

КУІВРНАМА-2017

**ФАРМАКОЛОГІЯ ТА
ФАРМАЦЕВТИЧНА
ТЕХНОЛОГІЯ В
ЗАБЕЗПЕЧЕННІ
АКТИВНОГО
ДОВГОЛІТТЯ**

ІІІ МІЖНАРОДНА НАУКОВО-
ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ,
КИЇВ, 8 ГРУДНЯ 2017 Р.



KyivPharma-2017

Київ, 2017

**ЗБІРНИК
наукових праць**

УДК 577.24:612.68:615.03:615.1

К38

Рекомендовано до друку Вченою радою Київського національного університету технологій та дизайну (протокол № 3 від 29.11.2017 р.).

Під загальною редакцією доктора фарм. наук, проф. Страшного В.В.

Науковий редактор - канд. хім. наук Бессарабов В.І.

К38 КиївPharma-2017. Фармакологія та фармацевтична технологія в забезпеченні активного довголіття: збірник наукових праць III Міжнародної науково-практичної конференції / під заг. ред. В.В. Страшного – Київ: КНУТД, 2017. - 172 с. - ISBN 978-617-7506-01-9.

Збірник наукових праць присвячено актуальним проблемам розробки та виготовлення активних фармацевтичних інгредієнтів, лікарських та косметичних засобів, фундаментальної та прикладної геронтології, молекулярної фармакології та хемогеноміки, екології, токсикології та фармацевтичної технології, сучасним технологіям додипломної та післядипломної фармацевтичної освіти.

ISBN 978-617-7506-01-9

© Автори, 2017.

© КНУТД, 2017.

ЗМІСТ

БАУЛА О.П., БЕССАРАБОВ В.І., ЧОЛІЙ В.І. ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ БІОФАРМАЦЕВТИЧНИХ ФАКТОРІВ НА ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЕКВІВАЛЕНТНОСТІ ГЕНЕРИЧНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ НА ОСНОВІ КАПЕЦИТАБІНУ	6
BESSARABOV V.I., VAKHITOVA L.M., KUZMINA G.I., DERYPAPA V.S., LISOVYI V.M., PASHCHENKO I.O., POPOV A.F. MICELLAR SYSTEM THE DECONTAMINATION OF ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS AND PESTICIDES OF ORGANOPHOSPHORUS NATURE	14
БЕССАРАБОВ В.І., КУЗЬМІНА Г.І., ВАХІТОВА Л.М., ГОРЮШИН І.А., ШИНКАРЬОВА М.Ю., БАУЛА О.П., ЗДЕРКО Н.П., КАЧАЛОВА Н.М. АНТИОКСИДАНТНІ ВЛАСТИВОСТІ ФЛОРОГЛЮЦИНОЛУ В REDOX СИСТЕМІ НА ОСНОВІ АУТООКИСНЕННЯ АДРЕНАЛІНУ	19
БЕССАРАБОВ В.І., ВАХІТОВА Л.М., КУЗЬМІНА Г.І., КАЧАЛОВА Н.М., КУКОВ'ЯКІН Є.В. ТОКСИКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОДУКТІВ ДЕКОНТАМІНАЦІЇ ПАРАОКСОНУ	25
БРИЧКА С.Я., КУРИШКО Г.Г., БЕССАРАБОВ В.І., БАУЛА О.П. КАТАЛЕПТОГЕННІ СВОЙСТВА НАНОРАЗМЕРНОГО ОКСИДА ЦЕРІЯ	34
ДЕРКАЧ Т.М., ПАЛЬЧЕВСЬКА Т.А., СТЕЦЬ Н.В. ВІРТУАЛЬНІ ЛАБОРАТОРІЇ В ДИСТАНЦІЙНОМУ НАВЧАЛЬНОМУ ПРОЦЕСІ ПІДГОТОВКИ МАЙБУТНІХ ФАРМАЦЕВТІВ	46
ІЩЕНКО О.В., ПЛАВАН В.П., ЛЯШОК І.О., КУЧИНСЬКА Д.А., РЕСНИЦЬКИЙ І.В. МОДИФІКОВАНІ ПОЛІСАХАРИДИ У ФАРМАЦІЇ	61
КРАВЧУК В.В., БЕССАРАБОВ В.І., ВАХІТОВА Л.М., КУЗЬМІНА Г.І., КАЧАЛОВА Н.М., ГУРЕЄВА С.М. ДОСЛІДЖЕННЯ ВЛАСТИВОСТЕЙ ІНТУМЕСЦЕНТНИХ ВОГНЕЗАХИСНИХ КОМПОЗИЦІЙ З ДОМІШКАМИ НАНОГЛИН ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ НА ПОЖЕЖЕНЕБЕЗПЕЧНИХ ДІЛЯНКАХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ВИРОБНИЦТВ	70
КУРИШКО Г.Г., ПОПОВА М.Е. ВИЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН ГРУПИ ФЛАВОНОЇДІВ В ЕКСТРАКТІ З ЛУШПИННЯ ЦИБУЛІ	76
МИСЛИК К.О., БЕССАРАБОВ В.І., КУЗЬМІНА Г.І., КУЛИК В.Б., ОБОЛОНІК А.В., ПРИЙМАК В.І. СТРУКТУРА ТА ШЛЯХИ ОПТИМІЗАЦІЇ РИНКУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЩО МІСТЯТЬ ВІТАМІН D	84
МОРГУЛЕЦЬ О.Б., НИШЕНКО О.В. СУЧАСНІ ТЕНДЕНЦІЇ ЕКОНОМІЧНОГО РОЗВИТКУ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ПРОМИСЛОВОСТІ УКРАЇНИ	93



ПОНОМАРЕНКО С.В., БЕССАРАБОВ В. І, КУЗЬМІНА Г.І., МІДЯКОВА М.В., КАЧАЛОВА О.А. РИНОК КОСМЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЗАХИСТУ ВІД УЛЬТРАФІОЛЕТОВОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ.....	101
САЛІЙ О.О., КРАВЦОВА О.О., ХАРИТОНЕНКО Г.І. ДОСЛІДЖЕННЯ РИНКУ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ЗА ЛІКАРСЬКИМИ ФОРМАМИ, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ У ГЕРАТРИЇ.....	109
САЛІЙ О.О., БАУЛА О.П., БОВГИРЯ І.М. ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПАРАЦЕТАМОЛУ НА ВИВІЛЬНЕННЯ ІЗ СУПОЗИТОРІЇВ.	115
ТАРАСЕНКО Г.В., ГЕТЬМАН Я.О. РОЗРОБКА СКЛАДУ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ З КОРЕНІВ СОЛОДКИ ГОЛОЇ У ФОРМІ ТАБЛЕТОК	120
ТАРАСЕНКО Г.В., УДОВЕНКО М.Б., АНТАГУЛОВА Л.О. РОЗРОБКА СКЛАДУ КОМБІНОВАНОГО ПРЕПАРАТУ У ФОРМІ ТАБЛЕТОК З РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ДІЇ	130
ТЕРНОВА О.М., МАГДИЧ М.С. ДЕЯКІ АСПЕКТИ ПРОВЕДЕННЯ ВНУТРІШНІХ АУДИТІВ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ ПІДПРИЄМСТВІ ВІДПОВІДНО НАЦІОНАЛЬНОГО СТАНДАРТУ ДСТУ ISO 9001:2015 «СИСТЕМИ УПРАВЛІННЯ ЯКІСТЮ. ВИМОГИ»	139
ТЕРНОВА О.М., ВІТРЯЧЕНКО С.А. ОБГРУНТУВАННЯ РОЗРОБКИ СПЕЦИФІКАЦІЇ М'ЯКОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ПРИРОДНОГО ПОХОДЖЕННЯ	146
ФУКЛЕВА Л.А., ПУЧКАН Л.О. РОЗРОБКА ФІТОЗАСОБУ ІЗ ЕФІРНОЮ ОЛІЄЮ ЧЕБРЕЦЮ ЗВИЧАЙНОГО ПРОТИГРИБКОВОЇ ДІЇ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ГІНЕКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ.....	154
БОЙКО Ю.А., НЕСТЕРКИНА М.В., КРАВЧЕНКО І.А., ШАНДРА А.А., БОЙКО І.А., ЕСИПЕНКО В.С. ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СВОЙСТВА 4-ГИДРОКСИ-3-МЕТОКСИБЕНЗАЛЬДЕГИДА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ	160
ВАХІТОВА Л.М., ТАРАН Н.А., БЕССАРАБОВ В.І. ДЕКОНТАМІНАЦІЯ МЕТИЛПАРАТІОНУ В «ЗЕЛЕНИХ» НУКЛЕОФІЛЬНИХ СИСТЕМАХ	161
ВАХІТОВА Л.М., ТАРАН Н.А., БЕССАРАБОВ В.І., КАЧАЛОВА О.А. АНТИБАКТЕРІАЛЬНИЙ ЗАСІБ НА ОСНОВІ МОНТМОРИЛОНІТУ	162
ДИКУН А.М., РЕДЬКО А.Н. АНТИРАДИКАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ИМИНО-ПРОИЗВОДНЫХ ГОССИПОЛА.....	163
КАРАМАВРОВА Т.В., ЛЕБЕДИНЕЦЬ В.О. МЕТОДИ НАВЧАННЯ ВНУТРІШНІХ АУДИТОРІВ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ СИСТЕМ ЯКОСТІ.....	164
КАЧАН Р.В., КИВЕНКО Т.О. СТВОРЕННЯ УНІВЕРСАЛЬНОГО БАКТЕРИЦИДНОГО	



ЗАСОБУ	165
КОЗАЧОК Г.С., ПАЛЬЧЕВСЬКА Т.А. КАТАЛІТИЧНЕ ГІДРУВАННЯ МАЛЕЇНОВОГО АНГІДРИДУ	166
КРАВЧЕНКО І. А., КОБЕРНИК А. О., ЕБЕРЛЕ Л. В. ПРОТИЗАПАЛЬНА АКТИВНІСТЬ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ ІМБИРУ НА МОДЕЛІ АЛЛІЗОТІОЦІАНАТ-ІНДУКОВАНОМУ ЗАПАЛЕННЯ.....	168
TARAN N.A., VAKHITOVA L.M., RATOKIN R.V., PRIDATKO S.P. LIFETIME AS INDICATOR OF ENVIRONMENTAL SITUATION IN DONBASS	169
УКРАИНЕЦ И.В., СИДОРЕНКО Л.В, ГОЛИК Н.Ю., ЧЕРНЕНОК И.Н. ПОИСК НОВЫХ ДИУРЕТИКОВ СРЕДИ ГИДРОКСИ- И АЛКОКСИ-ЗАМЕЩЕННЫХ N-АРИЛ-7-ГИДРОКСИ-5-ОКСО-2,3-ДИГИДРО-1Н,5Н-ПИРИДО[3,2,1-ij]ХИНОЛИН-6-КАРБОКСАМИДОВ.....	170
УКРАИНЕЦ И.В., ХАМЗА А.Н, ПЕТРУШОВА Л.А., АЛЕКСЕЕВА Т.В. 4-МЕТИЛ-2,2-ДИОКСО-1Н-2λ⁶,1-БЕНЗОТИАЗИН-3-КАРБОНОВАЯ КИСЛОТА КАК ОСНОВА ДЛЯ СОЗДАНИЯ НОВЫХ ВЫСОКО-ЭФФЕКТИВНЫХ НЕНАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ.....	171

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ БІОФАРМАЦЕВТИЧНИХ ФАКТОРІВ НА ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЕКВІВАЛЕНТНОСТІ ГЕНЕРИЧНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ НА ОСНОВІ КАПЕЦИТАБІНУ

Баула О.П., Бессарабов В.І., Чолій В.І.

Київський національний університет технологій та дизайну, Київ, Україна.

Вступ. Фармацевтичний ринок України характеризується домінуючою присутністю генеричних лікарських засобів, які мають відповідати однаковим вимогам щодо якості, ефективності та безпеки, що і оригінальний (інноваційний) препарат. Мають бути представлені переконливі докази того, що генеричний лікарський засіб еквівалентний за усіма показниками оригінальному препарату і вони є взаємозамінними при їх медичному застосуванні. Однак, на сьогодні терапевтична нееквівалентність генеричних лікарських засобів залишається гострою проблемою як у медичному, так і соціально-економічному аспекті. Практика медичного застосування лікарських засобів свідчить, що препарати, які містять однакові активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ) у тих же дозах та лікарських формах, але їх виробництво здійснювалось різними виробниками, можуть мати відмінності як за терапевтичною ефективністю, так і за профілем безпеки. Причина цього полягає в тому, що при виробництві генеричних лікарських засобів фармацевтичні компанії можуть використовувати АФІ з відмінними фізико-хімічними властивостями, застосовувати різні підходи до технологічних процесів та вибору якісного та кількісного складу допоміжних речовин. Особливо гостро проблема нееквівалентності генеричних препаратів постає для твердих лікарських форм, для яких специфічні аспекти властивостей АФІ, технології виробництва та особливості складу допоміжних речовин відіграють визначальну роль у забезпеченні їх біодоступності [1].

Мета роботи. Представлення підходів до проведення досліджень біофармацевтичних факторів для забезпечення еквівалентності генерика до

інноваційного препарату на прикладі фармацевтичної розробки генеричного лікарського засобу на основі капецитабіну.

Матеріали та методи. Дослідження впливу біофармацевтичних факторів на еквівалентність генеричного лікарського засобу на основі капецитабіну здійснювали фізичними, фізико-хімічними, фармако-технологічними методами відповідно до вимог Державної Фармакопеї України (ДФУ) [2] та нормативних документів [3-5].

Результати. Фармацевтична розробка генеричного лікарського засобу на основі капецитабіну здійснювалась відповідно до вимог нормативних документів СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 «Настанова. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8)» [3] та СТ-Н МОЗУ 42-7.1:2016 «Настанова. Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності» [4]. Відповідно до встановлених вимог референтним препаратом при фармацевтичній розробці генеричного лікарського засобу на основі капецитабіну було обрано оригінальний препарат Кселода® у таблетованій лікарській формі з дозуванням 150 мг капецитабіну.

Першим етапом досліджень біофармацевтичних факторів стало встановлення фізико-хімічних характеристик АФІ, які впливають на біодоступність препарату. Капецитабін за хімічною структурою являє собою пентил N-[1-[(2R,3R,4S,5R) -3,4 – дигідроксі – 5 – метилоксолан – 2 - іл] –5– фтор–2–оксопіримідин – 4 - іл] карбамат і відноситься до похідних фторпіримідинкарбамату. Безпосередньо молекула капецитабіну не проявляє цитотоксичної дії, але за рахунок метаболічних процесів під дією ферментів перетворюється у фрагмент 5-фторурацил, який і має цитотоксичний ефект у злоякісних тканинах [6]. Фізико-хімічні характеристики капецитабіну мають забезпечити оптимальну розчинність субстанції та легке її проникнення через біологічні мембрани у вигляді інтактною молекули. На основі літературних [7,8] та експериментальних даних було встановлено, що для забезпечення необхідної біодоступності досліджуваного препарату

субстанція капецитабіну має відповідати наступним фізико-хімічним характеристикам, а саме:

- дисперсність $d \geq 30$ мкм;
- ліпофільність $\log P = 0,4$;
- показник константи кислотності $pK_a = 8,8$;
- температура плавлення $T_{пл.} = 116-117^\circ\text{C}$;
- питоме оптичне обертання $[\alpha]_D^{20} = +96,0^\circ - +100,0^\circ$
- розчинність у воді 24,2 мг/мл;
- ступінь проникнення біля 70% .

За своєю стереохімічною будовою молекула капецитабіну відноситься до оптично активних речовин, яка має у своїй структурі чотири асиметричних центри атома вуглецю з конфігурацією 2R,3R,4S,5R, що відіграють значну роль у стереоселективних процесах ферментативного перетворення АФІ у цитотоксичний фрагмент 5-фторурацил. У зв'язку з цим, розробка лікарської форми, її складових та технології виробництва має здійснюватись з урахуванням забезпечення протягом усього терміну придатності високої оптичної чистоти капецитабіну.

Тому наступним етапом досліджень біофармацевтичних факторів стало встановлення якісних та кількісних характеристик допоміжних речовин, які мають входити до складу лікарської форми, яка відповідно до референтного препарату Кселода® має бути у вигляду таблетки, вкритою плівковою оболонкою. Допоміжні речовини суттєвим чином впливають на швидкість і повноту вивільнення АФІ, приймають участь у процесах абсорбції і відтворюваності фармакокінетичних параметрів [9]. Для досягнення фармацевтичної еквівалентності досліджуваного лікарського засобу, яка має передбачати терапевтичну еквівалентність, було проведено ретельний аналіз складу допоміжних речовин референтного препарату Кселода®. На підставі даних, наведених у інструкції для медичного застосування лікарського засобу Кселода®, яка представлена у Державному реєстрі лікарських засобів

України [10], було встановлено, що до складу ядра таблеток входять лактоза безводна, натрію кроскармелоза, гіпромелоза, целюлоза мікрокристалічна, магнію стеарат, а для покриття таблетки плівковою оболонкою використовували барвник Opadry[®] рожевий 03A14309, який містить гіпромелозу, тальк, титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид червоний (Е 172). Загальний вміст допоміжних речовин у референтному препараті Кселода[®] був розрахований на підставі визначення середньої маси таблеток відповідно до вимог ДФУ [2] і становив 23%, з яких 3% становили складові стандартизованого барвника Opadry[®] рожевий 03A14309. Кількісний вміст допоміжних речовин у таблетках-ядрах досліджуваних зразків розраховували, використовуючи рекомендації Handbook of Pharmaceutical Excipients [11]. Методом вологої грануляції були виготовлені три зразки таблеток-ядер, які містили лактозу безводну та целюлозу мікрокристалічну, які виконували функцію розріджувачів, натрію кроскармелози у якості дезінтегратора, гіпромелозу як зв'язувача та магнію стеарат, якому була відведена функція лубриканта. Кількісний вміст допоміжних речовин у зразках таблеток-ядер досліджуваного лікарського засобу наведено у таблиці 1.

При виборі допоміжних речовин на основі функціональних полімерів особлива увага була приділена їх фізико-хімічним та технологічним властивостям. Так, для целюлози мікрокристалічної була обрана марка Avicel PH-102, яка завдяки меншій дисперсності покращує плинність порошків, що сприяє проведенню стадій грануляції та пресування і забезпечує необхідні показники якості таблеток [12]. Для зв'язувача гідромелози була обрана марка 6CPS, яка має оптимальну молекулярну масу і в'язкість, що сприяє швидшому вивільненню АФІ з готового лікарського засобу.

Таблица 1

Склад допоміжних речовин у зразках таблеток-ядер лікарського засобу
Капечитабін, таблетки вкриті плівковою оболонкою по 150 мг

Допоміжні речовини	Зразок 1	Зразок 2	Зразок 3
	%/таб	%/таб	%/таб.
Лактоза безводна	7,50	5,50	3,50
Целюлоза мікрокристалічна	6,50	6,00	6,00
Натрію кроскармелоза	2,50	4,00	5,00
Гідромелоза	2,50	3,00	3,50
Магнію стеарат	1,00	1,50	2,00

Наступним етапом стало дослідження впливу біофармацевтичних факторів на еквівалентність досліджуваних зразків лікарського засобу на основі капечитабіну і референтного препарату Кселода[®], які проводили методом *in vitro* з застосуванням тесту «Розчинення», відповідно до вимог ДФУ [2]. Умови проведення тесту «Розчинення» представлені у таблиці 2.

Таблица 2

Умови проведення тесту «Розчинення» при визначенні еквівалентності досліджуваних зразків лікарського засобу на основі капечитабіну і референтного препарату Кселода[®] методом *in vitro*

Прилад для розчинення	Прилад з лопаттю
Швидкість обертання	50 об / хв
Середовища розчинення	Вода очищена
Температура середовища розчинення	37 ± 0,5 ⁰ С
Обсяг середовища розчинення	900 мл
Кількість таблеток	6

Відбір проб з середовища розчинення здійснювали через 10, 15, 20,

30, 45 хвилин. Кількісне визначення капецитабіну, який здійснював перехід з досліджуваних зразків у середовище розчинення проводили методом УФ-спектрофотометрії. За результатами кількісного визначення капецитабіну були побудовані графіки залежності концентрації вивільненої АФІ кожного зразка від часу відбору проб, які представлені на Рис.1.

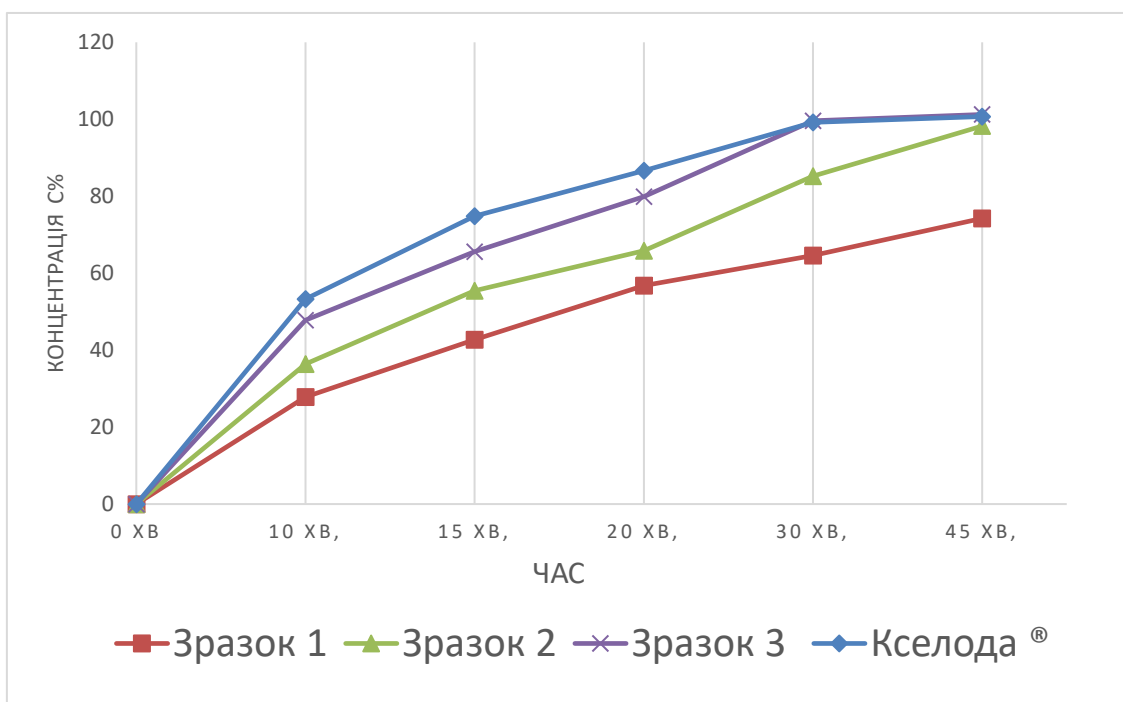


Рис.1. Профілі розчинення досліджуваних зразків 1,2,3 та референтного препарату Кселода®.

Відповідно до нормативних вимог [5] щодо проведення порівняльних досліджень *in vitro* для підтвердження еквівалентності лікарських засобів у твердій дозованій формі системної дії для порівняння профілів розчинення досліджуваного і референтного препаратів були проведені розрахунки факторів подібності трьох зразків за формулою :

$$f_2 = 50 * \log \{ [1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_{(t)} - T_{(t)})^2]^{-0.5} * 100 \},$$

де n – кількість точок контролю;

$R_{(t)}$ – середнє значення кількості діючої речовини, що перейшла в розчин при кожній зазначеній точці контролю референтного препарату (у %);

$T_{(t)}$ – середнє значення кількості діючої речовини, що перейшла в розчин при кожній зазначеній точці контролю досліджуваного препарату (у %).

Фактори подібності f_2 для досліджуваних зразків мали значення:

f_2 (Зразок 1) = 43,77; f_2 (Зразок 2) = 58,88; f_2 (Зразок 3) = 83,99.

За результатами досліджень *in vitro* з застосуванням тесту «Розчинення» і розрахованим фактором подібності f_2 зразок 3 досліджуваного лікарського засобу на основі капецитабіну є еквівалентним до референтного препарату Кселода® і може бути рекомендований до проведення досліджень біоеквівалентності методами *in vivo*.

Висновки. Проведені дослідження фізико-хімічних характеристик АФІ, якісного та кількісного складу допоміжних речовин, особливостей технологічного процесу продемонстрували вплив біофармацевтичних факторів на еквівалентність генеричного лікарського засобу на основі капецитабіну. Порівняльні дослідження методом *in vitro* з застосуванням тесту «Розчинення» на етапі фармацевтичної розробки генеричного лікарського засобу у твердій дозованій лікарській формі системної дії є підтвердженням еквівалентності до референтного препарату.

Література:

1. Bioavailability and Bioequivalence Studies Submitted in NDAs or INDs – General Considerations. Guidance for Industry// Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research.- March, 2014.- 26 p. [Електронний ресурс].- Режим доступу: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm377465.pdf>
2. Державна Фармакопея України 2.0 / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр».- 2-е вид.- Том.1.-Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2016.- 1128 с.
3. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 «Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8).- Київ, МОЗ України, 2011. – 33 с. [Електронний ресурс].- Режим доступу: <http://www.koleso-to.narod.ru/quolity/farmrazrab.pdf>

4. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.1:2016. – Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності.– Київ, МОЗ України, 2016. – 72 с. [Електронний ресурс].- Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/docfiles/dn_20170112_22_dod_1.pdf
5. Наказ МОЗ України від 26.08.2005 р. №426 (зі змінами 2015 р.) «Про затвердження Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення» [Електронний ресурс].- Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z1069-05>
6. Product monograph Xeloda® capecitabine, tablets 150 mg and 500 mg/ Manufacturer’s Standard.- February 2017.- 59 p.[Електронний ресурс].- Режим доступу: http://www.rochecanada.com/content/dam/roche_canada
7. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01101>
8. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/60953#section=3D-Conforme>
9. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність: навчальний посіб. для студ. вищ. фармац. навч. зак./ за ред. І.М.Перцева –Х.: Золоті сторінки, 2010 .- 600 с.
10. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс].- Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua>
11. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Sixth edition. Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey, Marian E. Quinn. - Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, London, UK, 2009. – 888 p. / [Електронний ресурс].- Режим доступу: <https://adiyugatama.files.wordpress.com/2012/03/handbook-of-pharmaceutical-excipients-6th-ed.pdf>
12. Егошина Ю.А. Современные вспомогательные вещества в таблеточном производстве // Успехи современного естествознания. – 2009. – № 10. – С. 30-33.

MICELLAR SYSTEM THE DECONTAMINATION OF ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS AND PESTICIDES OF ORGANOPHOSPHORUS NATURE

Bessarabov V.I.¹, Vakhitova L.M.², Kuzmina G.I.¹, Derypapa V.S.¹,
Lisovyi V.M.¹, Pashchenko I.O.¹, Popov A.F.²

¹Kyiv National University of Technologies and Design, Kyiv, Ukraine.

²L.M. Litvinenko Institute of Physical Organic and Coal Chemistry NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

Introduction. Protecting the environment and population from the negative effects of toxic substances such as organophosphorus compounds is, at present, an important task for the government as a whole and for managers of chemical and pharmaceutical companies. Therefore, the development of this direction is important for any chemical production [1–3].

Aim. Development micellar system degradation of active pharmaceutical ingredients (APIs) and pesticides of organophosphorus nature.

Methods. QSAR analysis, kinetic studies of nanostructured model decontamination systems of organophosphorus compounds [4–6].

Results. Kinetic spectrophotometric study of the model of nanostructure systems the decontamination of organophosphorus compounds implemented.

Initial aqueous solutions prepared by on the basis cetylpyridinium chloride (CPC), KOH, H₂O₂, pH of the solution - 12; model substance - metylparation.

The volume of the sample of kinetic solution made 1515 μl, in which the volume of methylparathion was 15 μl. Kinetic solutions were prepared by pouring working solutions. During the study, a comparison of rates of the reaction of alkaline and peroxide hydrolysis of methylparathion in micellar medium of CPC was conducted. In addition, reactions using the activator of peroxyanion B(OH)₃, were studied. The measurement of optical density of 4-nitrophenol, formed during

the reaction, was conducted by spectrophotometry at wavelength 400 nm; during measurement, temperature of the solution was 25 ± 0.1 °C.

Constants of rates of first-order reactions were calculated by formula (1):

$$k_H^1 = \frac{1}{t} \cdot \ln \frac{D_\infty - D_0}{D_\infty - D_t}, \quad (1)$$

where t is the time of reaction; D_∞ is the value of optical density after the end of the reaction; D_t is the value of optical density at a certain moment of time; D_0 is the value of optical density at the beginning of the reaction.

$$k_1^2 = \frac{k_H^1}{[H_2O_2]_0} = \frac{k_B^2 + (k_m^2 / V) K_S K_{HOO^-} D_n}{(1 + K_S D_n)(1 + K_{HOO^-} D_n)}, \quad (2)$$

where K_{HOO^-} and K_S are the constants of micellar binding by peroxyanion and substrate; $[H_2O_2]$ is the concentration of solution of hydrogen peroxide; k_H^1 is the constant of rate of the first-order reactions; V is the molar volume of SAS; k_B^2 is the constant of rate of the second-order reactions for aqueous solution; D_n is the concentration of SAS at a moment of time, $D_n = [SAS] - CCM$ (critical concentration of micellar formation).

Peroxoanions are mostly active at values of $pH \leq 9$. For successful flow of nucleophilic reactions involving HOO^- ion, one should use more alkaline media. This is due to the fact that the constant of ionization of hydrogen peroxide has the value of $pK_a = 11.6$. Thus, at $pH \leq 9.0$ only 0.03–0.3% of hydrogen peroxide is located in the ionic reactive form HOO^- .

Conversion of methyparathion in solution $H_2O_2 - HO^-$ in all the studied media occurs mainly in two ways: perhydrolysis with generated HOO^- - anion ($H_2O_2 + HO^- \rightarrow H_2O + HOO^-$) and alkaline hydrolysis with the help of HO^- - anions (Fig. 1).

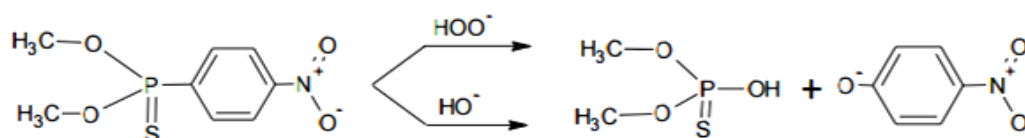
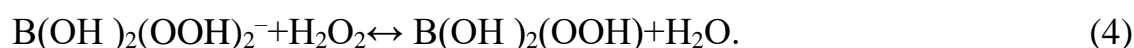
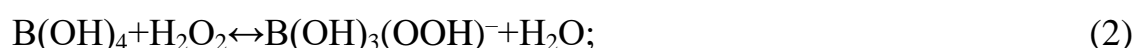
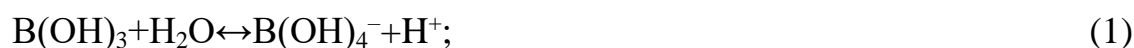


Fig. 1. Chemical scheme of converting methylparathion into $\text{H}_2\text{O}_2\text{--HO}^-$ solution.

In this case, contribution of alkaline hydrolysis is minimal and does not exceed 1–5 % of the total rate of substrate decomposition [7].

Hydrogen peroxide in micellar systems in a neutral form is known to be a weak oxidizing agent. Therefore, it is activated using hydrocarbonates, molybdates, phthalates, nitrites and other compounds that form highly active peroxyacids in the reaction with H_2O_2 [8].

Boric acid ($\text{B}(\text{OH})_3$) may serve a perspective activator, which during the interaction with hydrogen peroxide forms perborates:



To determine the optimal detergent concentration, at which the rate of reaction of hydrolysis of methylparathion under conditions of micellar catalysis is the highest, the study of dependences of values of rate constants of first-order reactions on the concentration of OPC was carried out.

Determined mean values of rate constants of second-order reaction k_H^2 for the studied systems of inactivation of methylparathion made: for decontamination

systems CPC/H₂O₂/H₂O – 0.07 M⁻¹·s⁻¹, for decontamination systems B(OH)₃/CPC/H₂O₂/H₂O – 0.17 M⁻¹·s⁻¹, respectively.

Data on the performed study show that progress of the reaction occurs much faster when adding boric acid as an activator. Therefore, it is possible to propose the presented decontamination system as a model of cleaning solution with the following composition: cetylpyridine chloride, H₂O₂, water, boric acid, pH=12 (KOH).

Toxicological parameters of developed system studied *in silico*.

The results of endotoxicity calculation suggest that the components of the basic reaction media for decontamination of organophosphorus pesticides and APIs are of low toxicity.

Conclusions. Micellar system the decontamination of organophosphorus APIs and pesticides on the basis CPC, hydrogen peroxide, KOH and boric acid are highly effective in terms of reaction rate and low toxicity.

References.

1. Eddleston, M., Buckley, N.A., Eyer, P., Dawson, A.H. (2008). Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *Lancet*, 371(9612), 597-607.
2. Chemical Stockpile Disposal Program. (2003). *Parsons*. Available at: https://www.parsons.com/Media%20Library/0903_CSDP.pdf.
3. Efremenko, E.N., Zavalova, N.V. Ekolohychesky bezopasnaia byodehradatsyia reaktsyonnikh mass, obrazuiushchykhsia pry unychtozheny fosfororhanycheskykh otravliaiushchykh veshchestv. (2010). *Rossyiskyi khymycheskyi zhurnal. (Zh. Ros. khym. ob-va ym. D.Y. Mendeleeva)*, LIV(4), 19-24.
4. Vakhytova, L.N., Matvyenko, K.V., Taran, N.A., Ribak, V.V., Burdyna, Ya.F. (2014). Kynetycheskaia model reaktsyi hydrolyza y perhydrolyza paraoksona v mykroemulsyy. *Naukovi pratsi DonNTU. Serii: Khimiia i khimichna tekhnolohiia*, 2 (23), 121-127.

5. Vakhytova, L.N. et al. (2010). Nukleofylnaia reaktsyonnaia sposobnost peroksyd-anyona v mykroemulsiyakh typu "maslo v vode" v protsessakh razlozheniya efyrov fosfornoj y toluolsulfonovoi kyslot. *Teoretycheskaia y eksperymentalnaia khymia*, 46(1), 1-7.
6. Vakhitova, L.N., Lakhtarenko, N.V., Popov, A.F. (2015). Kinetics of the oxidation of methyl phenyl sulfide by peroxoborate anions. *Theoretical and Experimental Chemistry*, 51(5), 297-302.
7. Model systems in hydrolysis of organophosphates. (2011). Available at: <http://uir.unisa.ac.za/bitstream/handle/10500/1252/02dissertation.pdf?sequence=1>.
8. Bessarabov, V.I., Vakhitova, L.M., Kuzmina, G.I., Baula, O.P., Paljchevsjka, T.A., Matvijenko, K.V., Fokina, O.P., Tarasenko, G.V. (2016). Okysnjuvaljni vlastyosti peroksydu vodnju v systemakh dekontaminaciji zastarilykh fosfororganichnykh pestytsydiv. *Khimichna promyslovistj Ukrainy*, 5-6, 74-78.

АНТИОКСИДАНТНІ ВЛАСТИВОСТІ ФЛОРОГЛЮЦИНОЛУ В *REDOX* СИСТЕМІ НА ОСНОВІ АУТООКИСНЕННЯ АДРЕНАЛІНУ

Бессарабов В.І.¹, Кузьміна Г.І.¹, Вахітова Л.М.², Горюшин І.А.¹,
Шинкарьова М.Ю.¹, Баула О.П.¹, Здерко Н.П.¹, Качалова Н.М.²

¹Київський національний університет технологій та дизайну, Київ, Україна.

²Інститут фізико-органічної хімії та вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка НАН України, Київ, Україна.

Вступ. Флороглюцинол (1,3,5-бензетріол) - це бензетріол, який має два ізомери: пірогалол (1,2,3-бензетріол) і гідроксіквінол (1,2,4-бензетріол). Речовина використовується в хімічній промисловості для зв'язування діазобарвників в друкарських фарбах, в аналітичній хімії для виявлення пентоз, лігніну та ін. [1; 2].

Проте найбільш перспективним є використання флороглюцинола в якості активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ). Завдяки своїй малотоксичності ($LD_{50} = 5$ г/кг) та нуклеофільним властивостям флороглюцинол є перспективним АФІ. Виявлено, що перорально прийнятий флороглюцинол може бути згодом повернений в кровотік в некон'югованому вигляді [3]. Це свідчить про те, що флороглюцинол здатний проникати крізь мембрани та перерозподілятися між системним кровотоком та тканинами.

Дослідження підтвердили високу біодоступність флороглюцинолу та підкреслили його біотрансформацію в глюкуро- та сульфо-кон'юговані метаболіти [4].

На сьогодні флороглюцинол активно застосовується для лікування різноманітних патологій шлунково-кишкового тракту (ШКТ), внаслідок своєї спазмолітичної активності. Флороглюцинол є блокатором потенціалзалежних кальцієвих каналів в гладком'язових клітинах. В

результаті цього в клітинах зменшується концентрація кальцію, що гальмує взаємодію актину з міозином. При цьому спазмолітичний ефект речовини не обумовлює розвиток гіпотонії гладкої мускулатури [5].

Флороглуцинол зменшує вісцеральну больову чутливість ШКТ, здійснюючи вплив на передачу нервових імпульсів периферичним і центральним нервовим центрам через аферентні нервові волокна [6].

Окрім використання флороглуцинолу для лікування патологій ШКТ, активно вивчається дія сполуки та її похідних на інші системи організму. Показано, що флороглуцинол володіє певними протизапальними та антиоксидантними властивостями. Як відомо, можливість мономерних фенольних сполук виступати в якості антиоксидантів залежить від ступеня гідроксилювання та кон'югації, оскільки гідроксильні групи виступають в якості донорів водню [7]. Флороглуцинол виявляє підвищений ступінь гідроксилювання з ароматичним ядром, оточеним трьома гідроксильними групами. Kang K.A. et al. (2006) описав антиоксидантні властивості флороглуцинолу відносно його внутрішньої стабільності [8].

Однак опублікована інформація про антиоксидантну здатність флороглуцинолу досить незначна. Зважаючи на роль процесів перекисного окиснення білків та ліпідів в етиології та патогенезі основних нейродегенеративних захворювань у людей літнього та старечого віку, дослідження цих плейотропних ефектів флороглуцинолу є актуальними та доцільними.

Ціль дослідження: вивчення антиоксидантних властивостей флороглуцинолу в *redox* системі на основі аутоокиснення адреналіну.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження антиоксидантних властивостей флороглуцинолу проводились базуючись на методиці, згідно якій антиоксидантна активність сполуки визначається за її здатністю інгібувати реакцію аутоокиснення адреналіну в лужному середовищі [9]. В якості стандарту порівняння використовувалась аскорбінова кислота.

Оцінка антиоксидантних властивостей хімічних сполук проводилось за накопиченням проміжного продукту окиснення адреналіну, який реєструється спектрофотометрично при довжині хвилі $\lambda=347$ нм. Накопичення цього продукту проходить протягом 3–5 хв від моменту додавання в лужний розчин низьких концентрацій адреналіну (~ 230 мкМ). Для створення лужного середовища використовується 0,2 М р-н карбонатного буферу, рН=10,65. Інтенсивність реакції залежить від значення рН, при більш низьких значеннях реакція аутоокиснення адреналіну значно уповільнюється. Дослідження проводилось при температурі 25 °С.

В якості реагентів використовували: розчин адреналіну гідротартрату 230 мкМ; 0,2 М карбонатний буфер, рН=10,65-10,7; флороглюцинола дигідрат, аскорбінову кислоту (Sigma, США). Кінетичні дослідження проводили на УФ-спектрофотометрі Optizen POP (Mecasys, Південна Корея), облаштованому термостатом (точність термостатування $25,0\pm 0,1$ °С), в кварцевих кюветах з товщиною оптичного шару 1 см при довжині хвилі $\lambda=347$ нм.

Результати. В порівняльному експерименті досліджено швидкість реакції утворення проміжного продукту аутоокиснення адреналіну в умовах відсутності ймовірного антиоксиданту та в присутності в системі флороглюцинолу в концентрації 50, 100 та 200 мкМ. Для оцінки антиоксидантної активності було використано стандарт порівняння – аскорбінову кислоту, яка додавалась в систему в тих же концентраціях.

Кількісне вираження швидкостей реакції здійснювалось через розрахунок константи швидкості першого порядку (K_H^1) за формулою:

$$k_H^1 = \frac{1}{t} \cdot \ln \frac{D_\infty - D_0}{D_\infty - D_t},$$

де t - час реакції;

D_∞ - значення оптичної густини після закінчення реакції;

D_t - значення оптичної густини в певний момент часу;

D_0 - значення оптичної густини на початку реакції.

Залежність величин констант першого порядку від концентрацій флороглюцинолу та аскорбінової кислоти наведено на рисунку.

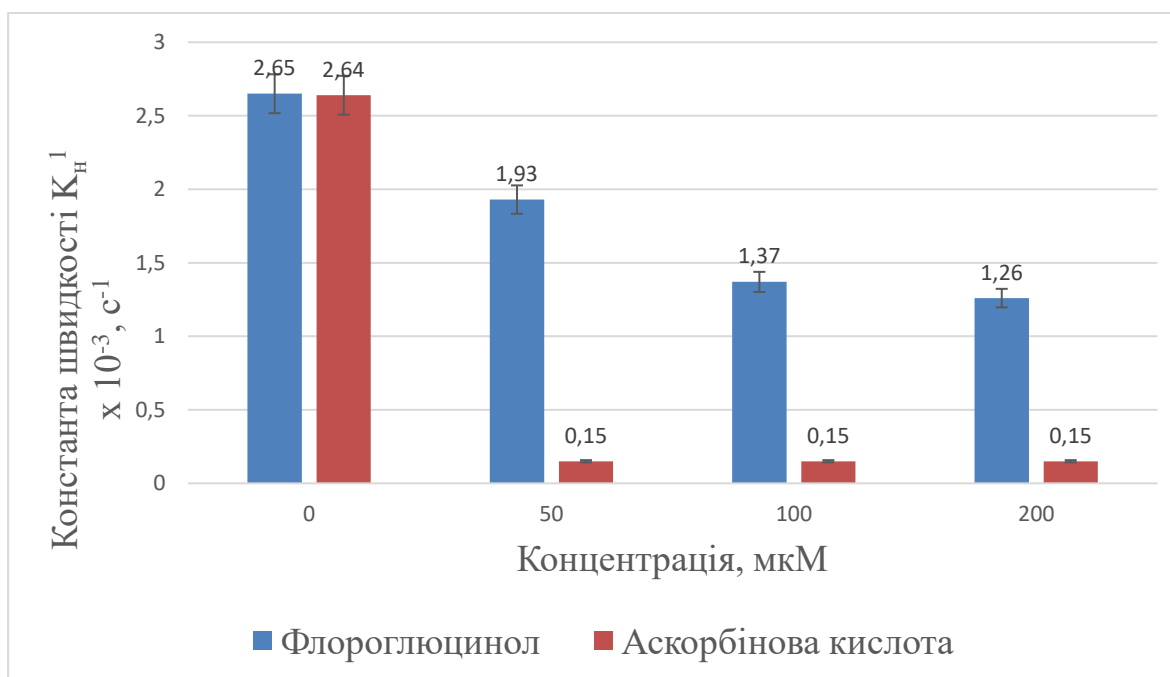


Рисунок. – Залежність величин констант швидкостей першого порядку аутоокиснення адреналіну від концентрації флороглюцинолу та аскорбінової кислоти, мкМ.

