

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика

Міністерство охорони здоров'я України

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика

Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Хомич Олена Олексіївна

УДК: 615.014.24:615.451.2:547.459.5

ДИСЕРТАЦІЯ

**Розробка складу та технології лікарського засобу у формі сиропу з
глюкозаміну гідрохлоридом та левокарнітином**

15.00.01 – технологія ліків,

організація фармацевтичної справи та судова фармація

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело


_____ О. О. Хомич
(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник Давтян Лена Левонівна, доктор фармацевтичних наук,
професор

Київ – 2020

АНОТАЦІЯ

Хомич О. О. Розробка складу та технології лікарського засобу у формі сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом та левокарнітином. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук (доктора філософії) за спеціальністю Фармація, промислова фармація (спеціалізація 15.00.01 Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація). – Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ, 2020.

Дисертаційна робота присвячено теоретичному й експериментальному обґрунтуванню складу, розробці технології та дослідженню лікарського засобу (ЛЗ) у формі сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом та левокарнітином з протизапальною дією для профілактики та лікування запальних захворювань суглобів.

У результаті проведеного аналізу літературних джерел узагальнені дані щодо етіології, патогенезу сучасних підходів до лікування остеоартрозу.

Обґрунтовано методологію створення лікарського сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом та левокарнітином, в основі якої лежить організована послідовність дій щодо створення відповідної лікарської форми. Розроблена методологія забезпечує відповідність конкурентоспроможності запропонованого ЛЗ.

В результаті вивчення фармацевтичного ринку України на наявність ЛЗ у формі сиропу встановлено, що кількість імпортованих ЛЗ становить 55 %. Одночасно показано, що лікарські сиропи вітчизняного виробника (45 %) представлені з вузьким асортиментом активно-фармацевтичних інгредієнтів (АФІ).

Помісячний аналіз (2015 – 2017 рр) продажу в натуральному та грошовому еквівалентах показав зростання попиту на препарати

левокарнітину та глюкозаміну гідрохлориду для перорального прийому засвідчить відповідність сполучення вказаних АФІ у формі лікарського сиропу.

На теперішній час для виробництва лікарських сиропів широко використовують такі речовини, як цукрі (глюкоза, фруктоза, ксиліт, сахароза, патока), високомолекулярні сполуки (ВМС) – агар, желатин; коригенти смаку (кислота лимонна), пластифікатори (пропіленгліколь (ПГ), гліцерин, поліетиленгліколь-400 (ПЕГ-400)). При створенні лікарського сиропу проведено дослідження, що спрямовано на отримання лікарського сиропу з додаванням стабілізуючих агентів, зокрема кислоти лимонної та агару. При цьому основну увагу акцентовано на споживчі властивості продукту, зокрема фізико-механічні властивості (ефективна в'язкість) та смакові показники. З даною метою отримано модельні зразки, що містять різні співвідношення інверсного сиропу, кислоти лимонної та агару. З метою надання модельним зразкам пластичності до складу модельного зразку введено агар, що широко застосовується як у фармацевтичній, так й кондитерській промисловості.

Модуль 3 «Якість» (Настанова 42-3.1:2004 «Лікарські засоби. Настанова з якості. Фармацевтична розробка») вимагає підтвердження відсутності у ЛЗ взаємодії АФІ між собою та з допоміжними речовинами. Органолептичними методами та методами кількісного визначення встановлено відсутність фізико-хімічної взаємодії глюкозаміну гідрохлориду та левокарнітину між собою та допоміжними речовинами (сорбіт, ксиліт, фруктоза, кислота лимонна, гліцерин, агар, кислота сорбінова) як у вигляді сухих сумішей, так і у водному розчині в тому числі в момент виготовлення, так і протягом 3 та 7 діб зберігання при температурі 75°C.

Враховуючи, що технологічні параметри композиції обумовлені властивостями основи-носія, а також складом рецептури, на першому етапі досліджень вивчено залежність відносної густини сиропу, як показника фізико-механічних властивостей, від комбінацій речовин, що входять до складу основи.

З метою скорочення кількості експериментів та створення доказової бази застосовано математичне планування експерименту за допомогою пакету Statgraf. Встановлено, що оптимальним є три склади лікарського сиропу, що відповідають заданим показникам відносної густини: 1,294 – 1,300. Рецептури даних складів відрізняються між собою кількістю кислоти лимонної та ПГ. Вказані допоміжні речовини в наведених діапазонах не впливають на показник відносної густини, однак від них залежать органолептичні властивості лікарського сиропу. Тому наступним етапом досліджень стало вивчення впливу допоміжних речовин на органолептичні властивості сиропу. Для вибору оптимальної кількості допоміжних речовин виготовлено сиропи з різним вмістом коригентів. Корируючий потенціал зразків сиропу визначали за методикою А. І. Тенцової за п'ятибальною шкалою. Органолептичне оцінювання проведено методом «смакової карти» та формул смаку за методикою І. А. Єгорова.

За смаковими відчуттями групи дегустаторів встановлено, що оптимальним є зразок з вмістом гліцерину 5 %.

У подальшому вивчено вплив консерванта (кислота лимонна) та стабілізатора (кислота сорбінова) на органолептичні показники сиропу. Показано, що найвищий індекс смаку відмічається у сиропях з концентрацією кислоти лимонної 1 % та кислоти сорбінової 0,1 %. Крім того, кислота сорбінова у концентрації 0,1 % забезпечує мікробіологічну чистоту (метод *in vitro*) лікарського сиропу при зберіганні протягом 27 місяців.

Таким чином, на основі проведених комплексних досліджень нами обґрунтовано склад допоміжних речовин лікарського сиропу (у г): ксиліта 30,0; фруктози 40,0; агара 1,0; кислоти лимонної 1,0; гліцерина 5,0; кислоти сорбінової 1,0; води очищеної до 100,0.

Наступним етапом досліджень стало обґрунтування способу введення глюкозаміну гідрохлориду та левокарнітина до складу основи.

З урахуванням норм споживання, а також терапевтичних добових доз визначено оптимальні концентрації глюкозаміну гідрохлориду (6 г) і

левокарнітина (10 г) на 100 г сиропу. Враховуючи фізико-хімічні властивості глюкозаміну гідрохлорида та левокарнітина, було доцільним введення даних АФІ до складу лікарського сиропу у формі розчину у воді.

Одним з головних питань фармацевтичної розробки ЛЗ є визначення оптимального режиму промислового виробництва продукту з урахуванням температури та часу ведення технологічного процесу, параметрів роботи обладнання, черговістю введення діючих та допоміжних речовин. Для цього нами температурний режим плавлення (термогравіметричний аналіз) левокарнітину, глюкозаміну гідрохлориду та допоміжних речовин. У зв'язку з тим, що деструкція левокарнітина та втрата його маси починається при температурі 120°C з інтенсивним піноутворенням, технологічний процес доцільно проводити при температурному режиму 100-110 °C. Технологічний процес складається з наступних стадій: приготування основи сиропу; введення АФІ до основи сиропу; фільтрування; фасування сиропу в контейнери; етикетування контейнерів з сиропом; пакування контейнерів у пачки; пакування пачок у коробки.

Знання реологічних властивостей має важливе значення для проектування технологічних процесів при розробці лікарського засобу та його контролю якості. Враховуючи теорію реології, вивчена реологічну поведінку сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом та левокарнітином (за допомогою ротаційного вискозіметра «Rheolab QC» (фірми «Anton Paar», Австрія) з коаксиальними циліндрами CC27/S-SN29766).

В результаті вивчення структурно-механічних (реологічних) властивостей лікарського сиропу встановлено, що поступове збільшення швидкості зсуву до 200 с⁻¹ призводить до часткового розкладу системи, знижує структурну в'язкість з 7,72 Па·с до 6,46 Па·с. Протилежне зменшення швидкості зсуву призводить до повного відновлення структури сиропу – в'язкість відновлюється й перевищує початкову на 64, 5 %, (12,7 Па·с), що характеризує дану систему як систему реопексаційну. Результати дослідження дозволяють віднести сироп до систем з низьким ступенем текучості та

характеризує сироп як слабо структуровану дисперсну систему. Дана залежність характерна для систем з н'ютонівським типом течії.

Встановлено фізико-хімічні та фармако-технологічні властивості лікарського сиропу: опис, однорідність маси, рН (5-6), однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу (85-115 %), однорідність маси доз, що витягаються з багатодозових контейнерів, відносна густина (1,294-1,300), показник заломлення сиропу (1,4480-1,4490), відносна в'язкість (2,440-2,450).

При дослідженні стабільності лікарського сиропу встановлено, що фізико-хімічні показники сиропу істотно не змінюються впродовж 2-х років зберігання при температурному режиму $25 \pm 2^\circ\text{C}$, вологості $60 \pm 5\%$.

Методом *in vitro* визначено кінетичні параметри для лікарського сиропу: швидкість реакції вивільнення глюкозаміну гідрохлориду і левокарнітина, константа швидкості та період напіввивільнення. Встановлено, що вивільнення АФІ з ЛЗ підпорядковується рівнянню першого порядку; вивільнення глюкозаміну гідрохлориду і левокарнітина з сиропу зменшується з часом; швидкість процесу вивільнення зменшується при збільшенні періоду напіввивільнення.

Узагальнення результатів фармакологічних (токсикологічна характеристика, специфічна активність) та мікробіологічних (антимікробна активність, мікробіологічна чистота) досліджень лікарського сиропу дозволило встановити, що він є безпечним і за всіма мікробіологічними показниками відповідає вимогам Державної фармакопеї України (ДФУ) (розділ 5.1.4, категорія 3, А. "Готові лікарські засоби для орального застосування і ректального введення").

На підставі фармако-технологічних, фізико-хімічних, мікробіологічних і фармакологічних досліджень обґрунтовано склад і технологію лікарського сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом і левокарнітином. Розроблено технологічні інструкції, проекти технологічного регламенту та методики контролю якості (МКЯ), що апробовано в умовах аптек (Бориспільська

центральна аптека № 24; КП «Яготинська центральна районна аптека №20»; ТОВ Київська аптекарська мануфактура») та у промислових умовах ПрАТ «БХФЗ» (акти апробації від 14.03.18; 25.04.18; 19.09.18 та 15.05.19 відповідно).

Новизна досліджень захищена патентами України на винахід № 120839 та на корисну модель № 117416 «Лікарський засіб у формі сиропу для орального застосування широкого спектру дії».

Ключові слова: технологія, склад, фармацевтична розробка, лікарський сироп, глюкозаміну гідрохлорид, левокарнітин, остеоартроз.

SUMMARY

Khomych O. O. Development of composition and technology of medicines based on glucosamine hydrochloridi and levokarnitini in the form of syrup. – Qualification scientific work as a manuscripts.

Dissertation for the degree of Candidate of Pharmaceutical Sciences (Doctor of Philosophy) in the specialty Pharmacy, Industrial Pharmacy (specialization 15.00.01 Drug technology, Organization of Pharmaceutical business and Judicial Pharmacy). - Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2020.

The dissertation is devoted to the theoretical and experimental substantiation of the composition, the development of technology and research of the medicinal product in the form of glucosamine syrup with hydrochloride and levocarnitine with anti-inflammatory action for the prevention and treatment of inflammatory diseases of the joints.

As a result of the analysis of the literature sources, data on the etiology, pathogenesis of modern approaches to the treatment of osteoarthritis are generalized.

The methodology for the creation syrup of glucosamine hydrochloride and levocarnitine based on an organized sequence of actions to create the appropriate

dosage form is substantiated. The methodology developed ensures the competitiveness of the proposed drugs.

As a result of the study of the pharmaceutical market of Ukraine for the presence of drugs in the form of syrup, it is established that the number of imported drugs is 55%. At the same time, it is shown that domestic syrups (45%) are presented with a narrow range of active pharmaceutical ingredients.

The monthly analysis (2015 - 2017) of sales in cash and cash equivalents showed an increase in the demand for levocarnitine and glucosamine hydrochloride preparations for oral administration to confirm the suitability of the combination of these APIs in the form of medicinal syrup.

Currently, for the manufacture of syrups are widely used substances such as sugars (glucose, fructose, xylitol, sucrose, molasses), high molecular weight compounds - agar, gelatin; flavoring corients (citric acid), plasticizers (propylene glycol (PG), glycerol, polyethylene glycol 400 (PEG-400) .

When creating a medicinal syrup, a study was conducted to obtain a medicinal syrup with the addition of stabilizing agents, in particular citric acid and agar. This focuses on the consumer properties of the product, in particular the physico-mechanical properties (effective viscosity) and taste indicators. For this purpose, we obtained model samples containing different ratios of inverse syrup, citric acid and agar.. In order to model plasticity models of the model sample introduced agar, which is widely used in the pharmaceutical, confectionery and so the industry.

Module 3 "Quality" (Guideline 42-3.1: 2004 "Medicines - Quality Guidelines: Pharmaceutical Development") requires confirmation of the lack of interaction of AFI with each other and with the excipients in the drugs. Organoleptic and quantitative methods have established the absence of physicochemical interaction of glucosamine hydrochloride and levocarnitine with each other and excipients (sorbitol, xylitol, fructose, citric acid, glycerol, agar, sorbic acid) as a dry solution including at the time of manufacture and during 3 and 7 days of storage at a temperature of 75 ° C.

Considering that the technological parameters of the composition are due to the properties of the carrier base, as well as the composition of the formulation, in the first stage of research the dependence of the relative density of the syrup as an indicator of physical and mechanical properties on the combinations of substances included in the composition of the base.

In order to reduce the number of experiments and create an evidence base, mathematical planning of the experiment using Statgraf was applied. It was found that three syrup formulations corresponding to the given relative density parameters were found to be optimal: 1,294 - 1,300. The formulations of these formulations differ in the amount of citric acid and PG. These excipients in the above ranges do not affect the relative density index, but they depend on the organoleptic properties of the medicinal syrup.

Therefore, the next stage of research was to study the effect of excipients on the organoleptic properties of the syrup. Syrups with different content of correctors are made to choose the optimal amount of excipients. The correcting potential of the syrup samples was determined by the method of AI Tentsova on a five-point scale. Organoleptic evaluation was performed by the method of "taste card" and taste formulas according to the method of IA Egorov.

The taste sensations of the panel of tasters determined that the sample with a content of glycerol of 5% is optimal.

The effect of the preservative (citric acid) and the stabilizer (sorbic acid) on the organoleptic characteristics of the syrup was further studied. It is shown that the highest taste index is observed in syrups with a concentration of citric acid 1% and sorbic acid 0.1%. In addition, the sorbic acid at a concentration of 0.1% ensures the microbiological purity (in vitro method) of the medicinal syrup when stored for 27 months.

Thus, on the basis of complex researches we have proved the composition of excipients of medicinal syrup (in g): xylitol 30,0; fructose 40,0; agar 1,0; citric acid 1,0; glycerol 5,0; sorbic acid 1,0; water purified to 100,0.

The next stage of research was to substantiate the method of introducing glucosamine hydrochloride and levocarnitine into the base.

Considering the norms of consumption, as well as therapeutic daily doses, the optimal concentrations of glucosamine hydrochloride (6 g) and levocarnitine (10 g) per 100 g of syrup were determined. Based on the physical and chemical properties of glucosamine hydrochloride and levocarnitine, it is advisable for us to enter the AphI data into a drug syrup in the form of a solution in water.

One of the main issues of pharmaceutical drug development is to determine the optimal mode of industrial production of the product, taking into account the temperature and time of the technological process, the parameters of the equipment, the order of introduction of active and auxiliary substances. To do this, we melt temperature (thermogravimetric analysis) of levocarnitine, glucosamine hydrochloride and excipients.

Due to the fact that the destruction of levocarnitine and weight loss begins at a temperature of 120 °C with intense foaming, it is advisable to carry out the technological process at a temperature of 100-110 °C. The technological process consists of the following stages: preparation of the syrup base; introduction of AphI to the basis of syrup; filtering; packing of syrup into containers; labeling of containers with syrup; packing containers in bundles; packing bundles in boxes.

Knowledge of rheological properties is important for the design of technological processes in the development of a medicinal product and its quality control. Based on the theory of rheology, the rheological behavior of glucosamine syrup hydrochloride and levocarnitine (using a rotary viscometer "Rheolab QC" (Anton Paar, Austria) with coaxial cylinders CC27 / S-SN29766) was studied.

As a result of the study of the structural-mechanical (rheological) properties of the medicinal syrup, it was found that a gradual increase in the shear rate to 200 s⁻¹ results in a partial decomposition of the system, reducing the structural viscosity from 7.72 Pa · s to 6.46 Pa · s. The opposite decrease in the shear rate leads to a complete restoration of the syrup structure - the viscosity is restored and exceeds the initial one by 64.5%, (12.7 Pa · s), which characterizes this system as a system of

reopexation. The results of the study make it possible to attribute the syrup to systems with a low degree of fluidity and characterize the syrup as a poorly structured dispersed system. This dependency is characteristic of systems with Newtonian flow type.

The physicochemical and pharmaco-technological properties of the medicinal syrup have been established: description, homogeneity of the mass, pH (5-6), homogeneity of the content of the active substance in the unit of the dosed medicinal product (85-115%), homogeneity of the mass of doses extracted from multidose containers, relative density (1,294-1,300), refractive index of the syrup (1,4480-1,4490), relative viscosity (2,440-2,450).

In the study of the stability of medicinal syrup found that the physicochemical parameters of the syrup did not change significantly during 2 years of storage at a temperature of $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$, humidity $60 \pm 5\%$.

In vitro kinetic parameters for medicinal syrup were determined by the method of reaction: glucosamine hydrochloride and levocarnitine release rate, rate constant, and half-life. It is established that the release of AphI from drugs is subject to the first-order equation; the release of glucosamine hydrochloride and levocarnitine from the syrup decreases over time; the speed of the release process decreases as the half-life increases.

Generalization of the results of pharmacological (toxicological characteristics, specific activity) and microbiological (antimicrobial activity, microbiological purity) studies of the medicinal syrup allowed to establish that it is safe and in accordance with the requirements of the State Pharmacopoeia Ukraine (SFU) (Section 5.1.4, Category 3, A. " Ready-to-use medicines for oral use and rectal administration ").

On the basis of pharmaco-technological, physicochemical, microbiological and pharmacological researches the composition and technology of medicinal syrup with glucosamine hydrochloride and levocarnitine have been substantiated. Technological instructions, drafts of technological regulations and quality control methods (MCA) approved in pharmacies (Boryspil Central Pharmacy № 24; Public Utility Company «Yagotin Central District Pharmacy №20»; Limited Liability

Company Kyiv Pharmacy Manufactory ») and in industrial conditions Private Joint Stock Company “Borschagovsky Chemical Pharmaceutical Plant” (acts of approbation dated 14.03.18; 25.04.18; 19.09.18 and 15.05.19 respectively).

The novelty of research is protected by Ukrainian patents for invention No. 120839 and utility model No. 117416 "Medicinal product in the form of a syrup for oral administration of a wide spectrum of action".

Key words: technology, composition, pharmaceutical development, drug syrup, glucosamine hydrochloride, levocarnitine, osteoarthritis.

Список публікацій здобувача

Статті у наукових фахових виданнях

1. Давтян ЛЛ, Хомич ОО, Руденко ВВ, Шматенко ВВ, Оліфірова ТФ. Вивчення коригуючого потенціалу допоміжних речовин у складі сиропу. В: Вороненко ЮВ, редактор. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. Київ: НМАПО імені П.Л. Шупика; 2017;(Вип 28), с. 438-46. (Особистий внесок – проведення експерименту, обробка та узагальнення отриманих результатів, написання статті).
2. Давтян ЛЛ, Хомич ОО, Руденко ВВ, Шматенко ВВ, Оліфірова ТФ. Вивчення впливу допоміжних речовин на органолептичні властивості сиропу. Військ. медицина України. 2017;17(1):68-71. (Особистий внесок – проведення експерименту, обробка та узагальнення отриманих результатів, написання статті).
3. Хомич ОО, Дроздова АО, Давтян ЛЛ, Трохимчук ВВ. Фізико-хімічні властивості лікарського сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом та левокарнітином. Військ. медицина України. 2018;18(3):91-9. (Особистий внесок – вивчення фізико-хімічних властивостей сиропу, обробка та узагальнення отриманих результатів, написання статті).

Статті в іноземних виданнях

4. Давтян ЛЛ, Воронкина АС, Хомич Е.А. Маркетинговый анализ ассортимента лекарственных средств в форме сиропа на фармацевтическом рынке Украины.

Рецепт. 2017;20(6):647-56. (Особистий внесок – проведення маркетингових досліджень, обробка та узагальнення отриманих результатів, написання статті).

5. Davtian L, Khomich O, Voronkina A, Trokhymchuk V, Olifirova T. Study of compatibility of the ingredients at pharmaceutical development of medicine syrup. Asian J Pharm. 2018 Oct-Dec;12 (4):272-80. (Особистий внесок – проведення експерименту, обробка та узагальнення отриманих результатів, написання статті).

