis / S.N. Moreno, R. Docampo // Environ. Health Perspect. – 1985. – V. 64. – P. 199 – 208.
12. Cohen-Wolkowicz M. Development of a liquid chromatography-tandem mass spectrometry assay of six antimicrobials in plasma for pharmacokinetic studies in premature infants // M. Cohen-Wolkowicz, N.R. White, A. Bridges, D.K. Benjamin, A.D.M. Kashubab // J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life. Sci. – 2011. – V. 879 (30). – P. 3497 – 3506.
13. Agudelo M. Therapeutic equivalence requires pharmaceutical, pharmacokinetic, and pharmacodynamic identities: true bioequivalence of a generic product of intravenous metronidazole / M. Agudelo, O. Vesga // Antimicrob. Agents Chemother. – 2012. – V. 56 (5). – P. 2659 – 2665.
14. Дерффель К. Статистика в аналитической химии: пер. с нем. / К. Дерффель. – М.: Мир, 1994. – 268 с.

УДК: 615.32:615.212:613.73:339.13.017

О.С. Шпичак, А.И. Тихонов

МАРКЕТИНГОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА СОГРЕВАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА

Национальный фармацевтический университет

Шпичак О.С., Тихонов А.И. Маркетинговые исследования фармацевтического рынка согревающих препаратов для местного применения при заболеваниях опорно-двигательного аппарата // Украинский медицинский альманах. – 2014. – Том 17, № 2. – С. 67-70.

Проведен маркетинговый анализ ассортимента представленных на фармацевтическом рынке Украины согревающих лекарственных средств, используемых местно при заболеваниях опорно-двигательного аппарата. Полученные данные являются основой для выбора действующих веществ при создании комплексного препарата, планируемого к применению в спортивной медицине.

Ключевые слова: ассортимент, фармацевтический рынок, лекарственные средства, используемые местно при заболеваниях опорно-двигательного аппарата, согревающее действие.

Шпичак О.С., Тихонов О.И. Маркетингові дослідження фармацевтичного ринку зігріваючих препаратів для місцевого застосування при захворюваннях опорно-рухового апарату // Український медичний альманах. – 2014. – Том 17, № 2. – С. 67-70.

Проведено маркетинговий аналіз асортименту представлених на фармацевтичному ринку України зігріваючих лікарських засобів, що використовуються місцево при захворюваннях опорно-рухового апарату. Отримані дані є підґрунтям для вибору діючих речовин при створенні комплексного препарату, що планується до застосування в спортивній медицині.

Ключові слова: асортимент, фармацевтичний ринок, лікарські засоби, що використовуються місцево при захворюваннях опорно-рухового апарату, зігріваюча дія.

Shpychak O.S., Tikhonov O.I. Marketing research of pharmaceutical market of calefacient medicines for topical application at diseases of locomotor apparatus // Український медичний альманах. – 2014. – Том 17, № 2. – С. 67-70.

The marketing analysis of assortment of calefacient medicines used topically for diseases of locomotor apparatus, which are presented at the pharmaceutical market of Ukraine, has been carried out. The obtained data are the base for choosing active pharmaceutical ingredients when creating the complex medicine, which is planned to application in sports medicine.

Key words: assortment, pharmaceutical market, medicines used topically for diseases of locomotor apparatus, calefacient action.

Введение. Спортивные травмы опорно-двигательного аппарата всегда были, есть и будут широко распространенным видом травматических повреждений, которые не только влияют на достижения спортсменов, но и в целом ухудшают качество их жизни [4, 8, 11, 13, 14, 19]. Особенно это касается атлетов высокой квалификации – спортивные травмы, в частности, повреждения суставов, на длительный срок или

совсем выводят их из тренировочного процесса и спортивных соревнований [10, 12, 15 – 17].

В настоящее время в реабилитации травмированных суставов широкое распространение получили мягкие лекарственные формы в виде линиментов, мазей, кремов, гелей [9, 18]. Они представляют собой сложные гетерогенные дисперсные системы, качество, эффективность и безопасность которых зависит от типа и состава

ЗМІСТ	
МАТЕРІАЛИ	
IV Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «АСПЕКТИ РОЗВИТКУ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ТА МЕДИЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ» 27-28 березня 2014 р., м. Луганськ	3
Khalilova Sh.R., Yuldashev M.P., Urmanova F.F. Procedure for determination of isoflavonoids in over-ground part of meadow clover growing in Uzbekistan	4
Алмакаєва Л.Г., Науменок Л.Г., Бегунова Н.В., Доля В.Г., Алмакаєв М.С. Подбор буферной системы для поддержания оптимального уровня pH в растворе для инфузий	7
Антоненко П.Б. Динаміка лабораторних показників у хворих на туберкульоз в залежності від вмісту ізоніазиду в крові	10
Вадзюк Ю.С. Фармакоеконімічний аналіз вартості надання медичної допомоги хворим на гіпотиреоз	14
Гамуля О.В., Хворост О.П. Порівняльний аналіз сполук, що переганяються з водяною парою, жіночих квіток огірка посівного	17
Гудзенко О.П., Левченко І.О., Кузьмічов К.О. Клініко-еконімічні дослідження лікарських засобів, які використовуються в лікуванні захворювань, що передаються статевим шляхом	19
Денис А.І. Вибір допоміжних речовин для створення захисної оболонки на таблетках екстракту листя тополі китайської	21
Їжак Ю.С., Белей Н.М., Белей С.Я. Маркетингові дослідження лікарських препаратів на основі подорожника ланцетовидного	24
Кобець М.Н., Филипцова О.В. Проблема персоналізації медицини і місце провізора в умовах розвитку нових біофармацевтичних технологій	27
Ковалевська І.В. Визначення фізико-хімічних властивостей воглібозу	30
Куценко С.А., Рубан О.А., Ковалевська І.В. Обґрунтування оптимального режиму сушіння маси для інкапсулювання	33
Міщенко В.А. Надземні частини овочевих рослин родини пасльонові як перспективні джерела лікарської рослинної сировини	35
Орловецкая Н.Ф., Данькевич О.С., Кисиль Е.В. Технология экстемпоральных мазей с димексидом	38
Попова Н.В., Ткаченко М.Ф., Липовецький П.В. Дослідження біологічно активних сполук цмину піскового	39
Савченко М.А., Петюнін Г.П., Гузенко Н.В. Лужний гідроліз гідазепаму та його метаболітів	42
Саидов Н.Б., Георгиянц В.А. Синтез нових біологічно активних речовин в ряду производных 3-меркапто-4-амино-5-(3-метилфенил)-1,2,4-триазола-4н и продуктов их химических превращений	46
Семенів Д.В. Дослідження сучасного ставлення лікарів до реклами лікарських засобів та правил належної промоції в Україні	49
Степанова К.О. Вивчення впливу на обмінні процеси нових псорієв «клімедекс» на фоні експериментального вагініту	52
Ткаченко В.Г., Суялкіна В.О., Старих О.В. Кількісне УФ-спектрофотометричне визначення налбуфіну гідрохлориду в лікарській формі та вивчення його зберігання в біологічному матеріалі	56
Хохленкова Н.В., Буряк М.В. Вибір основи-носія як етап фармацевтичної розробки мазі «біотанін»	58
Шкарлат Г.Л., Журавель І.А., Клименко Л.Ю., Шовковая З.В. Разработка и валидация УФ-спектрофотометрических методик количественного определения метронидазола для целей химико-токсикологического анализа	61
Шпичак О.С., Тихонов А.И. Маркетинговые исследования фармацевтического рынка согревающих препаратов для местного применения при заболеваниях опорно-двигательного аппарата	67