Аналіз результатів дослідження дає змогу стверджувати, що додавання флороглюцинолу в *redox* систему з аутоокисненням адреналіну в концентрації 100 мкМ зменшує швидкість реакції вдвічі: $K_{H(0)}^1 = (2,73 \pm 0,23) \times 10^{-3} \text{ с}^{-1}$ та $K_{H(100)}^1 = (1,39 \pm 0,10) \times 10^{-3} \text{ с}^{-1}$ відповідно. При цьому збільшення концентрації флороглюцинолу до 200 мкМ не викликає суттєвих змін в протіканні окисно-відновного процесу: $K_{H(200)}^1 = (1,27 \pm 0,07) \times 10^{-3} \text{ с}^{-1}$. В той же час, додавання аскорбінової кислоти до системи в концентрації 100 мкМ ініціює зменшення швидкості реакції окиснення відносно флороглюцинолу майже в десять раз: $K_{H(АК)}^1 = (0,148 \pm 0,015) \times 10^{-3} \text{ с}^{-1}$ та $K_{H(ФГ)}^1 = (1,39 \pm 0,10) \times 10^{-3} \text{ с}^{-1}$ відповідно.

Виходячи з отриманих результатів можна вважати, що флороглюцинол

володіє помірними антиоксидантними властивостями в хімічній *redox* системі на основі аутоокиснення адреналіну, які реалізуються через здатність сполуки виступати в якості донора електронів для окисників. Доцільним є проведення подальших досліджень антиоксидантних властивостей флороглюцинолу на біохімічних та біологічних моделях.

Висновки. Флороглюцинол володіє помірними антиоксидантними властивостями в хімічній *redox* системі на основі аутоокиснення адреналіну. Величина антиоксидантного ефекту флороглюцинолу в концентрації 100 мкМ приблизно удесятеро менша ніж відповідна величина ефекту, який демонструє система при додаванні аскорбінової кислоти в тій же концентрації.

Список посилань:

1. Hermida, C. Improvement and validation of d-xylose determination in urine and serum as a new tool for the noninvasive evaluation of lactase activity in humans / C. Hermida, G. Corrales, O.H. Martinez-Costa, J.J. Aragon // Journal of clinical laboratory analysis. - 2014. - №6. - p. 478-486.
2. Sealy-Fisher V.J. Increased pine tannins extraction and wood adhesives development by phlobaphenes minimization / V.J. Sealy-Fisher, A. Pizzi, // HolzalsRoh - und Werkstoff. – 1992. - №5. – p. 212 – 220.
3. Kim, H. Determination of phloroglucinol in human plasma by high-performance liquid chromatography, mass spectrometry / H. Kim, H. Roh, H.J. Lee, S.Y. Chung, S.O. Choi, K.R. Lee, S.B. Han // J. Chrom. B – 2003. - № 792. – p. 307–312.
4. Dollo, G. Biodisponibilité du phloroglucinol chez l’Homme / G. Dollo, F. Chevanne, P. Le Corre, C. Chemtob, R. Le Verge // J. Pharm. Belgique – 1999. – № 54. – p. 75–82.
5. Звягинцева Т.А. Механизмы развития и подходы к лечению дисфункции сфинктера Одди после холецистэктомии / Т.А.

- Звягинцева, С.В. Гриднева // Сучасна гастроентерологія. – 2014. – №3. – С. 122 – 127.
6. Bonaz B. Acute exacerbation of pain in irritable bowel syndrome: efficacy of phloroglucinol/trimethylphloroglucinol. A randomized, double-blind, placebo-controlled study Olivier Chassany / B. Bonaz, S. Bruley Des Varannes, L. Bueno, Guillaume Cargill, Benoit Coffin [and others] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2007. – № 9. – p. 1115–1123.
7. Hodnick, W.F. Electrochemistry of flavonoids: relationships between redox potentials, inhibition of mitochondrial respiration, and production of oxygen radicals by flavonoids / W.F. Hodnick, E.B. Milosavljevic, J.H. Nelson, R.S. Pardini // Biochem. Pharmacol. – 1988. – № 37. – p. 2607–2611.
8. Kang, K.A. Cytoprotective effect of phloroglucinol on oxidative stress induced cell damage via catalase activation / K.A. Kang, K.H. Lee, S. Chae, R. Zhang, M.S. Jung, Y.M. Ham, J.S. Baik, N.H. Lee, J.W. Hyun // J. Cell. Biochem. – 2006. – № 97. – p. 609–620.
9. Пат. 2144674 Российская Федерация. МПК G 0 1N 33/52, G 01 N 33/68. Способ определения антиоксидантной активности супероксиддисмутазы и химических соединений / Т.В. Сирота; Заявитель и патентообладатель Сирота Татьяна Валерияновна. – № 99103192/14; заявл. 24.02.1999; опубл. 20.01.2000.

ТОКСИКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОДУКТІВ ДЕКОНТАМІНАЦІЇ ПАРАОКСОНУ

Бессарабов В.І.¹, Вахітова Л.М.², Кузьміна Г.І.¹, Качалова Н.М.²,
Куков'якін Є.В.¹

¹Київський національний університет технологій та дизайну, Київ, Україна.

²Інститут фізико-органічної хімії та вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка НАН України, Київ, Україна.

Вступ. Фосфорорганічні сполуки (ФОС), що застосовуються в якості пестицидів і активних фармацевтичних інгредієнтів, в разі перевищення гранично допустимих концентрацій є субстратами-екотоксикантами VX, GB і GD - типу. Вони пригнічують ацетилхолінестеразу в синапсах, а також бутирилхолінестеразу плазми крові. За даними ВООЗ ненавмисне отруєння пестицидами призводить до загибелі близько 200 тис. осіб на рік і пов'язане, перш за все, з великими запасами «застарілих» пестицидів, які не можуть бути використані для потреб сільського господарства і часто безконтрольно зберігаються в місцях компактного проживання людей. У зв'язку з цим проблема знищення високотоксичних хімічних продуктів набуває особливої актуальності, а пошук рішень і технологій їх утилізації повинен здійснюватися у рамках дотримання міжнародних та національних екологічних норм і стандартів [1-3].

Важливим аспектом вирішення проблеми знешкодження ФОС є розробка сучасних систем деконтамінації [1-7]. В якості класичної модельної сполуки при цьому часто використовується параоксон – діетил- 4-нітрофеніл фосфат, який є стандартом активного фармацевтичного інгредієнта антихолінестеразної дії. Однак токсикологічну характеристику продуктів його деградації вивчено недостатньо.

Ціль дослідження: визначення токсикологічної характеристики продуктів деконтамінації параоксону.

Матеріал та методи дослідження. Для розрахунку ендотоксичності параоксону та продуктів його деконтамінації було використано доступні бази фізико-хімічних даних PubChem [8].

Прогнозування ендотоксичності LD_{50} продуктів деградації параоксону проведено методом *in silico* за результатами QSAR аналізу токсикологічного впливу хімічних речовин на модельні організми (щури) при чотирьох типах введення (перорально (Oral), внутрішньовенно (IV), внутрішньочеревно (IP), підшкірно (SC)). Навчальні комплекти створені авторами методу на основі даних з SYMYX MDL бази даних токсичності. Вони включають в себе інформацію про більш ніж 10000 хімічних структур з даними про їх гостру токсичність для щурів, представлених у вигляді LD_{50} (\log_{10} (ммоль/кг)) [9].

Розрахунок класу небезпеки суміші продуктів деградації параоксону проведено розрахунковим способом на основі LD_{50} за методікою ДСанПіН 2.2.7. 029-99 [10].

Необхідні параметри брали з результатів розрахунків *in silico* (LD_{50}), бази фізико-хімічних даних PubChem.

На основі LD_{50} визначали індекс токсичності (K_i) кожного хімічного інгредієнта, що входить до складу суміші по залежності

$$K_i = \frac{\lg(LD_{50})_i}{(S+0.1F+C_B)_i}, \quad (1)$$

де $\lg(LD_{50})_i$ – логарифм середньої смертельної дози хімічного інгредієнта при попаданні в шлунок (LD_{50} визначали за результатами *in silico* розрахунку, як показано вище);

S - коефіцієнт, що відображає розчинність хімічного інгредієнта у воді (визначали за базами даних PubChem в грамах на 100 г води при температурі не вище 25 °С, цю величину ділили на 100 і отримували

безрозмірний коефіцієнт S , який найчастіше знаходиться в інтервалі від 0 до 1);

F - коефіцієнт леткості хімічного інгредієнта, який визначали наступним чином: за базами даних PubChem визначали тиск насиченої пари інгредієнтів суміші в мм рт. ст., що має температуру кипіння при тиску 760 мм ртутного стовпа не вище 80 °С, отриману величину ділять на 760 і отримують безрозмірну величину коефіцієнта F ;

S_v - кількість даного інгредієнта в загальній масі продуктів в т / т;

Величину K_i округлювали до першого знака після коми.

Після розрахунку K_i для окремих інгредієнтів суміші, вибирали не більше 3, але не менше 2 провідних компонентів, що мають мінімальне значення K_i , причому $K_1 < K_2 < K_3$, крім того має виконуватися умова

$$K_1 + K_2 \geq K_3.$$

Якщо ця умова не виконується, вибирали 2 компонента.

Потім визначали сумарний індекс небезпеки по залежності

$$K_{\Sigma} = \frac{1}{n^2} \sum_{i=1}^n K_i, \quad n \leq 3, \quad (2)$$

де n - кількість обраних інгредієнтів (2 або 3), K_{Σ} , розраховується за допомогою двох або трьох обраних індексів токсичності.

Виходячи з сумарного індексу небезпеки визначали клас небезпеки відходу за допомогою таблиці 1.

Таблиця 1 - Віднесення сумішей до класу небезпеки розрахунковим методом за показником ступеня небезпеки суміші для навколишнього середовища

Клас небезпеки суміші	Ступінь небезпеки суміші для навколишнього середовища (K_{Σ}), яку вираховано на основі LD ₅₀
1	2
I	Менше 1,3

Продовження таблиці 1.

1	2
II	Від 1,3 до 3,3
III	Від 3,4 до 10
IV	Від 10 і більше
V	значно більше 10

Результати. Основними теоретично можливими та описаними в попередніх дослідженнях продуктами деградації параоксону у рідинних хімічних системах деконтамінації є п-нітрофенол, диетилфосфорна кислота, О,О-диетилтіофосфат, етилфосфат [1–7].

Результати дослідження показників ендотоксичності компонентів суміші продуктів, що утворюються в результаті деконтамінації параоксону, представлено в таблицях 2 – 11.

Таблиця 2 – Розрахунок ендотоксичності параоксону на щурах при чотирьох типах введення

Rat IP LD ₅₀ log ₁₀ (mmol/kg)	Rat IV LD ₅₀ log ₁₀ (mmol/kg)	Rat Oral LD ₅₀ log ₁₀ (mmol/kg)	Rat SC LD ₅₀ log ₁₀ (mmol/kg)
0,225 in AD	-0,254 in AD	0,753 in AD	0,090 in AD
Rat IP Log ₁₀ (mg/kg)	Rat IV LD ₅₀ log ₁₀ (mg/kg)	Rat Oral LD ₅₀ log ₁₀ (mg/kg)	Rat SC LD ₅₀ log ₁₀ (mg/kg)
233,400 in AD	77,430 in AD	788,200 in AD	171,300 in AD

Таблиця 3 – Розрахунок класу токсичності, класифікації параоксону відповідно до вимог Організації Економічного Співробітництва та Розвитку (ОЕСР/OECD)

Rat IP LD ₅₀ Classification	Rat IV LD ₅₀ Classification	Rat Oral LD ₅₀ Classification	Rat SC LD ₅₀ Classification
Class 4 in AD	Class 4 in AD	Class 4 in AD	Class 4 in AD

де IP- внутрішньочеревний шлях введення;

IV - внутрішньовенний шлях введення;
 Oral - пероральний шлях введення;
 SC - підшкірний шлях введення;
 in AD - сполука потрапляє в область застосування моделей.

Таблиця 4 - Розрахунок ендотоксичності п-нітрофенолу на щурах при чотирьох типах введення

Rat IP LD ₅₀ log ₁₀ (mmol/kg)	Rat IV LD ₅₀ log ₁₀ (mmol/kg)	Rat Oral LD ₅₀ log ₁₀ (mmol/kg)	Rat SC LD ₅₀ log ₁₀ (mmol/kg)
-0,852 in AD	-0,092 in AD	1,053 in AD	0,331 in AD
Rat IP Log ₁₀ (mg/kg)	Rat IV LD ₅₀ log ₁₀ (mg/kg)	Rat Oral LD ₅₀ log ₁₀ (mg/kg)	Rat SC LD ₅₀ log ₁₀ (mg/kg)
17,730 in AD	102,000 in AD	1424,000 in AD	270,100 in AD

Таблиця 5 – Розрахунок класу токсичності, класифікації п-нітрофенолу відповідно до вимог ОЕСР

Rat IP LD ₅₀ Classification	Rat IV LD ₅₀ Classification	Rat Oral LD ₅₀ Classification	Rat SC LD ₅₀ Classification
Class 4 in AD	Class 4 in AD	Class 4 in AD	Class 4 in AD

Таблиця 6 – Розрахунок ендотоксичності диетилфосфорної кислоти на щурах при чотирьох типах введення

Rat IP LD ₅₀ log ₁₀ (mmol/kg)	Rat IV LD ₅₀ log ₁₀ (mmol/kg)	Rat Oral LD ₅₀ log ₁₀ (mmol/kg)	Rat SC LD ₅₀ log ₁₀ (mmol/kg)
-1,602 out of AD	-1,812 in AD	0,159 in AD	-1,999 out of AD
Rat IP Log ₁₀ (mg/kg)	Rat IV LD ₅₀ log ₁₀ (mg/kg)	Rat Oral LD ₅₀ log ₁₀ (mg/kg)	Rat SC LD ₅₀ log ₁₀ (mg/kg)
3,851 out of AD	2,373 in AD	222,500 in AD	1,546 out of AD

Таблиця 7 – Розрахунок класу токсичності, класифікації диетилфосфорної кислоти відповідно до вимог ОЕСР

Rat IP LD ₅₀ Classification	Rat IV LD ₅₀ Classification	Rat Oral LD ₅₀ Classification	Rat SC LD ₅₀ Classification
Class 2 out of AD	Class 2 in AD	Class 3 in AD	Class 1 out of AD

Таблиця 8 – Розрахунок ендотоксичності О,О-диетилтіофосфату на щурах при чотирьох типах введення

Rat IP LD ₅₀ log ₁₀ (mmol/kg)	Rat IV LD ₅₀ log ₁₀ (mmol/kg)	Rat Oral LD ₅₀ log ₁₀ (mmol/kg)	Rat SC LD ₅₀ log ₁₀ (mmol/kg)
-1,057 in AD	-1,345 in AD	-0,803 in AD	-0,842 in AD
Rat IP Log ₁₀ (mg/kg)	Rat IV LD ₅₀ log ₁₀ (mg/kg)	Rat Oral LD ₅₀ log ₁₀ (mg/kg)	Rat SC LD ₅₀ log ₁₀ (mg/kg)
14,940 in AD	7,698 in AD	26,810 in AD	24,510 in AD

Таблиця 9 – Розрахунок класу токсичності, класифікації О,О-диетилтіофосфату відповідно до вимог ОЕСР

Rat IP LD ₅₀ Classification	Rat IV LD ₅₀ Classification	Rat Oral LD ₅₀ Classification	Rat SC LD ₅₀ Classification
Class 3 in AD	Class 3 in AD	Class 2 in AD	Class 3 in AD

Таблиця 10 – Розрахунок ендотоксичності етилфосфату на щурах при чотирьох типах введення

Rat IP LD ₅₀ log ₁₀ (mmol/kg)	Rat IV LD ₅₀ log ₁₀ (mmol/kg)	Rat Oral LD ₅₀ log ₁₀ (mmol/kg)	Rat SC LD ₅₀ log ₁₀ (mmol/kg)
-1,251 in AD	-1,907 in AD	0,021 in AD	-1,972 out of AD
Rat IP Log ₁₀ (mg/kg)	Rat IV LD ₅₀ log ₁₀ (mg/kg)	Rat Oral LD ₅₀ log ₁₀ (mg/kg)	Rat SC LD ₅₀ log ₁₀ (mg/kg)
6,961 in AD	1,538 in AD	130,200 in AD	1,324 out of AD

Таблиця 11 – Розрахунок класу токсичності, класифікації етилфосфату відповідно до вимог ОЕСР

Rat IP LD ₅₀ Classification	Rat IV LD ₅₀ Classification	Rat Oral LD ₅₀ Classification	Rat SC LD ₅₀ Classification
Class 2 in AD	Class 2 in AD	Class 3 in AD	Class 1 out of AD

Фізико-хімічні та токсикологічні характеристики параоксону та продуктів його деконтамінації наведено в табл. 12.

Таблиця 12 – Фізико-хімічні та токсикологічні характеристики параоксону та продуктів його деконтамінації.

Інгредієнт	Молярна маса	Тиск насиченого пару, мм рт. ст.	Розчинність інгредієнта у воді, г/100 г	LD ₅₀ , мг/кг Rat Oral (<i>in silico</i>)	Клас небезпеки	Індекс токсичності, К
Параоксон	275,197	1,1x10 ⁻⁶	0,364	9,919	I	0,73
п-нітрофенол	139,11	9,79x10 ⁻⁵	0,116	788,2	III	4,66
Диетилфосфорна кислота	154,102	1,84x10 ⁻³	0,216	222,5	II	3,024
О,О-диетилтіофосфат	170,167	2,57x10 ⁻³	0,17462	26,81	II	1,8
Етилфосфат	124,034	2,35x10 ⁻⁴	0.0013	130.2	III	4.67

Сумарний індекс небезпеки продуктів деконтамінації параоксону за розрахунком складає $K_{\Sigma} = 3,924$, що відповідає III класу небезпеки. В той же час параоксон відносять до I класу небезпеки (табл. 12).

Висновки. Порівняльний аналіз токсикологічної характеристики параоксону та продуктів його деградації у рідинних хімічних деконтамінаційних системах дозволяє вважати таку деконтамінацію прийнятною з точки зору зниження класу небезпеки: з I класу небезпеки вихідної речовини до III класу небезпеки суміші кінцевих продуктів.

Список посилань:

1. Sharma N. Recent advancements on warfare agents/metal oxides surface chemistry and their simulation study / N. Sharma, R. Kakkar // Review Article Adv. Mat. Lett. - 2013. - Vol. 4(7). - P. 508-521.
2. Kallekleiv Valle A. Microporous polymer beads for chemical decontamination of organophosphorus nerve agents: Master's Thesis / Kallekleiv Valle Anette. - Oslo, 2014. - 91p.
3. Waysbort D. A decontamination system for chemical weapons agents using a liquid solution on a solid sorbent / D. Waysbort, D. J. McGarvey, W. R. Creasy, K. M. Morrissey // J. Hazard. Mater. - 2009. - Vol. 161. - P. 1114-1121.
4. Kim K. Destruction and detection of chemical warfare agents / K. Kim, O. G. Tsay, D. A. Atwood, D. G. Churchill // Chem. Rev. - 2011. - Vol.111. - P. 5345-5403.
5. Singh B. Decontamination of chemical warfare agents / B. Singh, G. K. Prasad, K. S. Pandey et al. // Defence Sci. J. - 2010. - Vol. 60. - P. 428-441.
6. Bessarabov V. Development of micellar system for the decontamination of organophosphorus compounds to clean technological equipment / V. Bessarabov, L. Vakhitova, G. Kuzmina, G. Zagoriy, O. Baula // Eastern-European Journal of Enterprise technologies. - 2017. - Vol. 1, N 6/ (85). - P. 42-49.
7. Vakhitova L. Decontamination of methyl parathion in activated nucleophilic systems based on carbamide peroxisolvate / L. Vakhitova, V. Bessarabov, N. Taran, G. Kuzmina, G. Zagoriy, O. Baula, A. Popov // Eastern-European Journal of Enterprise technologies. - 2017. - Vol. 6, N 10/ (90). - P. 31-37. - DOI: 10.15587/1729-4061.2017.119495.

8. PubChem [Electronic resource]. – Available at:
<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
9. Lagunin, A. QSAR Modelling of Rat Acute Toxicity on the Basis of PASS Prediction [Text] / A. Lagunin, A. Zakharov, D. Filimonov, V. Poroikov // Molecular Informatics. – 2011. – Vol. 30, Issue 2-3. – P. 241–250. doi:
[10.1002/minf.201000151](https://doi.org/10.1002/minf.201000151)
10. Державні санітарні правила та норми ДСанПіН 2.2.7. 029-99. Гігієнічні вимоги щодо поводження з промисловими відходами та визначення їх класу небезпеки для здоров'я населення. К.: МОЗ України, 1999. – 40 с.

КАТАЛЕПТОГЕННЫЕ СВОЙСТВА НАНОРАЗМЕРНОГО ОКСИДА ЦЕРИЯ

Бричка С.Я.^{1,2}, Куришко Г.Г.², Бессарабов В.И.², Баула О.П.²

¹Институт химии поверхности им. А.А.Чуйко НАН Украины, Киев, Украина.

²Киевский национальный университет технологий и дизайна, Киев, Украина.

Введение. Углубление знаний о механизмах воздействия CeO_2 на организм несомненно приведет к созданию новых типов лекарственных средств. Исследователями разных стран накоплен обширный материал о физиологической активности наноразмерного диоксида церия. Обнаружено, что нанокристаллический CeO_2 принимает участие в биохимических окислительно-восстановительных реакциях инактивирования свободных радикалов подобно супероксиддисмутазе и разложению перекиси водорода подобно каталазе. Установлено, что окислительный стресс связан с прогрессирующим нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, Паркинсона, Лу Герига и т.д. Наночастицы оксида церия изучены в качестве сильных антиоксидантных агентов, способных оказывать нейропротекторное действие. Антитела, конъюгированные с наночастицами покрытые полиэтиленгликолем, предложено использовать для селективной доставки с целью защиты от окислительного стресса, приводящему к опосредованной нейродегенерации, для выживания нейронов и сохранения сигнальных путей. Утверждается, что оксид церия избирательно может доставлен только в пострадавшие районы мозга [1]. При добавление хлорида церия к плазме крови время её свертывания значительно увеличивается. Учитывая низкую токсичность активного фармацевтического ингредиента (АФИ) при оральном введение, антикоагуляционные свойства ионов церия могут быть полезны для создания лекарственных препаратов [2]. Наночастицы CeO_2 обладают радиозащитными свойствами при облучении

клеток. Разрабатываются лекарства радиационной защиты на основе наночастиц [3]. Окислительный стресс в организме ведет к образованию радикалов, которые высокотоксичны и вызывают потерю клеток при их трансплантации. Получен альгинатный гидрогель с CeO_2 для обеспечения бессрочной антиоксидантной защиты. Совместное инкубирование свободных радикалов с клетками продемонстрировало сильную цитозащиту от их воздействия. Нанокompозитный гидрогель может применяться в клеточной трансплантации [4].

Ожирение является всемирной проблемой патологического состояния людей, что сильно ухудшает здоровье человека, и на сегодняшний день отсутствует эффективная терапия против чрезмерного накопления жира. Хирургия остается лучшим лечением для снижения веса. Поскольку избыточный вес коррелирует с повышенным окислительным стрессом предложено использовать оксид церия в качестве потенциального фармакотерапевтического решения для лечения ожирения. Доказано эффективное снижение веса и понижение уровня инсулина, лептина, глюкозы и триглицеридов в плазме крови при введении в организм животных оксида церия [5].

В галлоизитные нанотрубки инкапсулировали кортикостероидные и гипотензивные лекарственные препараты, а также лекарственные средства для купирования приступов стенокардии. Скорость выделения биологически активных молекул в раствор из нанотрубок в 50-100 раз ниже, чем из микро- и наночастиц других носителей. Поэтому сегодня галлоизитные нанотрубки успешно используют в качестве нанотубулярных систем доставки лекарственных препаратов к больным органам живых существ [6-8].

Цель работы: синтез наноразмерного диоксида церия на галлоизитных нанотрубках в качестве носителя для последующего скрининга физиологической активности.

Экспериментальная часть. К 6.25 г галлоизитных нанотрубок (NaturalNano, Inc.) в 40 мл дистиллированной воды прибавляли 4 мл 0.5 М или 16.3 мл 1 М раствора $\text{Ce}(\text{NO}_3)_3$. При перемешивании к полученному раствору приливали 6 мл 1 М или 24.5 мл 2 М раствора NaOH до достижения значений pH 8-9. Осадок отфильтровывали, промывали до отсутствия нитрат-анионов (контроль проводили по качественной реакции с дифениламином в серной кислоте) и высушивали при 383 К. Образцы ГНТ/ CeO_2 с 0.5-5 % содержанием оксида церия получены исходя из стехиометрического соотношения реагентов - 1 (Гал¹), 3 (Гал³), 5 % (Гал⁵) (табл.1). Химический анализ материалов осуществляли методом атомно-эмиссионной спектроскопии (прибор ICPE-9000, Shimadzu) с расчетом неопределенности доверительного интервала. Подготовку образцов для химического анализа проводили путем микроволнового разложения (XP1500Plus MARS, CEM).

Нанотрубки характеризовали с использованием электронного сканирующего микроскопа MIRA3 LMU, Tescan с системой энергодисперсионного спектроскопического химического анализа Oxford X-MAX 80 mm² с неопределенностью прибора ± 1 %. Материалы также исследовали с помощью трансмиссионного электронного микроскопа Hitachi H-800. Размер частиц измеряли на фотографиях с использованием программы линейных измерений с выборкой более 40 объектов для образца. Кристаллическую структуру также устанавливали рентгенографическим анализом, ДРОН-2М с Cu K_α -излучением. УФ-спектры записывали на UV-VIS-NIR-spectrophotometer UV-3600, Shimadzu в режиме отражения в диапазоне 220-3300 нм с неопределенностью ± 0.25 нм.

Таблица 1 – Результаты химического анализа образцов методом атомного эмиссионного анализа

Стехиометрическое содержание CeO ₂ , %	Пробы образца	Навеска, мг	Содержание Ce, %	Усредненное содержание CeO ₂ , %	Неопределенность доверительного интервала, %
1	1	182.6	0.816	0.999	0.011
	2	134.6	0.802		
	3	113.4	0.820		
3	1	201.4	2.602	3.188	0.021
	2	117.3	2.575		
	3	129.6	2.608		
5	1	203.3	3.92	4.888	0.062
	2	217.4	4.02		
	3	160.9	3.996		

Опыты, нацеленные на изучение поведения белых крыс, проведены с использованием введения вещества в дозах 1, 10, 20, 25, 30, 50 и 100 мг/кг в перерасчете на оксид церия. Животным внутрибрюшинно вводили наноматериал ГНТ/CeO₂ с 5 % содержанием оксида церия и частицы CeO₂, Aldrich. Композитный материал по показателю острой токсичности (ЛД₅₀>>500 мг/кг) относится в категории малотоксичных веществ.

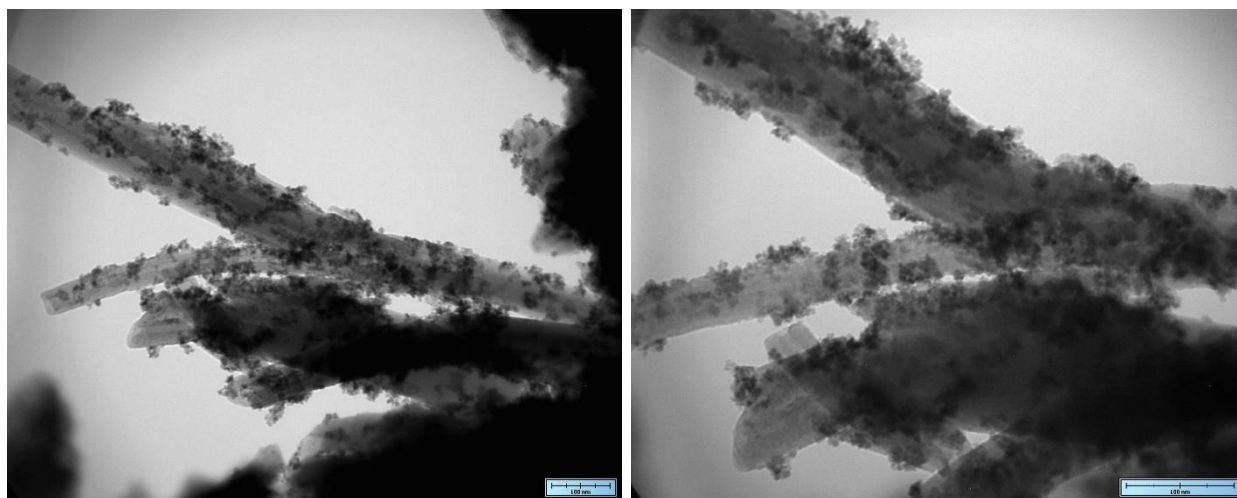
Результаты и их обсуждение. Дифрактограммы галлоизита согласуется с литературными данными [12]. Для идентификации галлоизитов используют рефлекс $d_{001}=7.14 \text{ \AA}$ - предельно низким значением, который не встречается в спектрах ряда полиморфов каолиновой группы. В области $2\theta=18^\circ$ наблюдаемый сигнал, относящийся к примеси галлоизита, - фаза гидроксида алюминия. При малых углах дифрактограм в образцах обнаружены сигналы, которые указывают на смесь трубчатого галлоизита-(7

Å) и трубчатого галлоизита-(10 Å). После модифицирования диоксидом церия сигнал при 10 Å исчезает, что связано с десорбцией воды из межслоевого пространства галлоизита. Трубчатый галлоизит часто описывают химической формулой $Al_2Si_2O_5(OH)_4 \cdot nH_2O$, где $n=0-2$. Электронные изображения галлоизитов свидетельствует, что массив материала состоит с беспорядочно размещенных трубок. По данным ТЭМ в образцах наряду с трубками наблюдаются частицы, которые не имеют характерной трубчатой морфологии (в том числе гидроксид алюминия) и полостей. По данным СЭМ и ТЭМ распределение нанотрубок по внешним диаметрам составляет 20-100 нм с максимумом при 40-50 нм и длина 250-1000 нм. Усредненная толщина стенок около 8-22 нм свидетельствует о многослойности нанотрубок. Размер единичного слоя стенки гидратированного трубчатого галлоизита-(10 Å) соответствует сумме толщин бисеток кремнекислородной тетраэдрической и алюмогидроксилкислородной октаэдрической сеток (7.14 Å) и монослоя воды (3 Å).

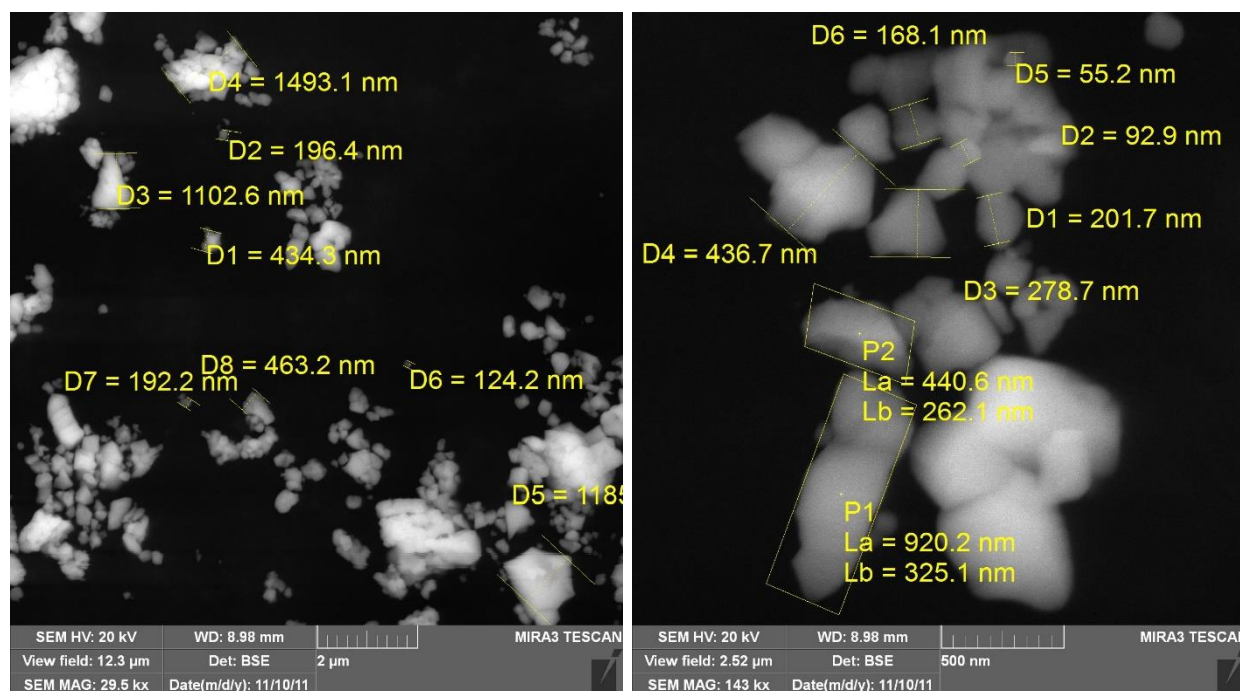
Образцы модифицированных оксидом церия алюмосиликатных нанотрубок на электронных изображениях на просвет (рис. 1, а) имеют ряд отличительных черт, появляются наночастицы, которые расположены как на нанотрубках, так и отдельно лежащие. По данным атомно-эмиссионной спектроскопии содержание церия в образцах в перерасчете на диоксид составляет с неопределенностью доверительного интервала 0.998 ± 0.011 , 3.188 ± 0.021 и 4.887 ± 0.062 %. Рентгенографический анализ свидетельствует об образовании кристаллического диоксида церия.

Образцы модифицированных алюмосиликатных нанотрубок на электронных изображениях на просвет по сравнению с чистым материалом имеют морфологические отличия в виде наночастиц. Электронографические исследования частиц с рефлексами $d(hkl)=3.12$ (100), 2.7 (200), 1.89 (220) и 1.64 Å (311) указывают, что они относятся к модификатору диоксиду церия.

На дифрактограммах модифицированных нанотрубок также наблюдаются сигналы диоксид церия кубической структуры, которые согласуются с электронографическим анализом. Интенсивность рефлексов от оксида с увеличением концентрации модификатора растет. Значительная полуширина сигналов диоксида церия может быть интрепретирована вкладом слабой степенью кристалличности и наноразмерностью кристаллов модификатора.



а



б

Рис. 1. – ТЭМ изображения ГНТ/CeO₂ (а) и СЭМ изображения CeO₂ (б)

Размер частиц оксида церия для образца Гал¹ составляет 1.8-6.4 (средний по максимуму распределения 2.2), Гал³ - 2.6-7.3 (4.1), Гал⁵ - 3.9-10.9 (6.8) нм. Очевидно, что увеличение концентрации модификатора приводит к увеличению размера частиц. На наш взгляд, наноразмерный носитель имеет темплатирующее действие. Небольшой размер оксида нами объясняется в том числе и значительным количеством гетерогенных контактов между нанотрубками, которые способствует кристаллизации маленьких частиц. Зависимость содержания диоксида церия от среднего значения диаметров частиц может быть описана линейной функцией (рис. 2).

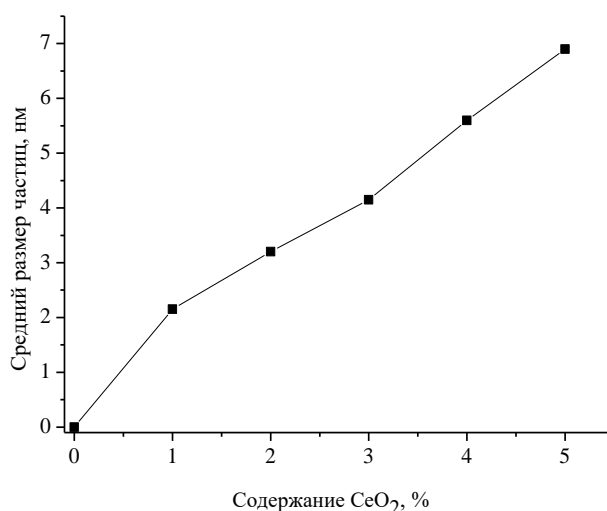


Рис.2. – Зависимость среднего размера частиц оксида церия от его содержания в нанотрубках.

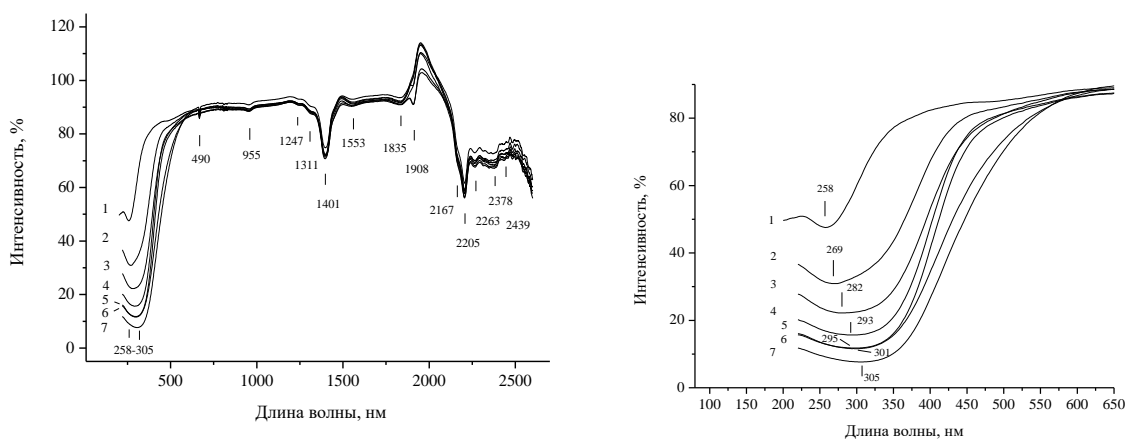
Функциональные свойства, в том числе физиологическое воздействие на человека, определяется размерным фактом и соотношением $\text{Ce}^{3+}/\text{Ce}^{4+}$ [10]. Четырех и трёхвалентный церий в УФ-области дает сигнал около 250 и 400 нм для больших частиц. Вклад в сигналы перехода заряда $\text{O}^{2-}(2p) \rightarrow \text{Ce}^{4+}(4f)$ относят к 250 нм. В тоже время он перекрывается с электронным переходом $5d^1 \rightarrow 4f^1$ ионов Ce^{3+} . Сигнал ионов Ce^{3+} , как правило, внедряется в

кристаллическую структуру диоксида церия вместо Ce^{4+} как дефект, спектрально наблюдается около 400 нм переход $\text{O}^{2-}(2p) \rightarrow \text{Ce}^{3+}(4f)$, но четыре валентный также имеет переходы в этом диапазоне. Поэтому четырех и трех валентные ионы церия описываются с противоположных точек зрения: одна часть исследователей сигнал при 250 нм относит исключительно к Ce^{4+} , другая – к Ce^{3+} . Следовательно, сигнал в области 400 нм интерпретируется, базируясь на вышеуказанном предположении. На наш взгляд обсуждение количественных характеристик поглощения ионов церия в УФ спектрах ведет к грубым ошибкам из-за недостатка теоретических расчетов. Максимумы сигнала при 282 (Гал¹), 295 (Гал³), 305 (Гал⁵) нм для всех образцов находятся в близкой области. Следует отметить, что зависимости максимума поглощения от содержания диоксида церия и от размера частиц имеют нелинейный, сложный характер (рис. 3).

При клиническом наблюдении за поведением животных было отмечено, что введение ГНТ/ CeO_2 в дозе 1 мг/кг вызывает активацию двигательной активности и повышение зоосоциального груминга. Начиная с дозы 10 мг/кг введение наноматериала приводит к появлению заторможенности, снижению двигательной активности, пилоэрекции и птоза животных. Вышеуказанная симптоматика развивалась через 5-7 мин после введения вещества и дозозависимо вырастала с увеличением дозы до 20, 25, 30, 50 и 100 мг/кг. Кроме описанной симптоматики регистрировались также элементы “восковой гибкости” тела животных - проявление каталепсии. Совокупность изменений поведения животных при введении субстанции характеризовалась резерпиноподобным “серотониновым синдромом”.

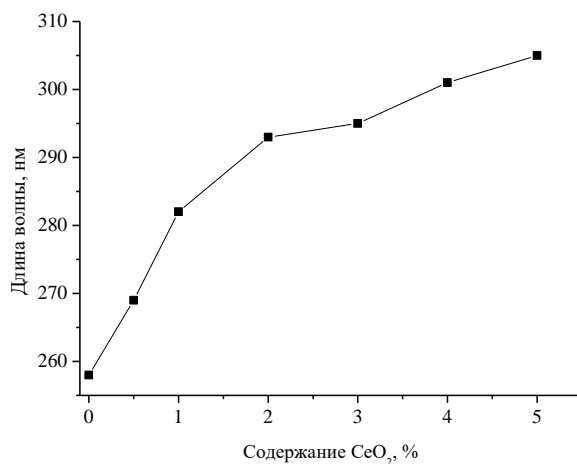
В следующей серии опытов проводилась инструментальная оценка влияния ГНТ/ CeO_2 на поведенческие реакции животных с использованием метода “открытое поле” с регистрацией горизонтальной и вертикальной двигательной активности, ориентировочно-исследовательный рефлексов и количества актов груминга. Наноматериал в дозах 1 и 5 мг/кг не оказывает

влияние на поведенческие реакции животных. Данные, представленные в табл. 2, показывают, что в дозах 10 и 30 мг/кг АФИ дозозависимо снижает двигательную активность животных и угнетает ориентировочно-исследовательскую реакцию.



а

б



в

Рис. 3. – Оптические спектры образцов галлоизита, модифицированных оксидом церия (269 - 0.5, 282 - 1, 293 - 2, 295 - 3, 301 - 4 и 305 нм – 5 %) (а, б) и зависимость максимума длины волны от содержания оксида церия (в) в нанотрубках.

Таблица 2. – Влияние ГНТ/CeO₂ в дозе 10 и 30 мг/кг на поведенческие реакции белых крыс

Регистрируемые показатели активности	Контроль	Опыт с дозой	
		10	30
Квадраты	37.7±1.6	14.7±4.8	8.8±4.1
Стойки (вертикальная)	4.5±1.4	1.8±0.6	0.67±0.3
Норки	3.2±0.7	0.8±0.5	0
Грумминг	4.2±1.6	1.8±0.9	2.5±1.1

n=6 – количество животных

Снижение спонтанной двигательной активности под влиянием исследуемого вещества может свидетельствовать о депрессирующем действии на центральную нервную систему. Каталептогенный эффект характерен для фармакодинамической группы нейролептиков (антипсихотиков).