6. Davtian L, Voronkina A, Khomich O, Toziuk O, Voronkin D. Marketing analysis of levocarnitine and glucosamine preparations. Int J Green Pharm. 2018 Oct-Dec;12(4 Suppl):808-14. (Особистий внесок – проведення маркетингових досліджень, обробка та узагальнення отриманих результатів, написання статті).

7. Davtian LL, Khomich OO, Biryukova SV, Voids GV. Reasoning of concentrations preservative in the composition of medicinal syrup. East Eur Sci J. 2019;6(46):52-55. (Особистий внесок – проведення експерименту, обробка та узагальнення отриманих результатів, написання статті).

Патенти

8. Давтян ЛЛ, Хомич ОО, винахідники; Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, патентовласник. Лікарський засіб у формі сиропу для орального застосування широкого спектру дії. Патент України на корисну модель № 120839, 2017 Листоп 27. (Особистий внесок – проведення експерименту, обробка та узагальнення отриманих результатів, написання патенту).

9. Давтян ЛЛ, Хомич ОО, винахідники; Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, патентовласник. Лікарський засіб у формі сиропу для орального застосування широкого спектру дії. Патент України на винахід № 117416, 2018 Лип 25. (Особистий внесок – проведення експерименту, обробка та узагальнення отриманих результатів, написання статті).

Тези доповідей

10. Хомич ОО, Чубенко ОВ, Давтян ЛЛ. Стандартизація лікарського сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом та левокарнітином. В: Матеріали VI наук.-практ. конф. з міжнар. участю Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології; 2017 Жовт 13; Харків. Харків: Вид-во НФаУ; 2017(Вип 3), с. 320-323. (Особистий внесок – обробка та узагальнення отриманих результатів, написання статті).
11. Хомич ОО, Давтян ЛЛ. Обґрунтування складу основи лікарського сиропу на основі математичного планування експерименту. В: Котвіцька АА, Загайко АВ, Гладух ЄВ, Стрельников ЛС, Вишневська ЛІ, Половко НП, редактори. Матеріали VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології: зб. наук. пр.; 2018 Листоп 23; Харків: Вид-во НФаУ; 2018; (Вип 5), с. 398-402. (Особистий внесок – проведення експерименту, обробка та узагальнення отриманих результатів, написання статті).
12. Давтян ЛЛ, Хомич ОО. Теоретично-експериментальні основи створення сиропу. В: Матеріали VI наук.-практ. конф. з міжнар. участю; 2016 Листоп 10-11; Тернопіль. Тернопіль: ТДМУ; 2016, с. 102-4.
13. Хомич ОО, Чубенко ОВ. Визначення та виявлення глюкозаміну та l-карнітину у складі сиропу. В: Матеріали XIV Міжнар. наук. конф. студентів та молодих вчених Перший крок в науку – 2017; 2017 Квіт 26-28; Вінниця. Вінниця; 2017, с. 541.
14. Войтенко ГМ, Хомич ОО, Давтян ЛЛ, Воронкіна АС, Каханов ІВ. Визначення гострої токсичності ЛЗ у формі сиропу при одноразовому застосуванні. В: Матеріали XIV Міжнар. наук. конф. студентів та молодих вчених Перший крок в науку – 2017; 2017 Квіт 26-28; Вінниця. Вінниця; 2017, с. 439.
15. Хомич ОО. Методологічна основа розробки складу та технології лікарського засобу у формі сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом та левокарнітином. В: Матеріали II Міжнар. наук.-практ. конф. Перспективи

розвитку медицини та фармації 2018; 2018 Квіт 6; Київ, Карлові Вари. Київ; 2018, с. 324-9.

16. Хомич ОО, Давтян ЛЛ. Основні показники контролю якості лікарського сиропу. В: Матеріали II наук.-практ. Інтернет-конф. з міжнар. участю Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку; 2017 Квіт 27; Харків. Харків: НФаУ; 2018, с. 128.

17. Хомич ОО, Давтян ЛЛ. Вибір консерванту для лікарського сиропу. В: Тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф. Актуальні питання сучасної медицини і фармації (до 50-річчя заснування ЗДМУ). 2018 Квіт 18-25, 2018 Травн 30; Запоріжжя. Запоріжжя; 2018, с. 180.

18. Хомич ОО, Воронкіна АС, Давтян ЛЛ. Аналітичні дослідження ринку України щодо актуальності створення ЛЗ у формі сиропу. В: Посилкіна ОВ, Літвінова ОВ, Онищенко ЯГ, редактори. Матеріали VI міжнар. наук.-практ. конф. з міжнар. участю Актуальні проблеми розвитку галузевої економіки та логістики; 2018 Жовт 25-26; Харків. Харків: Вид-во НФаУ; 2018, с. 143-7.

ЗМІСТ

	Стор.
ЗМІСТ	16
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	18
ВСТУП	19
РОЗДІЛ 1 МЕДИКО-БІОЛОГІЧНІ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У ФОРМІ СИРОПУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ОСТЕОАРТРОЗУ	26
1.1 Сучасні погляди на остеоартроз як міждисциплінарну проблему	26
1.2 Бібліосемантичний аналіз літературних джерел щодо лікарських засобів для лікування остеоартрозу	34
1.3 Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських засобів у формі сиропів	41
Резюме	48
РОЗДІЛ 2 МЕТОДОЛОГІЯ, ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ..	49
2.1 Методологія досліджень	49
2.2 Об'єкти досліджень	53
2.3 Методи досліджень	56
2.4 Мікробіологічні дослідження	62
2.5 Методики контролю якості лікарського сиропу	73
Висновки до розділу 2	79
РОЗДІЛ 3 ДОСЛІДЖЕННЯ АСОРТИМЕНТУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У ФОРМІ СИРОПУ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ	81
3.1 Аналітичні дослідження ринку України щодо актуальності створення ЛЗ у формі сиропу	83
Висновки до розділу 3	104
РОЗДІЛ 4 РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКАРСЬКОГО СИРОПУ З ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИДОМ ТА ЛЕВОКАРНІТИНОМ	105

4.1	Вивчення сумісності АФІ та допоміжних речовин	106
4.2	Обґрунтування складу основи лікарського сиропу на основі математичного планування експерименту	115
4.3	Обґрунтування складу основи лікарського сиропу	130
4.4	Обґрунтування технології виготовлення лікарського сиропу	141
Висновки до розділу 4		149
РОЗДІЛ 5 ФІЗИКО-ХІМІЧНІ І БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІКАРСЬКОГО СИРОПУ З ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИДОМ ТА ЛЕВОКАРНІТИНОМ		
5.1	Дослідження реологічних властивостей лікарського сиропу	151
5.2	Фізико-хімічні та фармако-технологічні властивості лікарського сиропу	155
5.3	Дослідження стабільності лікарського сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом і левокарнітином	158
5.4	Визначення кінетичних параметрів методом <i>in vitro</i>	163
Висновки до розділу 5.....		167
РОЗДІЛ 6 БІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІКАРСЬКОГО СИРОПУ З ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИДОМ ТА ЛЕВОКАРНІТИНОМ		
6.1	Валідація методики випробування мікробіологічної чистоти лікарського сиропу.....	169
6.2	Обговорення фармакологічних досліджень розробленого лікарського сиропу	174
Висновки до розділу 6.....		182
ВИСНОВКИ.....		183
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....		186
ДОДАТКИ		207

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АФІ	Активно-фармацевтичні інгредієнти
ВЕРХ	Високоєфективна рідинна хроматографія
ВМП	Вироби медичного призначення
ВМС	Високомолекулярні сполуки
ГК	Глюкозамин
ГЛЗ	Готові ЛЗ
ДР	Допоміжні речовини
ЄС	Європейський союз
Кв	Індекс тиксотропного відновлення
Кр	Індекс розкладу
ЛЗ	Лікарський засіб
ЛП	Лікарський препарат
ЛФ	Лікарська форма
ЛРС	Лікарська рослина сировина
МНН	Міжнародні непатентовані назви
МС	Механічна стабільність
НПВП	нестероидные противовоспалительные препараты
ОА	Остеоартроз
ПГ	Пропиленгліколь
ПЕГ-400	Поліетиленгліколь-400
СДА	Сабуро-декстрозний агар
СКА	Соево-казеиновий агар
СКБ	Соево-казеїновий бульйон
ХС	Хондроитина сульфат
<i>B. subtilis</i>	<i>Bacillus subtilis</i>
<i>Ps. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>C. albicans</i>	<i>Candida albicans</i>
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>As. brasiliensis</i>	<i>Aspergillus brasiliensis</i>

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Остеоартроз (ОА) відноситься до клінічних синдромів болю в суглобах, який супроводжується різними ступенями функціонального обмеження і зниження якості життя. Це одна з основних причин болю та інвалідності в усьому світі. В Україні ОА є найпоширенішим захворюванням суглобів. За даними державної статистичної звітності у 2014 році поширеність ОА становила 3140 на 100 тисяч населення, захворюваність – 460 на 100 тисяч населення.

Згідно уніфікованому клінічному протоколу медичної допомоги та медичної реабілітації медикаментозне лікування ОА вимагає комбінації нефармакологічних і фармакологічних методів, індивідуалізованих з урахуванням потреб пацієнта. Немедикаментозне лікування ОА передбачає фізичні вправи, зниження маси тіла за умови ожиріння або надлишкової ваги тощо. Медикаментозне лікування ОА включає у тому числі й повільнодіючі симптоматичні препарати (глюкозамін, хондроїтин), які спрямовані на запобігання подальших дегенеративних змін і покращення метаболічних процесів у суглобовому хрящі. Необхідно відмітити, що нормалізації метаболічних процесів також сприяє прийом левокарнітину (L-карнітину), який зареєстрований у формі капсул, таблеток. Враховуючи фармакологічну дію левокарнітину (анаболічна, антигіпоксична, антитиреоїдна) актуальною є розробка вітчизняного лікарського засобу (ЛЗ) у формі сиропу з левокарнітином та глюкозаміну гідрохлоридом. Науково обґрунтований підхід до розробки складу і технології даної композиції дозволить розширити асортимент ЛЗ (код МКХ 10: M15-M19, M47) з високим рівнем біодоступності. Такий сироп можна буде виготовляти як в умовах аптек, а також й в умовах промислового виробництва.

Обґрунтування вибору допоміжних речовин, корекція смакових властивостей, особливості технологічного процесу лікарських сиропів, дослідження їх фармако-технологічних, біофармацевтичних

і мікробіологічних властивостей, до складу яких входять глюкозаміну гідрохлорид та левокарнітин, залишаються невирішеними питаннями сьогодення, що визначає актуальність дисертаційної роботи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана згідно плану науково-дослідних робіт НМАПО імені П. Л. Шупика МОЗ України і є фрагментом наукової роботи кафедри фармацевтичної технології та біофармації «Науково-практичне обґрунтування складу та технології лікувальних та лікувально-косметичних засобів» (№ державної реєстрації 0117U002461) та є самостійним науковим дослідженням (№ державної реєстрації 0117U006430). Тему дисертаційної роботи затверджено на засіданні вченої ради НМАПО імені П. Л. Шупика (протокол № 10 від 13 грудня 2017 року).

Мета і завдання дослідження. Метою дисертаційної роботи є розробка складу та раціональної технології лікарського сиропу з левокарнітином та глюкозаміну гідрохлоридом на основі комплексу фармако-технологічних, біофармацевтичних, фізико-хімічних і біологічних досліджень.

Виконання поставленої мети вимагало вирішення наступних задач:

- провести і узагальнити аналіз літературних джерел для з'ясування сучасних аспектів розробки ЛЗ у формі сиропу;
- методологічно обґрунтувати створення ЛЗ у формі сиропу з левокарнітином та глюкозаміну гідрохлоридом для застосування у ревматології;
- вивчити фармацевтичний ринок України на наявність ЛЗ у формі сиропу;
- провести комплекс фармако-технологічних, фізико-механічних, фізико-хімічних та біологічних досліджень з метою вибору та обґрунтування оптимального складу ЛЗ;
- вивчити вплив фармацевтичних факторів на біодоступність розробленого ЛЗ, встановити їх кінетичні параметри (in vitro);

➤ розробити технологію виробництва (виготовлення) ЛЗ у формі сиропу, визначити тип упаковки, умови і термін зберігання, стабільність фізико-хімічних показників ЛЗ;

➤ узагальнити результати фармакологічних та мікробіологічних досліджень щодо визначення специфічної активності та мікробіологічної чистоти запропонованого лікарського засобу ЛЗ.

Об'єкт дослідження – лікарський сироп з левокарнітином та глюкозаміну гідрохлоридом; допоміжні речовини: ксилит, сорбіт, фруктоза, агар, кислота сорбінова, кислота лимонна моногідрат, гліцерин, вода очищена. Фармацевтичний ринок України ЛЗ у формі сиропів.

Предмет дослідження – наукове обґрунтування розробки складу та технології ЛЗ у формі сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом та левокарнітином.

Методи дослідження. З метою вирішення поставлених у роботі задач використані наступні методи: бібліосемантичні (для узагальнення результатів аналізу літературних і власних експериментальних даних); органолептичні, фізико-механічні, фізико-хімічні, фармако-технологічні, мікробіологічні та фармакологічні (для обґрунтування складу та технології лікарського сиропу з левокарнітином та глюкозаміну гідрохлоридом); статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. На підставі комплексного вивчення фармако-технологічних, біофармацевтичних та фізико-хімічних властивостей ЛЗ вперше обґрунтовано теоретичні та експериментальні підходи щодо розробки оптимального складу та технології лікарського сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом та левокарнітином для лікування ОА.

Розроблений методологічний підхід реалізується в декількох етапах, що включає вибір АФІ та допоміжних речовин, розробку раціонального складу та технології запропонованого ЛЗ, дослідження ефективності та стабільності протягом терміну зберігання.

Вперше:

- доведена актуальність розробки лікарського сиропу з левокарнітином та глюкозаміну гідрохлоридом та обґрунтована доцільність їх застосування в ревматології;
- науково обґрунтована доцільність поєднання левокарнітина та глюкозаміну гідрохлорида у формі сиропу;
- виявлено взаємозв'язок між допоміжними речовинами, технологією, смаковими властивостями, стабільністю і фармакокінетичними характеристиками отриманого лікарського засобу;
- встановлено закономірності впливу технологічних, фізико-механічних та фізико-хімічних факторів на якість опрацьованого ЛЗ;
- розроблено промислову та аптечну технологію виробництва (виготовлення) лікарського сиропу з левокарнітином та глюкозаміну гідрохлоридом.
- вивчено оптимальні умови та терміни зберігання запропонованого ЛЗ, що забезпечує стабільність препарату протягом всього періоду зберігання.
- вивчено фармакокінетичні властивості (метод *in vitro*) опрацьованого ЛЗ.

Удосконалено:

- методологічні підходи до розробки орального ЛЗ у формі лікарського сиропу;
- принципи проведення комплексних фармако-технологічних, фізико-хімічних, фізико-механічних та біофармацевтичних досліджень.

Набули подальшого розвитку:

- вивчення реопексацію як реологічна характеристика лікарського сиропу;
- методики проведення фізико-механічних досліджень сиропу;
- методики проведення фармако-технологічних досліджень сиропу.

Наукова новизна одержаних результатів захищена патентами України на винахід № 120839 та на корисну модель № 117416 «Лікарський засіб у формі сиропу для орального застосування широкого спектру дії».

Практичне значення одержаних результатів. Експериментально підтверджено методологічні підходи щодо створення ЛЗ комплексної дії на основі глюкозаміну гідрохлорида та левокарнітина.

На підставі комплексних досліджень розроблено склад і технологію ЛЗ для практичної медицини, а саме: лікарський сироп для орального застосування з глюкозаміну гідрохлоридом та левокарнітином.

Розроблено проекти технологічного промислового регламенту та МКЯ на виробництво лікарського сиропу (від 15.05.2019 р.) та технологічні інструкції на виробництво (виготовлення) в умовах аптек (від 14.03.2018 р., 25.04.2018 р., 17.09.2018 р.).

Технологія виробництва лікарського сиропу випробувана в умовах промислового виробництва на ПрАТ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод» м. Київ (акт від 15.05.2019 р.). Технологія виготовлення лікарського сиропу опробована в аптечному закладі КП «Бориспільська центральна аптека № 24» (від 14.03.2018 р.); КП «Яготинська центральна районна аптека №20» (від 25.04.2018 р.), ТОВ Київська аптекарська мануфактура» (від 17.09.2018 р.).

Окремі фрагменти роботи впроваджено в навчально-методичний процес кафедр: організації і економіки фармації з технологією ліків Тернопільського державного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського (від 21.12.2018 р.); технології ліків Запорізького державного медичного університету (від 04.02.2019 р.); фармації Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (від 06.02.2019 р.); військової фармації Української військово-медичної академії (від 14.04.2019 р.); клінічної біохімії, судово-медичної токсикології та фармації Харківської медичної академії післядипломної освіти (від 20.04.2019 р.); організації та економіки фармації Одеського національного медичного університету (від 25.04.2019 р.); фармацевтичної технології і біофармації НМАПО імені П. Л. Шупика (від 25.05.2019 р.); промислової фармації НФаУ (від 25.05.2019 р.); фармації Івано-Франківського національного медичного університету (від 05.06.2019 р.).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. Спільно з науковим керівником обрана мета та задачі дослідження. Дисертантом особисто проведено інформаційний пошук, проаналізовано та узагальнено дані літературних джерел з питань створення лікарських сиропів; проведені експериментальні дослідження щодо вивчення фармако-технологічних, фізико-хімічних та структурно-механічних досліджень. Результати випробувань статистично оброблено, систематизовано та проаналізовано; розроблено проекти технологічного регламенту і МКЯ на лікарський сироп та технологічні інструкції для виготовлення в умовах виробництва та аптек; сформульовано основні положення та висновки, які захищаються.

Спільно з співавторами наукових праць проведено дослідження кількісного та якісного визначення, мікробіологічної чистоти, гострої токсичності опрацьованих ЛЗ. Дисертант висловлює глибоку подяку співавторам публікацій (Давтян Л. Л., Шматенко О. П., Руденко В. В., Дроздова А. О., Трохимчук В. В., Чубенко О. В., Оліфірова Т. Ф., Воронкина А. С., Бірюкова С. В., Войда Г. В.) за плідну спільну працю.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи викладені та обговорені на республіканських та міжнародних конференціях: Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів (Тернопіль, 2016); XIV Міжнародна наукова конференція студентів та молодих вчених "Перший крок в науку – 2017" (Вінниця, 2017); XV Міжнародна наукова конференція студентів та молодих вчених "Перший крок в науку—2018" (Вінниця, 2018); "Актуальні питання сучасної медицини і фармації" (Запоріжжя, 2018); II Міжнародна науково-практична конференція "Перспективи розвитку медицини та фармації 2018" (м. Київ, м. Карлові Вари, 2018); II Науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю "Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку" (Харків, 2018); VI міжнародна

науково-практична конференція з міжнародною участю "Актуальні проблеми розвитку галузевої економіки та логістики" (Харків, 2018).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 18 робіт, з них 7 статей (3 – у наукових фахових виданнях України, 2 – у наукометричних журналах бази даних Scopus квартал Q3, 1 – у міжнародному журналі Польщі, 1 – у міжнародному журналі Білорусії), 1 патент України на винахід, 1 патент України на корисну модель та 9 тез доповідей.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 254 сторінках друкарського тексту, з них обсяг основного тексту 144 сторінок; містить 48 таблиць, 31 рисунків, 27 додатків. Текст складається із вступу, шести розділів, висновків, списку використаних джерел. Бібліографія включає 209 джерел, із них кирилицею – 101, латиною – 108, власних публікацій за темою дисертації – 18.

РОЗДІЛ 1

МЕДИКО-БІОЛОГІЧНІ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У ФОРМІ СИРОПУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ОСТЕОАРТРОЗУ

1.1 Сучасні погляди на остеоартроз як міждисциплінарну проблему

Остеоартроз (ОА) – це хронічне прогресуюче незапальне захворювання суглобів, що характеризується дегенерацією суглобового хряща з подальшою зміною кісткових суглобових поверхонь, розвитком крайових остеофітів, деформацією суглоба, а також розвитком помірно вираженого синовііту [51]. Широко застосовується й інша назва захворювання – остеоартрит – через часте виявлення супутніх запальних ознак [112].

Остеоартроз – це не тільки актуальна медична, а й соціально значуща проблема через значну поширеність у популяції та неухильний прогресуючий перебіг захворювання [5]. ОА залучає до патологічного процесу в першу чергу «навантажувальні» суглоби, значно погіршуючи якість життя хворих. Також захворювання є серйозним соціально-економічним тягарем і однією з головних причин стійкої втрати працездатності [207]. Не зважаючи певні успіхи у лікуванні, у 60-65 % хворих на ОА знижується працездатність, а в 12,5 % випадків хвороба призводить до інвалідності. При цьому інвалідизація може розвинутиися вже протягом перших років хвороби [189].

