
Зміст

До 85-річчя з дня народження Литвиненка Василя Івановича	5
<u>Технологія лікарських засобів</u>	
<i>Ляпунов О. М., Безугла О. П., Шишкіна С. В., Баумер В. М., Пухова Т. М.</i>	
Дослідження деяких фізико-хімічних властивостей діючих і допоміжних речовин на етапі фармацевтичної розробки препаратів у формі гелів	7
<i>Зінченко І. О., Ляпунов М. О., Безугла О. П.</i>	
Дослідження утворення домішок кетопрофену в модельних розчинах.....	16
<i>Алмакаєв М. С., Бегунова Н. В.</i>	
Вибір параметрів технологічного процесу отримання капсул багатокомпонентного препарату нейротропної дії	23
<u>Фармакологічні дослідження</u>	
<i>Грицик А. Р., Сас І. А.</i>	
Гостра токсичність та антиексудативна активність екстрактів трави буквиці перебільшеної (<i>Betonica peraucta</i> Klok.) та буквиці короткозубої (<i>Betonica brachydonta</i> Klok.).....	29
<u>Мікробіологічні дослідження</u>	
<i>Гудзь Н. І., Ділай Н. В., Коритнюк Р. С.</i>	
Визначення стерильності лабораторних серій розчинів для перитонеального діалізу	34
<u>Контроль якості лікарських засобів</u>	
<i>Бобокало С. В., Алмакаєва Л. Г., Доля В. Г.</i>	
Контроль механічних включень у розчині дигідрокверцетину для ін'єкцій	42
<u>До відома авторів журналу «Фармаком»</u>	
Вимоги до публікацій.....	47

-
- Рецензенти: д. фарм. н., професор Георгієвський В. П.; д. х. н., професор Гриздуб О. І.; к. фарм. н., Жемерова К. Г.; д. фарм. н., професор Казарінов М. О.; д. б. н., професор Маслова Н. Ф.
 - Випуск підготували: Саматов Р. С., Боярська В. О., Лук'янова І. С., Лук'янова О. С., Вовк О. Г.
 - Рекомендовано до друку вченою радою ДП «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції», протокол № 5 від 5.12.2017.
 - Підписано до друку 20.12.17. Тираж 500 прим.

Содержание

К 85-летию со дня рождения Литвиненко Василия Ивановича	5
<u>Технология лекарственных средств</u>	
<i>Ляпунов А. Н., Безуглая Е. П., Шишкина С. В., Баумер В. Н., Пуховая Т. Н.</i>	
Исследование некоторых физико-химических свойств действующих и вспомогательных веществ на этапе фармацевтической разработки препаратов в форме гелей.....	7
<i>Зинченко И. А., Ляпунов Н. А., Безуглая Е. П.</i>	
Исследование образования примесей кетопрофена в модельных растворах	16
<i>Алмакаев М. С., Бегунова Н. В.</i>	
Выбор параметров технологического процесса получения капсул многокомпонентного препарата нейротропного действия	23
<u>Фармакологические исследования</u>	
<i>Грицик А. Р., Сас И. А.</i>	
Острая токсичность и антиэкссудативная активность экстрактов травы буквицы преувеличенной (<i>Betonica peraustra</i> Klok.) и буквицы короткозубой (<i>Betonica brachydonta</i> Klok.)	29
<u>Микробиологические исследования</u>	
<i>Гузъ Н. И., Дилай Н. В., Корытнюк Р. С.</i>	
Разработка методики определения стерильности растворов для перитонеального диализа	34
<u>Контроль качества лекарственных средств</u>	
<i>Бобокало С. В., Алмакаева Л. Г., Доля В. Г.</i>	
Контроль механических включений в растворе дигидрокверцетина для инъекций.....	42
<u>К сведению авторов журнала «Фармаком»</u>	
Требования к публикациям.....	47

К 85-летию со дня рождения Литвиненко Василия Ивановича



5 декабря 2017 г. исполнилось 85 лет известному ученому и организатору в области фармации, доктору химических наук, профессору, академику Инженерной академии Украины, именованному стипендиату стипендии имени Николая Авксентиевича Валяшко (присуждается Харьковской областной государственной администрацией) Литвиненко Василию Ивановичу.

Литвиненко В. И. в 1959 г. окончил Харьковский фармацевтический институт, с 1958 г. работает в ГП «Государственный научный центр лекарственных средств и медицинской продукции», г. Харьков (ХНИХФИ, ВНИИХТЛС, ГП «ГНЦЛС»).

За время работы в ГНЦЛС прошел путь от аппаратчика, химика, младшего научного сотрудника, старшего научного сотрудника до заведующего лабораторией химии и технологии фенольных препаратов, главного научного сотрудника, заведующего лабораторией химии и технологии фитохимических препаратов (по настоящее время).

В 1964 г. В. И. Литвиненко защитил кандидатскую, а в 1990 году — докторскую диссертацию на тему «Химия природных флавоноидов и создание препаратов при комплексной

переработке растительного сырья». В 1991 г. Василию Ивановичу присвоено звание профессора, в 2000 г. он был избран академиком Инженерной академии Украины.

Многогранная научная деятельность Василия Ивановича нашла отражение более чем в 768 научных публикациях, 79 охранных документах (авторских свидетельствах и патентах, одни из последних — в 2015 г. в соавт. патент на полезную модель «Лікарський засіб жовчогінної дії»; в 2016 г. — «Лікарський засіб антимікробної та спазмолітичної дії»), 19 монографиях и около 250 аналитических нормативных документах на лекарственные средства (ВФС, ФС), разработанных при его участии. Следует отметить монографии Василия Ивановича, изданные за последние 5 лет, — «Лютеолин и его производные» (Ч. 1 и 2, 2014, 2015), «Солодка» (2014), «Лекарственные растения мировой флоры: Энциклопедический справочник» (2016).

Литвиненко Василий Иванович — фитохимик, один из виднейших исследователей биологически активных веществ из растений, ученик Н. П. Максютинной и Д. Г. Колесникова. В 1993-1994 гг. являлся членом Экспертного совета медико-биологических и фармацевтических наук ВАК Украины. Василий Иванович — член редакционных советов и редакционных коллегий журналов «Ліки» (Киев), «Фармацевтичний журнал» (Киев), «Фармаком» (Харьков), «Вестник Инженерной академии Украины» (Киев), «Фітотерапія в Україні» (Киев), участвовал в организации и проведении шести Всесоюзных симпозиумов по фенольным соединениям, четырех Всесоюзных симпозиумов по изучению и использованию солодки в народном хозяйстве СССР. В 1973-1983 гг. совместно с директором Украинской зональной опытной станции лекарственных растений ВИЛР Д. А. Пакальном участвовал в экспедициях по Крыму и Кавказу по выявлению и заготовке сырья и посадочного материала видов шлемника.

Под руководством В. И. Литвиненко защищено 38 кандидатских и 13 докторских диссертаций.

С участием В. И. Литвиненко разработан и внедрен в промышленное производство целый ряд лекарственных препаратов из лекарственного растительного сырья: из корней солодки — густой и сухой экстракты, глицирам, ликвиритон, ликуразид, флакарбин, лавалон; из цветков бессмертника песчаного — фламин и сухой экстракт; из листьев подорожника —

плантаглюцид; из корней шлемника байкальского — жидкий и сухой экстракты, байкалин, производные байкалина с аминокислотами и алкалоидами (совместно с лабораторией физической химии ГНЦЛС) и др. В качестве стандартов предложены кверцетин, рутин, изосалипурпозид, байкалин, скутелларин и капсаицин.

Как значительные вехи в научной деятельности В. И. Литвиненко следует отметить теоретические и экспериментальные исследования по получению полиамидного сорбента и его применению для разделения близких по структуре полифенольных веществ. Также важны его исследования в области УФ-спектроскопии для установления строения флавоноидов с применением ионизирующих и комплексообразующих реагентов.

Работы В. И. Литвиненко по совершенствованию процессов и аппаратов в фитохимическом производстве способствовали модернизации ряда специализированных экстракционных аппаратов, испарителей, измельчителей и сушильных устройств, что дало возможность интенсифицировать и расширить производство,

а также снизить себестоимость растительных препаратов.

Совместно с сотрудниками лаборатории разработаны фильтрационный и суспензионный способы экстракции и аппаратное оформление к ним. Эти способы и оборудование апробированы с положительными результатами на ООО «ФК «Здоровье»», ООО «Опытный завод ГНЦЛС», ЗАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ», ОАО «Лубныфарм».

Василий Иванович известен как прекрасный оратор, его лекции по химии лекарственных растений всегда увлекательны, познавательны и собирают большую аудиторию слушателей как из числа студентов, так и преподавателей Национального фармацевтического университета.

В. И. Литвиненко в деловых ситуациях — компетентный, энергичный, настойчивый научный сотрудник, в отношениях с коллегами — доброжелательный собеседник, что вызывает уважение и создает ему заслуженный авторитет у специалистов и ученых Украины и стран СНГ.

Сотрудники ГП ГНЦЛС, ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств» и редакция журнала «Фармаком» искренне желают уважаемому Василию Ивановичу крепкого здоровья, долгих лет жизни, энергии, вдохновения, научных достижений и внедрений новых фитохимических препаратов в медицинскую практику.

Технологія лікарських засобів

УДК 615.276:615/454].001.53

Ляпунов А. Н., Безуглая Е. П., Шишкина С. В., Баумер В. Н., Пуховая Т. Н.
Государственное научное учреждение «Научно-технологический комплекс “Институт монокристаллов” НАН Украины», Харьков, Украина

Исследование некоторых физико-химических свойств действующих и вспомогательных веществ на этапе фармацевтической разработки препаратов в форме гелей

Точные данные о кристаллической структуре субстанций разных производителей могут быть основанием при выборе оптимального исходного сырья для производства лекарственных препаратов. На примере субстанций мелоксикама двух производителей методом порошкового рентгенофазового анализа показано, что они имеют кристаллическую структуру мелоксикама безводного и являются кристаллографически чистыми. Незначительные отличия в параметрах кристаллической решетки субстанций связаны с разным распределением кристаллитов по размерам, которое определено методом лазерной дифракции.

Для 1% водных гелей на основе разных марок карбомеров и поликарбофила исследованы реологические свойства методом ротационной вискозиметрии, величины адгезии методом прямого отрыва и кинетика абсорбции воды методом диализа через полупроницаемую мембрану. Показано, что наибольшую структурную вязкость имеют гели с Carbopol® Ultrez 21, что позволяет использовать этот карбомер в низких концентрациях. Установлено, что гели на основе Carbopol® Ultrez 21 обладают наименьшей величиной адгезии, которой можно управлять за счет его концентрации, pH и химической природы нейтраллизатора. Гели на основе разных марок карбомеров и поликарбофила пролонгированно в течение 24 ч и умеренно до 100 – 165 % (м) абсорбируют воду; наименьшую массу воды абсорбируют гели с поликарбофилом, Carbopol® Ultrez 21 или Carbopol® Ultrez 20. По результатам исследований в гелях для кожного применения рационально использовать Carbopol® Ultrez 21, который будет обеспечивать препаратам соответствующие физико-химические свойства и функциональные характеристики.

Ключевые слова: фармацевтическая разработка, мелоксикам, кристаллическая структура, карбомер, поликарбофил, гель, структурная вязкость, адгезия, абсорбция воды.

На этапе фармацевтической разработки лекарственного препарата следует определить физико-химические свойства лекарственного вещества (например, растворимость, размер частиц, особенности кристаллической формы и др.) и вспомогательных веществ, от которых могут зависеть функциональные характеристики препарата [1]. Ранее нами были опубликованы данные о растворимости такого лекарственного вещества, как мелоксикам [2, 3], с которым была актуальна разработка препарата в форме геля для кожного применения, а также о влиянии pH на реологические свойства различных марок карбомеров [4]. Хотя мелоксикам должен находиться в геле в виде раствора [5], важным является исследование кристаллической структуры мелоксикама. Точные данные о кристаллической структуре субстанций разных производителей могут быть основанием при выборе оптимального исходного сырья для производства препарата. В публикациях других авторов, посвященных реологическим свойствам гелей с карбомерами, отсутствуют данные относительно некоторых марок этих гелеобразователей и адгезии гелевых основ [6, 10]. В работе, посвященной абсорбции воды гелями, рассматривается влияние на осмотическую активность гидрофильных растворителей и гелевой структуры, но не марки карбомера [7].

Цель данной работы — исследование кристаллической структуры субстанций мелоксикама двух производителей, а также реологических свойств гелевых основ, их адгезии и кинетики абсорбции ими воды при использовании разных марок карбомеров, нейтрализованных неорганическим или органическим основанием.

Объекты и методы

В качестве объектов исследований использовали субстанции мелоксикама производства двух фирм: ULKAR KIMYA Sanayii Ve Ticaret A.S. (далее ULKAR KIMYA) и ZHEJIANG EXCEL PHARMACEUTICAL CO., LTD (далее ZHEJIANG) [8]. Для идентификации и сравнения субстанций мелоксикама, а также определения их чистоты и наличия возможных полиморфных модификаций или сольватов были проведены исследования методом порошковой рентгеновской дифракции. Рентгенофазовый анализ выполнен на порошковом дифрактометре Siemens D500 в отфильтрованном медном излучении ($\lambda = 1.54184 \text{ \AA}$, графитовый монохроматор на вторичном пучке, геометрия Брегга — Брентано) при комнатной температуре в режиме шагового сканирования в интервале углов $2.5^\circ \leq 2\theta \leq 60^\circ$, шаг сканирования — 0.02° . Расчет рентгенограмм образцов мелоксиками прово-

дили по методу Ритвельда (программа FullProf [9]). Распределение частиц мелоксикама по размерам определяли в суспензиях методом лазерной дифракции на лазерном дифракционном анализаторе частиц Shimadzu SALD-2201 [8]. В качестве дисперсионной среды суспензий использовали этанол (96 %), в котором мелоксикам очень мало растворим (1 : 2500) [3]. При изготовлении испытуемой суспензии 20 мг мелоксикама помещали в стакан вместимостью 50 мл, прибавляли 20 мл этанола (96 %), выдерживали в течение 5 мин в ультразвуковой бане типа УЗМ (мощностью 250 ВА) и перемешивали. К 1 мл полученной суспензии прибавляли 10 мл этанола (96 %) и перемешивали (0.1 мг/мл).

Для изготовления гелей использовали Carbopol® Ultrez 10, Carbopol® Ultrez 20, Carbopol® Ultrez 21, Carbopol® Ultrez 30, Carbopol® 980, поликарбофил (Noveon® AA-1 Polycarbophil), натрия гидроксид (Merck, кат. № 106482), трометамол (Merck, кат. № 108386), воду очищенную [8, 10-15]. Объектами исследований служили гели, содержащие 1.0 % нейтрализованного карбомера или поликарбофила в воде. Carbopol® Ultrez 21 использовали также в концентрациях 0.5 % и 0.25 %. Гели готовили диспергированием карбомера или поликарбофила в воде с дальнейшим его набуханием и дегазацией водной дисперсии, нейтрализацией карбомера или поликарбофила водным раствором натрия гидроксида или трометамола до определенного pH при перемешивании. Для изготовления гелей использовали турбинную мешалку Polytron PT-MR 3100 (Kinematica AG). Величину pH измеряли потенциометрически [8] непосредственно в гелях с помощью pH-метра Metrohm 827 lab (Metrohm), снабженного электродом типа Porotrode (Metrohm, кат. № 6.0235.100).

Реограммы, отражающие зависимость касательного напряжения сдвига (τ_r) от градиента скорости сдвига (D_r) снимали на ротационном вискозиметре с коаксиальными цилиндрами Rheolab QC (Anton Paar) при температуре 25 °С. По реограммам определяли тип течения и пределы текучести; структурную вязкость (η) рассчитывали по формуле [8]:

$$\eta = \tau_r / D_r. \quad (1)$$

При проведении исследований образцы гелей термостатировали с помощью термостата-циркулятора F12-ED (Julabo) с точностью ± 0.1 °С.

Величину адгезии определяли методом прямого (равномерного) отрыва при помощи динамометра-тензометра ATG-500-2 (Рис. 1) [19, 20].

Рисунок 1

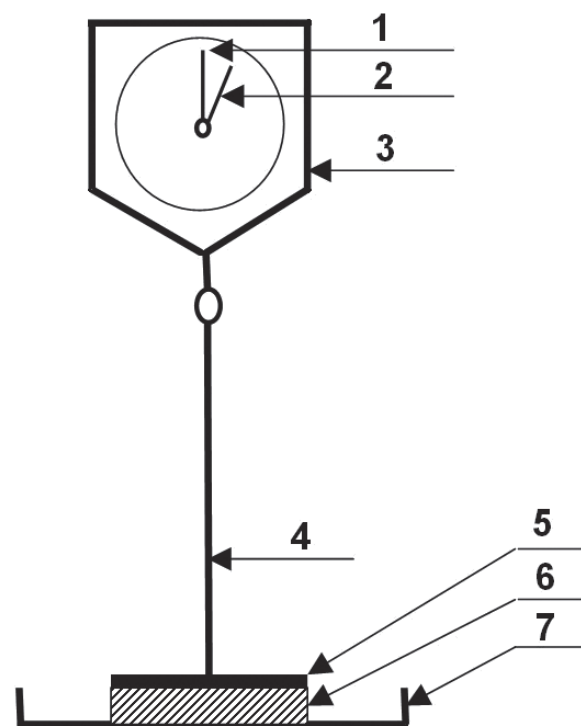


Схема прибора для определения величины адгезии, где: 1 — стрелка динамометра; 2 — стрелка фиксации силы отрыва; 3 — динамометр-тензометр; 4 — тяга для передачи усилия отрыва на динамометр; 5 — покровная пластина; 6 — исследуемый образец; 7 — чашка Петри

В чашку Петри (см. поз. 7 на Рис. 1) помещали образец геля; массу образца рассчитывали, исходя из соотношения 0.25 г/см^2 площади покровной пластины (5), которая составляла 0.000804 м^2 . Контактную поверхность пластины (5) предварительно покрывали тонким слоем парафина для достижения равномерного отрыва. Образец (6) продавливали пластиной (5), оснащенной тягой для передачи силы отрыва на динамометр (4), с силой 10 Н в течение 60 с для полного смачивания ее контактной поверхности гелем. Затем динамометр (3) с прикрепленной к нему контактной пластиной поднимали вертикально вверх до отрыва пластины от поверхности образца и фиксировали показание динамометра в момент отрыва по стрелке-фиксатору (2) динамометра. Величину адгезии (S_m) характеризовали силой отрыва (F_m), отнесенной к единице площади контакта (A_o), и рассчитывали по формуле [19, 20]:

$$S_m = F_m / A_o. \quad (2)$$

Кинетику абсорбции воды гелями определяли в опытах *in vitro* методом диализа через мембрану из целлофана (ГОСТ 7730-89) при температуре (25 ± 0.1) °С [16]. Исходно мас-

са геля в камере диализатора составляла 3.0 г, а площадь мембраны — 12.56 см² (D = 2.0 см). Камеру с гелем взвешивали через определенные отрезки времени и рассчитывали массу абсорбированной воды по изменению массы содержимого камеры.

Результаты исследований и их обсуждение

Поиск в Cambridge Structural Database (Version 5.38, update February 2017) [17] показал, что для мелоксикама известны структуры безводного соединения (CCDC = SEDZOQ и SEDZOQ01) и моногидрата (CCDC = WODBIA), сведений о полиморфных модификациях нет. Параметры решетки для этих соединений приведены в Табл. 1. На Рис. 2 представлены рентгенограммы, полученные для исследуемых образцов мелоксикама.

Как следует из Рис. 2, обе рентгенограммы имеют значительное сходство. Расчет рентгенограмм по методу Ритвельда (программа FullProf [18], инструментальная функция профиля линий найдена по рентгенограмме гексаборида лантана LaB₆, снятой в аналогичных условиях)

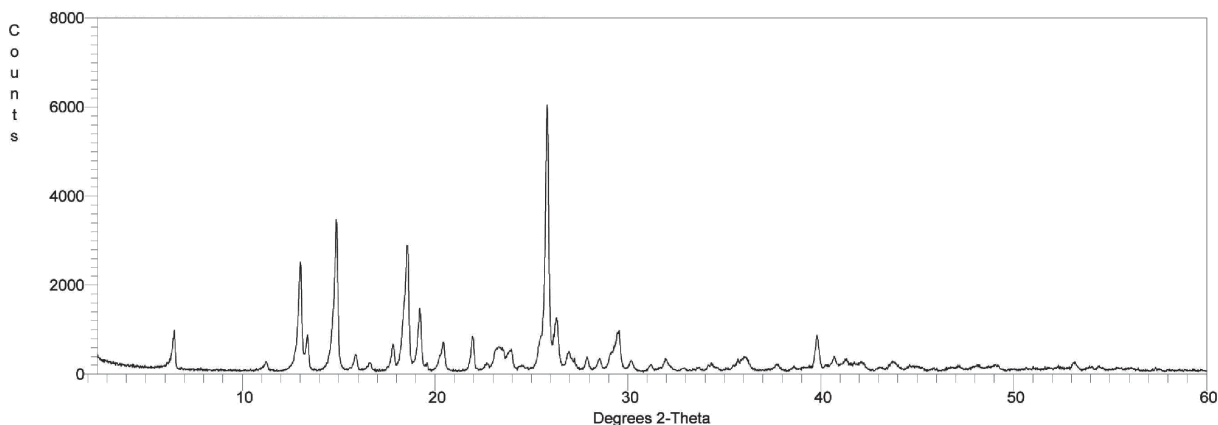
показал, что оба образца являются безводным мелоксикамом и не содержат посторонних примесей, искажающих его характерную рентгенограмму (Табл. 1, Рис. 3А и 3Б).

По результатам исследований (Рис. 2, Табл. 1) образцы субстанций имеют характерную структуру мелоксикама безводного и, следовательно, любая из них может быть использована в составе одного и того же препарата, в частности, в форме геля для кожного применения. Незначительные различия между параметрами кристаллической решетки образцов (Табл. 1) связаны с отличиями среднего размера кристаллитов (распределения частиц по размерам) (Рис. 4, Табл. 2).

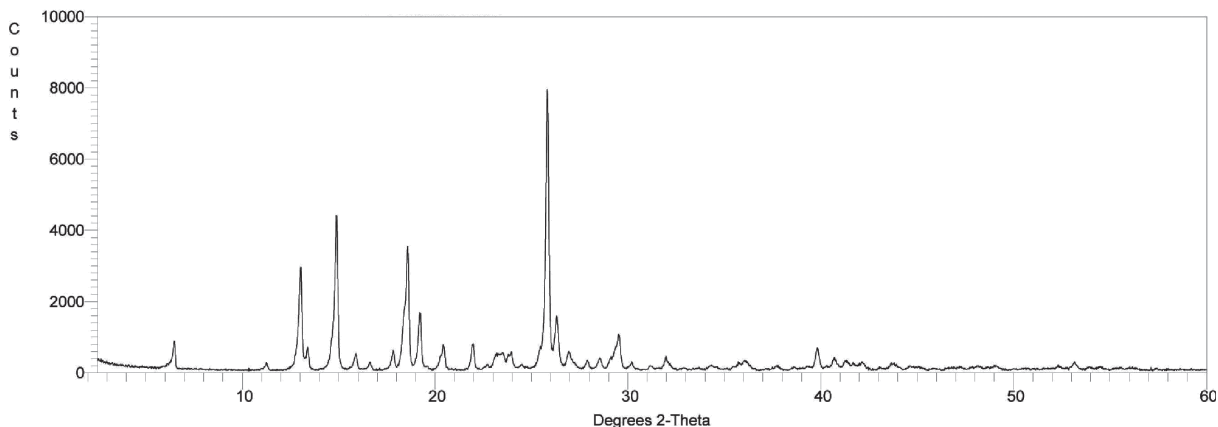
На Рис. 5 представлены реограммы гелей, содержащих 1 % гелеобразователя, нейтрализованного натрия гидроксидом до pH 7.5 ± 0.2, а в Табл. 3 — величины структурной вязкости (η) гелей.