Принимая во внимание, что ГНТ/CeO₂ начиная с дозы 10 мг/кг вызывает снижение двигательной активности, представлялось оправданным определить каталептогенное действие исследуемого вещества. Каталептогенное действие определялось по методу К.С. Раевского. При этом регистрировались три степени выраженности катаlepsии с их ранжировкой по баллам. Проведенные опыты показали, что порошок в дозе 10 мг/кг через 30 мин после введения вызывает у животных явление катаlepsии, которое регистрируется в течении 3 ч наблюдения с наибольшей выраженностью в первые 30 мин. При увеличении дозы наноматериала до 30 мг/кг выраженность катаlepsии усиливается, за исключением первых 30 мин и удлиняется по времени до 5 ч наблюдения (табл. 3).

Таблица 3. – Каталептогенное действие ГНТ/CeO₂

Показатели гатаlepsии	Время наблюдения, ч							
	0.5		1		3		5	
Доза, мг/кг	10	30	10	30	10	30	10	30
Стойки	5/6*	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	0/6	2/6
Мостики	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	0/6	2/6
Поза жабы	4/6	2/6	1/6	2/6	1/6	3/6	0/6	0/6
Баллы	4.8	4	3.5	4	3.5	4.5	0	1

* - в знаменателе – количества регистрируемых, а в числителе – максимальное количество баллов признаков катаlepsии

Следует отметить, что галлоизитные нанотрубки и оксид церия размером 60-500 нм (рис. 1, б) не проявляют сколь заметное каталептогенное действие.

Выводы. Наночастицы оксида церия размером 1-15 нм получены на галлоизитных нанотрубках в реакции между Ce(NO₃)₃ и NaOH. Синтез проводили в водном растворе без стабилизаторов при комнатной температуре, что уменьшает стоимость технологии их получения. Рентгенофазовые исследования выявили диоксид церия кубической структуры. АФИ ГНТ/CeO₂ относится к малотоксичным веществам с ярко выраженными каталептогенными свойствами.

Литература

1. Cimini A., D'Angelo B., Das S., Gentile R., Benedetti E., Singh V., Monaco A.M., Santucci S., Seal S. Antibody-conjugated PEGylated cerium oxide nanoparticles for specific targeting of Aβ aggregates modulate neuronal survival pathways // *Acta Biomaterialia*. - 2012. - Vol. 8, № 6. - P. 2056-2067.
2. Kawagoe M., Ishikawa K., Wang S.-C., Yoshikawa K., Arany S., Zhou X.-P., Wang J.-S., Ueno Y., Koizumi Y., Kameda T., Koyota S., Sugiyama T. Acute

effects on the lung and the liver of oral administration of cerium chloride on adult, neonatal and fetal mice // *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. - 2008. - Vol. 22, № 1. - P. 59-65.

3. Briggs A., Corde S., Oktaria S., Brown R., Rosenfeld A., Lerch M., Konstantinov K., Tehei M. Cerium oxide nanoparticles: influence of the high-Z component revealed on radioresistant 9L cell survival under X-ray irradiation // *Nanomedicine: nanotechnology, biology and medicine*. - 2013. - Vol. 9, № 7. - P. 1098-1105.

4. Weaver J.D., Stabler C.L. Antioxidant cerium oxide nanoparticle hydrogels for cellular encapsulation // *Acta Biomaterialia*. - 2015. - Vol. 16. - P. 136-144.

5. Rocca A., Moscato S., Ronca F., Nitti S., Mattoli V., Giorgi M., Ciofani G. Pilot in vivo investigation of cerium oxide nanoparticles as a novel anti-obesity pharmaceutical formulation // *Nanomedicine: nanotechnology, biology and medicine*. - 2015. - Vol. 11, № 7. - P. 1725-1734.

6. Бричка С.Я. Природные алюмосиликатные нанотрубки: структура и свойства // *Наноструктурное материаловедение*. - 2009. - № 2. - С. 40-53.

7. Lvov Y.M., Shchukin D.G., Mohwald H., Price R.R. Halloysite clay nanotubes for controlled release of protective agents // *ACS Nano*. - 2008. - Vol. 2, № 5. - P. 814-820.

8. Levis S.R., Deasy P.B. Characterisation of halloysite for use as a microtubular drug delivery system // *International Journal of Pharmaceutics*. - 2002. - Vol. 243. - P. 125-134.

9. Бричка С.Я., Бричка А.В., Чернявская Т.В., Котел Л.Ю. Модифицирование алюмосиликатных нанотрубок диоксидом церия // *Украинский химический журнал*. - 2013. - Т.79, №6. - С. 97-100.

10. Иванов В.К., Щербаков А.Б., Усатенко А.В. Структурно-чувствительные и биомедицинские применения нанодисперсного диоксида церия // *Успехи химии*. - 2009. - Т.78, №9. - С.924-941.

ВІРТУАЛЬНІ ЛАБОРАТОРІЇ В ДИСТАНЦІЙНОМУ НАВЧАЛЬНОМУ ПРОЦЕСІ ПІДГОТОВКИ МАЙБУТНІХ ФАРМАЦЕВТІВ

Деркач Т.М.¹, Пальчевська Т.А.¹, Стець Н.В.²

¹Київський національний університет технологій і дизайну, Київ, Україна.

²Дніпропетровський національний університет імені О. Гончара, Дніпро, Україна.

Вступ. Дистанційне навчання це інтерактивна взаємодія у процесі роботи, надання студентам можливості самостійного освоєння досліджуваного матеріалу, а також консультаційний супровід у процесі дослідницької діяльності. Метою дистанційного навчання є надання освітніх послуг шляхом застосування у навчанні сучасних інформаційно-комунікаційних технологій (ІКТ) за певними освітніми або освітньо-кваліфікаційними рівнями відповідно до державних стандартів освіти. Дистанційна освіта є одною з найбільш перспективних форм навчання з використанням сучасних ІКТ та відповідних технічних засобів [1, 2, 3].

Нові підходи потрібні у викладанні природничих дисциплін[4, 5]. Одним із таких підходів є використання ІКТ під час навчального процесу. Використання ІКТ у викладанні хімічних дисциплін дозволяє інтенсифікувати освітній процес, прискорити передачу знань і досвіду, а також підвищити якість навчання й освіти [6, 7, 8]. Моделювання досліджуваних процесів і явищ дає можливість проводити «комп'ютерні експерименти» у тих областях людського знання, де реальні експерименти дуже трудомісткі або просто неможливі [9, 10]. Використання ІКТ сприяє підвищенню інформативно-комунікативної компетентності студентів, формує вміння та навички використання сучасних інтернет-технологій, зокрема тих, що використовуються для дистанційного навчання та контролю знань.

Одним з напрямків використання ІКТ у викладанні хімічних дисциплін є комп'ютерне моделювання об'єктів реального світу, явищ й експериментів, які практично неможливо продемонструвати, а також створення імітаційних моделей [11, 12, 13, 14]. Існує кілька видів комп'ютерних імітацій: анімації, рольові ігри, практичні вправи, імітація процесу „якщо – тоді”, інтерактивні моделі, моделі „віртуальної реальності” та ін.

Основними перевагами комп'ютерних імітацій є наступні:

- інтенсифікація процесу навчання;
- можливість зміни розміру та акцентування уваги на фрагментах моделі;
- робота необмеженої кількості студентів одночасно (групове навчання);
- виконання вправ у будь-який час з будь-якого комп'ютера;
- зменшення вартості експерименту та ін.

Для створення та/або виконання імітаційних лабораторних робіт існує спеціальне програмне забезпечення – так звані „віртуальні лабораторії” [15,16,17]. Віртуальні лабораторії (ВЛ) дозволяють моделювати об'єкти й процеси навколишнього світу, а також організувати комп'ютерний доступ до реального лабораторного устаткування. Комп'ютер дозволяє проводити досить складні чи нереальні в стандартних умовах досліди, відпрацювати навички поводження з небезпечними речовинами або приладами.

При викладанні хімічних дисциплін за допомогою ВЛ можуть вирішуватися різноманітні навчальні задачі, наприклад: ознайомлення із технікою проведення експерименту та обладнанням перед проведенням реальної лабораторної роботи, а також перевірка якості підготовки студентів (програми передбачають миттєву реакцію на невірні кроки); моделювання дослідів, проведення яких у хімічній лабораторії є небезпечним чи дуже витратним; придбання навичок запису спостережень, створення звітів та інтерпретації даних у лабораторному журналі та ін.

Найкращими з програмних продуктів є ті, що передбачають можливість реалізації творчої особистості викладача – створення власних лабораторних дослідів, мають достатньо зручний та простий у використанні конструктор робіт. Тоді усі (чи більшість) недоліків програми викладачі можуть виправити самостійно.

Однією з програм, що найкраще підходить для віртуального проведення хімічних лабораторних робіт, є програма ChemLab [18]. Вона має декілька версій, остання з них пристосована до використання в українських навчальних закладах, завдяки виконанню сумісного проекту під керівництвом АПН України.

Мета роботи: обґрунтувати можливість впровадження віртуальних лабораторій у дистанційний навчальний процес підготовки майбутніх фармацевтів.

Методика. В навчальній практиці підготовки студентів з курсу аналітичної хімії на кафедрі промислової фармації факультету хімічних та біофармацевтичних технологій Київського національного університету технологій та дизайну (КНУТД) ми використали імітаційну хімічну лабораторію ChemLab [18]. Лабораторія ChemLab призначена для демонстрації лабораторних дослідів та перевірки якості підготовки студентів до самостійного їх виконання. Програма може використовуватися у двох режимах.

Перший – режим самостійної роботи студентів, який забезпечує роботу з демонстраціями та довідниковими матеріалами; відпрацювання лабораторних робіт, а саме ознайомлення з метою, необхідними реактивами та обладнанням, технікою безпеки та порядком роботи; виконання інтерактивних експериментів, лабораторних і практичних робіт у віртуальному середовищі; закріплення знань з використанням тестового контролю.

Другий – режим проведення заняття, що забезпечує: трансляцію змісту програми та довідникових матеріалів; демонстрацію всіх компонентів робіт, а саме мети, реактивів і обладнання, правил техніки безпеки, порядку роботи у віртуальній лабораторії; відпрацювання експериментів, лабораторних практичних робіт у створеному середовищі; виконання тестових завдань.

Перевагою програми є можливість використання як стандартних моделей, так і моделей, створених самим користувачем. Розробляти власні роботи можна за допомогою інструментів майстера Lab Wizard для побудови графічного інтерфейсу виконання тієї чи іншої операції. Застосування Lab Wizard дозволяє задавати послідовність дій крок за кроком і створювати власну UDL(User-Defined Lab)-лабораторію.

Результати та обговорення. З метою оволодіння студентами методикою проведення імітаційних лабораторних дослідів підготовлені та апробовані інструктивні матеріали до проведення практичних занять з використанням програми ChemLab. Можна виділити два етапи роботи студентів. Перший – ознайомлення з інтерфейсом та основними функціями програми, другий – виконання готових лабораторних робіт.

За програмою ChemLab студенти КНУТД вивчали тему: «Метод нейтралізації», будували графіки кривих титрування для сильних та слабких кислот і основ, визначали точки еквівалентності, підбирали індикатори. Студентам була надана можливість змінювати умови експерименту, робити відповідні висновки. Студенти самостійно порівнювали отримані результати із тими, які виводяться на екрані, виправляли свої помилки та звітували про виконання завдань, а викладач коментував та корегував відповіді.

Для більш поглибленого вивчення ключових або специфічних питань, пов'язаних із темою курсу під час інтерактивного навчання викладач проводив мінілекцію, яка доповнювала матеріал та фокусувала увагу студентів на ключових елементах курсу.

Головне вікно програми Chemlab 1.0 є графічним малюнком, де зображено частину хімічної лабораторії з робочим столом, шафою з реактивами та хімічним устаткуванням, що надає можливість студенту начебто відчувати себе в хімічній лабораторії (рис.1).



Рис.1. – Головне вікно програми Corel Chemlab 1.0

Користувачеві для роботи надаються: рН-метр, аналітичні ваги, бюретка для титрування, електрична піч, термометр і так далі. У ящиках столу, що відкриваються, знаходяться хімічні реактиви, на полицях – досить великий набір індикаторів для титриметрії. Виконання робіт в лабораторії максимально наближено до реального життя та вимагає дотримання правил техніки безпеки: посуд б'ється з гучним дзвоном, вибухонебезпечні речовини при необережному використанні вибухають, передбачена навіть посудина для зливу небезпечних відходів.

Управління програмою здійснюється вибором команд з головного меню та за допомогою гіперпосилань. У головному меню програми можна вказати назву лабораторної роботи, яку виконуватиме студент, і, тим самим, скорегувати устаткування та оформлення лабораторного заняття. Так, при проведенні титрування, можливе наочне представлення побудови кривої

титрування (рис.2), поява точок на якій синхронізована з додаванням крапель титранта.

Вибір лабораторних робіт чималий. Лабораторія оснащена додатковою кімнатою, у якій знаходиться декілька газових балонів і устаткування для роботи з ними. Крім того, в програмі є розділ з відеофільмами демонстраційних дослідів (самі кліпи низької якості, проте реакції демонструються цікаві).

При виконанні завдань такого типу студенти навчилися:

- алгоритмізувати послідовність дій студентів при виконанні лабораторних робіт, розробляти відповідні інструктивні матеріали;
- самостійно здійснювати методичну обробку та аналіз конкретних розділів навчального курсу хімічних дисциплін;
- знаходити необхідний дидактичний матеріал;
- опанувати техніку і методику хімічного експерименту та сучасні освітні технології;
- планувати навчальний час, моделювати фрагменти занять.

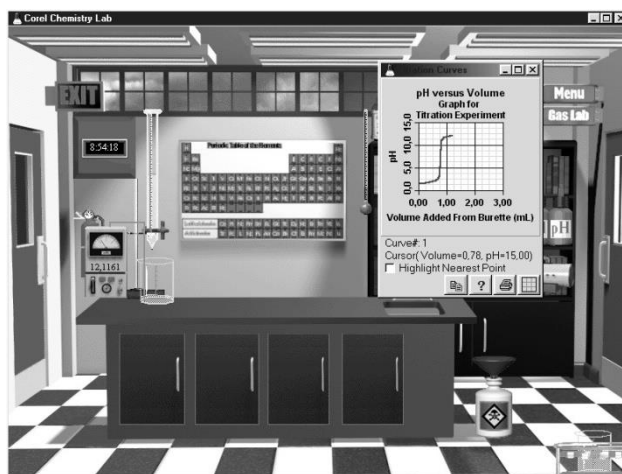


Рис. 2. – Вікно програми Corel Chemlab 1.0 під час проведення кислотно-основного титрування (справа - крива титрування)

Результати досліджень багатьох авторів, а також власного експерименту підтверджують ефективність застосування віртуальних лабораторій у підготовці майбутніх фахівців. Узагальнені дані щодо ефективності використання ВЛ, а також відомості про ефекти, що викликала робота з ними наведені в табл. 1.

Таблиця 1 – Узагальнені дані щодо ефективності застосування віртуальних лабораторій у навчанні хімічним дисциплінам

Мета застосування ВЛ	Вибірка	Інструмент збору даних	Висновки	Посилання
1	2	3	4	5
Оцінити ефективність Vlab-Chem для вивчення хімічних дисциплін	14 викладачів хімії та 100 студентів	Два тести досягнень	Збільшує успішність студентів. Викладачі та студенти думають, що використання Vlab-Chem є корисним для планування, вивчення інструкції та навчання	[19]
Дослідження наслідків використання ВЛ студентами перед виконанням реальних лабораторних робіт	88 студентів хімічного факультету	Тест досягнень	Збільшує успішність студентів та їх відчуття майстерності на уроках. Студенти почувають себе більш розслабленими, стають менш втомленими та легше розуміють урок.	[20]

Мета застосування ВЛ	Вибірка	Інструмент збору даних	Висновки	Посилання
1	2	3	4	5
Вивчення впливу реальних робіт у порівнянні з віртуальними на студентів	72 студенти першого курсу, які вивчали базовий курс загальної хімії	Анкета для оцінювання лабораторної роботи; тест досягнень	Збільшує успішність студентів. Роботи займають менше часу (ВЛ – 24 хвилини, реальна лабораторна робота – 36 хвилин), але це несуттєва зміна продуктивності уроку. Учні віддають перевагу ВЛ і вважають, що легше і зрозуміліше робити експерименти за допомогою програмного забезпечення	[21]
Дослідження ефективності ВЛ, розробленої для вивчення фазових станів води	70 студентів хімічного факультету	Експериментальний інструмент, випробування розпізнавання обладнання, анкетування	Студенти з високим рівнем просторових навичок отримують вищий рівень концептуального навчання.	[22]
Аналіз віртуальних навчальних середовищ у вимірах когнітивного навчання, навичок та відношення	Літературні	Літературні	Віртуальні середовища призводять до підвищення продуктивності та більш високого рівня навчання; студенти задовольняються програмами ВЛ і думають, що вони привабливі та приємні	[23]

Мета застосування ВЛ	Вибірка	Інструмент збору даних	Висновки	Посилання
1	2	3	4	5
Оцінка результатів використання реальних і віртуальних робіт	78 студентів хімічного факультету	Інтерв'ю, спостереження та робочий документ	Більшість студентів стверджують, що вони скоріше за все проводять експерименти в лабораторіях, що не мають аналогів, і вони не думають, що ВЛ є середовищем для отримання досвіду	[24]
Дослідження впливу віртуальних хімічних лабораторій на успіх студентів до навчання	341 учень, обрані з учнів 9 класу середньої школи	Тести досягнень, спостереження	Програмне забезпечення ВЛ позитивно впливає на позиції успіху та мотивацію учнів і дозволяє студенту легше визнавати навчені поняття. ВЛ є альтернативою реальній лабораторії, коли експерименти не можуть бути проведені в реальності з деяких причин.	[25]
Визначення впливу програмного забезпечення ВЛ на студентів середніх шкіл.	464 студенти з 26 коледжів	Тести досягнень, спостереження	Студенти, які використовують лабораторне програмне забезпечення ВЛ, дають більш правильні відповіді на питання, пов'язані з експериментальними методами, і вони, як правило, використовують це програмне забезпечення в програмах для вивчення хімії (55%) (89% проти 26%). Завдяки програмному забезпеченню студенти можуть зосередити увагу на експериментальному процесі та повністю зрозуміти експеримент.	[26]

Продовження таблиці 1

1	2	3	4	5
Визначення впливу програмного забезпечення ВЛ на вивчення теми "Кислотно-основні та нейтральні розчини"	Учні 7 класу	Спостереження	Зміст і особливості програмного забезпечення ВЛ впливають на задоволення та ефективність користувачів і дають змогу їм краще зрозуміти теоретичні концепції. Корисні у перевірці гіпотез та збільшенні мотивації. Студенти користуються перевагами ВЛ, щоб покращити свої навички без додаткового контролю	[27]
Встановлення ефективності застосування середовища Net Logo для вивчення тем дисципліни «Неорганічна хімія»: «Основні закони хімії», «Електролітична дисоціація», «Властивості розчинів електролітів», «Теорії кислот та основ»	341 студентів першого курсу хімічних факультетів двох різних ВНЗ	Спостереження ,опитування, початкові та заключні зрізи, тести досягнень	Отримано статистично значущий приріст результатів на вихідному контролі; застосування комп'ютерного моделювання дозволило скоригувати деякі усталені неправильні поняття; самостійна робота з використанням моделей NetLogo сприяла прогресу в умінні працювати з рівняннями і графіками. Покращуються характеристики самопочуття, активності та настрою студентів у порівнянні з аналогічними в контрольній групі; студенти відмічали корисність моделювання; більшість респондентів заявили, що така робота стимулює бажання глибше вивчити запропонований навчальний матеріал	[10, 11]

Висновки. Аналіз літературних даних та результатів власного експериментального дослідження дозволив зробити такі висновки:

- вплив застосування ВЛ на студентів не однаковий. Деякі студенти стверджують, що ці програми є дуже ефективними та корисними, тоді як інші заявляють, що вони не можуть ефективно використовувати ІКТ та вважають, що реальні лабораторії краще, ніж ВЛ, оскільки в них неможливо відчувати запах, на дотик та ін.;

- студенти, які навчаються за допомогою ВЛ, демонструють кращі результати у порівнянні з учнями контрольної групи, які вчаться тільки в реальних лабораторіях;

- скорочується час виконання робіт;

- студенти, що проводять експерименти у ВЛ, зосереджують увагу на експериментальному процесі, а не на обладнанні та інструментах, як це відбувається в реальній лабораторії;

- не всі студенти можуть активно працювати експериментально в реальних лабораторіях. Такі фактори, як нестача експериментального обладнання, обмежений час навчання, проблеми з безпекою під час проведення експериментів не дозволяють студентам бути активними. З іншого боку, зручне програмне забезпечення та достатня комп'ютерна грамотність призводять до активної участі студентів у виконанні віртуальних робіт;

- студентам подобається, що ВЛ дозволяють повторювати демонстрації стільки, скільки їм треба для засвоєння. При цьому це є економічно ефективним, оскільки не витрачається жодних матеріалів, студенти працюють безпечно та експлуатація інструментів більш технологічна.

Таким чином, віртуальне лабораторне програмне забезпечення може ефективно використовуватися як допоміжний інструмент у реальних лабораторіях або для дистанційного навчання. Найбільш згадуваний студентами недолік ВХЛ полягає в тому, що під час роботи з ними учні не можуть відчувати. З розвитком віртуальних технологій цей недолік буде усунуто, наприклад, за рахунок включення систем "haptic" у додатки.

З іншого боку, дослідження не є достатніми, щоб належним чином відобразити вплив ВЛ у педагогічному вимірі. Слід продовжувати дослідження, щоб дослідити цей аспект. Крім того, деякі здібності та навички, наприклад, використання лабораторного обладнання та інструментів, вимірювання, адаптація реального досвіду лабораторії до повсякденного життя, не можуть бути отримані у ВЛ. Тому для дистанційного навчання майбутніх фармацевтів необхідно розробляти інтегровані форми навчання із застосуванням ВЛ.

Література

1. Boling E.C. Cutting the distance in distance education: Perspectives on what promotes positive, online learning experiences/ E.C. Boling, M. Hough, H. Krinsky, H. Saleem, M. Stevens. // *Internet and Higher Education*. – 2012. – Vol. 15. – P.118–126. doi:10.1016/j.iheduc.2011.11.006
2. Hošková-Mayerová Š. E-Learning Pros And Cons: Active Learning Culture? / Š. Hošková-Mayerová, Z. Rosická// *Procedia - Social and Behavioral Sci.* – 2015. – Vol. 191. – P. 958–962. doi: 10.1016/j.sbspro.2015.04.702
3. Harandi S.R. Effects of e-learning on students' motivation / S.R. Harandi// *Procedia - Social and Behavioral Sci.*– 2015. – Vol. 181. – P. 423–430. doi: 10.1016/j.sbspro.2015.04.905
4. Filippova T. Priority Fields of E-learning Development in Russia / T. Filippova// *Procedia - Social and Behavioral Sci.*– 2015. – Vol. 206. - P. 348–353. doi: 10.1016/j.sbspro.2015.10.063
5. Kryshchyshyn A.P. Computer technologies in pharmacy – Filling in the gaps in Ukrainian PharmD curriculum / A.P. Kryshchyshyn, D.V. Kaminskyy, D.V. Atamanyuk, R.B. Lesyk // *Currents in Pharmacy Teaching and Learning*. – 2015. Vol. 7. – P. 556–559.
6. Деркач Т. М. Використання інформаційних технологій при викладанні хімічних дисциплін у вищій школі / Т. М. Деркач, А. О. Павлова // *Теорія*

та методика навчання фундаментальних дисциплін у вищій школі : зб. наук. пр. – Кривий Ріг : ВВ НМетАУ, 2006. – С. 255–260.

7. Деркач Т. М. Сприйняття електронних навчальних ресурсів студентами з різними стилями навчання / Т. М. Деркач // Наукові записки: Зб. наук. статей НПУ ім. М. П. Драгоманова. – К. : Вид-во НПУ ім. М. П. Драгоманова. – 2012. – № 100. – С. 87–97.

8. Rutten N. The learning effects of computer simulations in science education / N. Rutten, W.R. van Joolingen, J.T. van der Veen. // *Computers & Education*. – 2012. Vol. 58. – P. 136–153. doi:10.1016/j.compedu.2011.07.017

9. Caputi V. Student-oriented planning of e-learning contents for Moodle / V. Caputi, A. Garrido. // *Journal of Network and Computer Applications*. – 2015. – Vol. 53. – P. 115–127. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jnca.2015.04.001>

10. Деркач Т. М. Теоретичні та методичні основи підготовки майбутніх фахівців хімічних спеціальностей засобами інформаційних технологій : моногр. / Деркач Т. М. – Д. : АРТ-ПРЕС, 2013. – 320 с.

11. Деркач Т. М. Эффективность компьютерного моделирования при изучении газовых законов в курсе «Неорганическая химия» [Электронный ресурс] / Т. М. Деркач // Международный электронный журнал «Образовательные технологии и общество (Educational Technology & Society)». – 2013. – V. 16. – № 2. – С. 345–361. – Режим доступа до журн. : <http://ifets.ieee.org/russian/periodical/journal.html>.

12. Нечипуренко П. П. Деякі аспекти імітації реальних хімічних процесів та систем у віртуальних хімічних лабораторіях / П. П. Нечипуренко // Теорія та методика електронного навчання : збірник наукових праць. – Випуск III. – Кривий Ріг: Видавничий відділ НМетАУ, 2012. – С. 238–245

13. Sansom V.E. Student pharmacists' perspective on actual vs. simulated pharmacy practice experiences / V.E. Sansom, E.A. Cox // *Currents in Pharmacy Teaching and Learning*. – 2013. – Vol. 5. – P. 146–148.

14. Abdulwahed M. The TriLab, a novel ICT based triple access mode laboratory education model / M. Abdulwahed, Z.K. Nagy // *Computers & Education*. – 2011. Vol. 56. – P. 262–274. doi:10.1016/j.compedu.2010.07.023
15. Нечипуренко П.П. Інтеграція віртуальної хімічної лабораторії Virtual Lab із системою Moodle [Електронний ресурс] / Нечипуренко П.П., Семеріков С.О. // Третя міжнародна науково-практична конференція «MoodleMoot Ukraine 2015». Теорія і практика використання системи управління навчанням Moodle. – 2015. – Режим доступу: <http://2015.moodlemoot.in.ua/course/view.php?id=102>
16. Domingues L. Virtual laboratories in (bio)chemical engineering education / L. Domingues, I. Rocha, F. Dourado, M. Alves, E.C. Ferreira // *Education for Chemical Engineers*. – 2010. – Vol. 5. P. e22–e27. doi:10.1016/j.ece.2010.02.001
17. Martin-Villalba C. Development of virtual-labs for education in chemical process control using Modelica / C. Martin-Villalba, A. Urquia, S. Dormido // *Computers and Chemical Engineering*. – 2012. Vol. 39. - P. 170–178. doi:10.1016/j.compchemeng.2011.10.010
18. Model ChemLab [Electronic resource] / Model Science Software. – Access mode: <http://modelscience.com/products.html>
19. Bakar H.N.B. Development of VLab-Chem for Chemistry Subject Based on Constructivism-Cognitivism-Contextual Approach / H.N.B. Bakar, H.H.B. Zaman // *Proceedings of the International Conference on Electrical Engineering and Information*. - Bandung, Indonesia: Institut Teknologi, 2007. – P. 567-570.
20. Limniou M. The Integration Of A Viscosity Simulator In A Chemistry Laboratory Chemistry / M. Limniou, N. Papadopoulos, A. Giannakoudakis, D. Roberts, O. Otto // *Education Research and Practice*. - 2007. – Vol.8. – No2. – P. 220-231.
21. Kennepohl D. Using Computer Simulations to Supplement Teaching Lab. in Chemistry for Distance Delivery / D. Kennepohl // *The Journal of Distance Education*. – 2001. - Vol.16. – No2. – P. 58-65.

22. Trindade J. Science Learning in Virtual Environments: A Descriptive Study / J. Trindade, C. Fiolhais, L. Almedia // *British J. of Ed.Tech.* – 2002. – Vol.33.- No4. – P. 471-488.
23. Oloruntegbe K. Evaluation of 3D Environments and Virtual Realities in Science Teaching and Learning: The Need to Go Beyond Perception Referents / K.O. Oloruntegbe, G.M. Alam // *Scientific Research and Essays.* – 2010. – Vol.5. - No9/ - P. 948-954.
24. Bilek M. Combination of Real and Virtual Environment In Early Chemistry Experimental Activities/ M. Bilek, P. Skalická // *Socio-cultural and Human Values in Science and Technology Education. XIV IOSTE Symposium, June 13-18, 2010.* - Bled, Slovenia: IRI UL, 2010. – P.176-183
25. Tüysüz C. The Effect of the Virtual Lab. on Students' Achievement and Attitude in Chemistry / C. Tüysüz // *Journal of Educational Sciences.* – 2010. – Vol. 2. - No1. – P. 37-53.
26. Harrison T.G. Transferring Best Practice From Undergraduate Practical Teaching To Secondary Schools: The Dynamic Laboratory Manual / T.G. Harrison, D.E. Shallcross, W.J. Heslop, J.R. Eastman, A.J. A.J. Baldwin // *Acta Didactica Napocensia.* – 2009. – Vol. 2. - No1. – P. 1-8.
27. Gorghiu L. M. Exploring Chemistry Using Virtual Instrumentation – Challenges and Successes / L.M. Gorghiu, G. Gorghiu, T. Alexandrescu, L. Borcea // *Research, Reflections and Innovations in Integrating ICT in Education.* – 2009. – P. 371-375.

МОДИФІКОВАНІ ПОЛІСАХАРИДИ У ФАРМАЦІЇ

Іщенко О.В., Плаван В.П., Ляшок І.О., Кучинська Д.А., Ресницький І.В.

Київський національний університет технологій та дизайну, Київ, Україна.

Вступ та постановка проблеми. Сучасне лікування захворювань передбачає застосування широкого арсеналу традиційних лікарських засобів у вигляді капсул, таблеток, пластирів та інших лікарських форм.

Матеріали на основі модифікованих полісахаридів (целюлоза, крохмаль) входять до класу фізіологічно активних полімерів і мають переваги порівняно з синтетичними полімерами, які можуть небажано впливати на організм за рахунок своїх молекулярних структурних елементів. Застосування полісахаридів в медицині зумовлено наступними властивостями: високою сорбційною ємністю, приляганням до поверхні складної форми, повітропроникністю, легкістю та іншими цінними якостями. Спільні зусилля хіміків, біологів та медиків зосереджені на проблемі надання перев'язувальним матеріалам додаткових лікувальних властивостей, зокрема антимікробних [1] шляхом пролонгації дії лікарських препаратів або прояву лікувального ефекту у самій полімерній композиції.

Для модифікації біологічно активних речовин і створення нових ефективних лікарських препаратів на їх основі все більшого значення набувають водорозчинні полімери. Модифікація полімерів дозволяє підвищити їх розчинність у воді, знизити токсичність, змінити спектр біологічної активності, забезпечити цільове транспортування активних речовин. Для вирішення цих задач застосовуються синтетичні і природні карбо- і гетероланцюгові полімери-носії (наприклад, полівінілпірролідон, полівініловий спирт, поліетиленгліколь, декстран, хітозан, крохмаль, білки, поліпептиди).

Відомо використання карбоксиметильованого крохмалю з додаванням етонію для надання антисептичних властивостей медичної марлі, методом опорядження - нанесення апрету [2].

Також авторами [3] показано можливість використання композиції на основі желатину та модифікованого крохмалю для отримання плівок пролонгованої дії, методом поливу.

Останнім часом спостерігається стійкий інтерес до застосування нановолокнистих матеріалів, отриманих методом електроформування, в біоінженерії та медицині для створення виробів санітарно-гігієнічного, косметологічного і лікувального призначення. З огляду на умови їх експлуатації в контакті з людським організмом, найбільш переважними системами для їх формування є екологічно чисті композиції без використання високотоксичних розчинників. У науковій літературі в зв'язку з цим є відомості про водні розчини полівінілового спирту, колагену, хітозану. Виробництво волокон і нетканих матеріалів на їх основі, як правило, включає в себе досить складну технологію приготування прядильних розчинів із застосуванням великої кількості технологічних добавок і спеціальних прийомів для досягнення необхідного комплексу властивостей готового матеріалу: нерозчинності в воді, еластичності, міцності, паропроникності, гігроскопічності, біосумісності та ін.

При виготовленні покриттів для ран мають перевагу ультратонкі волокна з контрольованим вивільненням ліків. В залежності від призначення матеріалу застосовуються спеціальні підходи до процесу переробки полімерів методом електроформування.

Електроформування стало спеціалізованою технологією для формування субмікронних волокон (як правило, від 100 нм до 1 μm в діаметрі), з високою питомою площею поверхні, високою пористістю і малим розміром пор. Ця технологія дозволяє отримати нові нановолокнисті матеріали з контрольованою пористою структурою,

Окрім цього електроформування є економічним і простим способом отримання полімерних волокон. Як правило, волокна, отримані цим способом, мають значно менші діаметри, ніж ті, які отримуються за допомогою стандартних технологій [4].

Дане дослідження було спрямоване на визначення можливості застосування крохмалю в композиції з ПВС та додаванням йод полівінілпіралідону, та впливу різних факторів на стабільність електроформування волокон.

Наявність гідроксильних груп у ПВС зумовлює високу реакційну здатність цього полімеру, його водні розчини здатні створювати комплекси з йодом, борною кислотою та їх похідними, солями різних металів і органічних сполук.

У виробництві ліків ПВС застосовують як дезінтоксикатор, емульгатор, загущувач і стабілізатор суспензій, пролонгатор дії ліків, плівкоутворювач для капсул і таблеток, складовий компонент мазевих основ тощо. Плівки на основі ПВС з антибіотиками та іншими ліками мають пролонговану дію, легко піддаються регулюванню їх еластичних властивостей; з них добре вивільняються й всмоктуються діючі речовини [7].

Полівінілпіралідон використовується, як допоміжна речовина - носій, стабілізатор, пролонгатор, солюбілізатор, диспергатор для отримання іммобілізованих продуктів з антибіотиками, ферментами й іншими речовинами, як покриття для таблеток, для збільшення в'язкості фармацевтичних препаратів.

Цей полімер має антисептичну, дезінфекційну, протигрибкову, антипротозойну, антимікробну дію. У медичній практиці застосовують для лікування опіків, саден, різаних ран та інших пошкоджень шкіри. Основна перевага полівінілпіралідону – розчинність у воді та інших розчинниках, гідрофільність, висока схильність до комплексоутворення.

Комплекс йоду з полівінілпірралідоном виявляє високу бактерицидну і фунгіцидну ефективність без подразливої й припікаючої дії. Застовується для дезінтоксикації, а також у розчинах, таблетках, аерозолях, мазях, ветеринарних лікарських препаратах [7].

Елементарний йод чинить бактерицидну дію, має широкий спектр протимікробної дії щодо бактерій, вірусів, грибків та найпростіших мікроорганізмів. Механізм дії комплексу - вільний йод здійснює швидкий бактерицидний ефект, а полімер є депо для йоду, при контакті зі шкірою та слизовими оболонками виділяється з полімерного комплексу поступово.

Йод реагує з окислювальними-сульфідними (SH) та -гідроксильними (OH)-групами амінокислот, що входять до складу ферментів і структурних білків мікроорганізмів, інактивуючи чи руйнуючи ці білки. Більшість мікроорганізмів знищуються при дії *in vitro* менш ніж за хвилину, а основна руйнівна дія відбувається у перші 15-30 секунд. При цьому йод знебарвлюється, у зв'язку з чим зміна насиченості коричневого кольору є індикатором його ефективності.

В залежності від мети розробляються полімери-носії з заданою хімічною будовою і молекулярною масою, використовують біосумісні полімери, які мають набір функціональних груп.

Для ковалентного зв'язування лікарських речовин з полімером- носієм в композицію вводять модифіковані полісахариди з метою включення в їх структуру функціональних груп, які здатні до хімічної взаємодії з лікарськими речовинами. Найчастіше використовують метод окиснення, який забезпечує введення альдегідних груп, що дозволяє приєднувати аміновмісні лікарські речовини.

Крохмаль - утворює систему капілярів, через які легко проникає вода. Він добре набрякає, поглинаючи до 29% води, має гідрофілізуючі властивості й утримує вологу в гранулах. Завдяки сипучості й здатності прилипати до шкіри, поглинати вологу і шкірний жир, використовується в

присипках і пудрах. Крім того, крохмаль може використовуватись як складовий компонент багатьох мазей і паст. Модифікація крохмалю дає можливість: знижувати або підвищувати температуру їх клейстеризації; змінюючи в'язкість клейстеру; підвищувати розчинність у холодній воді; прояву емульгуючих властивостей; знижувати схильність до ретроградації; підвищувати стійкість до синерезису, впливу кислот, високих температур та циклів розморожування — заморожування.

У зв'язку з тим, що модифіковані полісахариди мають жорстку структуру полімерного ланцюга, а їх водний розчин не електроформується, то доцільно використовувати у композиції з іншими водорозчинними полімерами.

Морфологічні характеристики полімерних волокон, що отримані методом електроформування, залежать від параметрів, які можна поділити на три групи:

- властивості розчину (в'язкість, концентрація полімеру, молекулярна маса полімеру, електропровідність, пружність і поверхневий натяг розчину);
- умови переробки (відстань між електродами, напруга електричного струму, діаметр капіляру);
- умови навколишнього середовища (температура, вологість).

Одним з найбільш важливих параметрів, що впливають на діаметр волокна є в'язкість розчину [6]. Підвищення в'язкості призводить до збільшення діаметра волокна.

Мета: розширення асортименту полімерних матеріалів на основі модифікованих полісахаридів для отримання нетканих матеріалів методом електроформування з антисептичними властивостями. Дослідити композиції на основі ПВС, кукурудзяного крохмалю, комплексу йоду з полівінілпірралідоном, для створення нетканого текстильного матеріалу, які можна використовувати в якості носія лікарського препарату.

Матеріали і методи: готували розчини композицій за рецептурним складом наведеним у таблиці 1. Використовували ПВС марки 16/1 (масова частка ацетатних груп, не більше 0,9-1,7%), крохмаль кукурудзяний (ДСТУ 3976-2000), комплекс йоду та полівінілпіролідону 10%.

Для електроформування використовували капіляр діаметром 1,1 мм при напрузі електричного струму 30 кВ, та регулювалася відстань між електродами від 12-15 см.

Електроформування волокон проходить знизу вгору, що дозволяє отримати нетканий волокнистий матеріал без падіння крапель розчину полімеру на нього.

Морфологічні дослідження здійснювали на оптично-поляризаційному мікроскопії «Біолам С-11».

Таблиця 1 – Рецептурний склад зразків на 100 мл готового розчину

№	ПВС, г	Крохмаль, г	Комплекс йоду та полівініл-піролідону, г	Дистильована вода, мл	Стабільність електроформування
1	5	5	-	90	-
2	7,5	2,5	-	90	+
3	7	2	1	90	+

Результати. На рис.1 наведені мікрофотографії отриманих ультратонких волокон з додаванням крохмалю. Встановлено що при вмісті крохмалю у композиції більш ніж 25%, електричному струмі 30 кВ не відбувається електроформування. Також встановлено, що додавання полівінілпірралідону покращує реологічні характеристики з 1,2 до 0,98 Па*с.

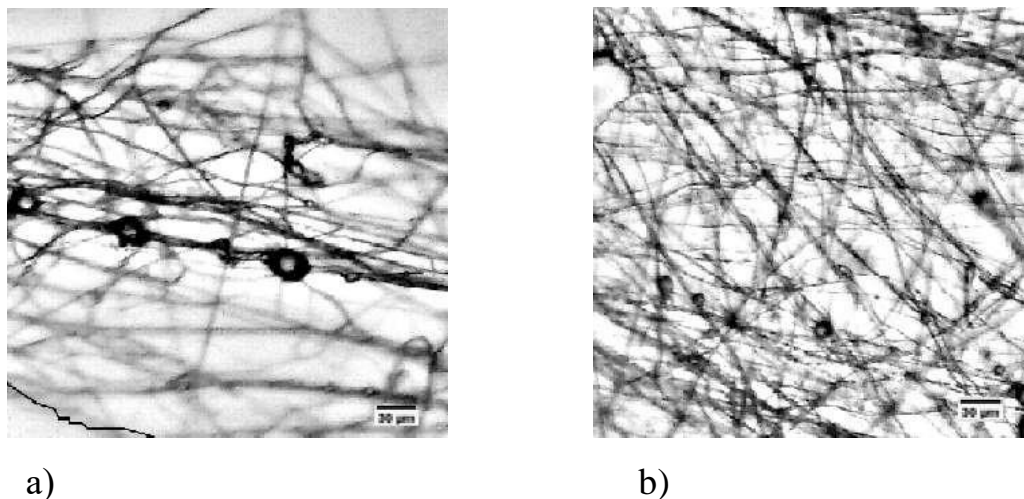


Рис. 1. – Мікрофотографія нетканого волокнистого матеріалу, отримана методом оптичної поляризаційної мікроскопії (мікроскоп «Біолам С-11»), ПВС з додаванням крохмалю (а); ПВС з додаванням кукурудзяного крохмалю та комплексу йоду з полівінілпірролідом (b).

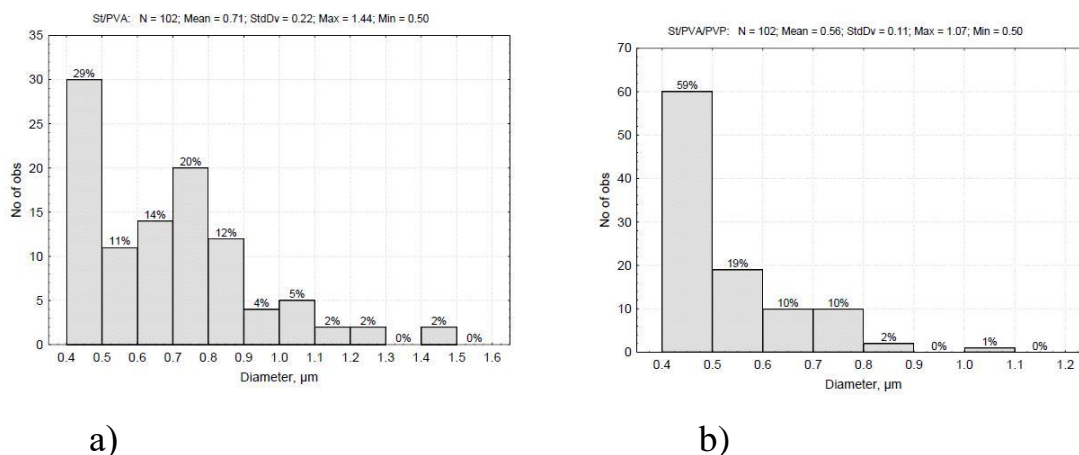


Рис. 2. – Статистичний розподіл ПВС з додаванням крохмалю (а); ПВС з додаванням кукурудзяного крохмалю та комплексу йоду з полівінілпірролідом (b).