Важливим є той факт, що кожен десятий житель планети має скарги на суглобові болі і порушення функції суглобів [171]. За даними демографічних досліджень, 70 % усіх форм ревматичної патології складає ОА [134], а його поширеність у різних регіонах світу складає від 5,4 до 29 % [144, 154, 201]. У 1994 р. фахівці Центру контролю та профілактики захворювань (США) прогнозували, що до 2020 року артрит матиме найбільше збільшення кількості нових пацієнтів, ніж будь-яке інше захворювання [190]. За даними J. Menon та P. Mishra (2018), зараз у США до 70 % населення старше 65 років має певні

радіологічні ознаки захворювання. Щорічно у США на кожні 100 пацієнтів відбувається 70 додаткових госпіталізацій та 363 додаткових амбулаторних візитів, пов'язаних з ОА. Загальна сума прямих витрат на ведення пацієнтів з ОА склала 41,7 млрд. доларів США (2011 р.) [163].

Реальна поширеність ОА в Україні не встановлена. Водночас, за оцінками обласних спеціалістів, в Україні виконано ендопротезувань кульшового та колінного суглобів: у 2005 р. – 2 500 та 350 операцій, у 2010 р. – 5500 та 850, у 2012 р. – 7 000 та 1 600 операцій, відповідно. При цьому, річна потреба в операціях на кульшовому суглобі досягає 40 000, що свідчить про стійку тенденцію до збільшення поширеності захворювання та його ускладнень [47].

Перші ознаки дистрофічних змін у суглобах зустрічаються вже у 30-річних людей. Ймовірність виявлення рентгенологічних проявів ОА збільшується з віком: серед осіб старше 50 років захворюваність на ОА становить 27 % і досягає 100 % – в осіб старше 75 років [155]. Фахівці підкреслюють, що у жінок захворюваність на ОА є вищою, а остеодefіцит спостерігається у 1,8 рази частіше, ніж у чоловіків. Співвідношення чоловіків і жінок становить 1:3, а при ОА кульшових суглобів – 1:7 [33]. У чоловіків захворювання частіше розвивається після 45 років, у жінок – після 55 років, але після 70 років рентгенологічні ознаки ОА зустрічаються практично у кожного. При цьому, наявність ОА у жінок зумовлює скорочення тривалості життя на 8-10 років [156]. За даними експертів EULAR (2003), ризик непрацездатності внаслідок ОА колінних суглобів дорівнює ризику, пов'язаному із захворюваннями серцево-судинної системи, і знаходиться на 4 місці серед головних причин непрацездатності у жінок і на 8 – у чоловіків [146].

ОА розглядається як мультифакторне захворювання. До ендогенних чинників ризику відносять вік, стать, дефекти розвитку, спадковість, супутні захворювання; до екзогенних – травми; професійну діяльність; спортивну

активність. Внесок цих чинників у формування, прояви і результат захворювання надзвичайно варіабельний [159].

Патогенез первинного ОА практично розшифрований. Вирішальне значення надається хронічному перевантаженню суглобів, включаючи їх мікро- і макротравматизацію, що призводить до розвитку дегенеративних процесів у хрящовій тканині, запалення у синовіальній оболонці та патологічним змінам у субхондральній кістці. Метаболізм у хрящовій тканині змінюється з переважанням катаболізму над анаболізмом. Облігатною ознакою ОА є дегенерація суглобового (гіалінового) хряща, в основі якої – недостатній синтез хондроцитами протеогліканів і фрагментація протеогліканових агрегатів [166, 198].

Синтез глікозаміногліканів, що разом з колагеновими волокнами забезпечують стійкість хряща до зовнішніх впливів, знижується, як і синтез колагену II типу. У той же час продукція колагену I, IX, XI типів підвищується, що призводить до розволокнення поверхні та підвищення проникності тканини для води з формуванням надлишкової гідратації [5]. Активація хондроцитів негативно впливає на синтез компонентів матриксу хряща та збільшує синтез прозапальних цитокінів, циклооксигенази 2 типу, оксиду азоту [204].

Результатом дегенеративних процесів, які відбуваються в хрящі при ОА, є його розм'якшення і розпушування, поява тріщин. Кісткові поверхні, позбавлені амортизації через деструкцію хряща, піддаються надмірному і нерівномірному механічному навантаженню. У субхондральній кістці з'являються зони динамічного перевантаження, які викликають перерозподіл і порушення мікроциркуляції, що сприяє розвитку субхондрального остеосклерозу, кистоподібної перебудови, зміни кривизни суглобових поверхонь і утворення крайових кістково-хрящових розростань – остеофітів, що призводить до розвитку больового синдрому [204].

Хоча ОА розглядається як дегенеративне захворювання, в його патогенезі важливу роль грає персистуюче запалення в тканинах суглоба,

зумовлене експресією прозапальних медіаторів. Запалення сприяє прогресуванню морфологічних змін, у тому числі структурних змін гіалінового хряща з його дегенерацією і зменшенням об'єму [111, 145].

Певну роль у патогенезі ОА грають супероксидні радикали, зменшення синтезу синовіоцитами гіалуронової кислоти, а також гіперпродукція простагландину E2, що разом з іншими чинниками сприяє запаленню в тканинах суглоба, стимулює активність остеобластів та індукує фібропластичну дегенерацію хряща [179].

Прозапальні цитокіни, що відповідають за синтез матриксних металопротеаз, які руйнують протеїнглікани та колаген II типу, збільшують функціональну активність клітин субхондральної кістки та підвищують остеокластичну резорбцію [6, 41, 110]. Серед медіаторів запалення, відповідальних за прогресування захворювання, ключове значення має інтерлейкін-1 β , який експресується в ураженому ОА хрящі та стимулює вироблення металопротеїнази [143].

Цитокінзалежне порушення метаболізму кісткової тканини з переважанням процесів резорбції над кісткоутворенням враховується при веденні даного контингенту хворих [41]. Відсутність амортизації за умов тиску на суглобову поверхню призводить до ущільнення кісток (субхондральний остеосклероз) із утворенням ділянок ішемії, склерозу, кіст та компенсаторним розростанням кісткової тканини, послаблює сухожильний апарат, що надалі призводить до нестабільності суглобу; прогресування ОА приймає незворотний характер [141].

Патологічні зміни при ОА відображають як ушкодження тканин суглоба, так і реакцію на це ушкодження. Хоча найбільш виражені зміни відбуваються в суглобовому хрящі, до патологічного процесу залучаються усі тканини суглоба і периартикулярні м'які тканини. Окрім дегенерації і зменшення об'єму гіалінового хряща, спостерігаються запалення синовіальної оболонки, а також кісткове ремоделювання з субхондральним склерозом, формуванням остеофітів і субхондральних кіст, фіброз суглобової капсули, дегенерація

менісків, периартикулярна м'язова атрофія. Крім того, до патологічного процесу залучаються зв'язки, ентезиси, нерви [132].

В Україні застосовується класифікація, що враховує патогенетичні та клінічні варіанти перебігу, рентгенологічні стадії та функціональну здатність хворого на ОА. Розрізняють наступні клінічні форми ОА: поліостеоартроз (вузликовий, безвузликовий); олігоостеоартроз; моноартроз; поєднаний з остеохондрозом хребта, спондилоартрозом. Переважна локалізація: міжфалангові суглоби; кульшові суглоби (коксартроз); колінні суглоби (гонартроз); інші суглоби [45].

Основними клінічними проявами ОА є біль, деформація і погана рухливість суглобів. Больовий синдром має різноманітний механізм виникнення і не є однорідним за характером [138]. «Механічний» тип болю зумовлений зниженням амортизаційної здатності хряща й кісткових підхрящових структур, виникає при денному фізичному навантаженні та стихає при нічному відпочинку; безперервні тупі нічні болі зумовлені венозним стазом у субхондральній спонгіозній частині кістки і підвищенням тиску, так звана, «венозна мігрень»; «стартові болі» зумовлені попаданням «суглобової миші» в завороти суглобової сумки, виникають після періодів спокою і проходять на тлі рухової активності; постійні болі обумовлені рефлекторним спазмом прилеглих м'язів, а також розвитком реактивного синовіту [8, 184, 193, 197]. Водночас, провідне значення в походженні болю належить запаленню, яке грає первинну роль у розвитку і прогресуванні ОА [138].

Сучасні умови обумовлюють нові вимоги до ведення пацієнтів, коли планування тактики визначається не лише традиційною послідовністю «діагноз – лікування», але і складним завданням вибору певної групи препаратів з арсеналу наявних патогенетичних засобів лікування, оскільки у більшості пацієнтів при обстеженні виявляється кілька різних захворювань. Саме тому контроль безпеки та ефективності лікарської терапії є одним з пріоритетних напрямів діяльності світової медичної спільноти [62, 151].

Встановлено значну поширеність супутньої патології у хворих на ОА: ожиріння, цукровий діабет (ЦД), флебіти, грижі діафрагми, кардіоваскулярні і шлунково-кишкові захворювання зустрічаються в 1,7-2 % рази частіше, ніж в осіб без ОА [90, 142]. У хворих до 50 років ОА проявляється олігоостеоартрозом, помірними проявами 2–3 супутніх розладів з добрими результатами лікування. У віці 51-60 років зростає системність ОА та супутньої патології: артеріальна гіпертензія (АГ), ішемічна хвороба серця (ІХС), серцева недостатність, окрім гастродуодено- та холецистопатій з'являються панкреатопатії та вторинні ентероколопатії, ожиріння, ЦД, гіпотиреоз), ускладнюються лікувальні комплекси, зростає частота побічних ефектів від ліків. У хворих віком >60 років зростає частота, вираженість супутніх захворювань, погіршується комплаєнс лікування та його результати. Число коморбідної патології у групі 51-60 років зростає до 4-6, >60 років – 6-9, особливо показники кардіоваскулярних гастроінтестинальних, метаболічних порушень, що потребує вдосконалення програм лікування ОА [10].

R. Caporali та співавт. (2005), проаналізувавши дані 29132 пацієнтів з ОА, виявили у 52 % з них наявність АГ, у 21 % – остеопороз, у 15 % – ЦД 2 типу, у 12 % – хронічну обструктивну хворобу легень, у 6 % – ІХС, у 5 % – наявність пептичної виразки [116]. Супутні захворювання частіше зустрічалися у пацієнтів похилого віку, погіршували функцію суглобів і знижували якість життя хворих на ОА. При цьому, супутні захворювання та їх лікування, як правило, не впливали на вибір лікарем тактики лікування ОА, за винятком лікування виразкової хвороби та призначення антикоагулянтної терапії, що пов'язано зі зменшенням призначення протизапальних нестероїдних препаратів (ПЗНП). У пацієнтів з виразковою хворобою і ОА, які отримували ПЗНП, переважало застосування коксибів та недостатнє призначення гастропротективних засобів [116]. При узагальненні результатів дослідження впливу на лікування ОА у хворих віком 50 років і старше з серцево-судинними захворюваннями, ЦД або ожирінням, L. Parkinson та співавт. (2017) підкреслюють, що існує очевидна потреба

у додаткових дослідженнях, оскільки майже кожен другий хворий з патологією внутрішніх органів має ОА. Тому основною проблемою фармакотерапії ОА, поза сумнівом, є раціональність і безпека [174].

У наш час отримано дані про взаємозв'язок ОА з метаболічними розладами, що асоціюється з більш тяжким ураженням хряща і рецидивуючим синовітом [118, 208]. Згідно зі спостереженнями О. П. Микитюк (2018), понад 80 % хворих на ОА мають надлишкову вагу (індекс маси тіла (ІМТ) 25.0-29.9 кг/м², з них 40 % страждають на ожиріння (ІМТ 30.0-39.9 кг/м²), і близько 10 % є надзвичайно тучними (ІМТ понад 40 кг/м²). При цьому, переважна більшість хворих на первинний ОА мають ознаки гіперліпідемії і супутні захворювання серцево-судинної системи (понад 75 %), порушення толерантності до глюкози (близько 20 %), тобто компоненти метаболічного синдрому [58]. К. Pavelka (2017) встановлено, що поширеність метаболічного синдрому (МС) у пацієнтів з ОА значно вища, ніж в осіб, що не мають ОА (59 і 23 %, відповідно) [175]. У хворих на ОА у поєднанні з МС встановлені значні порушення ліпідного обміну, збільшення активності оксидативного стресу, що сприяє деградації сполучнотканинних структур організму [106, 195].

Одним з головних компонентів МС є ожиріння. Відомо, що надмірна вага та ожиріння значно впливають на стан кістково-м'язової системи, сприяючи формуванню і посиленню наявної патології, включаючи ОА, запальні захворювання суглобів, болі в нижній частині спини, м'яких тканинах, що викликають зниження якості та працездатності пацієнтів [149]. М. Reijman та співавт. (2007) досліджували взаємозв'язок між ІМТ, кількістю уражених суглобів і прогресуванням ОА колінних і кульшових суглобів у великій популяційній когорті (3585 осіб у віці ≥ 55 років) впродовж 6,6 років. Надмірна маса тіла (ІМТ >25 кг/м²) асоціювалася з підвищеною частотою і прогресуванням ОА колінних, але не кульшових суглобів. При ІМТ $>27,5$ кг/м² також відмічена аналогічна тенденція. Таким чином, автори дійшли до висновку, що ІМТ пов'язаний з частотою та прогресуванням ОА колінних суглобів [181]. За результатами дослідження G. L. Michl та співавт.

(2016), у жінок з ІМТ більше 30 кг/м², але менше 35 кг/м² ризик розвитку ОА був в 4 рази вищим у порівнянні з жінками з ІМТ до 25 кг/м². Для чоловіків з такою ж надмірною масою тіла ризик збільшувався в 4,8 рази у порівнянні з чоловіками з нормальною вагою [164]. При обстеженні 298 хворих на ОА Л. Н. Денісов та В. А. Насонова (2010) розраховували ІМТ, вимірювали об'єм талії і стегон, а також вивчали взаємозв'язок цих показників з тяжкістю ОА. Встановлено, що ожиріння спостерігалось у 61,5 % жінок і 59 % чоловіків. У хворих з більш високим ІМТ спостерігалось достовірне збільшення поширеності серцево-судинних захворювань і ЦД. Отримані результати підтверджують важливу роль ожиріння як чинника ризику в розвитку ОА. Метаболічні порушення ліпідного обміну впливають на розвиток супутніх патологій і мають важливе значення в прогресуванні ОА, перш за все колінних суглобів [26]. А. W. Visser та співавт. (2015) продемонстрували також провідну і двояку роль ожиріння в розвитку ОА. При ОА колінних суглобів, ожиріння надає, у першу чергу, механічний вплив на суглоби, тоді як при ОА кульшових суглобів увага акцентується на хронічному уповільненому запаленні, пов'язаному з ожирінням [202].

Таким чином, останнім часом з'являється все більше даних, що дозволяють розглядати ОА як хронічне захворювання, що вражає усі тканини суглоба (суглобовий хрящ, субхондральні кістки, зв'язки, капсули суглоба, м'язи), у тому числі синовіальну оболонку з розвитком синовіту. Саме синовіт є головною причиною больового синдрому при ОА. Згідно сучасних уявлень, порушення балансу між репаративними і переважаючими катаболічними процесами призводить до розвитку ОА, який розглядається сьогодні як багатofакторне захворювання. У розвиток дегенерації суглобового хряща одночасно залучено кілька механізмів, серед яких виділяють два основні – надмірне фізичне навантаження і зниження резистентності хряща до звичайного навантаження, що спостерігається при багатьох супутніх станах (старіння, ендокринні і метаболічні порушення, інфекційно-запальні, аутоімунні, судинні, неврологічні захворювання тощо). Доведено, що ОА не

є лише захворюванням, пов'язаним з розладами морфофункціонального стану суглобів, це – порушення обміну речовин, коли розвиваються метаболічні розлади, сприяючі виникненню і прогресуванню системного патологічного процесу.

1.2 Бібліосемантичний аналіз літературних джерел щодо лікарських засобів для лікування остеоартрозу

Лікування ОА залишається сьогодні серйозною проблемою, незважаючи на значне розширення спектру лікарських засобів (ЛЗ), що рекомендовані для лікування ОА. Лікування ОА є комплексним (нефармакологічні, фармакологічні і хірургічні методи). Консервативний метод, як і раніше, залишається ведучим в лікуванні ОА, який має впливати на основні ланки патогенезу захворювання, сприяти зниженню вираженості больового синдрому, стримувати прогресування структурних змін в ураженому суглобі [177].

У теперішній час прийнята класифікація антиартрозних препаратів, що підрозділяє їх на 3 групи [186, 199]: 1) симптоматичні препарати швидкої дії; 2) симптоматичні препарати уповільненої дії (Symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis, SYSADOA); 3) препарати, що модифікують структуру хряща.

Для купірування болю на початкових стадіях ОА традиційно використовують анальгетики, зокрема парацетамол, а у разі його недостатньої ефективності та за відсутності явищ синовіту можливе призначення трамалу – синтетичного анальгетика центральної дії, який володіє високою анальгетичною активністю [128].

Знеболюючі препарати центральної дії опіоїдного ряду, що не викликають побічних ефектів, характерних для інших опіатів (пригнічення дихання і кровообігу, порушення моторики шлунково-кишкового тракту та ін.), застосовуються протягом короткого періоду для купірування

сильного болю за умови неефективності інших знеболюючих засобів або ПЗНП, а також за неможливості призначення оптимальних доз цих ЛЗ [105]. За даними D. E. DeMik та співавт. (2017) опіоїди використовують 17,0 % пацієнтів з будь-якою локалізацією ОА, серед них 13,4 % хворих на ОА кульшового суглоба і 15,9 % – з ОА колін [125]. Як з'ясовано J. Кноор та співавт (2017), знеболення анальгетиками застосовують 63 % пацієнтів з ОА колінних і/або кульшових суглобів, серед них ацетамінофен, ПЗНП та опіоїди – 50, 30 та 12 %, відповідно. Факторами, що впливають на вибір знеболюючого засобу, є більша тяжкість болю, більша тривалість симптомів, підвищена вираженість рентгенологічних ознак ОА, а також надмірна вага/ожиріння та психологічний стрес [148].

Симптоматичні засоби швидкої дії – ПЗНП – застосовують за наявності показань короткими курсами у невеликих дозах, оскільки тривале використання ПЗНП негативно впливає на перебіг ОА [109]. Так, M. Reijman та співавт. (The Rotterdam Study) у суб'єктів, які отримували диклофенак >180 днів, зареєстровано підвищений ризик прогресування ОА кульшового суглоба (у 2,4 рази) та у 3,2 – колінних, у порівнянні з пацієнтами, яким призначали короткочасні курси диклофенаку (протягом 1-30 днів). Отримані дані дозволили авторам припустити, що диклофенак може індукувати прискорене прогресування ОА кульшових та колінних суглобів [180].

Водночас, встановлено, що щоденно понад 30 млн. осіб приймають ПЗНП, з них 2/3 – без призначення і контролю лікаря. Тільки ПЗНП властивим є поєднання анальгезуючого, протизапального і жарознижувального ефектів, що забезпечує контроль практично всіх симптомів, характерних для ураження суглобів, тобто призначення ПЗНП патогенетично обґрунтовано. У зв'язку з цим, на думку провідних експертів, призначення ПЗНП є необхідним пацієнтам з ОА [68, 123, 178]. При виборі ПЗНП необхідно враховувати їх вплив на метаболізм суглобового хряща. Препарати ПЗНП залежно від впливу на метаболізм суглобового хряща умовно поділяють на хондротоксичні (ібупрофен, індометацин), хондронейтральні (мелоксикам, диклофенак)

і хондропротекторні (німесулід). Перевагу слід віддавати препаратам з хондропотекторним ефектом або хондронейтральним засобам [89, 100].

Вивчення патогенетичних механізмів ОА дозволило зробити висновок про необхідність включення у схему терапії разом з симптом-модифікуючими препаратами, що зменшують вираженість болю і запалення, препарати уповільненої дії (SYSADOA) – хондропротектори, що попереджають структурне руйнування хряща. До хондропротекторів сьогодні відносять препарати глюкозамін сульфату, хондроїтин сульфату, гіалуронової кислоти, діацереїну, що мають симптоматичний вплив і низьку токсичність, здатні модифікувати структуру хрящової тканини [36, 107].

У багатоцентрових рандомізованих клінічних дослідженнях доведена ефективність тільки певних хондропротекторів (хондроїтин сульфату і глюкозаміну), а їх застосування при ОА має високу ступінь доказовості [203, 209]. Особливістю цих препаратів є час настання ефекту, через 2-8 тижнів від початку лікування, і збереження ефекту впродовж 2-3 місяців після припинення лікування [139].