Как следует из реограмм на Рис. 5, при нейтрализации карбоксильных групп карбомеров и поликарбофила натрия гидроксидом образуют

Рисунок 2



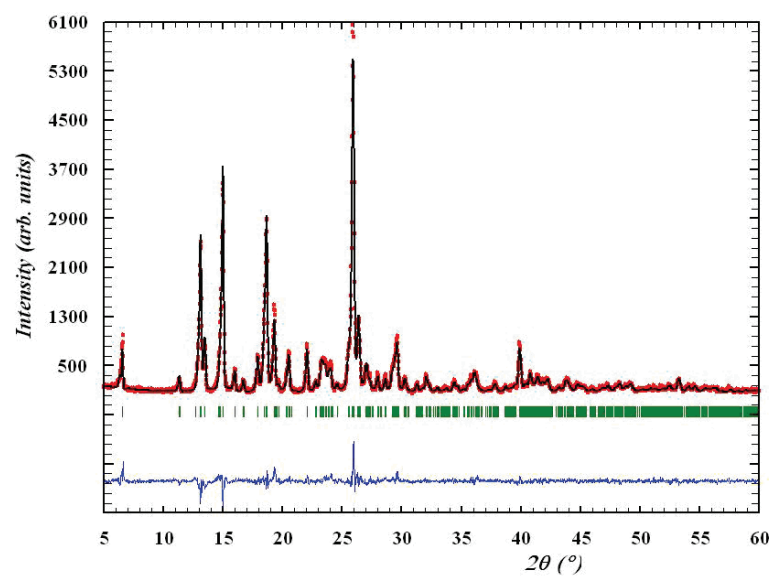
А



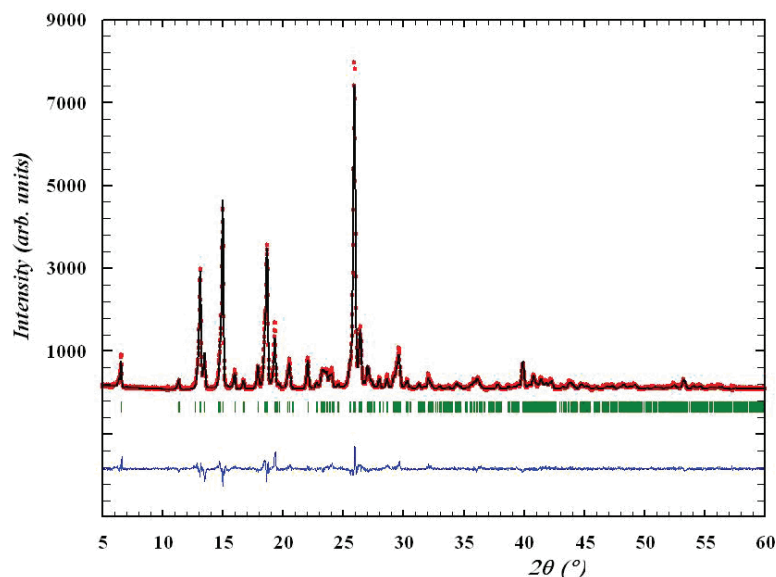
Б

Рентгенограммы образцов мелоксикама фирмы ULKAR KIMYA (А) и фирмы ZHEJIANG (Б)

Рисунок 3



А



Б

Результаты уточнения рентгенограммы мелоксикама фирмы ULKAR KIMYA (А) и фирмы ZHEJIANG (Б) по методу Ритвельда

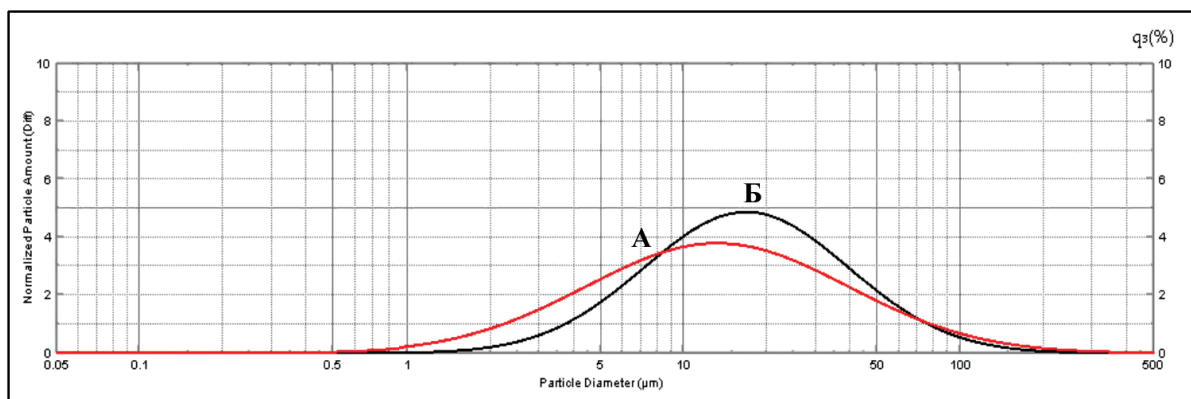
Примечание. Приведены наложенные друг на друга рентгенограммы, полученные экспериментально и вычислением; ряд вертикальных штрихов показывает положения дифракционных максимумов; разница между экспериментальными и вычисленными значениями интенсивности в каждой точке показана на нижней кривой.

Таблица 1

Параметры кристаллической решетки мелоксикама безводного SEDZOQ и мелоксикама моногидрата (WODBIA) и расчетные параметры субстанций мелоксикама фирм ULKAR KIMYA (А) и ZHEJIANG (Б)

Образец	Пр.гр.	a, Å	b, Å	c, Å	α , °	β , °	γ , °
SEDZOQ	P-1	6.996(1)	8.106(1)	13.602(1)	85.68(1)	88.36(1)	74.88(1)
WODBIA	Aba2	30.658(8)	15.105(4)	6.912(4)	90	90	90
А	P-1	6.9919(2)	8.1067(4)	13.5875(5)	85.771(3)	88.318(3)	75.001(3)
Б	P-1	6.99061(19)	8.1105(4)	13.5891(5)	85.773(3)	88.320(2)	74.975(3)

Рисунок 4



Распределение частиц по размерам в субстанциях мелоксикама фирмы ULKAR KIMYA (A) и фирмы ZHEJIANG (Б)

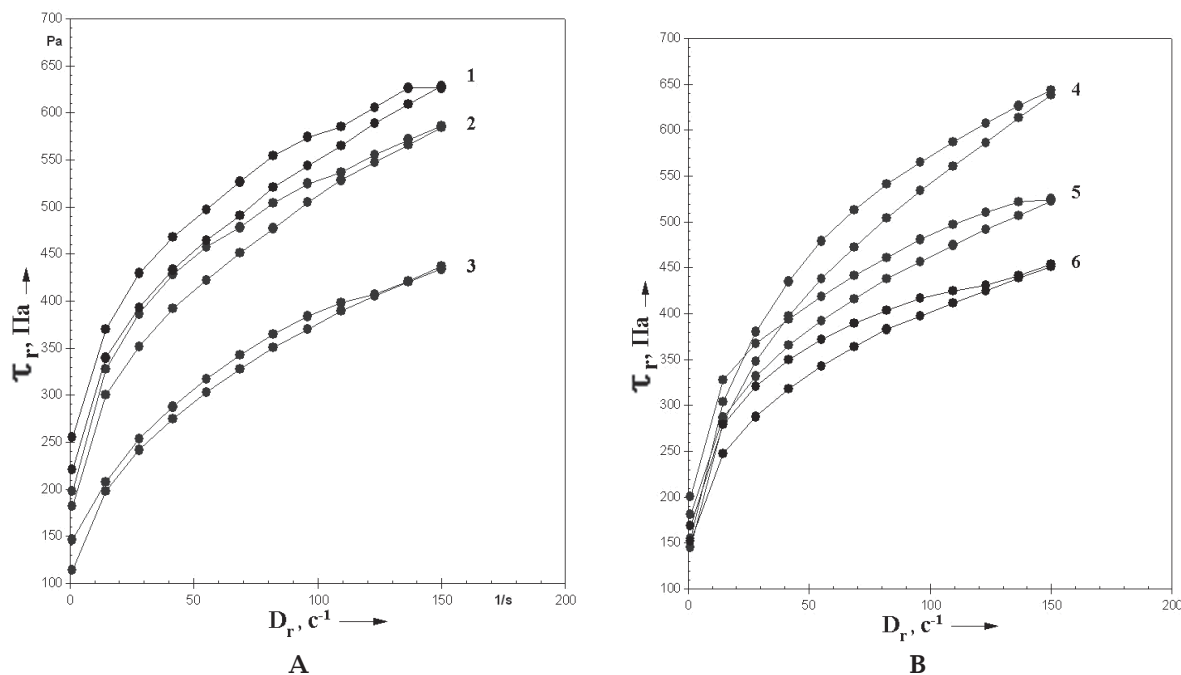
Таблица 2

Размер частиц (D) мелоксикама фирмы ULKAR KIMYA (A) и фирмы ZHEJIANG (Б) в разных фракциях, содержащих от 10 % до 90 % частиц от их общего числа в анализируемой суспензии

Мелоксикам фирмы:	Средний размер (D), мкм	Наибольший размер (D) частиц (мкм) во фракции:				
		10 % D	30 % D	50 % D	70 % D	90 % D
А	13.159	3.238	7.402	13.159	23.382	53.635
Б	16.800	5.598	10.722	16.800	26.295	49.922

Примечание. 10 % D — максимальный размер частиц во фракции с наименьшим диаметром частиц, составляющей 10 % от общего числа частиц; 30 % D — максимальный размер частиц во фракции, составляющей 30 % от общего числа частиц и т.д.

Рисунок 5



Реограммы гелей (при температуре 25 °С), содержащих 1 % гелеобразователя (нейтрализованного натрия гидроксидом до pH 7.5 ± 0.2):

1 — Carbopol® Ultrez 21; 2 — Carbopol® Ultrez 10; 3 — Carbopol® Ultrez 20; 4 — Carbopol® Ultrez 30; 5 — Carbopol® 980; 6 — Noveon® AA-1 Polycarbophil

ся гели, обладающие пластическим типом течения и некоторыми тиксотропными свойствами, о чем свидетельствуют соответственно нижние пределы текучести (P_n) и небольшие по площади петли гистерезиса. При приблизительно одних и тех же величинах pH и одном и том же нейтрализаторе гели отличаются по структурной вязкости в зависимости от марки гелеобразователя (Табл. 3). По увеличению структурной вязкости 1% гелей, имеющих pH около 7.5, гелеобразователи располагаются в ряду: Carbopol® Ultrez 20 < Noveon® AA-1 Polycarbophil < Carbopol® 980 < Carbopol® Ultrez 10 < Carbopol® Ultrez 30 < Carbopol® Ultrez 21. При этом величины структурной вязкости 1% гелей на основе Carbopol® Ultrez 20 и Carbopol® Ultrez 21 отличаются при разных градиентах скоростей сдвига всего в 1.5 – 1.8 раза. Для 0.5% гелей на максимуме структурообразования эти отличия были несколько больше (в 3 раза); также несколько иной была последовательность гелеобразователей в ряду [4], хотя в обоих случаях наиболее вязкие гели образуются при использовании Carbopol® Ultrez 30 и Carbopol® Ultrez 21, а наименее вязкие — при использовании Carbopol® Ultrez 20 и Noveon® AA-1 Polycarbophil.

Как следует из Табл. 3, для 1% гелей на основе Carbopol® Ultrez 21 в интервале pH от 7.7 до 9.1 структурная вязкость остается приблизительно на одном уровне и практически не зависит

от pH и химической природы нейтрализатора (натрия гидроксид или трометамол). С уменьшением концентрации Carbopol® Ultrez 21 при одинаковом pH структурная вязкость гелей уменьшается (Табл. 3).

По уменьшению величины адгезии 1% гелей, имеющих pH около 7.5, гелеобразователи располагаются в ряду: Carbopol® Ultrez 10 > Carbopol® Ultrez 20 > Noveon® AA-1 Polycarbophil > Carbopol® 980 > Carbopol® Ultrez 30 > Carbopol® Ultrez 21 (Табл. 3). При этом величина адгезии 1% геля на основе Carbopol® Ultrez 21 меньше, чем величина адгезии 1% геля на основе Carbopol® Ultrez 10, в 4.2 раза, Carbopol® Ultrez 20 — в 2.1 раза и Noveon® AA-1 Polycarbophil — в 1.7 раза.

Таким образом, гели на основе Carbopol® Ultrez 21 обладают наибольшей вязкостью при наименьшей величине адгезии; такое сочетание свойств оптимально для гелей, предназначенных для кожного применения, поскольку для создания гелеобразной консистенции потребуется минимальное количество карбомера, а гель будет легко втираться в кожу при отсутствии липкости. С уменьшением концентрации Carbopol® Ultrez 21 до 0.5% (при pH = 7.68) величина адгезии уменьшается в 1.8 раза. При замене натрия гидроксида на органическое основание (трометамол) величина адгезии увеличивается, но уменьшается с увеличением pH

Таблица 3

Структурная вязкость (η) гелей при разных градиентах скорости сдвига (D_s) (при температуре 25 °С) и адгезия (S_m) гелей

Гелеобразователь и его концентрация, %	Нейтрализатор	pH геля	η , Па·с, при D_s (c^{-1}):				S_m , Па
			14.55	41.64	82.28	122.90	
Carbopol® Ultrez 10 1.0%	NaOH	7.70	22.57	10.30	6.13	4.52	5970 ± 108
Carbopol® Ultrez 20 1.0%	NaOH	7.70	14.27	6.92	4.44	3.31	2923 ± 129
Carbopol® Ultrez 21 1.0%	NaOH	7.68	25.47	11.25	6.74	4.93	1415 ± 109
Carbopol® Ultrez 30 1.0%	NaOH	7.33	20.93	10.46	6.58	4.95	1855 ± 148
Carbopol® 980 1.0%	NaOH	7.32	22.55	9.45	5.60	4.16	2098 ± 147
Polycarbophil 1.0%	NaOH	7.61	19.23	8.39	4.91	3.50	2438 ± 205
Carbopol® Ultrez 21 1.0%	NaOH	7.68	25.47	11.25	6.74	4.93	1415 ± 109
Carbopol® Ultrez 21 0.5%	NaOH	7.68	16.73	7.45	4.46	3.30	794 ± 92
Carbopol® Ultrez 21 0.25%	NaOH	7.68	11.99	5.32	3.19	2.33	756 ± 71
Carbopol® Ultrez 21 1.0%	NaOH	7.68	25.47	11.25	6.74	4.93	1415 ± 109
Carbopol® Ultrez 21 1.0%	NaOH	8.20	24.71	10.94	6.48	4.76	635 ± 71
Carbopol® Ultrez 21 1.0%	NaOH	9.05	24.73	10.95	6.53	4.83	525 ± 71
Carbopol® Ultrez 21 1.0%	NaOH	7.68	25.47	11.25	6.74	4.93	1415 ± 109
Carbopol® Ultrez 21 1.0%	Трис*	7.65	24.74	10.98	6.64	4.98	3595 ± 158
Carbopol® Ultrez 21 1.0%	Трис	8.50	26.59	11.66	6.81	4.92	1032 ± 92
Carbopol® Ultrez 21 1.0%	Трис	8.80	25.42	11.40	6.79	4.75	466 ± 56

Примечание. * Трис — трометамол.

(Табл. 3). То есть, имеется несколько механизмов управления величиной адгезии: тип карбомера, его концентрация, pH и химическая природа нейтрализатора. Следует отметить, что гели на основе Carbopol® Ultrez 10, Carbopol® Ultrez 20 и Noveon® AA-1 Polycarbophil, обладающие большой величиной адгезии, могут быть использованы в составе препаратов, при применении которых необходим выраженный мукоадгезивный эффект.

Соли карбомеров и поликарбофила — высокомолекулярные гидрофильные вещества, которые не могут диффундировать в камеру с водой через полупроницаемую мембрану, но они должны обеспечить обратный процесс — абсорбцию воды через целлофановую мембрану в камеру с гелем. Результаты исследования абсорбции воды гелями представлены в Табл. 4.

Как следует из Табл. 4, по количеству абсорбируемой воды 1% гелями, имеющими pH около 7.5, гелеобразователи располагаются в ряду: Carbopol® 980 > Carbopol® Ultrez 30 > Carbopol® Ultrez 10 > Carbopol® Ultrez 20 > Carbopol® Ultrez 21 > Noveon® AA-1 Polycarbophil (Табл. 4). Гели на основе всех карбомеров и поликарбофила абсорбируют в течение 24 ч приблизительно от 100 % до 165 % воды от массы геля в камере для диализа, то есть обладают умеренной способностью к абсорбции воды по сравнению с мазями на водорастворимых основах, которые абсорбируют до 500-600 % воды [24]. Гели пролонгированно абсорбируют воду; со 2-го по 6-й час масса абсорбируемой воды увеличивается линейно и при экстраполяции прямых время абсорбции составляет приблизительно от 18 до 22 ч. Масса абсорбированной воды 1% гелем на основе Noveon® AA-1 Polycarbophil меньше таковой в случае 1% геля на основе Carbopol® 980 в 1.65 раза. По результатам исследований все

гели не должны оказывать пересушивающего действия на кожу и слизистые оболочки, если концентрация гелеобразователей не будет существенно повышена. Однако очевидно, что наименьшее пересушивающее действие будут оказывать гели на основе Noveon® AA-1 Polycarbophil, Carbopol® Ultrez 21 и Carbopol® Ultrez 0.

При замене неорганического нейтрализатора натрия гидроксида на органическое основание (триметамол) масса абсорбированной воды 1% гелем на основе Carbopol® Ultrez 21 за 24 ч незначительно увеличивается на 2.7 % и возрастает еще на 1.7 % при повышении величины pH от 7.65 до 8.50.

По результатам комплексных исследований структурной вязкости, величины адгезии и кинетики абсорбции воды наиболее приемлемым карбомером для разработки препаратов в форме гелей для кожного применения (в частности, геля мелоксикама) является Carbopol® Ultrez 21, который будет обеспечивать препаратам соответствующие физико-химические свойства и функциональные характеристики. Этот карбомер вместе с триметамолом включен нами в состав препарата с мелоксикамом в форме геля 1% [21, 22]. В состав препарата включены субстанции мелоксикама фирм ULKAR KIMYA Sanayii Ve Ticaret A.S. и ZHEJIANG EXCEL PHARMACEUTICAL CO., LTD [8]. Препарат имеет пластический тип течения; данные о его реологических свойствах приведены в литературе [5]. Величина адгезии препарата составляет (534 ± 15) Па. Препарат пролонгированно и умеренно абсорбирует воду (~190 % воды от массы геля в камере для диализа в течение 24 ч при температуре 32 °C) [23]. На абсорбцию им воды кроме гелеобразователя и нейтрализатора влияют также гидрофильные неводные растворители: этанол (96 %) и *N*-метилпирролидон,

Таблица 4

Кинетика абсорбции воды 1% гелями на основе карбомеров или поликарбофила через полупроницаемую мембрану при температуре 25 °C

Гелеобразователь	Нейтрализатор	pH геля	Увеличение массы геля в камере (%) через:							
			0.5 ч	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	5 ч	6 ч	24 ч
Carbopol® Ultrez 10	NaOH	7.70	6.9	10.8	19.5	25.9	33.5	39.1	45.0	129.3
Carbopol® Ultrez 20	NaOH	7.70	4.7	8.5	16.1	21.6	28.4	34.6	40.7	118.2
Carbopol® Ultrez 21	NaOH	7.68	4.5	7.5	15.9	22.0	27.8	34.8	39.9	120.7
Carbopol® Ultrez 30	NaOH	7.33	6.2	10.9	19.8	27.1	34.3	41.7	47.6	140.6
Carbopol® 980	NaOH	7.32	11.7	16.9	26.3	33.1	40.9	48.1	54.7	164.4
Polycarbophil	NaOH	7.61	5.9	10.0	17.6	22.7	27.1	32.3	36.3	99.6
Carbopol® Ultrez 21	NaOH	7.68	4.5	7.5	15.9	22.0	27.8	34.8	39.9	120.7
Carbopol® Ultrez 21	Трис*	7.65	6.6	11.1	19.7	26.4	34.3	39.8	48.0	124.0
Carbopol® Ultrez 21	Трис	8.50	7.0	12.5	21.1	27.8	35.3	41.6	49.5	126.1

Примечание. * Трис — триметамол.

входящие в состав препарата [5, 21, 22]. Состав препарата обеспечивает ему необходимые функциональные свойства [5, 22, 23].

Выводы

1. Методом порошкового рентгенофазового анализа установлено, что субстанции мелоксикама двух разных производителей имеют кристаллическую структуру, характерную для мелоксикама безводного, и являются кристаллографически чистыми. Незначительные различия между параметрами кристаллической решетки субстанций связаны с некоторыми отличиями в распределении кристаллитов по размерам, определенном методом лазерной дифракции.

2. Методом ротационной вискозиметрии исследованы реологические свойства 1% водных гелей на основе разных марок карбомеров и поликарбофила. Показано, что гели обладают пластическим типом течения и незначительными тиксотропными свойствами. Наибольшую структурную вязкость имеют гели на основе Carbopol® Ultrez 21, что позволяет использовать этот карбомер в низкой концентрации.

3. Методом прямого (равномерного) отрыва определена величина адгезии 1% водных гелей на основе разных марок карбомеров и поликарбофила. Установлено, что гели на основе Carbopol® Ultrez 21 обладают наименьшей величиной адгезии, что в сочетании с возможностью его использования в низких концентрациях делает наиболее оптимальным включение этого карбомера в составы гелей для наружного применения.

4. Методом диализа через полупроницаемую мембрану установлено, что 1% водные гели на основе разных марок карбомеров и поликарбофила пролонгированно и умеренно абсорбируют воду (100–165% в течение 24 ч) и не должны оказывать пересушивающего действия на кожу и слизистые оболочки.

5. Результаты исследований использованы для обоснования выбора субстанций мелоксикама, а также вспомогательных веществ (карбомера-гелеобразователя и его нейтрализатора) при фармацевтической разработке препарата с мелоксикамом в форме геля для наружного применения. Исследованы соответствующие физико-химические свойства препарата и показано, что его состав обеспечивает препарату необходимые функциональные характеристики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8): Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 / М. Ляпунов, О. Безугла, Ю. Піддружников та ін. — Вид. офіц. Київ: МОЗ України, 2011. — 35 с.

2. Zaychenko G.V., Lyapunov O.M., Bezugla O.P. The place of meloxicam in the series of modern non-steroidal anti-inflammatory drugs // *News of Pharmacy*. — 2016. — № 2 (86). — P. 69-76.

3. Ляпунов А.Н. Исследование растворимости мелоксикама и мелоксикама трометамола в некоторых неводных и смешанных растворителях // *Фармаком*. — 2015. — № 2. — С. 41-48.

4. Исследование гелей с карбомерами методами ротационной вискозиметрии и спиновых зондов / Ляпунов А.Н., Безуглая Е.П., Ляпунов Н.А., Кирилюк И.А. // *Хим.-фарм. журн.* — 2015. — Т. 49, № 9. — С. 51-56.

5. Ляпунов А.Н., Безуглая Е.П., Ляпунов Н.А. Исследование высвобождения мелоксикама из мягких лекарственных средств в опытах *in vitro* методом диализа через полупроницаемую мембрану // *Фармаком*. — 2016. — № 2. — С. 33-42.

6. Ляпунов Н.А., Воловик Н.В. Создание мягких лекарственных средств на различных основах. Сообщение 2. Исследование реологических свойств гелей, образованных карбомерами // *Фармаком*. — 2001. — № 2. — С. 52-61.

7. Воловик Н.В., Ляпунов Н.А., Зинченко А.А. Влияние пропиленгликоля на реологические и биофармацевтические свойства гелей // *Фармаком*. — 2001. — № 4. — С. 18-23.

8. European Pharmacopoeia. 9th Edition. — European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). — Council of Europe, 67075 Strasbourg Cedex, France 2016. — 4016 p.

9. Rodriguez-Carvajal J., Roisnel T. FullProf.98 and WinPLOTR: New Windows 95/NT Applications for Diffraction. *Commission for Powder Diffraction, International Union of Crystallography, Newsletter No.20* (May-August) Summer 1998.

10. Handbook of Pharmaceutical Excipients / ed. by Rowe R.C., Sheskey P.J., Cook W.G., Fenton M.E. — 7th edition. — London: Pharmaceutical Press, 2012. — 1064 p.

11. Carbopol® Ultrez 10 Polymer for Personal Care Applications, Technical Data Sheet (TDS-225), Lubrizol, Cleveland (2002).

12. Carbopol® Ultrez 20 Polymer, Technical Data Sheet (TDS-332), Lubrizol, Cleveland (2006).

13. Carbopol® Ultrez 21 Polymer, Technical Data Sheet (TDS-297), Lubrizol, Cleveland (2002).

14. Carbopol® Ultrez 30 Polymer, Technical Data Sheet (TDS-927), Lubrizol, Cleveland (2013).

15. 2017 United States Pharmacopoeia and National Formulary [USP 40 – NF 35]. Rockville, Md. — United States Pharmacopoeial Convention, Inc.; 2016. 8200 p.

16. Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению лекарственных препаратов для местного лечения гнойных ран / Дадченко Б.М., Калиниченко Н.Ф., Лепяхин В.К. и др. — М., 1989. — 45 с.

17. Groom C.R., Bruno I.J., Lightfoot M.P., Ward S.C. // *Acta Cryst.* — 2016. — B72. — P. 171-179.

18. Rodriguez-Carvajal J., Roisnel T. FullProf.98 and WinPLOTR: New Windows 95/NT Applications for Diffraction. *Commission for Powder Diffraction, International Union of Crystallography, Newsletter No.20* (May-August) Summer 1998.

19. Mucoadhesive drug delivery system: an overview / Boddupalli V.M., Zulkar N.K. Mohammed, Ravinder N.A., Banji D. // *J. of Advanced Pharm. Technology & Research*. — 2010. — V. 1, Is. 4. — P. 381-387.

20. Горбаткина Ю.А. Адгезионная прочность в системах полимер-волокно. — М.: Химия, 1987. — 192 с.

21. Государственный реестр лекарственных средств России [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/>.