В результаті аналізу мікрофотографій та обробкою даних програмним забезпеченням «Statistica» визначено, що волокна з діаметром 0,5мкм становлять 29% від загальної кількості для зразка (ПВС з кукурудзяним крохмалем), а з додавання комплексу йод-полівінілпірролідону кількість

волокон з діаметром 0,5 мкм становить 59%, та покращується стабільність процесу.

Висновок. Досліджено процеси отримання нетканих матеріалів методом електроформування на лабораторній установці капілярного типу. Визначено параметри отримання волокон із полівінілового спирту з крохмалем та додаванням комплексу йоду та полівінілпірралідону. Встановлено оптимальну напругу електричного поля 30 кВ та відстань між електродами 14 см, з використанням капіляру діаметром 1,1 мм. Доведено, що при даних параметрах електроформування отримуються волокна з діаметром від 0,5 до 1,1 мкм. Оптимальний склад композиції при відношенні ПВС:крохмалю:комплексу йоду та полівінілпірралідону відповідно 7:2:1. Неткані матеріали, отримані на лабораторній установці капілярного електроформування, з необхідними фізико-хімічними характеристиками на основі біосумісних полімерів, з додаванням модифікованих полісахаридів з метою включення в їх структуру функціональних груп та здатності їх до хімічної взаємодії з лікарськими речовинами, що дозволить підвищити ефективність лікування інфікованих ран.

Література:

1. Gu SY, Wu QL, Ren J, Vancso GJ. Mechanical Properties of a Single Electrospun Fiber and Its Structures. //Macromol. Rapid. Commun, 2005, 26:716–720.
2. Іщенко О.В. Визначення антимікробної активності тканин, оброблених 1,2-етилен-біс-(N,N- диметилкарбде-цилоксиметилом)- амонію /О.В. Іщенко, М.Є. Логачева, О.П. Сумська, Р.І. Гвоздяк // Вісник Технологічного університету Поділля (Хмельницький національний університет), № 5, 2004 р., с.160-163.
3. Іщенко О. В. Використання водорозчинних полімерів для отримання плівок медичного призначення/ О. В. Іщенко, Н.В. Ісак, В.І.

- Бессарабов, В. П. Плаван, І.В. Ресницький // Легка промисловість, № 1, 2017 р., с.30-33
4. Burger C, Hsiao BS, Chu B. Nanofibrous materials and their applications // *Annu. Rev. Mater. Res.*, 2006, 36:336-368.
 5. Допоміжні речовини та їх застосування в технології лікарських форм: Довідковий посібник / Ф. Жогло, В. Возняк, В. Попович [та ін.] - Львів, 1996. - 96 с.
 6. *Handbook of Pharmaceutical Excipients* / Edit by R.C. Rowe, P.J. Sheskey, S.C. Owen. — London-Chicago, American Pharmaceutical Association, 2006, 375 p.
 7. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків / За ред. проф. І.М. Перцева. — Вінниця, Нова книга, 2007. - 728 с.

ДОСЛІДЖЕННЯ ВЛАСТИВОСТЕЙ ІНТУМЕСЦЕНТНИХ ВОГНЕЗАХИСНИХ КОМПОЗИЦІЙ З ДОМІШКАМИ НАНОГЛИН ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ НА ПОЖЕЖЕНЕБЕЗПЕЧНИХ ДІЛЯНКАХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ВИРОБНИЦТВ

Кравчук В.В.¹, Бессарабов В.І.¹, Вахітова Л.М.², Кузьміна Г.І.¹,

Качалова Н.М.², Гурєєва С.М.¹

¹Київський національний університет технологій та дизайну, Київ, Україна.

²Інститут фізико-органічної хімії та вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка НАН України, Київ, Україна.

Вступ. Специфіка технологічних процесів виробництва та зберігання деяких лікарських засобів становить певний ступінь пожежної небезпеки. Наприклад, масштабна пожежа на фармацевтичному підприємстві «Біофарма», що сталась наприкінці вересня 2017 року, де внаслідок руйнівної дії вогню було пошкоджено близько 5000 м² складських та виробничих приміщень. Даний факт означає, що на сьогоднішній день питання вогнезахисту (зокрема, пасивного) виробничих та складських приміщень залишається актуальним.

Одним з перспективних рішень у напрямку пасивного вогнезахисту конструкцій є застосування інтумесцентних композицій (фарб) з домішками бентонітових наноглин [1-3]. Останні, будучи введеними до складу інтумесцентної вогнезахисної композиції (ІВК), у кількості до 3% зумовлюють покращення її як реологічних та вогнезахисних, так і експлуатаційних властивостей в цілому. Сукупність даних властивостей ІВК, в кінцевому результаті, дає змогу отримувати гладке, рівномірне та стійке вогнезахисне покриття на захищуваній поверхні стін, що є обов'язковою вимогою GMP [4]. Тому, ІВК з домішками бентонітових наноглин можуть розглядатись як потенційні засоби пасивного вогнезахисту на пожежебезпечних ділянках фармацевтичних виробництв. Але, на

сьогоднішній день, вплив різних бентонітових наноглин на реологічні, вогнезахисні та експлуатаційні властивості ІВК вивчено недостатньо.

Ціль дослідження: визначення реологічних та вогнезахисних властивостей ІВК з домішками наноглин, визначення стійкості висушених ІВК до вимивання з них компонентів.

Матеріал та методи дослідження. 9 зразків ІВК складу: співполімер стирол акрилату, поліфосфат амонію, меламін, пентаеритрит, титану діоксид, реологічні добавки та сольвент. В кожен зразок в певній кількості було додано свою окрему наноглину (табл. 1).

Таблиця 1.

Наноглини в досліджуваних зразках

Номер зразку	Наноглина	Кількість наноглини, мас. %
№ 1	Organoclay 801D	1
№ 2	Clayton HY	1
№ 3	Garamite 7305	1
№ 4	Tixogel MP	1
№ 5	Optibent 987	1
№ 6	Garamite 7303	1
№ 7	Laponite EP	1
№ 8	Optigel WA	1
№ 9	Organoclay 801D	3

Реологічні властивості випробуваних зразків ІВК досліджувались методом ротаційної реометрії з використанням ротаційного реометра Brookfield DV-III (Brookfield, США), вогнезахисні властивості – методом термогравіметричного аналізу, стійкість до вимивання компонентів з висушеної ІВК – методами гравіметричного аналізу та УФ-спектрофотометрії з використанням однопроменевого скануючого спектрофотометру Optizen POP (Mecasys, Південна Корея).

Результати. Було проведено вимірювання в'язкості досліджуваних зразків у діапазоні швидкостей зсуву $10\text{-}230\text{ c}^{-1}$ з кроком в 20 c^{-1} (I частина експерименту) та з послідуочим зниженням швидкості зсуву в діапазоні $230\text{-}5\text{ c}^{-1}$ з вищезазначеним кроком (II частина експерименту). Ключовими значеннями швидкостей зсуву є 10 c^{-1} (початок I частини експерименту), 230 c^{-1} (кінець I – початок II частини експерименту) та 5 c^{-1} (кінець II частини експерименту), які дозволили визначити поведінку ІВК при високій швидкості зсуву та при швидкостях зсуву, близьких до стану спокою ІВК. Аналіз реологічних досліджень зразків ІВК (табл. 2), при якому порівнювались значення в'язкості при ключових швидкостях зсуву, показав чіткий розподіл зразків з відносно високим (№ 1-4) та низьким (№ 5-8) рівнем в'язкості при даних швидкостях зсуву.

Таблиця 2.

Результати реологічних досліджень зразків ІВК

Назва зразку	В'язкість, Па·с			Середня різниця, %
	При 10 c^{-1}	При 230 c^{-1}	При 5 c^{-1}	
№ 1	13,05	2,35	16,45	3,04
№ 2	18	2,99	28,80	0,83
№ 3	21,50	3,45	33,40	1,05
№ 4	18	2,82	27,20	1,51
№ 5	2,40	1,09	2,40	5,42
№ 6	2	1,04	2,40	2,92
№ 7	2,40	1,11	2,40	4,58
№ 8	3,40	1,23	4,20	3,09
№ 9	88,60	18,34	124	1,65

Найвищий рівень в'язкості показав зразок № 9. На прикладі зразків № 1 та № 9 встановлено, що збільшення вмісту наноглини з 1 до 3 мас. % зумовлює різке підвищення рівня в'язкості при даних швидкостях зсуву.

Значення середньої різниці (%) характеризує тиксотропність системи та чисельно дорівнює відношенню середнього значення різниці в'язкостей між I та II частинами експерименту при певних значеннях швидкості зсуву до значення в'язкості при швидкості зсуву в 5 с^{-1} (стан ІВК, близький до спокою). Чим меншим є це значення, тим фарба здатна швидше відновлювати свою структуру після припинення дії зсуву. Зразки № 1-4 та № 9 в середньому демонструють кращу тиксотропність, ніж зразки № 5-8.

Результати дослідження вогнезахисних властивостей, які було проведено відповідно до ДСТУ-Н-П Б В 1.1-29:2010 [5] представлено в табл. 3. Чим меншим є значення відносного зменшення маси та більшим є значення об'ємного коефіцієнта спучення, тим утворений ІВК пінококс на захищуваній конструкції здатний триваліше зберігати несучу здатність останньої при дії високих температур у разі виникнення пожежі.

Таблиця 3.

Результати досліджень вогнезахисних властивостей ІВК

Номер зразку	Відносне зменшення маси $\Delta m, \%$	Об'ємний коефіцієнт спучення $K, \text{ см}^3/\text{г}$
№ 1	40,92	31
№ 2	42,11	24
№ 3	41,09	27
№ 4	42,66	25
№ 5	48,35	16
№ 6	51,12	11
№ 7	50,74	13
№ 8	47,31	15
№ 9	37,20	49

Зразки № 1 та № 9 з вмістом наноглини Organoclay 801D 1 та 3 мас. % відповідно, показали найменші рівні відносного зменшення маси та найбільші значення об'ємного коефіцієнта спучення у порівнянні з іншими дослідними зразками.

За результатами дослідження по визначенню стійкості висушеної ІВК до вимивання з неї компонентів при інтенсивній дії вологи встановлено, що найменше значення частки вимитих компонентів показали зразки № 9 (5,74 %), № 6 (6,48 %), № 3 (6,51 %) та № 1 (8,21 %).

Висновки. За отриманими результатами експериментальних досліджень можна стверджувати, що введення бентонітової наноглини Organoclay 801D до складу ІВК у кількості 1 мас. % зумовлює більш інтенсивний ріст рівня в'язкості та тиксотропності, кращий рівень вогнезахисної здатності та стійкості ІВК при інтенсивній дії вологи у порівнянні з іншими наноглинами. Крім того, на прикладі зразків № 1 та № 9 встановлено, що збільшення кількості введеної наноглини до складу ІВК з 1 до 3 мас. % зумовлює значний ріст рівня в'язкості та тиксотропності в усьому досліджуваному діапазоні швидкостей зсуву, покращення стійкості утвореного покриття до дії вологи, значне підвищення значення об'ємного коефіцієнта спучування та зменшення відносної втрати маси, що говорить про високу ефективність такої ІВК як пасивного засобу вогнезахисту.

Отже, ІВК з вмістом бентонітової наноглини Organoclay 801D у кількості 3 мас. % може бути рекомендованою до застосування на пожеженобезпечних ділянках фармацевтичних виробництв у якості засобу пасивного вогнезахисту. Результати проведених досліджень можуть представляти практичний інтерес при розробці високоефективних ІВК з домішками наноглин.

Список посилань:

1. Вахитова Л.Н. Огнезащита стальных конструкций / Л.Н. Вахитова, К.В. Калафат. – К. : ТОВ «НВП «Інтерсервіс», 2014. – 151 с.

2. Хафизов Ф.Ш. Эффективные вспучивающиеся краски для огнезащиты металлических конструкций / Ф.Ш. Хафизов, Р.А. Халилова. – Нефтегазовое дело. – 2012. – Т. 10, № 3. – 174-178 с.
3. Вахитова Л.Н. Каталог средств огнезащиты стальных конструкций / Л.Н. Вахитова, К.В. Калафат. – К.: Украинский центр стального строительства. – 2014. – 97 с.
4. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016 «Настанова. Лікарські засоби. Належна виробнича практика». – Київ. – МОЗ України. – 2016. – 375 с.
5. Захист від пожежі. Вогнезахисне оброблення будівельних конструкцій. Загальні вимоги та методи контролювання : ДСТУ-Н-П Б В.1.1-29:2010. – [Чинний від 2011-11-01]. – К. : Мінрегіонбуд України, 2011. – 9 с. – (Національні стандарти України).

ВИЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН ГРУПИ ФЛАВОНОЇДІВ В ЕКСТРАКТІ З ЛУШПИННЯ ЦИБУЛІ

Куришко Г.Г., Попова М.Е.

Київський національний університет технологій та дизайну, Київ, Україна.

Вступ: Цибуля ріпчаста (лат. – *Allium cepa L.*, родина – *Alliaceae*) належить до рослин, які є типовими представниками флори України, широко культивується на всій її території і має достатню сировинну базу, однак значна частина лушпиння цибулі, що є результатом переробки цибулі ріпчастої, щороку просто викидається. Останніми науковими дослідженнями встановлено, що воно може бути використане як сировина для створення біологічно активних речовин (БАР) тому, що містить набагато більше мікроелементів, ніж сама цибуля, а екстракт і порошок з лушпиння цибулі здатний ефективно підвищувати плазмові концентрації кверцетину та ізорамнетину, покращує антиоксидантний захист в печінці (порівняно з екстрактом чи порошком з м'якоті цибулі) [1]. Споконвіку люди лікувалися цибулею, і вона насправді вважається одним з кращих природних цілющих засобів. Про її лікувальні властивості було відомо понад 6 тисяч років тому. У народній медицині рецептами на основі лушпиння цибулі лікували вірусні, простудні, онкологічні захворювання, грибок на нігтях, лупу, дерматити, фурункульози, захворювання нирок і серця. У період епідемій грипу і вірусних інфекцій, відвар з лушпиння цибулі допомагає уникнути захворювання або перенести його легше.

До складу екстракту з лушпиння цибулі входять вітаміни групи В, С, РР, Е, каротин, фітонциди, флавоноїди, кверцетин, калій, залізо, фосфор, органічні кислоти. На основі цибулі та її лушпиння вироблені препарати «Аллілгліцер» і «Аллілчеп». Перший засіб використовується для лікування трихомонадних захворювань, у вигляді тампонів, що вводяться до піхви, а другий використовується як гіполіпідемічний та протимікробний засіб, і призначається для лікування гіперхолестеринемії, діареї при дисбактеріозах і

колітах. Екстракт з лушпиння цибулі допомагає при гіпертонії, порушеннях роботи печінки і підшлункової залози, кишечника, ефективний при лікуванні атеросклерозу, астми, здатний покращувати загальне самопочуття, покращувати апетит [2]. Засоби рослинного походження, що містять флавоноїди, застосовують при геморагічних діатезах (схильність до крововиливів), капіляротоксикозах, авітамінозах С і Р, проти інфекційних та токсичних збудників, при хронічних гепатитах, гіпертонії, шкірних хворобах, деяких запальних процесах та ін. Як субстанція, що виділена з рослинної сировини, найбільше застосування мають флавоноїдні сполуки такі, як рутин та кверцетин. Вони входять до складу лікарських засобів, і найчастіше їх призначають для профілактики склерозу кровоносних судин.

За даними Інституту біоорганічної хімії, в цьому продукті є ряд важливих для нормального функціонування антиоксидантних систем організму — флавоноїдів. Відвар з лушпиння цибулі за антиоксидантною активністю в декілька разів перевершує зелений чай і червоне вино. Кверцетин – це унікальний флавоноїд, що проявляє спазмолітину, протинабрякову, антигістамінну та протизапальну дії; це – антиоксидант і діуретик. Дана речовина проявляє крім антиоксидантного ефекту, ще й радіопротективний і протипухлинний. [3]. Антиоксидантна активність кверцетину обумовлена його здатністю пригнічувати процеси перекисного окислення ліпідів, знижувати вміст вільних радикалів. Кверцетин відновлює структуру ушкоджених клітин печінки людини, перешкоджає згущенню крові, зміцнює імунну систему, регулює обмін глюкози в організмі. Екстракт з лушпиння цибулі досить ефективно посилює антиоксидантний захист. Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження серед жінок з ожирінням показало значне зниження рівня реактивних форм кисню та підвищення активності супероксиддисмутази на фоні прийому цього екстракту [4]. Екстракт з лушпиння цибулі покращує ендотеліальну функцію як в експериментальних щурів, так і в людей, та сприяє зниженню

артеріального тиску [5, 6], а завдяки сильному інгібуванню фосфодіестерази 5А екстракт флавоноїдів лушпиння цибулі покращує еректильну функцію [7]. Застосування екстракту з лушпиння цибулі протидіє ожирінню на фоні високожирової дієти, шляхом пригнічення диференціації преадипоцитів і ліпогенезу, а на фоні вже наявного ожиріння його застосування сприяє зменшенню маси абдомінального жиру ($p < 0,05$) в експериментальних тварин. У людей з ожирінням прийом екстракту не лише зменшує масу тіла та відсоток жиру в організмі ($P = 0,02$), але й знижує у крові рівні глюкози ($p = 0,04$) і лептину ($p = 0,002$) [8]. Екстракт з лушпиння цибулі змінює експресію генів, асоційованих з обміном холестерину, що сприяє зниженню загального холестерину, ліпопротеїдів низької густини та індексу атерогенності [9] і підвищенню ліпопротеїдів високої густини [10].

Прийом екстракту також має антитромботичний ефект завдяки зменшенню індукції експресії тканинного фактора та пригніченню колаген-індукованої агрегації тромбоцитів, зменшує інсулінорезистентність і покращує вуглеводний обмін шляхом зменшення метаболічної дисрегуляції вільних жирних кислот, пригнічення окисного стресу, підвищення поглинання глюкози в периферичних тканинах і зменшення експресії прозапальних генів у печінці. Таким чином, лушпиння цибулі та екстракту з лушпиння цибулі можна використовувати як потенційні ресурси для розвитку функціонального харчування. Цибулиння може бути перероблено в екстракт чи порошок багатий на кверцетин і використовуватись для профілактики раку та інших захворювань, в патогенезі яких лежить окисний стрес [11]. І хоча порівняння ефективності кверцетину та екстракту з лушпиння цибулі вказує на більшу ефективність останнього, все ж основний внесок в ефективність екстракту, на думку більшості авторів, належить саме кверцетину.

Мета роботи: Визначення вмісту біологічно активних речовин групи флавоноїдів в перерахунку на рутин або кверцетин у водному та водно-

спиртових екстрактах з лушпиння цибулі для встановлення можливості створення на основі одержаних сухих екстрактів нових лікарських засобів.

Матеріали та методи: Найбільш простим і зручним у використанні методом визначення вмісту флавоноїдних сполук є спектрофотометричний метод, який, на відміну від інших, не вимагає використання вартісного обладнання, тому аналітичні дослідження проводили на спектрофотометрі Optizen POP (фірма Mecasys, Південня Корея) в ультрафіолетовому та видимому діапазоні довжин хвиль з товщиною поглинаючого шару 1 см за методом калібрувального графіка. Для встановлення вмісту флавоноїдних біологічно активних сполук у сировині лушпиння цибулі в перерахунку на абсолютно суху речовину згідно ДФУ (2.2.32) проводили визначення втрати в масі при висушуванні: 1,0 г сировини (точна наважка) висушували в сушильній шафі впродовж 1 год при температурі 100-105°C.

Результати: Визначення вмісту біологічно активних речовин групи флавоноїдів в перерахунку на рутин або кверцетин проводили в водному та 40%-му та 70%-ному водно-спиртових екстрактах з лушпиння цибулі. З одержаних екстрактів лушпиння цибулі готували стандартний розчин – 1,0 мл екстракту вносили в колбу об'ємом 10 мл та доводили відповідним розчинником до мітки. 2 мл одержаного стандартного розчину вносили в колбу об'ємом 25,0 мл, додавали 5,0 мл 5%-го розчину алюмінію (III) хлориду та через 10 хвилин додавали 2,0 мл 3%-го розчину оцтової кислоти і доводили об'єм розчину відповідним розчинником до мітки. Через 30 хвилин знімали спектри поглинання на спектрофотометрі Optizen POP (фірма Mecasys, Південня Корея) в ультрафіолетовому та видимому діапазоні довжин хвиль від 200 до 600 нм з кроком 5 нм. Розчин порівняння: 2 мл стандартного розчину вносили в колбу об'ємом 25,0 мл, додавали 2,0 мл 3%-го розчину оцтової кислоти і доводили об'єм розчину відповідним розчинником до мітки. З аналізу спектрів видно (рис. 1), що взаємодія кверцетину та рутину з іонами алюмінію призводить до батохромного

зміщення на 66-67 нм максимумів поглинання вихідних реагентів. Оскільки максимуми спектрів поглинання кверцетину та рутину знаходяться в області 370 і 356 нм відповідно, а їх комплексів з іонами алюмінію при 437 і 422 нм.

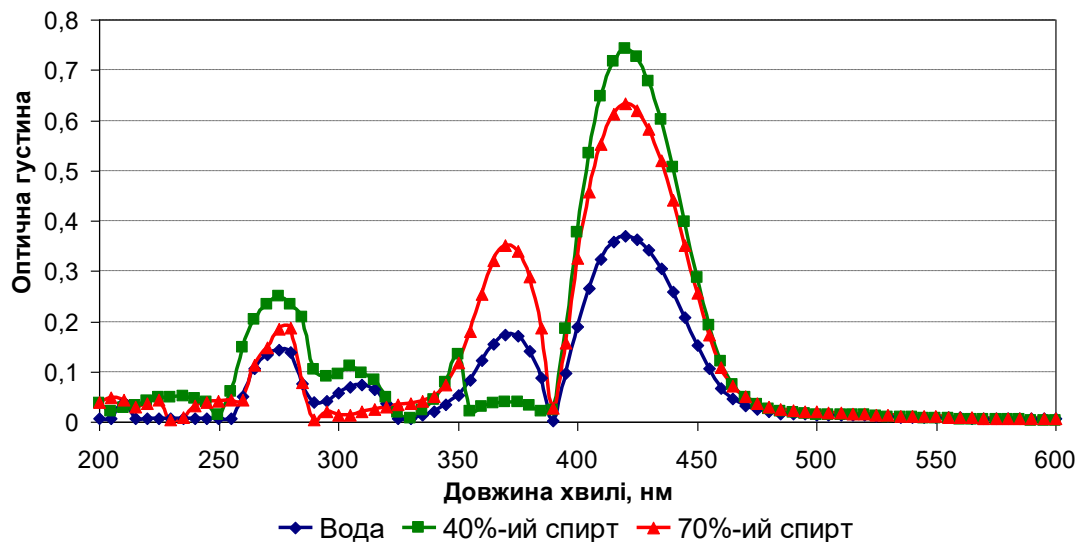


Рис. 1. – Спектри поглинання водного та водно-спиртових екстрактів з лушпиння цибулі

Визначення вмісту рутину та кверцетину в екстрактах з лушпиння цибулі проводили методом калібрувального графіка шляхом спектрофотометричного визначенням оптичної густини при 422 та 437 нм відповідно.

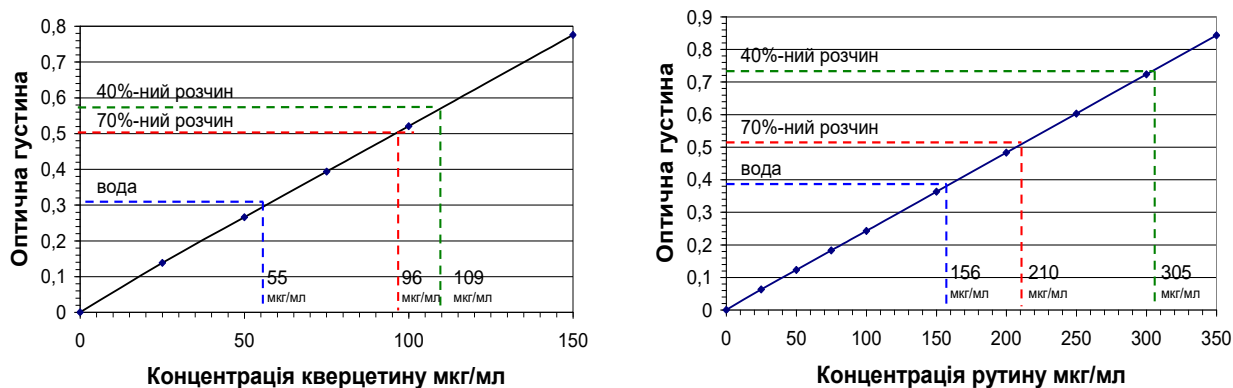


Рис. 2. – Графіки залежності оптичної густини від концентрації кверцетину та рутину

Як видно з наведених графіків залежності оптичної густини від концентрації кверцетину та рутину (рис. 2) найбільш повне вилучення флавоноїдних біологічно активних речовин з сировини лушпиння цибулі відбувається у випадку застосування як екстрагенту 40%-вого спиртового розчину.

Вміст флавоноїдних біологічно активних сполук (у %) в лушпинні цибулі в перерахунку на абсолютно суху речовину та у розрахунку на рутин або кверцетин відповідно, розраховували за формулою:

$$X = \frac{C_x \cdot 100 \cdot 25 \cdot 100 \cdot 100}{1 \cdot 2 \cdot m_{\text{нав.}} \cdot (100 - W)},$$

де, C_x – концентрація флавоноїдів (рутину та кверцетину) за

калібрувальним графіком, мкг/мл

25 – об'єм еталонного розчину, мл

100 – об'єм екстракту з лушпиння цибулі, мл

1 – об'єм аліквоти для приготування стандартного розчину, мл

2 – об'єм аліквоти для приготування еталонного розчину, мл

$m_{\text{нав.}}$ – маса наважки лушпиння цибулі для приготування екстракту, г

W – втрата в масі при висушуванні сировини, %

Втрата в масі при висушуванні в сировині лушпиння цибулі становила 10,18%. В результаті проведених досліджень вміст флавоноїдних біологічно активних речовин, в перерахунку на кверцетин або рутин, в екстрактах з лушпиння цибулі становив: 1) у водному розчині – 1,53% та 4,33% відповідно; 2) в 40%-вому спиртовому розчині – 3,03% та 8,47% відповідно; 3) в 70%-вому спиртовому розчині – 2,67% та 5,83% відповідно.

Висновки: Проведеними дослідженнями визначення вмісту флавоноїдних біологічно активних речовин, в перерахунку на рутин або кверцетин, у водному та водно-спиртових екстрактах з лушпиння цибулі встановлено, що найбільш повне вилучення флавоноїдних сполук відбувається в разі використання як екстрагента 40%-го спиртового розчину

– 8,47% або 3,03%, відповідно. Одержані результати в подальшому можуть бути використані для розробки лікарських засобів у різних лікарських формах спазмолітичної, протинабрякової або антиоксидантної дії, а вивчення радіопротекторної та протипухлинної активності досліджуваних сполук вимагає проведення подальших досліджень.

Література:

1. Kashino Y. Effect of Processed Onions on the Plasma Concentration of Quercetin in Rats and Humans / Y. Kashino, K. Murota, N. Matsuda, M. Tomotake, T. Hamano, R. Mukai, J. Terao // *Journal of Food Science*. — 2015. — № 80(11). — P. 597-602.
2. Fivobio.com. Народна медицина [Електронний ресурс], 2017. — Режим доступу: <http://fivobio.com/narodna-medicina/3676-narodne-zastosuvannja-sibulinnja.html> — Народне застосування цибулиння.
3. Скрипка А.В. Кверцетин, застосування його в фітотерапії / Скрипка А.В., Тарасенко Г.В. // Тези доповідей XIII Всеукраїнської наукової конференції молодих учених та студентів «Наукові розробки молоді на сучасному етапі», 24-25 квітня 2014 року. — К. : КНУТД, 2014. — С. 410-411.
4. Kim K.A. Antioxidative Activity of Onion Peel Extract in Obese Women: A Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Study. *Asian Pacific journal of cancer prevention* / K.A. Kim, J.E. Yim // *Asian Pacific journal of cancer prevention*. — 2015. — № 20(3). — P. 202-207.
5. Pak B.S. Vasorelaxant and hypotensive effects of Allium cepa peel hydroalcoholic extract in rat / B.S. Pak, M.K. Naseri, M.M. Arabian, M.X. Badavi // *Pakistan journal of medical sciences*. — 2008. — № 15(12). — P. 1569-1575.
6. Choi E.Y. Effect of onion peel extract on endothelial function and endothelial progenitor cells in overweight and obese individuals / E.Y. Choi, H. Lee, J.S. Woo, H.H. Jang, S.J. Hwang, ХАРЧОВІ ТЕХНОЛОГІЇ 236 Наукові праці

- HYXT 2016. Tom 22, № 5 H.S. Kim, W.S. Kim, Y.S. Kim, R. Choue, Y.J. Cha, J.E. Yim, W. Kim // Nutrition. – 2015. – № 31(9). – P. 1131-1135.
7. Lines T.C. An extract of red onion peel, strongly inhibits phosphodiesterase 5A (PDE 5A) / T.C. Lines, M.P. Ono // Phytomedicine. – 2006. – № 13(4) – P. 236-239.
 8. Lee J.S. Onion peel extract reduces the percentage of body fat in overweight and obese subjects: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study / J.S. Lee, Y.J. Cha, K.H. Lee, J.E. Yim // Nutr Res Pract. – 2016. – № 10(2). – P. 175-181.
 9. Lee S.M. Onion peel extract increases hepatic low-density lipoprotein receptor and ATPbinding cassette transporter A1 messenger RNA expressions in Sprague-Dawley rats fed a highfat diet / S.M. Lee, J. Moon, H.J. Do, J.H. Chung, K.H. Lee, Y.J. Cha, M.J. Shin // Nutr Res Pract. – 2012. – № 32(3). – P. 210-217
 10. Lee K.H. Effects of daily quercetin-rich supplementation on cardiometabolic risks in male smokers / K.H. Lee, E.I. Park, H.J. Lee, M.O. Kim, Y.J. Cha, J.M. Kim, H. Lee, M.J. Shin // Nutr Res Pract. – 2011. – № 5(1) – P. 28-33.
 11. Kim Y.J. Recovery effect of onion peel extract against H₂ O₂ -induced inhibition of gapjunctional intercellular communication is mediated through quercetin / Y.J. Kim, S.G. Seo, K. Choi, J.E. Kim, H. Kang, M.Y. Chung, K.W. Lee, H.J. Lee // Journal of Food Science. – 2014. – № 79(5). – P. 1011-1017.

СТРУКТУРА ТА ШЛЯХИ ОПТИМІЗАЦІЇ РИНКУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЩО МІСТЯТЬ ВІТАМІН D

Мислик К.О., Бессарабов В.І., Кузьміна Г.І., Кулик В.Б.,
Оболоник А.В., Приймак В.І.

Київський національний університет технологій та дизайну, Київ, Україна

Вступ. Для населення України характерна загальносвітова тенденція до збільшення числа людей літнього віку. Так, за прогнозами, до 2050 року близько 45% жителів України складуть люди старше 50 років і ще 30% - старше 70 років. У світі до 2050 року прогнозується збільшення числа людей старше 65 років в 5 разів у порівнянні з нинішнім, а четверту частину всього населення Землі старше 60 років становитимуть люди старше 85 років. У зв'язку з цим тема забезпеченості організму кальцієм і вітаміном D з метою профілактики остеопорозу і пов'язаних з ним переломів з кожним роком все більш актуальна [1].

В даний час показано, що 80% населення світу страждають від дефіциту вітаміну D, 30-50% населення, що проживає в Європі і США [2], має недостатність вітаміну D і тільки 4,6% населення України демонструють нормальний показник по вітаміну D. Всі інші мають його дефіцит, а значить, схильні до ризику розвитку серйозних захворювань. Нестача вітаміну D призводить не тільки до розвитку рахіту і остеопорозу, а й ще до більш серйозних захворювань [3]. Доведено, що недостатня забезпеченість вітаміном D може сприяти розвитку цілого ряду захворювань, в тому числі аутоімунних, серцево-судинних, онкологічних, ендокринних і навіть нейродегенеративних [4].

Мета роботи. Аналіз асортименту зареєстрованих в Україні лікарських засобів (ЛЗ), що містить вітамін D; дослідження особливостей прихильності людей середнього та літнього віку до існуючих лікарських форм та первинної упаковки.

Матеріали та методи. Дані Державного реєстру лікарських засобів,

публікації в науково-практичних виданнях, інформація з офіційних веб-сайтів виробників продукції та асортимент аптек міста Києва.

Дослідження особливостей прихильності людей літнього (60 – 74 роки) та середнього віку (44-59 років) до існуючих лікарських форм та форм упаковок препаратів вітаміну D було проведено шляхом опитування клієнтів однієї з аптечних мереж м. Києва за допомогою оригінальної анкети. З метою виявлення найбільш зручної лікарської форми та привабливого кольору для прийому ЛЗ анкета включала питання про вид твердої лікарської форми та вид первинного пакування препаратів, які приймаються пацієнтами. Статистична обробка результатів дослідження проводилася за допомогою комп'ютерної програми Statistica 6.0. Достовірність відмінностей між досліджуваними групами визначали за допомогою t-критерію Стьюдента. Статистично достовірними вважали відмінності, які відповідають $p < 0,05$.

Результати. За результатами аналізу даних Державного реєстру лікарських засобів України встановлено, що станом на 01.10.2017 р. в Україні зареєстровано 9 торгових назв (ТН) препаратів, що містять вітамін D (табл. 1) [5]. Присутні на вітчизняному ринку препарати вітаміну D різняться за активним фармацевтичним інгредієнтом.

Найбільш активними є кальцитріол (хімічно ідентичний D-гормону) і альфакальцидол (1α -похідне D3). Кальцитріол рекомендовано застосовувати для профілактики та лікування остеопорозу в клімактеричний період, ниркової остеодістрофії (особливо у хворих, що знаходяться на гемодіалізі), вторинного гіперпаратіреоза (предіаліз), D-резистентного рахіту (фосфат-діабет). Показання до застосування препаратів, які містять альфакальцидол - остеопороз, пов'язаний з лікуванням глюкокортикоїдами, остеомаліяція. ЛЗ вітаміну D з активним фармацевтичним інгредієнтом холекальциферолом рекомендовано для профілактики і лікування рахіту, остеомаліяції,

Таблиця 1. – Зареєстровані в Україні ЛЗ, що містять вітамін D [5]

Назва/лікарська форма	Склад діючих речовин	Виробник
ЕРГОКАЛЬЦИФЕРОЛ розчин оральний, олійний	1 мл розчину містить ергокальциферолу (вітамін D2) 1,25 мг (50000 МО)	ПАТ "Вітаміни", Україна
ЕРГОКАЛЬЦИФЕРОЛ (ВІТАМІН D2), розчин оральний, олійний	1 мл препарату містить ергокаль-циферолу 1,25 мг (50 000 МО)	ПрАТ "Технолог", Україна
АЛЬФА ДЗ-ТЕВА капсули м'які	1 капсула містить альфакальцидолу 0,25 мкг	Тева Фармацевтікал Індастріз ЛТД, Ізраїль
АЛЬФА ДЗ-ТЕВА капсули м'які	1 капсула містить альфакальцидолу 0,5 мкг	Тева Фармацевтікал Індастріз ЛТД, Ізраїль
АЛЬФА ДЗ-ТЕВА капсули м'які	1 капсула містить альфакальцидолу 1 мкг	Тева Фармацевтікал Індастріз ЛТД, Ізраїль
АКВАВІТ-ДЗ розчин оральний	1 мл розчину містить холекальциферолу (вітаміну D3) 375 мкг (15 000 МО)	ПрАТ "Технолог", Україна
ДЗ КРАПЕЛЬКА краплі оральні	1 мл (20 крапель) містить 4000 МО холекальциферолу	ТОВ Тева Оперейшнз Поланд, Польща
ТРИДЕВІТА розчин оральний, олійний	1 мл розчину містить 2 400 МО холекальциферолу	С.М.Б. Технолоджи СА, Бельгія
ВІГАНТОЛ розчин для перорального застосування, олійний	1 мл (40 крапель) розчину містить 0,5 мг холекальцифе- ролу, що відповідає 20 000 МО вітаміну D3	Мерк КГаА, Німеччина
АКВАДЕТРИМ® ВІТАМІН D3 розчин водний для перо- рального застосування,	1 мл (приблизно 30 крапель) розчину містить холекальциферолу 15 000 МО	Медана Фарма Акціонерне Товариство, Польща
ФОРКАЛ® мазь	1 г мазі містить кальцитріолу 3 мкг	КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ ЛТД, Індія

метаболической остеопатии (у женщин в климактерический период, при гипопаратиреозе), спазмофилии, акне, псориаза. Показания к применению препаратов, которые содержат эргокальциферол – рахит, остеомалация, тетания, туберкулез кожи и костей, псориаз, переломы костей.

Ассортимент зарегистрированных в Украине лекарственных форм витамина D представлен капсулами, растворами и мазями (рис. 1). Наиболее распространенными формами выпуска среди препаратов этой группы являются растворы, которые составляют 64% от всего ассортимента продукции, а препараты в форме капсул – 29%; последнее место занимают мази, которые составляют 9% ЛЗ [5] (рис. 1).

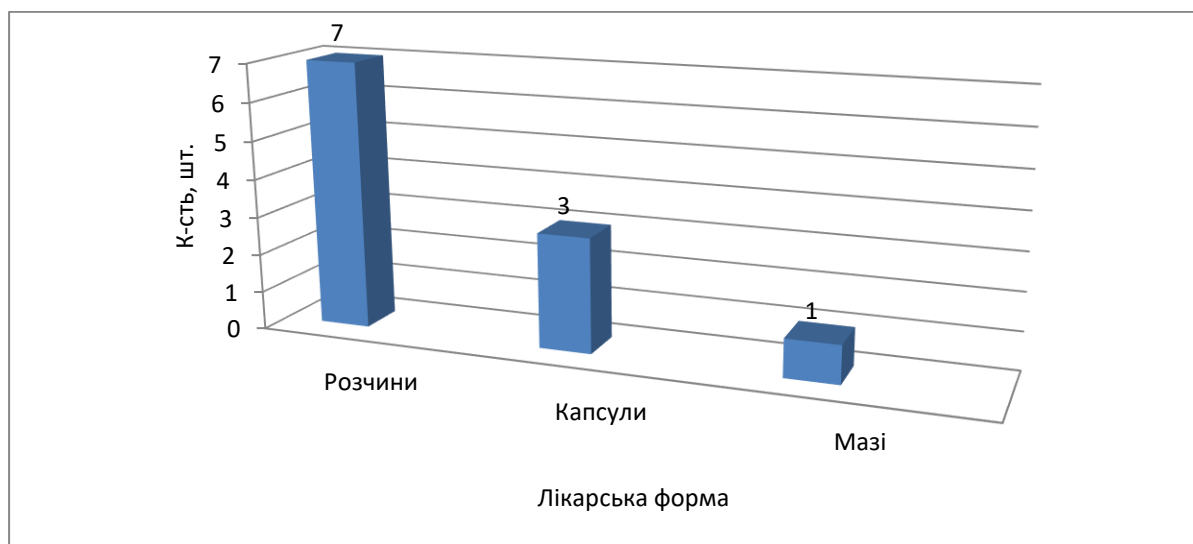


Рисунок 1. – Співвідношення зареєстрованих в Україні лікарських засобів, що містять вітамін D, за лікарською формою.

Ассортимент вітчизняних ЛЗ, що містять вітамін D, є дуже обмеженим і становить лише 28% від загального числа зареєстрованих препаратів. ПАТ "Вітаміни" випускає 1 ТН (ЕРГОКАЛЬЦИФЕРОЛ, розчин оральний, олійний), ПрАТ "Технолог" – 2 ТН (ЕРГОКАЛЬЦИФЕРОЛ (ВІТАМІН D2), АКВАВІТ-Д3). Провідні позиції вітчизняного ринку ЛЗ вітаміну D (72%) займають Ізраїль, Польща, Бельгія, Індія та Німеччина (рис. 2).

Порівняльний аналіз цін на лікарські препарати вітаміну D показав, що вартість коливається від 12 грн. до 1039 грн. Високовартісну нішу (55 – 1039 грн.) становлять переважно препарати закордонного виробництва. Вартість вітчизняних ЛЗ вітаміну D коливається від 12 грн. до 156 грн. [2] (рис. 3). Необхідно зазначити, що порівняльний аналіз вартості лікарських засобів вітаміну D в аптечній мережі є досить умовним, оскільки препарати відрізняються за формою випуску, об'ємом чи масою одного упакування, а також кількістю, яка необхідна на курс лікування. Ціна препарату також не завжди еквівалентна ефективності лікування.

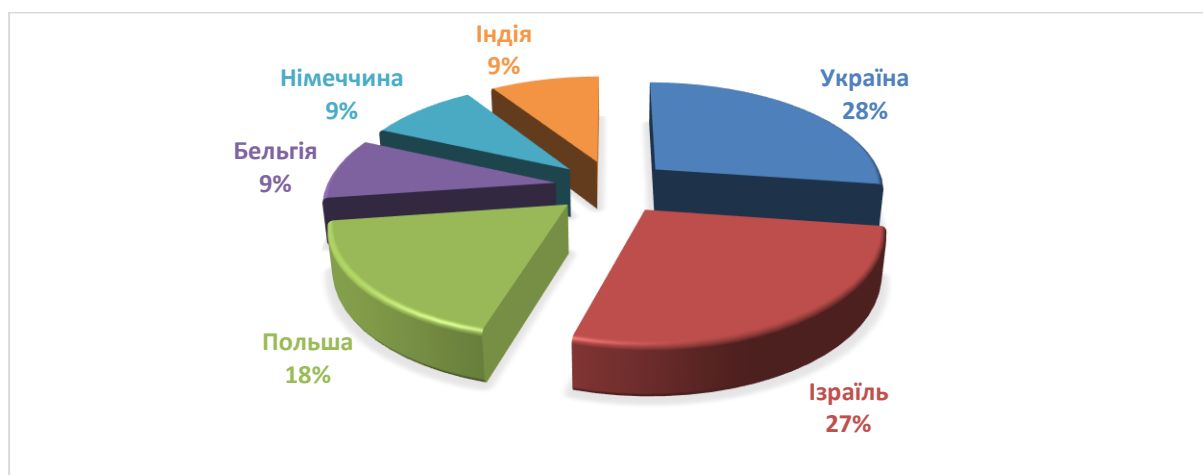


Рисунок 2. – Співвідношення країн-виробників лікарських засобів вітаміну D, що зареєстровані в Україні.