Найбільшу доказову базу має глюкозамін – моносахарид і природний компонент глюкозаміногліканів суглобового матриксу і синовіальної рідини. Глюкозамін специфічно впливає на остеоартритичний хрящ і стимулює синтез хондроцитами повноцінного екстрацелюлярного матриксу, передусім, найбільш важливих його складових – протеогліканів і гіалуронової кислоти. Глюкозамін знижує активність катаболічних ензимів у хрящі, включаючи матриксні металопротеїнази. Застосовуються дві солі глюкозаміну – сульфат і гідрохлорид [114, 185].

У систематичному огляді Т. Е. Towheed та співавт., в якому аналізувалися найбільш значимі дослідження ефективності і переносимості глюкозаміну, дана висока оцінка його симптоматичного впливу [196]. У той же час, у мета-аналізі Т. Ogata та співавт. (2018) проаналізовано 18 статей (2003-2016 рр.), де для дослідження ефективності глюкозаміну використовували візуальну аналогову шкалу болю (VAS) та індекс ОА –

WOMAC. Автори виявили сприятливий вплив глюкозаміну на показники болю за VAS. Водночас, вплив на функцію коліна за WOMAC був невеликим і незначним. При цьому, за нещодавно запропонованою шкалою ОА для колін (JKOM), що широко використовується в Японії, глюкозамін перевершував дію плацебо, полегшуючи симптоми ОА колін. З огляду на це, автори зробили висновок, що глюкозамін може послабити біль у коліні при ОА. Подальші дослідження необхідні для оцінки впливу глюкозаміну на функцію коліна та збереження суглобів, а також для оцінки комбінованого ефекту з іншими засобами, такими як хондроїтин [172]. Аналогічні дані отримано у мета-аналізі S. Harrison-Muñoz та співавт. (2017), які на основі аналізу результатів 11 систематичних оглядів, а також 35 рандомізованих досліджень, стверджують, що фактична корисність глюкозаміну не встановлена. Автори дійшли до висновку, що незрозуміло, чи зменшує глюкозамін біль або підвищує функціональність при ОА [137]. Слід також відмітити, що терапевтична активність глюкозаміну встановлена тільки у хворих з гонартрозом, але не коксартрозом [183].

У численних експериментальних дослідженнях та в клініці доведена терапевтична активність хондроїтин сульфату при лікуванні ОА [113, 157, 191]. Згідно рекомендаціям EULAR (European League Against Rheumatism) цей симптом-модифікуючий препарат уповільненої дії при ОА колінного суглоба має не лише симптоматичний ефект, але і здатний модифікувати структуру хряща [146]. Хондроїтин сульфат є високомолекулярним полісахаридом і сульфатованим протеогліканом, що відноситься до природних компонентів міжклітинної речовини гіалінового хряща, разом з гіалуроновою кислотою і глюкозамін сульфатом. При пероральному прийомі біодоступність хондроїтин сульфату складає 13 %, в той час як при зовнішньому застосуванні – досягає 20-40 %. Максимальна концентрація хондроїтин сульфату в крові досягається через 3-4 години після прийому, а в синовіальній рідині – через 4-5 годин. Препарат володіє високою тропністю до хряща. Лікувальна дія хондроїтин сульфату розвивається через 3-5 тижнів після початку прийому.

Особливістю хондроїтин сульфату є його післядія – лікувальний ефект препарату триває ще протягом 2-3 місяців після його відміни. Хондроїтин сульфат практично не взаємодіє з іншими ЛЗ [108, 115].

За результатами мета-аналізу [131] ефективності лікувальних стратегій при ОА колінних суглобів (13 рандомізованих клінічних досліджень), обраних у базах PubMed, EMBASE та Cochrane Central Register of Controlled Trials), В. Gallagher та співавт. (2015) встановлено, що лікування хондроїтин сульфатом сприяло значному зниженню втрати хрящової тканини порівняно з плацебо (у 3 з 4 досліджень). Два з трьох досліджень, ідентифікованих для глюкозаміну, також продемонстрували значні структурні ефекти препарату відносно плацебо. Внутрішньартикулярне введення гіалуронової кислоти порівняно з плацебо ефективно знижувало швидкість втрати хрящової тканини лише у 1 з 3 досліджень. З 6 досліджень впливу НПЗП, вітамінів Е та D, у жодному з них не показано будь-якого структурного ефекту порівняно з плацебо. За висновками авторів, глюкозамін і хондроїтин сульфат не лише активно впливають на основні клінічні прояви ОА (пригнічують біль і нормалізують функцію уражених суглобів), але і уповільнюють темпи прогресування ОА, нормалізують або стабілізують структурні зміни в гіаліновому хрящі, попереджають зміни в неураженому суглобі. Ін'єкції гіалуронової кислоти показали різну ефективність, тоді як НПЗП та вітаміни Е та D не вплинули на прогресування ОА [131]. В. F. Leeb та співавт. [152] провели мета-аналіз 7 контрольованих клінічних досліджень, в яких брали участь 703 хворих з ураженням великих суглобів (колінних і кульшових), з них 372 призначали хондроїтин сульфат і 331 – плацебо. Тривалість терапії коливалась 3-12 місяців, а доза препарату – від 800 до 2000 мг/добу. Ефективність хондроїтин сульфату виявилася достовірно вищою, ніж плацебо, за такими показниками, як біль за VAS, індекс Лекена і глобальна оцінка результатів лікування пацієнтом. В огляді аналізували й переносимість препарату, яка виявилася порівненою з плацебо. Небажані явища включали біль в животі (5,2 % хворих), діарею (2,0 %), закреп (0,6 %), шкірні симптоми

(1,5 %), набряки повік, набряки нижніх кінцівок, алопецію і екстрасистолію – по 0,3 % хворих [152]. В. В. Бадокін (2011) підкреслює, що позитивною властивістю хондроїтин сульфату є його низька токсичність навіть при тривалому застосуванні [7].

Для оцінки результатів досліджень ефективності глюкозаміну і хондроїтин сульфату була застосована шкала ефектів: 0,2 – слабкий; 0,5 – помірний і 0,8 – сильний [165]. За узагальненими даними, ефективність глюкозаміну складала 0,44, хондроїтин сульфату – 0,78. Частота побічних ефектів при прийомі глюкозаміну і хондроїтин сульфату практично не відрізнялась від частоти побічних ефектів при прийомі плацебо [136, 139].

Зважаючи, що хондроїтин сульфат і глюкозамін надають різноманітний фармакологічний вплив на метаболізм хряща, з'явилися дослідження по поєднаному застосуванню цих препаратів при ОА [117]. М. Fransen та співавт. (2015) проведено подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване клінічне дослідження з 2-річним періодом спостереження, що включало 605 пацієнтів у віці 45-75 років з ОА колінних суглобів. Показано, що комбінація хондроїтину сульфата і глюкозаміну гідрохлорида виявилася ефективнішою відносно зменшення болів у хворих на ОА з вираженими больовим синдромом у колінних суглобах, у порівнянні з плацебо. При цьому, якщо призначення комбінації глюкозамін-хондроїтин призвело до статистично достовірного зниження симптомів захворювання через 2 роки, то монотерапія не продемонструвала значної симптоматичної переваги над плацебо [129]. За результатами аналізу Г. М. Заріцької та співавт. (2012), доведена також фармакоекономічна доцільність застосування схеми фармакотерапії ОА з використанням комбінованих препаратів хондроїтин сульфату та глюкозаміну, у порівнянні зі схемами, що містять монопрепарати хондропротекторної дії [38].

З обережністю призначають глюкозамін хворим з ЦД (є дані про підвищення під його впливом резистентності до інсуліну) [158]. У деяких пацієнтів при прийомі хондроїтину сульфата і глюкозаміну спостерігаються

нудота, блювота, шлунково-кишкові розлади, алергічні реакції. При внутрішньом'язовому введенні хондроїтин сульфату можливі геморагії в місці ін'єкції. Хондроїтин сульфат протипоказаний при схильності до кровоточивості і тромбофлебіті, а глюкозамін – при фенілкетонурії [170].

З метою пригнічення активності катаболічних цитокінів та запобігання деструкції хряща призначають інгібітори інтерлейкіну-1, а також гіалуронову кислоту, препарати, що поліпшують мікроциркуляцію [140, 150]. Похідні гіалуронової кислоти застосовують для внутрішньосуглобового введення, вони зменшують болі в суглобах і покращують їх функціональну активність, ефект триває протягом 3-12 місяців. Внутрішньосуглобове введення гіалуронової кислоти особливо корисно хворим, що мають протипоказання для прийому ПЗНП, або при недостатній їх ефективності [153, 176, 205]. До перспективних напрямів лікування ОА відносять застосування хімічно-модифікованих тетрацикліну і пептидних інгібіторів металопротеїнази, антагоністів рецепторів інтерлейкіну-1 (діацереїн) і TNF, інсуліноподібного фактору росту (IGF-1 – потужний стимулятор росту хряща), а також аутологічну трансплантацію хряща на ранній стадії захворювання [187].

При наявності періартриту застосовуються локальні методи терапії: інфільтрація хворобливих м'яких тканин кортикостероїдами (суспензія гідрокортизону) у поєднанні з новокаїном; аплікація протизапальних мазей (2-3 рази на день); фонофорез гідрокортизону та інші фізіотерапевтичні методи [173].

Таким чином, медикаментозна терапія ОА передбачає, у першу чергу, купірування больового синдрому і нормалізацію функцій уражених суглобів, а, по-друге, уповільнення темпів прогресування захворювання, нормалізацію або стабілізацію структурних змін в гіаліновому хрящі, забезпечення профілактики змін в неураженому суглобі. Найчастіше для купірування больового синдрому при ОА використовують ПЗНП. Досліджується клінічна ефективність і безпечність хондропротекторів у лікуванні деструктивних уражень кістково-м'язової системи людини. За даними міжнародних

досліджень, препарати глюкозаміну і хондроїтину мають найвищий рівень доказовості їх клінічної ефективності та рекомендацій до застосування у лікуванні ОА. Для досягнення структурно-модифікуючого ефекту хворі на ОА повинні приймати хондропротектори протягом тривалого періоду. Існуючі докази структурно-модифікуючого впливу хондроїтину сульфата і глюкозаміну стали передумовою для створення комбінованих ЛЗ.

1.3 Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських засобів у формі сиропів

Згідно фармакопейних вимог основними критеріями якості сиропів є: зовнішній вигляд (колір, запах), щільність, рН, показник заломлення, якісне та кількісне визначення основних біологічно активних речовин, мікробіологічна чистота, визначення терміну придатності продукту, у тому числі, у відкритому виді [37].

Як відомо, фармацевтична розробка лікарської форми передбачає комплексний підхід – вирішення питань стабільності, біодоступності, створення зручних умов прийому, у тому числі прийнятних органолептичних ознак, і, у той же час, залишатися безпечними. Сприятливі органолептичні показники підвищують ефективність терапії, особливо дітей і геріатричних хворих. У деяких випадках запах і смак препарату є настільки неприємними, що викликають непереносимість у хворих, перешкоджають лікуванню. Тому при виготовленні лікарських препаратів застосовують коригенти, що забезпечують зручність та ефективність лікування [2]. Найбільшу проблему коригування представляє в рідких пероральних лікарських формах, в яких одночасно з вирішенням питання забезпечення оптимальних органолептичних ознак, існує необхідність вивчення впливу коригентів на біологічну активність і стабільність лікарської форми у цілому. Задовільними вважаються органолептичні властивості ЛЗ, що забезпечують

швидкість і повноту їх проявів; короткий час післясмаку і відсутність небажаних відчуттів [49].

Додавання коригентів смаку це використання допоміжних речовин, які поєднуються за смаком з лікарським препаратом [161]. Додавання коригенту не повинне зменшувати терапевтичну цінність ЛЗ, тобто не впливати на всмоктування, біодоступність і стабільність. Коригенти не повинні взаємодіяти з компонентами ЛЗ, мають бути нетоксичними і без домішок, стабільними у певній області рН, стійкими до світла і температури від 10 до 110°C; стійкими до відновлення і окислення. Коригенти повинні добре змішуватися з іншими компонентами і бути стандартизованими [95].

Серед коригентів виділяють підсолоджувачі (сахароза, декстроза, гліцерол, сорбіт, мальтитний сироп, цукровий сироп інвертний, екстракт солодки, аспартам, натрію сахаринат); ароматизатори (ефірні олії; ароматизатори ванільний, вишневий, есенції: апельсинова, мандаринова, вишнева, ментол, ванілін); барвники (барвник пунцовий 4R (E124), кислотний червоний 2С, кармуазин E122, барвник жовтий № 6 E110, жовто-оранжевий S). До стабілізаторів відносяться стабілізатори хімічної стабільності (лимонна кислота, аскорбінова кислота, молочна кислота); колоїдної стабільності (агар, трагакантова камідь, ксантанова камідь, натрію альгінат); консерванти (натрію бензоат, бензойна кислота, ніпагін, ніпазол); солюбілізатори, емульгатори (полісорбат 80, поліетиленгліколь, пропіленгліколь, спирт етиловий) [13, 44].

Висока концентрація цукру, що досягає 64 %, надає сиропам значної в'язкості. При такій концентрації сиропи є практично насиченими розчинами, високий осмотичний тиск яких повністю запобігає росту і розвитку мікроорганізмів. Внаслідок цього цукровим сиропам не властиве мікробне псування, вони добре зберігаються [96]. У той же час, додавання до складу сиропів, наприклад, фітопрепаратів призводить до зниження концентрації цукрів і зменшення їх антимікробної активності, що вимагає забезпечення мікробіологічної чистоти. Як консервант використовують калію сорбат, ніпагін, ніпазол, бензойну кислоту, натрію бензоат, спирт етиловий

і комбінацію консервантів (ніпагін-ніпазол, ніпазол-натрію бензоат) [135]. Встановлено, що консервуючі властивості у натрію бензоату в концентрації 0,5 % більше виражені (порівняно з ніпагіном 0,1 %, 0,2 %; калію сорбатом 0,1 %). Крім того, натрію бензоат краще розчиняється у водному середовищі, що є однією з необхідних умов технології даної лікарської форми [9].

Значний вміст цукру в сиропі обмежує його застосування у пацієнтів, хворих на ЦД, ожиріння. Одним з недоліків сиропів як лікарської форми є присутність головного компонента традиційних сиропів – сахарози, що виконує допоміжну функцію коригування смаку і роль формоутворювача. Проте, маючи низький потенціал солодкості, сахароза вводиться до лікарських засобів у великих концентраціях [194]. При надходженні у ШКТ сахароза розщеплюється на глюкозу та фруктозу і всмоктується як моносахарид. У випадках, коли не відбувається розщеплювання, сахароза може діяти як сольове проносне (осмотичний ефект). Крім того, надмірна кількість сахарози в кишечнику є поживним середовищем для мікробної флори, що викликає бродіння [60]. Перевагою фруктози перед традиційним підсолоджувачем – сахарозою є, по-перше, підвищений індекс солодкості 1,7 (у сахарози 1,0), а по-друге, у нешкідливості для організму людини, що дозволяє використати її в рецептурі ЛЗ [192].

М. El-Khawas та N. A. Boraie (2000) підкреслюють, що іноді цукор знижує стабільність лікарських речовин. Дослідження стабільності розчину тіаміну гідрохлориду показало, що він не стійкий у розчині сахарози. Для підвищення стабільності тіаміну гідрохлориду в сиропах рекомендовано додавати 30 % сорбіту [126]. Водночас, В. В. Головкіним (2006) обґрунтовано склад і технологію лікарського сиропу, який містить витяжку грени тутового шовкопряду. Коригувальна композиція сахарози і меду у поєднанні з лимонною та сорбіновою кислотами забезпечувала стабільність і високі смакові якості сиропу [14].

Сиропи, виготовлені на основі сорбіту, більш стабільні, економічно вигідні та спроможні пролонгувати терапевтичну дію активних

фармацевтичних інгредієнтів. Сорбіт у певних терапевтичних дозуваннях має жовчогінні, послаблюючі і діуретичні властивості, що обмежує його концентрацію в сиропах до 50 %. Коефіцієнт солодкості – 0,6. Оскільки сорбіт не є вуглеводом, його можна використовувати для хворих на ЦД і при лікуванні ожиріння [40].

Важливим показником є точність дозування сиропу, що залежить від в'язкості розчину. Стабілізатори та регулятори в'язкості у складі сиропів – це макрогол, ксантанова камедь, ефіри целюлози, пектин. Певну в'язкість сиропів забезпечують також концентровані розчини підсолоджувачів – сахарози, фруктози, мальтози. Як стабілізатори рН і окислювально-відновного потенціалу в сиропах використовують лимонну, аскорбінову, хлористоводневу кислоти. Лимонна і аскорбінова кислота одночасно можуть бути коригентами смаку [93, 192].

Розчини сорбіту навіть в концентрації 50 % не забезпечують функціональної в'язкості. З підвищенням концентрації посилюється неприємний металевий смак сорбіту і побічні ефекти. Тому в якості основоутворюючих речовин використовують не лише сорбіт, але і суміші сорбіту з сахарозою 1:1 і сорбіту з фруктозою 1:1, де сахароза і фруктоза є коригентами смаку. В якості загусників використовують метилцелюлозу і гідроксиетилцелюлозу. Встановлено, що оптимальною в'язкістю володіють склади з вмістом 40 % сорбіту, сорбіту і сахарози 1:1, сорбіту і фруктози 1:1 з додаванням 0,5 г гідроксиетилцелюлози як загусника, що забезпечує зручність і підвищує точність дозування сиропу [57].

При виборі допоміжних речовин для сиропів важливим є мінімізація властивих сиропам недоліків – нестійкості при зберіганні і використанні після розкриття упаковки. Нестабільність сиропів фізико-хімічної природи проявляється у випаданні осаду при зберіганні і може призводити до зміни рівномірності дозування. Біологічна нестабільність пов'язана з тенденцією до підвищення мікробної контамінації при використанні сиропу і обумовлена тим, що підсолоджувачі можуть бути хорошим середовищем для розмноження

мікроорганізмів [35]. Зберігають сиропи в наповненій доверху і добре закупореній скляній тарі, що забезпечує стабільність протягом зазначеного терміну придатності у прохолодному і, якщо необхідно, у захищеному від світла місці [31].

Сиропи як лікарська форма. Європейською фармакопеєю сиропи визначаються як рідинні препарати з солодким смаком і високою в'язкістю [168]. Згідно Державної фармакопеї України, сиропи – це густі прозорі рідини, що містять одну або більше діючих речовин, розчинених у концентрованих водних розчинах сахарози або інших цукрів. При необхідності до сиропів додають антимікробні консерванти, антиоксиданти, стабілізатори, ароматизатори, смакові добавки та інші допоміжні речовини [31].

Лікарські сиропи, що представляють собою розчини лікарських і допоміжних речовин, з біофармацевтичної точки зору є найбільш фізіологічними і ефективними лікарськими формами, при цьому лікарські речовини, будучи розчиненими в них, швидше всмоктуються [77].

Застосування сиропів у деяких випадках дозволяє збільшити максимальну концентрацію діючої речовини і зменшити час досягнення ефекту [78]. Наприклад, максимальна концентрація в крові після прийому парацетамолу у виді сиропу на 10 % вище, ніж після прийому таблеток, а середній час досягнення максимальної концентрації на 46 % менше [206]. Водночас, така закономірність простежується не завжди.

За даними Т. Д. Синєвої (2008) 30,3 % сиропів – це секретолітики, 13,8 % – Н1-антигістамінні, 6,2 % – протикашльові, 5,5 % – вітамінні та вітаміноподібні, по 4,1 % – послаблюючі, стимулюючі гемопоез, 3,4 % загальнотонізуючі і адаптогенні, 2,7 % – вміщуючи макро- і мікроелементи ЛЗ. Зареєстровані також гомеопатичні сиропи [71]. Ю. А. Шеряковою та О. М. Хішовою (2014) проведений аналіз зареєстрованих у Республіці Білорусь ЛЗ у вигляді сиропів. З 5484 ЛЗ у виді сиропів зареєстровано 55 ЛЗ або 1,0 %. Встановлено, що сиропи як лікарська форма представлені 21 фармакологічною групою згідно з кодом Anatomical Therapeutic Chemical

(АТС). З них 19 містять тільки інгредієнти з лікарської рослинної сировини (екстракти, настоянки), 14 – тільки фармацевтичні субстанції органічного і неорганічного походження, 23 – інгредієнти з лікарської рослинної сировини і фармацевтичні субстанції. За висновками авторів, сиропи можуть широко використовуватися для розширення асортименту готових ЛЗ [97].

Одним з різновидів лікарських сиропів є сиропи з фітопрепаратами і природними речовинами. Аналіз світового фармацевтичного ринку фітозасобів свідчить, що тверді лікарські форми (таблетки і капсули) переважають (~14 %) над рідкими формами (~4,5 %), сиропи займають лише від 1,47 % до 2,87 % [169]. Лікарські сиропи з фітопрепаратами отримують шляхом додавання лікарських речовин (настойки, екстракти) до цукрового сиропу. Лікарські сиропи з фітопрепаратами представлені наступними групами: відхаркувальні, як монокомпонентні (сиропи алтея, солодки), так і комплексні; жовчогінні; адаптогенні, загальнотонізуючі (сироп алое з залізом); діуретичні; проносні (жостір сироп), седативні [43]. При цьому, відхаркувальні засоби – найбільша група фітосиропів [160].