22. Евразийский патент № 023000, Евразийское патентное ведомство, МПК³¹ А61К 45/08, А61К 9/06, А61К 9/08, А61К 47/04, А61К 47/18, А61К 47/22, А61Р 19/02, А61Р 19/04, А61Р 29/00. Наружное средство для лечения болезней суставов и мягких тканей / Ляпунов А.Н., Безуглая Е.П., Прохорков Н.А., Шелудченко О.С.; патентообладатель: Закрытое

акционерное общество «ФармФирма «Сотекс» (RU). — Заявка № 201201428; приоритет от 25.10.2012 г.; дата публикации и выдачи патента 29.04.2016. — 6 с.

23. Разработка состава препарата Мелоксикам гель на основании результатов биофармацевтических исследований / Безуглая Е.П., Ляпунов А.Н., Либина В.В. и др. // Клінічна фармація. — 2015. — Т. 19, № 3. — С. 48-55.

24. Глава 9. Фармацевтическая разработка лекарственных препаратов / Ляпунов Н.А., Безуглая Е.П., Столпер Ю.М. и др. // Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств (в 3 томах) / Под ред. В.П. Георгиевского. — Том 3. Метрологическое и нормативное обеспечение создания, производства и контроля качества лекарственных средств. — Харьков: НТМТ, 2011. — Т. 3. — С. 1419-1512.

УДК 615.276:615/454].001.53

Резюме

Ляпунов О. М., Безугла О. П., Шишкіна С. В., Баумер В. М., Пухова Т. М.

Державна наукова установа «Науково-технологічний комплекс "Інститут монокристалів" НАН України», Харків, Україна

Дослідження деяких фізико-хімічних властивостей діючих і допоміжних речовин на етапі фармацевтичної розробки препаратів у формі гелів

Точні дані про кристалічну структуру субстанцій різних виробників можуть бути підставою при виборі оптимальної вихідної сировини для виробництва лікарських препаратів. На прикладі субстанцій мелоксикаму двох виробників методом порошкового рентгенофазового аналізу показано, що вони мають кристалічну структуру мелоксикаму безводного і є кристалографічно чистими. Незначні відмінності в параметрах кристалічної решітки субстанцій пов'язані з різним розподілом кристалітів за розмірами, який визначено методом лазерної дифракції.

Для 1% водних гелів на основі різних марок карбомерів і полікарбофілу досліджено реологічні властивості методом ротаційної віскозиметрії, величини адгезії методом прямого відриву та кінетику абсорбції води методом діалізу крізь напівпроникну мембрану. Показано, що найбільшу структурну в'язкість мають гелі з Carbopol® Ultrez 21, що дозволяє використовувати цей карбомер у низьких концентраціях. Установлено, що гелі на основі Carbopol® Ultrez 21 мають найменшу величину адгезії, якою можна управляти за рахунок його концентрації, рН і хімічної природи нейтралізатора. Гелі на основі різних марок карбомерів і полікарбофілу пролонговано протягом 24 год та помірно до 100 – 165 % (м) абсорбують воду; найменшу масу води абсорбують гелі з полікарбофілом, Carbopol® Ultrez 21 або Carbopol® Ultrez 20. За результатами досліджень у гелях для нашкірного застосування раціонально використовувати Carbopol® Ultrez 21, який буде забезпечувати препаратами відповідні фізико-хімічні властивості та функціональні характеристики.

Ключові слова: фармацевтична розробка, мелоксикам, кристалічна структура, карбомер, полікарбофіл, гель, структурна в'язкість, адгезія, абсорбція води.

UDC 615.276:615/454].001.53

Summary

Liapunov O. M., Bezuglaya O. P., Shishkina S. V., Baumer V. M., Puchovaya T. M.

State Scientific Institution «Institute for Single Crystals» of National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv

The study of some physicochemical properties of active substances and excipients during pharmaceutical development of the preparations in form of gels

Accurate data on the crystalline structure of substances from different manufacturers can be the basis for choosing the optimal raw material for the production of medicinal prod-

ucts. By powder X-ray diffraction analysis using as example the meloxicam substances of two manufacturers it has been shown that they have a crystalline structure of non-aqueous meloxicam and are crystallographically pure; this is one of the conditions for using both of these substances in the drug formulation. Both substances do not contain extraneous impurities that deform their characteristic crystal structures. Minor differences between the parameters of the crystal lattice of substances are due to some differences in the average crystallite size and particle size distribution, which were measured by laser diffraction method.

The rheological properties of 1% aqueous gels with different carbomer brands and polycarbophil have been studied by rotational viscosimetry. It is shown that the gels have a plastic flow and insignificant thixotropic characteristics. The gels with Carbopol® Ultrez 21 have the highest structural viscosity, that allows using this carbomer in low concentration. It is shown that the structural viscosity of 1% gels with Carbopol® Ultrez 21 in the pH range from 7.7 to 9.1 remains approximately at the same level and is practically independent of the pH and chemical nature of the neutralizer. If the concentration of Carbopol® Ultrez 21 lowers (at the same pH), the structural viscosity of the gels decreases.

The adhesion values of 1% of aqueous gels with different carbomer brands and polycarbophil has been determined by the method of direct detachment using a tensiometer. It has been found that gels with Carbopol® Ultrez 21 possess the lowest adhesion value; taking into account the possibility of using this gellant in low concentrations, Carbopol® Ultrez 21 is the most optimal for including into gel formulations for skin application. It is shown that the adhesion of gels with Carbopol® Ultrez 21 can be controlled by the gellant concentration, pH and the chemical nature of the neutralizer.

By dialysis through a semipermeable membrane it has been revealed that 1% aqueous gels with different carbomer brands and polycarbophil protractedly and moderately absorb water; therefore, they will not have a drying effect on the skin and mucous membranes. It has been determined that gels with Novon® AA-1 Polycarbophil, Carbopol® Ultrez 21 and Carbopol® Ultrez 20 absorb a smaller mass of water.

The results of these studies were used to substantiate the choice of meloxicam substances as well as excipients (carbomer-gellant and its neutralizer) during the pharmaceutical development of Meloxicam gel 1%. The corresponding physicochemical properties of the medicinal product have been studied and it has been shown that its formulation provides the necessary functional characteristics.

Keywords: pharmaceutical development, meloxicam, crystal structure, carbomer, polycarbophil, gel, structural viscosity, adhesion, water absorption.

Ляпунов Алексей Николаевич. Окончил Национальный фармацевтический университет, факультет «Промышленная фармация» (2013). Ст. лаборант лаборатории жидких и мягких лекарственных средств и аэрозолей ГНЦЛС (2012 – 2013). Инженер лаборатории технологии и анализа лекарственных средств Государственного научного учреждения «Научно-технологический комплекс "Институт монокристаллов" НАН Украины» (с 2013).

Безуглая Елена Петровна. Окончила Харьковский фармацевтический институт (1990). К. фарм. н. (1996), ст. науч. сотр. (2000). Зав. лабораторией технологии и анализа лекарственных средств Государственного научного учреждения «Научно-технологический комплекс "Институт монокристаллов" НАН Украины» (2017).

Шишкина Светлана Валентиновна. Окончила Харьковский государственный университет (1993). К. х. н. (2010). Зав. отделом рентгеноструктурных исследований и квантовой химии Государственного научного учреждения «Научно-технологический комплекс "Институт монокристаллов" НАН Украины» (2014).

Баумер Вячеслав Николаевич. Окончил Харьковский государственный университет (1972). К. х. н. (1994), ст. науч. сотр. (2000). Ст. науч. сотр. отдела рентгеноструктурных исследований и кван-

товой химии Государственного научного учреждения «Научно-технологический комплекс "Институт монокристаллов" НАН Украины» (1996).

Пухова Татьяна Николаевна. Окончила Научно-технологический университет «Харьковский политехнический институт» (1995). Мл. науч. сотр. лаборатории технологии и анализа лекарственных средств Государственного научного учреждения «Научно-технологический комплекс "Институт монокристаллов" НАН Украины» (2013).

УДК 661.12.011 : [615.454.1 : 615.276].074

Зинченко И. А., Ляпунов Н. А., Безуглая Е. П.
Государственное научное учреждение «Научно-технологический комплекс "Институт монокристаллов" НАН Украины», Харьков, Украина

Исследование образования примесей кетопрофена в модельных растворах

Показано, что кетопрофен как органическая кислота образует в растворах сложные эфиры с гидрофильными неводными растворителями, содержащими в молекулах гидроксильные группы: этанолом, пропиленгликолем, глицерином, диэтиленгликоля моноэтиловым эфиром и макроголом 400, — и не взаимодействует с *N*-метилпирролидоном и диметилсульфоксидом. Под влиянием повышенной температуры в растворах образуется также кетопрофена примесь А, на содержание которой состав растворителей и рН растворов не влияют. Установлено, что содержание в растворах сложных эфиров кетопрофена с указанными гидрофильными растворителями увеличивается с понижением рН растворов от 7.0 до 3.0 и зависит от природы растворителя и количества гидроксильных групп в его молекуле. Соответственно количеству образовавшихся примесей уменьшается содержание кетопрофена в растворах. Результаты исследований позволяют осуществлять рациональный выбор растворителей на этапе фармацевтической разработки мягких лекарственных средств с кетопрофеном, а также стандартизовать пределы их рН.

Ключевые слова: кетопрофен, кетопрофена примесь А, сложный эфир, раствор, гидрофильный неводный растворитель, хроматограмма, УФ-спектр, масс-спектр, рН.

Кетопрофен представляет собой (2*RS*)-2-(3-бензоилфенил)пропановую кислоту [1] и может образовывать сложные эфиры с веществами, содержащими гидроксильные группы [2]. Способность к образованию сложных эфиров может зависеть от рН растворов [2]. Кетопрофен и декскетопрофен входят в составы мягких лекарственных средств (МЛС) для кожного применения, содержащих гидрофильные неводные растворители, в молекулах которых имеются гидроксильные группы [3-5]. В монографии «Ketoprofen Gel» Британской Фармакопеи предусмотрено определение кетопрофена этилового эфира (КЭЭ), содержание которого нормируют на уровне не более 4 %, при этом рН 1% водной дисперсии установлен в пределах от 5.0 до 7.5 [6]. При фармацевтической разработке МЛС с кетопрофеном или декскетопрофеном может возникнуть необходимость введения в состав препарата других гидрофильных неводных растворителей, содержащих гидроксильные группы, и создания рН препарата менее 5.0. Однако данные об условиях образования сложных эфиров кетопрофена

и гидрофильных растворителей отсутствуют, и содержание таких примесей не нормируется ведущими фармакопеями.

Цель данной работы — исследование стабильности кетопрофена в модельных растворах и образования примесей кетопрофена в зависимости от состава гидрофильных неводных растворителей и рН растворов.

Объекты и методы

Использовали кетопрофен (BEC Chemicals Private Limite), пропиленгликоль (ПГ) (Merck), глицерин (Merck), диэтиленгликоля моноэтиловый эфир (ДМЭ) (Gattefosse), макрогол 400 (ПЭГ 400) (BASF), диметилсульфоксид (ДМСО) (Merck), *N*-метилпирролидон (*N*-МП) (Ashland Speciality Ingredients), этанол (96 %), фосфорную кислоту концентрированную (Merck), калия гидроксид (Merck), воду очищенную [1, 7].

Готовили трехкомпонентные смешанные растворители, содержащие 50 % (м/м) *N*-МП, 35 % (м/м) этанола (96 %) или ПГ, или ПЭГ 400, или ДМЭ, или ДМСО и воду очищенную до 100 % (м/м). Образец, содержащий глицерин, состо-

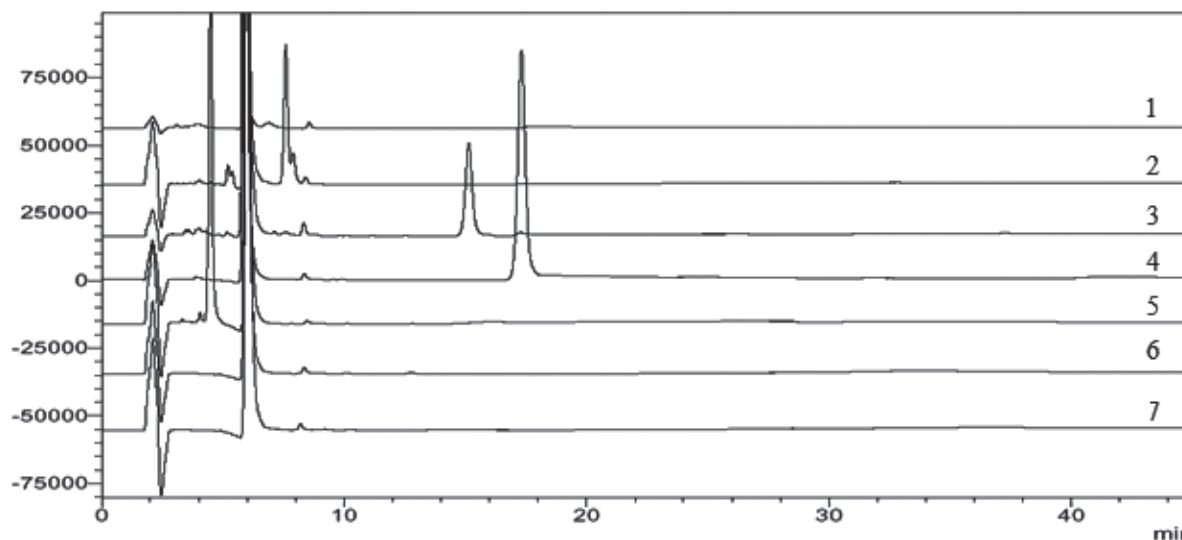
ял из 65 % (м/м) *N*-МП, 30 % (м/м) глицерина и 5 % (м/м) воды, что связано с худшей растворимостью кетопрофена в глицерине. В качестве контрольного использовали двухкомпонентный смешанный растворитель, состоящий из 85 % (м/м) *N*-ЯР и 15 % (м/м) воды. В каждой двойной или тройной системе растворяли 2.5 % кетопрофена, делили раствор на три части и с помощью фосфорной кислоты концентрированной или калия гидроксида доводили их pH до 3.0, 5.0 и 7.0; pH растворов определяли потенциометрически на pH-метре 744 pH Meter фирмы Metrohm с использованием электрода типа Porotrode (Metrohm, кат. № 6.0235.100). Приготовленные растворы кетопрофена помещали во флаконы оранжевого стекла 1-го класса гидролитической устойчивости производства фирмы SGD S.A. (Франция), герметично укупоривали, выдерживали в течение 12 недель при температуре 60 °С, после чего растворы анализировали с использованием валидированных методик [8, 9].

Количественное содержание кетопрофена в модельных растворах, а также содержание кетопрофена примеси А и сложных эфиров кетопрофена определяли методом высо-

коэффициентной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) [1] на жидкостном хроматографе с диодно-матричным детектором (Shimadzu Prominence-i LC-2030C 3D) в хроматографических условиях, описанных ранее [8, 9]. Аналитические методики количественного определения кетопрофена и сопутствующих примесей кетопрофена, а также результаты валидации этих методик приведены в литературе [8, 9]. В качестве стандартных образцов (СО) для приготовления раствора сравнения использовали СО кетопрофена (*BP CRS*; Cat. № 668), СО кетопрофена примеси А (далее — примесь А) (*EP CRS*; Cat. № K2000010).

Масс-спектры примесей получали в следующих условиях: колонка размером 4.6 мм × 250 мм, заполненная сорбентом Nucleosil 100-5 C18 с размером частиц 5 мкм, с предколонкой размером 4.6 мм × 10 мм, заполненной сорбентом Nucleosil 100-5 C18 с размером частиц 5 мкм; подвижная фаза — *раствор муравьиной кислоты pH 2.5 – ацетонитрил для хроматографии (35:65)*; скорость подвижной фазы — 1 мл/мин; температура колонки — 35 °С; объем вводимой пробы — 10 мкл. Детектирование проводили, используя следующие параметры: детектор —

Рисунок 1



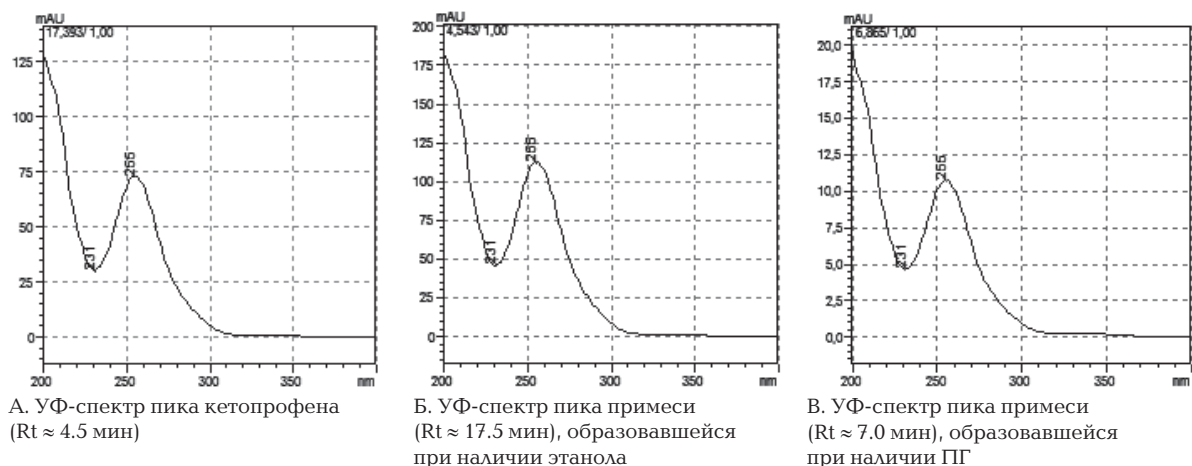
Хроматограммы растворов кетопрофена с pH 3.0, содержащие: 1 — 35 % ПЭГ 400; 2 — 35 % ПГ; 3 — 35 % ДМЭ; 4 — 35 % этанола (96 %); 5 — 30 % глицерина; 6 — 35 % ДМСО; 7 — 85 % *N*-МП и 15 % воды очищенной

Примечания:

- 1) Пик со временем удерживания (Rt) 6.5 мин соответствует кетопрофена ПЭГ эфирам;
- 2) Пики с Rt ≈ 7.0 мин и Rt ≈ 7.1 мин соответствуют кетопрофена ПГ эфирам;
- 3) Пик с Rt ≈ 15.0 мин соответствует сложному эфиру кетопрофена и ДМЭ;
- 4) Пик с Rt ≈ 17.5 мин соответствует кетопрофена этиловому эфиру;
- 5) Пики со временем удерживания (Rt) около 4.4 мин и 4.5 мин соответствуют кетопрофена глицериновым эфирам.

На всех хроматограммах пик с Rt ≈ 6.0 мин соответствует кетопрофену, а пик с Rt ≈ 8.0 мин — кетопрофена примеси А.

Рисунок 2



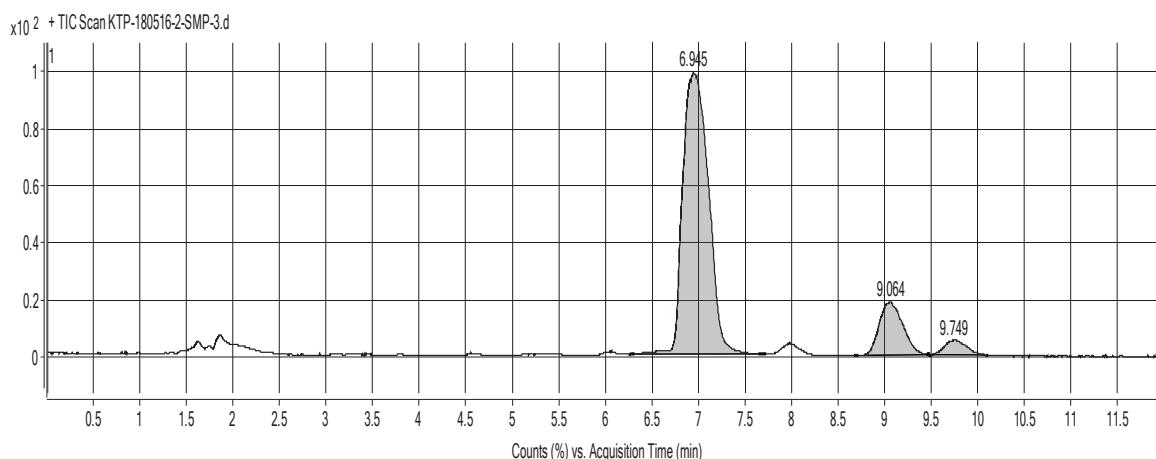
УФ-спектры примесей, снятые при хроматографировании растворов кетопрофена

Таблица 1

Результаты исследования продуктов разложения/модификации кетопрофена в растворах, содержащих разные гидрофильные неводные растворители

Растворитель	pH раствора	М.м. сложного эфира, а.е.м.	Максимум оптического поглощения, нм	Уменьшение содержания кетопрофена, %	Суммарное содержание сложных эфиров, %	Содержание кетопрофена примеси А, %
Этанол (96 %)	3.0	282	255 (кетопрофена и сложного эфира)	25.12	23.22	0.91
	5.0			3.52	2.39	0.85
	7.0			1.35	0.11	0.87
ПГ	3.0	312, 312	255 (кетопрофена и сложных эфиров)	20.98	18.13	0.78
	5.0			2.68	1.52	0.92
	7.0			1.08	0.21	0.85
Глицерин	3.0	329, 329	255 (кетопрофена и сложных эфиров)	22.69	20.42	0.86
	5.0			8.24	6.71	0.89
	7.0			3.56	3.01	0.87
ДМЭ	3.0	370	255 (кетопрофена и сложного эфира)	5.21	3.93	0.91
	5.0			2.68	2.38	0.89
	7.0			1.01	1.32	0.87
ПЭГ 400	3.0	Не определяли	255 (кетопрофена и сложных эфиров)	3.28	2.89	0.90
	5.0			2.01	1.41	0.82
	7.0			1.02	Отсутствуют	0.80
ДМСО	3.0	Отсутствуют	255 (кетопрофена)	0.98	Отсутствуют	0.92
	5.0			0.72	Отсутствуют	0.92
	7.0			1.11	Отсутствуют	0.81
N-МП	3.0	Отсутствуют	255 (кетопрофена)	1.11	Отсутствуют	0.90
	5.0			1.15	Отсутствуют	0.86
	7.0			1.20	Отсутствуют	0.87

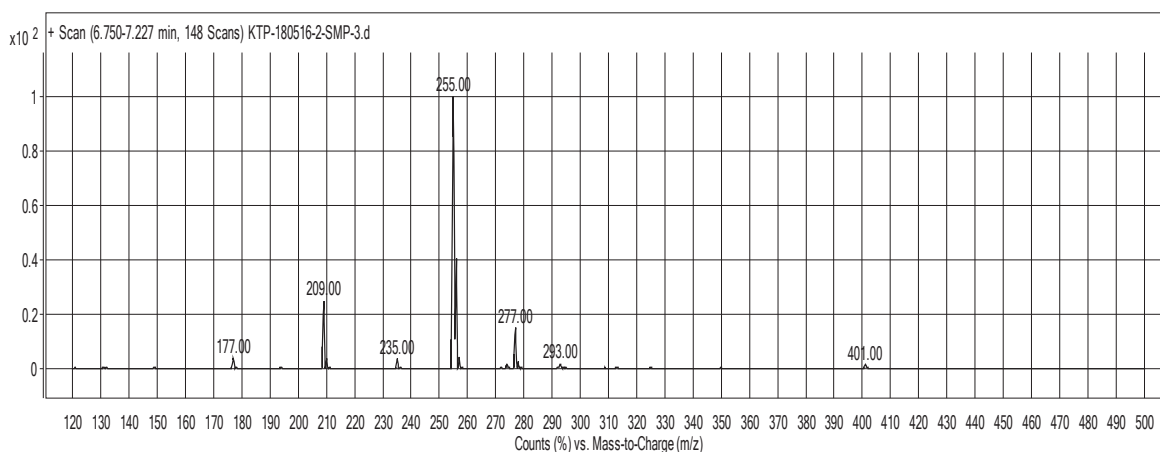
Рисунок 3



Хроматограмма модельного раствора кетопрофена, содержащего 35 % ПГ, полученная в режиме сканирования масс в диапазоне 120–500 m/z

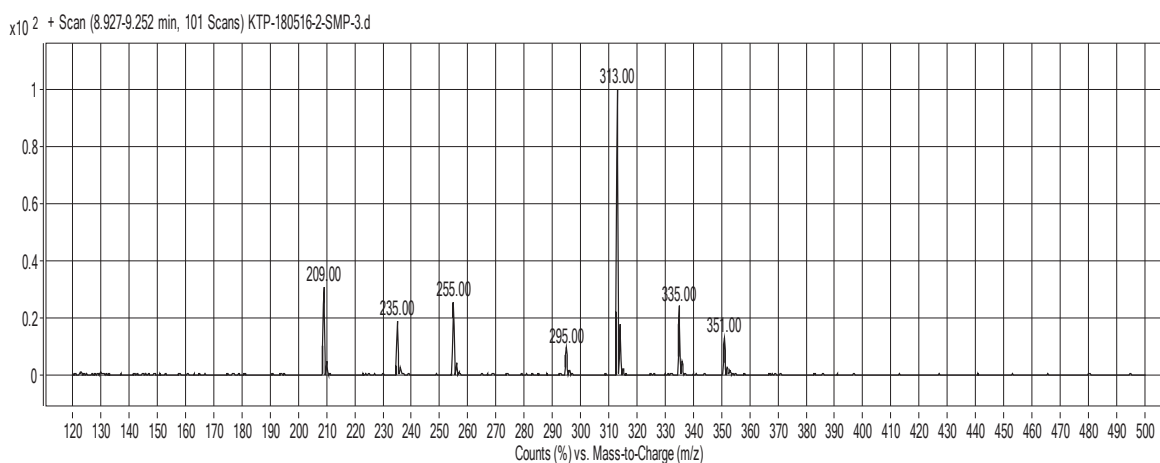
Примечание: пик с $R_t = 6.945$ мин соответствует кетопрофену; пик с $R_t = 9.064$ мин — кетопрофена ПГ эфиру; пик с $R_t = 9.749$ мин — кетопрофена ПГ эфиру.