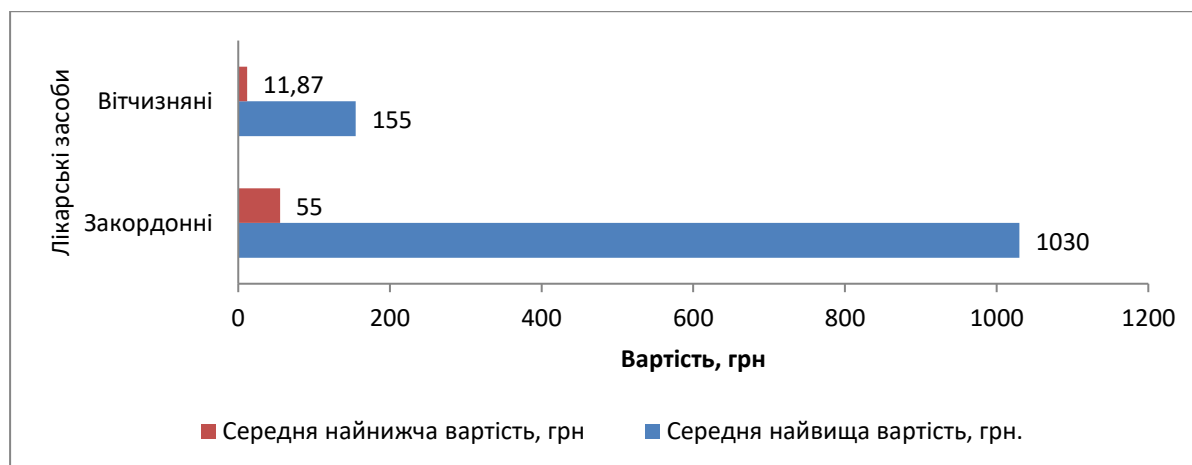


Рисунок 3. – Порівняльний аналіз вартості лікарських засобів вітаміну D в аптечній мережі.

Таким чином, асортимент ЛЗ, що містить вітамін D, на вітчизняному ринку представлено переважно препаратами закордонного виробництва, що суттєво підвищує вартість препаратів. За лікарською формою в асортименті ЛЗ вітаміну D переважають розчини та капсули.

Аналіз даних опитування клієнтів однієї з аптечних мереж м. Києва показав, що в групі літніх людей таблетована форма ЛЗ викликає найбільшу прихильність до використання, а в групі людей середнього віку спостерігається більша прихильність до лікарської форми капсули. При цьому одразу в обох групах спостерігається значне зниження попиту на рідкі форми ЛЗ у порівнянні з попитом на ЛЗ, що мають тверду форму (таблетки, капсули) (рис 4).

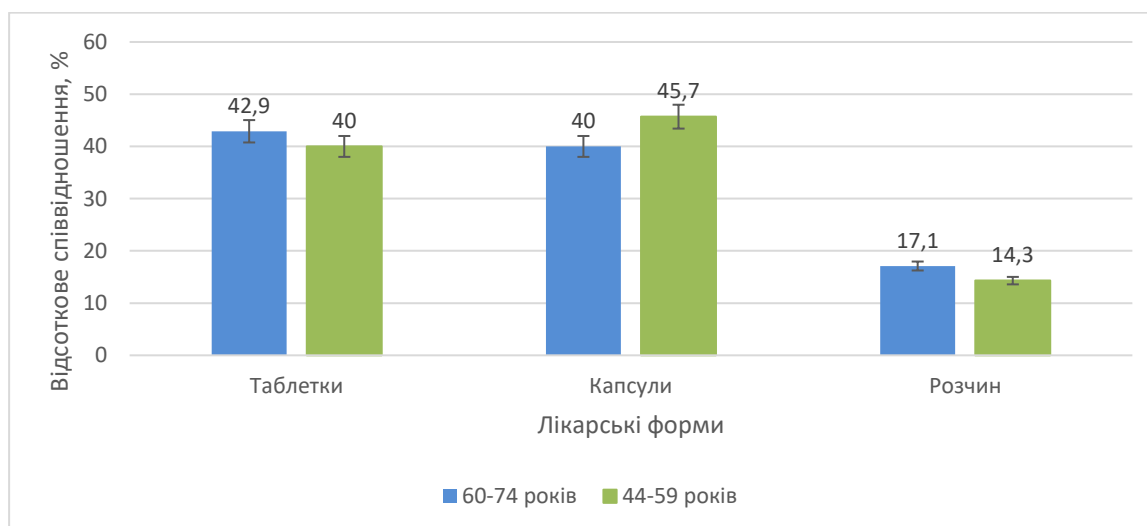


Рисунок 4. – Асоційована з віком прихильність до прийому твердих лікарських форм препаратів вітаміну D.

Таким чином, оптимальним видом твердої лікарської форми для респондентів середнього віку є капсули. Для респондентів літнього віку, за їх власною думкою, таблетки є найбільш зручними у застосуванні.

Люди літнього віку дуже часто стикаються з низкою постійних проблем при прийомі ліків, однією з яких є первинна упаковка [2]. З усіх

видів первинної упаковки твердих лікарських форм опитуваним обох груп було запропоновано зробити вибір найбільш прийняттого варіанту первинної упаковки: флакони або блістери для твердої лікарської форми або флакони-крапельниці для рідкої лікарської форми.

Аналіз результатів опитування показав, що з 35 людей середнього віку 18 людей (51,4%) вибирають флакони, 13 людей (37,1%) використовують блістери, а флакони-крапельниці обирають лише 4 людей (11,4%). З 35 людей літнього віку 15 (42,9%) обирають флакони, а 16 (45,7%) обирають і використовують блістери і також тільки 4 людей (11,4%) обирають флакони-крапельниці. У всіх анкетованих людей було отримано інформацію щодо прихильності тільки до використання одної форми первинної упаковки ЛЗ.

Як видно з рисунка 5, люди літнього віку достовірно менше прихильні до використання ліків у флаконах ніж люди середнього віку (37,1% і 45,7% відповідно, $p < 0,05$). Вочевидь, використання флакону для людини літнього віку є проблемним, що, можливо, пов'язано з порушеннями у координації рухів та зменшенням рухомості в невеликих суглобах рук за рахунок патологічних процесів, які супроводжують остеопороз та інші дегенеративні захворювання літнього віку.

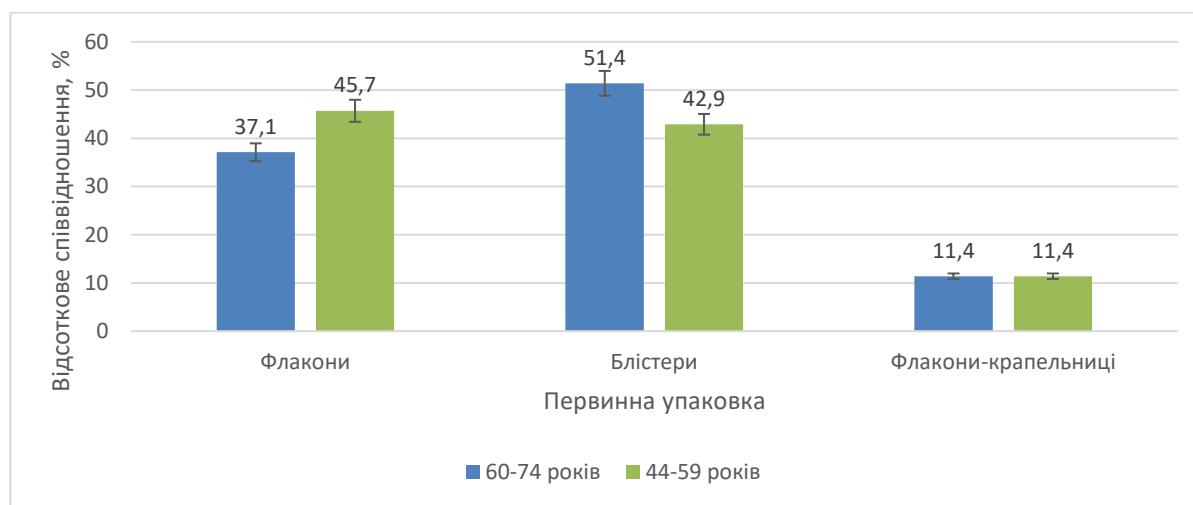


Рис. 5. Асоційована з віком прихильність до використання форм первинної упаковки твердих лікарських форм.

В той же час, прихильність до використання лікарських засобів у блістерному пакуванні достовірно вища у літніх респондентів ніж у респондентів середнього віку (51,4% і 42,9% відповідно, $p < 0,05$).

Отже, оптимальною формою первинної упаковки твердої лікарської форми для людей літнього віку, за їх власною думкою, є блістерна упаковка. Флакони - крапельниці для обох груп опитування виявилися найменш зручними у повсякденному застосуванні.

Висновки.

1. Асортимент ЛЗ, що містять вітамін D, на вітчизняному ринку є обмеженим (9 ТН), який представлено переважно препаратами закордонного виробництва, що суттєво зменшує купівельну спроможність населення, насамперед, літнього віку.

2. За лікарською формою в асортименті ЛЗ вітаміну D, зареєстрованих в Україні, переважають розчини та капсули.

3. Найбільшою популярністю в групі респондентів літнього віку користуються таблетки в блістерній упаковці, а в групі респондентів середнього віку - капсули у флаконах.

4. Проведений аналіз асортименту ЛЗ, що містять вітамін D, та дослідження вік-асоційованої прихильності до форми та кольору лікарської форми, первинної упаковки свідчить про необхідність розширення асортименту препаратів вітаміну D вітчизняного виробництва в зв'язку з тенденцією до збільшення числа людей літнього віку в найближчі десятиріччя та віковими особливостями літніх людей.

Література:

1. Муц В.Я. Вітамін D-дефіцитні стани у дорослого населення України /В.Я. Муц, В.В. Поворознюк, Н.І. Балацька // Проблеми остеології. - 2012. - Т. 19, № 1. - С. 56 - 57

2. Mithal A., Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D/A. Mithal, D. Wahl, J. Bonjour et al // Osteoporos Int. - 2009. - Vol. 20. - P. 1807 -

1820.

3. Холік М.Ф. Висока поширеність неадекватності вітаміну D та наслідків для здоров'я / М.Ф. Холік // Mayo Clin Proc. - 2006. - Том. 81 (3). - С. 353 - 373.

4. Сьомін С.Г., Волкова Л.В., Моїсєєв А.Б., Нікітіна Н.В. Перспективи вивчення біологічної ролі вітаміну D // Педіатрія. - 2012. - Т. 91, № 2. - С. 122-131.

5. Державний реєстр лікарських засобів: [Електронний ресурс]. - Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua>

СУЧАСНІ ТЕНДЕНЦІЇ ЕКОНОМІЧНОГО РОЗВИТКУ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ПРОМИСЛОВОСТІ УКРАЇНИ

Моргулець О.Б., Нищенко О.В.

Київський національний університет технологій та дизайну, Київ, Україна

Вступ. Фармацевтична промисловість – важливий сектор економіки, розвиток якого є пріоритетним напрямком в розбудові промислового комплексу України. Інноваційний розвиток фармацевтичної промисловості є одним із вирішальних факторів модернізації економіки України, оскільки здоров'я нації – важлива складова національної безпеки.

Фармацевтична промисловість України характеризується високим рівнем науково-дослідних та дослідно-конструкторських робіт; значними капітальними витратами; високими темпами зростання виробництва і прибутку; багатоменклатурністю сировинної бази, яка включає в себе мінеральні ресурси, сільськогосподарську, рослинну і тваринну сировину та синтетичні субстанції; дублюванням асортименту лікарських препаратів вітчизняними підприємствами; попит на продукцію практично не залежить від економічної ситуації; загостренням конкуренції між оригінальними препаратами і дженериками, динамічною модернізацією виробничої бази відповідно до вимог належної виробничої практики (GMP) [1-5].

Вітчизняна фармацевтична промисловість відстає від економічно розвинутих країн за номенклатурою продукції, що виготовляється, про що свідчить щорічне зростання у структурі споживання імпортованої фармацевтичної продукції. Українські підприємства, за різними джерелами, нині задовольняють 60-75% потреб українців у продукції фармацевтичної промисловості.

Питанням дослідження фармацевтичної промисловості присвячені праці наступних науковців: Г.І. Фролова і В.Ю. Фролова [1], О.В. Доровський і А.Ю. Олійник [2], В.О. Кушер [3], Г.В. Костюк і А.В. Коваленко [4],

Н.В. Демченко [5] та інших. У працях вищезазначених авторів сучасний стан фармацевтичної промисловості оцінено за обсягом продажів вітчизняних фармацевтичних підприємств, що обумовлює необхідність всебічного аналізу за широким спектром показників.

Мета роботи. Оцінка стану та визначення перспектив подальшого розвитку фармацевтичної промисловості України, шляхом аналізу основних економічних показників діяльності підприємств вітчизняної фармацевтичної промисловості в 2011-2016 рр.

Матеріали та методи. Використані загальнонаукові та спеціальні методи дослідження: аналізу і синтезу, групування, порівнянь і узагальнень, аналіз рядів динаміки, бібліометричний і графічний методи.

Результати. Для з'ясування нинішнього стану та перспектив розвитку фармацевтичної промисловості, здійснено дослідження фінансово-господарської діяльності підприємств фармацевтичної промисловості України. Інформаційною базою для аналізу послужили річні звітності підприємств, отримані в Державній службі статистики України, а також дані надані Державним підприємством «Інформаційно-аналітичне агентство» Державної служби статистики України.

За даними Державної служби статистики України у 2016 р. функціонувало 201 підприємство фармацевтичної промисловості, які становлять 0,51 % у структурі всіх вітчизняних підприємств промисловості. Із 201 підприємства, які здійснювали господарську діяльність 67,66 % – суб'єкти малого підприємництва, 29,85 % – середнього і 2,49 % – великого. Динаміка кількості підприємств фармацевтичної промисловості має тенденцію до зменшення (2011 р. – 315 підприємств, 2012 р. – 254, 2013 р. – 248, 2014 р. – 233, 2015 р. – 229, 2016 р. – 201) за період з 2011 р. по 2016 р. припинило функціонування 114 підприємств.

Найбільше зниження кількості підприємств відбулось у Донецькій і Луганській областях, що пов'язано з проведенням антитерористичної

операції, загалом протягом 2014-2016 рр. на цій території було втрачено 11 підприємств порівняно з 2013 р.

Щодо регіональної структури діяльності підприємств фармацевтичної промисловості необхідно зазначити, що в структурі найбільшу частку займають столичні підприємства – 33,33 %, а також Харківської області – 14,93 %; Київської області – 10,45 % та Одеської області – 5,47 %. Інші регіони за кількістю суб'єктів господарювання розподілилися в структурі частками до 5%.

Найбільшими українськими виробниками, а також експортерами фармацевтичної продукції, відомими як на території держави так і у світі є: ПАТ «Фармак», ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», корпорація «Артеріум» (ПАТ «Київмедпрепарат», ПАТ «Галичфарм»), ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», ПАТ «Київський вітамінний завод», ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я» та інші.

Аналізуючи питому вагу фармацевтичної промисловості у загальному обсязі реалізованої промислової продукції за 2011-2016 рр. можна спостерігати стабільну тенденцію до зростання (рис. 1). Так, питома вага фармацевтичної промисловості в 2016 р. збільшилася на 0,54 % порівняно з 2011 р., що свідчить про поступове збільшення її ролі у промисловому комплексі України.

Розглянемо більш детально обсяги реалізованої фармацевтичної продукції протягом 2011-2016 рр. у приведених цінах 2011 р. (рис. 2). Обсяг реалізації продукції фармацевтичної промисловості збільшується з кожним роком. У 2016 р. обсяг реалізації склав 21628,13 млн. грн. і порівняно з 2011 р. збільшився на 12768,13 млн. грн. (в 2,44 рази). Щорічний приріст в середньому становить 20,33 %.

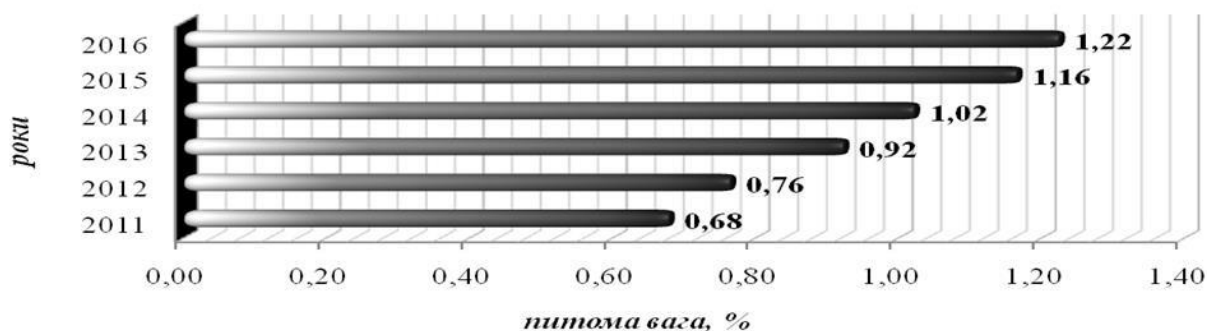


Рис. 1. – Питома вага фармацевтичної промисловості у загальному обсязі реалізованої промислової продукції промислових підприємств в 2011-2016 рр. [6-8]

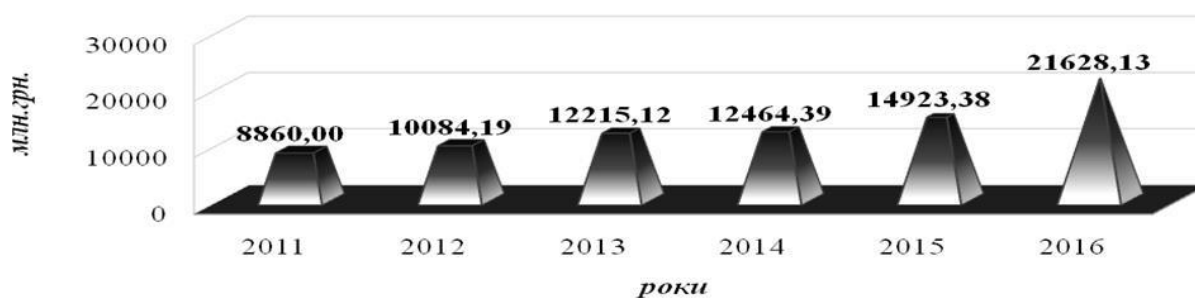


Рис. 2. – Обсяг реалізованої продукції фармацевтичної промисловості України за 2011-2016 рр. [8]

Перед тим як перейти до розгляду експорту та імпорту товарів фармацевтичної промисловості розглянемо структуру роздрібної торгівлі (рис.3). За період з 2011 р. по 2016 р. обсяг реалізованих товарів вітчизняної фармацевтичної промисловості зростає, як у вартісному так і у натуральному виразі. Так, у вартісному виразі в 2016 р. обсяг реалізації зріс на 16,5 % порівняно з 2011 р., а у натуральному – зріс на 3,6 %. Відповідно, обсяг реалізації товарів фармацевтичної промисловості зарубіжного виробництва за період, що досліджувався, спадає як у вартісному так і у натуральному виразі. Обсяги реалізації товарів вітчизняних виробників у натуральному виразі підтверджують інформацію про те, що українські підприємства, за різними джерелами, нині задовольняють 60-75% потреб українців у

продукції фармацевтичної промисловості.



Рис. 3. – Структура роздрібної торгівлі товарами фармацевтичної промисловості у розрізі вітчизняного і зарубіжного виробництва [9]

Експортно-імпортна діяльність України характеризується від'ємним сальдо зовнішньої торгівлі товарами фармацевтичної промисловості внаслідок переважання імпорту над експортом (рис. 4). Починаючи з 2013 р. спостерігається позитивна тенденція, імпорт у 2015 р. порівняно з 2012 р. зменшився в 2,42 рази, трохи зріс у 2016 р., але все ж таки в 2,06 рази менший ніж в 2012 р. Динаміка експорту є неоднозначною.

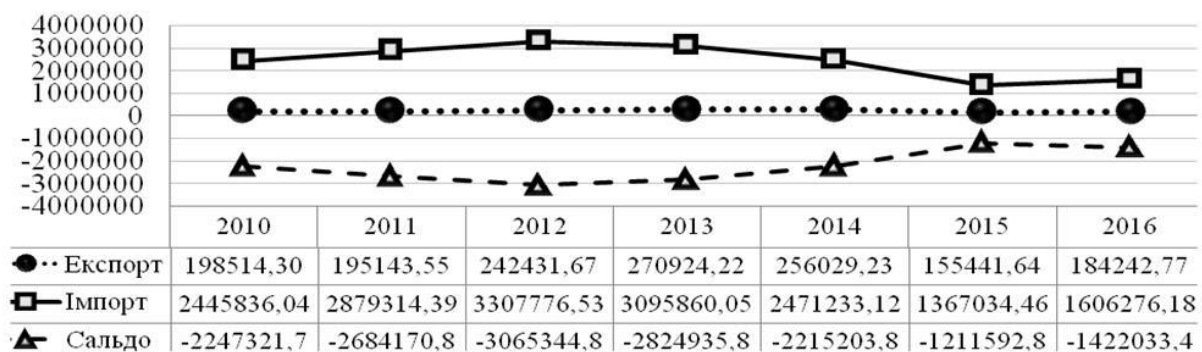


Рис. 4. – Динаміка зовнішньої торгівлі товарами фармацевтичної промисловості за 2011-2016 рр., тис. дол. [8]

Країни Співдружності Незалежних Держав є важливими торговельними партнерами України, в експорті на групу цих країн припадає 75,28 % (за підсумками 2016 р.) від загального обсягу експортованих товарів

фармацевтичної промисловості. Ключову позицію в експорті фармацевтичної продукції займає Узбекистан, частка якого в сукупному експорті складає 25,53 %, Казахстан – 13,30 %, Росія – 11,48 % і Білорусь – 8,87% . Україна значно збільшила за 2011-2016 рр. експорт товарів фармацевтичної промисловості до В'єтнаму з 778,71 тис. дол. у 2011 р. до 4711,76 тис. дол. у 2016 р. Як потенційних партнерів можна розглядати країни Прибалтики, такі як Латвія і Литва, та Туреччину.

Головним імпортером товарів фармацевтичної промисловості в Україну на протязі 2011-2016 рр. є Німеччина, частка якої в сукупному експорті фармацевтичної продукції у 2016 р. склала 18,96 %.

У 2016 р. кількість працівників, зайнятих у фармацевтичній промисловості, становила 21700 осіб, що на 849 осіб більше ніж у 2015 р. Загалом динаміка зайнятості в галузі, за аналізований період, характеризується неоднозначністю (рис. 5).

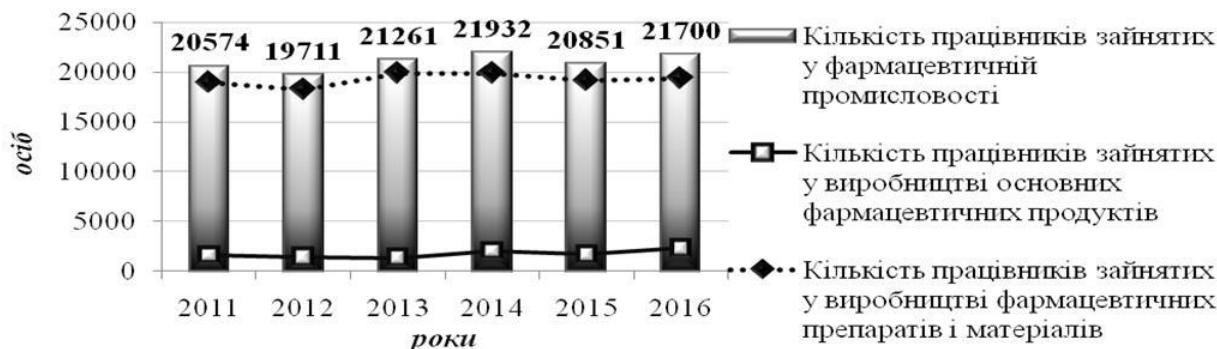


Рис. 5. – Динаміка кількості працівників зайнятих у фармацевтичній промисловості за період 2011-2016 рр. [7; 8]

Заробітна плата працівників зайнятих у фармацевтичній промисловості, за останні п'ять років збільшилася в 2,97 рази (рис. 6). Коефіцієнт зростання заробітної плати в середньому складає 25,45 % щорічно. Заробітна плата працівників фармацевтичної промисловості у 2016 р. зросла на 50,19 % порівняно з 2015 р. і перевищувала мінімальну заробітну плату в 3,41 рази,

що говорить про її стабільність та конкурентоспроможність.

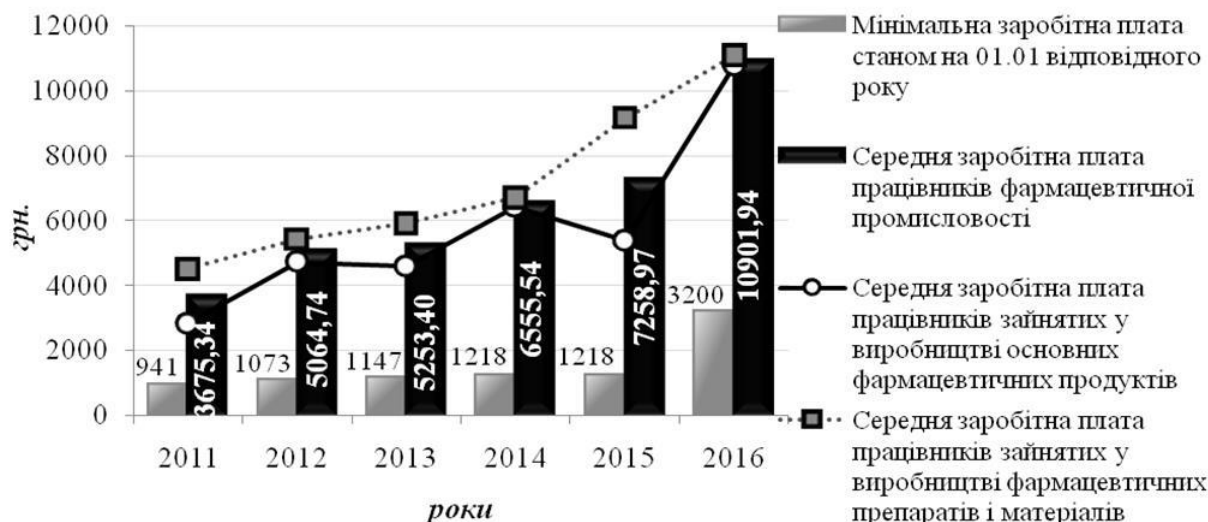


Рис. 6. – Динаміка заробітної плати працівників фармацевтичної промисловості у період 2011-2016 рр. [7; 8]

У 2016 р. підприємства фармацевтичної промисловості отримали чистий прибуток у розмірі 2345,7 млн. грн. (в 1,58 раз більше ніж у 2015 р., і в 3,79 раз більше ніж в 2011 р.), коли більшість підприємств промисловості отримали збиток (всього по промисловості збиток склав –29096,1 млн. грн.).

Висновки. Проведений аналіз дав можливість зробити висновки щодо стану та розвитку фармацевтичної промисловості України. Досліджувана промисловість демонструє сьогодні стійкі, відносно високі темпи зростання виробництва, щорічно розробляються і впроваджуються у виробництво нові фармацевтичні препарати, розширюється географія експорту. Поряд з цим залишається пріоритетним питання повного переходу на виробництво згідно зі стандартами GMP, вирішення проблем дублювання асортименту лікарських препаратів та високої залежності від імпортованої сировини та матеріалів.

Література:

1. Фролова Г.І. Конкурентоспроможність підприємств фармацевтичної галузі України / Г.І. Фролова, В.Ю. Фролова // Вісник Бердянського

- університету менеджменту і бізнесу. – 2012. – № 1 (17). – С. 146-152.
2. Доровський О.В. Фармацевтична промисловість України: сучасний стан та напрями стратегічного розвитку / О.В. Доровський, А.Д. Олійник // Науковий вісник Херсонського державного університету. – 2014. – № 7, ч. 4. – С. 75-78.
 3. Кушер В.О. Аналіз та оцінка ринкових можливостей фармацевтичних підприємств / В.О. Кушер // Науковий огляд. – 2015. – № 5 (15). – С. 13-19 [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://naukajournal.org/index.php/naukajournal/issue/viewIssue/29/14>
 4. Костюк Г.В. Конкурентоспроможність фармацевтичної промисловості України / Г.В. Костюк, А.В. Коваленко // Ефективна економіка. – 2013. – № 11 [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.economy.nauka.com.ua/?op=1&z=2547>
 5. Демченко Н.В. Стратегія імпортозаміщення у фармацевтичній галузі: особливості та перспективи реалізації / Н.В. Демченко // Вісник ОНУ імені І.І. Мечникова. Серія: Економіка. – 2014. – Т. 19. Вип. 2/2. – С. 56-60.
 6. Промисловість України у 2010-2015 роках : статистичний збірник [Електронний ресурс] // Державна служба статистики України, 2010-2015. – Режим доступу : <http://www.ukrstat.gov.ua>
 7. Державне підприємство «Інформаційно-аналітичне агентство» Державної служби статистики України.
 8. Офіційний сайт Державної служби статистики України [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.ukrstat.gov.ua>
 9. Аптечный рынок Украины по итогам 2011-2016 гг. [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://www.apteka.ua/>
 10. Діяльність суб'єктів господарювання 2010– 2015 рр. : статистичні збірники [Електронний ресурс] // Державна служба статистики України, 2010-2015. – Режим доступу : <http://www.ukrstat.gov.ua>

РИНОК КОСМЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЗАХИСТУ ВІД УЛЬТРАФІОЛЕТОВОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ

Пономаренко С.В.¹, Бессарабов В. І.¹, Кузьміна Г.І.¹, Мідякова М.В.¹,
Качалова О.А.²

¹Київський національний університет технологій та дизайну, Київ, Україна.

²Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ, Україна.

Вступ. Сонячні промені, як відомо, забезпечують світло та тепло, покращують загальне самопочуття людини та стимулюють кровообіг. Саме вони впливають на утворення у шкірі біологічно активних речовини, які стимулюють вегетативну нервову систему, посилюють відновлювальні процеси, захисні властивості клітин крові. Також ультрафіолетове (УФ) випромінювання стимулює синтез вітаміну Д (кальциферолу), який приймає участь у підтримці постійного рівня кальцію у крові [1].

Але з'являється все більше наукових досліджень, які доводять шкідливість сонячного випромінювання. Надмірне УФ випромінювання призводить до серйозних структурних та функціональних пошкоджень шкіри, які поділяють на гострі, викликані великою дозою опромінення за короткий проміжок часу (наприклад, сонячний опік), та відстрочені, викликані тривалим опроміненням помірними дозами (наприклад, фото-старіння, новоутворення шкіри) [2]. УФ промені викликають алергічні реакції, в тому числі завдяки тому, що окремі компоненти парфумерних і косметичних засобів можуть викликати фотосенсибілізацію. ВООЗ доведено, що у 95% випадках захворювань на рак шкіри спричинено УФ випромінюванням [3]. Крім того, ряд дослідників припускає, що УФ випромінювання може пригнічувати клітинний імунітет, збільшуючи ризик виникнення інфекційних захворювань та зменшуючи ефективність вакцинації [4]. Зменшення шкідливого впливу УФ променів досягається

введення до складу косметичних засобів УФ-фільтрів – речовин природного або синтетичного походження, які відбивають або поглинають УФ промені [5 - 7].

Мета роботи: дослідження вітчизняного ринку лікувально-косметичних засобів з УФ-фільтром, що реалізуються через аптечну мережу, та визначення шляхів його подальшого розвитку.

Матеріали та методи. Інформація з науково-практичних видань, офіційних web-сайтів МОЗ України та ЄС, виробників продукції й асортимент аптек міста Києва. Використано методи інформаційного пошуку, аналізу та узагальнення виявлених тенденцій.

Результати. Косметична сонцезахисна продукція на вітчизняному ринку представлена широким спектром засобів з УФ-фільтрами, який умовно поділяється на три групи. До першої групи відносяться засоби, що реалізуються тільки через аптечну мережу, до другої - через аптечну та торговельну мережі, до третьої - тільки через торговельну мережу.

Дослідження вітчизняного ринку косметичних засобів з УФ-фільтрами було проведено за даними реалізації даної продукції через одну з аптечних мереж м. Києва у період з січня по жовтень 2017 року. Результати статистичної обробки наведено у таблиці 1.

Аналіз результатів статистичної обробки продажу косметичних засобів з УФ-фільтрами було проведено за формою випуску засобу, присутніми на ринку виробниками, складом косметичних композицій та показником SPF.

Встановлено, що асортимент косметичних засобів, що був реалізований в аптечній мережі за досліджуваний період, включав креми, спреї, молочко, олії, гелі, пудри, емульсії, аерозолі закордонного та вітчизняного виробництва. Найбільшим попитом користуються такі форми випуску косметичних композицій як креми і спреї, що можна пояснити, перш за все, зручністю у застосуванні під час відпустки (здебільшого спреї) або при повсякденному захисті шкіри кремами від УФ променів під час

перебування на вулиці (рис.1). Слушність пояснення підтверджується

Таблиця 1. – Статистика продажів косметичних засобів з УФ-фільтрами

Виробник	Назва засобу	Місяць										Всього
		Січень	Лютий	Березень	Квітень	Травень	Червень	Липень	Серпень	Вересень	Жовтень	
Вітчизняний виробник X	Крем SPF 50 «Максимальний захист» ст»	1	0	3	3	7	12	10	11	6	2	55
	Спрей SPF 40 «Високий захист»	0	0	1	1	4	6	6	5	1	0	24
	SPF 35 Спрей для безпечної засмаги дітей та дорослих	0	0	0	2	6	7	5	4	0	0	24
	Спрей SPF 25	0	0	0	1	3	3	2	5	2	1	16
	Дитячий спрей SPF 50«Суперзахист»	1	0	0	3	7	10	8	10	3	0	42
	SPF 10 Олія для інтенсивної засмаги Африканська Аргана	0	0	0	0	0	2	3	2	0	0	7
Vichy	Ідеаль Солей – Сонцезахисний гель для обличчя "Ідеальна засмага" SPF 50	0	0	0	2	6	7	7	3	0	0	25
	Ідеаль Солей – Сонцезахисний спрей для тіла "Ідеальназасмага" SPF 50	0	0	1	0	3	4	3	5	0	0	16
	Ідеаль Солей – Сонцезахиснийневидимийзво ложуючийаерозоль для тіла SPF 50	1	1	0	0	1	2	2	1	0	0	8
	ІдеальСолей – Водостійкий спрей SPF 50+ для дітей	2	0	1	1	3	3	2	3	0	0	15
La Roche-Rosay	Anthelios XLмасло SPF 50+	0	0	0	1	1	2	1	0	1	0	6
	Posthelios после загара	0	0	1	0	0	2	2	0	0	0	5
	Anthelios XL спрей SPF 50+	0	0	0	1	2	2	1	0	2	0	8
	Anthelios XL спрей SPF 30	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0	5
Bioderma	ФотодермМАХ Тональний кремSPF 50+	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	2
	Фотодерм МАХ ЕмульсіяSPF 50+	0	0	1	0	0	4	1	2	0	0	8

зростанням попиту на косметичну продукцію з УФ-фільтрами у весняно-літній період (рис.2).

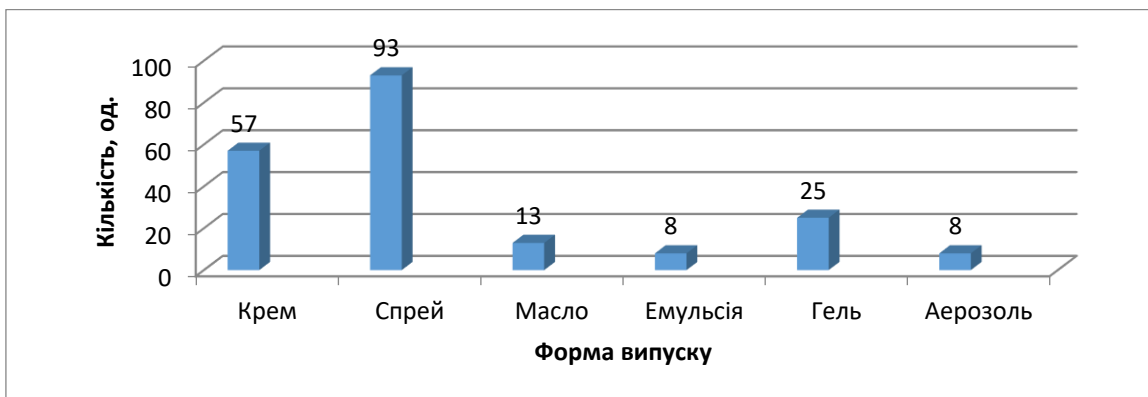


Рисунок 1. – Статистика продажу косметичних засобів з УФ-фільтрами за формами випуску.

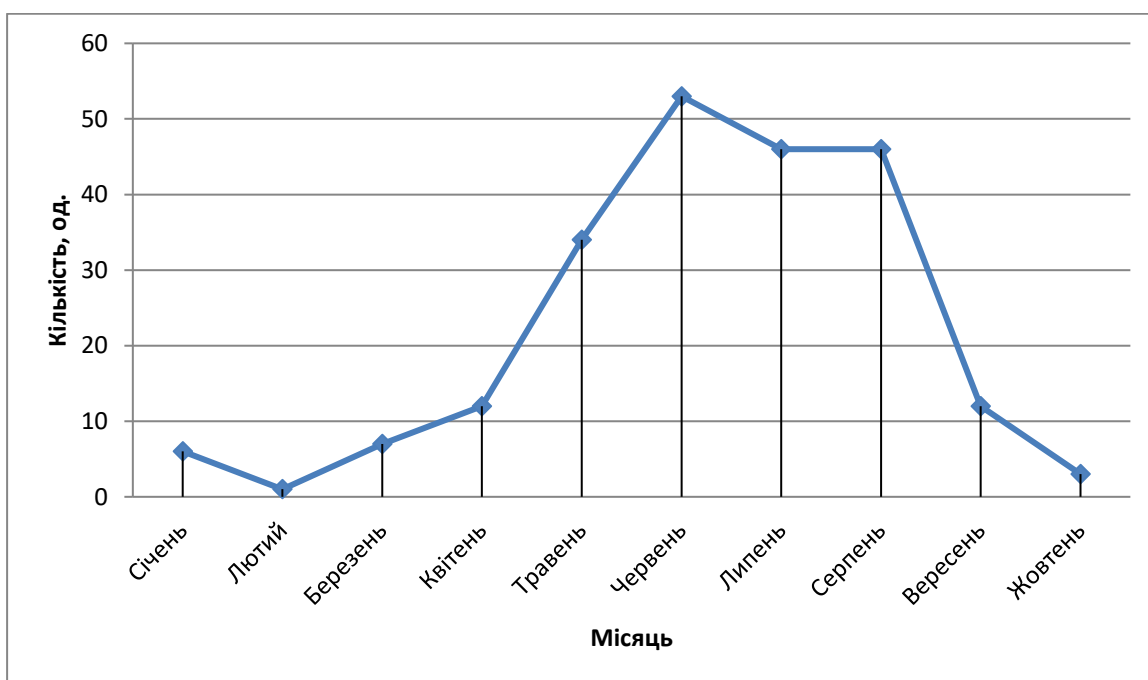


Рисунок 2. – Статистика продажу косметичних засобів з УФ-фільтрами (січень- жовтень 2017 року).

Порівняння об'ємів продажу засобів закордонного та вітчизняного виробництва свідчить про конкурентоспроможність вітчизняної продукції на ринку косметичних засобів з УФ-фільтром (рис.3). Об'єм продажу продукції

відомого вітчизняного виробника X в 1,6 разів перевищує сумарний об'єм продаж всесвітньо відомих виробників Vichy, LaRoche - Rosay, Bioderma, що найбільш ймовірно пов'язано з суттєво меншою вартістю вітчизняних косметичних засобів у порівнянні із закордонними. Серед закордонних виробників найбільшим попитом користується продукція фірми Vichy (рис. 3).

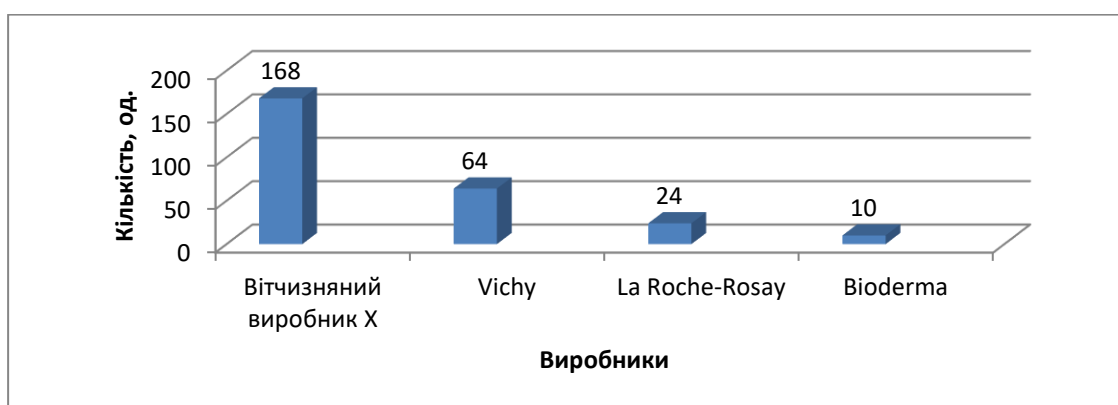


Рисунок 3 – Статистика продажу косметичних засобів з УФ-фільтрами за виробниками.

Ефективність захисту шкіри від УФ випромінювання при використанні косметичного засобу з УФ-фільтрами визначається фактором SPF. SPF (Sun Protection Factor) - сонцезахисний фактор, що показує, яким ступенем захисту від сонця володіє той чи косметичний засіб, до складу якого входять УФ-фільтри [5]. Значення величин SPF-фактору може бути в межах від 2 до 50 одиниць. В досліджуваній аптечній мережі найбільше затребувана продукція з SPF 50, 40, 35, та 25 (рис. 4).

З рис. 4 видно, що найбільшою популярністю серед споживачів сонцезахисної косметики користуються засоби з максимальним фактором SPF, які дозволяють споживачам почуватися максимально захищеними від шкідливого сонячного випромінювання.

Порівняльний аналіз складу косметичних засобів, що реалізуються через досліджувану аптечну мережу, показав, що в композиції найбільш

затребуваної продукції входять як мінеральні (фізичні), так і хімічні фільтри (змішані УФ-фільтри). Фізичні та хімічні фільтри мають різні механізми дії.

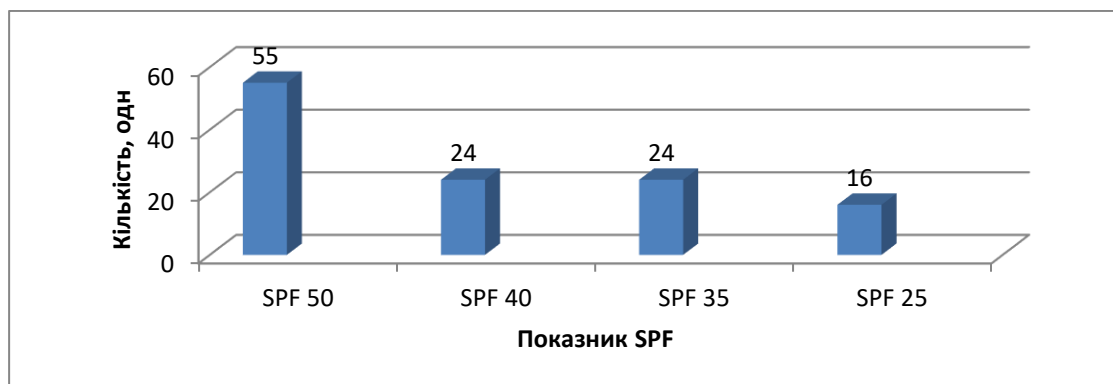


Рисунок 4. – Статистика продажу косметичних засобів в залежності від фактору SPF (вітчизняний виробник X).