Розроблено фітосиропи з екстрактом родіоли рожевої і лимонника китайського. Авторами отримані сиропи є додатковим джерелом біологічно активних речовин і застосовуються для профілактики респіраторних і вірусних інфекцій, а також у випадку порушення обміну речовин і послаблення функціонального стану імунної системи. Оскільки не рекомендується використовувати в адаптогенних сиропах родіолу рожеву і лимонник як монокомпоненти, розробниками включені додаткові компоненти, що потенціюють адаптогенний ефект сиропу. Для цієї мети були обрані чашolistки гібіскуса Сабдариффа (відомі у харчовій промисловості як чай каркаде), що також мають коригуючі властивості смаку, кольору і запаху [72]. З літературних даних відомо, що спиртовий екстракт гібіскуса володіє гіполіпідемічним, антигіпоксантичним, гіпотензивним ефектом [104, 119, 188].

На моделі гострого токсичного гепатиту показаний гепатозахисний вплив сиропів з рослинної сировини і продуктів переробки морських

водоростей. Встановлено, що вони захищають гепатоцити при токсичному гепатиті і некрозі печінки, перешкоджають зниженню маси тіла у щурів з гострим токсичним гепатитом, нормалізують відносну масу печінки і активність трансаміназ в сироватці крові, покращують гістологічну будову печінки [88].

Для лікування хворих з посттравматичними захворюваннями нервових корінців і сплетень використовують 46 найменувань лікарських препаратів, у тому числі 45,65 % в ампулах, 36,96 % розчинів для ін'єкцій, 15,21 % – таблетованих і 2,18 % сиропів [39].

Використання у формі сиропу протитуберкульозного препарату ізоніазиду (100 мг/5 мл) показане дітям, а також хворим на туберкульоз дорослим, з супутньою патологією системи травлення (гастрит, виразкова хвороба шлунку тощо). Завдяки точності дозування, меншому подразливому впливу на органи травлення, а також приємному смаку і запаху, використання ізоніазиду у формі сиропу дозволяє зручно і безпечно проводити профілактику і лікування туберкульозу [42].

Виявлена виражена послаблююча дія сиропів, отриманих з кори крушини ломкої (*Frangula alnus* Mill.), плодів жостеру проносного (*Rhamnus cathartica* L.) і листя сенни (*Senna alexandrina* Mill). Так, при вживанні сиропів на основі кори крушини ломкої максимальний послаблюючий ефект досягається у дозі 50 мг/кг, для сиропу на основі плодів жостеру проносного і сиропу листя сенни це значення складає 25 мг/кг. Отримані дані дозволяють авторам вважати дані сиропи перспективним послаблюючим засобом і рекомендувати їх для подальшого вивчення [98].

Серед переваг сиропів відносно інших рідких лікарських форм називають: поліпшені органолептичні властивості та відсутність або незначні концентрації етилового спирту, що є прийнятним для застосування в педіатрії, неврології та психіатрії, відносно проста технологія виробництва, можливість створення композицій з високими дозами активних інгредієнтів (особливо

гігроскопічних екстрактів), які не дають змоги ввести їх до складу таблеток або капсул [34].

Резюме

1. Аналіз джерел наукової літератури засвідчив актуальність розробки лікарських засобів для профілактики та лікування остеоартрозу (ОА), що є найпоширенішим захворюванням суглобів: у 2014 р. поширеність в Україні становила 3140 на 100 тисяч населення, захворюваність – 460 на 100 тисяч населення.

2. Ретроспективний аналіз створення лікарських засобів для лікування ОА виявив домінуючу роль на сучасному етапі твердих та м'яких лікарських засобів у формі гелів, таблеток, порошків, які дають можливість досягати сталих значень оптимальної концентрації АФІ у місці застосування, забезпечуючи точність дозування, високу терапевтичну ефективність та пролонговану дію з мінімальними проявами системної побічної дії складових компонентів.

3. Встановлено доцільність застосування для лікування ОА комбінованих препаратів у формі лікарського сиропу, які поєднують повільнодіючі симптоматичні препарати (глюкозаміну гідрохлорид) з засобами, що сприяють нормалізації метаболічних процесів (левокарнітин).

Науково обґрунтований підхід до розробки складу і технології даної композиції дозволить розширити асортимент ЛЗ (код МКХ 10: M15-M19, M47) з високим рівнем біодоступності.

РОЗДІЛ 2

МЕТОДОЛОГІЯ, ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Планування та проведення наукових досліджень з фармацевтичної розробки нового лікарського засобу регламентується Настановою 42-3.1:2004 «Лікарські засоби. Настанова з якості. Фармацевтична розробка», яка є обов'язковим розділом реєстраційного досьє (модуль 3: Якість. Хімічна, фармацевтична та біологічна інформація про лікарські засоби, що містять хімічні та/або біологічні діючі речовини – Наказ МОЗ України від 31 грудня 2003 року № 637) [52].

Методологічною основою розробки ЛЗ є інформація про дослідження з встановленням того, що лікарська форма (ЛФ), склад, виробничий процес, первинне пакування, мікробіологічні характеристики та спосіб застосування відповідають меті програми дослідження – призначенню ЛЗ [87].

Головними структурними елементами фармацевтичної розробки є компоненти лікарського препарату, лікарський препарат, виробничий процес, система контейнер/пакувальний елемент, мікробіологічні властивості та сумісність [52]. На кожному етапі надаються характеристика процесов, критичні параметри, які можуть впливати на функціональні характеристики та якість готового продукту.

2.1 Методологія досліджень

Метою дисертаційного дослідження стало створення нового комбінованого ЛЗ, що містить два активних фармацевтичних інгредієнти (АФІ), в кількостях, що широко застосовуються при захворюваннях опорно-рухового апарату та для підвищення витривалості організму.

У теоретичному напрямку проведено бібліосемантичні дослідження (літературні джерела, Internet контент, Державний реєстр ЛЗ та ін.), проведено патентний пошук, визначено аналоги та прототипи. За результатами аналізу і опрацювання отриманих даних сформульовано наукову методологію

розробки лікарського сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом і левокарнітином (L-карнітин) [87].

Для розробки ЛЗ було обрано субстанції:

➤ Глюкозаміну гідрохлорид (Calbiochem, USA), якість якого відповідає вимогам монографії Європейської фармакопеї та має сертифікат відповідності Європейської фармакопеї;

➤ Левокарнітин (L-карнітином) (Chemlaborreactiv, China), якість якого відповідає вимогам монографії Європейської фармакопеї та має сертифікат відповідності Європейської фармакопеї.

При підборі допоміжних речовин [44, 53, 182] керувалися наступними основними завданнями:

➤ Вибір оптимального складу допоміжних речовин для забезпечення необхідної ефективності АФІ;

➤ Визначення оптимального складу, що забезпечує відповідні фармако-технологічні властивості ЛЗ (точність дозування, однорідність, в'язкість) та стабільність ЛЗ протягом регламентованого терміну зберігання.

Перед початком розробки визначено цільовий профіль якості та критичні показники якості нового ЛЗ.

При розробці нового ЛЗ визначено та обговорено фізико-хімічні властивості АФІ, вибір допоміжних речовин, їх концентрації та характеристики. Теоретично оцінено та підтверджено сумісність АФІ один з одним та з допоміжними речовинами [121]. Результати досліджень стабільності опрацьованого ЛЗ буде підтвердженням відсутності взаємодії між АФІ та допоміжних речовин.

При розробці складу ЛЗ використовували загальноприйняті у виробництві лікарських сиропів допоміжні речовини [40, 79]. Кількість їх підібрано експериментальним шляхом, включаючи фармако-технологічні властивості лікарського сиропу. Вивчено технологічні характеристики напівпродукту з огляду відповідності їх фармако-технологічних характеристик до вимог ДФУ (однорідність, маса вмісту, рН) [29].

Паралельно розроблено склад ЛЗ з консервантами (сорбінова кислота, ніпагин, ніпазол) та без них. Після напрацювання лабораторних серій відтворено лабораторні параметри в масштабах промисловості та аптеки. В результаті досліджень підтверджено склад ЛЗ та його технологію [21, 22].

Розроблена методологія створення ЛЗ у формі лікарського сиропу [87], що базується на виконанні комплексу фармако-технологічних, фізико-хімічних, біофармацевтичних і біологічних досліджень. Дане забезпечує відповідність опрацьованого ЛЗ сучасним вимогам з позицій оцінки їх конкурентоспроможності (рис. 2.1).

Враховуючи те, що ЛЗ призначено для орального застосування, виникає ряд медико-біологічних вимог:

- Повнота та швидкість вивільнення АФІ;
- Стійкість до мікроорганізмів, стабільність при зберіганні;
- Відсутність подразнюючої та сенсibiliзуючої дії;
- Задовільні споживчі характеристики.

При розробці ЛЗ також необхідно враховувати вимоги, які висуваються до технологічних процесів:

- Відтворюваність технології;
- Технологічний процес має бути якомога менш енергоємним;
- Кількість стадій виробництва повинна бути мінімальною.

Системний підхід до розробки нового комбінованого ЛЗ у формі лікарського сиропу полягає в одночасному додержанні наведених вище вимог, як факторів, що впливатимуть на якість продукту.

Працюючи у відповідності із розробленим планом, який ґрунтується на системному підході, можна підібрати раціональний склад основи, встановити оптимальну концентрацію АФІ і, провівши ряд досліджень, обґрунтувати кінцевий склад і раціональну технологію виробництва (виготовлення) ЛЗ [20].



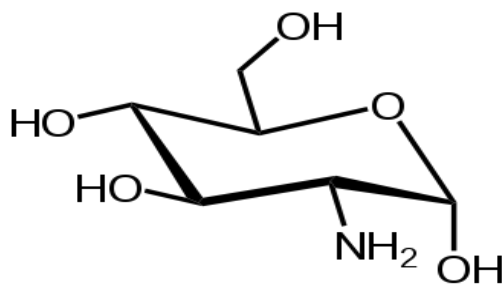
Рис. 2.1 Методологія фармацевтичної розробки ЛЗ у формі сиропу

Експериментальні дослідження проведені на базі кафедри фармацевтичної технології і біофармації НМАПО імені П. Л. Шупика, кафедри клінічної імунології і мікробіології ХМАПО – визначення мікробіологічної чистоти та антимікробної активності (під керівництвом проф. С. В. Бірюкова, доц. Войда Г.В.); кафедри клінічної біохімії, судово-медичної токсикології і фармації Харківської медичної академії післядипломної освіти (ХМАПО)– ідентифікація та кількісне визначення АФІ (під керівництвом доц. О. В. Чубенко); кафедри промислової технології ліків НФаУ – реологічні дослідження, термогравіметричний аналіз ЛЗ (під керівництвом проф. Є. В. Гладух).

Доклінічні дослідження проведені на базі віварія НМАПО імені П. Л. Шупика під керівництвом к.мед.н. І. В. Коханова.

2.2. Об'єкти досліджень

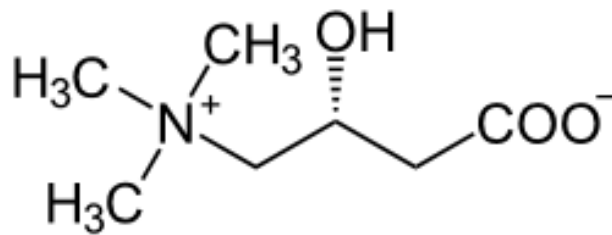
Глюкозаміну гідрохлорид. (3R,4R,5S)-3-Amino-6-(hydroxymethyl)oxane-2,4,5-triol. CAS - 3416-24-8, ATX - M01AX05. Eu Ph, 8 [127].



М.м. 215,63

Білий або майже білий кристалічний порошки, добре розчиняється у воді, погано – у метанолі, практично не розчиняється в ацетоні.

Левокарнітин. L-карнітин. (3R)-3-гидрокси-4-триметиламмоніо-бутаноат. CAS - 541-15-8, ATX - A16AA01. Eu Ph, 8 [127].



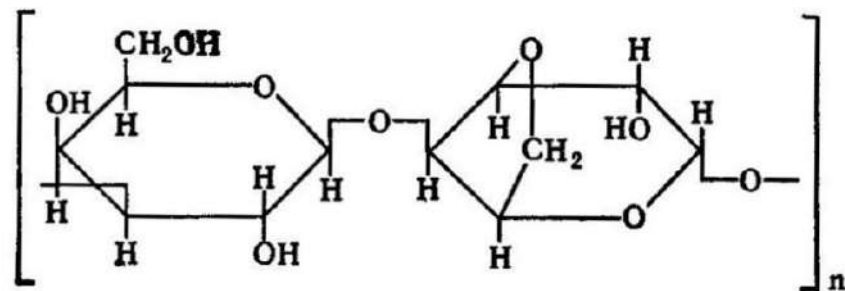
$C_7H_{15}NO_3$

М.м. 161,2

Білий або майже білий кристалічний порошок, гігроскопичний, добре розчиняється у воді, розчиняється у теплому етанолі, практично не розчиняється в ацетоні.

Характеристика допоміжних речовин

Агар CAS - 541-15-8, Eu Ph, 8 [127].

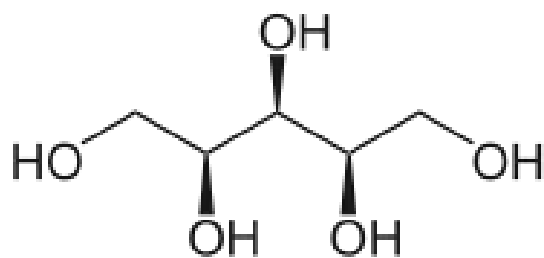


Жовтувато-білий порошок, нерозчинний у холодній воді, розчинний при температурі 90 °C і вище, легкокорозинний у киплячій воді, утворює прозорий в'язкий розчин.

У харчовій промисловості зареєстрований як харчова добавка Е 406.

Ксиліт. Ксилітол. ((2R,3r,4S)-пентан-1,2,3,4,5-пентол). CAS - 87-99-0.

Eu Ph, 8 [127].



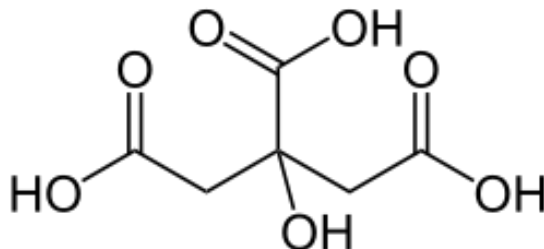
$C_5H_{12}O_5$

М.м. 152,15 г/моль

Безбарвні гігроскопічні кристали солодкого смаку, без запаху, розчинні у воді, спирті, гліколях, оцтовій кислоті.

У харчовій промисловості зареєстрований як харчова добавка Е 967.

Лимонна кислота. 2-гідрокси-1,2,3-пропантрикарбонова кислота. CAS – 77 – 92 - 9. Eu Ph, 8 [127].

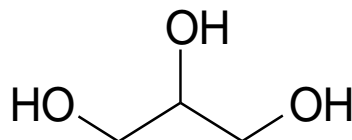


$C_6H_8O_7$

М.м. 192,1

Кристалічна речовина білого кольору, добре розчинна в воді, розчинна в етанолі, малорозчинна в діетиловому етері. У харчовій промисловості зареєстрований як харчова добавка Е 330.

Гліцерин. Гліцерол. Пропан-1,2,3-триол. CAS – 56-81-5. Eu Ph, 8 [127].



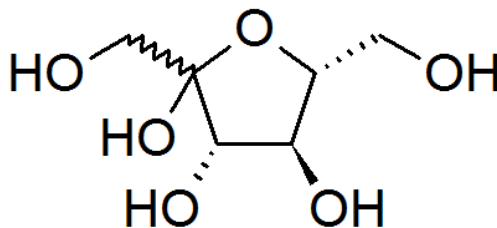
$C_3H_8O_3$

М.м. 92,1

Безбарвна, прозора, в'язка, гігроскопічна рідина, змішується з водою у будь-яких співвідношеннях.

У харчовій промисловості зареєстрований як харчова добавка Е422.

Фруктоза. (3S,4R,5R)-1,3,4,5,6-пентагидроксигексан-2-он. CAS – 57-48-7. Eu Ph, 8 [127].



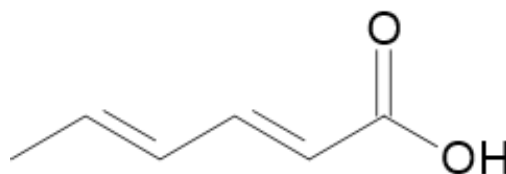
$C_6H_{12}O_6$

М.м.180,2

Кристалічна речовина білого кольору, добре розчиняється у воді.

Сорбінова кислота. транс,транс-2,4-гексадиеновая кислота.

CAS–110-44-1 Eu Ph, 8 [127].



$C_6H_8O_2$

М.м. 112,1

Білий або майже білий кристаличний порошок, плохо розчиняється в холодній воді, при рН 3,1 розчинність в воді при 23 С складає 0,16 г на 100 г воді; добре розчиняється в етанолі.

У харчовій промисловості зареєстрований як харчова добавка Е 200.

Антимікробні властивості проявляє у межах рН 4,0 – 6,5. Належить до найбільш відомих і застосовуваних консервуючих засобів. Сорбінова кислота не має запаху і не змінює органолептичних характеристик готової продукції.

Вода очищена (ДФУ 2.0) [28].

H_2O

М.м. 18,02

Прозора, безбарвна рідина без смаку і запаху.

2.3 Методи досліджень

Розробка складу та технології лікарського сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом та левокарнітином для орального застосування вимагало проведення комплексних досліджень з метою одержання безпечного та ефективного ЛЗ у формі сиропу.

Якість опрацьованого ЛЗ контролювали згідно за методиками, наведеними у ДФУ 1.1 та 1.2 [28, 29] у розділі “Рідкі лікарські засоби для орального застосування”.

Опис. Визначали органолептичні властивості та зовнішній вигляд опрацьованого зразку (колір, запах, консистенцію, наявність розшарування, тощо). Розроблений ЛЗ оцінювали на ознаки фізичної нестійкості (агрегація часток, коалесценція, коагуляція тощо).

Визначення однорідності проводили за методикою згідно з ДФУ 1.1 та 1.2 у розділі “Рідкі лікарські засоби для орального застосування” [28, 29].

Смакові якості визначали за методикою А. І. Тенцової [3, 76]. Дві групи дегустаторів по 20 чоловік, дотримуючись правил дегустації і санітарних норм, оцінювали смак ЛЗ з коригентом і без нього. Перша група дегустаторів за 5-бальною системою оцінювала смак згідно з емоційним відчуттям: дуже приємний – 5, приємний – 4, непоганий – 3, поганий – 2, дуже поганий – 1. Друга група дегустаторів за 5-бальною системою проводила органолептичне оцінювання основного смаку тих саме зразків: солодкий – 5, не дуже солодкий – 4, слабосолодкий – 3, несолодкий – 2, солодко-кислий – 1. Застосування подвійного оцінювання коригуючих потенціалів маскуючих речовин забезпечує об’єктивність і надійність методу.

Дані оцінювань двох груп аналізували і розраховували числовий індекс смаку й основного смаку як середнє арифметичне значення всіх показників. Коригуючий потенціал коригентів смаку тим вищий, чим більший індекс смаку.

Методика оцінювальної смакової панелі І. А. Єгорова [3, 94]. Дотримуючись правил дегустації і санітарно-гігієнічних норм, оцінювали смак композицій згідно зі смаковою картою при кімнатній температурі.