Рисунок 4



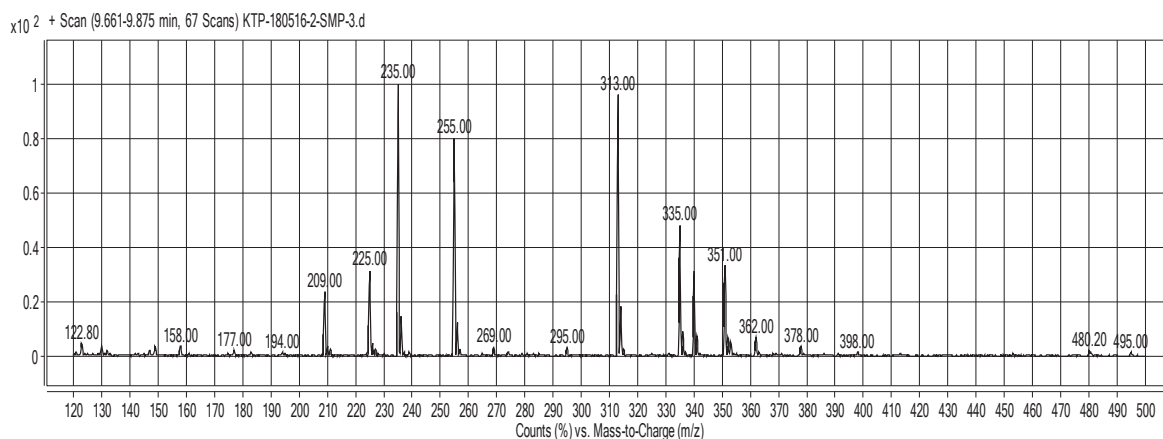
Масс-спектр пика с $R_t = 6.945$ мин (см. Рис. 3) с М.м. = 254 а.е.м.

Рисунок 5



Масс-спектр пика с $R_t = 9.064$ мин (см. Рис. 3) с М.м. = 313 а.е.м.

Рисунок 6

Масс-спектр пика с $R_t = 9.749$ мин (см. Рис. 3) с М.м. = 313 а.е.м.

MS/MS Agilent 6420 Triple Quad; источник ионизации — ESI (электроспрей); температура газа — 350 °C; поток газа — 8 л/мин; давление — 40 psi; напряжение — 4000 V; режим сбора данных — сканирование в диапазоне масс 120–500 а.е.м.

Результаты исследований и их обсуждение

На Рис. 1 представлены хроматограммы растворов, имеющих критическое для образования сложных эфиров кетопрофена значение $pH = 3.0$ (см. Табл. 1). Хроматограммы были получены после хранения растворов в течение 12 недель при температуре 60 °C.

Как следует из Рис. 1, на хроматограммах растворов, кроме пика кетопрофена, после хранения появились дополнительные пики, УФ-спектры поглощения которых представлены на Рис. 2.

Как следует из Рис. 2, УФ-спектры примесей, образовавшихся при хранении растворов кетопрофена, идентичны УФ-спектру кетопрофена и имеют максимум оптического поглощения при длине волны 255 нм [1]. Это позволяет предположить, что данные примеси имеют ту же хромофорную группу, что и кетопрофен, и являются его производными.

Для идентификации указанных примесей были получены хроматограммы модельных растворов на хроматографе с масс-детектором, а также масс-спектры кетопрофена и примесей с определением их молекулярных масс (Табл. 1). Пример хроматограммы представлен на Рис. 3, а примеры масс-спектров — на Рис. 4 и 5.

Как следует из Рис. 3–6, масс-спектр пика с $R_t = 6.945$ мин соответствует масс-спектру кетопрофена (молекулярный ион с $m/z 255.00$ — $[M + H]^+$, ион с $m/z 277.00$ — $[M + Na]^+$). На масс-спектре пика с $R_t = 9.064$ мин наблюдается

основной (молекулярный) ион с $m/z 313.00$ — $[M + H]^+$, ионы с большим значением $m/z 335.00$ и 351.00 — $[M + Na]^+$ и $[M + K]^+$, а также дочерние ионы с меньшим значением m/z . На масс-спектре пика с $R_t = 9.749$ мин, кроме ионов, характерных для пика с $R_t = 9.064$ мин (молекулярный ион — $m/z 313.00$, ионные аддукты — $m/z 335.00$ и 351.00 , и дочерние ионы 255.00 , 235.00 , 209.00), наблюдаются также и другие ионы: $m/z 340.00$ (вероятно, молекулярный ион), $m/z 362.00$ и $m/z 378.00$ (его ионные аддукты с Na^+ и K^+) и ион с $m/z 225.00$.

Полученные данные свидетельствуют о том, что пики $R_t = 9.064$ мин и $R_t = 9.749$ мин на хроматограмме, представленной на Рис. 3, принадлежат двум сложным эфирам кетопрофена и ПГ, которые имеют одинаковые молекулярные массы 312 а.е.м. Наличие двух пиков объясняется тем, что реакция образования сложных эфиров проходит по двум разным гидроксильным группам ПГ. Также реакция образования сложных эфиров кетопрофена и глицерина проходит по двум разным гидроксильным группам с образованием двух примесей с одинаковой молекулярной массой (Рис. 1).

Как следует из Табл. 2, содержание кетопрофена примеси А во всех растворах находится в пределах от 0.78 % до 0.92 % и в среднем составляет 0.87 %. Полученные результаты свидетельствуют, что образование кетопрофена примеси А не зависит от состава растворителей и pH растворов, а обусловлено воздействием на растворы кетопрофена стрессового фактора — высокой температуры 60 °C. *N*-МП и ДМСО не образуют с кетопрофеном сложных эфиров, поскольку в их молекулах отсутствуют гидроксильные группы [1]. Кроме пика кетопрофена примеси А на хроматограммах растворов, со-

держащих *N*-МП и ДМСО, не обнаружены также пики других примесей (Рис. 1).

Образование примесей в растворах кетопрофена, содержащих такие гидрофильные неводные растворители, как этанол, ПГ, глицерин, ДМЭ и ПЭГ 400, зависит от природы растворителя, количества гидроксильных групп в его молекуле и рН раствора кетопрофена (Табл. 1). Так, при наличии этанола образуется примесь с М.м. = 282 а.е.м., что соответствует кетопрофена этиловому эфиру; при наличии ПГ — два ПГ эфира кетопрофена с одинаковыми молекулярными массами 312 а.е.м.; при наличии глицерина — два глицериновых эфира кетопрофена с одинаковыми молекулярными массами 329 а.е.м.; при наличии ДМЭ — сложный эфир ДМЭ и кетопрофена с М.м. = 370 а.е.м. ПЭГ 400 является смесью молекул ПЭГ с разной молекулярной массой, которые содержат концевые гидроксильные группы [1, 7]. Соответственно этому в растворах образуются кетопрофена ПЭГ эфиры с разными молекулярными массами, которые на хроматограмме выходят в виде одного пика (Рис. 1).

С уменьшением рН растворов от 7.0 до 3.0 увеличивается содержание сложных эфиров кетопрофена с этанолом, ПГ, глицерином, ДМЭ и ПЭГ 400. То есть, при рН = 7.0 образование сложных эфиров отсутствует или минимально. При рН = 7.0 содержание образовавшихся сложных эфиров увеличивается в ряду: ПЭГ 400 < этанол < ПГ < ДМЭ < глицерин. Если сложные эфиры кетопрофена с ПЭГ 400 при рН растворов 7.0 не были обнаружены, то сложных эфиров кетопрофена с глицерином образовалось 3.01 % (Табл. 1).

При повышении рН растворов до 5.0 содержание сложных эфиров кетопрофена с этанолом увеличилось в 21.7 раза, с ПГ — в 7.2 раза, с глицерином — в 2.2 раза, а с ДМЭ — в 1.8 раза; кроме того, образовалось 1.41 % сложных эфиров кетопрофена с ПЭГ 400. При рН = 5.0 содержание сложных эфиров возрастает в ряду: ПЭГ 400 < ПГ < ДМЭ < этанол < глицерин; если содержание сложных эфиров кетопрофена с ПЭГ 400 составило 1.41 %, то сложных эфиров кетопрофена с глицерином образовалось уже 6.71 % (Табл. 1), то есть в 4.8 раза больше.

Значение рН растворов 3.0 оказалось критичным для стабильности кетопрофена. При понижении рН от 5.0 до 3.0 содержание сложных эфиров кетопрофена с этанолом увеличилось в 9.7 раза, с ПГ — в 11.9 раза, с глицерином — в 3.0 раза, с ДМЭ — в 1.7 раза, с ПЭГ 400 — в 2.1 раза. При рН = 3.0 содержание сложных эфиров возрастает в ряду:

ПЭГ 400 < ДМЭ < ПГ < глицерин < этанол; если содержание сложных эфиров кетопрофена с ПЭГ 400 при рН = 3.0 составило 2.89 %, то с этанолом — 23.22 %, то есть в 8.0 раз больше (Табл. 1). Меньше всего с понижением рН растворов до 3.0 увеличивается содержание сложных эфиров кетопрофена с ПЭГ 400 и ДМЭ (Табл. 1).

Соответственно уровню образовавшихся примесей уменьшается содержание кетопрофена в растворах (Табл. 1). Уменьшение концентрации кетопрофена в растворах в процессе хранения главным образом обусловлено образованием значительного количества сложных эфиров кетопрофена с растворителями. Кетопрофена примесь А образуется в гораздо меньших количествах, что не так существенно влияет на уменьшение содержания кетопрофена.

Результаты исследований позволяют осуществлять рациональный выбор растворителей и пределов рН на этапе фармацевтической разработки мягких лекарственных средств с кетопрофеном. Очевидно, что при низких значениях рН в составе МЛС с кетопрофеном наиболее рационально использовать *N*-МП, ДМСО и ПЭГ 400, а использование этанола, глицерина и ПГ является неприемлемым. В то же время в нейтральной среде наиболее целесообразно использование *N*-МП, ДМСО, ПЭГ 400, этанола и ПГ, а введение в состав глицерина является некорректным.

Выводы

1. Показано, что кетопрофен как органическая кислота образует в растворах сложные эфиры с гидрофильными неводными растворителями, содержащими гидроксильные группы: этанолом, ПГ, глицерином, ДМЭ и ПЭГ 400, — и не взаимодействует с *N*-МП и ДМСО. Под влиянием повышенной температуры в растворах образуется также кетопрофена примесь А, на содержание которой состав растворителей и рН растворов не влияют.

2. Установлено, что содержание в растворах сложных эфиров кетопрофена с указанными гидрофильными растворителями увеличивается с понижением рН растворов от 7.0 до 3.0 и зависит от природы растворителя и количества гидроксильных групп в его молекуле. Соответственно количеству образовавшихся примесей уменьшается содержание в растворах кетопрофена.

3. Результаты исследований позволяют осуществлять рациональный выбор растворителей на этапе фармацевтической разработки мяг-

ких лекарственных средств с кетопрофеном и стандартизовать пределы их рН.

ЛИТЕРАТУРА

1. European Pharmacopoeia. 9th Edition. — European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). — Council of Europe, 67075 Strasbourg Cedex, France 2016. — 4016 p.
2. Робертс Дж., Касеро М. Основы органической химии. — М.: Мир, 1968. — Ч. 1. — 517 с.
3. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://www.drlz.kiev.ua/>, свободний. — Загл. с экрана (дата обращения 02.08.2017).
4. Компендиум 2016 — лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко. — К.: МОРИОН, 2016. — 2416 с.
5. Martindale: The Complete Drug Reference. 36th Edition / Ed. Sweetman S.C. — London: Pharmaceutical Press, 2009. — 3694 p.
6. Ketoprofen Gel // British Pharmacopoeia. — 2017. — V. III.
7. Handbook of Pharmaceutical Excipients / ed. by Rowe R.C., Sheskey P.J., Cook W.G., Fenton M.E. — 7th ed. — London: Pharmaceutical Press, 2012. — 1064 p.
8. Зинченко І.А., Ляпунов Н.А. Аналітичні методи визначення декскетопрофену і супутуючих примісесей в гелі: валідація і застосування на етапі розробки препарату // Фармаком. — 2015. — № 3/4. — С. 12-20.
9. Зинченко І.А., Ляпунов Н.А., Безуглая Е.П. Валідація аналітичної методики кількісного визначення примісесей кетопрофену методом рідинної хроматографії // Фармаком. — 2017. — № 3. — С. 25-32.

УДК 661.12.011 : [615.454.1 : 615.276].074

Резюме

Зинченко І. О., Ляпунов М. О., Безуглая О. П.
Державна наукова установа «Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів» НАН України», Харків, Україна

Дослідження утворення домішок кетопрофену в модельних розчинах

Показано, що кетопрофен як органічна кислота утворює в розчинах складні ефіри з гідрофільними неводними розчинниками, що містять у молекулах гідроксильні групи: етанолом, пропіленгліколем, гліцерином, диетиленгліколю моноетиловим ефіром і макроголом 400, — і не взаємодіють з *N*-метилпіролідом і диметилсульфоксидом. Під впливом підвищеної температури в розчинах утворюються також кетопрофену домішка А, на вміст якої склад розчинників і рН розчинів не впливають. Встановлено, що вміст у розчинах складних ефірів кетопрофену із зазначеними гідрофільними розчинниками збільшується зі зниженням рН розчинів від 7.0 до 3.0 і залежить від природи розчинника та кількості гідроксильних груп у його молекулі. Відповідно кількості домішок, що утворились, зменшується вміст кетопрофену в розчинах. Результати досліджень дозволяють здійснювати раціональний вибір розчинників на етапі фармацевтичної розробки м'яких лікарських засобів із кетопрофеном, а також стандартизувати межі їх рН.

Ключові слова: кетопрофен, кетопрофену домішка А, складний ефір, розчин, гідрофільний неводний розчинник, хроматограма, УФ-спектр, мас-спектр, рН.

UDC 661.12.011 : [615.454.1 : 615.276].074

Summary

Zinchenko I. O., Lyapunov M. O., Bezuglaya O. P.
State Scientific Institution «Institute for Single Crystals» of National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv

Study of the formation of ketoprofen impurities in model solutions

The formation of ketoprofen impurities in model solutions depending on the composition of mixed solvents and pH of

solutions has been studied. It has been found that ketoprofen, which is an organic acid, in solution with ethanol forms an impurity with Mr = 282 atomic mass units (amu); this impurity is ketoprofen ethyl ester. Ketoprofen forms two esters with different hydroxyl groups of propylene glycol (PG) with the same molecular weight of 312 amu; two ketoprofen glycerol esters with the same molecular weight of 329 amu are also formed with glycerol; and ketoprofen forms an ester with diethylene glycol monoethyl ether (DME) with Mr = 370 amu. In the presence of macrogol 400, which is a mixture of polyethylene glycols (PEG) with different molecular weights, in the solutions with the pH from 5.0 to 3.0, the formation of PEG ketoprofen esters has been revealed, which appear as a single peak on the chromatogram. *N*-methylpyrrolidone (*N*-MP) and dimethyl sulfoxide (DMSO) do not react with ketoprofen to form impurities. In all solutions at high temperature the ketoprofen impurity A is formed, the composition of the solvents and the pH of the solutions do not influence the content of this impurity. It was found that the content of ketoprofen esters with these hydrophilic solvents in solutions increases with decreasing pH of solutions from 7.0 to 3.0 and depends on the nature of the solvent and the amount of hydroxyl groups in its molecule. The ketoprofen content in solutions decreases according to the amount of impurities formed. At the pH of solutions 3.0, which is critical for the stability of ketoprofen, the content of esters of ketoprofen with hydrophilic solvents is significantly higher than at pH 5.0 and 7.0 and increases in the series: macrogol 400 < DME < PG < glycerol < ethanol. The results of the study allow to make rational choice of solvents at the stage of the pharmaceutical development of semi-solid preparations with ketoprofen as well as to standardize the pH limits of these medicinal products.

Keywords: ketoprofen, ketoprofen impurity A, ester, solution, hydrophilic non-aqueous solvent, chromatogram, UV spectrum, mass spectrum, pH.

Зинченко Ігорь Александрович. Окончил Харьковский национальный университет им. В. Н. Каразина, химический факультет (2013). Ведущий инженер лаборатории технологии и анализа лекарственных средств Государственного научного учреждения «Научно-технологический комплекс «Институт монокристаллов» НАН Украины» (с 2016).

Ляпунов Николай Александрович. Окончил Харьковский фармацевтический институт (1972). Д. фарм. н. (1990), профессор (1993). Заслуженный научный консультант Государственного научного учреждения «Научно-технологический комплекс «Институт монокристаллов» НАН Украины» (2013).

Безуглая Елена Петровна. Окончила Харьковский государственный фармацевтический институт (1990). К. фарм. н. (1996), ст. н. с. (2000). Зав. лабораторией технологии и анализа лекарственных средств Государственного научного учреждения «Научно-технологический комплекс «Институт монокристаллов» НАН Украины» (с 2017).

УДК 616.8:615.31:615.453.42

Алмакаєв М. С., Бєгунова Н. В.
Національний фармацевтичний університет

Вибір параметрів технологічного процесу отримання капсул багатокомпонентного препарату нейротропної дії

Для підвищення ефективності спрямованої терапії нейропатій перспективним є застосування комбінованих нейротропних засобів, що містять компоненти, які впливають на різні ланки патогенезу. Вивчення фізико-хімічних та фармако-технологічних властивостей порошкоподібних лікарських речовин має першорядне значення під час проведення фармацевтичної розробки. У статті представлені дослідження впливу форми і розмірів частинок лікарських субстанцій на їх фармако-технологічні властивості, на ступінь сипучості та однорідність їх суміші. Показана необхідність визначення цих параметрів для вибору таких технологічних аспектів, як оптимальний розмір капсул та спосіб отримання капсульної маси, склад зволожувача та температурний режим сушіння для отримання якісного грануляту. Оптимальність визначених параметрів та критеріїв для технологічного процесу підтверджена експериментально.

Ключові слова: піримідинові нуклеотиди, піридоксину гідрохлорид, тіоктова кислота, магнію лактат, нейропатія, капсули, фракційний склад.

Найбільш перспективним напрямком у лікуванні нефропатій слід вважати застосування засобів, дія яких впливає і на патогенетичні механізми, і на клінічні прояви. Величезна кількість нових препаратів і лікарських форм (ЛФ), створення лікарських засобів (ЛЗ) нового покоління значно ускладнюють вибір оптимального препарату для лікування певної патології у конкретного хворого [1 – 3].

Тому тепер для підвищення ефективності спрямованої терапії нейропатій, як і в нейрофармакології у цілому, є переважним застосування комбінованих нейротропних засобів, що містять компоненти, які впливають на різні ланки патогенезу цього синдрому і взаємодоповнюють одне одного в фармакодинамічному і клінічному плані [1 – 3].

Під час практичної реалізації комплексного підходу до лікування нейропатій необхідно більше уваги приділяти впливу на уражені периферичні нерви і їх терапевтичну регенерацію. З цією метою проводять вітамінотерапію (в основному вітамінами групи В), лікування препаратами нейротрофічної дії (що містять піримідинові нуклеотиди), антихолінестеразними засобами та препаратами інших груп [1 – 4].

Метою наших досліджень було створення комбінованого препарату в формі капсул на основі двох піримідинових нуклеотидів, вітаміну В₆ (піридоксину гідрохлориду), кислоти α -ліпоєвої (тіоктової) та магнію лактату, щоб одним лікарським засобом можна було впливати на багато провідних ланок патогенезу нейропатії [2, 4, 5].

Важливим практичним завданням, яке треба виконати одним з перших для досягнення поставленої мети, є вивчення фармако-технологічних властивостей порошкоподібних лікарських ре-

човин (ЛР), які, у свою чергу, залежать від їх фізико-хімічних властивостей.

Серед них фракційний (гранулометричний) склад, який означає розподіл частинок порошку за розмірами. Фракційний склад певною мірою впливає на ступінь сипучості, отже, на стабільність капсульної маси, точність дозування ЛР, на якісні характеристики капсул (зовнішній вигляд, розчинення, однорідність дозованих одиниць та однорідність за масою тощо), а також на ритмічну роботу капсульних машин.

Дослідження фракційного складу фармацевтичних порошків, які є діючими речовинами нового комбінованого ЛЗ у формі капсул, мають першорядне значення під час розробки складу на етапі скринінгу субстанцій. Оцінка розмірів та розподілу за фракціями, форми частинок дозволяє визначити таким чином можливість використання цих порошків у виробництві. Визначений експериментально, фракційний склад та мікроскопічні дослідження дають змогу прогнозувати властивості суміші діючих речовин, її стійкість до розшаровування, насипну густину та здатність до усадки, текучість. Ці характеристики є підґрунтям для вибору багатьох технологічних аспектів, серед яких встановлення оптимального розміру капсул та вибір способу отримання капсульної маси.

Отже, технологічні характеристики порошків субстанцій мають першорядне значення під час розробки технології отримання капсульної маси, яка має забезпечувати, крім хімічної стабільності, необхідну біодоступність і, відповідно, ефективність і безпеку препарату. Ці дослідження обумовлюють вибір ряду технологічних аспектів отримання капсул у межах фармацевтичної розробки нового вітчизняного препара-

ту для комплексної фармакотерапії нейропатій різного генезу, що є актуальним.

Матеріали і методи досліджень

Як об'єкти дослідження вивчали субстанції піримідинових нуклеотидів (динатрієвих солей уридинмонофосфату та цитидинмонофосфату), піридоксину гідрохлориду (вітаміну B₆), кислоти α -ліпоєвої (тіоктової) та магнію лактату, а також капсульні маси з цими активними фармацевтичними інгредієнтами (АФІ).

Субстанції динатрієвих солей уридинмонофосфату та цитидинмонофосфату не описані у ДФУ та зарубіжних фармакопєях, піридоксину гідрохлорид описаний у зарубіжних фармакопєях (Євр. Ф., Ф. США тощо), а також у ДФУ 2.0. Кислота тіоктова описана у Ф. США та у Євр. Ф., магнію лактат дигідрат — в Євр. Ф та Брит. Ф. [5–9]. Субстанції контролюються відповідно до методів контролю якості (МКЯ) для вхідного контролю, складених за вимогами відповідних фармакопєй, або відповідно до специфікацій, складених за вимогами виробника. Лікарські форми, які б містили комбінацію цих АФІ, не описані в жодній з фармакопєй.

Дослідження фракційного складу субстанцій проводили за методикою, наведеною у ДФУ, 2.9.38, методом аналітичного просіювання. Дослідження текучості, насипної густини та густини після усадки проводили також за методиками ДФУ, 2.9.16, 2.9.34 [5, 6].

Результати дослідження та їх обговорення

Під час розробки складу АФІ та технології отримання нового ЛЗ у формі капсул проводили дослідження за різними критеріями: вибір доз для кожного компонента для дотримання рівня терапевтичного ефекту, фармакологічна сумісність, фізико-хімічні та структурно-механічні характеристики та властивості окремих речовин та порошкової суміші, такі як реакційна здатність і розчинність, густина, розмір, фор-

ма і питома поверхня частинок, температура плавлення, схильність порошоків і гранул з них до адгезії і когезії, в'язкість, пластичність, міцність, пружність тощо.

На технологічні властивості порошкової суміші, природно, впливають фармако-технологічні властивості всіх компонентів, але найбільша увага нами приділена тим АФІ, які мають безперечні пріоритети за кількістю або мають особливі властивості, які можуть виявитися неприйнятними для отримання якісної капсульної маси (велика гігроскопічність, нестійкість до світла, в'язка консистенція тощо). Тому під час розробки комбінованого багатокомпонентного складу вивчали фракційний склад та проводили мікроскопічні дослідження саме для критичних компонентів.

Так, аналіз відсоткового складу діючих речовин багатокомпонентного препарату для лікування нейропатій дозволив обмежити коло досліджуваних об'єктів трьома з п'яти АФІ — піридоксину гідрохлоридом, кислотою α -ліпоєвою та магнію лактатом, сумарна кількість яких становить більше 98 %. Водночас враховували, що решта АФІ є порошками, властивості яких не впливатимуть на технологічні характеристики суміші.