Перші являють собою відбиваючі «екрани» (відбивають УФ промені), другі є блокаторами, тобто вони поглинають УФ промені та переводять їх у теплову енергію. Застосування у складі одного косметичного засобу хімічних і фізичних УФ-фільтрів одночасно дозволяє забезпечити ефективний захист шкіри від шкідливих УФ-А та УФ-В променів. В якості фізичних фільтрів виробники незалежно від країни-постачальника використовують діоксид титану та оксид цинку, у якості хімічних фільтрів – різноманітні синтезовані органічні сполуки (ціномати, саліцилати, бензофенони тощо), які здатні поглинати УФ випромінювання з подальшим виділенням тепла або флуоресценції. Багаточисельними дослідженнями було визначено, що окремі хімічні УФ-фільтри та допоміжні речовини здатні спричиняти алергічні реакції, викликати новоутворення [6-10].

Результатом проведеного в даному дослідженні порівняльного аналізу складу косметичних засобів є також невітній для споживача факт наявності у складі досліджуваних косметичних засобів з SPF 50 не світлостійких УФ-фільтрів, окремих заборонених у ЄС допоміжних речовин. Пояснити цей факт можна лише тим, що на цей час більшість

вітчизняних нормативних документів не відповідають міжнародному законодавству за вимогами до виробництва та обігу косметичних засобів і нездатні гарантувати якість та безпеку косметичних засобів, які поступають в аптечну та торгівельну мережі. На відміну від вітчизняного нормативного поля якість та безпека косметичних засобів з УФ-фільтрами є вирішальними для ринку косметичної продукції в ЄС. Директивою 1223/2009 Європейського Парламенту від 30.11. 2009 року забороняється застосування цілої низки УФ-фільтрів, обмежується або забороняється застосування окремих допоміжних речовин [11].

Висновки. Дослідженням ринку косметичних засобів з УФ-фільтрами встановлено, що найбільшим попитом користуються креми та спреї із SPF 50 вітчизняного виробництва. В той же час засоби з УФ-фільтрами, що реалізуються через аптечну мережу, здебільшого є продукцією закордонних виробників. Ринок косметичної продукції потребує заміщення закордонної продукції якісними вітчизняними засобами з УФ-фільтрами за доступною ціною. Удосконалення законодавчої та нормативної бази в галузі виробництва та обігу косметичної продукції сприятиме розвитку цієї ланки вітчизняної економіки.

Література:

1. Солнце: польза и вред [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.likar.info/zdorovye-vsey-semyi/article-56600-solntse-polza-i-vred/>
2. R. Lucas. Solar ultraviolet radiation: Global burden of disease from solar ultraviolet radiation / R. Lucas, T. McMichael, W. Smith, B. Armstrong // Environmental Burden of Disease Series – №13 – 2006. – p. 13 - 23.
3. Hu S. UV radiation, latitude, and melanoma in US Hispanics and blacks / S. Hu, F. Ma, F. Collado-Mesa, R.S. Kirsner // Arch. Dermatol. – 2004. – №140 (7) – p. 819 – 824.
4. Hockberger Philip E. A History of Ultraviolet Photobiology for Humans, Animals and Microorganisms / Philip E. Hockberger // Photochemistry and

Photobiology – 2002. – №76 (6) – p. 561 – 569.

5. Ortiz F. Formulating Natural Sunscreens. Improving Formula Stability and Product Characteristics / F. Ortiz, P. Delreiu // Sunscreen Symposium –2017. – №2 – p. 15 - 21.

6. Bartholomey E. A Balanced Approach for Formulating Sunscreen Products Using Zinc Oxide / E. Bartholomey, S. House, F. Ortiz // SOFW-Journal – 2016. – p. 55 - 67.

7. Borges I. Formulating High SPF Products with Inorganic UV Filters // I. Borges // In-cosmetics Brasil – 2014. – №1 – p. 67 - 74.

8. Вредные вещества в косметике. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://vseedino.ru/vrednye-veshhestva-v-kosmetike/>

9. Бронопол к косметике – вред для кожи. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.naturalrating.ru/journal/post/115>

10. Gavura S. The great sunscreen cover up / S. Gavura // Science-Base Medicine – 2010 – p. 1-7.

11. Regulation (EC) No 1223/2009 // European parliament and of the council of 30 November 2009 on cosmetic products // Official Journal of the European Union. – 2009. – P. L 342/59- L 342/209

ДОСЛІДЖЕННЯ РИНКУ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ЗА ЛІКАРСЬКИМИ ФОРМАМИ, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ У ГЕРІАТРІЇ

Салій О.О., Кравцова О.О., Харитоненко Г.І.

Київський національний університет технології і дизайну, м. Київ, Україна

Вступ. Сучасний стан життя призводить до стану, що з віком людини збільшується кількість захворювань у осіб літнього віку. У зв'язку з цим, щоб вирішити проблему болі різної або невстановленої етіології, у хворих літнього віку широко розповсюджене призначення нестероїдних протизапальних лікарських засобів (НПЛЗ), в середньому в 4 рази частіше, ніж у молодих.

Метою даної роботи було дослідження сучасного стану фармацевтичного ринку НПЛЗ та аналіз лікарських форм, що застосовуються у геріатричній практиці.

Матеріали та методи дослідження. Маркетинговий аналіз фармацевтичного ринку НПЛЗ за виробниками та аналіз сучасного асортименту лікарських засобів для осіб похилого віку проведено системним, теоретичним та логічним методами з застосуванням літературного пошуку [2, 4].

Для визначення прихильності людей до обраних ними лікарських форм застосовували метод опитування та анкетування у аптечних закладах однієї мережі.

Результати та їх обговорення. За результатами проведених маркетингових досліджень встановлено, що на сучасний стан в Україні зареєстровані НПЛЗ у 23 види лікарських форм. Визначено, що препарати, що містять НПЛЗ, представлені значною різноманітністю лікарських форм: це таблетки, розчини для ін'єкцій, капсули, супозиторії, гранули для

орального застосування, мазі, креми, гелі, таблетки шипучі, каплетки, ліофілізати для розчину для ін'єкцій, порошки для розчину для ін'єкцій, порошки для орального розчину, суспензії оральні, емульгелі, сиропи, спреї назальні, спреї для зовнішнього застосування, пластирі трансдермальні, лак для нігтів лікувальний, гель стоматологічний. Серед ЛФ найбільшу частку складають таблетки – більше 50,0%, розчини для ін'єкцій займають близько 13,0% номенклатури. Найменш представлені ЛФ як каплетки, сиропи та спреї назальні, пластирі трансдермальні – менш по 0,3 % від загальної кількості ЛЗ досліджуваної групи.

Стосовно прихильності людей літнього віку до певних лікарських форм встановлено, що на вибір ЛФ впливають 2 фактори: традиційність, звичай застосування, попередній досвід застосування (суб'єктивний фактор), та суттєва економічна складова.

Так, наприклад, визначено, що прихильність вибору лікарського засобу у літньої людини буде більшою до відомих найчисельніших діючих речовин як диклофенак, парацетамол та ацетилсаліцилова кислота у твердих лікарських формах (таблетки, капсули), розчинах для ін'єкцій, та ЛФ для місцевої локальної дії: мазі, креми, гелі.

Нові сучасні лікарські форми, наприклад трансдермальні пластирі зі спрямованою дією, мають значну економічну складову. Якщо, до складу таких ЛФ входять ще нові незнайомі для літньої людини діючі речовини (наприклад, теноксикам, еторикоксиб, тощо), то прихильність до таких ЛФ взагалі відсутня, тому ряд ЛФ можуть застосовуватись особами літнього віку тільки за вказівкою та за рецептом лікаря. В таких випадках вибір певної ЛФ є, як правило, емпіричним і багато в чому залежить від досвіду лікаря.

Відомо, що на українському фармацевтичному ринку НПЛЗ представлені як вітчизняними виробниками, так і препаратами зарубіжних фірм. За проведеними дослідженнями Котвіцької А.А. співвідношення

торгових назв НПЛЗ вітчизняного та іноземного виробництва становить 34% і 66% відповідно [5].

На сьогоднішній день в Україні проводять дистрибуцію НПЛЗ 40 зарубіжних компаній/фірм-виробників [4]. Домінуючу сукупність препаратів з НПЛЗ в Україні зареєстрували європейські країни, такі як Німеччина, Словенія, Швейцарія, Польща та інш. З східно-азіатських країн на ринок України виводять свої препарати Індійські виробники. Також, зовсім незначну кількість реєструють препарати виробники Єгипту та Йорданії.

Оскільки сучасний стан життя призводить до стану, що з віком людини збільшується кількість захворювань у осіб літнього віку, вітчизняні підприємства також проводять заходи щодо розробки, реєстрації та дистрибуції НПЛЗ. Нижче представлені провідні українські фармацевтичні компанії, що мають у своїх портфелях значний асортимент НПЛЗ, позиціонують і розвиваються в даному напрямку, розробляють комплексні підходи по просуванню, рекламі, застосуванню і лікуванню НПЛЗ: ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», ВАТ «Фармак», ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», ПАТ «Київський вітамінний завод», ВАТ «Київмедпрепарат», АТ «Галичфарм», ТОВ «Кусум-Фарм», ПАО ХФЗ «Червона зірка» м. Харків, АТ «ЛЕКХІМ-ХАРКІВ».

Також було визначено компанії, що мають у своєму асортименті невелику кількість найменувань НПЛЗ, але дозволяють забезпечити економічну доступність таких ліків для населення України: ЗАО ФФ «Віола», м. Запоріжжя, ПАТ «Монфарм» м. Монастирище, ТОВ «Фармекс Груп» м. Бориспіль, ВАТ «ХФП «Здоров'я народу», м. Харків, ПАТ «Лубнифарм», м. Лубни, ТОВ «Астрафарм».

В літературі представлені дослідження по визначенню провідних іноземних компаній, які були проаналізовані на підставі наданих прайс-листів сервісної компанії «БадМ» [1]. За даними досліджень, провідними зарубіжними компаніями, що зареєстрували НПЛЗ на ринку України,

визначено: Байєр Консьюмер Кер АГ, Швейцарія, Пфайзер Інк., США, Berlin-Chemie AG, КРКА, д.д., Ново место, Словенія, Фармацевтичний завод «ПОЛЬФАРМА» С. А. Польща, КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПБТ ЛТД, Індія, Новартіс Фарма АГ, Швейцарія.

Фармацевтичний ринок НПЛЗ досліджено провідними маркетологами на предмет цінової кон'юнктури оптового та роздрібного ринку (розраховано кількість пропозицій, мінімальна, максимальна, середня оптова і роздрібна ціна кожного НПЛЗ, коефіцієнти ліквідності, доступності, запізнення/випередження росту ціни [6]. Для визначення цінової політики даної групи препаратів були використані прайс-листи щотижневика «Аптека» та дайджесту «Провізор». За результатами досліджень встановлено, що максимальну ліквідність має ціна на препарат вітчизняного виробництва Диклофенак-Здоров'я, гель 1 % у тубі 50 г (ТОВ "Фармацевтична компанія "Здоров'я", м. Харків), а найменше значення ліквідності – препарати Диклак® Ліпогель, гель 1 % у тубі 50 г ("Salutas Pharma GmbH", Німеччина) та Фіналгель®, гель 0,5 % у тубі 50 г, № 1 ("Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG", Німеччина) [6].

За допомогою тесту Крускала-Уолліса ANOVA та програми «Statistica 6.0» вітчизняними вченими проведено ранжування сум рангів за діючою речовиною, дозами, способом введення та виробниками НПЗЗ, розрахованих згідно з оцінками усіх експертів та окремо груп лікарів, котрі займаються стаціонарною та амбулаторно-поліклінічною лікувальною практикою [3].

Висновки.

1. Найбільшою часткою представлені лікарські засоби з груп диклофенаку, парацетамолу та ацетилсаліцилової кислоти. Проведені дослідження показали, що найпоширенішими лікарськими формами НПЛЗ є таблетки, капсули, та розчини для ін'єкцій

2. Проведений маркетинговий аналіз фармацевтичного ринку НПЛЗ показав, що конкурентоспроможність імпортованих ЛЗ вища, ніж у вітчизняних.
3. Дослідження позиціонування країн і фірм-виробників серед лікарських засобів іноземних виробників встановило, що конкурентоспроможнішими є ЛЗ виробників Berlin-Chemie, KRKA, Novartis, Boehringer Ingelheim, а серед вітчизняних – лікарські засоби фармацевтичних фірм ПрАТ «Дарниця» і ВАТ «Фармак».
4. Люди літнього віку проявляють прихильність до лікарських форм, які є знайомими і традиційними, та мають суттєво дешевшу економічну складову.

Література

1. Бобрук В.П., Благун О.Д. Маркетингові дослідження фармацевтичного ринку нестероїдних протизапальних лікарських засобів Вінничини // Фармацевтичний часопис, 2015. - №1. – С.80-84.
2. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс]: / Міністерство охорони здоров'я України; Управління лікарських засобів та медичної продукції; Державний експертний центр МОЗ України. – Режим доступу: <http://www.drlz.kiev.ua>
3. Кон'юнктура вітчизняного ринку нестероїдних протизапальних і протиревматичних лікарських засобів у 2004 р. / Н.Л.Герболка, О.Л.Гром, О.Р.Піняжко, О.П.Вікторов // Ліки України. – 2005. – №7-8. – С. 123-125.
4. Компендиум 2016 – лекарственные препараты / под ред. В.Н. Коваленко. – К.: МОРИОН, 2016. – 2360 с.
5. Котвіцька А.А., Костюк В.Г. Маркетингові дослідження фармацевтичного ринку нестероїдних протизапальних лікарських засобів. // Фармацевтичний часопис, 2016. - №2. – С.48-53.

6. Шпичак О.С. Аналіз цінової кон'юктури вітчизняного ринку протизапальних препаратів, що застосовуються місцево при суглобовому та м'язовому болях. // Зб. наук. праць співробіт. НМАПО імені П.Л.Шупика, 2014. - 23 (4). – С.545-552.

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПАРАЦЕТАМОЛУ НА ВИВІЛЬНЕННЯ ІЗ СУПОЗИТОРІЇВ

Салій О.О., Баула О.П., Бовгиря І.М.

Київський національний університет технології і дизайну, м. Київ, Україна

Вступ. Парацетамол на сьогодні залишається найбільш вживаним лікарським засобом серед безрецептурних анальгетиків і антипіретиків, які призначають для ослаблення болю і лихоманки. Проведенні дослідження з ефективності безпеки підтверджують можливість широкого застосування парацетамолу, в тому числі і в педіатричній практиці [3].

Основним тестом з оцінки ефективності фармако-терапевтичної дії є визначення швидкості та повноти вивільнення парацетамолу з готового лікарського засобу.

Встановлено, що оптимальна активність лікарської речовини при мінімальних побічних ефектах досягається лише при її призначенні у вигляді раціональної лікарської форми і правильно обраного шляху введення [2]. В педіатричній практиці широко застосовуються ректальні форми з парацетамолом, але з точки зору розробки таких лікарських засобів відомо, що супозиторії ще досить «нова» та досить специфічна лікарська форма завдяки особливостям складу, виробничого обладнання, механізму вивільнення, місцю адсорбції в організмі, а також залежності від варіабельності властивостей діючих речовин та розроблених методів «Розчинення» для доказу ефективності та еквівалентності [4].

Метою даної роботи було вивчення впливу фізико-хімічних властивостей субстанції парацетамолу, а саме розміру часток діючої речовини, на вивільнення парацетамолу із супозиторіїв для розробки подальшого оптимального складу та прогнозування необхідного терапевтичного ефекту.

Матеріали та методи дослідження. Як діючу речовину досліджували

субстанцію парацетамол виробництва Atabay, Туреччина. Парацетамол (Acetaminophen) являє собою порошок білого або майже білого кольору, без запаху, повільно розчинний у воді *P*, легко розчинний у 96% етанолі *P*, дуже мало розчинний у метиленхлориді *P*. Одним з критичних показників якості для діючої речовини є розмір часток. Не всі фармацевтичні лабораторії та підприємства з виробництва готових лікарських засобів мають достатнє обладнання для стандартизованого подрібнення субстанцій та лабораторних приладів для визначення показника «Розмір часток» для контролю всіх субстанцій. Підприємства з синтезу та виробництва діючих речовин пропонують субстанції з визначеними і стандартизованими фізико-хімічними властивостями. При виборі парацетамолу виробника Atabay, Туреччина, враховували, що фірма-виробник виготовляє субстанцію парацетамол з 1965 року. Схема синтезу проста та дозволяє отримати субстанцію високої чистоти. На сьогодні виробник пропонує більш ніж 12 грейдів субстанції парацетамолу з різними фізико-хімічними властивостями. Для розробки складу суппозиторіїв було обрано 2 грейда: Paracetamol (Acetaminophen) PH EUR/USP Micronized Powder (Code APC 154) (далі грейд 1) та Paracetamol (Acetaminophen) PH EUR/USP Fine Powder (Code APC 150) (далі грейд 2). Для субстанції грейду 1 розмір часток згідно даних виробника складав не більше 40 мкм, для грейду 2 - не більше 150 мкм. Розмір часток в субстанції контролювали методом мікроскопії за методикою ДФУ (2.9.37) «Оптична мікроскопія» з використанням мікроскопу фірми «KRÜSS» (Німеччина) при збільшенні у 400 разів [1].

В якості основи для виготовлення суппозиторії використовували жир твердий (суміш тригліцеридів C12-C18) виробництва «Gattefosse» Франція.

Жир твердий – амфифільна суппозиторна основа з певними властивостями та вмістом ПАР, що забезпечує збільшенню біодоступності, особливо для малорозчинних речовин. Дана основа достатньо досліджена та рекомендована для розробки дитячих лікарських форм [5].

Супозиторії готували наступним чином (технологія по типу суспензії): твердий жир плавили до повного розплавлення (контроль візуальний). Парацетамол завантажували в основу, гомогенізували певний час, охолоджували при перемішуванні без гомогенізатора, розливали в заздалегідь сформовану полімерну супозиторну стрічку.

Методику вивільнення діючої речовини розробили з використанням приладу, рекомендованого ДФУ (2.9.42) для визначення тесту «Розчинення» для твердих ліпофільних дозованих форм – прилад з проточною коміркою «SOTAX CE 7 smart», Швейцарія [1]. Методика тесту «Розчинення» розроблена і валідована на зразках лікарських засобів промислового виробництва. Тест розчинення проводили в 3-х повторах для 2-х серій дослідних зразків з різним ступенем мікронізації в середовищі розчинення з рН 7,4 (середовище застосування супозиторіїв з парацетамолом). Визначали умови проведення тесту: об'єм середовища (720 мл), температура розчинення ($37,0 \pm 0,5$) °С, час відбору проб (15 хв., 30 хв., 45 хв., 60 хв.), а також швидкість потоку 8 мл/хв. Відбір проб у даному приладу автоматичний, об'єм відібраних проб – 10 мл, у проточну комірку поміщали по одному супозиторію з парацетамолом.

Прилад працює таким чином, що відібрані проби фільтруються автоматично при виході з проточної комірки крізь інертний мембранний фільтр (зі скловолокна) у спеціальні пробірки приладу «SOTAX CE 7 smart».

Для кількісного визначення парацетамолу, розчиненого та вивільненого протягом зазначеного часу, розробили спектрофотометричну методику. Розчин порівняння готували шляхом розчинення стандартного зразку парацетамолу у відповідному середовищі розчинення (рН 7,4). Оптичну густину вимірювали за довжини хвилі 249 нм. Результати проведених досліджень виражали у відсотках від номінального вмісту парацетамолу у приготованих супозиторіях.

Результати та їх обговорення. За результатами проведеного контролю зразків субстанції за показником «Розмір часток» встановлено: у зразка парацетамолу грейд 1 визначено 90% не більше 35 мкм та 100% не більше 40 мкм.; у зразка парацетамолу грейд 2 визначено 100% не більше 150 мкм, але розмір часток субстанції коливався в межах 65-100 мкм. Взагалом, обидві субстанції відповідають вимогам, що задекларував виробник.

Результати досліджень вивільнення парацетамолу підтвердили теоретичну позицію вплива розміру часток на швидкість і повноту вивільнення парацетамолу із супозиторіїв. Оскільки в даному експерименті розмір часток діючої речовини було єдиним перемінним значенням, решта факторів і параметрів – не змінні, в розрахунках встановлено відсоток вивільнення парацетамолу в залежності від ступеню подрібнення субстанції. Середнє значення вивільнення парацетамолу в буферному середовищі з рН 7,0 за 15 хв. становить 20,92% для грейду 1 та 18,98% для грейду 2. У точці контролю 30 хв. визначено 68,68% для грейду 1 та 62,90% для грейду 2. У точці контролю 45 хв. визначено 87,43% та 79,95% відповідно. За 60 хв. дослідження вивільнення парацетамолу визначено ступінь вивільнення діючої речовини 93,01% та 85,61% відповідно.

Таким чином, вивільнення парацетамолу з розміром часток < 40 мкм із супозиторіїв відбувається майже повністю на проміжку часу 60 хв., ступінь вивільнення парацетамолу грейда 2 показав, що на кожній точці контролю спостерігається менший відсоток розчинення, з подальшим часом різниця збільшується, та на час дослідження лікарської форми 60 хв. встановлено неповне вивільнення діючої речовини у середу розчинення.

ВИСНОВКИ

1. Проведено вибір виробника та визначено властивості діючою речовини для досліджень. Проведено контроль зразків субстанції парацетамолу за показником «Розмір часток» згідно вимог ДФУ.

2. Проведено визначення тесту «Розчинення» для твердих дозованих форм у формі супозиторіїв з парацетамолом на ліпофільній основі у відповідності до сучасних вимог з використанням приладу з проточною коміркою.

3. Досліджено вплив розміру часток парацетамолу на його вивільнення із супозиторіїв. Встановлено, що парацетамол з розміром часток не більше 40 мкм майже повністю вивільнюється із супозиторіїв на проміжку часу 60 хв.

Результати досліджень використані при розробці складу супозиторіїв з парацетамолом 80 мг для застосування у педіатричній практиці.

Література

1. Державна Фармакопея України. / Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів.-Х.: 2011.-540 с.
2. Біофармацевтичні дослідження супозиторіїв з парацетамолом 0,25 ex tempore / Т.Г. Ярних, В.М. Чушенко, О.С. Смирнова, Ю.С. Лисогор // Український біофармацевтичний журнал, 2009. - № 4. – С.25-28.
3. Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever: a meta-analysis. Perrott DA1, Piira T, Goodenough B, Champion GD. // Arch Pediatr Adolesc Med. 2004 Jun;158(6):521-6.
4. Formulation and in vitro release testing of rectal suppositories containing nimesulide. A. C. Nicoară, R. Cazacincu, D. Lupeasa, D. S. Miron, F. Ş. Rădulescu // FARMACIA, 2015. - Vol. 1(63). – P.111-117.
5. Loyd V. Allen, Dennis B. Worthen, Bill Mink. Suppositories. Pharmaceutical Press, 2008. – p.245.

РОЗРОБКА СКЛАДУ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ З КОРЕНІВ СОЛОДКИ ГОЛОЇ У ФОРМІ ТАБЛЕТОК

Тарасенко Г.В., Гетьман Я.О.

Київський національний університет технологій та дизайну, Київ, Україна.

Вступ. З кожним роком все більше зростає кількість хворих на різноманітні патології печінки, причому вразливими стають все більш молоді категорії населення. Скоріше за все це викликано сучасним способом життя людей, а також станом навколишнього середовища. Адже сьогоднішній ритм життя часто не залишає часу на нормальне харчування, і люди обмежуються перекусами шкідливою їжею у закладах швидкого харчування, різними напівфабрикатами, солодким у надмірній кількості. Також значна кількість населення вживає багато смажених, жирних страв. Не сприяє здоров'ю печінки і надмірне споживання алкоголю. Також великий негативний вплив мають малорухливий спосіб життя, часті стреси, безконтрольне вживання ліків, які часто супроводжують людину. Малорухливий спосіб життя призводить до порушення метаболізму та накопичення жиру, зокрема у клітинах печінки, що викликає їх дистрофію. Вживання великої кількості ліків збільшує навантаження на печінку, адже саме вона переробляє основну частину препаратів, компоненти яких не завжди є абсолютно безпечними. Печінка виконує багато важливих функцій, серед яких ферментативна, бар'єрна, травна, екскреторна та інші, саме тому необхідно підтримувати здоров'я даного органу та вчасно лікувати можливі захворювання [1].

На фармацевтичному ринку існує велика кількість препаратів для лікування і профілактики захворювань печінки, також продовжуються розробки нових лікарських засобів. Останнім часом значна увага приділяється препаратам на основі рослинних екстрактів, адже лікарські

рослини мають величезний малодосліджений потенціал у лікуванні найрізноманітніших захворювань, а також при правильному застосуванні вважаються безпечнішими, ніж хімічно синтезовані сполуки [2]. Також ряд дослідників вважає, що рослинні засоби сприймаються організмом краще, а отже, є більш ефективними [3]. Саме тому є актуальною розробка гепатопротекторного лікарського засобу на основі лікарської рослинної сировини.

Мета роботи. Розробка обґрунтованого складу гепатопротекторного засобу на основі порошку з кореня солодки голої у формі таблеток, а також визначення основних фізичних і технологічних властивостей таблеткової маси та фармако-технологічних властивостей одержаних таблеток.

Матеріали та методи. Для розробки складу препарату використано бібліометричний та емпіричний методи, а саме огляд наукової літератури та результатів досліджень. Визначення основних фізичних та технологічних властивостей таблеткової маси, а також фармако-технологічні випробування одержаних модельних таблеток проводили фармакопейними методами: «Розпадання таблеток і капсул» (2.9.1), «Однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу» (2.9.6), «Насипний об'єм» (2.9.15), «Плинність» (2.9.16).

Результати. Відомо ряд рослин, які мають загальновідому гепатопротекторну дію, як, наприклад, артишок посівний чи розторопша плямиста. Але цікавими для розробки є рослини, у яких лікувальна дія є маловідомою чи навіть недослідженою. Однією із таких рослин є солодка гола (*рос. – Солодка голая, лат. – Glycyrrhiza glabra L.*), яка належить до родини Бобових. Вже багато століть дана рослина використовується як загальнозміцнюючий, протизапальний та відхаркувальний засіб. Саме відхаркувальний ефект і привернув увагу більшості дослідників і фармацевтичних підприємств, тому на даний час екстракт кореня солодки найчастіше входить до складу засобів для лікування кашлю. Але солодка має

і ряд маловідомих ефектів, серед яких гепатопротекторний, протипухлинний, противиразковий, загоювальний, протівірусний, які є досі мало дослідженими. Особливу увагу привертає гепатопротекторна дія, адже за даними комп'ютерного прогнозування та результатами досліджень корінь солодки дійсно є дуже ефективним у лікуванні найрізноманітніших патологій печінки [4-6].

Основною складовою солодкового кореня є сапонін гліциризин (6-12%), який обумовлює солодкий смак сировини. Гліциризин майже в 50 разів солодший від цукру. Він представляє собою кальцієво-калієву сіль гліциризинової кислоти. Гліциризин відносять до сапонінів – водні розчини його надто сильно піняться, але не виявляють гемолітичної активності. До складу солодкового кореня входять ще цукроза (близько 5%), глюкоза (3%), глікозид ліквірицин, який при гідролізі розпадається до ізофлавану ліквірицигеніну (ним зумовлений лимонно-жовтий колір сировини), гіркі речовини, смоли, крохмаль (до 20%) тощо.

За результатами проведенного огляду наукової літератури та аналізу результатів досліджень проведених в умовах *in vitro* встановлено, що гліциризин здатен виявляти імунорегуляційні ефекти, а саме регулювати активацію Т-клітин, індукувати γ -інтерферон, активувати НК клітини та сприяти диференціації Т-лімфоцитів екстра-тимуса. Гліциризин може зв'язуватись з фосфоліпазою A_2 (яка є активатором циклу арахідонової кислоти) і ліпооксигеназою (що впливає на арахідонову кислоту та індукований нею синтез медіаторів запалення), завдяки чому гліциризин селективно інгібує фосфорилування цих ферментів, а отже, інгібує їх активацію.

За даними Державного реєстру лікарських засобів України на фармацевтичному ринку представлено 2 гепатопротекторні препарати до складу яких входять солі гліциризинової кислоти – ГЕПАРИЗИН® розчин для ін'єкцій, по 20 мл в ампулі; по 10 ампул у картонній пачці

(виробник ТОВ "Бейцзін Кевін Технолоджі Шейр-Холдінг Ко.", Китай, заявник ТОВ "Валартін фарма", Україна) та ФОСФОГЛІВ® капсули № 50 (10x5) у блістерах (ВАТ "Фармстандарт-Лексредства", Російська Федерація), а також дієтична добавка ГЕПАРИЗИН® капсули, № 40 (виробник ТОВ "Бейцзін Кевін Технолоджі Шейр-Холдінг Ко.", Китай, заявник ТОВ "Валартін фарма", Україна) для підтримки функції печінки, жовчовивідних шляхів та жовчного міхура.

Оскільки метою роботи була розробка складу лікарського засобу з порошку коренів солодки голої, то було обрано форму препарату у вигляді таблеток, адже їх зручно приймати майже всім групам населення (окрім немовлят та маленьких дітей), вони мобільні, а процес їх виробництва не потребує значних витрат на високотехнологічне обладнання та є відносно нескладним [7]. Також таблетки є однією із лікарських форм, які гарно підходять для виробництва лікарських засобів на основі рослинної сировини, адже технологія їх виробництва дозволяє зберегти максимальну кількість біологічно активних речовин, а також є придатною для виробництва препаратів на основі екстрактів, які часто являють собою липку гігроскопічну масу із слабкими реологічними властивостями, яка важко піддається будь-яким маніпуляціям [8].

Активоване вугілля, яке входить до складу жовчогінного засобу Алохол, який покращує секреторну функцію печінкових клітин, спричиняючи помірний холеретичний ефект, має адсорбруючий та детоксикаційний ефект, а тому є ефективним при лікуванні захворювань печінки, викликаних отруєнням токсичними речовинами різної природи (наприклад, передозування ацетамінофеном, що є однією із провідних причин виникнення печінкової недостатності у західних країнах [9]), а також для лікування тих захворювань, при яких може виділятися певна кількість токсинів, що отруює організм (наприклад, гепатоз [10]). Плоди розторопші плямистої, яка добре зарекомендувала себе у лікуванні та профілактиці

захворювань печінки та входить до складу багатьох гепатопротекторних препаратів. Біологічноактивні речовини, що містяться в плодах розторопші плямистої (флавоноїд силімарин і його головний ізомер силібін), обумовлюють гепатопротекторну, жовчогінну, холеретичну, мембраностабілізуючу дію препарату, а саме: нормалізують обмінні процеси в печінці, підвищують стійкість гепатоцитів до дії негативних чинників навколишнього середовища, сприяють більш швидкому відновленню паренхіми печінки та її фізіологічних функцій, а також посилюють утворення та виділення жовчі, секреторну та рухову функції шлунково-кишкового тракту. Тому, поєднання у складі лікарського засобу двох рослин – солодки голої та розторопши плямистої, ймовірно дозволить потенціювати дію одна одної та забезпечувати стійкий лікувальний ефект.

Розробка складу твердої лікарської форми є неможливою без використання допоміжних речовин. Для виробництва таблеток обов'язково використовуються такі групи речовин, як наповнювачі, розпушувачі, змащувальні (ковзкі) та зв'язувальні речовини. Основними допоміжними речовинами у складі таблеток є наповнювачі. Саме вони визначають основні фармако-технологічні параметри готового лікарського засобу. Довгий час використовувались застарілі наповнювачі (такі як молочний цукор, картопляний та кукурудзяний крохмаль, каолін, глюкоза, магнію оксид), які потребують обов'язкового введення до складу зв'язувальних речовин, а також підходять для виробництва далеко не всіх видів таблеток. Таблетки на основі рослинних екстрактів дуже важко отримати із використанням таких наповнювачів, адже вони не можуть зв'язати липку або сипку рослинну масу та забезпечити належні пресувальні характеристики.

Саме тому останнім часом отримали велику популярність наповнювачі нового покоління на основі мікрочисталічної целюлози та її модифікацій, яка може застосовуватись як окремо, так і входити до складу універсальної суміші для таблетування. Нове покоління ефективних багатофункціо-

нальних допоміжних речовин дозволяє створювати рецептури із найбільш складними у виробництві активними інгредієнтами. На відміну від традиційних допоміжних речовин, мікрокристалічна целюлоза характеризується високим рівнем пресуємості, текучості, відмінними характеристиками змішування та змашування. При використанні сумішей на її основі немає необхідності використовувати зв'язуючі речовини, також у деяких випадках можуть не використовуватись навіть розпушуючі та ковзкі речовини. Одним із найбільш популярних виробників сумішей на основі мікрокристалічної целюлози (а також її модифікацій) є Skin-Etsu Chemical Co., Ltd (офіційний партнер HARKE Pharma GmbH), продукція якого і використана у даній роботі [11].

В розробці складу таблетки як допоміжні речовини використано низькозаміщена гідроксипропілцелюлоза L-НПС марок LH-11 та NBD-022. Ці речовини є нерозчинними у воді, а здатні в ній набухати, причому введення їх до складу дозволяє забезпечити одночасно зв'язувальні та розпушуючі властивості. Вони є неіонним полімером та майже не взаємодіють з активним фармацевтичним інгредієнтом, мають гарну стабільність. Перевагою даних допоміжних речовин є те, що їх використовують для прямого пресування. Марка LH-11 застосовується для прямого пресування, NBD-022 – для прямого пресування та виробництва ородисперсних таблеток, тому що вони мають більш вузьке розподілення частинок за розмірами та кращу сипкість. Дані марки дають можливість отримати таблетки з мінімальним відхиленням за середньою масою та однорідності складу. Марка LH-11 здатна забезпечити стабільність таблетки та невеликі показники стиранності.

З огляду на те, що сухі рослинні екстракти та подрібнена лікарська рослинна сировина погано пресуються, а також можуть при пресуванні призводити до «цементування» таблетки, до складу модельних таблеток введено також невелику кількість розпушувача та змашувальної речовини. В

якості розпушувача використано аеросил, а як ковзна речовина – кальцію стеарат. Аеросил має здатність набухати при контакті з водою, а тому забезпечує розпадання таблетки у шлунково-кишковому тракті. Кальцію стеарат унеможлиблює налипання таблеткової маси на деталі таблетувального пресу.

Порошки з подрібнених коренів солодки голої та плодів розторопши плямистої, а також порошок вугілля активованого просіювали крізь сить з діаметром пор 0,5 мм, та готували композиції таблеткової суміші трьох складів модельних таблеток (табл. 1).

Таблиця 1. – Модельні склади таблеток

Компоненти	Номери складів					
	1		2		3	
	г/табл.	%	г/табл.	%	г/табл.	%
Порошок кореня солодки	0,255	85	0,225	75	0,15	60
Порошок плодів розторопши					0,0625	25
Вугілля активоване			0,030	10		
Гідроксипропілцелюлоза LH-11	0,039	13			0,0325	13
Гідроксипропілцелюлоза NBD-022			0,039	13		
Аеросил	0,003	1	0,003	1	0,0025	1
Кальцію стеарат	0,003	1	0,003	1	0,0025	1
Середня маса таблетки, г	0,3		0,3		0,25	

Для визначення показників якості таблеткових сумішей, компоненти змішували з допоміжними речовинами в певному співвідношенні, та після одержання однорідних сумішей проводили пряме пресування таблеток лабораторному таблетувальному пресі РТМ-41 і одержували таблетки масою $0,25 \pm 0,0125$ та $0,3 \pm 0,015$ г (діаметр 10 мм) при однаковому тиску (120 МПа).

За методиками ДФУ визначали технологічні показники одержаних таблеткових мас (сипучість, фракційно-дисперсний склад), а також фармако-технологічні показники модульних таблеток (однорідність маси для одиниці дозованого лікарського засобу та показник розпадання модельних таблеток). Визначення маси одержаних таблеток відповідно до ДФУ (2.9.6) проводили на аналітичних вагах «Sartorius» CPA124S (Німеччина), також проводили розрахунки відхилення за масою для таблеток середньою масою 250 мг, яке має становити не більше 5%, а «Тест на розпадання» відповідно до ДФУ (2.9.1) проводили на приладі для визначення розпадання таблеток і капсул «PharmaTest» (Німеччина).

Результати технологічних показників таблеткової маси та фізико-хімічні і технологічні показників модельних таблеток наведені в таблиці 2.

Таблиця 2. – Результати технологічних показників таблеткової маси та фізико-хімічні і технологічні показники модельних таблеток

Показник	Склад №1	Склад №2	Склад №3
Насипний об'єм, см ³ /г	0,49±0,02	0,50±0,02	0,36±0,04
Плинність, г/с	5,9±0,4	6,2±0,4	3,9±0,6
Вологовміст, %	4,4±0,1	3,6±0,1	5,7±0,1
Середня маса 20 таблеток, г	0,2960	0,2976	0,2546
Зовнішній вигляд	Таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею та з рискою з одного боку, світло-жовтого кольору, з вкрапленням більш інтенсивного забарвлення	Таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею та з рискою з одного боку, сірого кольору із слабким кремовим відтінком, з вкрапленням більш інтенсивного забарвлення	Таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею та з рискою з одного боку, світло-жовтого кольору із слабким коричневим відтінком, з вкрапленням більш інтенсивного забарвлення
Час розпадання (хв.)	4,5	4,8	6,2

В процесі пресування суміші для таблетування №1 та №2 виявили гарні пресувальні характеристики, а при пресування суміш №3 було виявлено незадовільна плинність таблеткової маси, що призводило до нерівномірного дозування суміші до матриці таблеткового пресу. Як видно з таблиці 2 фізико-хімічні та технологічні показники одержаних таблеток знаходяться в межах оптимальних значень, отже, вони можуть бути рекомендовані для подальших досліджень встановлення норм якості і параметрів стандартизації, а також розробки технологічної схеми одержання таблеток.

Висновки: В результаті проведених досліджень запропоновано три склади гепатопротекторного лікарського засобу на основі порошків з кореня солодки голої та плодів розторопши плямистої у формі таблеток. На підставі проведеного вивчення технологічних показників таблеткової маси та фізико-хімічні і технологічні показники модельних таблеток доведено можливість одержання таблеток методом прямого пресування.

Література:

1. Правила здорового харчування. Поради лікаря [Електронний ресурс] – Режим доступу: <http://medfond.com/static/pravila-zdorovogo-harchuvannya.html>.
2. Мазнев Н. И. Золотая книга лекарственных растений / Н. И. Мазнев. – 15-е изд., доп. – М.: ООО «ИД РИПОЛ Классик», ООО Издательство «ДОМ. XXI век», 2008. – 621 с.
3. Акопов И.Э. Важнейшие отечественные лекарственные растения и их применение / И.Э. Акопов – Ташкент, Медицина – 1990. - С.113-121
4. Тауки А.Н. Гепатопротекторная активность препаратов эссенциальных фосфолипидов, солодки и их комбинации при экспериментальном гепатите / Тауки А.Н., Фёдоров В.Н., Раков А.А. // Химико-фармацевтический журнал – Т. 46 – № 9 – 2012 – С. 44-46.
5. A glycyrrhizin-containing preparation reduces hepatic steatosis induced by hepatitis C virus protein and iron in mice / Hidaka I., Nishina S., Sakai A. //

- Liver international: official journal of International Association for the study of the Liver – Apr, 31(4) – 2011 – p. 552-560.
6. Тарасенко Г. В., Гетьман Я.О. Прогнозування гепатопротекторних властивостей біологічно активних сполук, що містяться у *Glycyrrhizae Radices* за допомогою системи PASS // Вісник КНУТД. – К.: КНУТД, № 6 (116). – 2017. - С. 105-112.
 7. В.І. Чуєшов Технологія ліків промислового виробництва/ В.І. Чуєшов – Х Вид. НФаУ Золоті сторінки – 2003 – С. 450-483.
 8. Pharmaceutical evaluation of multipurpose excipients for direct compressed tablet manufacture: Comparison of the capabilities of multipurpose excipients with those in general use / K. Goto, H. Sunada, K. Danjo, Y. Yonezawa // Drug Dev Ind Pharm – № 25 – 1999 – p. 869-878.
 9. Glycyrrhizin Protects against Acetaminophen-Induced Acute Liver Injury via Alleviating Tumor Necrosis Factor α -Mediated Apoptosis / Yan T., Wang H., Zhao M. // DRUG METABOLISM AND DISPOSITION – May, 44 – 2016 – p. 720-731.
 10. Болезни печени: симптомы, причины и профилактика – Режим доступа: <https://www.kp.ru/guide/zabolevanija-pecheni.html>
 11. Microcrystalline cellulose, a direct compression binder in a quality by design environment / G. Thoorens, F. Krier, B. Carlin // International Journal of Pharmaceutics – № 473 – 2014 – p. 64-72.

РОЗРОБКА СКЛАДУ КОМБІНОВАНОГО ПРЕПАРАТУ У ФОРМІ ТАБЛЕТОК З РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ДІЇ

Тарасенко Г.В., Удовенко М.Б., Антагулова Л.О.

Київський національний університет технологій та дизайну, Київ, Україна.

Вступ. Хвороби органів дихання дотепер є серйозною медико-соціальною проблемою в усьому світі, оскільки за питомою вагою в структурі загальної смертності населення вони займають одне з перших місць, а економічні збитки внаслідок високої захворюваності та інвалідизації хворих досить значні [1]. Запальні захворювання верхніх дихальних шляхів за поширеністю посідають перше місце в структурі патології ЛОР-органів. Це зумовлює актуальність проблеми і вимагає впровадження у клінічну практику високоактивних протизапальних лікарських препаратів. Враховуючи змішаний склад мікрофлори, яка спричинює захворювання верхніх дихальних шляхів, доцільним є застосування антисептиків. Вони не призводять до розвитку резистентності і менш небезпечні щодо виникнення дисбактеріозу та порушення місцевого імунітету.

Про цілющі властивості багатьох рослин відомо з прадавніх часів (близько 3 тис. років до н. е.). Лікарські рослини беруть участь у метаболізмі, впливаючи на діяльність органів та систем організму людини, їх функціональну активність. Звідси переконання багатьох дослідників, що «в природі немає хвороб, проти яких у рослинному світі не утворилися б десятки цілющих речовин» [2]. Застосування лікарських рослин у лікуванні захворювань органів дихання має багатовікову традицію.

На даний час є дуже актуальною розробка натуральних лікарських препаратів. Адже лікарські рослини мають величезний потенціал, який часто є недооціненим. Препарати на основі лікарських рослин мають виражену лікувальну дію для терапії найрізноманітніших захворювань. Однією із

основних переваг рослинних лікарських засобів є їх нешкідливість для людського організму при належному використанні, адже вони не містять хімічно синтезованих речовин, що часто окрім лікувальної дії мають ще й значні побічні ефекти.