Відтінки смаку “негіркий”, “некислий”, “несолоний” і “несолодкий” позначені індексом (1) та відповідають смаку води очищеної. Індексом (2) позначені “слабогіркий”, “слабокислий”, “слабосолоний” і “слабосолодкий” відтінки смаку, які відповідають пороговій концентрації еталонних розчинів. Індексом (3) позначені “гіркий”, “кислий”, “солоний” і “солодкий” смаки, що відповідають смаку, до якого звикла людина в повсякденному житті. Такі смаки добре відчутні, яскраво виражені й не викликають негативних емоцій. Індексом (4) позначені дуже сильні смакові ефекти – “дуже гіркий”, “дуже кислий”,

“дуже солоний”, “дуже солодкий”. Вони перевищують звичайні для людини поняття про смак – це пересолений, нудотно-солодкий, пекучий, огидний (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Позначення і характеристика смакової карти

Основний смак (літерні позначення)	Циф- ровий індекс	Відтінки смаку	Еталонні препарати
Гіркий (Г)	1	негіркий	Вода очищена
	2	слабогіркий	0,0002 % розчин хініну
	3	гіркий	гідрохлорид
	4	дуже гіркий	0,0025 % розчин хініну гідрохлорид 0,015 % розчин хініну гідрохлорид
Кислий (К)	1	некислий	Вода очищена
	2	слабокислий	0,02 % розчин лимонної кислоти
	3	кислий	0,5 % розчин лимонної кислоти
	4	дуже кислий	2,0 % розчин лимонної кислоти
Солоний (С)	1	несолоний	Вода очищена
	2	слабкосолоний	0,1 % розчин натрію хлориду
	3	солоний	2,0 % розчин натрію хлориду
	4	дуже солоний	4,0 % розчин натрію хлориду
Солодкий (О)	1	несолодкий	Вода очищена
	2	слабкосолодкий	0,38 % цукровий розчин
	3	солодкий	15,0 % цукровий розчин
	4	дуже солодкий	30,0 % цукровий розчин

Визначення рН (концентрації іонів водню у водних розчинах) проводили потенціометрично за методикою ДФУ I [31]. У конічну колбу на 50 мл

поміщали 5 мл лікарського сиропу і доводили до позначки водою очищеною. Ретельно перемішували до повного розчинення, фільтрували і визначали реакцію середовища.

Показник заломлення визначали рефрактометрично за методикою ДФУ І [31]. У розчинах показник заломлення залежить від концентрації речовини і природи розчинника. Метод застосовують для визначення концентрації речовини в розчині, а також для оцінки фізико-хімічних властивостей розчину.

Відносну густину визначали за допомогою пікнометра згідно з методикою ДФУ І [31].

В'язкість визначали за допомогою капілярного віскозиметра Освальда (діаметр капіляра $d=1,31$ мм, $T=298$ °К) згідно з методикою ДФУ І [31]. Час витікання досліджуваного сиропу визначали як середнє з п'яти вимірів.

Однорідність вмісту. Визначення проводили згідно вимог статті ДФУ 1.1 (п. 2.9.6) “Однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу”, використовуючи тест А [29].

Однорідність маси проводили згідно вимог ДФУ 1.1 (п. 2.9.5) [29]. Маса вмісту одного контейнеру має бути не більше 100 г.

Однорідність маси доз, що витягаються із багатодозових контейнерів. Визначення проводили згідно вимог статті ДФУ 1.1 (п. 2.9.27) [29].

Визначення герметичності контейнеру проводили відповідно до методики, викладеної у ДФУ 1 (с. 511) [31].

Термогравіметричний аналіз проводили на дериватографі Q-1000 системи Ф. Паулік, І. Паулік, Л. Єфдей з платино-платинородієвою термопарою при нагріванні зразків в керамічних тиглях від 20 до 300 °С на повітрі. Швидкість нагрівання складала 5 °С за хв. Еталоном служив прогартований оксид алюмінію. Вага зразків складала 50 мг. Записували криві: Т (зміна температури); ТГ (зміна ваги); ДТА (диференційована крива зміни теплових ефектів); ДТГ (диференційована крива зміни ваги) [63].

Реологічні дослідження. Реологічні (структурно-механічні) властивості [19, 56, 99] зразків визначали за допомогою ротаційного віскозиметра «Rheolab

QC» (фирмы «Anton Paar», Австрія) с коаксиальними циліндрами CC27/S-SN29766. Вивчення реологічних параметрів проводили при температурі $20 \pm 0,5$ °C. Термостатування зразків виконували за допомогою термостата MLM U15с.

Наважку зразка приблизно $17,0 (\pm 0,5)$ г поміщали в ємність зовнішнього нерухомого циліндра, встановлювали необхідну температуру досліда. Час термостатування складав 20 хв.

Прилад дозволяє виміряти дотичну напругу зміщення (τ) в інтервалі $0,5 - 3,0 \cdot 10^4$ Па, градієнт швидкості зсуву (γ) від $0,1$ до 4000 с^{-1} , в'язкість (η) – від 1 до $10^6 \text{ Па} \cdot \text{с}$.

Прилад обладнаний програмним забезпеченням RheoPlus, що дозволяє задавати необхідні умови виконання експеримента. Вимір кривої течії виконували в 3 етапи: лінійне настання швидкості зсуву від $0,1 \text{ с}^{-1}$ до 200 с^{-1} з 60 точками виміру та тривалістю точки виміру 1 с ; постійний зсув при швидкості 200 с^{-1} , тривалістю 1 с ; лінійний спад швидкості зсуву від 200 с^{-1} до $0,1 \text{ с}^{-1}$ з 60 точками виміру та тривалістю точки виміру 1 с .

Коефіцієнт динамічної течії визначали при швидкостях зсуву $3,49$ і $10,3 \text{ с}^{-1}$, а також при швидкостях зсуву $27,2$ и $149,0 \text{ с}^{-1}$, що відтворює швидкість технологічної обробки в процесі її виготовлення. На підставі отриманих результатів розраховували величини коефіцієнтів динамічної течії системи за формулами 2.1 та 2.2:

$$K_{d1} = \frac{\eta_{3,49} - \eta_{10,3}}{\eta_{3,49}} \cdot 100\%, \quad (2.1)$$

$$K_{d2} = \frac{\eta_{27,2} - \eta_{149,0}}{\eta_{27,2}} \cdot 100\% \quad (2.2)$$

де: K_{d1} , K_{d2} – коефіцієнти динамічної течії;

η – ефективна в'язкість при певних швидкостях зсуву.

Для більш повного вивчення зразків були розраховані показники їх механічної стабільності (МС). Відомо, що оптимальним значенням МС є 1 [20, 130].

Значення МС визначали за формулою 2.3.

$$МС = \frac{\tau_1}{\tau_2} \quad (2.3)$$

де: τ_1 – межа міцності структури до розкладу;

τ_2 – межа міцності структури після розкладу.

Індекс розкладу (K_p) розраховували за формулою 2.4.

$$K_p = \frac{\tau_H - \tau_p}{\tau_H} \times 100 \quad (2.4)$$

де: τ_H – межа міцності (напруга зсуву) незруйнованого зразка, Па;

τ_p – межа міцності (напруга зсуву) після зруйнування, Па.

Індекс тиксотропного відновлення (K_v) розраховували за формулою 2.5.

$$K_v = \frac{\tau_2 - \tau_1}{\tau_2} \times 100 \quad (2.5)$$

де: τ_1 – межа міцності (напруга зсуву) після відновлення, Па;

τ_2 – межа міцності (напруга зсуву) після зруйнування зразка, Па.

Визначення кінетики вивільнення проводили за методом діалізу через напівпроникну мембрану (целофанова плівка) [66].

Внутрішній циліндр із зразком (5 г) ЛЗ (сироп) поміщали в діалізну камеру з певною кількістю води очищеної (100 мл) при температурі $36 \pm 1^\circ\text{C}$.

Після відбору проб (10 мл) періодично об'єм води у діалізній камері доводили до початкового рівня (100 мл). Відбір проб проводили через 30, 60, 180, 360, 720, та 1440 хв.

Кількісне визначення АФІ в діалізаті проводили методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ).

Концентрацію АФІ речовин розраховували за формулою (2.6).

$$C_n = C'_n + \frac{V_{np.}}{V_{об}} \cdot \sum_{s=1}^n C_s, \quad (2.6)$$

де: C_n - концентрація діючої речовини (мг) в n досліді при умові, що проби з камери не відбирались;

C'_n – визначена концентрація речовин (мг) в досліді;

$V_{np.}$ – об'єм пробки взятої для аналізу, мл;

$V_{об}$ – об'єм в діалізній камері, мл;

C_s – загальна концентрація в $(n-1)$ дослідів;

s – кількість дослідів;

$\sum_{s=1}^n$ - сума дослідів.

2.4 Мікробіологічні дослідження

Дослідження по розробці методики випробування мікробіологічної чистоти препарату у формі сиропу та перевірки придатності методики випробування проводили згідно вимог ЄФ та ДФУ (розділи 2.6.12, 2.6.13, 5.1.3, 5.1.4) [31].

Для проведення досліджень та перевірки придатності методики випробувань на мікробіологічну чистоту були використані такі штами тест-мікроорганізмів: *Bacillus subtilis* (S.anthracoïdum) ATCC 6633; *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027; *Staphylococcus aureus* ATCC 6538; *Candida albicans* ATCC 10232; *Escherichia coli* ATCC 8739; *Aspergillus brasiliensis* ATCC 16404.

Критеріями прийнятності мікробіологічної чистоти готових нестерильних засобів для орального застосування є: загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) 10^3 КУО/г; загальне число дріжджових та плісневих грибів (ТУМС) 10^2 КУО/г; відсутність бактерій родин Enterobacteriaceae, Staphylococcus aureus і Pseudomonas aeruginosa в 1 г ЛЗ.

Живильні середовища. При проведенні випробувань використовували живильні середовища, які відповідали за ростовими, інгібіторними, індикативними властивостями та витримували випробування на стерильність відповідно до вимог ДФУ [31].

Перелік та характеристика живильних середовищ наведені в табл. 2.2.

Таблиця 2.2

Живильні середовища, використані для перевірки придатності методики

Назва живильного середовища	Призначення
1	2
Соєво-казеїновий бульйон (СКБ), виробництва фірми «Hi Media»	Підготовка тест-штамів бактерій цільового використання. Приготування зразка при випробуванні на наявність E. Coli
Соєво-казеїновий агар (СКА), виробництва фірми «Мерк»	Визначення загального числа аеробних мікроорганізмів
Сабуро-декстрозний агар (СДА), (без додавання антибіотиків) виробництва фірми «Мерк»	Підготовка тест-штамів грибів цільового використання
Сабуро-декстрозний агар (СДА), Соєво-казеїновий агар (СКА), виробництва фірми «Мерк»	Визначення загального числа дріжджових та плісневих грибів
Рідке селективне середовище бульйон Мак-Конкі виробництва фірми «Hi Media»	Для вирощування E. coli.

Продовження табл. 2.2

1	2
Густе селективне середовище агар Мак-Конкі виробництва фірми «Ні Media»	Диференційно-діагностичне середовище для виділення E. Coli

Тест-мікроорганізми. Зберігання тест-мікроорганізмів здійснювали відповідно до «Порядку одержання, обліку, зберігання та утримання тест-штамів мікроорганізмів для проведення контролю якості ЛЗ за мікробіологічними показниками» [122].

Перелік та призначення тест-мікроорганізмів наведені у табл. 2.3.

Таблиця 2.3

Тест-мікроорганізми, використані для перевірки придатності методики

Назва тест-мікроорганізму	Номер штаму	Призначення
1	2	3
Bacillus subtilis	ATCC 6633	Перевірка придатності методики випробування на загальне число аеробних мікроорганізмів.
Staphylococcus aureus	ATCC 6538	Перевірка придатності методики випробування на загальне число аеробних мікроорганізмів.
Pseudomonas aeruginosa	ATCC 9027	Перевірка придатності методики випробування на загальне число аеробних мікроорганізмів.
Escherichia coli	ATCC 8739	Перевірка придатності методики випробування на окремі види мікроорганізмів (випробування на наявність Escherichia coli).

Продовження табл. 2.3

1	2	3
Candida albicans	ATCC 10231	Перевірка придатності методики випробування на загальне число аеробних мікроорганізмів і дріжджових та плісневих грибів.
Aspergillus brasiliensis	ATCC 16404	Перевірка придатності методики випробування на загальне число аеробних мікроорганізмів і дріжджових та плісневих грибів.

Для проведення випробувань готували культури тест-мікроорганізмів відповідно до вимог ДФУ [28, 29, 31].

Тест-мікроорганізми вирощували кожний окремо на відповідному живильному середовищі. Тест-штами бактерій вирощували на соєво-казеїновому бульйоні (СКБ) при температурі 30 – 35 °С протягом 18 – 24 год. Тест-штами грибів вирощували на поверхні Сабуро-декстрозного агару при температурі 20 – 25 °С. Тест-мікроорганізм *Candida albicans* вирощували протягом 48 год, тест-мікроорганізм *Aspergillus brasiliensis* – протягом 5 – 7 діб.

Перевірка придатності методики визначення загального числа аеробних мікроорганізмів і дріжджових та плісневих грибів. Перевірку придатності методики визначення загального числа аеробних мікроорганізмів і дріжджових та плісневих грибів проводили відповідно до вимог ДФУ [28, 29, 31].

Підготовка робочих суспензій тест-мікроорганізмів. Готували методом послідовних кратних розведень на буферному розчині з натрію хлоридом і пептоном рН 7.0 суспензії монокультур тест-мікроорганізмів до концентрації не більше 10^4 КУО/мл.

Для перевірки придатності методики визначення загального числа аеробних мікроорганізмів готували суспензії монокультур *S. aureus*, *Ps. aeruginosa*, *B. subtilis*, *C. albicans*, *As. brasiliensis*.

Для перевірки придатності методики визначення загального числа дріжджових та плісневих грибів готували суспензії монокультур *C. albicans*, *As. brasiliensis*.

Визначали кількість КУО тест-мікроорганізмів в суспензіях проводили методом висівання у чашки Петрі з соєво-казеїновим агаром (СКА) для ТАМС та з Сабуро-декстрозним агаром (СДА) для ТУМС – позитивний контрольний дослід.

Для верифікації умов випробування проводили негативний контрольний дослід, використовуючи для висівання у живильні середовища стерильний розчинник.

Інкубували посіви та підраховували число колоній на кожній чашці Петрі, визначали середнє арифметичне значення числа колоній.

Приготування випробовуваного зразка лікарського сиропу та перевірка придатності методики визначення загального числа аеробних мікроорганізмів і дріжджових та пліснявих грибів. Для перевірки придатності методики визначення загального числа аеробних мікроорганізмів (ТАМС) і дріжджових та пліснявих грибів (ТУМС) готували випробовуваний зразок препарату в розведенні 1:10.

10 г середньої проби ЛЗ поміщали у стерильну мірну ємність, доводили об'єм до 50 мл стерильним буферним розчином із натрію хлоридом і пептоном рН 7.0, який містить 50 г/л полісорбату 80, 1 г/л гістидину гідрохлориду, 5 г/л лецитину, вносили 5 мл стерильного 10 % розчину гідроксиду натрію та доводили об'єм до 100 мл тим же розчинником і струшували до утворення однорідної суспензії (зразок №1).

По 10 мл підготовленого зразка №1 поміщали у флакон, доводили об'єм до 100 мл тим же розчинником і струшували до утворення однорідної суспензії (зразок №2). При проведенні випробування готували робочі суспензії тест-

мікроорганізмів. перевірку придатності проводили окремо для кожної з п'яти культур.

Для визначення загального числа аеробних мікроорганізмів (ТАМС) по 1 мл інокульованого випробовуваного зразка №2 з розведення 1:100, який містить не більше 100 КУО одного тест-мікроорганізму, вносили у дві чашки Петрі та додавали по 30 мл розплавленого і охолодженого до 45 °С Сабуру-декстрозному агару.

Посіви на соєво-казеїновому агару інкубували протягом 3 – 5 діб при температурі 30 – 35 °С, Сабуру-декстрозному агару – протягом 5 діб при температурі 20 – 25 °С.

Результати перевірки придатності методики визначення загального числа аеробних мікроорганізмів (ТАМС) та дріжджових та пліснявих грибів (ТУМС) з випробуваним зразком (серія 151016) наведено в табл. 2.4 та 2.5.

Таблиця 2.4

Результати перевірки придатності методики визначення загального числа аеробних мікроорганізмів (ТАМС)

Тест-мікроорганізми	Число КУО тест-мікроорганізмів на двох чашках (середнє арифметичне значення)	
	серія 151016	
	З випробуваним зразком	Контрольний дослід
	Розведення 1:100	
1	2	3
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	51/54 (53)	60/56 (58)
<i>Ps. aeruginosa</i> ATCC 9027	49/47 (48)	53/47 (50)
<i>S. aureus</i> ATCC 6538	84/91 (88)	92/90 (91)
<i>C. Albicans</i> ATCC 10231	63/59 (61)	55/60 (58)
<i>A. brasiliensis</i> ATCC 16404	75/79 (77)	71/77 (74)

Таблиця 2.5

Результати перевірки придатності методики визначення загального числа дріжджових та плісневих грибів (ТУМС)

Тест-мікроорганізми	Число КУО тест-мікроорганізмів на двох чашках (середнє арифметичне значення)	
	серія151016	
	З випробуванням зразком	Контрольний дослід
	Розведення1:50	
1	2	3
<i>C. albicans</i> ATCC 10231	64/61 (63)	59/65 (62)
<i>A. brasiliensis</i> ATCC 16404	77/73 (75)	74/80 (77)

Для виявлення *Escherichia coli* 10 мл випробуваного зразка №1 поміщали в 100 мл соєво-казеїнового бульйону, вносили не більше 100 КУО тест-мікроорганізму *Escherichia coli*. Інкубували протягом 18 год при температурі 30 – 35 °С. Після закінчення інкубації струшували флакон і 1 мл його вмісту вносили в 100 мл бульйону Мак-Конки, інкубували протягом 24 год при температурі 42 – 44 °С. Після закінчення інкубації пересівали на чашку з агаром Мак-Конкі. Посіви інкубували протягом 18 год при температурі 30 – 35 °С. Результати випробування представлені в табл. 2.6.

При визначенні загального числа аеробних мікроорганізмів (ТАМС), дріжджових та плісневих грибів (ТУМС) та виявленні *Escherichia coli* проводили позитивний і негативний контрольний дослід. Інкубацію контролів проводили при відповідних температурах, одночасно з випробуванням зразком.

Таблиця 2.6

Результати перевірки придатності методики виявлення *Escherichia coli*

Тест-мікроорганізм	Концентрація інокулята КУО в 0,1мл	Наявність росту тест-мікроорганізму в рідкому середовищі				Виявлення тест-мікроорганізму на густому селективному середовищі	
		з препаратом		контрольний дослід		з препаратом	контрольний дослід
		СКБ	Бульйон Мак-Конки	СКБ	Бульйон Мак-Конки	Агар Мак-Конки	Агар Мак-Конки
<i>Escherichia coli</i>	77/83 (80)	P/18	P/24	P/18	P/24	P/18	P/18

Примітка: P – ріст

Результати випробування негативного контрольного дослідження представлені в табл. 2.7 та 2.8.

Таблиця 2.7

Негативний контрольний дослід

Визначення загального числа	Наявність росту на густих середовищах при посіві розчинника		Критерії відповідності	Висновок про відповідність
	соево-казеїновий агар	Сабурос-декстрозний агар		
1	2	3	4	5
аеробних мікроорганізмів (ТАМС)	н/р	–	Відсутність росту	Відповідає
дріжджових та пліснявих грибів (ТУМС)	–	н/р	Відсутність росту	Відповідає

Примітка: н/р – немає росту;

«–» – посів не проводиться.

Таблиця 2.8

Негативний контрольний дослід

Випробування на виявлення Escherichia coli	Наявність росту на густих середовищах при посіві розчинника			Критерії прийнятності	Висновок про відповідність
	соєво- казеїновий бульйон	Бульйон Мак-Конки	агар Мак- Конки		
	н/р	н/р	н/р	Відсутність росту	Відповідає

Примітка: н/р – немає росту;

«-» – посів не проводиться.

Результати перевірки придатності методики визначення загального числа аеробних мікроорганізмів (ТАМС) та дріжджових та пліснявих грибів (ТУМС) з випробуванням зразком (серії 171116 та 151216) наведено в табл. 1 – 10 Додатку Е2.

Отже, наявність росту тест-мікроорганізмів в присутності та у відсутності випробуваного зразка свідчить про придатність методики визначення загального числа аеробних мікроорганізмів (ТАМС) методом глибинного висівання на чашки з розведення 1:100, загального числа дріжджових і пліснявих грибів (ТУМС) з розведення 1:10 та виявлення Escherichia coli з розведення 1:100.

Таким чином, за результатами експериментальних досліджень, проведених на трьох серіях препарату було доведено, що методика визначення загального числа аеробних мікроорганізмів (ТАМС) з розведення 1:100, загального числа дріжджових і пліснявих грибів (ТУМС) з розведення 1:50 методом глибинного висівання на чашки та виявлення Escherichia coli з розведення 1:100, придатна для визначення якості ЛЗ за показником «мікробіологічна чистота».

Відповідно до фармакопейних вимог [31], в 1 г (1 мл) готового ЛЗ для орального застосування (Категорія 3) допускається не більше 10^3 бактерій і не більше 10^2 грибів, а також відсутність бактерій родин Enterobacteriaceae, Staphylococcus aureus і Pseudomonas aeruginosa (Додаток Е₁).

У зв'язку з тим, що опрацьований лікарський сироп не має антимікробної активності, до його складу введені антимікробні консерванти.

Випробування антимікробної активності консерванту проводили відразу після виготовлення зразків сиропу і впродовж терміну зберігання через 12, 24 і 27 міс за методиками, викладеними у ДФУ І вид. [31, 122].