Нами визначено фракційний склад використовуваних у виробництві субстанцій методом мікроскопії і ситовим аналізом. Дані з мікроскопії опубліковані в наших попередніх роботах [10, 11]. Встановлено, що субстанції АФІ мають частинки як ізометричної форми (магнію лактат дигідрат, піридоксину гідрохлорид), так і анізометричної форми (тіоктова кислота).

Методом ситового аналізу були проведені випробування зразків магнію лактату дигідрату (двох серій), піридоксину гідрохлориду та кислоти тіоктової, щоб визначити розміри частинок цих субстанцій, що є важливим для отримання однорідної капсульної маси. Результати досліджень, розраховані як середнє значення з

Таблиця 1

Розподіл частинок субстанцій АФІ, що впливають на властивості суміші

Розмір частинок фракцій, мкм	Кількість фракції (г/%)							
	Магнію лактат				Піридоксину гідрохлорид		Кислота тіоктова	
	Серія 1		Серія 2		г	%	г	%
	г	%	г	%	г	%	г	%
> 315	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	2.00	4.00
< 315, > 250	0.00	0.00	2.00	4.00	4.00	4.25	15.00	30.00
< 250, > 180	10.00	20.00	6.00	12.00	2.00	2.13	31.00	62.00
< 180, > 125	24.00	48.00	26.00	52.00	0.00	0.00	2.00	4.00
< 125, > 90	13.00	26.00	16.00	32.00	72.00	76.60	0.00	0.00
< 90	3.00	6.00	0.00	0.00	16.00	17.02	0.00	0.00
Усього	50.00	100.00	50.00	100.00	94.00	100.00	50.00	100.00

трьох визначень фракційного складу для кожного зразка, наведені в Табл. 1.

Розміри частинок фракцій відповідають поточним виданням ISO 3310-1 «Сита для випробувань. Технічні вимоги і випробування. Частина 1: Сита для випробувань з металевого плетеного полотна» та наведені в Табл. 2.9.38.-1 ДФУ як основні розміри, що рекомендуються під час використання сит за вимогами ISO.

За результатами аналізу даних Табл. 1 визначали ступінь здрібненості порошків згідно з вимогами ДФУ, 2.9.12.

У зразку субстанції магнію лактату серії 1 міститься 100 % частинок розміром менше 250 мкм. У серії 2 міститься 100 % частинок розміром менше 315 мкм та більше 95 % частинок розміром менше 250 мкм. Але в обох серіях кількість частинок менших за 180 мкм становить більше 40 %. Такий розподіл частинок не підпадає під визначення ступенів здрібненості порошків за ДФУ, тобто проаналізовані порошки є сумішшю частинок, що відповідають середньодрібному порошку з частинками дрібного порошку.

У зразку субстанції піридоксину гідрохлориду міститься 100 % частинок розміром менше 315 мкм, більше 95 % частинок розміром менше 250 мкм та більше 90 % частинок менших за 125 мкм. Кількість частинок менших за 90 мкм не більше 40 %. Такий розподіл частинок скоріше підпадає під визначення «дуже дрібний порошок», але зразок містить 6.38 % частинок розміром більше 125 мкм, тоді як їх має бути не більше 5 %.

Щодо субстанції кислоти тіоктової, то виявлено таке: більше 95 % маси порошку має розмір частинок менше 315 мкм та не більше 40 % маси порошку пройшло крізь сито номер 180, що дає змогу віднести цю субстанцію до категорії «середньодрібний порошок».

Отже, досліджені субстанції АФІ мають неоднорідний гранулометричний склад, містять частинки від середньодрібних до дуже дрібних, що створює ризик розшарування їх суміші.

На основі визначених індивідуальних об'ємних властивостей та текучості трьох досліджуваних АФІ [10, 11] нами розраховані фак-

тор стисливості (індекс Карра) та відношення насипного об'єму до об'єму після усадки (коефіцієнт Гауснера), які характеризують динамічні показники порошків [5, 12]. Отримані дані представлені в Табл. 2.

З результатів видно, що субстанції відрізняються технологічними характеристиками, одна з них недостатньо добре сиплется (піридоксину гідрохлорид), одна не сиплется зовсім (кислота тіоктова). За значеннями розрахункових показників магнію лактат та піридоксину гідрохлорид за шкалою текучості мають «допустиму» текучість, кислота тіоктова — «задовільну» текучість, але на практиці вона є несипучою, що пояснюється анізотричною формою її кристалів. Найбільш оптимальні характеристики має магнію лактат, що може дозволити отримати хорошу технологічну масу під час змішування його з порошками з незадовільними характеристиками, оскільки його кількість становить більше 70 % від загальної маси АФІ.

Для перевірки цього висновку була напрацьована модельна суміш усіх АФІ у терапевтичних концентраціях, яка мала такі технологічні характеристики: низьку текучість (0.45 г/с), велику насипну густину та густину після усадки (0.63 г/см³ та 0.763 г/см³ відповідно). Але за коефіцієнтом Гауснера та індексом Карра ця маса належить вже до категорії «задовільна текучість».

Показники «Насипна густина» та «Густина після усадки» використані нами для вибору оптимального розміру капсул. Розраховували об'єм, який займає суміш діючих речовин, відповідна одній терапевтичній дозі або вмісту однієї капсули — 543 мг. Об'єм становить 0.86 см³, якщо наповнення проводити без підпресування, та 0.71 см³, якщо обладнання здатне здійснювати підпресування капсульної маси. Отже, капсули № 0 — 5 не підходять для заповнення, оскільки не вмістять терапевтичну дозу основних діючих речовин. Місткість капсул № 0 становить 0.68 см³. Для капсул № 00 це значення — 0.95 см³. Отже, розмір капсул має бути не менше 00.

Таблиця 2

Результати дослідження технологічних характеристик АФІ

Показники, одиниця вимірювання	Отриманий результат		
	Магнію лактат	Піридоксину гідрохлорид	Кислота тіоктова
Текучість, г/с	0.500	0.275	0
Насипна густина, г/см ³	0.695	0.486	0.407
Густина після усадки, г/см ³	0.893	0.634	0.500
Коефіцієнт Гауснера	1.28	1.30	1.22
Індекс Карра, %	22	23	19

З іншого боку, згідно з літературними даними [13], якщо питома вага матеріалу, яким заповнюються капсули, близько 0.7 г/см^3 , у капсулу розміром 00 вміститься 553 мг порошку.

Отже, з огляду на той факт, що суміш АФІ ще потребує введення допоміжних речовин для поліпшення сипучості і деагрегації капсульної маси, щонайменше дезінтегрантів і ковзких речовин, для заповнення можуть бути обрані капсули розміром не менше № 00.

Фармако-технологічні властивості суміші АФІ обумовлюють не тільки розмір капсул, а й такий важливий технологічний аспект, як метод отримання капсульної маси. Неоднорідний гранулометричний склад порошоків АФІ спричиняє схильність суміші до розшарування. Велика кількість АФІ, що становить терапевтичну дозу, обмежує можливість додавання достатньої кількості допоміжних речовин для поліпшення однорідності та текучості суміші, яка має бути вміщена в капсулу розміром не більше № 00. Це дає змогу на теоретичному рівні зробити висновок, що використання методу прямого змішування для отримання капсульної маси неможливе.

Тому нами обрано метод вологої грануляції у технології виробництва капсул комбінованого препарату. Важливими технологічними аспектами під час проведення процесу вологої грануляції є зволоження суміші порошкоподібних субстанцій гранулюючою рідиною та температура сушіння грануляту. Правильний вибір зволожувача, як і температурного режиму, має дуже велике значення для отримання якісного продукту.

Серед різних критеріїв, за якими досліджувалися АФІ, є фізико-хімічні властивості. Деякі з них, найбільш значимі для технологічних операцій, що розглядаються, наведені в Табл. 3.

З урахуванням цих властивостей було запропоновано використання як зволожувача води очищеної, в якій розчинені розрахункові кіль-

кості динатрієвих солей уридинмонофосфату та цитидинмонофосфату. Це доцільно для їх більш рівномірного розподілу в складі капсульної маси, оскільки ці АФІ входять до лікарської форми в невеликих концентраціях — їх частка становить лише 1.27 %. Їх розчинність достатня для отримання розчину гранулюючої рідини, кількість якої часто становить 10 – 20 % від маси суміші, що гранулюється.

Піридоксину гідрохлорид, хоча його вміст менше 10 %, вводять у капсульну масу в сухому вигляді, оскільки він нестабільний у розчинах з рН вище 4.8, а розчин динатрієвих солей уридинмонофосфату та цитидинмонофосфату має лужне значення рН. Кислота α -ліпоєва та магнію лактат за своєю здатністю до розчинності однозначно залишаються у складі сухої частки маси.

Щодо температурного режиму сушіння грануляту, слід враховувати, що кислота α -ліпоєва розплавляється за температури вище 60°C , тому ця температура не має бути перевищена під час технологічного процесу, але температурний режим має забезпечити висушування капсульної маси до остаточної вологості, рівень якої запобігає грудкуванню та забезпечує хорошу текучість. У ході подальших експериментальних робіт було обрано температурний режим сушіння (55 ± 5) $^\circ\text{C}$.

Експериментальні дослідження підтвердили правильність викладених обґрунтувань. Якість капсульної маси, отриманої із дотриманням цих технологічних аспектів та параметрів, виявилася задовільною та була апробована на промисловому обладнанні. Фармако-технологічні показники капсульної маси та фізико-хімічні показники якості капсул досліджуваного лікарського засобу (середні значення від трьох серій) наведені в Табл. 4.

Отже, у результаті проведених досліджень властивостей АФІ за різними критеріями обрано оптимальний розмір капсул, метод отримання

Таблиця 3

Фізико-хімічні показники діючих речовин лікарського засобу

Назва речовини	Температура плавлення	Вміст води	Розчинність у воді	pH розчину
Динатрієва сіль уридинмонофосфату	208 – 210 $^\circ\text{C}$	$\leq 26 \%$	Розчинна (40 г/100 мл)	7.0 – 8.5
Динатрієва сіль цитидинмонофосфату	300 $^\circ\text{C}$	$\leq 25 \%$	Легко розчинна	8.0 – 9.5
Піридоксину гідрохлорид	204 – 206 $^\circ\text{C}$ (з роскл.)	$\leq 0.5 \%$	Розчинна (22 г/100 мл)	2.5 – 3.5
Кислота α -ліпоєва	60 – 62 $^\circ\text{C}$	$\leq 0.2 \%$	Нерозчинна	—
Магнію лактат	175 $^\circ\text{C}$ (розклад.)	14 – 17 %	Мало розчинна, розчинна в киплячій воді	6.5 – 8.5

грануляту, склад зволожувача та встановлено критичну температуру сушіння.

Висновки

1. Вивчено фармако-технологічні та фізико-хімічні властивості порошкоподібних діючих лікарських речовин багатокomпонентного препарату нейротропної дії.

2. Проаналізовано результати дослідження фракційного складу активних фармацевтичних інгредієнтів та визначено його вплив на ступінь сипучості та однорідність суміші.

3. Обґрунтований вибір розміру капсул та способу отримання капсульної маси, склад зволожувача та температурний режим сушіння для отримання якісної капсульної маси. Оптимальність цих параметрів та критеріїв підтверджена експериментально.

ЛІТЕРАТУРА

1. Левин О.С. Полинейропатии. – М.: МИА, 2005. – 496 с.
2. Коган О.Г., Найдін В.Л. Медицинская реабилитация в неврологии и нейрохирургии. – М.: Медицина, 1988. – 301 с.
3. Морозова О.Г. Полинейропатии в соматической практике // Внутренняя медицина. – 2007. – № 4 (4). – С. 37 – 39.
4. Attal N. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain / Attal N., Cruccu G., Haanpa M. et al. // European Journal of Neurology. – 2006. – № 13. – 1153-1169.
5. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
6. European Pharmacopoeia. – 9th ed. – Strasbourg: EDQM. – 2017.
7. British Pharmacopoeia. – British Pharmacopoeia Commission, The Stationery Office, Norwich, Great Britain, 2017. – Access mode: <https://www.pharmacopoeia.com/BP2017>.

Таблиця 4

Результати контролю дослідно-промислових серій

Показник	Метод контролю	Допустимі межі (МКЯ) / оптимальні значення	Результати
Капсульна маса			
Остаточна вологість	ДФУ, 2.5.32	(2 ± 1) %	1.07 %
Текучість	ДФУ, 2.9.16	Не менше 5 – 6 г/с	10 г/с
Насипна густина	ДФУ, 2.9.34	Не менше 0.4 – 0.5 г/см ³	0.512 г/см ³
Густина після усадки, г/см ³	ДФУ, 2.9.34	Не менше 0.4 – 0.5 г/см ³	0.576 г/см ³
Коефіцієнт Гауснера	ДФУ, 2.9.36	1.12 – 1.18 відпов. текучості «хороша»	1.13
Індекс Карра, %	ДФУ, 2.9.36	11 – 15 відпов. текучості «хороша»	11
Капсули з препаратом			
Опис	За п. 1 МКЯ ЛЗ, візуально	Тверді желатинові капсули № 00 з білим корпусом і білою кришечкою. Вміст капсул — дрібний неоднорідний гранульований порошок світло-жовтого кольору з білими і жовтими вкрапленнями	Відповідає
Середня маса вмісту і однорідність маси	За п. 3 МКЯ ЛЗ, ДФУ, 2.9.5	0.578 г ± 10 %	Відповідає
Розчинення	За п. 5 МКЯ ЛЗ, ДФУ, 2.9.3	Не менше 75 % (Q) тіоктової кислоти через 45 хв	Більше 80 %
Супровідні домішки	За п. 6 МКЯ ЛЗ, ВЕРХ, ДФУ, 2.2.29	Уридину не більше 0.3 %, цитидину не більше 0.3 %, домішки А піридоксину не більше 0.3 %, домішки В піридоксину (дезоксипіридоксин) не більше 0.3 %	Відповідає
Однорідність дозованих одиниць	За п. 8 МКЯ ЛЗ, ВЕРХ, ДФУ, 2.9.40, 2.2.29	Уридинмонофосфат динатрієва сіль, цитидинмонофосфат динатрієва сіль, піридоксину гідрохлорид відповідно до вимог	Витримує випробування
Кількісний вміст (% від регламентованого)	За п. 9 МКЯ ЛЗ, ВЕРХ, ДФУ, 2.2.29	Уридинмонофосфат динатрієва сіль 90 – 110 %	99.8 %
		Цитидинмонофосфат динатрієва сіль 90 – 110 %	99.9 %
		Піридоксину гідрохлорид 95 – 110 %	100.5 %
		Кислота α-ліпоева 92.5 – 107.5 %	99.7 %
	За п. 9 МКЯ ЛЗ, комплексометричне титрування, ДФУ, 2.5.11	Магнію лактат 95 – 105 %	99.9 %

8. The United States Pharmacopeia: USP 33; NF 28: The National Formulary; NF 28 Reissue: New and Revised Official Text Since the Second Supplement to USP 32-NF 27. — United States Pharmacopeial Convention, 2010. — 627 p.

9. The Japanese Pharmacopoeia, 16th edition. — Access mode: <https://www.pmda.go.jp/english/rs-sb-std/standards-development/jp/0005.html>.

10. Алмакаев М.С. Разработка состава и технологии получения капсул, содержащих витамины группы В / Алмакаев М.С., Бегунова Н.В., Стрельников Л.С. // «International Trends in Science and Technology»: International scientific conference «World science», Warsaw, Poland, October 17, 2017 p. — Vol. 5. — RS Global S. z O.O., Warsaw, Poland, 2017. — С. 60-65.

11. Almakaiev M.S. Study of technological properties of active pharmaceutical ingredients for developing the combined medicine for neurofathy complex treatment / Jornal of Chemical and Pharmaceutical Research. — № 7 (3). — 2015. — С. 1231-1235.

12. Емшанова С.В. Промышленный контроль формы и размера частиц лекарственных субстанций / «Фармацевтические технологии и упаковка — Лекарства по GMP». — Изд. дом «Медицинский бизнес». — Режим доступа: <http://www.medbusiness.ru/365.php>.

13. LXN.ru: Капсулы твердые. — Режим доступа: <http://www.lxn.ru/index.php?id=858>.

УДК 616.8:615.31:615.453.42

Резюме

Алмакаев М. С., Бегунова Н. В.

Национальный фармацевтический университет

Выбор параметров технологического процесса получения капсул многокомпонентного препарата нейротропного действия

Для повышения эффективности направленной терапии нейропатии перспективным является применение комбинированных нейротропных средств, содержащих компоненты, влияющие на различные звенья патогенеза. Изучение физико-химических и фармако-технологических свойств порошкообразных лекарственных веществ имеет первостепенное значение при проведении фармацевтической разработки. В статье представлены исследования влияния формы и размеров частиц доминирующих лекарственных субстанций на их фармако-технологические свойства, на степень сыпучести и однородность смеси. Установлен неоднородный гранулометрический состав компонентов, что создает риск расслаивания их смеси. Исследованы характеристики смеси лекарственных субстанций, выявлена ее недостаточная сыпучесть, большая насыпная плотность и плотность после усадки. На основании расчетов выбран оптимальный размер капсул. Обоснован способ влажной грануляции для получения капсульной массы с удовлетворительными характеристиками. С учетом физико-химических свойств компонентов лекарственной смеси определен состав увлажнителя и обоснован критический

температурный режим сушки для получения качественного гранулята. Оптимальность определенных параметров и критериев для технологического процесса подтверждена экспериментально.

Ключевые слова: пиримидиновые нуклеотиды, пиридоксина гидрохлорид, тиоктовая (α -липоевая) кислота, магния лактат, нейропатия, капсулы, фракционный состав.

UDC 616.8:615.31:615.453.42

Summary

Almakaiev M. S., Begunova N. V.

National University of Pharmacy

Selection of parameters of the technological process of obtaining capsules of multicomponent drug of neurotropic action

To increase the effectiveness of targeted therapy of neuropathy it is prospective to apply combined neurotropic drugs containing components that influence on various links of pathogenesis. The study of physical chemical and pharmaceutical technical properties of powdered pharmaceutical substances is of paramount importance when carrying out the pharmaceutical development. The studies of influence of the particles shape and size of dominant pharmaceutical substances on their pharmaceutical technical properties, and also on the degree of flowability and homogeneity of their mixture are presented in the article. It has been set the particle-size distribution of the components is heterogeneous that creates the risk of layering their mixture. The characteristics of the mixture of pharmaceutical substances have been studied, its insufficient flowability, large apparent densities before and after settling have been set. Based on the calculations the optimal size of capsules has been chosen. Applying the way of wet granulation for obtaining the capsule mass with satisfactory characteristics has been ground. Taking into account the physical chemical properties of the mixture components the composition of the wetting agent has been determined and the critical temperature drying mode has been ground to obtain the granulate of high quality. Optimality of the determined parameters and criteria for the technological process has been confirmed in the experimental way.

Keywords: pyrimidine nucleotides, pyridoxine hydrochloride, thioctic (α -lipoic) acid, magnesium lactate, neuropathy, capsules, particle-size distribution.

Алмакаев Максим Сергійович. К. фарм. н. (2009), старш. наук. співроб. (2015), старш. наук. співроб. Державної науково-дослідної лабораторії з контролю якості лікарських засобів НФаУ.

Бегунова Наталія Власівна. К. фарм. н. (2006.), старш. наук. співроб. (2015), старш. наук. співроб. науково-дослідної лабораторії парентеральних та оральних рідких лікарських засобів НФаУ.

Фармакологічні дослідження

УДК 615.322+582.929.4

Грицик А. Р., Сас І. А.
Івано-Франківський національний медичний університет

Гостра токсичність та антиексудативна активність екстрактів трави буквиці перебільшеної (*Betonica peraucta* Klok.) та буквиці короткозубої (*Betonica brachydonta* Klok.).

Під час дослідження можливої фармакологічної активності майбутніх лікарських засобів одне з ключових місць посідає вивчення комплексу їх токсикометричних параметрів, що характеризують ступінь їх токсичності та безпечності. У статті представлено результати вивчення гострої токсичності та антиексудативної активності екстрактів трави буквиці перебільшеної та буквиці короткозубої. Встановлено, що досліджувані екстракти можна віднести до V класу токсичності за класифікацією К. К. Сидорова, тобто вони є практично нетоксичними. На моделі карагенинового набряку лапи щура експериментально доведено, що досліджувані екстракти б. перебільшеної і б. короткозубої в дозі 100 мг/кг маси щура здатні впливати на ексудативну фазу запалення та не поступаються за своєю активністю референс-препарату рослинного походження кверцетину. Найвищу антиексудативну активність проявляв сухий екстракт трави б. перебільшеної (екстрагент — вода очищена).

Ключові слова: сухий екстракт, буквиця перебільшена, буквиця короткозуба, гостра токсичність, антиексудативна активність.

Види роду буквиця — *Betonica* (L.), род. губоцвіті — *Lamiaceae* — перспективні лікарські рослини, які містять велику кількість біологічно активних речовин, завдяки чому проявляють протизапальну, жовчогінну, сечогінну, проносну, седативну, протипухлинну та знеболювальну дію, регулюють артеріальний тиск, посилюють кровообіг, поліпшують травлення і обмін речовин [1-3].

Фітохімічний склад трави видів роду буквиця, а також дані літератури щодо застосування цієї рослини у лікувальних цілях дають можливість передбачити наявність протизапальної активності [1, 4-6].

Процес запалення лежить в основі багатьох захворювань, а асортимент рослинних протизапальних засобів є досить обмеженим. Під час доклінічного вивчення фармакологічних ефектів потенційних протизапальних засобів одним з інформативних критеріїв їх активності є дослідження проти набрякових (антиексудативних) властивостей. Отже, вивчення протизапальної активності сухих екстрактів видів роду буквиця є актуальним. Крім того, під час дослідження можливої фармакологічної активності рослинних екстрактів одне з ключових місць посідає визначення ступеня їх токсичності та безпечності [7-9].

Тому метою даного дослідження було вивчення гострої токсичності та антиексудативної активності сухих екстрактів трави буквиці перебільшеної (*Betonica peraucta* Klok.) та буквиці короткозубої (*Betonica brachydonta* Klok.).

Матеріали і методи досліджень

Об'єктами дослідження були сухі водний і водно-спиртовий екстракти б. перебільшеної (БПВ та БПС відповідно) та сухі водний і водно-спиртовий екстракти б. короткозубої (БКВ та БКС відповідно).

Досліджувані екстракти — це пухкі порошки від світло- до темно-коричневого та темно-зеленого кольору. За допомогою реакцій ідентифікації та хроматографії на папері в екстрактах виявлено флавоноїди, дубильні речовини, гідроксикоричні кислоти, органічні кислоти (зокрема аскорбінову кислоту), полісахариди. Екстракти стандартизовано за кількісним вмістом суми поліфенолів (9.85-13.74 %) та флавоноїдів (3.25-4.87 %).

Для визначення гострої токсичності використовували методику доклінічного вивчення нешкідливості лікарських засобів [10].

Вивчення гострої токсичності сухих екстрактів було проведено на 30 білих нелінійних статевозрілих мишах-самцях масою 18-20 г, які були вирощені у віварії та стандартизовані за фізіологічними і біохімічними показниками. Тварини були розділені на 5 груп. Досліджувані екстракти вводили внутрішньошлунково у максимальній дозі — 6000 мг/кг, тваринам контрольної групи вводили розчинник. За тваринами спостерігали протягом 14 діб. На 15-у добу дослідження тварин піддавали евтаназії.

Ступінь токсичності екстрактів оцінювали, спостерігаючи за загальним станом тварин експериментальних груп, їхнім апетитом, динамікою зміни маси тіла, станом шерсті, зміною кольору

шкіри та слизових оболонок, інтенсивністю та характером рухів, диханням, наявністю судом, летальністю. Після виведення тварин з експерименту здійснювали макроскопічне дослідження стану внутрішніх органів та систем.

Клас токсичності екстрактів визначали за загальноприйнятою класифікацією [10].

Дослідження антиексудативної активності сухих екстрактів проводили на моделі гострого асептичного карагенінового запалення, що дозволяє оцінити вплив потенційних протизапальних засобів на активність основного чинника запалення — циклооксигенази [10, 11].

Дослідження проводили на 42 білих нелінійних щурах-самцях масою 190-230 г, які були розділені на 7 груп. Запальний набряк викликали за допомогою ін'єкції в асептичних умовах 0.1 мл 1% розчину карагеніну під апоневроз підшви задньої лапи щура. Наявність запальної реакції констатували за зміною об'єму кінцівки онкометричним методом. Досліджувані препарати тваринам вводили внутрішньошлунково в умовно-ефективній дозі 100 мг/кг за 1 год до та одразу після введення розчину карагеніну. Як препарати порівняння використовували кверцетин — препарат рослинного походження з доведеною протизапальною активністю в умовно-ефективній дозі 5 мг/кг, та диклофенак натрію — синтетичний нестероїдний протизапальний засіб в дозі ED₅₀ (8 мг/кг) [11-13].

Вимірювання об'єму лапи щура здійснювали на початку досліду, а також через 1 год, 3 год та 5 год після введення флогогенного агента. Ефективність впливу досліджуваних екстрактів оцінювали за їх здатністю пригнічувати розвиток набряку лап щурів у динаміці порівняно з тваринами контрольної групи та дією референс-препаратів.