В медичній практиці більшість фітопрепаратів запропоновані у вигляді настоянок, екстрактів і водних витяжок. Настоянки та екстракти, які містять спирт, не придатні для деяких категорій хворих, водні витяжки мають нетривалий термін зберігання, тому як готові форми не застосовуються. Зважаючи на вищезазначене, отримання ефективних, стабільних лікарських форм рослинного походження є актуальною проблемою сучасної фармації.

Мета роботи: Розробка складу комбінованого лікарського засобу протизапальної дії на основі порошків з рослинної сировини – подорожника великого листя, шавлії лікарської листя, м'яти перцевої листя, чебрецю звичайного листя та ромашка лікарської квіток, з метою одержання таблеток методом прямого пресування. Визначення реологічних властивостей таблеткової маси та фармако-технологічних властивостей одержаних таблеток.

Матеріали та методи: З метою вирішення поставлених завдань використано бібліометричні (для узагальнення результатів аналізу літературних і власних експериментальних даних); органолептичні, фізико-хімічні, фармако-технологічні методи у відповідності до вимог Державної фармакопеї України (ДФУ).

Результати: Розробка лікарського засобу базується на багатьох складових, однією з яких є фармакологічні, фізико-хімічні, фармако-технологічні дослідження як вихідних речовин, так і напівпродуктів, отриманих у ході досліджень, та кінцевого продукту [3]. Фармакологічні властивості та показання до застосування [4-7] обраних лікарських рослин наведені в таблиці 1.

Таблиця 1. – Фармакологічні властивості та показання до застосування компонентів, що входять до складу комбінованого протизапального засобу

Лікарська рослинна сировина	Діючі речовини	Фармакологічний ефект	Показання до застосування
1	2	3	4
Подорожника великого листя	Полісахариди (20%), маніт, сорбіт, алантоїн, іридоїди (аукубін та каталпол), стероїди, флавоноїди (похідні лютеоліну, кверцетину, апігеніну та ін.), дубильні речовини, каротиноїди, вітаміни С і К, холін, аденін, сапоніни, сліди алкалоїдів, слиз, оксикоричні кислоти (хлорогенова і неохлорогенова)	Протизапальний, секреторний, знеболювальний, кровоспинний, ранозагоювальний, бактеріостатичний, седативний, гіпотензивний, протиалергічний	Захворювання дихальних шляхів (бронхіти, коклюш, пневмосклероз, туберкульоз легенів), шлунково-кишкові захворювання (гастрити зі зниженою кислотністю, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, ентерити і ентероколіти).
Шавлії лікарської листя	Фенольні сполуки (до 3% флавоноїди і дубильні речовини), терпеноїди, фенолкарбонові кислоти: кавова, хлорогенова, неохлорогенова, криптохлорогенова. У складі ефірної олії (1,5-2,5%) біциклічні монотерпеноїди (туйон, цинеол, борнеол, борнілацетат, β-пінен та камфен), ди- і тритерпеноїди (розмаринава кислота (2-3%), олеанолова та урсолова кислоти, а також бетулін, бетуленова кислота, анагادیол, лупеол, уваол та дегідроваол	Протизапальний, антисептичний, кровоспинний, підвищує секретолітичний	Зовнішньо – при стоматитах, гінгівітах, ангінах, виразкових процесах порожнини рота, при катарах верхніх дихальних шляхів, запальних процесах шкіри, легких опіках й обмороженнях; внутрішньо – при гастритах зі зниженою секреторною активністю та кислотністю шлункового соку
М'яти перцевої листя	ефірна олія (до 3%) монотерпеноїдної природи: ментол, ментон, пулегон, піперитон, карвон, терпінен-4-ол, октан-3-ол, ментофуран, ментилацетат, ментилвалеріанат, лімонен, α- і β-пінен; сесквітерпени: каріозілен й азуленоген гвайєн, тритерпенові кислоти: урсолова й олеанолова; каротиноїди; стероли; бетаїн; флавоноїди: апігенін, лютеолін, гесперидин,	Спазмолітичний, протизапальний, протимікробний, заспокійливий, знеболювальний, потогінний, протисудомний, ранозагоювальний, сечогінний, тонізуючий, відхаркувальний, освіжаючий, жовчогінний	У комплексній терапії при захворюваннях травного тракту (нудота різного походження, кишкові коліки, метеоризм, спазми травного тракту); захворюваннях печінки (холецистит, гепатит, холангіт, жовчнокам'яна хвороба); як легкий заспокійливий засіб, м'ятна ефірна олія в значній мірі полегшує дихання під час

	антоціани і лейкоантоціани; дубильні речовини; мінеральні речовини: Zn, Se, Cu, Mn, Sr тощо		простудних захворювань, бронхіту або запалення легенів
Чебрецю звичайного трава	Ефірна олія (1,0-2,1%) - тимол (до 42%), карвакрол і <i>n</i> -цимол (<i>n</i> -цимен), монотерпеноїди – α -пі-нен, γ -терпінен, ліналоол, α -борнеол і сесквітерпен – каріофілен; кислоти: урсолова, олеанолова, тимунова (сапонінова), кавава, хлорогенова і хінна; флавоноїди: лютеолін, лютеолін-7-глюкозид, лютеолін-7-диглюкозид; дубильні речовини; гіркоти і мінеральні солі	Бактерицидний, відхаркувальний, бронхоспазмолітичний, знеболювальний, секретолітичний	Захворювання дихальних шляхів (ларингіти, трахеїти, бронхіти, бронхопневмонії); шлунково-кишкові захворювання, що супроводжуються секреторною недостатністю шлунка, атонією або спазмами кишечника, метеоризмом
Ромашки лікарської квітки	Ефірні олії (хамазулен - до 7-14%, фарнезен, ка-динен, бісаболол, матри-цин, матрикарин, гераніол), флавоноїди, кумарини, глікозиди (герніарин, умбелліферон) органічні кислоти вільні (саліцило-ва, ізовалеріанова, антимисова, каприлова), слизові і дубильні сполуки, фітостерини, вітаміни (каротин, аскорбінова кислота), білкові сполуки, камедь, холін, гіркоти	спазмолітичний, протизапальний, антисептичний, потогінний, жовчогінний, седативний, секретолітичний	Внутрішньо при гастритах, запальних захворюваннях печінки та жовчного міхура, ентероколітах, метеоризмі, застудних захворюваннях; зовнішньо – при запальних захворюваннях порожнини рота і горла

У фармації лікарська форма розглядається як засіб транспортування лікарської речовини в організм. При цьому частіше враховується зручність введення лікарських речовин природнім шляхом. Тому пероральним шляхом вводяться 70-80 % усіх лікарських засобів. При цьому, як показує практика, найбільш популярними залишаються таблетки (приблизно 50 % усіх готових лікарських засобів) [8]. Широке застосування таблеток пояснюється наявністю позитивних якостей, тобто медико-фармацевтичних переваг: зручність застосування; точність дозування, регулювання всмоктування лікарських речовин із таблеток у місці локалізації (шлунок, кишечник тощо),

а також за часом; можливість об'єднати несумісні за фізико-хімічними властивостями та терапевтичною дією лікарські речовини; можливість приховати неприємний запах, смак, колір.

Одержання таблеток методом прямого пресування має ряд переваг: дозволяє досягти високої продуктивності праці, значно скоротити час технологічного циклу, виключити використання декількох позицій устаткування, зменшити виробничі площі, понизити енерго- і трудовитрати. Пряме пресування дає можливість отримати таблетки з волого-, термолабільних і несумісних речовин. Тому, при розробці складу таблеткової маси необхідно додавати допоміжні речовини, що покращують технологічні властивості діючих речовин.

При розробці таблеток на основі екстрактів з рослинної сировини найчастіше використовують метод вологої грануляції, оскільки порошки рослинних екстрактів мають незадовільну плинність та недостатні властивості до зчеплення між частинками, їх фізико-хімічні характеристики не дозволяють забезпечити належні пресувальні характеристики.

При розробці складу таблеток з подрібненою лікарською сировиною було використано нове покоління ефективних багатофункціональних допоміжних речовин на основі низькозаміщеної гідроксипропілцелюлози L-НРС марок LH-11 та NBD-022 (Skin-Etsu Chemical Co., Ltd (офіційний партнер HARKE Pharma GmbH, Німеччина), які застосування яких спрямовано на розробку таблеток методом прямого пресування. З метою забезпечення розпадання таблеток як розпушувач використано аеросил, який здатний адсорбувати воду та пришвидшувати час розпадання таблетки, а як ковзна речовина, з метою надання гарних антифрикційних властивостей – кальцію стеарат.

Порошки з подрібнених листя подорожника великого, шавлії лікарської, м'яти перцевої, трави чебрецю звичайного та квіток ромашки лікарської

просіювали крізь сить з діаметром пор 0,5 мм, та готували композиції таблеткової суміші двох складів модельних таблеток (табл. 2).

Таблиця 2. – Модельні склади таблеток

Компоненти	Склад №1		Склад №2	
	г/табл.	%	г/табл.	%
Листя подорожника великого	0,05	20	0,225	20
Листя шавлії лікарської	0,05	20	0,05	20
Листя м'яти перцевої	0,05	20	0,05	20
Трава чебрецю звичайного	0,05	20	0,05	20
Квіток ромашки лікарської			0,02125	8,5
Гідроксипропілцелюлоза LH-11	0,02125	8,5		
Гідроксипропілцелюлоза NBD-022	0,00375	8,5	0,00375	8,5
Аеросил	0,00375	1,5	0,00375	1,5
Кальцію стеарат	0,05	1,5	0,05	1,5
Середня маса таблетки, г	0,25		0,25	

Компоненти запропонованих складів змішували з допоміжними речовинами в певному співвідношенні до одержання однорідної суміші, після чого проводили пресування таблеток масою $0,25 \pm 0,0125$ г (діаметр 10 мм) при однаковому тиску (120 МПа) методом прямого пресування на лабораторному таблетувальному пресі РТМ-41. Визначення технологічних показників одержаних таблеткових мас (плинність, фракційно-дисперсний склад), а також фармако-технологічні показники модельних таблеток проводили відповідно до методик ДФУ. Визначення маси одержаних таблеток відповідно до ДФУ (2.9.6) проводили на аналітичних вагах «Sartorius» CPA124S (Німеччина), розрахунки відхилення за масою для таблеток середньою масою 250 мг, яке має становити не більше 5%, а випробування на розпадання проводили відповідно до ДФУ (2.9.1)

проводили на приладі для визначення розпадання таблеток і капсул «PharmaTest» (Німеччина).

Результати технологічних показників таблеткової маси та фізико-хімічні і технологічні показників модельних таблеток наведені в таблиці 3.

Таблиця 3. – Результати технологічних показників таблеткової маси та фізико-хімічні і технологічні показники модельних таблеток

Показник	Склад №1	Склад №2
Насипний об'єм, см ³ /г	0,40±0,02	0,36±0,04
Плинність, г/с	5,3±0,4	6,9±0,4
Вологовміст, %	3,2±0,1	2,9±0,1
Середня маса 20 таблеток, г	0,2514	0,2621
Зовнішній вигляд	Таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею та з рисою з одного боку, світло-зеленого кольору, з вкрапленням більш інтенсивного забарвлення	Таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею та з рисою з одного боку, світло-зеленого кольору із слабким жовтуватим відтінком, з вкрапленням більш інтенсивного забарвлення
Час розпадання (хв.)	3,5	1,8

В процесі пресування суміші для таблетування №1 та №2 виявили задовільні характеристиками плинності і пресуємості. Як видно з таблиці 3 фізико-хімічні та технологічні показники одержаних таблеток знаходяться в межах оптимальних значень, отже, вони можуть бути рекомендовані для подальших досліджень встановлення норм якості і параметрів стандартизації, а також розробки технологічної схеми одержання таблеток.

Висновки: Проведені дослідження вивчення фізико-хімічних і фармако-технологічних властивостей таблеткової маси одержаної на основі порошоків з рослинної сировини – подорожника великого листа, шавлії лікарської листа, м'яти перцевої листа, чебрецю звичайного листа та ромашки лікарської квіток, дослідження впливу допоміжних речовин на показники якості таблеток дозволяють підтвердити можливість одержання таблеток методом прямого пресування. Одержані результати можуть бути використані для подальших досліджень, а саме розробки технології одержання таблеток, розробки методик стандартизації таблеток тощо.

Література:

1. Кочуев Г.И., Кочуева М.Н., Корж А.Н. Место муколитиков в комплексной терапии воспалительных заболеваний дыхательных путей // Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини — 2017. — №1 — С. 102–107.
2. Нуралиев Ю. Н. Лекарственные растения. Целебные свойства фруктов и овощей. Нижний Новгород: СП ИКПА, 1991. – 286 с.
3. Технология и стандартизация лекарств / под ред. В. П. Георгиевского, Ф. А. Конева. – Харьков : РИРЕГ, 2000. – Т. 2. – 784 с.
4. Ковальов В.М., Павлій О.І., Ісакова Т.І. Фармакогнозія з основами біохімії рослин: Підруч. для студ. вищ. фармац. Установ освіти та фармац. Факультетів вищ. мед. Установ освіти III-IV рівнів акредитації / За ред. В.М. Ковальова. – Х.: Вид-во Прапор; НФАУ, 2000. – 704 с.
5. Георгиевский В.П., Комиссаренко Н.Ф., Дмитрук С.Е. Биологически активные вещества лекарственных растений. – Новосибирск: Наука; Сиб. Отдел., 1990. – 333 с.
6. Солодовниченко Н.М., Журавльов М.С., Ковальов В.М. Лікарська рослинна сировина та фітопрепарати: Посіб. з фармакогнозії з основами біохімії лікар, рослин. - Х.: Вид-во НФАУ; Золоті сторінки, 2001. – 408 с.

7. Тарасенко Г.В., Пальчевська Т.А., Куришко Г.Г., Григоренко А.О., Кузьміна Г.І. Фармакогностичні методи аналізу: Навч. посіб. для студ. напряму підг. 6.120201 «Фармація» спеціальності «Технологія фармацевтичних препаратів». – К.: КНУТД, 2012. – 259 с.
8. Тверді лікарські форми: підсумки та перспективи розробок технологічних лабораторій ДП ДНЦЛЗ / М. О. Казарінов, М. Ф. Штейнгатт, Р. О. Пашнєва [та ін.] // Фармаком. – 2005. – № 2/3. – С. 18–24.

ДЕЯКІ АСПЕКТИ ПРОВЕДЕННЯ ВНУТРІШНІХ АУДИТІВ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ ПІДПРИЄМСТВІ ВІДПОВІДНО НАЦІОНАЛЬНОГО СТАНДАРТУ ДСТУ ISO 9001:2015 «СИСТЕМИ УПРАВЛІННЯ ЯКІСТЮ. ВИМОГИ»

Тернова О.М., Магдич М.С.

Київський Національний університет технологій та дизайну

Введення. Сучасне фармацевтичне підприємство являє собою доволі складну, і в той же час, досить налагоджену систему. Для виготовлення якісних лікарських засобів мають бути створені такі умови, за яких якість лікарського засобу буде закладеною на етапі фармацевтичної розробки та збереженою протягом всього життєвого циклу лікарського засобу. Питання створення системи управління якістю при одночасному впровадженні стандартів GMP є сьогодні для вітчизняних виробників питанням одним із головних, оскільки відсутні єдині вимоги, які узгоджували б положення стандарту ISO та правил GMP.

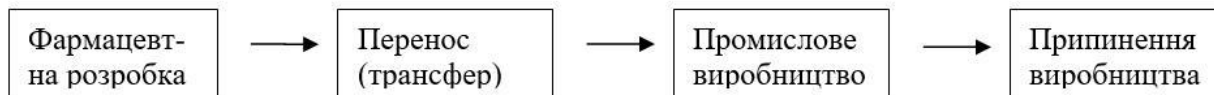
Мета. Метою дослідження було вивчення та аналіз вимог до систем управління якістю, проведення внутрішніх аудитів на фармацевтичному підприємстві.

Матеріали та методи. Методологічною основою досліджень є нормативна база України щодо вимог до створення систем управління якістю фармацевтичних підприємств та проведення внутрішніх аудитів. У роботі використовували наступні методи: аналіз, синтез і узагальнення даних.

Результати. У сучасних умовах мінливості та динамічності соціально-економічного середовища формування стратегії розвитку підприємство має бути орієнтоване на підвищення якості продукції і

конкуентоспроможності підприємства та базуватися на сучасних концепціях, методах і підходах, що поєднують у собі світовий досвід.

Будь-який лікарський засіб має наступну структуру життєвого циклу:

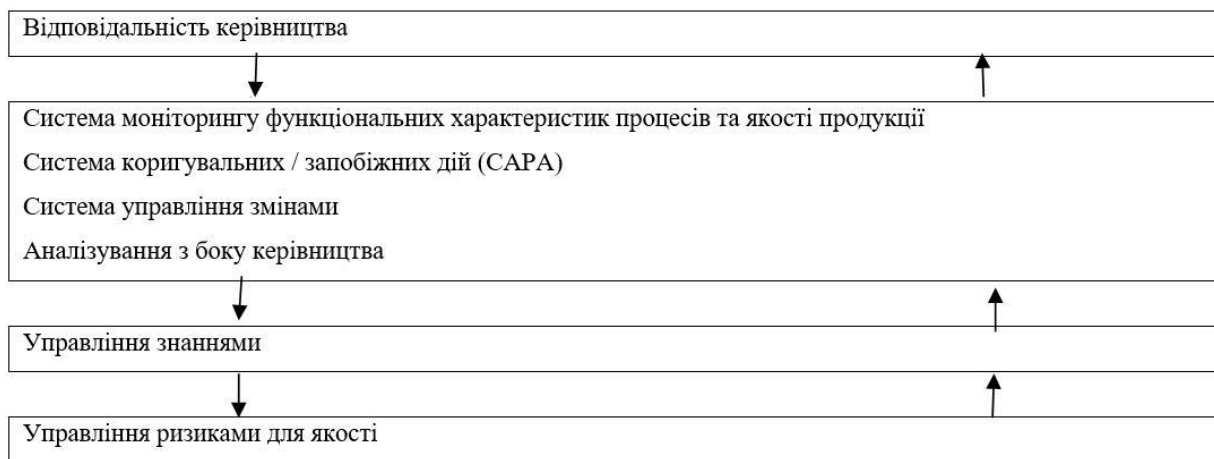


Розроблені вимоги до кожної ланки життєвого циклу лікарського засобу (ЛЗ) та практики організації фармацевтичної галузі ввели поняття належних практик (good practice) стосовно лабораторних і клінічних досліджень, виробництва, дистрибуції, зберігання, контролю якості тощо, давно і широко застосовуваних у розвинених країнах світу.

Якість є основним принципом для роботи та існування фармацевтичної системи якості. Фармацевтична система якості (ФСЯ) - (pharmaceutical quality system – PQS) Система управління, що спрямовує та контролює діяльність фармацевтичної компанії щодо якості [1].

Виходячи з даної схеми життєвого циклу лікарського засобу, фармацевтичну систему якості можна представити у наступній схемі:

Схема моделі фармацевтичної системи якості



Виходячи з даної схеми можна побачити що кожен з пунктів є взаємопов'язаний з іншими пунктами. Тобто, керівництво підприємства несе відповідальність за випущені лікарські засоби, а отже для недопущення створення таких ситуацій а також їх повторення, де були певні проблеми з

якістю готової продукції створюються системи моніторингу функціональних характеристик процесів та якості продукції.

У вирішенні цих питань практично всі промислово розвинені країни вступили в новий етап, що характеризується впровадженням та розвитком інтегрованих систем менеджменту [2], заснованих на узагальненні світового досвіду системного управління якістю, екологією, персоналом, охороною праці та промисловою безпекою, інформаційним забезпеченням систем тощо. Інтегрованою системою менеджменту називають систему, що відповідає вимогам двох або більше міжнародних стандартів і функціонує як єдине ціле.

Актуальним є питання створення системи управління якістю при одночасному впровадженні стандартів GMP [3]. На сьогодні для вітчизняних виробників ЛЗ це питання є одним із головних, що пов'язано з відсутністю єдиних вимог, які узгоджували б положення стандарту ISO та правил GMP. У той же час прийняті в Україні правила GMP [4] передбачають наявність системи забезпечення якості фармацевтичної промисловості, однак не конкретизують вимоги до такої системи. Зважаючи на те, що система забезпечення якості є частиною системи управління якістю (СУЯ), спрямованою на створення впевненості, що вимоги до якості будуть виконані, можна констатувати, що вимоги GMP є конкретизованими вимогами, які регламентують діяльність у межах тих чи інших процесів СУЯ підприємства з виробництва лікарських засобів. Отже, діяльність фармацевтичного підприємства раціонально будувати на основі процесної методології стандарту ISO 9001, вимоги якого повинні доповнюватися локальними правилами GMP, специфічними для сфери фармацевтичного виробництва.

Одним із найбільш поширених інструментів оцінки функціонування зазначеної системи є проведення внутрішніх аудитів (систематичний аналіз

системи), оскільки ця процедура визначена як правилами GMP (проведення само інспекції), так і вимогами ДСТУ ISO 9001-2015.

Аудит це систематичний, незалежний, задокументований процес отримання доказів аудиту та об'єктивного їх оцінювання, щоб визначити ступінь дотримування критеріїв аудиту (від лат. *Auditare* – слухати). Існує внутрішній та зовнішній аудит. Внутрішній аудит як правило проводить виробник, зовнішній – особа чи орган, який представляє інтереси виробника чи безпосередньо виробник, або третя сторона незалежна від першої та другої сторін у питанні, що розглядається.

Ефективно налагоджений внутрішній аудит, який здійснюється компетентними аудиторами, є дієвим інструментом забезпечення ефективного функціонування і вдосконалення системи менеджменту, а також дозволяє вирішувати багато виробничих проблем [5]. Інформація, що отримується в процесі проведення внутрішнього аудиту, є підставою для аналізу керівництвом підприємства ступеня відповідності всіх аспектів діяльності організації встановленим вимогам.

Класифікація внутрішніх аудитів:

- аудит управління – проводиться з метою перевірки відповідності вимогам стандарту на систему управління та будь-якими додатковими вимогами. Безпосереднім об'єктом аудиту систем управління є діяльність підрозділів фармацевтичного підприємства, яке здійснюється в рамках систем управління.
- аудит процесу призначений для оцінювання відповідності процесу виробництва лікарських засобів встановленим вимогам. Важливий для оцінки можливості забезпечення якості під час здійснення процесу, а також забезпечення необхідних значень параметрів якості процесу.

Часто його проводять з метою визначення результативності процесу.

Стандартом ISO 9001 передбачено також аудит на послуги. Нормативною основою для проведення аудиту системи управління є стандарти на систему,

для аудиту процесу є специфікації та процедури окремих операцій процесу, інструкції щодо виконання робіт та контролю, аудиту на послуги - стандарти щодо послуг, а також специфікації.

Метою проведення аудитів є підтвердження відповідності функціонування системи управління встановленим вимогам документації [6], оперативна ліквідація виявлених недоліків, планування подальших поліпшень виробництва.

Критерії аудиторської перевірки це сукупність політик, методик чи вимог, що використовуються як еталон, з яким порівнюють докази аудиту [7]. Під час перевірки критерії відповідають на питання: на відповідність чому (яким документально оформленим вимогам) повинна проводитися перевірка? Доказом проведення аудиту є протоколи, виклади фактів чи інша інформація, що стосуються критеріїв аудиту і можуть бути перевірені. Докази аудиту можуть бути кількісними та якісними.

Організаційні принципи внутрішнього аудиту [8]:

- принцип однаковості – кожен аудит здійснюється за однією офіційно встановленою процедурою, що забезпечує його впорядкованість, однозначність;
- принцип системності – планування та проведення аудиту за різними процесами системи здійснюється з урахуванням встановленого їх структурного взаємозв'язку;
- принцип документального оформлення – проведення кожного аудиту певним чином документально оформлюється для того, щоб забезпечити зберігання і порівняння інформації про фактичний стан об'єкту;
- принцип попередження – кожен аудит планується і персонал підрозділу, який проходить аудит, попереджається завчасно про цілі, області, терміни і методи проведення аудиту з тим, щоб забезпечити аудиторам необхідний рівень довіри і виключити можливість ухилення персоналу від надання і демонстрації всіх даних, які вимагаються;

- принцип регулярності – аудити проводяться з певною періодичністю з тим, щоб всі підрозділи були об'єктом постійного аналізу та оцінювання з боку керівництва підприємства;
- принцип відкритості – результати кожного аудиту носять відкритий характер, тобто є доступними для ознайомлення будь-яким працівником перевіреного підрозділу;
- принцип незалежності – особи, що проводять аудит, не несуть прямої відповідальності за діяльність, що перевіряється і не повинні залежати від керівництва підрозділу, який проходить аудиторську перевірку з тим, щоб виключити можливість необ'єктивних і упереджених висновків аудиторських перевірок.

Висновок. Відповідно вимог Національного стандарту ДСТУ 9001:2015 «Системи управління якістю. Вимоги» виробник лікарських засобів при проведенні внутрішніх аудитів повинен:

- планувати, розробляти, виконувати та актуалізувати програму аудиту, охоплюючи періодичність, методи, відповідальність, вимоги щодо планування і звітність. Програма аудиту повинна враховувати важливість процесів, яких це стосується, зміни, що впливають на організацію та результати попередніх аудитів;
- визначати критерії аудиту та сферу застосування кожного аудиту;
- добирати аудиторів і проводити аудити так, щоб було забезпечено об'єктивність і неупередженість процесу аудиту;
- забезпечувати звітування про результати аудитів перед відповідним керівництвом.

Література

1. СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. Настанова. «Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q)». – Київ. – МОЗ України. – 2011.
2. Посилкіна О. В. Розробка алгоритму проведення комбінованого аудиту в умовах побудови інтегрованої системи менеджменту якості на

фармацевтичних підприємствах / О. В. Посилкіна, К. С. Світлична // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. - 2009. - № 3. - С. 9-15.

3. Лебединець, В. О. Підходи до розробки настанови з якості підприємства з виробництва лікарських засобів / В. О. Лебединець, О. С. Ромелашвілі // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. - 2013. - № 3. - С. 13-17.

4. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016 Настанова «Лікарські засоби. Належна виробнича практика». – Київ. – МОЗ України. – 2016.

5. Лебединець В. О. Системи управління якістю// Фармацевтична енциклопедія / [гол. ред. : В.П. Черних] : [2-ге вид., доповн.] – К. : МОРІОН, 2010. – С. 1282-1284.

6. Визначення етапів розробки та впровадження системи якості на фармацевтичному підприємстві відповідно до вимог ISO та GMP / А. В. Кайдалова , С. М. Коваленко, Ю. В. Підпружников, О. Г. Чистяков // Вісник фармації. - 2008. - № 4. - С. 65-67.

7. Посилкіна, О. В. Розробка алгоритму проведення комбінованого аудиту в умовах побудови інтегрованої системи менеджменту якості на фармацевтичних підприємствах / О. В. Посилкіна, К. С. Світлична // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. - 2009. - № 3. - С. 9-15.

8. Національний стандарт ДСТУ ISO 9001:2015 “Системи управління якістю. Вимоги” режим доступу: metrology.com.ua/download/dstu-gost-gost-r/59-gost/1164-gost-r-iso-9001-2015.

ОБГРУНТУВАННЯ РОЗРОБКИ СПЕЦИФІКАЦІЇ М'ЯКОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ПРИРОДНОГО ПОХОДЖЕННЯ

Тернова О.М., Вітряченко С.А.

Київський національний університет технологій та дизайну.

Введення. М'які лікарські засоби для нашкірного застосування призначені для місцевої, пом'якшувальної або захисної дії. Зазначені лікарські форми відомі ще за часів Гіппократа, Авіцени, Галена.

Мета. Метою роботи є обґрунтування складу та розробка специфікації м'якої лікарської форми гомогенного характеру з екстрактом перцю стручкового, камфори, скипидару, ментолу, а також олій евкаліптової та соснової для місцевого застосування.

Матеріали та методи. В роботі використовували методи аналізу та узагальнення вимог щодо контролю та якості лікарських засобів.

Результати. М'які лікарські засоби для нашкірного застосування призначені для місцевої дії, трансдермальної доставки діючих речовин, а також пом'якшувальної або захисної дії. За зовнішнім виглядом вони мають бути однорідними.

М'які лікарські засоби нашкірного застосування (МЛЗ) складаються із простої або складної основи, в якій зазвичай розчинені або дисперговані одна або більше діючих речовин. Залежно від складу основа може впливати на активність лікарського засобу [1].

Основа може складатися із природних або синтетичних речовин і бути однофазовою або багатофазовою. Відповідно до характеру основи препарат може виявляти гідрофільні або гідрофобні властивості; він може містити підхожі допоміжні речовини, такі як антимікробні речовини (консерванти), антиоксиданти, стабілізатори, емульгатори, загусники і пенетратори.

МЛЗ можуть класифікуватися за різними ознаками, а саме: по типу приготування, по характеру дії, по місцю нанесення, по консистенції, по типу дисперсних систем.

Фармакопеї багатьох країн класифікують м'які лікарські засоби для наскірного застосування таким чином: мазі, креми, гелі, пасти, припарки, пластирі.

Зазначена розробка мазі включає в себе емульгатори поліетиленгліколь (макрогол), цитостероловий ефір і спирт стерильний [2,3].

До складу основи мазі входять віск неіонний емульгований та олія мінеральна.

До складу запропонованої мазі входять також рослинні гомогенні продукти, які одержують із лікарської рослинної сировини за допомогою екстракції, дистиляції, віджиму, фракціонування, очищення, концентрування або ферментації.

До лікарських рослинних засобів належать, наприклад екстракти, ефірні олії, віджаті соки та оброблені ексудати, лікарська рослина сировина [4,5]. Лікарська сировина рідко викликає резистентність до лікування захворювань, алергічні реакції та інші ускладнення з боку організму, завдяки чому вони використовуються для довготривалого застосування [6].

Запропонований склад діючих речовин природного походження включає алкалоїди, терпеноїди, дубильні речовини, органічні кислоти.

Місцевоподразнююча та відволікаюча дія перцю стручкового (*Сарсісум annuum* L., родина *Solanaceae*) забезпечена наявністю у його плодах алкалоїду капсаїцину.

Монотерпеноїди і сесквітерпеноїди входять до складу ефірних олій, дитерпеноїди і тритерпеноїди – до складу смол та камедей. До запропонованого складу МЛЗ входять олії евкалиптова та соснова, скипидар.

Олія евкалиптова (*Oleum Eucalypti*) містить 1,8-цінеол, α і β -пінени, D-міртенол, L-пінокарвон, парацимен, ізофенхон та ін., що забезпечує

антисептичну дію. Олія соснова (*Oleum Pini*) містить камфен, α і β -пінени, карен, сантен, β -фелландрен, лімонен, α -терпінеол та ін. – має антимікробну, антивірусну, анестезуючу, протизапальну фармакологічну активність.

Скипидар – ефірна олія терпентинна, очищена (*Oleum Terebinthinae*) містить до 75% α і β -пінени, що супроводжуються кареном, β -мірцен, лімонен, β -фелландрен, α -терпінеол, камфен та ін. Склад забезпечує антисептичну, спазмолітичну, болезаспокійливу та іншу фармакологічну активність.

Дубильні речовини – високомолекулярні поліфеноли, які при зовнішньому використанні активно проникають в міжклітинний простір, зв'язуючи білки ферментів, що викликають запальні реакції. Утворена в результаті плівка альбумінатів забезпечує зменшення запального процесу та болю.

Органічні кислоти містяться практично в усіх органах рослин у вільному вигляді або у вигляді солей, ефірів, димерів та інших сполук. Органічні кислоти мають широкий спектр дії, зокрема саліцилова, аскорбінова, бензойна кислота – протизапальний терапевтичний ефект.

Відповідно до вимог ДФУ м'які лікарські засоби для зовнішнього застосування мають бути однорідними. Залежно від їх структури мазі зазвичай виявляють в'язко-пружні властивості, а при високих швидкостях зсуву мають неньютонівський тип течії, наприклад, пластичний або псевдопластичний та виявляють тиксотропні властивості.

Для забезпечення якості МЛЗ використано консерванти відповідно до загальних вимог монографії Фармакопеї. Речовини Метилпарагідроксибензоат (E 218) та Пропілпарагідроксибензоат (E 217) запропоновані як консерванти для запобігання мікробної контамінації у процесі виробництва, зберігання та застосування.

В ході фармацевтичної розробки керувалися основними принципами введення антимікробних консервантів – доцільності, визначення чинників, що впливають на кількісний вміст консервантів (умови зберігання, підготовка до застосування, частота відкривання упаковки) та необхідності вивчення кількісного вмісту консервантів протягом зберігання.

Особливу увагу приділено застереженням стосовно використання консервантів, оскільки, наприклад складні ефіри бензойної кислоти (парагідроксибензоат, його похідні тощо) можуть викликати кропивницю та алергічні реакції уповільненого типу (наприклад, контактний дерматит). Зазначені консерванти необхідно з обережністю включати до складу парентеральних лікарських засобів.

Антимікробна активність консервантів залежить від температури, їх концентрації, значення рН середовища, типу дисперсної системи, ступеню взаємодії з тароукупорювальними засобами, наявності поверхнево-активних речовин.

Використання консервантів у зазначеній лікарській формі зумовлено необхідністю захисту від псування у процесі зберігання та практичного застосування, оскільки містить субстанції природного походження. Зазначені консерванти мають бути обов'язково зазначені на упаковці лікарського засобу та наведені в інструкції для медичного застосування [7].

При виробництві, пакуванні, зберіганні та реалізації мають бути вжиті заходи, які забезпечують необхідну мікробіологічну чистоту відповідно до вимог ДФУ «Мікробіологічна чистота лікарських засобів».

З огляду на запропонований склад МЛЗ розроблено специфікацію лікарської форми. Специфікація – це перелік випробувань, посилань на аналітичні методики та відповідних критеріїв прийнятності, що являють собою числові межі, інтервали або інші критерії для випробувань, що описуються.

Специфікація є одним з елементів загальної стратегії контролю діючих речовин та лікарських засобів, розробленої з метою гарантії якості. Інші елементи цієї стратегії включають доскональне визначення всіх характеристик продукції в ході її розробки (на цьому ґрунтуються специфікації), а також суворе дотримання правил належної виробничої практики (GMP): відповідні приміщення й обладнання, валідований технологічний процес, валідовані методики випробувань, випробування сировини, випробування в процесі виробництва, випробування стабільності тощо.

Вибір показників і методів випробувань для специфікації здійснюється більшою мірою для підтвердження якості діючої речовини та лікарського засобу, ніж для їх повної характеристики; особлива увага має приділятися тим показникам, стосовно яких встановлено, що вони є найбільш важливими для забезпечення безпечності та ефективності діючої речовини та лікарського препарату [8].

У специфікації мають бути включені такі показники: загальні характеристики лікарської форми, ідентифікація діючих речовин, кількісне визначення діючих речовин (для лікарських препаратів рослинного походження - кількісне визначення компонентів із відомою терапевтичною активністю), за необхідності ідентифікацію та кількісне визначення допоміжних речовин, а саме: ідентифікацію використовуваних барвників, ідентифікацію та кількісне визначення антимікробних консервантів або антиоксидантів, випробування на чистоту, фармако-технологічні випробування.

Загальні зауваження ДФУ або Європейської Фармакопеї описують і визначають зміст, а також офіційне значення різних розділів фармакопейних монографій і загальних статей. Оскільки фармакопейні монографії є регуляторними специфікаціями, у них встановлені граничні значення показників якості лікарського препарату на момент закінчення терміну його

зберігання (за винятком положень, пов'язаних із виробництвом). Специфікації на готову продукцію, що застосовуються при її випуску, повинні містити більш суворі критерії, тобто відхилення від кількісного вмісту діючих речовин не повинно перевищувати $\pm 5\%$, якщо не обгрунтовано інше [9,10].

З огляду на зазначені нормативні вимоги запропоновано визначення таких показників специфікації: зовнішній вигляд, ідентифікація діючих речовин та консервантів, густина, рН, в'язкість, мікробіологічна чистота та кількісне визначення діючих речовин та консервантів.

Для ідентифікації та кількісного визначення діючих речовин запропоновано метод газової хроматографії: екстракт стручкового перцю, скипидар, евкалиптова та соснові олії, камфору та ментол ідентифікують шляхом порівняння хроматограм розчинів порівняння з хроматограмами дослідного розчину. Всі піки, які є на хроматограмах розчинів порівняння, повинні бути присутніми та мати приблизно однакову величину.

Основні піки, які визначаються на хроматограмах:

КОМПОНЕНТИ	ОСНОВНІ ПІКИ
Скипидар	α -пінен та β -пінен
Олія соснова	карен
Олія евкалиптова	1,8 - цинеол
Ментол	ментол
Камфора	камфора
Екстракт стручкового перцю	капсаїцин

Для ідентифікації та визначення кількісного вмісту консервантів Метилпарагідроксибензоат (Е 218) та Пропілпарагідроксибензоат (Е 217) запропоновано використовувати метод ВЕРХ, враховуючи піки, характерні для консервантів.

Визначення густини визначають за допомогою пінкометра відповідно вимог тесту ДФУ 2.2.5 Відносна густина.

Показник рН запропонований у діапазоні 5,5-7,0 визначається у відповідності до тесту ДФУ 2.2.3 Потенціометричне визначення рН.

Також до складу специфікації введено визначення показника «В'язкість» (ДФУ 2.2.10).

Визначення мікробіологічної чистоти запропоновано проводити у відповідності до ДФУ 2.6.12 та 2.6.13. У відповідності до вимог 5.1.4 встановлені вимоги:

- $\leq 10^2$ ТАМС / 1 г;
- ≤ 10 ТУМС / 1 г;
- відсутність *Pseudomonas aeruginosa* / 1 г;
- відсутність *Staphylococcus aureus* / 1 г.

Висновок. На підставі вивчення вимог ДФУ до м'яких лікарських засобів, настанов з якості, нормативно-технічних документів, літературних джерел запропоновано специфікацію м'якої лікарської форми для місцевого застосування.

Література

1. Державна Фармакопея України. 2-ге видання / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». – Х.: Piper, 2015.
2. Полімерні матеріали у фармації / Т.С. Гоцуля, А.В. Самко // Запорозький медичинський журнал. – Т.12, №3. С. 153 – 156.
3. Фармацевтична енциклопедія / За ред. В.П. Черних. – К.: МОРІОН, 2005. – 848с.
4. Промислова технологія ліків: у 2 т. Т. 2 / В.І. Чуєшов, М.Ю. Чернов, Л.М. Хохлова та ін.; За ред. проф. В.І. Чуєшова. — Х., 1999.
5. Фармацевтичні та медико біологічні аспекти ліків / За ред. проф. І.М. Перцева — Вінниця, 2007.

6. Вагинальные лекарственные средства: особенности разработки, исследования и применения / Головкин В.А., Головкин В.В., Головкин А.В. – Запорожье: РИП «Видавець», 2000. – 271 с.
7. Наказ МОЗ України від 23.07.2015р. « Про внесення змін до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення та затвердження Порядку перевірки матеріалів, доданих до заяви про державну реєстрацію окремих лікарських засобів, щодо їх обсягу». Режим доступу: <http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/z1210-15>
8. СТ-Н МОЗУ 42-3.2:2004. «Настанова. Лікарські засоби. Специфікації: контроль випробування та критерії прийнятності». – Київ. – МОЗ України. – 2012. – 36с.
9. СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. «Настанова. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q)». – Київ. – МОЗ України. – 2011. – 35 с.
10. Фармацевтический сектор: Общий технический документ для лицензирования лекарственных средств в ЕС /Под.ред. А.В. Стефанов (пред. редкол.) и др.; Авт.-сост.: В.А. Усенко, Н.А. Ляпунов, Е.П. Безуглая и др. – К.: МОРИОН, 2002. – 256с.

РОЗРОБКА ФІТОЗАСОБУ ІЗ ЕФІРНОЮ ОЛІЄЮ ЧЕБРЕЦЮ ЗВИЧАЙНОГО ПРОТИГРИБКОВОЇ ДІЇ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ГІНЕКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Фуклева Л.А.¹, Пучкан Л.О.²

Кафедра фармакогнозії, фармхімії і технології ліків¹, кафедра технології ліків², Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

Вступ. У зв'язку з розвитком фармацевтичної галузі на аптечних полицях з'являється все більше готових лікарських засобів, а обсяг продукції, виготовленої в умовах аптеки, суттєво зменшився. Препарати, виготовлені в умовах аптеки, стають все менш доступними для населення. Проте найчастіше саме вони забезпечують індивідуальний підхід до проведення раціональної фармакотерапії кожного пацієнта.

Натомість в Європі та США екстемпоральне виготовлення лікарських засобів вже тривалий час позиціонується як розробка препаратів для потреб кожного конкретного споживача (personal drug – персональні ліки).

Сучасні технології фармацевтичної промисловості дозволяють створювати нові лікарські форми для профілактики та лікування різних захворювань. Незважаючи на велику кількість синтетичних лікарських засобів, які використовуються в сучасній медицині, не втрачають своєї актуальності фітопрепарати на рослинній основі, лікувальна цінність яких обумовлена вмістом цілого комплексу біологічно активних речовин.

Якісне лікування запальних і бактеріальних гінекологічних захворювань у жінок має медичне і соціальне значення. Використання лікарських рослин і біологічно-активних речовин на їх основі є одним з широко вживаних методів лікування зазначених процесів.

Значне місце займає ефірна олія чебрецю звичайного представника роду *Thymus L.* (чебрець) родини *Lamiaceae L.*, яка містить високі концентрації

біологічно активних речовин фенольної, терпенової та флавоноїдної природи, та проявляє широкий спектр фармакологічної дії (протизапальну, протимікробну, антиоксидантну, протигрибкову).

Ефірній олії чебрецю звичайного притаманна відсутність резистентності при тривалому використанні, практична нешкідливість, гарна переносимість та наявність вітчизняного серійного випуску, тому вона являється перспективним об'єктом для досліджень [1].

Ефірні олії роду *Thymus L.* застосовують у медичній практиці для лікування захворювань травних органів та печінки, виразках шлунку; гострих і хронічних інфекціях дихальних шляхів, при опіках, вегетосудинній дистонії, глистяних інвазіях, мочестатеєвих органів [7, 8, 9].

Впровадження сучасних технологій в клінічну мікробіологію дозволило суттєво розширити дослідження і підтвердити, що негативний вплив факторів зовнішнього середовища на мікрофлору організму, різної локалізації, в тому числі піхви, веде до розвитку різноманітних патологічних процесів, як запального так і не запального генезу, що інколи не дозволяє вірно підібрати етіотропну терапію.

До запальних захворювань специфічної етіології відносяться вагініти, вульвіти, кандидози [3, 6].

Антисептичні препарати, які використовуються в сучасній медицині не повністю задовольняють хворих. Вони мають певні негативні наслідки. Це алергічні реакції та побічні ускладнення (рецидивуючі запальні захворювання, патологічні маточні кровотечі та ін.). У зв'язку з цим доречно було б використання фітопрепаратів, які б не мали такого негативного впливу на слизову оболонку піхви, та здатні покращувати якісний склад мікрофлори піхви, та можливо виготовити в аптеці за фіторецептом лікаря [10].