Вивчення антимікробної активності досліджуваних зразків з консервантами проводили методом дифузії в агар у модифікації “колодязів”. Рівень антимікробної активності експериментальних зразків оцінювали за діаметром зони затримки росту мікроорганізмів навколо лунки. Відсутність зон пригнічення роста тест-культур навколо лунок до 10 мм вказує на нечутливість мікроорганізмів до препарату; зони затримки росту тест-культур діаметром 10 – 15 мм вказує на малу чутливість культури; зони діаметром 15 – 25 мм оцінюється як показник чутливості мікроорганізма до препарату; а зони вище 25 мм – висока чутливість мікроорганізмів до зразків препарату.

Вимір діаметрів зон пригнічення роста тест-штамів мікроорганізмів з точністю до 0,01 мм проводили за допомогою електронного штангенциркуля.

Специфічну антимікробну активність ЛЗ вивчали на поживному середовищі – соєво-казеиновому агарі (СКА) на різних тест-культур мікроорганізмів. Готували суспензії мікроорганізмів і визначали їх оптичну щільність при 550 нм за допомогою денситометра „Densimat” в одиницях McFarland. Для визначення концентрації бактеріальної суспензії в КУО/мл перераховували отримані показники (табл. 2.9).

Таблиця 2.9

**Таблиця відповідності оптичної щільності в одиницях McFarland
концентрації мікроорганізмів**

Стандарт McFarland (цифрове значення на екрані прилада)	Концентрація мікроорганізмів в суспензії, КУО×10 ⁸ /мл	Оптична щільність при 550 нм
0,5	1,5	0,125
1,0	3,0	0,250
2,0	6,0	0,500
3,0	9,0	0,750
4,0	12,0	1,000
5,0	15,0	1,250
6,0	18,0	1,500
7,0	21,0	1,750

Штами культур вирощували при температурі 35 – 37 °С протягом 18 – 20 год в СКА, суспендували в фізіологічному розчині, доводили концентрацію клітин до 10⁹ КУО/мл и готували ряд 10-кратних розведень до 10³ КУО/мл, що були застосовані свіже виготовленими.

Штами культур вирощували при температурі 35 – 37 °С протягом 18 – 20 год в СКА, суспендували в фізіологічному розчині, доводили концентрацію клітин до 10⁹ КУО/мл и готували ряд 10-кратних розведень до 10³ КУО/мл, що були застосовані свіже виготовленими.

В табл. 2.10 наведена характеристика СКА та фізіологічного розчину.

Кількість мікроорганізмів в суспензії паралельно підтверджено методом прямого посіву на чашки Петрі з стерильним живильним середовищем СКА, перераховуючи КУО/мл. Кожну партію готових живильних середовищ перевіряли на стерильність і ростові властивості.

Таблиця 2.10

Перелік використаних живильних середовищ

№ п/п	Назва	Серія	Термін придатності	Виробник
1	Соєво-казеїновий агар (Tryptic soy agar Casein-peptone soymeal-peptone agar for microbiology)	VM641058	15.05.2019	Merck KGaA (Германія)
2	Фізіологічний розчин (0,9% натрій хлористий)	3230914	09.2018	ЗАО «Інфузія» (Україна)

Відповідне розплавлене агаризоване живильне середовище охолоджували до 40 – 45 °С, інокулювали тест-штамом мікроорганізму в оптимальної концентрації КУО/мл і вносили по 20 мл в чашки Петрі та залишали на горизонтальній рівній поверхні до застигання агара. Кількість суспензії вегетативних клітин визначали експериментально на основі таких критеріїв: оптимальний ріст тест-штама мікроорганізму; наявність зон пригнічення ріста тест-штама.

В застигле живильне середовище за допомогою стерильного металічного пробійника з внутрішнім діаметром 6 мм і зовнішнім діаметром 8 мм робили лунки, в які за допомогою дозатора вносили однакову кількість нативного зразка ЛЗ.

Після внесення в лунки чашки Петрі витримували при кімнатній температурі протягом 1 год, потім інкубували при температурі 36 ±1 °С протягом 18 – 24 год.

2.5 Методики контролю якості лікарського сиропу

Одним із етапів розробки нового ЛЗ є аналіз готового продукту, за яким встановлено показники якості, проведено визначення якісного та кількісного

вмісту АФІ, встановлено термін придатності.

Для оцінки якісного та кількісного вмісту АФІ розроблена методика одночасного аналізу цих речовин [85, 86].

Ідентифікацію глюкозаміну гідрохлориду та левокарнітину проводили методом ВЕРХ згідно методики, що наведена для кількісного визначення АФІ.

На хроматограмі випробувального розчину, час утримання піку глюкозаміну гідрохлориду та левокарнітину має збігатися з часом утримання піку глюкозаміну гідрохлориду та левокарнітину на хроматограмах розчину порівняння з точністю $\pm 2 \%$.

Кількісне визначення АФІ у сиропі. Приготування випробуваного розчину лікарського сиропу. Біля 2,0 г (точна наважка) сиропу поміщали у мірну колбу місткістю 50 мл, додавали 20 мл розчинника (вода високоочищена), поміщали на магнітну мішалку з підігрівом і перемішували протягом 20 хв при 50 – 60 °С до отримання однорідної суспензії. Отриманий розчин охолоджували та доводили водою високоочищеною до мітки.

Розчин центрифугували протягом 10 хв при 4000 об⁻¹ й супернатант фільтрували через мембранний фільтр Nylon з розміром пор 0,45 мкм. Перші 2 мл фільтрату було відкинуто.

Розчин порівняння. Біля 10 мг (точна наважка) стандартного зразка левокарнітину та 20 мг (точна наважка) стандартного зразка глюкозаміну гідрохлориду поміщали у мірну колбу місткістю 50 мл, додавали 30 мл води високоочищеної (розчинник), перемішували протягом 10 хв до повного розчинення зразків. Об'єм розчину доводили тим самим розчинником до 50 мл, перемішували та фільтрували через мембранний фільтр з розміром пор 0,45 мкм. 5 мл одержаного розчину поміщали у мірну колбу місткістю 20,0 мл та доводили об'єм розчину водою високоочищеною до мітки.

Перевірка придатності хроматографічної системи:

Хроматографічна система вважається придатною, якщо виконуються наступні умови:

- ефективність хроматографічної колонки, розрахована за піком глюкозаміну гідрохлориду та левокарнітину на хроматограмі розчину порівняння повинна бути не менше 5000 теоретичних тарілок;
- коефіцієнт симетрії піку розрахований за піком глюкозаміну та левокарнітину має бути не менше 3.0;
- відносне стандартне відхилення, розраховане для площ піку глюкозаміну гідрохлориду та левокарнітину, має бути не більше 2,0 %.

Вміст глюкозаміну гідрохлориду/левокарнітину (X) в 100 г сиропу, у міліграмах, розраховували за формулою (2.7):

$$X = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot 5 \cdot 50 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot 50 \cdot 20 \cdot m_1 \cdot 100} = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot P}{S_0 \cdot m_1 \cdot 4}, \quad (2.7)$$

де: S_0 – середнє значення площ піків глюкозаміну гідрохлориду/левокарнітину, розраховане із хроматограм розчину порівняння;

S_1 – середнє значення площ піків глюкозаміну гідрохлориду/левокарнітину, розраховане із хроматограф досліджуваного розчину;

m_0 – маса наважки стандартного зразка глюкозаміну гідрохлориду/левокарнітину, в мг;

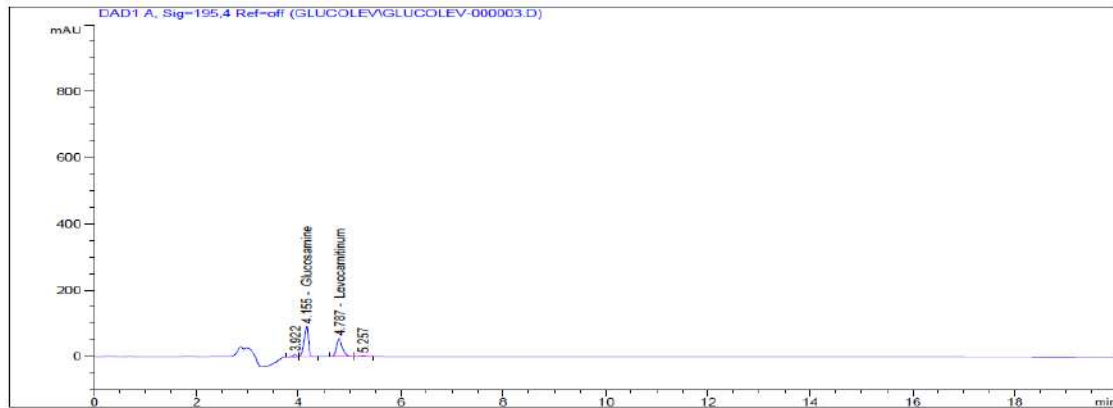
m_1 – маса наважки зразку, в г;

P – вміст глюкозаміну гідрохлориду/левокарнітину у стандартному зразку.

Хроматографічні дослідження, які проведені методом ВЕРХ показали, що описані умови хроматографування забезпечували достатні селективність та ефективність розділення.

Приблизний час утримання піку глюкозаміну гідрохлориду та левокарнітину складав 4,16 та 4,77 хв відповідно. Хроматограми розчину порівняння та досліджуваного розчину наведено на рис. 2.2 і 2.3.

Data File C:\CHEM32\1\DATA\GLUCOLEV\GLUCOLEV-000003.D
Sample Name: RSO



=====
Area Percent Report with Performance
=====

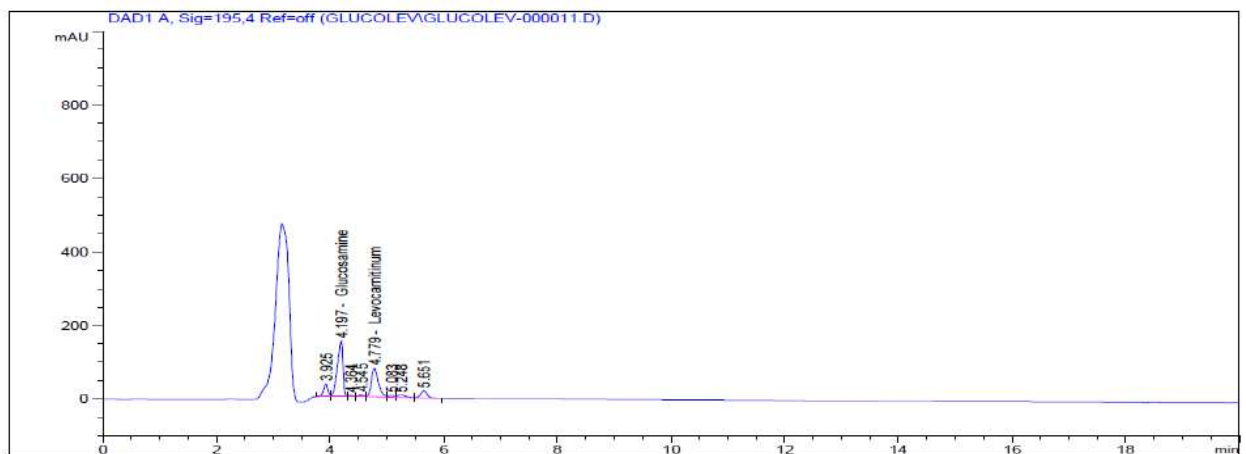
Signal 1: DAD1 A, Sig=195,4 Ref=off

RetTime [min]	k'	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Symm.	Width [min]	Plates	Resol	Select
4.155	-	509.59811	91.30310	1.52	0.0867	12715	1.71	1.06
4.787	-	475.35461	55.17989	0.68	0.1298	7536	3.43	1.15

=====
*** End of Report ***

Рис. 2.2 Хроматограма розчину порівняння

Data File C:\CHEM32\1\DATA\GLUCOLEV\GLUCOLEV-000011.D
Sample Name: Gel



=====
Area Percent Report with Performance
=====

Signal 1: DAD1 A, Sig=195,4 Ref=off

RetTime [min]	k'	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Symm.	Width [min]	Plates	Resol	Select
4.197	-	1034.83350	150.16685	2.03	0.1111	7900	1.67	1.07
4.779	-	654.89410	77.66048	0.67	0.1286	7665	1.22	1.05

=====
*** End of Report ***

Рис. 2.3 Хроматограма досліджуваного розчину

Час утримання піку глюкозаміну гідрохлориду та левокарнітину на хроматограмах випробувального розчину має співпадати з часом утримування піку глюкозаміну та L-карнітину на хроматограмах розчину порівняння $\pm 2\%$.

Ефективність хроматографічної колонки, розрахована для піку глюкозаміну гідрохлориду та левокарнітину була не менше 5000 теоретичних тарілок.

В табл. 2.11 наведені результати досліджень кількісного визначення глюкозаміну гідрохлориду та левокарнітину в опрацьованому ЛЗ.

Таблиця 2.11

Результати кількісного вмісту глюкозаміну гідрохлориду та левокарнітину у ЛЗ

Інгредієнти	Вміст в мг/г	Визначено		
		мг/г	%	Метрологічна характеристика
Глюкозаміну гідрохлорид	60,0	59,4	94,0	$X = 97,00$
		59,6	96,0	$S_{(x)} = 3,06$
		60,1	101,0	$S_{\bar{x}} = 2,08$
		сер. 59,7		$\varepsilon = \pm 5,97\%$ $X \pm S_{\bar{x}} = 97,00 \pm 2,08$
Левокарнітин	100,0	99,4	99,4	$X = 99,50$
		99,4	99,4	$S_{(x)} = 0,17$
		99,7	99,7	$S_{\bar{x}} = 0,10$
		сер. 99,5		$\varepsilon = \pm 0,27\%$ $X \pm S_{\bar{x}} = 99,50 \pm 0,10$

Примітка: $n = 3$; $P = 95 \%$.

Результатами експериментальних досліджень щодо визначення глюкозаміну гідрохлориду, встановлено його вміст в 1 г сиропу, що складає 60 мг/г (при нормі 59,8 – 60,2 мг/г при випуску та 59,5 – 60,5 мг/г при зберігання протягом 27 міс). Вміст левокарнітину в 1 г сиропу складає 100 мг/г (при нормі 98,0 – 102,0 мг/г при випуску та 95,0 – 105,0 мг/г при зберігання протягом 27 міс) [85, 86].

Визначення кислоти лимонної ґрунтується на методі потенціометричного титрування досліджуваного зразка 0,1 М розчином натрію гідроксиду до рН = 8,1.

У хімічну склянку вміщували 10 г досліджуваного зразку лікарського сиропу та 40 мл води очищеної. Отриману суміш титрували при постійному перемішуванні розчином натрію гідроксиду спочатку швидко – до рН 6,0, далі повільніше – до рН 7,0, після чого титрування проводили таким чином: одночасно приливали по 4 краплі титранту, при цьому відмічали витратну кількість і значення рН. Титрування закінчували додаванням не менше 4 крапель розчину натрію гідроксиду після досягання рН 8,1.

Вміст кислоти лимонної обчислювали за формулою 2.8.

$$X = \frac{V \cdot c \cdot M \cdot 100}{1000 \cdot m}, \quad (2.8)$$

де: V – об'єм 0,1М розчину натрію гідроксиду, що витратився на титрування, мл;

m – маса розчину, взятого для аналізу, г;

c – молярна концентрація титрованого розчину натрію гідроксиду, моль/л;

M – молярна маса лимонної кислоти, г/моль.

Результати дослідження наведено в табл 2.12.

Згідно результатів експериментальних досліджень щодо визначення лимонної кислоти, встановлено її вміст у 1 г сиропу, що складає 10 мг/г (при нормі 9,8 – 10,2 мг/г при випуску та 9,5 – 10,5 мг/г при зберіганні протягом 27 міс) [83].

Розроблені методики контролю якості покладено в основу проекту МКЯ, що апробовано на ПрАТ «БХФЗ» (Додаток Г₁).

Таблиця 2.12

Результати кількісного вмісту лимонної кислоти у сиропу

Інгредієнти	Вміст в мг/г	Визначено		
		мг/г	%	Метрологічна характеристика
Лимонна кислота	10,0	9,8	98,0	$X = 99,33$
		9,9	99,0	$S_{(x)} = 1,52$
		10,1	101,0	$S_{\bar{x}} = 0,88$
		_____		$\varepsilon = \pm 2,46 \%$
		сер. 9,93		$X \pm S_{\bar{x}} = 99,33 \pm 0,88$

Примітка: $n = 3$; $P = 95 \%$.

Висновки до розділу 2

1. Опрацьовано методологію розробки комбінованого лікарського засобу у формі сиропу. Наведені структурні елементи фармацевтичної розробки лікарського сиропу – компоненти лікарського препарату, лікарський препарат, виробничий процес, система контейнер/пакувальний елемент, мікробіологічні властивості та сумісність. На кожному етапі надано характеристику процесу (критичні параметри), що можуть впливати на функціональні характеристики та якість готового продукту.

2. Наведено характеристику АФІ та допоміжних речовин, а також методики фармако-технологічного та фізико-хімічного контролю для визначення якості й стабільності лікарського засобу.

Запропоновано методкии оцінювальної смакової панелі та бальної системи за А. І. Тенцовою та І. А. Єгоровою для обґрунтування доцільності вибору коригентів неприємних смаків АФІ.

3. Розроблено методику визначення показника мікробіологічної чистоти опрацьованого ЛЗ, що може характеризувати стабільність і безпечність нестерильних готових лікарських засобів для орального застосування.

4. Наведено методику визначення АФІ та допоміжних речовин у складі опрацьованого лікарського сиропу. Методом ВЕРХ визначена кількість глюкозаміну гідрохлориду в 1 г сиропу, що складає 10 мг/г (при нормі 9,8 – 10,2 мг/г при випуску та 9,5 – 10,5 мг/г при зберіганні протягом 27 міс), а також левокарнітину – 100 мг/г (при нормі 98,0 – 102,0 мг/г при випуску та 95,0 – 105,0 мг/г при зберіганні протягом 27 міс).

Методом потенціометричного титрування встановлено вміст лимонної кислоти у 1 г сиропу, що складає 10 мг/г (при нормі 9,8 – 10,2 мг/г при випуску та 9,5 – 10,5 мг/г при зберіганні протягом 27 міс).

За матеріалами розділу опубліковані роботи [20, 83, 85, 86, 87].

РОЗДІЛ 3

ДОСЛІДЖЕННЯ АСОРТИМЕНТУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У ФОРМІ СИРОПУ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ

Фармацевтичний ринок України розвивається динамічно та характеризується наукоємністю [17, 18].

Розробки вітчизняних науковців Пономаренка М. С. [65], Немченко А. С. [64], Котвицької А. А. [48], Давтян Л. Л. [18], Кухтенко О. С. [50] та інших [46, 59, 61, 74, 91] присвячені проблемі розвитку фармацевтичного ринку. Однак питання щодо напрямків розвитку фармацевтичного ринку потребують поглибленого аналізу.

Теоретичною основою аналітичного дослідження стану фармацевтичного ринку України щодо наявності ЛЗ у формі сиропу є бібліосемантичний аналіз наукових праць та публікації вітчизняних вчених, дані Державного реєстру ЛЗ України, а також дані щодо продажу ЛЗ, отримані з «Моріон» та від суб'єктів господарювання, що займаються роздрібною реалізацією ЛЗ [17, 30, 32, 80, 120].

Станом на 20.10.2017 р. в Україні зареєстровано 13114 ЛЗ, з них 3981 – вітчизняного, а 9133 – іноземного виробництва. Основними групами ЛЗ є готові ЛЗ (ГЛЗ) – 10437 найменувань (3384 – вітчизняного і 7053 – іноземного виробництва); 679 in bulk (246 – вітчизняного і 433 – іноземного виробництва); фасування із in bulk (43 – вітчизняного і 144 – іноземного виробництва); субстанції (308 – вітчизняного і 1503 – іноземного виробництва) [120].

Найменшою є частка вітчизняного виробника у виробництві субстанцій – 17 % (лише 8 % зареєстрованих ЛЗ вітчизняного виробництва – субстанції, проти 16 % серед ЛЗ іноземного виробництва). Сумарно частка вітчизняного виробника серед зареєстрованих торгових назв ЛЗ складає 30 %.

Враховуючи статистичні дані актуальною є розробка оригінальних ЛЗ для вітчизняної промисловості з врахуванням дисперсологічної характеристики ЛФ.

3.1 Аналітичні дослідження ринку України щодо актуальності створення ЛЗ у формі сиропу

На першому етапі проведених досліджень нами з метою встановлення перспективної ЛФ проаналізовано динаміку аптечного продажу ЛЗ в грошовому еквіваленті за 2015 – 2016 рр. (рис. 3.1) із зазначенням ЛФ, що користуються найбільшою популярністю. Дослідження були проведені на базі КП «Бориспільська центральна аптека № 24».