Антиексудативну активність досліджуваних екстрактів, у відсотках, обчислювали за формулою:

$$AA = ((\Delta V_k - \Delta V_A) / \Delta V_k) \times 100,$$

де AA — антиексудативна активність;

ΔV_k — приріст об'єму набряклої лапи в контролі;

ΔV_A — приріст об'єму набряклої лапи в досліді.

Усі дослідження проведено на тваринах, які знаходилися в умовах віварію з дотриманням вимог санітарно-гігієнічних норм, у пластикових клітках на стандартному харчовому раціоні відповідно до діючих норм. Утримання тварин та маніпуляції з ними проводили відповідно до міжнародних та вітчизняних вимог про гуманне ставлення до тварин, що узгоджуються з положеннями Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986 р.), Директиви Ради Європи 86/609/ЕЕС (1986 р.), Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження», загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених першим Національним конгресом України з біоетики (2001 р.) [14-16].

Отриманий матеріал опрацьовано методом варіаційної статистики з обчисленням середнього арифметичного та його стандартної похибки. Достовірність порівнюваних величин оцінювали за критерієм Стьюдента. Вірогідність отриманих результатів оцінювали на рівні значущості не менше 95 % ($p < 0.05$).

Результати досліджень і їх обговорення

У результаті проведених досліджень було встановлено, що внутрішньошлункове введення екстрактів б. перебільшеної та б. короткозубої у дозі 6000 мг/кг не супроводжувалось загибеллю тварин. Виразених ознак інтоксикації у експериментальних тварин не спостерігалось. Загальний стан тварин та інші показники були задовільними та не відрізнялися від таких у тварин контрольної групи, координація та активність

Таблиця 1

Зміна маси тіла експериментальних тварин після одноразового ведення екстрактів буквиці

Досліджуваний екстракт	Маса тіла білих мишей, г, $\bar{x} \pm \Delta\bar{x}$, n = 6			
	до початку експерименту	3-й день	7-й день	14-й день
БПВ	19.13 ± 0.38	19.30 ± 0.38	19.63 ± 0.22	20.05 ± 0.21
БПС	19.05 ± 0.59	19.27 ± 0.60	19.53 ± 0.64	19.98 ± 0.66
БКВ	18.83 ± 0.45	19.03 ± 0.44	19.38 ± 0.36	19.88 ± 0.38
БКС	19.37 ± 0.51	19.57 ± 0.45	19.90 ± 0.40	20.42 ± 0.38
Контрольна група	19.82 ± 0.40	20.10 ± 0.42	20.45 ± 0.46	20.98 ± 0.43

Примітки.

БПВ — сухий екстракт трави б. перебільшеної (екстрагент — вода очищена);

БПС — сухий екстракт трави б. перебільшеної (екстрагент — 70% спирт етиловий);

БКВ — сухий екстракт трави б. короткозубої (екстрагент — вода очищена);

БКС — сухий екстракт трави б. короткозубої (екстрагент — 70% спирт етиловий);

n — кількість тварин у групі.

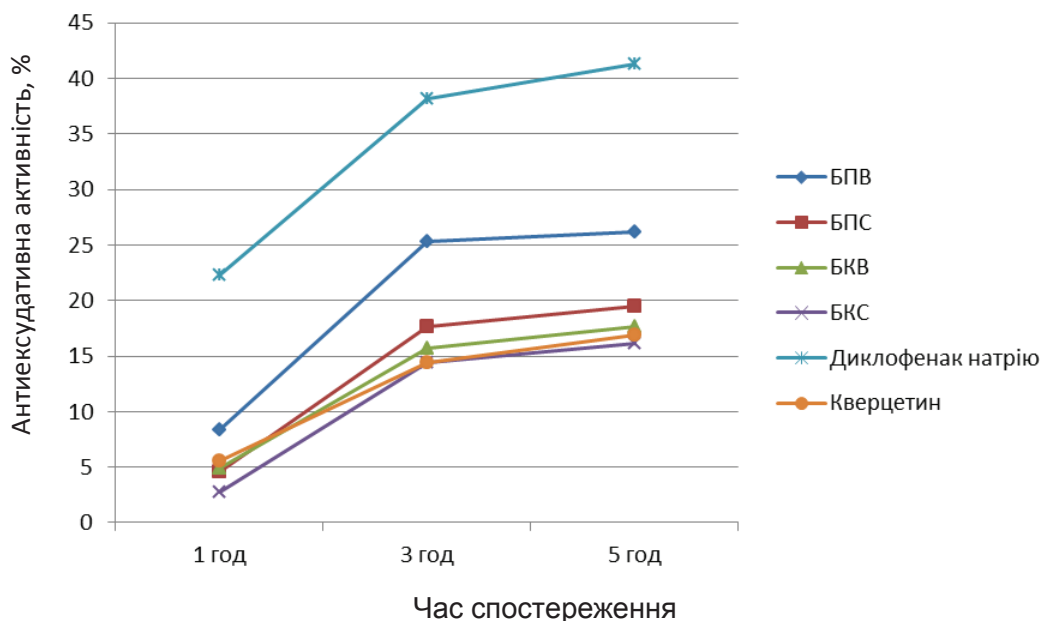
рухів залишалися у нормі, змін кольору сечі та калу не було, частота уринацій та дефекацій не змінювалася. Маса експериментальних тварин та тварин контрольної групи протягом експерименту планомірно зростала (Табл. 1).

Під час морфологічного дослідження внутрішніх органів експериментальних тварин

та тварин контрольної групи встановлено, що колір, будова, консистенція, розміри та розміщення внутрішніх органів були у межах фізіологічної норми.

Отже, зважаючи на те, що внутрішньошлункове введення сухих водних та водно-спиртових екстрактів трави б. перебільшеної та б. коротко-

Рисунок 1



Антиексудативна активність екстрактів трави видів роду буквиця та референс-препаратів

Таблиця 2

Приріст об'єму лапи щура та антиексудативна активність залежно від введеної речовини

Група тварин	Доза, мг/кг	Показники досліджу, $\bar{x} \pm \Delta\bar{x}, n = 6$	Динаміка розвитку показників досліджу, год		
			1 год	3 год	5 год
Контрольна патологія	—	—	83.3 ± 1.1	113.2 ± 0.6	124.3 ± 1.1
БПВ	100	ΔV	76.3 ± 0.8*	84.6 ± 1.1*/**	91.7 ± 1.1*/**
		AA	8.4	25.3	26.2
БПС	100	ΔV	79.5 ± 1.9	93.2 ± 2.0*	100.1 ± 2.1*
		AA	4.6	17.7	19.5
БКВ	100	ΔV	79.2 ± 1.3*	95.4 ± 1.2*	102.4 ± 1.2*
		AA	4.9	15.7	17.6
БКС	100	ΔV	80.9 ± 1.5	96.9 ± 1.1*	104.3 ± 1.1*
		AA	2.8	14.4	16.1
Диклофенак натрію	8	ΔV	63.5 ± 1.1*	69.9 ± 0.6*	73.0 ± 1.3*
		AA	22.3	38.2	41.3
Кверцетин	5	ΔV	78.6 ± 0.8*	96.9 ± 1.1*	103.3 ± 1.1*
		AA	5.6	14.4	16.9

Примітки.

ΔV — приріст об'єму лапи щура, %;

AA — антиексудативна активність, %;

* — відхилення показника достовірне щодо даних контрольної патології (p < 0.05);

** — відхилення показника достовірне щодо групи тварин, які отримували препарат порівняння кверцетин (p < 0.05);

n — кількість тварин у групі.

зубої у максимально можливій дозі 6000 мг/кг не призводило до загибелі тварин, змін у їхній поведінці, а також структурних змін та уражень внутрішніх органів та тканин, встановлення середньоletalної дози досліджуваних екстрактів є неможливим. Комплекс проведених досліджень вказує на відсутність токсичної дії екстрактів у введених дозі, що дає можливість віднести їх до V класу токсичності речовин з $LD_{50} > 5000$ мг/кг (практично нетоксичні) [10].

Результати дослідження антиексудативної активності екстрактів трави буквиці перебільшеної та буквиці короткозубої, а також препаратів порівняння наведені у Табл. 2 та на Рис. 1.

Отже, можна зробити висновок про те, що досліджувані екстракти б. перебільшеної і б. короткозубої здатні впливати на ексудативну фазу запалення та не поступаються за своєю активністю референс-препарату рослинного походження кверцетину. Через 1 год, 3 год та 5 год після початку експерименту найвищу антиексудативну активність проявляв водний екстракт трави б. перебільшеної (8.4 %, 25.3 % і 26.2 % відповідно), а найнижчу — водно-спиртовий екстракт трави б. короткозубої (2.8 %, 14.4 % та 16.1 % відповідно).

Висновки

1. Результати проведених досліджень з вивчення гострої токсичності сухих водних та водно-спиртових екстрактів трави буквиці перебільшеної та буквиці короткозубої вказують на те, що у разі їх внутрішньошлункового введення у дозі 6000 мг/кг токсична дія на організм тварин відсутня та не призводить до загибелі останніх, до структурних змін та уражень внутрішніх органів та тканин, а також змін у поведінці тварин. Це дозволяє віднести досліджувані екстракти до V класу токсичності речовин з $LD_{50} > 5000$ мг/кг (практично нетоксичні).

2. Отримані результати вивчення антиексудативної активності сухих водних та водно-спиртових екстрактів трави б. перебільшеної та б. короткозубої вказують на те, що екстракти проявляють антиексудативну активність та не поступаються препарату порівняння рослинного походження — кверцетину, але дещо поступаються синтетичному нестероїдному протизапальному засобу — диклофенаку натрію. Через 1 год, 3 год та 5 год після початку експерименту найвищу антиексудативну активність проявляв водний екстракт трави б. перебільшеної (8.4 %, 25.3 % та 26.2 % відповідно), а найнижчу — водно-спиртовий екстракт трави б. короткозубої (2.8 %, 14.4 % та 16.1 % відповідно).

3. Найбільш перспективним для подальших фармакологічних досліджень є сухий екстракт трави б. перебільшеної (екстрагент — вода очищена).

ЛІТЕРАТУРА

1. Флора УРСР / Під ред. члена АН УРСР Д.К. Зерова. — К.: В-во Академії наук УРСР, 1960. — Т. IX. — С. 184-194.
2. Энциклопедия практической фитотерапии (Практическое применение 4260 рецептов лекарственных растений) / [Гоменюк Г.А., Даниленко В.С., Гоменюк И.Г., Гоменюк Т.Г.]. — К.: ДСГ Лтд, 2006. — Книга 1. — 496 с.
3. Грицик А.Р. Аналіз складу зборів лікарських рослин, що вміщують буквицю лікарську / А.Р. Грицик, І.А. Сас // Вода і здоров'я людини (До 150-річчя з дня народження В.І. Вернадського): матер. міжнар. міждисциплінарної наук.-практ. конф., сан. «Квітка полонини», 19-20 квіт. 2013 р., Ужгород. — С. 173-175.
4. Грицик А.Р. Дослідження органічних кислот видів роду Сосна та Буквиця / А.Р. Грицик, І.А. Сас, Т.П. Мандзій // Український вісник психоневрології. — 2013. — Т. 21, вип. 2 (75), додаток. — С. 87-89.
5. Study of Amino Acid Composition of *Betonica* L., *Sanicula* L., and *Astrantia* L. Genera Species / L.M. Grytsyk, A.R. Grytsyk, I.A. Sas [et al.] // The Pharma Innovation Journal. — 2016. — № 5 (7). — Р. 46-48.
6. Грицик А.Р. Кількісне визначення окислювальних поліфенолів у траві та водних екстрактах видів роду Буквиця (*Betonica* L.) / А.Р. Грицик, І.А. Сас // Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії: матер. I Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., 7-8 листопада 2014 р. — Харків: Вид-во НФаУ, 2014. — С. 54-55.
7. Кононенко А.В. Дослідження антиексудативної активності екстракту листя горобини звичайної на моделях зимозанового та карагенінового набряків / А.В. Кононенко, С.М. Дрогвоз, К.Г. Щокіна // Український біофармацевтичний журнал. — 2012. — № 3 (20). — С. 39-43.
8. Мохаммад Махмуд Ассаф. Експериментальне вивчення антиексудативної активності екстрактів листя та кореня лопуха / Мохаммад Махмуд Ассаф, К.Г. Щокіна, С.М. Дрогвоз // Клінічна фармація. — 2011. — Т. 15, № 2. — С. 22-24.
9. Lalitha P. Acute toxicity study of extracts of *Eichhornia crassipes* (Mart.) solms / P. Lalitha, Shubashini. K. Sripathi, P. Jayanthi // Asian J. Pharm. Clin. Res. — 2012. — Vol. 5, Issue 4. — Р. 59-61.
10. Доклінічні дослідження лікарських засобів: [методичні рекомендації] / Під ред. О.В. Стефанова. — К.: Авіцена, 2001. — 528 с.
11. Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению фармакологических веществ, предлагаемых в качестве нестероидных противовоспалительных средств (издание официальное) / [Дрогвоз С.М., Мохорт Н.А., Зупанец І.А., Клебанов Б.М.]. — К.: ФК МЗ України, 1994. — 40 с.
12. Дослідження гострої токсичності та протизапальної активності екстрактів трави деяких видів роду *Salvia* L. / О.М. Семенченко, О.О. Цуркан, О.А. Корабльова [та ін.] // Фармацевтичний журнал. — 2013. — № 6. — С. 84-87.
13. Протизапальна активність експериментальних комплексів, вилучених з трави чебрецю / І.Ф. Бєленічев, Н.Р. Батура, А.Я. Толоч [та ін.] // Вісник Запорізького державного університету. — 1999. — № 1. — С. 157-160.
14. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. — Council of Europe, Strasbourg, 1986. — 53 p.
15. Закон України «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 15.12.2009 р.

16. Біоетична експертиза доклінічних та інших наукових досліджень, що виконуються на тваринах: [методичні рекомендації] / О.Г. Резніков, А.І. Соловйов, Н.В. Добре-ля, О.В. Стефанов. — К., 2006. — 28 с.

УДК 615.322 + 582.929.4

Резюме

Грицик А. Р., Сас І. А.

Ивано-Франковский национальный медицинский университет

Острая токсичность и антиэкссудативная активность экстрактов травы буквицы преувеличенной (*Betonica peraucta* Klok.) и буквицы короткозубой (*Betonica brachydonta* Klok.)

При исследовании возможной фармакологической активности будущих лекарственных средств одно из ключевых мест занимает изучение комплекса их токсикометрических параметров, характеризующих степень их токсичности и безопасности. В статье представлены результаты изучения острой токсичности и антиэкссудативной активности экстрактов травы буквицы преувеличенной и буквицы короткозубой. Установлено, что исследуемые экстракты можно отнести к V классу токсичности по классификации К. К. Сидорова, то есть они практически нетоксичны. На модели карагенинового отека лапы крысы экспериментально доказано, что исследуемые экстракты б. преувеличенной и б. короткозубой в дозе 100 мг/кг массы крысы способны влиять на экссудативную фазу воспаления и не уступают по своей активности референс-препарату растительного происхождения кверцетину. Самую высокую антиэкссудативную активность проявлял сухой экстракт травы б. преувеличенной (экстрагент — вода очищенная).

Ключевые слова: сухой экстракт, буквица преувеличенная, буквица короткозубая, острая токсичность, антиэкссудативная активность.

UDC 615.322 + 582.929.4

Summary

Грцук А. Р., Сас І. А.

Ivano-Frankivsk National Medical University

Acute toxicity and anti-exudative activity of herb extracts of *Betonica peraucta* Klok. and *Betonica brachydonta* Klok.

While researching possible physiological activity of the future medicines one of the key places belongs to the study of

their toxicometric parameters which characterize the degree of their toxicity and safety. Thus, the aim of this research was to study the acute toxicity and anti-exudative activity of dry aqueous and hydroalcoholic extracts of *Betonica peraucta* Klok. and *Betonica brachydonta* Klok. herb.

A method of preclinical study of drugs harmfulness was used to determine the acute toxicity. It was determined that gastrointestinal administration to the mice of the researched extracts at a dose of 6000 mg/kg does not lead to the death of animals or changes of their behavior, as well as structural changes and lesions of their internal organs and tissues. This indicates the absence of toxic effects of extracts and makes it possible to classify them as practically non-toxic substances with LD₅₀ > 5000 mg/kg.

Investigation of anti-exudative activity of dry extracts was carried out on the model of acute aseptic inflammation. The effectiveness of action of the studied extracts was determined for their ability to suppress the development of edema of the rats paws in dynamics compared with the animals of control group and the effect of reference drugs.

It was experimentally proved that the researched extracts in the dose of 100 mg/kg are able to effect the exudative phase of inflammation and are not less active than the reference drug of plant origin Quercetin. In 1, 3 and 5 hours after the beginning of experiment the highest anti-exudative activity was shown by the aqueous extract of *Betonica peraucta* Klok. herb (8.4 %, 25.3 % and 26.2 % respectively), and the lowest — hydroalcoholic extract of *Betonica brachydonta* Klok. herb (2.8 %, 14.4 % and 16.1 % respectively).

The most promising for further pharmacological studies is the aqueous dry extract of *Betonica peraucta* Klok. herb.

Keywords: dry extract, *Betonica peraucta* Klok., *Betonica brachydonta* Klok., acute toxicity, anti-exudative activity.

Грицик Андрій Романович. Завідувач кафедри фармації Івано-Франківського національного медичного університету, професор (2011), д. фарм. н. (2008).

Сас Ірина Анатоліївна. Асистент кафедри фармації Івано-Франківського національного медичного університету.

Мікробіологічні дослідження

УДК 615.012/014.45:616-073.27

Гудзь Н. І., Ділай Н. В., Коритнюк Р. С.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

ПАТ «Галичфарм», корпорація «Артеріум»

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика

Визначення стерильності лабораторних серій розчинів для перитонеального діалізу

Обґрунтовано методику випробування на стерильність лабораторних серій розчинів для перитонеального діалізу (ПД). Методика передбачає проведення контролю методом мембранної фільтрації з використанням систем закритого типу «Стеритест», кількість зразка від одного контейнера відповідає вимогам ДФУ 2.0, 2.6.1, кількість контейнерів, яку використовують для проведення випробування, становить 20 % від кількості контейнерів у лабораторній серії. Експериментально підтверджено придатність методики випробування для кожної з лабораторних серій. Кількість зразка на дві мембрани для одного тест-мікроорганізму становила 100 мл для перевірки придатності методики і відповідно 100 мл на дві мембрани для визначення стерильності. Результати випробувань показали, що всі лабораторні серії розчинів для ПД, незалежно від складу розчину і значення його рН, були стерильними, що свідчить про те, що обраний технологічний процес та умови стерилізації здатні забезпечити належну якість лікарського засобу за показником «Стерильність».

Ключові слова: розчини для перитонеального діалізу, стерильність, лабораторні серії, технологічний процес.

Відповідно до вимог Державної Фармакопеї України (ДФУ) 2-го видання до категорії стерильних лікарських засобів (ЛЗ) належать ЛЗ для парентерального застосування (ін'єкційні та інфузійні ЛЗ, порошки для ін'єкційних або інфузійних ЛЗ, гелі для ін'єкцій, імплантати тощо) та інші лікарські форми, наприклад уретральні палички [1]. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.7:2013 до категорії стерильних препаратів відносить також розчини для гемофільтрації, гемодіалізації та перитонеального діалізу (ПД) [2].

Перитонеальний діаліз — один з різновидів замісної ниркової терапії, який передбачає інтраперитонеальне введення розчинів у великих об'ємах протягом доби (від 8 до 40 л залежно від різновиду ПД) [3]. Виробництво цих розчинів, як і ЛЗ для парентерального застосування, підпорядковується тим самим стандартам. До виробництва стерильної продукції висувають особливі вимоги, щоб звести до мінімуму ризик контамінації мікроорганізмами, частинками і пірогенами для забезпечення якості цієї категорії ЛЗ за показниками «Стерильність», «Пірогени» або «Бактеріальні ендотоксини» і «Механічні включення». Стерильні ЛЗ виготовляють з використанням матеріалів і методів, що забезпечують їх стерильність та апірогенність. Правильний підхід до стерилізації має гарантувати рівновагу між летальністю мікроорганізмів і збереженням якості фармацевтичного продукту [4–7].

Під час розробки складу й технологічного процесу лікарських засобів використовуються лабораторні серії. Їх обсяг становить 1/100 —

1/1000 від прогнозованого обсягу промислової серії. Лабораторні серії мають багатоцільове призначення, зокрема, вони використовуються для моделювання технологічного процесу, ідентифікації потенційних ризиків, визначення критичних функціональних характеристик ЛЗ, розробки методик контролю якості, технологічної документації для дослідно-промислових і промислових серій, внесення змін до технологічного процесу тощо [8, 9]. Одним з важливих показників якості розчинів для ПД є стерильність. Тому під час розробки технологічного процесу виробництва розчинів для ПД необхідно довести, що обраний технологічний процес та умови стерилізації здатні забезпечити належну якість лікарського засобу за показником «Стерильність».

Випробування на стерильність проводять відповідно до вимог статті 2.6.1 ДФУ 2.0 методом мембранної фільтрації або методом прямого висівання. Кількість лікарського засобу для висівання на кожне живильне середовище має відповідати Табл. 2.6.1-2 (ДФУ 2.0, 2.6.1), а мінімальна кількість контейнерів для аналізу — Табл. 2.6.1-3 (ДФУ 2.0, 2.6.1). Відповідно до вимог ДФУ 2.0 необхідно довести, що за умов випробування на стерильність лікарський засіб або не має антимікробної активності, або його антимікробна активність повністю нейтралізована. Для цього проводять перевірку придатності методики згідно з вимогами ДФУ 2.0 з використанням зазначених у статті 2.6.1 мікроорганізмів.

Отже, для отримання достовірних результатів контролю стерильності необхідно розробити методику випробування (тобто вибрати та обґрунтувати метод випробування (мембранна фільтрація або пряме висівання), кількість зразків для аналізу, детально описати процедуру випробування) та довести її придатність відповідно до вимог ДФУ 2.0.

Метою дослідження були вибір, обґрунтування та перевірка придатності методики визначення стерильності лабораторних серій розчинів для ПД та контроль стерильності лабораторних серій для підтвердження правильності обраного підходу до стерилізації під час розробки технологічного процесу виробництва.

Матеріали і методи

Використано бібліосемантичний (вивчення даних літературних джерел з теоретичних питань), біологічний, статистичний, порівняльний та узагальнюючий методи дослідження.

Об'єкти дослідження

Лабораторні серії розчинів для ПД. Склад випробовуваних розчинів для ПД наведений у Табл. 1.

Усі зразки стерилізувалися протягом 15 хв за температури 121 °С.

Серії 20415 з рН 5.72 і 20415 з рН 5.42 стерилізували разом в однакових умовах. Аналогічно проводили стерилізацію серій 10415 з рН 5.73 і 10415 з рН 5.44, а також серій 30415 з рН 5.73 і 30415 з рН 5.41.

Результати

Відповідно до вимог ДФУ 2.0 для контролю стерильності в усіх випадках необхідно використовувати метод мембранної фільтрації, коли природа лікарського засобу це дозволяє. У зв'язку з цим для контролю стерильності лабораторних серій було обрано метод мембранної фільтрації. Для випробування стерильності використовували фільтраційні системи

закритого типу «Стеритест», номер за каталогом ТЗНААВ 210.

Кількість лікарського засобу для висівання на кожне живильне середовище має відповідати Табл. 2.6.1-2 (ДФУ 2.0, 2.6.1), а мінімальна кількість контейнерів для аналізу — Табл. 2.6.1-3 (ДФУ 2.0, 2.6.1). Кількість зразка для випробування залежить від кількості контейнерів у серії та кількості лікарського засобу в одному контейнері. Відповідно до вимог ДФУ для випробування на стерильність необхідно 10 % контейнерів від серії, але не менше 4; кількість зразка для висівання на кожне живильне середовище для контейнерів, що містять більше 100 мл, має становити 10 % від вмісту контейнера, але не менше 20 мл [1].

Обсяг лабораторної серії становив 5 контейнерів, об'єм вмісту контейнера — 500 мл. Відповідно до вимог ДФУ 2.0 кількість зразка, необхідна для висівання на кожне живильне середовище, має бути 50 мл; отже, для висівання на 2 живильних середовища необхідно 100 мл. Зважаючи на невеликий обсяг лабораторної серії, вимоги ДФУ щодо необхідної для контролю стерильності кількості контейнерів від кожної серії не можуть бути виконані, тому для контролю стерильності використовували по 1 контейнеру від кожної серії, що становить 20 % від кількості контейнерів у серії.

Отже, з огляду на вимоги ДФУ 2.0 та обмеження, пов'язані з малою кількістю контейнерів у лабораторній серії, для контролю стерильності було запропоновано таку методику: 100 мл вмісту контейнера пропускають крізь 2 мембранних фільтри каністр «Стеритест» ТЗНААВ 210, після закінчення фільтрації в одну каністру вносять 100 мл тіогліколевого середовища, в іншу — 100 мл соєво-казеїнового бульйону. Методика не передбачає процедури відмивання мембранних фільтрів у зв'язку з відсутністю в складі зразків речовин, що можуть чинити виразну антимікробну дію.