Об'єктом дослідження були обрані: овулі з ефірною олією чебрецю звичайного, склад яких був розроблений методами математичного

планування та моделювання експерименту. У досліджах визначали тимол, кількість якого в ефірній олії чебрецю звичайного складала 30% від загальної кількості всіх компонентів [5].

Метою дослідження було встановлення деяких параметрів фармацевтичної доступності досліджуваного фітозасобу - овулів з ефірною олією чебрецю звичайного: К вивільнення та Т 50% - період напіввивільнення тимола.

Матеріали та методи дослідження. При оцінці ефективності лікарського фітозасобу велике значення приділялось встановленню параметрів фармацевтичної доступності в досліджах «in vitro».

Об'єктом дослідження були вагінальні овулі складом: поліпропіленгліколь + проксанол 268 + ПЕО₄₀₀ + твін 80 + ефірна олія чебрецю звичайного .

Кількість ефірної олії чебрецю звичайного в лікарській формі складала 5% від загальної маси лікарського засобу. Концентрація ефірної олії чебрецю звичайного була підібрана на підставі мікробіологічних досліджень. Параметром оптимізації була кількість тимола, вивільного з лікарських форм за певні проміжки часу.

Для визначення тимола, в досліджах «in vitro», був використаний метод діалізу через напівпроникну мембрану та титриметричний метод аналізу.

Визначення тимола із лікарської форми методом діалізу по Л. Крувчинському проводили згідно Державної фармакопеї України [2].

Лікарську форму розміщували в спеціальній пристрій для діалізу, імітуючий проникнення лікарської речовини на слизові оболонки тканевого субстрату. Моделю напівпроникаючої мембрани був целофан (марки «Купроксат») з площею 9 см², товщиною 0,09 мм. В якості акцепторної фази використовували 20 мл 0,1 Н натрієвої луги. В ході експерименту система термостатувалась при температурі 37 ± 2⁰С. Проби відбирались в кількості

5мл крізь певні проміжки часу (15, 25, 35, 45, 55, 65 хв.). Після взяття проби проводили відповідне поповнення акцепторної фази (5мл).

Титриметричним методом аналізу (броматометричним) визначали кількість вивільненого тимолу із лікарської форми. За отриманими результатами будували діаграму залежності кількості вивільненого тимолу від часу, яка представлена на рис. 1 [4].

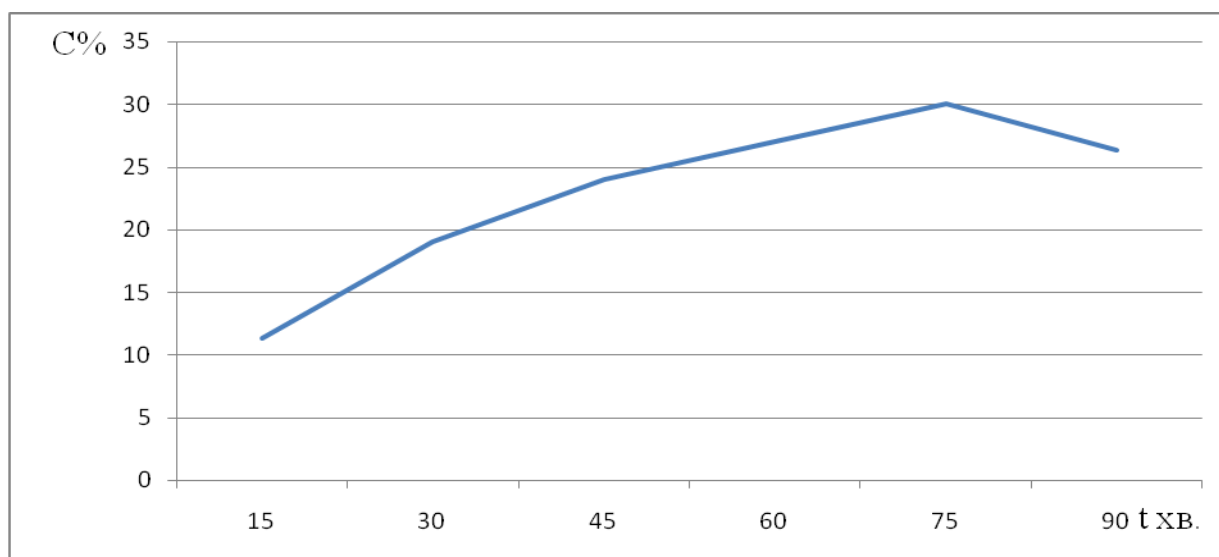


Рисунок 1. – Кінетична крива вивільнення тимолу із овулів із ефірною олією чебрецю звичайного.

Згідно отриманих результатів з розробленого складу тимол вивільняється поступово, і вже через 75 хвилин із овулів вивільняється 30 % тимолу. Розраховані константа вивільнення та період напіввивільнення тимолу з лікарського фітозасобу, становлять: $K_{\text{вив.}} = 0,04 \text{ хв}^{-1}$, $T_{50\%} = 35,8 \text{ хв.}$

Результати та їх обговорення. Отримані результати вагінальної лікарської форми свідчать, що фітозасіб володіє високими показниками фармацевтичної доступності $T_{50\%}$, для овулів рівняється 35,8 хвилин, що передбачає їх високу біологічну доступність в досліді «in vivo», та дає

можливість рекомендувати для пролонгованої дії вагінальні овулі в гінекологічній практиці.

Висока протимікробна та протигрибкова активність ефірної олії та вагінальних овулів з ефірною олією чебрецю звичайного встановлена по відношенню на штами: *Candida albicans* (ATCC-885653), *Candida utilis* (клініч.), *Candida albicans* (клініч.), мікст-дріжджі № 1; бактеріостатичну дію на штами бактерій *Staphylococcus aureus* (ATCC-25923), *Staphylococcus pyogenes* (клініч.), *Escherichia coli* (клініч.) та *Klebsiella pneumoniae* (клініч.). Ефірна олія чебрецю звичайного є перспективною для створення нових м'яких фітопрепаратів протигрибкової та протимікробної дії для лікування гінекологічних захворювань у жінок (хламідіоз, кандидоз, вагіноз).

Висновки:

1. Вивчені кінетичні закономірності вивільнення тимолу з овулів з ефірною олією чебрецю звичайного.
2. Знайдені константи вивільнення та періоди напіввивільнення тимолу з лікарської форми, дозволить рекомендувати овулі з ефірною олією чебрецю звичайного для подальших біологічних досліджень.
3. Встановлена висока протимікробна і протигрибкова активність ефірної олії та вагінальних овулів з ефірною олією чебрецю звичайного по відношенню до штамів патогенних грибів, а також паличок і бактерій.

Література:

1. Васюков В. М. Обзор тимьянов (*Thymus L., Lamiaceae*) Самарской области / Известия Самарского научного центра РАН. – 2012. - Т. 14, № 1. – С. 64 – 68.
2. Державна Фармакопея України. Доповнення 3. /Держ. п-во “Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид. – Х. : Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”, 2009. – 279 с.

3. Лечение неспецифических вагинитов влажными суппозиториями на полимерных основах / В. Ф. Беженарь, А. Н. Дрыгин, В. А. Михайлюкова, Л. Н. Ерофеева // Клиническая больница. – 2013. – № 4 (06). – С. 50-56.
4. Малецька З. В. Вивчення осмотичних властивостей вагінальних супозиторіїв комбінованої дії з антимікробною та протизапальною активністю / З. В. Малецька, Л. Л. Давтян // Фармацевтичний журнал. – 2013. – № 3. – С. 57-61.
5. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Т.А. Грошовий, В.П. Марценюк, Л.І. Кучеренко [та ін.]; під. ред. Т.А. Грошового. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2008. – 368с.
6. Обгрунтування складу песаріїв «Фітовагін» для лікування запальних гінекологічних захворювань / Ю. В. Левачкова, Т. Г. Ярних, В. М. Чушенко, А. В. Малоштан // Клінічна фармація. – 2011. – № 1. – С. 30-33.
7. Противогрибковая активность некоторых эфирных масел / Л. П. Быкова, О. А. Седельникова, Ю. В. Корначева [и др.] // Проблемы медицинской микологии. – 2011. – Т. 13, № 2. – С. 66-67.
8. Фенольные соединения и антиоксидантная активность уральских представителей рода Thymus (Lamiaceae) / Л. И. Алексеева, Л. В. Тетернюк, А. Г. Быструшкин, А. Булышева // Раст. ресурсы. – 2012. № 1. – С. 110 – 118.
9. Фуклева Л. А. Изучение состава и возможность использования чабреца обыкновенного и крымского в фармацевтической практике / Л. А. Фуклева, Л. А. Пучкан // Научные ведомости БелГУ. – Белгород : Изд-во НИУ БелГУ, Серия : Медицина. Фармация. – 2013. – № 18 (161). – С. 207 – 210.
10. Vaginal films for drug delivery / R. M. Machado, A. Palmeira-De-Oliveira, J. Martinez-De-Oliveira [et al.] // Journal of Pharmaceutical Sciences. –2013. – Vol. 102, № 7. – P. 2069-2081.

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СВОЙСТВА 4-ГИДРОКСИ-3-МЕТОКСИБЕНЗАЛЬДЕГИДА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

Бойко Ю.А.¹, Нестеркина М.В.², Кравченко И.А.², Шандра А.А.¹,

Бойко И.А.¹, Есипенко В.С.¹

¹ Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина.

² Одесский национальный политехнический университет, Одесса, Украина.

Введение. Воспаление относится к фундаментальным защитно-приспособительным реакциям организма. Однако, несмотря на выраженный адаптационный характер воспаления, значительная часть лежащих в его основе процессов, относится к патологическим и требует фармакологической коррекции.

Цель: исследование противовоспалительных свойств 4-гидрокси-3-метоксибензальдегида (ванилина) и его производных, являющихся предшественниками капсаицина, который обладает выраженным противовоспалительным действием.

Материалы и методы. Исследования проводили на молодых крысах-самцах массой 180-220 г, линии Вистар. Было использовано 25 животных, поровну разделенных на 5 групп: 4 опытные и одна контрольная. У всех животных вызывали воспалительный отек путем введения 0,2 % водного раствора каррагинана под плантарный апоневроз правой лапы. Лечение осуществлялось путем нанесения мазевой основы, содержащей активное вещество в концентрации 1,5 %, на воспаленный участок. В качестве активных веществ использовали: ванилин, ванилиновый спирт, ванилиновую кислоту, оксим ванилина. Кратность нанесения мазей: непосредственно после введения каррагинана, через два часа после введения каррагинана, далее – один раз в сутки, ежедневно. Оценка противовоспалительной эффективности мазей осуществлялась по динамике изменений морфологических признаков воспаления – ширины и толщины воспалительного отека.

Результаты. Терапия мазями содержащими ванилин и его производные приводило к снижению воспалительного отека на вторые сутки лечения, в то время как в контрольной группе животных заметных изменений в величине отека не наблюдалось (величина отека у контрольной группы 163 % (толщина) и 149 % (объем), у опытных 116-125 % (толщина) и 105-118 (объем) от интактных значений, соответственно). На третьи сутки величины воспаленных конечностей у животных всех опытных групп были близки к значениям до введения флогогена. У животных контрольной группы на третий день объем отека составлял 130 %, ширина 148 % от величины интактных конечностей, соответственно. Все исследованные вещества обладали приблизительно одинаковым уровнем противовоспалительной активности.

Заключение. Ванилин и его производные обладают заметным противовоспалительным эффектом и требуют дальнейшего более детального изучения.

ДЕКОНТАМІНАЦІЯ МЕТИЛПАРАТІОНУ В «ЗЕЛЕНИХ» НУКЛЕОФІЛЬНИХ СИСТЕМАХ

Вахітова Л.М.¹, Таран Н.А.¹, Бессарабов В.І.²

¹Інститут фізико-органічної хімії і вуглехімії ім. Л. М. Литвиненка НАН України.

²Київський національний університет технологій та дизайну.

Проблема: Особливо небезпечні пестициди фосфорорганічної природи (ФОС) представляють реальну загрозу для здоров'я людини та навколишнього середовища. Багато активних інгредієнтів пестицидів є відомими або можливими канцерогенами, мають гостру або хронічну токсичну дію, пригнічують імунітет, викликають порушення ендокринної, центральної та периферичної нервової систем. Відомо також, що ФОС негативно впливають на репродуктивну функцію, призводять до внутрішньоутробних порушень розвитку плода і становлять підвищену небезпеку для дітей.

Мета: Метою даного дослідження є вивчення впливу активаторів пероксиду водню бікарбонату амонію (NH_4HCO_3) і борної кислоти ($\text{B}(\text{OH})_3$) на швидкість нуклеофільного розкладання метилпаратіону (О,О-диметил-О-4-нітрофенілтіофосфату) пероксисольватом карбаміду та гідроксидом калію у водному середовищі.

Матеріали та методи: Контроль за ходом реакції здійснювали спектрофотометрично на приладі Specord M-40 UV VIS при $\lambda = 405$ нм та $T = 25$ °С за зміною поглинання 4-нітрофенолят-іону у часі в концентраційних умовах $[\text{OH}^-] = [\text{HOO}^-] \gg [\text{MP}]$.

Результати: Проведений кінетичний експеримент демонструє перспективність застосування пероксисольвата карбаміду, як дегазуючого агенту для розкладання метилпаратіону та аналогічних фосфорорганічних ефірів за нуклеофільним механізмом. Пероксид-аніон в реакції з метилпаратіоном проявляє значний α -ефект (90 – 100), завдяки поляризованості ненасиченого зв'язку біля електрофільного атому фосфору. Встановлена супернуклеофільна реакційна здатність пероксокарбонат- та пероксоборат аніонів по відношенню до метилпаратіону. Активація пероксиду водню гідрокарбонатом амонію та борною кислотою може розглядатися як новий підхід до створення м'яких екологічних систем деконтамінації нуклеофільно-окиснювальної дії. Суміші пероксисольвата карбаміду з певними кількостями активаторів можуть бути рекомендовані як ефективні системи тривалого зберігання для розщеплення високотоксичних фосфорорганічних пестицидів. Такі суміші є дуже перспективними для розробки деконтамінаційних рецептур, що можуть застосовуватися для усунення наслідків зараження компонентами хімічної зброї, отруйними пестицидами та токсичними активними фармацевтичними інгредієнтами.

АНТИБАКТЕРІАЛЬНИЙ ЗАСІБ НА ОСНОВІ МОНТМОРИЛОНІТУ

Вахітова Л.М.¹, Таран Н.А.¹, Бессарабов В.І.², Качалова О.А.³

¹Інститут фізико-органічної хімії і вуглехімії ім. Л. М. Литвиненка НАН України.

²Київський національний університет технологій та дизайну.

³Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця.

Проблема: В Україні є багаті родовища монтморилонітових глин (Кудрінське, Черкаське, Горбське), які в немодифікованих формах застосовуються в різних галузях промисловості і сільського господарства. Але цей природний ресурс не використовується повною мірою, так як в країні відсутні виробництва по отриманню органоглин і нанокompозитів, які представлені на ринку продукцією зарубіжних компаній. Тому розробка імпортозамінної технології переробки вітчизняних бентонітових глин є актуальною. Особлива потреба сьогодні відчувається в антибактеріальних бюджетних препаратах для обробки ранових інфекцій, які можуть вироблятися з монтморилоніту, модифікованого іонами срібла.

Мета: Метою даного дослідження є розробка методики отримання та ідентифікація монтморилоніту, модифікованого іонами срібла (Ag-ММТ).

Результати: Для отримання Ag-ММТ натрієву глину модифікують водним розчином нітрату срібла з концентрацією 10 мас. %. Модифікацію проводять шляхом перемішування протягом 7 год в інтервалі температур від 20 - 50 °С. Структуру отриманого Ag-ММТ підтверджено даними ІЧ-спектру: взаємодії між шарами силікатних ММТ і Ag відповідає пік 3413 см⁻¹, який разом із смугою деформаційних коливань при 955 см⁻¹ вказує на присутність у зразку катіонів срібла. З аналізу спектру походить, що в модифікованій глині відбулося зменшення інтенсивності пропускання при частоті 3650-3635 см⁻¹, пов'язане зі збільшенням кількості гідроксильних груп у зразках. Така зміна інтенсивності смуги, найімовірніше, означає зростання обмінної ємності модифікованої глини в порівнянні з вихідною, що є наслідком збільшення міжшарових відстаней (d, нм) в Ag-ММТ. Значення d, розраховане за формулою Вульфа – Брега із залученням даних дифрактограми, дорівнює 1,43 нм. За даними рентгенофлуоресцентного аналізу продукт модифікації містить 7,75 % Ag і практично не містить катіонів Na⁺, що свідчить про кількісний перебіг катіонного обміну.

Висновки. Метод синтезу наносрібла за допомогою інтеркаляції іонного срібла в порожнини ММТ є економічним способом одержання стабільних наночасток срібла. При випробуванні Ag-ММТ як антибактеріального засобу слід очікувати підвищення біоцидної дії наносполуки (сумарне або синергічне) за рахунок внеску антибактеріальної активності ММТ з пролонгуванням терміну дії Ag⁺, завдяки бар'єрному ефекту, що створює наноглина.

АНТИРАДИКАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ИМИНОПРОИЗВОДНЫХ ГОССИПОЛА

Дикун А.М., Редько А.Н.

Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М. Литвиненко НАН Украины.

Госсипол – желтый пигмент, содержащийся в различных частях хлопка и выполняющий роль природного инсектицида с функцией защиты растения от неблагоприятных условий окружающей среды. Госсипол обладает ярко выраженной биологической активностью, которая прежде всего, связана со способностью ингибировать свободнорадикальные процессы. Однако, использование его в фармации ограничено из-за токсичности, источником которой является наличие в структуре альдегидных групп. Одним из способов снижения токсичности является конденсация госсипола с первичными аминами и гидразинами. В результате получают иминопроизводные госсипола. Этот способ позволяет снизить токсичность и при этом сохранить (и разнообразить) “полезные” биологические свойства госсипола.

Синтезированы 13 иминопроизводных госсипола, 6 из которых получены впервые (основания Шиффа с [2-(3,5-диметил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-1-метилэтил]амином, 3-амино-5-метилизоксазолом, 1-(2-аминопропил)-3,5-диметилпиразолом и гидразоны с 1-(2-гидразинокарбонилпропил)-3,5-диметил-1Н-пиразолом, 1-гидразинокарбонилметилпиридиний хлоридом, (карбоксиметил)-триметиламмоний хлорид гидразином). С помощью ЯМР спектроскопии подтверждено строение и изучены таутомерные равновесия полученных соединений в растворах в ДМСО и хлороформе. Установлено, что основания Шиффа существуют в диенаминной таутомерной форме, а гидразоны в дииминной. В качестве первичного теста на биологическую активность, были исследованы антирадикальные свойства иминопроизводных госсипола в реакции со свободным радикаломДФПГ (N,N-дифенил-N-пикрилгидразил). Получены параметры (EC₅₀, VSEAC, TEAC, стехиометрические коэффициенты), характеризующие реакционную способность иминопроизводных госсипола по отношению кДФПГ. В целом иминопроизводные госсипола являются эффективными антирадикальными агентами. Установлено, что все изученные соединения более эффективны в реакциях сДФПГ, чем ряд известных антиоксидантов (аскорбиновая кислота, тролокс и т. д.). Представленные иминопроизводные госсипола являются потенциальными объектами для дальнейших биологических исследований и получения новых лекарственных препаратов.

МЕТОДИ НАВЧАННЯ ВНУТРІШНІХ АУДИТОРІВ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ СИСТЕМ ЯКОСТІ

Карамаврова Т.В., Лебединець В.О.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна.

Актуальність. Важливою умовою ефективного функціонування фармацевтичної системи якості (ФСЯ) є належна підготовка компетентних фахівців. Відповідно до вимог галузевих нормативів фармацевтичні підприємства (ФП) мають забезпечити первинне та систематичне навчання персоналу, задіяного у ФСЯ [1]. До цього питання необхідно підходити з уважністю, адже підвищення професійної компетентності працівників, зокрема тих, хто виконує функції внутрішніх аудиторів та аудиторів постачальників, є надважливою складовою системи якості.

Метою дослідження став вибір оптимальних методів підготовки (навчання) внутрішніх аудиторів ФП.

Матеріали та методи. Нами був використаний метод порівняльного аналізу (вивчення і порівняння методів навчання). Інформаційною основою були матеріали, опубліковані у відкритій науковій і фаховій літературі.

Результати. Відомо, що найчастіше на ФП проводять внутрішнє навчання за відповідними навчальними програмами [1]. На нашу думку, при складанні такої навчальної програми необхідно враховувати й *методи* викладання матеріалу. Наприклад, для підготовки внутрішніх аудиторів найбільш прийнятними є методи активного й інтерактивного навчання (МАІН), до яких відносять наступні: робота в малих групах, навчальний тренінг, коучинг, дидактичні ігри, метод проектів, робота в парах, тощо. Під МАІН розуміються такі методи, які дозволяють моделювати умови здійснення аудиторської діяльності [2].

Використовуючи МАІН, майбутні аудитори набувають навички роботи в групі, взаємодії з колегами та персоналом, що підлягає аудиту, обговорення та обміну інформацією в аудиторських групах, прийняття узгоджених рішень відповідно до принципів внутрішнього аудиту (ВА). Також формується уявлення про відповідальність за діяльність групи, вміння ефективно управляти своєю діяльністю, часом та інші.

Висновки. Використання зазначених МАІН дозволить ефективно готувати майбутніх аудиторів до практичної роботи. Наші подальші дослідження направлені на розробку програм підготовки ВА із застосуванням МАІН.

Література.

1. Лікарські засоби. Належна виробнича практика : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016 (GMP) – [Чинний від 2016-07-29]. – К.: МОЗ України, 2016 – 335 с. – (Настанова).
2. Кайдалова, Л. Г. Планування та організація навчально-виховного процесу у вищій школі: навч.-метод. посіб. / Л. Г. Кайдалова, Н. Б. Щокіна – Х. : НФаУ, 2014 – 107 с.

СТВОРЕННЯ УНІВЕРСАЛЬНОГО БАКТЕРИЦИДНОГО ЗАСОБУ

Качан Р.В., Кивенко Т.О.

Київський національний університет технологій та дизайну, Київ, Україна.

Вступ. Бактеріальна інфекція є причиною багатьох хвороб людства. Бактерії можуть уражувати майже всі органи людини. Ці мікроорганізми викликають значну кількість летальних випадків, навіть у наш час, час антибіотиків. До створення антибіотиків людина була майже приречена на смерть при бактеріальній інфекції. Проте, при широкому застосуванні антибіотиків виникла нова проблема – адаптація мікроорганізмів до антибіотиків.

Метою роботи було створення ефективного універсального бактерицидного препарату для місцевого застосування, що не містив у своєму складі антибіотиків.

Матеріали і методи. Визначення бактерицидної активності речовин виконували за допомогою методу дифузії в агар – методом «колодязів» та суспензійними методами.

Результати. Останні роки антибіотики використовують не лише для лікування людей, але й у великій кількості в харчовій промисловості для запобігання псування продукції та у ветеринарії. Також слід відмітити, що у багатьох випадках лікування, використовуються антибіотики без наявної на це причини. Як наслідок, маємо велику кількість бактерицидних препаратів на основі антибіотиків, які є неефективними до збудників та чинять негативний вплив (токсичний) на організм людини від частого використання. У багатьох випадках при бактеріальній інфекції необхідно застосовувати місцеві препарати, що не містять антибіотиків, а мають у своєму складі інші активно-діючі компоненти з бактерицидними властивостями.

Бактерицидні препарати не обов'язково використовувати лише для лікування, їх також можливо використовувати і для профілактики від бактеріальної інфекції. Як відомо, захворювання краще попередити ніж лікувати. Велика частка антимікробних засобів для місцевого застосування використовується для лікування захворювань викликаних мікроорганізмами бактеріальної етіології. Зазвичай шкіра колонізована резидентною мікрофлорою, котра виконує захисну дію (інгібітор патогенних мікроорганізмів) за нормальних умов. При певних ураженнях шкіри: виразки, опіки, хірургічні рани або рани внаслідок травм тощо та за ослабленого імунітету, навіть резидентні мікроорганізми можуть бути причиною ураження шкіри. Транзиторна мікрофлора може чинити негативний вплив на організм людини при не дотриманні правил особистої гігієни, певних пошкодженнях і ослабленому організмі. Найбільш часто гнійно-запальні процеси шкіри викликає наступна транзиторна бактеріальна мікрофлора: *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella spp*, *Proteus spp* тощо. Оптимальним рішенням є створення бактерицидного засобу для місцевого застосування, який був би універсальним, з можливістю застосовувати, як для лікування, так і профілактики бактеріальних захворювань. З профілактичною метою - для дезінфекції рук після контакту з можливим джерелом інфекції, наприклад відвідування закладів охорони здоров'я, зустрічі з хворою людиною, під час епідемії тощо. Щоб бути універсальним, даний засіб також повинен володіти і віруліцидною дією.

Висновки. За результатами аналітичної роботи та експериментальних досліджень було створено універсальний бактерицидний засіб для місцевого застосування у формі гелю. У якості активно-діючої речовини даного засобу використано суміш гуанідинів 3:1 полігексаметилен гуанідін хлориду та 2 – 2 етоксі-етоксіетил гуанідін хлориду. Цей засіб володіє високою бактерицидною активністю і може бути використаний, як для лікування бактеріальної інфекції, так і для профілактики вище згаданих інфекцій шляхом дезінфекції рук та інших ділянок тіла.

КАТАЛІТИЧНЕ ГІДРУВАННЯ МАЛЕЇНОВОГО АНГІДРИДУ

Козачок Г.С., Пальчевська Т.А.

Київський національний університет технологій та дизайну, Київ, Україна.

Мета і завдання. Завдання – провести дослідження активності паладій-ренієвих каталізаторів нанесених на різні носії в реакції гідрування малеїнового ангідриду для синтезу бурштинової кислоти та її солей.

Об’єкт дослідження. Каталітичний процес отримання бурштинової кислоти шляхом гідрування малеїнового ангідриду в присутності синтезованих каталізаторів на основі паладію та ренію, нанесених на активоване вугілля (ОУ-А) та алюмінію оксид (Al_2O_3).

Методи та засоби дослідження. Спектрофотометричний (спектрофотометр «Specord UV VIS»), хроматографічний (хроматограф «Хром-5») та ваговий методи; визначення температури плавлення бурштинової кислоти; каталітична установка підвищеного тиску.

Результати дослідження. Розробка методів синтезу бурштинової кислоти та її солей актуальне питання. Бурштинова або янтарна кислота (бутандіоєва або етан дикарбонових кислот) являє собою продукт переробки натурального бурштину має багато корисних властивостей. Янтарна кислота знаходиться в будь-якому організмі, вона виробляється в мітохондріях. Відомо, що бурштинова кислота сприяє посиленню активності ферменту сукцинатдегідрогенази - одного з основних компонентів клітинної енергетики, що веде до енергопродукції дихального ланцюга мітохондрій, отже, і до значного прискорення процесу АТФ і відновних еквівалентів. При підвищених фізичних навантаженнях і стресах кількості вироблюваного цієї речовини може виявитися недостатньою. Через це людина відчуває занепад сил і втому, у неї знижується працездатність, слабшає імунітет. Крім того через дефіцит БК в організмі утворюються вільні радикали, що негативно впливає на здоров'я в цілому. Згідно з дослідженнями, бурштинова кислота практично нешкідлива для організму і не має побічних ефектів. Вона добре впливає на обмін речовин, підтримує діяльність ендокринної та нервової системи, що доставляє кисень тканинам, покращує засвоюваність поживних речовин. Завдяки цим властивостям вона має омолоджувальний ефект. Бурштинову кислоту як допоміжний засіб застосовують в лікуванні таких захворювань, як ішемія, кардіосклероз, гіпертонічна хвороба, міокардит, порок серця. В косметології для ефективного усунення вікових дефектів шкіри має широке застосування натрію сукцинат – сіль бурштинової кислоти. В роботі запропоновано проведення каталітичного способу одержання бурштинової кислоти шляхом гідрування малеїнового ангідриду в присутності паладій-ренієвих каталітичних систем. Були синтезовані каталізатори на основі паладію та ренію, використовуючи різні носії – активоване вугілля (ОУ-А) та алюмінію оксид (Al_2O_3). Синтез проводили шляхом просочування носіїв

сумішшю солей паладію та ренію з послідуєчим прожарюванням в атмосфері азоту при 523 К та відновленням воднем при 773К. Відсоткове співвідношення активних компонентів в готових зразках Pd:Re=4:1. Дослідження активності синтезованих каталізаторів проводили в установці підвищеного тиску в реакції гідрування малеїнового ангідриду при 80-90°C під тиском водню 80 атм протягом 5 годин. В якості розчинника застосовували дистильовану воду. Маса малеїнового ангідриду – 0,1 г; маса каталізатора - 0,01 г; об'єм реакційної фази 10 мл. Продуктами реакції були бурштинова кислота (БК), 1,4-бутандіол (БД), тетрагідрофуран (ТГФ). Ступінь перетворення малеїнового ангідриду визначали спектрофотометричним методом водних розчинів до та після реакції на спектрофотометрі «Spectrum UV VIS» за зменшенням смуги поглинання при 2010 нм, що характеризує вміст малеїнової кислоти. 1,4-бутандіол і тетрагідрофуран аналізували хроматографічним методом на хроматографі «Хром-5»; газ-носії – аргон, скляна колонка довжиною 2,5 м заповнена полісорбом-1. Визначення кількості утвореної бурштинової кислоти проводили хроматографічним і ваговим методом. Температура плавлення бурштинової кислоти була 183-184°C. Результати дослідів наведені в таблиці.

Таблиця. – Ступінь перетворення малеїнової кислоти та продукти реакції при каталітичному гідруванні малеїнового ангідриду в присутності змішаних паладій-ренієвих каталізаторів на різних носіях: Al₂O₃ та ОУ-А

Каталізатор	Ступінь перетворення МК, %	Продукти		
		БК	БД	ТГФ
Pd-Re/Al ₂ O ₃	96	96	-	-
Pd-Re /ОУ-А	96	90	3	0,7

З даних таблиці видно, що основним продуктом є бурштинова кислота; ступінь перетворення малеїнової кислоти в обох випадках складала 96%. При застосуванні каталізатора Pd-Re /Al₂O₃ вихід БК був 96% і не утворювалися інші побічні продукти. В присутності каталізатора Pd-Re /ОУ-А вихід бурштинової кислоти зменшився до 90 % і крім того, в реакційній суміші були знайдені 1,4-бутандіол (3%) та тетрагідрофуран (0,3%). Тобто кращим носієм для паладій-ренієвих систем є алюмінію оксид.

Висновки. Синтезовані змішані паладій-ренієві каталітичні системи на активованому вугіллі та оксиді алюмінію проявляють високу активність в реакції гідрування малеїнового ангідриду. При однакових умовах дослідження каталізатор на оксиді алюмінію був більш ефективним, тому що не було побічних речовин. Створення оптимальних умов каталітичного гідрування малеїнового ангідриду в присутності змішаних паладій-ренієві каталітичних систем можуть бути використані для кількісного отримання бурштинової кислоти та її натрієвої солі – натрію сукцинату.

ПРОТИЗАПАЛЬНА АКТИВНІСТЬ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ ІМБИРУ НА МОДЕЛІ АЛІЛІЗОТІОЦІАНАТ-ІНДУКОВАНОМУ ЗАПАЛЕННЯ

Кравченко І.А.,^{1,2} Коберник А.О.,^{1,2} Еберле Л.В.¹

¹Одеський національний університет імені І.І. Мечникова, Одеса, Україна.

²Одеський національний політехнічний університет, Одеса, Україна.

Соціальна значущість запальних захворювань зростає у всьому світі. Це визначає необхідність розробки нових протизапальних препаратів з мінімальними побічними ефектами, зокрема рослинного походження. До числа потенційних джерел лікарських засобів може бути віднесене і кореневище імбиру (*Zingiber officinale Roscoe*).

Метою дослідження було визначення концентраційно залежного протизапального ефекту мазі з екстрактом імбиру на моделі алілізотіоціанат-індукованого (АІТЦ) запалення.

Матеріали та методи. Дослідження протизапальної активності мазей з екстрактом імбиру проводили на 36 самцях білих нелінійних щурів (масою 200-220 г). Запалення викликали шляхом субплантарного введення 30 мкл розчину АІТЦ у 1,2-пропіленгліколі.

Результати та їх обговорення. В результаті проведених фармакологічних досліджень було встановлено, що профілактичне нанесення 0,025 % та 0,05 % мазей (у перерахунку на поліфенольні сполуки) за 2 доби до початку експерименту, стимулювало блокування розвитку запалення у порівнянні з контрольною групою. При подальшому лікуванні найбільш виражений антиексудативний ефект проявляла 0,025 % мазь, яка перевищувала протизапальну дію референт-препарату (Долгіт-крем) на 33%.

Висновки. Проведені дослідження показали, що найбільш ефективну антиексудативну активність на моделі АІТЦ-індукованого запалення проявляла 0,025 % мазь з екстрактом імбиру.

LIFETIME AS INDICATOR OF ENVIRONMENTAL SITUATION IN DONBASS

Taran N.A.¹, Vakhitova L.M.², Patokin R.V.¹, Pridatko S.P.¹

¹Industrial institute of state higher educational establishment Donetsk national technical university, Ukraine, Pokrovsk

²The L.M. Litvinenko Institute of physical organic and coal chemistry of National academy of sciences of Ukraine, Ukraine, Kyiv

Environmental problems in Donbass have been accumulating for a long time, starting with the industrial development of the coal basin, the establishment of mining and metallurgical, coke chemical, energy, and construction companies.

The aim of the work was assessment of the current environmental status of the Donetsk region and its possible impact on the health and lifetime of people.

Currently, the environmental situation in the region is deteriorating day by day. Combat actions exert multiple effects on the state of the environment: damage to the nature reserve fund, uncontrolled deforestation, forest and steppe fires, destruction of flora and fauna, cessation of electricity supply to environmentally hazardous enterprises, pollution of fresh water as a result of the destruction of chemical enterprises and treatment facilities, substances into the atmosphere during ruptures of shells, the entry of heavy metals into the soil. Here is not a complete list of threats that the residents of Donbass had to face.

The state of population health, lifetime are the most important objective indicators of the ecological situation in this or that region.

Negative changes in the natural environment of the Donetsk region are becoming irreversible nature, which adversely affects the health and lifetime of the population. In 1930s years, the Donetsk region became the largest region in Ukraine by population. In 1959, there were 10.2% of the population of Ukraine, in 1979 - 10.4%. In 1989 the population of the Donetsk region decreased to 10.3%, in 2014 - to 9.6%, in 2017 - to 9.2%. If in 1991 in the Donetsk region the number of deceased and born was 60.8 and 54.4 thousand, respectively, in 2000s years 80.1 thousand people died, and only 29.5 thousand people were born. In January-May 2017 15.8 thousand people died in the Donetsk region, and 6.8 thousand children were born. The main causes of death in the Donetsk region in 2017 were diseases of the blood circulatory system (65.4%), in the second place - mortality from malignant tumors (11.3%) from diseases of the digestive system - 4.1%, respiratory diseases - 1.5%. The average life expectancy in Donbass is no more than 67.6 years.

Thus, to solve these problems, the state, together with international organizations, must find ways to jointly develop and implement cooperation programs and international assistance to eliminate the damage to the natural environment of Donbass.

ПОИСК НОВЫХ ДИУРЕТИКОВ СРЕДИ ГИДРОКСИ- И АЛКОКСИ-ЗАМЕЩЁННЫХ *N*-АРИЛ-7-ГИДРОКСИ-5-ОКСО-2,3-ДИГИДРО-1*H*,5*H*-ПИРИДО[3,2,1-*ij*]ХИНОЛИН-6-КАРБОКСАМИДОВ

Украинец И.В., Сидоренко Л.В., Голик Н.Ю., Черненко И.Н.

Кафедра фармацевтической химии, Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина.

Введение: В последнее время фармацевтическая индустрия испытывает серьёзный недостаток в принципиально новых лекарствах. Одной из причин создавшегося положения стал дефицит новых структур-лидеров, которые далее можно было бы успешно оптимизировать в терапевтически пригодные инновационные препараты.

Цель: Поиск новых высокоактивных диуретиков в ряду амидированных производных 7-гидрокси-5-оксо-2,3-дигидро-1*H*,5*H*-пиридо[3,2,1-*ij*]хинолин-6-карбоновой кислоты.

Материалы и методы: органический синтез, пиридо[3,2,1-*ij*]хинолины, спектроскопия ЯМР ¹H и ¹³C, масс-спектрометрия, рентгеноструктурный анализ (РСА), стандартная методика изучения диуретической активности новых соединений.

Результаты: Разработан препаративный способ получения и осуществлен целенаправленный синтез серии новых гидрокси- и алкоксизамещённых в анилидном фрагменте молекулы *N*-арил-7-гидрокси-5-оксо-2,3-дигидро-1*H*,5*H*-пиридо[3,2,1-*ij*]хинолин-6-карбоксамидов. Их структурное отличие от описанных нами ранее и проявивших высокий мочегонный эффект анилидов 6-гидрокси-4-оксо-2,4-дигидро-1*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-5-карбоновой кислоты состоит в наличии дополнительного метиленового звена в частично гидрированном азагетероцикле, аннелированном с хинолоновым ядром. Строение всех полученных веществ подтверждено элементным анализом, спектрами ЯМР ¹H и ¹³C, масс-спектрометрически, а на отдельных примерах – РСА. Их влияние на мочевыделительную функцию почек изучено на белых крысах в дозе 10 мг/кг перорально в сравнении с гидрохлортиазидом (40 мг/кг). По результатам проведенных экспериментов среди изученных нами соединений выявлены образцы, существенно превосходящие по уровню специфической активности гидрохлортиазид, причём в значительно более низкой дозе. Интересно, что при этом наблюдаются те же структурно-биологические закономерности, что и в случае пирроло[3,2,1-*ij*]хинолиновых аналогов, т.е. наиболее активным оказывается *пара*-метоксизамещённое производное.

Выводы: Для углубленных фармакологических испытаний в качестве нового перспективного диуретического средства рекомендован *N*-(4-метоксифенил)-7-гидрокси-5-оксо-2,3-дигидро-1*H*,5*H*-пиридо[3,2,1-*ij*]хинолин-6-карбоксамид.

4-МЕТИЛ-2,2-ДИОКСО-1*H*-2λ⁶,1-БЕНЗОТИАЗИН-3-КАРБОНОВАЯ КИСЛОТА КАК ОСНОВА ДЛЯ СОЗДАНИЯ НОВЫХ ВЫСОКО-ЭФФЕКТИВНЫХ НЕНАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ

Украинец И.В., Хамза А.Н., Петрушова Л.А., Алексеева Т.В.

Кафедра фармацевтической химии, Национальный фармацевтический университет,
Харьков, Украина.

Введение: Проблема борьбы с болью и болевыми синдромами настолько хорошо знакома практически каждому человеку, что необходимость поиска новых анальгетиков, отвечающих современным требованиям по эффективности и безопасности, даже не требует особого теоретического обоснования. Особый интерес в этом плане представляют 2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазины, привлечшие наше внимание тем, что хотя и являются изомерами хорошо зарекомендовавших себя в медицине оксикамов, но, в то же время, в силу синтетической малодоступности до сих пор совершенно не изучены ни с химической, ни с фармакологической сторон.

Цель: Синтез, изучение особенностей пространственного строения, физико-химических и биологических свойств 4-метил-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоновой кислоты.

Материалы и методы: органический синтез, гетероциклизация, 2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазины, спектроскопия ЯМР ¹H и ¹³C, дериватография, рентгеноструктурный анализ (РСА), общепринятые модели для изучения биологических свойств новых органических соединений.

Результаты: Изучено поведение метил-4-метил-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксилата в условиях щелочного гидролиза. Показано, что в качестве конечных продуктов этой реакции могут быть выделены как целевая 4-метил-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоновая кислота, так и ее натриевая соль. Увеличение продолжительности гидролиза до 10-12 часов сопровождается нежелательными побочными процессами, в частности, декарбонированием. Изучены спектральные характеристики полученных веществ, особенности их пространственного строения, а также термическая устойчивость. Анальгетическое и антиэкссудативное действие изучали на модели экспериментального воспалительного процесса, вызванного субплантарным введением каррагенина. При этом найдено, что целевая кислота в дозе 20 мг/кг внутрибрюшинно проявляет умеренное противовоспалительное и высокое анальгетическое действие. Повышение растворимости за счет солеобразования сопровождается усилением обоих биологических эффектов.

Выводы: Предложен простой в исполнении метод получения 4-метил-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоновой кислоты, представляющей интерес как основа для синтеза многочисленных производных по карбоксильной группе с потенциально анальгетическими свойствами.

АВТОРСЬКИЙ ПОКАЖЧИК

Алексеева Т.В.	171	Мідякова М.В.	101
Антагулова Л.О.	130	Моргулець О.Б.	93
Баула О.П.	6, 19, 34, 115,	Нестеркина М.В.	160
Бессарабов В.І.	6, 19, 25, 34, 70, 84, 101, 161, 162	Нищенко О.В.	93
Бовгіря І.М.	115	Оболоник А.В.	84
Бойко І.А.	160	Пальчевська Т.А.	46, 166
Бойко Ю.А.	160	Петрушова Л.А.	171
Бричка С.Я.	34	Плаван В.П.	61
Вахітова Л.М.	19, 25, 70, 160, 162,	Пономаренко С.В.	101
Вітряченко С.А.	146	Попова М.Е.	76
Гетьман Я.О.	120	Пучкан Л.О.	154
Голик Н.Ю.	170	Редько А.Н.	163
Горюшин І.А.	19	Ресницький І.В.	61
Гуреева С.М.	70	Салій О.О.	109, 115
Деркач Т.М.	46	Сидоренко Л.В.	170
Дикун А.М.	163	Стець Н.В.	46
Еберле Л.В.	168	Таран Н.А.	161, 162,
Есипенко В.С.	160	Тарасенко Г.В.	120, 130
Здерко Н.П.	19	Тернова О.М.	139, 146
Іщенко О.В.	61	Удовенко М.Б.	130
Карамаврова Т.В.	164	Українець І.В.	170, 171
Качалова Н.М.	19, 25, 70,	Фуклева Л.А.	154
Качалова О.А.	101, 162	Харитоненко Г.І.	109
Качан Р.В.	165	Хамза А.Н.	171
Кивенко Т.О.	165	Черненко І.Н.	170
Коберник А.О.	168	Чолій В.І.	6
Козачок Г.С.	166	Шандра А.А.	160
Кравченко І.А.	160, 168	Шинкарьова М.Ю.	19
Кравчук В.В.	70	Bessarabov V.I.	14
Кравцова О.О.	109	Vakhitova L.M.	14, 169
Кузьміна Г.І.	19, 25, 70, 84, 101,	Derypara V.S.	14
Куков'якін Є.В.	25	Patokin R. V.	169
Кулик В.Б.	84	Pashchenko I.O.	14
Куришко Г.Г.	34, 76	Popov A.F.	14
Кучинська Д.А.	61	Pridatko S.P.	169
Лебединець В.О.	164	Taran N.A.	169
Ляшок І.О.	61	Kuzmina G.I.	14
Магдич М.С.	139	Lisovyi V.M.	14
Мислик К.О.	84		