Таблиця 1

Склад досліджуваних розчинів для ПД

Номер зразка	Номер лабораторної серії	рН*	Концентрація іонів, ммоль/л					Концентрація глюкози моногідрату, г/л
			Na ⁺	Ca ²⁺	Mg ²⁺	Cl ⁻	лактат	
1	20415	5.72	132	1.25	0.25	100	35	25.0
2	20415	5.42	132	1.25	0.25	100	35	25.0
3	10415	5.73	132	1.25	0.25	100	35	15.0
4	10415	5.44	132	1.25	0.25	100	35	15.0
5	30415	5.73	132	1.25	0.25	100	35	42.5
6	30415	5.41	132	1.25	0.25	100	35	42.5

* рН зразка до стерилізації.

Перевірку придатності методики проводили для кожної лабораторної серії (що відрізнялися за складом та значенням рН) відповідно до вимог ДФУ, 2.6.1. Зважаючи на відсутність у методиці стадії відмивання мембранних фільтрів, для перевірки придатності методики використовували модифіковану процедуру.

Дослідження з перевірки придатності методики та контроль стерильності розчинів проводили в асептичних умовах відповідно до вимог ДФУ 2.0. Заходи, що вживалися для попередження мікробного забруднення, не чинили впливу на мікроорганізми, які б могли бути виявлені у зразку в результаті випробування. Умови проведення випробування регулярно контролювалися шляхом аналізу проб, відібраних відповідним чином у робочій зоні, паралельним проведенням негативних контрольних дослідів.

У Табл. 2 наведені живильні середовища, які використовувалися для перевірки придатності методики та визначення стерильності розчинів для ПД.

Ростові властивості живильних середовищ перевіряли згідно з вимогами розділу «Ростові властивості. Випробування для аеробів, анаеробів та грибів» статті 2.6.1 ДФУ 2.0. Для контролю ростових властивостей живильних середовищ та для перевірки придатності методики використовували штами мікроорганізмів, які рекомендуються ДФУ 2.0 відповідно до видів живильних середовищ (Табл. 3).

Для перевірки ростових властивостей живильних середовищ та перевірки придатності методики використовували добові культури тест-штамів бактерій, які вирощували в соєво-казеїновому бульйоні, за винятком штаму тест-мікроорганізму *Clostridium sporogenes* ATCC 19404, який вирощували в тиогліколевому середовищі дводобової культури *Candida albicans* ATCC 10231 та семидобової культури *Aspergillus brasiliensis* ATCC 16404, яку вирощували на Сабуро-декстрозному агарі. Підготовка інокуляту проводилася згідно з внутрішньою процедурою «Порядок приготування інокуляту тест-штамів мікроорганізмів». Для приготування інокуляту тест-культур використовували буферний розчин з рН 7.0. Визначення кількості мікроорганізмів у 1 мл інокуляту проводили методом висівання інокуляту на чашки Петрі з відповідним густим живильним середовищем — соєво-казеїновим агаром для вирощування бактерій, Сабуро-декстрозним агаром для вирощування грибів та колумбія агаром, що містить 5 % еритроцитів барана, для вирощування *Clostridium sporogenes*. Результати цих висівань представлені в Табл. 4.

Перевірка придатності методики випробування на стерильність розчинів для ПД

Підготовка зразка. У дослідженні використовували окремі порції досліджуваних зразків

Таблиця 2

Розчини та живильні середовища, які використовувалися в експерименті

Ч. ч.	Назва розчину/середовища	Фірма-виробник
1	Буферний розчин з натрію хлоридом та пептоном рН 7.0	власного виробництва
2	Розчин натрію хлориду 0.9%	власного виробництва
3	Тиогліколеве середовище	Scharlau
4	Соево-казеїновий бульйон	Scharlau
5	Соево-казеїновий агар	Scharlau
6	Сабуро-декстрозний агар	Scharlau
7	Кров'яний агар	Scharlau

Таблиця 3

Штами тест-мікроорганізмів із зазначенням живильного середовища, які використовувалися у дослідженні

Тест-мікроорганізми	Тиогліколеве середовище	Соево-казеїновий бульйон (СКБ)
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	+	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	+	
<i>Clostridium sporogenes</i> ATCC 19404	+	
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231		+
<i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 16404		+
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633		+

Таблиця 4

Визначення вмісту мікроорганізмів у 1.0 мл інокуляту

Досліджуваний об'єкт	Тест-штами мікроорганізмів					
	Соево-казеїновий агар			Колумбія агар з 5 % еритроцитів крові барана	Сабуро-декстрозний агар	
	<i>S. aureus</i> ATCC 6538	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027	<i>C. sporogenes</i> ATCC 19404	<i>C. albicans</i> ATCC 10231	<i>A. brasiliensis</i> ATCC 16404
Позитивний контрольний дослід	61/57	43/45	55/53	73/70	49/53	39/41
RSD, %	4.79	3.21	2.62	2.79	5.55	3.54
Негативний контрольний дослід (контроль стерильності густих середовищ)	< 1/< 1			< 1/< 1	< 1/< 1	

Таблиця 5

Результати негативних контрольних дослідів

Об'єкт контролю	Живильне середовище	Результати													
		Доби інкубації													
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Стерильність живильних середовищ	Тіогліколеве	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	СКБ	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Стерильність ножиць	Тіогліколеве	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	СКБ	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Стерильність розчину натрію хлориду 9 г/л	Тіогліколеве	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	СКБ	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Повітря робочої зони	СКА	< 1/ < 1	< 1/ < 1	< 1/ < 1	< 1/ < 1	< 1/ < 1	—	—	ТАМС						< 1
	СДА	< 1/ < 1	< 1/ < 1	< 1/ < 1	< 1/ < 1	< 1/ < 1	< 1/ < 1	< 1/ < 1	ТУМС						< 1
Контроль рукавиць	права	СКА 5 г/л полісорбату-80	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	Загальне число аеробних мікроорганізмів						< 1	
	ліва	0.7 г/л лецитину	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	Загальне число аеробних мікроорганізмів						< 1	
Одяг оператора	Передня частина головного убору	СКА	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	Загальне число аеробних мікроорганізмів						< 1	
	Тильний бік передпліччя правої руки		< 1	< 1	< 1	< 1	< 1								
	Тильний бік передпліччя лівої руки		< 1	< 1	< 1	< 1	< 1								
	Передня верхня частина тулуба		< 1	< 1	< 1	< 1	< 1								

Примітки.

СКБ — соєво-казеїновий бульйон;

СКА — соєво-казеїновий агар;

СДА — Сабуро-декстрозний агар.

для кожного з тест-мікроорганізмів. По 100 мл кожного розчину для ПД поміщали у стерильний флакон (зразки 1а – 1е для кожного розчину, зазначеного в Табл. 1) та вносили по 2 мл інокуляту бактерій (приблизно 100 КУО/мл) відповідних тест-мікроорганізмів (1а — *S. aureus* ATCC 6538, 1б — *P. aeruginosa* ATCC 9027, 1г — *C. albicans* ATCC 10231, 1д — *A. brasiliensis* ATCC 16404, 1е — *B. subtilis* ATCC 6633). Суміші ретельно перемішували та інкубували протягом 30 хв. У зразок 1в вносили 2 мл інокуляту *C. sporogenes* у СКБ безпосередньо перед випробуванням. Аналогічні процедури проводили щодо усіх зразків розчинів для ПД (зразки 1 – 6).

Дослідження проводили методом мембранної фільтрації з використанням системи «Стеритест» та контейнерів-каністр ТЗНААВ 210. Інокульовані зразки пропускали крізь 2 мембранних фільтри каністр «Стеритест» за швидкості насосу 75 мл/хв. Кількість зразка на дві мембрани для одного тест-мікроорганізму становила 100 мл. Каністри, інокульовані такими тест-мікроорганізмами, як *S. aureus* ATCC 6538, *P. aeruginosa* ATCC 9027, *C. sporogenes* ATCC 19404, заповнювали живильним тіогліколевим середовищем, по 100 мл, за швидкості наповнення 50 мл/хв. Соево-казеїновим бульйоном заповнювали каністри, інокульовані *C. albicans* ATCC 10231, *A. brasiliensis* ATCC 16404, *B. subtilis* ATCC 6633. Інкубацію висівань проводили відповідно до вимог ДФУ 2.0: тіогліколеве середовище — за температури (33 ± 1) °С, соєво-казеїновий бульйон — за температури (23 ± 1) °С не більше 5 діб.

Для позитивного контрольного дослідження проводили всі описані вище процедури, за винятком використання 0.9% розчину натрію хлориду замість зразків розчинів для ПД. Інкубацію

висівань проводили одночасно з висіваннями досліджуваних зразків.

Придатність методики оцінювали шляхом візуального порівняння інтенсивності росту штабів тест-мікроорганізмів у присутності випробовуваних зразків з інтенсивністю росту в позитивному контролі. Вважали, що відсутність антимікробної дії препарату підтверджена, якщо інтенсивність та характер росту мікроорганізмів у присутності та за відсутності досліджуваного препарату були однаковими.

Правильність проведення експерименту підтверджували за результатами підрахунку кількості колоній відповідного штаму тест-мікроорганізму, які вирости на густому живильному середовищі (контроль кількості КУО у 1.0 мл інокуляту, який вносився у зразки), та за відсутності мікробного росту в негативних контролях.

Контроль стерильності лабораторних серій проводили відповідно до методики, наведеної вище. Інкубацію висівань, облік та інтерпретацію результатів здійснювали відповідно до вимог ДФУ 2.0, 2.6.1.

Результати випробування вважали вірогідними за умови підтвердження придатності методики, задовільних результатів контролю ростових властивостей живильних середовищ та відсутності росту мікроорганізмів у негативних контрольних дослідах.

У дослідженнях проводили такі *негативні контрольні дослідження*: перевірка асептичності умов випробування (контроль стерильності живильних середовищ), контроль повітря робочої зони, одягу персоналу, який проводив дослідження, та допоміжних матеріалів, які використовувалися в дослідженні. Для визначення стерильності живильних середовищ їх порції

Таблиця 7

Результати випробування на стерильність лабораторних серій розчинів для ПД

Об'єкт випробування	Живильне середовище	Наявність росту мікроорганізмів													
		Доби інкубації													
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Зразок 1	Тіогліколеве	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	СКБ	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Зразок 2	Тіогліколеве	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	СКБ	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Зразок 3	Тіогліколеве	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	СКБ	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Зразок 4	Тіогліколеве	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	СКБ	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Зразок 5	Тіогліколеве	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	СКБ	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Зразок 6	Тіогліколеве	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	СКБ	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Таблиця 6

Результати перевірки придатності методики випробування стерильності розчинів для ПА

Живильне середовище	Випробуваний зразок	Тест-штам	Характер та інтенсивність росту порівнюючи з контролем					
			зразок 1	зразок 2	зразок 3	зразок 4	зразок 5	зразок 6
Тіогліколове	Зразки 1-6	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	Ріст у вигляді стріла + + + / + + +	Ріст у вигляді стріла + + + / + + +	Ріст у вигляді стріла + + + / + + +	Ріст у вигляді стріла + + + / + + +	Ріст у вигляді стріла + + + / + + +	Ріст у вигляді стріла + + + / + + +
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	Опалесцентна плівка на поверхні + + + / + + +	Опалесцентна плівка на поверхні + + + / + + +	Опалесцентна плівка на поверхні + + + / + + +	Опалесцентна плівка на поверхні + + + / + + +	Опалесцентна плівка на поверхні + + + / + + +	Опалесцентна плівка на поверхні + + + / + + +
Тіогліколове	0.9% розчин натрію хлориду	<i>Clostridium sporogenes</i> ATCC 19404	Рівномірна муть, газоутворення + + + / + + +	Рівномірна муть, газоутворення + + + / + + +	Рівномірна муть, газоутворення + + + / + + +	Рівномірна муть, газоутворення + + + / + + +	Рівномірна муть, газоутворення + + + / + + +	Рівномірна муть, газоутворення + + + / + + +
		<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	Ріст у вигляді стріла + + + / + + +	Ріст у вигляді стріла + + + / + + +	Ріст у вигляді стріла + + + / + + +	Ріст у вигляді стріла + + + / + + +	Ріст у вигляді стріла + + + / + + +	Ріст у вигляді стріла + + + / + + +
Тіогліколове	Зразки 1-6	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	Опалесцентна плівка на поверхні + + + / + + +	Опалесцентна плівка на поверхні + + + / + + +	Опалесцентна плівка на поверхні + + + / + + +	Опалесцентна плівка на поверхні + + + / + + +	Опалесцентна плівка на поверхні + + + / + + +	Опалесцентна плівка на поверхні + + + / + + +
		<i>Clostridium sporogenes</i> ATCC 19404	Рівномірна муть, газоутворення + + + / + + +	Рівномірна муть, газоутворення + + + / + + +	Рівномірна муть, газоутворення + + + / + + +	Рівномірна муть, газоутворення + + + / + + +	Рівномірна муть, газоутворення + + + / + + +	Рівномірна муть, газоутворення + + + / + + +
СКБ із лікарським засобом	Зразки 1-6	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	Білий осад + + + / + + +	Білий осад + + + / + + +	Білий осад + + + / + + +	Білий осад + + + / + + +	Білий осад + + + / + + +	Білий осад + + + / + + +
		<i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 16404	Прозорі пухнасті кульки + + + / + + +	Прозорі пухнасті кульки + + + / + + +	Прозорі пухнасті кульки + + + / + + +	Прозорі пухнасті кульки + + + / + + +	Прозорі пухнасті кульки + + + / + + +	Прозорі пухнасті кульки + + + / + + +
СКБ із лікарським засобом	Зразки 1-6	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	Спочатку каламутність, у разі утворення плівки середовище просвітлюється + + + / + + +	Спочатку каламутність, у разі утворення плівки середовище просвітлюється + + + / + + +	Спочатку каламутність, у разі утворення плівки середовище просвітлюється + + + / + + +	Спочатку каламутність, у разі утворення плівки середовище просвітлюється + + + / + + +	Спочатку каламутність, у разі утворення плівки середовище просвітлюється + + + / + + +	Спочатку каламутність, у разі утворення плівки середовище просвітлюється + + + / + + +
		<i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 16404	Прозорі пухнасті кульки + + + / + + +	Прозорі пухнасті кульки + + + / + + +	Прозорі пухнасті кульки + + + / + + +	Прозорі пухнасті кульки + + + / + + +	Прозорі пухнасті кульки + + + / + + +	Прозорі пухнасті кульки + + + / + + +

Таблиця 6 (продовження)

СКБ	0.9% розчин натрію хлориду	<i>Candida albicans</i> АТСС 10231	Білий осад +/+/+/+	Білий осад +/+/+/+	Білий осад +/+/+/+	Білий осад +/+/+/+	Білий осад +/+/+/+	Білий осад +/+/+/+
		<i>Aspergillus brasiliensis</i> АТСС 16404	Прозорі пухнасті кульки +/+/+/+	Прозорі пухнасті кульки +/+/+/+	Прозорі пухнасті кульки +/+/+/+	Прозорі пухнасті кульки +/+/+/+	Прозорі пухнасті кульки +/+/+/+	Прозорі пухнасті кульки +/+/+/+
		<i>Vacillus subtilis</i> АТСС 6633	Спочатку каламутність, у разі утворення плівки середовище просвітлюється +/+/+/+	Спочатку каламутність, у разі утворення плівки середовище просвітлюється +/+/+/+	Спочатку каламутність, у разі утворення плівки середовище просвітлюється +/+/+/+	Спочатку каламутність, у разі утворення плівки середовище просвітлюється +/+/+/+	Спочатку каламутність, у разі утворення плівки середовище просвітлюється +/+/+/+	Спочатку каламутність, у разі утворення плівки середовище просвітлюється +/+/+/+

Примітка.

+/+/+ — інтенсивність та характер росту в досліді аналогічні контролю;

інкубували одночасно з висіваннями досліджуваних зразків протягом 14 діб.

Контроль повітря робочої зони проводили протягом усього дослідження седиментаційним методом за допомогою відкритих чашок Петрі з двома середовищами — соєво-казеїновим агаром (СКА) і Сабуро-декстрозним агаром (СДА). Чашки з СКА інкубувати за $(33 \pm 1)^\circ\text{C}$ протягом 5 діб, а чашки з СДА — за $(23 \pm 1)^\circ\text{C}$ протягом 7 діб. Контроль одягу персоналу (передня частина головного убору, тильна частина передпліччя правої і лівої рук та передня верхня частина тулуба) проводили методом відбитків на контактні чашки з СКА. Інкубацію проводили за температури $(23 \pm 1)^\circ\text{C}$ протягом 3 діб, далі за температури $(33 \pm 1)^\circ\text{C}$ протягом 2 діб. Контроль стерильності ножиць проводили шляхом їх занурення в тіогліколеве та соєво-казеїнове живильні середовища. Інкубацію середовищ проводили одночасно з висіванням досліджуваних зразків протягом 14 діб.

Результати негативних контрольних дослідів (Табл. 5) показали, що всі дослідження були проведені в асептичних умовах, живильні середовища та використані матеріали були стерильними.

Вміст КУО в 1 мл інокуляту наведений у Табл. 4. Результати з контролю ростових властивостей живильних середовищ та перевірки придатності методики можна вважати дійсними, тому що під час проведення випробувань кількість клітин мікроорганізмів знаходилась у межах 10-100 КУО на весь об'єм середовища, а ріст мікроорганізмів у негативних контрольних дослідах був відсутній.

Використані для досліджень тіогліколеве середовище та соєво-казеїновий бульйон за ростовими властивостями відповідали вимогам ДФУ 2.0.

У Табл. 6 наведені результати перевірки придатності обраної методики випробування на стерильність розчинів для ПД. Для всіх шести випробовуваних лабораторних серій швидкість та інтенсивність росту рекомендованих ДФУ 2.0 тест-мікроорганізмів у присутності та за відсутності випробовуваних зразків не відрізнялася, що свідчить про відсутність інгібуючої дії зразків на мікроорганізми в умовах випробування та про можливість використання обраної методики для контролю стерильності лабораторних серій розчинів для ПД.

Контроль стерильності лабораторних серій розчинів для ПД проводили відповідно до розробленої методики, придатність якої було доведено для всіх лабораторних серій, що відрізнялися за складом та значенням рН. Результати

контролю, що наведені в Табл. 7, свідчать про стерильність досліджених зразків усіх виготовлених лабораторних серій розчинів для ПД.

Висновки

Обґрунтовано методику випробування на стерильність лабораторних серій розчинів для ПД. Методика передбачає проведення контролю методом мембранної фільтрації з використанням систем закритого типу «Стеритест», кількість зразка від одного контейнера відповідає вимогам ДФУ 2.0, 2.6.1, кількість контейнерів від серії, яку використовують для проведення випробування, становить 20 % від кількості контейнерів у лабораторній серії. Експериментально підтверджено придатність методики випробування для кожної з лабораторних серій. Результати випробувань показали, що всі лабораторні серії розчинів для ПД, незалежно від складу розчину і значення його рН, були стерильними, що свідчить про те, що обраний технологічний процес та умови стерилізації здатні забезпечити належну якість лікарського засобу за показником «Стерильність».

Співавтор Наталія Гудзь вдячна Міжнародному Вишеградському фонду (контракт № 51700107) за надання стипендії для проведення досліджень, пов'язаних з розчинами для діалітичної терапії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. — Т. 1. — 1128 с.
2. Лікарські засоби. Якість води для застосування у фармації: Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.7:2013. — Вид. офіц. Київ: МОЗ України, 2013. — 32 с.
3. Корецька А.М., Гудзь Н.І. Клініко-фармацевтичні аспекти діалітичної терапії // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. — 2014. — № 1-2 (22-23). — С. 43-47.
4. Лікарські засоби. Належна виробнича практика: Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016 // М. Ляпунов, О. Безугла, Н. Тахтаулова та ін. — Вид. офіц. — Київ: МОЗ України, 2016. — 336 с.
5. Ділай Н.В. Оптимізація виробництва та контролю якості стерильних лікарських засобів за вмістом бактерійних ендотоксинів: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук. — Львів, 2016. — 23 с.
6. Сохранение баланса при производстве стерильной продукции // Фармацевтическая отрасль. — 2016. — № 3 (56). — С. 28-35.
7. Hanrahan C.T. The challenges of heat sterilization of peritoneal dialysis solutions: is there an alternative? [Electronic source] / C.T. Hanrahan, R. Himmele, J.A. Diaz-Buxo // Adv. Perit. Dial. — 2012. — Vol. 28. — P. 126-130.
8. Гудзь Н.И., Коритнюк Р.С. Особенности разработки технологии лабораторных серий глюкозолактатных растворов для перитонеального диализа // Рецепт. — 2016. — № 1. — С. 14-25.
9. Гудзь Н.И., Коритнюк Р.С. Аспекты идентификации рисков в технологическом процессе глюкозосодержащих перитонеальных диализных растворов // Вестник Витебского

государственного медицинского университета. — 2016. — Т. 15, № 3. — С. 101-110.

УДК 615.012/.014.45:616-073.27

Резюме

Гудзь Н. И., Дилай Н. В., Коритнюк Р. С. Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого ПАО «Галичфарм», корпорация «Артериум» Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, Киев

Определение стерильности лабораторных серий растворов для перитонеального диализа

Обоснована методика испытання на стерильність лабораторних серій розчинів для перитонеального диализа (ПД). Методика передбачає проведення контролю методом мембранної фільтрації з використанням систем закритого типу «Стеритест», кількість зразка від одного контейнера відповідає вимогам ДФУ 2.0, 2.6.1, кількість контейнерів для випробування становить 20 % від кількості контейнерів у лабораторній серії. Експериментально підтверджено придатність методики випробування для кожної з лабораторних серій. Кількість зразка на дві мембрани для одного тест-мікроорганізму становила 100 мл для перевірки придатності методики і відповідно 100 мл на дві мембрани для визначення стерильності. Результати випробувань показали, що всі лабораторні серії розчинів для ПД, незалежно від складу розчину і значення його рН, були стерильними, що свідчить про те, що обраний технологічний процес та умови стерилізації здатні забезпечити належну якість лікарського засобу за показником «Стерильність».

Ключевые слова: растворы для перитонеального диализа, стерильность, лабораторные серии, технологический процесс.

Соавтор Наталия Гудзь благодарна Международному Вишеградскому фонду (контракт № 51700107) за предоставление стипендии для проведения исследований, связанных с растворами для диализной терапии.

UDC 615.012/.014.45:616-073.27

Summary

Hudz N. I., Dilay N. V., Korytniuk R. S. Danylo Halytsky Lviv National Medical University JSC «Halychpharm», Corporation «Arterium», Lviv, Ukraine Shupyk National Medical Academy of postgraduate education, Kyiv

Determining the sterility of laboratory batches of peritoneal dialysis solutions

The procedure involves monitoring by membrane filtration method using closed-type «Steritest» systems, the amount of the solution from one container meets the requirements of the State Pharmacopeia of Ukraine 2.0 (SPhU), 2.6.1, the number of containers from a batch used for the testing sterility is 20 % of the number of containers in the laboratory batch. The suitability of the test procedure for each of the laboratory batch was experimentally confirmed. The amount of the solution per two membranes for one test microorganism was 100 mL to test of the suitability of the procedure and, correspondingly, 100 mL for two membranes to determine sterility. The results of testing showed that all the laboratory batches of solutions for PD, regardless of the solution composition and pH value, were sterile. It indicates that the chosen technological process and sterilization conditions are able to ensure the proper quality of the medicinal product in terms of sterility.

Keywords: solutions for peritoneal dialysis, sterility, laboratory batches, production.

Co-author Nataliia Hudz is grateful to the International Visegrad Fund (contract No. 51700107) for providing scholarship for studies related to solutions for dialysis therapy.

Гудзь Наталія Іванівна. Доцент кафедри технології ліків та біофармації Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (2008). К. фарм. н. (2002).

Ділай Надія Володимирівна. Завідувач мікробіологічної лабораторії ПАТ «Галичфарм» корпорації «Артеріум», к. фарм. н. (2016).

Коритнюк Раїса Сергіївна. Професор кафедри фармацевтичної технології ліків та біофармації Національної медичної академії післядипломної освіти (1994). Д. фарм. н. (1992).

Контроль якості лікарських засобів

УДК 615.11:615.456.07

Бобокало С. В., Алмакаєва Л. Г., Доля В. Г.
Національний фармацевтичний університет

Контроль механічних включень у розчині дигідрокверцетину для ін'єкцій

Одним із важливих етапів фармацевтичної розробки лікарського засобу є перехід від лабораторної розробки до масштабного промислового виробництва. Лабораторні зразки, як і промислові, мають пройти перевірку на відповідність вимогам ДФУ.

Представлено лабораторне забезпечення для проведення контролю на механічні включення методом мікроскопії відповідно до вимог ДФУ. Досліджено зразки дигідрокверцетину розчину для ін'єкцій, 20 мг/мл, трьох об'ємів у ампулах. Перед кожним контролем серії методом мікроскопії проводили візуальний контроль. Отримані дані представлені в таблицях. Отже, встановлено, що виготовлені в лабораторних умовах зразки дигідрокверцетину розчину для ін'єкцій відповідають вимогам ДФУ за показником «Механічні включення» як для видимого, так і для невидимого діапазонів.

Ключові слова: контроль, частинки, механічні включення, розчин для ін'єкцій, дигідрокверцетин.

Підвищення вимог до ефективності та безпечності лікарських засобів, що проводиться за участі Всесвітньої організації охорони здоров'я в останні роки, призвело до необхідності розробки більш надійних методів контролю якості фармацевтичної продукції і, особливо, парентеральних лікарських препаратів. До важливих специфічних показників безпечності препаратів для ін'єкцій належить мінімальний допустимий вміст сторонніх механічних включень. Значимість цього показника пов'язана з несприятливим побічним впливом сторонніх частинок на організм хворого. Тому вміст механічних включень є важливим критерієм якості ін'єкційних лікарських препаратів. Одночасно рівень вмісту частинок може розглядатися як критерій правильного вибору складу, розробки технологічних параметрів та організації ведення процесу виробництва. Значне збільшення кількості частинок у препаратах, які вводяться парентерально, вказує на те, що процес виробництва невідповідно організований і недостатньо контролюється [1–3].

Одним із найважливіших етапів фармацевтичної розробки лікарського засобу є перехід від лабораторної розробки до масштабного промислового виробництва. Зразки лабораторних серій мають пройти низку випробувань, і серед них — відповідність вимогам показника «Механічні включення».

Методи контролю вмісту механічних включень у розчинах для ін'єкцій можна розділити на дві групи: виявлення видимих і невидимих неозброєним оком частинок. Прийнято вважати, що до невидимих частинок належать частинки розміром менше 50 мкм [5–7]. За характером способи контролю можна розділити на ті, що руйнують і не руйнують зразки препарату.

Механічні включення (МВ) ін'єкційних та інфузійних лікарських засобів — це сторонні рухомі нерозчинні частинки, за винятком бульбашок газу, випадково присутніх у розчинах [2–4, 8].

Починаючи з 2000 року фармакопеї провідних країн світу поступово гармонізували вимоги до контролю за показником «Механічні включення» препаратів для парентерального застосування.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження були зразки препарату «Дигідрокверцетин, розчин для ін'єкцій, 20 мг/мл», напрацьовані в лабораторних умовах. Для розробки лікарського препарату використовували субстанцію дигідрокверцетину (ДГК) фірми ТОВ «Таксифолія», Росія. Зразки являли собою препарати малого об'єму.

Усього було проконтрольовано 3 серії препарату випуску 2015 р. з терміном придатності 2 роки (Табл. 1).

Необхідно зазначити, що відсутність лікарських засобів у вигляді розчинів на основі ДГК обумовлена властивостями цієї сполуки — низькою розчинністю у воді, нестабільністю у водному середовищі, високою здатністю до окиснення й інших деструктивних процесів під впливом ряду чинників (кисень повітря, підвищена температура, світло тощо). Саме це обумовлює складність отримання якісних, стабільних під час тривалого зберігання розчинів ДГК, що не змінюють при цьому не лише фізико-хімічних, але й фармакологічних властивостей. Тому контроль МВ є важливим етапом фармацевтичної розробки, промислового виробництва та у процесі зберігання.

Аналіз вмісту МВ у ін'єкційних розчинах проводили такими методами:

- візуальний;
- інструментальний мікроскопічний.

Візуальний метод докладно описаний у ДФУ, 2.9.20 [3]. Для проведення візуального контролю поверхня ампул має бути чистою і сухою. Освітлення в зоні контролю — інтенсивністю до 3750 люкс, оскільки розчин препарату забарвлений.

У разі виявлення хоча б однієї частинки МВ ампулу бракували і після закінчення перегляду підраховували кількість браку в серії.

Необхідно зазначити, що візуальний контроль здійснювали щоразу перед проведенням контролю методом мікроскопії.

Метод мікроскопії є найбільш об'єктивним і полягає у фільтрації аналізованого розчину крізь мембранний фільтр із подальшим підрахунком і вимірюванням осілих на ньому частинок під мікроскопом (ДФУ, 2.9.19) [3]. Основною перевагою цього методу є можливість визначення реального лінійного розміру частинок. Відповідно до вимог, аналізовані розчини препаратів необхідно було фільтрувати в «чистих» умовах крізь мембранні фільтри.

Операції розкриття ампул та фільтрацію розчину проводили в ламінарному боксі Polaris-48 (виробництва фірми Angelantoni, Італія), який створює вертикальний ламінарний потік стерильного повітря класу чистоти А [8].

Вміст кожного зразка окремо піддавали фільтрації, для чого використовували фільтраційну установку Millipore з діаметром мембрани 25 мм зі скляною лійкою та мембранні фільтри з нанесеною на поверхні сіткою типу HAWG (розмір пор — 0.45 мкм).

Лійку і предметне скло готували таким способом: мили теплою водою з миючим засобом, потім послідовно обполіскували кілька разів теплою проточною водою, водою очищеною та водою очищеною, попередньо профільтрованою крізь мембрану Millipore типу HAWP (розмір пор — 0.22 мкм).

Мембранні фільтри з нанесеною сіткою перед використанням ретельно промивали струменем води очищеної, профільтрованої крізь мембрану типу HAWP, і поміщали на фільтротримач.

Вміст досліджуваних зразків після збовтування переливали в лійку й фільтрували за допомогою слабого вакууму. Наприкінці фільтрації промивали внутрішні стінки лійки порцією профільтрованої води очищеної, знімали лійку, видаляли мембрану і поміщали її на попередньо підготовлене чисте предметне скло з нанесеним на його поверхню тонким шаром силіконової емульсії КЭ-10-16 для надійного фіксування мембрани. Предметне скло з мембраною поміщали в стерильну чашку Петрі для підсушування мембрани.

Для контролю мембран використовували бінокулярний мікроскоп OPTON із загальним збільшенням у 118 разів (окуляр-мікромір 15×, об'єктив 6.3×, бінокуляр 1.25×). Освітлювач встановлювали збоку таким чином, щоб промінь світла падав на поверхню мембрани під кутом 10 – 20°. Підрахунок частинок і визначення їх розмірів проводили на всій поверхні мембран, переміщаючи їх праворуч і вниз під об'єктивом мікроскопа. Як розмір фіксували максимальний лінійний діаметр частинок або довжину волокон. Реєстрацію частинок проводили за такими розмірними діапазонами: ≥ 10 мкм та ≥ 25 мкм.

Щоразу перед початком досліджень проводили «холостий» тест для контролю операцій підготовки мембран, лійки і води очищеної. Для цього на фільтротримач поміщали підготовле-

Таблиця 1

Перелік досліджених препаратів парентерального застосування

Назва	№ серії	Кількість зразків	Об'єм наповнення	Пакування
Препарати малого об'єму				
ДГК розчин для ін'єкцій, 20 мг/мл	I	125	5 мл	ампули
ДГК розчин для ін'єкцій, 20 мг/мл	II	125	10 мл	ампули
ДГК розчин для ін'єкцій, 20 мг/мл	III	125	2 мл	ампули

ну мембрану, установлювали ліжку і наливали в ліжку близько 25 мл профільтрованої води очищеної. Після фільтрації води переглядали мембрану під мікроскопом. Умови проведення аналізу вважали задовільними, якщо при цьому виявляли не більше п'яти частинок розміром ≥ 25 мкм. В іншому разі повторювали операції підготовки приладів і води очищеної до одержання відповідного результату.

Результати дослідження та обговорення

Візуально було проаналізовано 3 вибірки, причому ампули кожної вибірки переглядали тричі з інтервалом в 1 годину між переглядами. Отже, в кожній вибірці було проаналізовано по 125 ампул і кожна ампула переглянута тричі, тобто кількість переглядів у кожній вибірці становить 375.

Результати оцінювали відповідно до градацій:

- ледь видимі крапкові малі частинки (МЧ);
- добре видимі округлі великі частинки, що опускаються на дно ампули (ВЧ);
- ледь видимі крапкові частинки чорного кольору (ЧЧ);
- частинки скла — блискучі округлі або іншої форми частинки, що швидко опускаються на дно ампули (ЧС);
- ледь видимі малі волокна (тонкі довгасті частинки) (МВ);
- добре видимі великі волокна (ВВ).

Ця градація використовується нами для опису видимих частинок у розчинах, а також для пошуку причин їх появи в технологічному процесі виробництва.

Ін'єкційний розчин дигідрокверцетину в ампулах має прозорий жовтуватий колір, що не заважає добре візуально контролювати його на білому та чорному екрані.

Результати дослідження наведено в Табл. 2.

У всіх без винятку вибірках зразків виявлені видимі неозброєним оком механічні включення.

З цієї загальної кількості частинок на частину механічних включень у вигляді ледь видимих крапкових малих частинок у середньому було від 0.7 (сер. III), 1.7 (сер. I, II). Інших видів механічних включень не було виявлено. Зазначені показники цілком відповідають сучасним вимогам провідних фармакопей за показником «Механічні включення»: «практично відсутні». Це також відповідає вимогам статті Фармакопеї США (790) «Visible particulates in injections» [2].

Далі зразки проаналізували методом мікроскопії. Були проконтрольовані по 10 ампул кожної серії. Результати проведеного контролю представлені в Табл. 3.

У серії I препарату дигідрокверцетин розчин для ін'єкцій, 20 мг/мл, частинок розміром ≥ 10 мкм знайдено в межах від 22 до 38 частинок, в середньому на ампулу — 29.3, кількість частинок розміром ≥ 25 мкм — в межах від 1 до 3 частинок, в середньому на ампулу — 2.0.

У серії II препарату частинок розміром ≥ 10 мкм знайдено в межах від 37 до 59 частинок, в середньому на ампулу — 45.2, кількість частинок розміром ≥ 25 мкм — у межах від 1 до 4 частинок, в середньому на ампулу — 2.3.

У серії III препарату частинок розміром ≥ 10 мкм знайдено в межах від 25 до 29 частинок, в середньому на ампулу — 25.2, кількість частинок розміром ≥ 25 мкм — у межах від 1 до 3 частинок, в середньому на ампулу — 1.8.

Вимоги ДФУ до препаратів малого об'єму такі:

≥ 10 мкм — не більше 3000 частинок;

Таблиця 2

Результати контролю препарату дигідрокверцетину розчин для ін'єкцій візуальним методом

Назва	№ серії	№ перегляду	Кількість механічних включень у вибірці							Сума	Кільк. браков. ємк.
			МЧ	ВЧ	ЧЧ	ЧС	Мв	Вв			
ДГК розчин для ін'єкцій, 20 мг/мл, 5 мл	I	1	2	—	—	—	—	—	2	2	
		2	1	—	—	—	—	—	1	1	
		3	2	—	—	—	—	—	2	2	
		сер.	1.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.7	1.7	
ДГК розчин для ін'єкцій, 20 мг/мл, 10 мл	II	1	3	—	—	—	—	—	3	2	
		2	2	—	—	—	—	—	2	2	
		3	1	—	—	—	—	—	1	1	
		сер.	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.0	1.7	
ДГК розчин для ін'єкцій, 20 мг/мл, 2 мл	III	1	0	—	—	—	—	—	0	0	
		2	1	—	—	—	—	—	1	1	
		3	1	—	—	—	—	—	1	1	
		сер.	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.7	

Таблиця 3

Результати аналізу препарату дигідрокверцетин розчин для ін'єкцій, 20 мг/мл, методом мікроскопії

Назва, № серії	№ ємкості	Кількість МВ розміром	
		≥ 10 мкм	≥ 25 мкм
I ДГК розчин для ін'єкцій, 20 мг/мл, 5 мл	1	38	2
	2	31	2
	3	25	2
	4	29	2
	5	28	3
	6	31	2
	7	22	1
	8	16	3
	9	35	2
	10	38	1
		$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	29.3 ± 2.2
II ДГК розчин для ін'єкцій, 20 мг/мл, 10 мл	1	53	2
	2	50	3
	3	49	2
	4	59	2
	5	43	4
	6	38	2
	7	40	1
	8	44	3
	9	37	2
	10	39	2
		$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	45.2 ± 2.3
III ДГК розчин для ін'єкцій, 20 мг/мл, 2 мл	1	25	2
	2	29	1
	3	24	2
	4	22	1
	5	26	2
	6	28	1
	7	27	2
	8	22	2
	9	24	3
	10	25	2
		$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	25.2 ± 0.74
Позначки:	\bar{X} — середнє значення; $S_{\bar{X}}$ — стандартна помилка середнього значення.		

≥ 25 мкм — не більше 300 частинок.

Як видно, отримані дані всіх контрольованих серій препарату дигідрокверцетин розчин для ін'єкцій, 20 мг/мл відповідають вимогам ДФУ. Це дає передумови для впровадження лабораторної технології у промислове виробництво.

Висновки

Проведений контроль підтвердив якість зразків розчину дигідрокверцетину для ін'єкцій, 20 мг/мл, в ампулах різних об'ємів, виготовлених у лабораторних умовах, за показником «Механічні включення».

Проконтрольовано зразки розчину дигідрокверцетину для ін'єкцій, 20 мг/мл, в ампулах на

наявність механічних включень як видимого, так і невидимого діапазонів, що свідчить про високий рівень якості контролю.

Результати контролю механічних включень доводять, що технологія виробництва препарату дигідрокверцетину розчин для ін'єкцій, 20 мг/мл, у лабораторних умовах відповідає вимогам GMP, що дозволяє успішно подолати перший етап масштабування її у серійне виробництво.

ЛІТЕРАТУРА

1. Проблема механических включений в инъекционных лекарственных формах (обзор) / Никульшина Н.И., Ковалева Л.А., Назаров А.Д. и др. // Хим.-фарм. журн. – 1981. – Т. 25, № 8. – 89-94.

2. United States Pharmacopoeia. – 40 ed. – Rockville, 2017. – P. 665-671.
3. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
4. European Pharmacopoeia. 8th Edition. European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). – Council of Europe, 67075 Strasbourg Cedex, France 2013-2014. – 4866 p.
5. Akers M.J. Sterile Drug Products: Formulation, Packaging, Manufacturing and Quality // Informa. – 2016. – P. 194-211.
6. Blaug S.M., Sarabia R.E. Determination of particulate matter in intravenous solutions using the Coulter Counter // Bull. Parent. Drug Assoc. – 1975. – Vol. 29, № 2. – P. 74-88.
7. Akers M.J., Larrimore D.S., Guazzo D.M. Parenteral quality control: Sterility, Pyrogen, Particulate, and Package // 3 ed. – 2002.
8. Настанова. Лікарські засоби. Належна виробнича практика СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016. – К.: МОЗ України, 2016. – 335 с.

УДК 615.11:615.456.07

Резюме

Бобокало С. В., Алмакаева Л. Г., Доля В. Г.
 Национальный фармацевтический университет

Контроль механических включений в растворе дигидрокверцетина для инъекций

Одним из важнейших этапов фармацевтической разработки лекарственного препарата является переход от лабораторных образцов до масштабного промышленного производства. Лабораторные образцы, как и промышленные, должны пройти проверку на соответствие требованиям ГФУ.

Представлено лабораторное обеспечение для проведения контроля на механические включения методом микроскопии в соответствии с требованиями ГФУ. Исследованы образцы дигидрокверцетина раствора для инъекций, 20 мг/мл, трех объемов в ампулах. Перед каждым контролем серии методом микроскопии проводили визуальный контроль.

Полученные данные представлены в таблицах. Таким образом, установлено, что изготовленные в лабораторных условиях образцы дигидрокверцетина раствора для инъекций отвечают требованиям ДФУ по показателю «Механические включения» как для видимого, так и для невидимого диапазонов.

Ключевые слова: контроль, частицы, механические включения, раствор для инъекций, дигидрокверцетин.

UDC 615.11:615.456.07

Summary

Babokalo S. V., Almakaeva L. G., Dolya V. G.
 National University of Pharmacy

Determination of particulate contamination in the solution of dihydroquercetin for injection

One of the most important stages in the pharmaceutical development of the medicine is the transition from laboratory samples to widescale industrial manufacturing. The laboratory samples should undergo the series of tests and also satisfy the requirements to particulate contamination.

Particulate contamination has been verified for the injection solution of dihydroquercetin by the different methods. It has been set that using the visual assessment widely used to control the quality of parenteral solutions is insufficient because of impossibility to determine the content of sub-visible particles in the solution, as well as of subjectivity of the method as a whole.

For the pharmaceutical development of injection medicines it is also recommended to carry out the selective control of the samples of the developed medicine using microscopic particle count test. The method gives the possibility to determine the nature of the particles and possible sources of the medicine contamination at the certain stage of manufacturing.

The laboratory equipment used to control the particulate contamination by the method of microscopy is presented according to the requirements of the SPhU. The samples of dihydroquercetin solution for injection (20 mg/mL) of three volumes in ampoules have been studied. Visual assessment was carried out before each examination of the batch by the method of microscopy.

The data obtained are presented in the tables. Thus it has been set the samples of dihydroquercetin solution for injection manufactured under the laboratory conditions satisfy the requirements of SPhU to particulate contamination with visible and sub-visible particles. Such conclusions are confirmed by two methods of assessment and give the possibility to use the developed technology in industrial manufacturing.

Keywords: control, parts, particulate contamination, solution for injections, dihydroquercetin.

Бобокало Сергій Вікторович. Мол. наук. співроб. науково-дослідної лабораторії парентеральних та оральних рідких лікарських засобів НФаУ.

Алмакаева Людмила Григорівна. Д. фарм. н. (2008), професор (2015). Зав. науково-дослідної лабораторії парентеральних та оральних рідких лікарських засобів НФаУ.

Доля Володимир Григорович. К. фарм. н. (2002), старш. наук. співроб. науково-дослідної лабораторії парентеральних та оральних рідких лікарських засобів НФаУ.

До відома авторів журналу «Фармаком»

ВИМОГИ ДО ПУБЛІКАЦІЙ

ЗАГАЛЬНІ ВИМОГИ

1. Редакція журналу приймає до розгляду аналітичні статті з актуальних питань розвитку науки та інноваційної діяльності у фармацевтичній галузі як в Україні, так і у світі.
2. У журналі також друкуються інформаційні повідомлення про ювілейні дати, пам'ятні та видатні події у сфері фармації.
3. Статті піддаються науковому рецензуванню, за результатами якого ухвалюється рішення про доцільність публікації роботи. Також за результатами наукового рецензування статті можуть бути повернені авторам на доопрацювання. Відправлені авторам на доопрацювання і виправлення статті слід повернути до редакції не пізніше ніж за 7 днів після отримання.
4. Відхилені статті не повертаються і повторно не розглядаються.
5. Редакція залишає за собою право редакційної правки статей, яка не спотворює їхнього змісту.
6. Матеріали статей та коректура авторам не повертаються.
7. Публікація матеріалів у науково-практичному журналі «Фармаком» платна. Вартість розміщення статті — 46 грн / 1 стор. у Word. Якщо публікація термінова, оплата здійснюється за подвійним тарифом.
8. Оплата здійснюється після рецензування статей і їх схвалення до друку, про що авторів повідомляють додатково.
9. Робота подається українською, російською або англійською мовою, в 2 примірниках, підписаних усіма авторами, а також в електронному варіанті електронною поштою або на електронному носії.
10. До статті має додаватися заява автора (за наявності співавторів — спільна, за підписами усіх співавторів) про те, що стаття є власною розробкою автора (авторів), ніде раніше не друкувалася і не знаходиться на розгляді в інших виданнях), і експертний висновок про можливість публікації у відкритій пресі.
11. Відповідальність за достовірність інформації в публікаціях несуть автори.
12. Оригінали статей і рецензій зберігаються в редакції протягом 1 року після виходу відповідного номера.

СТРУКТУРА І ЗМІСТ СТАТТІ

1. УДК (на початку статті в лівому верхньому куті).
2. Назва статті мовою статті (рядковими літерами жирним шрифтом).
3. Прізвище І.Б., Прізвище І.Б. мовою статті.
4. Назва організації або установи, де працює(ють) автор(и), мовою статті.
5. Резюме мовою статті (80-150 слів). У резюме слід відобразити мету статті, постановку проблеми, основні висновки. При складанні резюме рекомендується дотримуватися вимог ДСТУ 7.9-95.
6. Ключові слова (5-7 слів).
7. Основний текст статті. Рекомендується структурувати роботу за допомогою підзаголовків. Стаття може містити такі елементи:
 - *Вступ* (слово «Вступ» писати не обов'язково): містить постановку проблеми в загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями; аналіз останніх досліджень і публікацій, на яких засноване розв'язання даної проблеми і на які спирається автор, виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, котрим і присвячується означена стаття; формулювання цілей статті (постановку задачі);
 - *Матеріали і методи досліджень*: викладають основний матеріал дослідження;
 - *Результати досліджень і їх обговорення*: наводять обґрунтування отриманих наукових результатів. У даному розділі слід уникати прямого повторення даних з таблиць. Обговорення результатів необхідно обмежити розглядом лише найважливіших встановлених фактів з урахуванням попередніх даних щодо досліджуваного питання. Інакше кажучи, більша частина обговорення має бути присвячена інтерпретації результатів.
 - *Висновки*: наводять висновки з даного дослідження і перспективи подальших розробок у даному напрямку.
8. Література: список використаних джерел інформації, оформлений згідно з ДСТУ ГОСТ 7.1:2006. Список літератури надається в порядку цитування джерел у статті. У тексті посилання на використані джерела нумеруються в порядку появи і позначаються в квадратних дужках [1, 2, 3-10].
9. Переклад на англійську та російську мову заголовка статті, П.І.Б. авторів, назв організацій і ключових слів.
10. Розширене резюме англійською мовою (150-300 слів).
11. Відомості про авторів мовою статті, що містять:
 - П.І.Б. усіх авторів (повністю, без скорочень);
 - назву посади, наукове звання (із зазначенням року), науковий ступінь (із зазначенням року);

- місце роботи;
- робочу адресу, контактні телефон та e-mail для листування (дані не публікуються в журналі).

ВИМОГИ ДО ОФОРМЛЕННЯ ТЕКСТУ

1. Формат сторінки — А4, книжкова.
2. Шрифт — Times New Roman.
3. Розмір шрифту — 14.
4. Інтервал — 2.0.
5. Вирівнювання — по ширині.
6. Поля документа — 2.5 мм.
7. Обсяг — не більше 15 сторінок (без урахування резюме).
8. Усі сторінки тексту мають бути пронумеровані.
9. Скорочення і умовні позначення, крім загальноновживаних у наукових і технічних текстах, застосовують у виняткових випадках або дають їх визначення при першому вживанні.
10. Усі вимірювання подаються в системі одиниць СІ.
11. Усі аббревіатури мають бути розшифровані при першому згадуванні.
12. У числах, які представляють собою десяткові дроби, цілі числа від дробової частини слід відокремлювати точкою.
13. Комп'ютерний набір статті має виконуватися в текстовому редакторі MS Word 97, під час написання в іншій версії — у форматі «rtf».
14. Формули мають бути набрані в редакторі формул, вбудованому в MS Word (Microsoft Equation).

Звертаємо увагу авторів, що при використанні ними формату «docx» деякі символи можуть бути втрачені при редакційній обробці.

ОФОРМЛЕННЯ МАЛЮНКІВ/ТАБЛИЦЬ

1. Ілюстрації мають бути виконані на професійному рівні, відповідати основному змісту статті й мають бути підписані.
2. Малюнки/таблиці наводяться в тексті статті, без обтікання.
3. Посилання на таблиці і малюнки наводяться в тексті статті як (Табл. 1, Рис. 1).
4. Графіки, діаграми та ін. рекомендується будувати в табличному редакторі Excel 97. Якщо є ілюстративний матеріал, створений за допомогою інших програм, зображення необхідно подавати у векторному форматі WMF.
5. На графіку мають бути позначені експериментальні точки.
6. Фотографії, файли з растровими зображеннями мають бути високої якості, не повинні мати дефектів (подряпини, плями, погана різкість, муар тощо). Формати файлів— «tiff», «bmp».
7. Криві, виконані на різних самописцях, мають бути роздруковані на білих аркушах без сітки.
8. Структурні хімічні формули обов'язково мають бути набрані в спеціалізованих програмах типу ChemWin і надані у векторному форматі «wmf».
9. Різні види ілюстративного матеріалу не мають дублювати один одного.

Зверніть увагу! Друкована версія журналу виходить у чорно-білому виконанні, авторам слід це врахувати при кольоровому оформленні графіків і малюнків.

При невиконанні зазначених вимог статті розглядатися не будуть.

Приклад заяви

Головному редактору журналу «Фармаком»
члену-кор. НАН України, д.фарм.н., професору
Георгієвському В.П.

ЗАЯВА

Цим засвідчую, що стаття, надана для публікації у науково-практичному журналі «Фармаком» (далі — «Фармаком») на тему «___», (___ стор.) є моєю власною розробкою, раніше не публікувалась і не друкувалась в інших наукових виданнях, не знаходиться на розгляді в інших журналах. Я ознайомився(лася) з вимогами до подання й оформлення наукових статей до журналу та даю згоду на публікацію статті у наступному номері «Фармакома».

«__» _____ 20__ р.

П.І.Б.