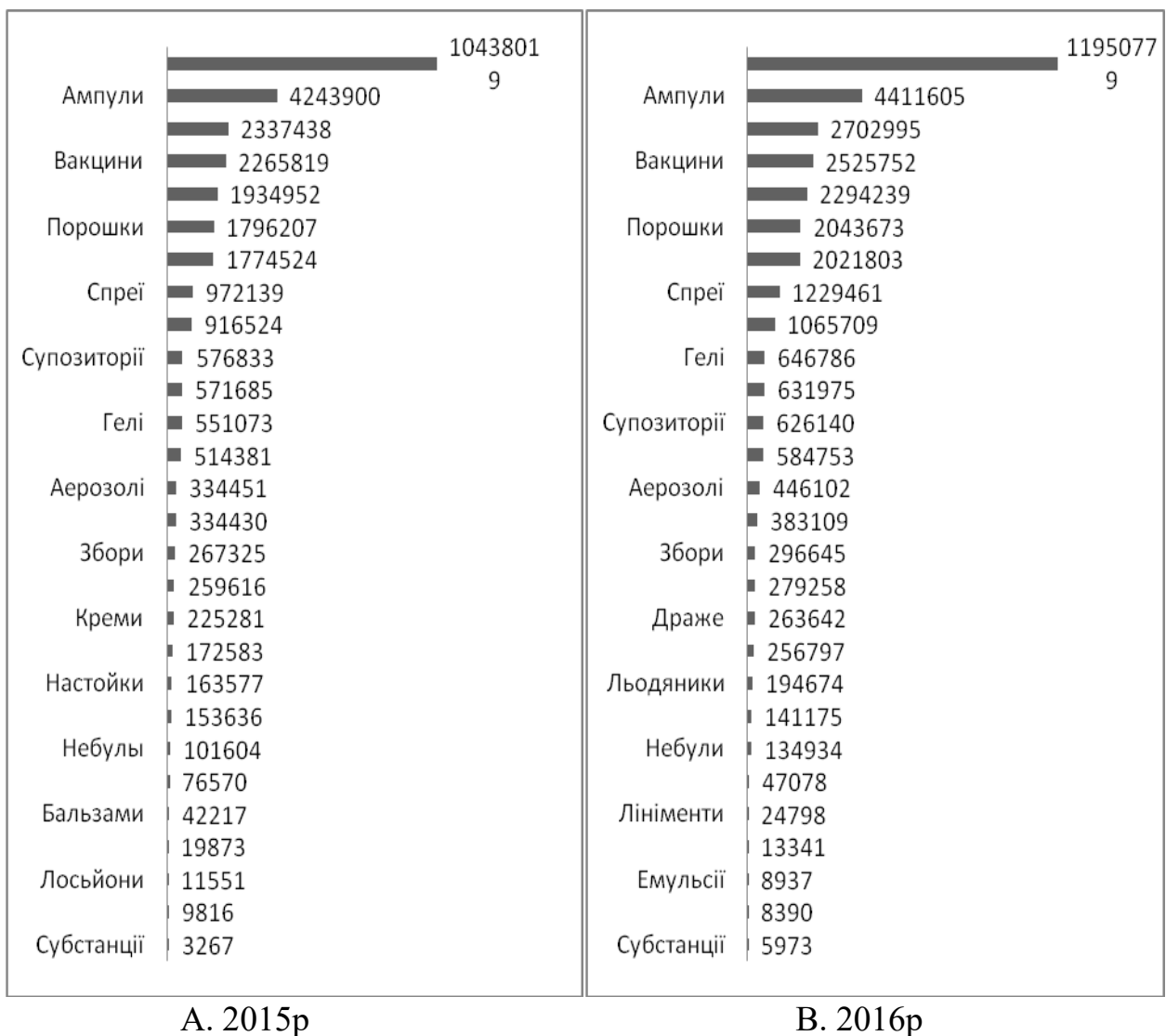


Рис. 3.1 Продажі ЛЗ у КП «Бориспільська центральна аптека № 24» у 2015 та 2016 рр. залежно від ЛФ у грошовому еквіваленті

У відповідності до отриманих даних, найбільш популярними залишаються ЛЗ у формі таблеток, розчинів (в ампулах), порошків (в капсулах). Проте зростання продаж для різних ЛФ за останні роки відбувалось нерівномірно, що доводить аналіз приросту продажу (рис. 3.2).

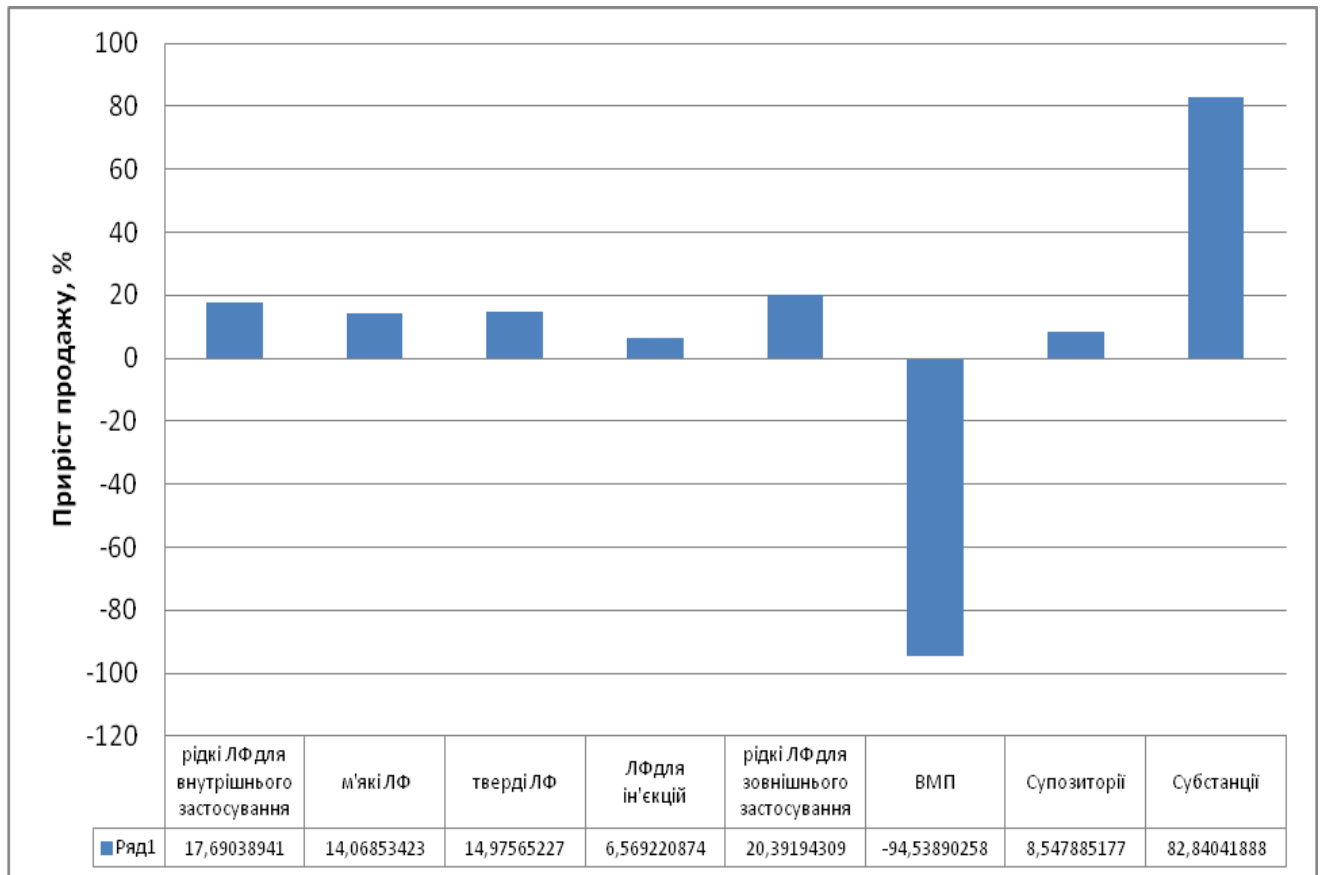


Рис. 3.2 Приріст продажу ЛЗ (у %) залежно від виду ЛФ в грошовому еквіваленті за 2015 – 2016 рр.

У відповідності до проаналізованих даних найбільший приріст продажу у відсотках у грошовому виразі у суб'єкта господарювання спостерігався для субстанцій (82 %) та рідких лікарських форм для зовнішнього (20 %) та внутрішнього (17 %) застосування. Найнижчий приріст показали ЛФ для ін'єкцій (6 %) та супозиторії (8 %). Значно зменшились (на 94 % в грошовому еквіваленті) продажі виробів медичного призначення (ВМП). Приріст продажу твердих та м'яких ЛЗ суттєво не відрізнявся від середнього приросту продажу аптеки (13,4 %) та складав близько 14 %.

Отримані дані дозволяють стверджувати про підвищення попиту на екстемпоральні ЛЗ, що виготовляються аптекою з отриманих від постачальників субстанцій лікарських речовин (ЛР). Доведено, що розвиток вітчизняного ринку лікарських засобів залежить від курсових коливань та зворотньопропорційний до курсу гривні по відношенню до долара [17]. Тому, частково приріст продажу субстанцій ЛР у грошовому еквіваленті може бути зумовленим коливанням курсу гривні, адже ринок субстанцій здебільшого контролюється іноземними виробниками.

Серед ЛФ для внутрішнього застосування найбільший приріст продажу спостерігався серед рідких ЛФ, а саме настоек та сиропів. Для настоек приріст в грошовому еквіваленті склав 115,7 тис. грн., а для сиропів – 149,2 тис. грн, що становить 2,8 % та 3,6 % відповідно від сумарного приросту продажів за 2015-2016 рр. в грошовому еквіваленті.

Сиропа, як рідка ЛФ для орального застосування, складають значну частину аптечного асортименту ЛЗ. Їх широке застосування в клінічній практиці обумовлено рядом переваг перед іншими ЛФ: різноманітність складу; можливість зниження подразнюючої дії деяких АФІ, маскування неприємного смаку та запаху АФІ, простота та зручність застосування тощо. Але поряд з перевагами, даній ЛФ притаманні й недоліки, зокрема нестійкість та схильність до мікробної контамінації. Крім того, наявність цукру, як одного з основних компонентів сиропів, є головним протипоказом для хворих на цукровий діабет (ЦД). Технологічним рішенням даної проблеми є заміна цукру фруктозою, ксилітом або сорбітом, що робить їх придатними для використання хворими на ЦД.

Окрім цукрів до складу сиропів входять допоміжні речовини, що визначають структурно-механічні, фізико-хімічні властивості ЛЗ, а також забезпечують біодоступність. Основними допоміжними речовинами сиропів є розчинники, речовини, що збільшують в'язкість, стабілізатори, консерванти, коригенти, барвники тощо.

У ході аналізу допоміжних речовин ЛЗ встановлено, що кількість препаратів у формі сиропу, що зареєстровані в Україні станом на 9.10.2017 р. складає 167 найменувань, які випускаються 70 компаніями-виробниками. Співвідношення торговельних назв ЛЗ у формі сиропу іноземного та вітчизняного виробництва становлять 55 % до 45 % відповідно: вітчизняні виробники на ринку України свою продукцію представляють 75 торговими назвами, а іноземні компанії – 92 торговими назвами. Важливо зауважити, що 64 торгові назви сиропів закордонних виробників виготовляються в країнах Європейського союзу (ЄС), і лише 26 – в інших країнах. Співвідношення країн-виробників ЛЗ у формі сиропів показано на рис. 3.3.

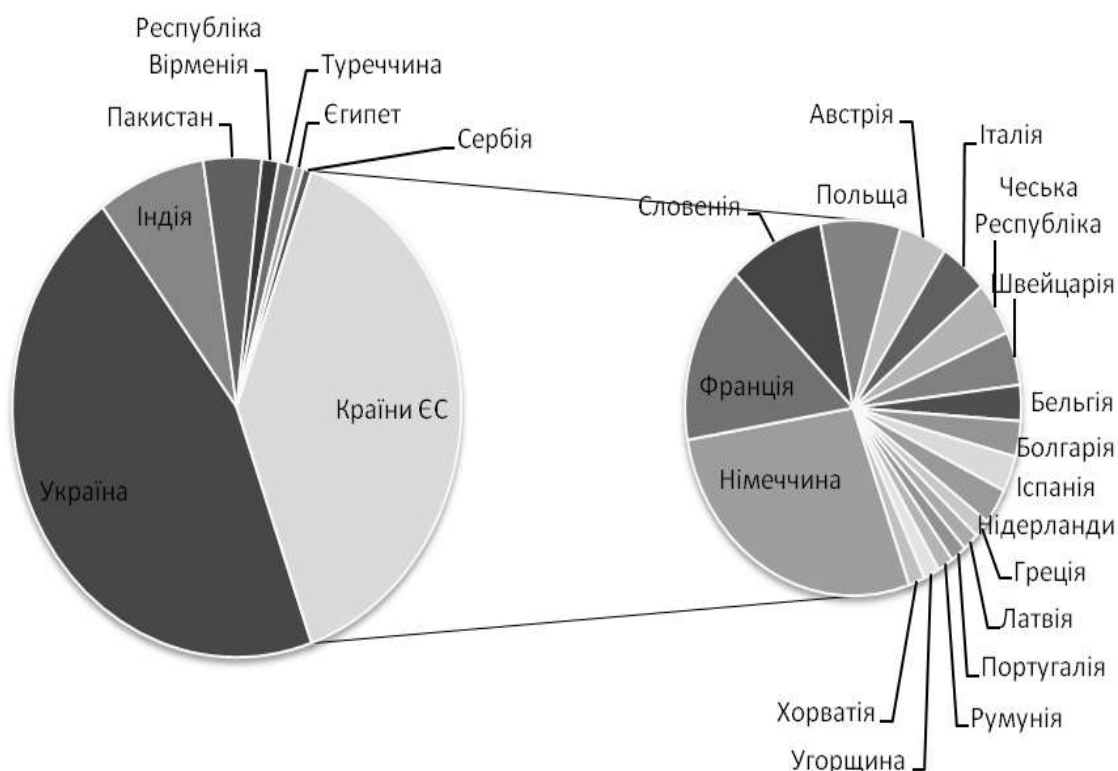


Рис. 3.3 Діаграма співвідношення країн-виробників у кількості торгових назв лікарських засобів у формі сиропу

Лідерами асортименту ЛЗ у формі сиропу серед вітчизняних виробників є 10 підприємств: ТОВ "Фармацевтична компанія "Здоров'я" (10 торгових назв);

ПАТ "НВЦ "БХФЗ" (8 торгових назв); ТОВ "Тернофарм" та ПрАТ Фармацевтична фабрика "Віола" – по 7 торгових назв; ПАТ «Галичфарм», ТОВ "Юрія-Фарм", ТОВ "ДКП "Фармацевтична фабрика", ПАТ "Фармак", ТОВ "Харківське фармацевтичне підприємство "Здоров'я народу" – по 6 торгових назв; та ПрАТ «Технолог» – 5 торгових назв. Загалом в Україні ЛЗ у формі сиропів зареєстровані 17 вітчизняними виробниками (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Перелік вітчизняних підприємств-виробників ЛЗ у формі сиропів

№ з/п	Підприємство-виробник	Кількість зареєстрованих торгових назв
1	ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я»	10
2	ПАТ «НВЦ «БХФЗ»	8
3	ТОВ «Тернофарм»	7
4	ПрАТ Фармацевтична фабрика «Віола»	7
5	ПАТ «Галичфарм»	6
6	ТОВ «Юрія-Фарм»	6
7	ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика»	6
8	ПАТ «Фармак»	6
9	ТОВ «Харківське фармацевтичне підприємство «Здоров'я народу»	6
10	ПрАТ «Технолог»	6
11	ТОВ «НВК «Екофарм»	2
12	Державне підприємство «Експериментальний завод медичних препаратів ІБОНХ НАН України»	1
13	ПАТ «Вітаміни»	1
14	ПрАТ «ЕОФ «КРЕОМА-ФАРМ»	1
15	ПрАТ «ФІТОФАРМ»	1
16	ТОВ «Фармацевтична фірма «Вертекс»	1

Серед іноземних фірм лідерами виробництва ЛЗ у формі сиропу є Хербіон Пакистан Прайвет Лімітед (Пакистан) та ТОВ «Санофі – Авентіс Україна» (виробництво розташоване в країнах ЄС – Німеччині, Швейцарії, Франції) – по 7 торгових назв; КРКА, д.д. Ново место (Словенія) – 5 торгових назв; Тева Фармацевтікал Індастріз Лтд. та ТОВ "Кусум Фарм" – по 3 торгових назви. Ще 18 іноземних фарм-компаній постачають на український ринок по 2 ЛЗ у формі сиропу та 29 – по 1.

Кількість монопрепаратів серед зареєстрованих на ринку України ЛЗ у формі сиропу становить 50 % – 84 торгові назви (24 міжнародні непатентовані назви (МНН)). Кількість сиропів рослинного походження – 33 % (55 торгових назв), з них 27 – витяги з лікарської рослини сировини (ЛРС) одного виду (10 лікарських рослин) та 28 – комбінації витягів з ЛРС різних видів. Загалом кількість комбінованих сиропів становить 34 % (56 торгових назв), половина з яких – рослинного походження.

Кількості ЛЗ у формі сиропу за МНН діючих речовин та АТС класифікацією представлені в табл. 3.2.

Таблиця 3.2

Перелік лікарських засобів у формі сиропу за МНН діючих речовин та АТС класифікацією

АТС група		МНН діючої речовини	Кількість ЛЗ
1		2	3
<i>А «Засоби, що впливають на травну систему та метаболізм»</i>			22
A04AA01	Протиблювотні засоби та препарати, що усувають нудоту. Антагоністи рецепторів серотоніну (5HT ₃).	Ondansetron	2
A05AX	Засоби, що застосовуються при біліарній патології.	Rosa	2
		Комбінований рослинний ЛЗ	1
A06AD11	Осмотичні проносні засоби	Lactulose	11
A07AX	Засоби, що застосовуються при кишкових інфекціях.	Комбінований рослинний ЛЗ	1
A11AA03	Полівітамінні препарати з добавками.	Комбінований ЛЗ	1

Продовження табл. 3.2

1		2	3
A11BA	Полівітамінні комплекси без добавок.	Комбінований ЛЗ	1
A13A	Тонізуючі засоби	Комбінований рослинний ЛЗ	2
A15	Стимулятори апетиту	Комбінований рослинний ЛЗ	1
В «Засоби, що впливають на систему крові та гемопоєз»			6
B03AB	Антианемічні засоби. Препарати заліза (ІІІ) для перорального застосування.	Ferric hydroxide polymaltose complexes*	1
		Ferric oxide polymaltose complexes	4
B03AE10	Протианемічні засоби. Препарати заліза у комбінації з різними речовинами.	Комбінований ЛЗ	1
С «Засоби, що впливають на серцево-судинну систему»			1
C01EX	Різні комбіновані кардіологічні препарати.	Комбінований ЛЗ (аргінін, магнію та калію аспарагінат)	1
Г «Засоби, що впливають на сечостатеву систему та статеві гормони»			2
G04B	Засоби, що застосовуються в урології	Багатокомпонентні рослинні ЛП різного складу	2
Ж «Протимікробні засоби для системного застосування»			9
J01EE01	Антибактеріальні засоби для системного застосування. Комбінації сульфаніламідів і триметоприму, включаючи похідні	Sulfamethoxazole and trimethoprim	1
J04AC01	Протитуберкульозні засоби.	Isoniazid	1
J05AX	Противірусні засоби для системного застосування.	Enisamium iodide*	1
		Inosine pranobex	4
		Препарат рідкого екстракту Протефлазид	2
Л «Антинеопластичні та імуномодулюючі лікарські засоби»			1
L03AX	Імуностимулятори.	Комбінований рослинний ЛЗ	1
М «Засоби, що впливають на опорно-руховий апарат»			1

Продовження табл. 3.2

1		2	3
M01AE01	Нестероїдні протизапальні і протиревматичні засоби.	Ibuprofen	1
<i>N «Засоби, що впливають на нервову систему»</i>			<i>11</i>
N02BE	Анальгетики та антипіретики.	Paracetamol	3
		Paracetamol, combinations excl. Psycholeptics	3
N03AG01	Протиепілептичні препарати.	Valproic acid	2
N05CM	Снодійні та седативні засоби.	Pasiflora incarnata	1
		Комбінований рослинний ЛЗ	1
N07XX	Засоби, що впливають на нервову систему.	Комбінований рослинний ЛЗ	1
<i>R «Засоби, що впливають на респіраторну систему»</i>			<i>115</i>
R03AK	Адренергічні засоби для системного застосування. Сальбутамол, комбінації.	Комбінований ЛЗ	1
R03DX	Інші засоби для системного застосування при обструктивних захворюваннях респіраторної системи.	Fenspiride	7
R05	Засоби, що застосовуються при кашлі та застудних захворюваннях (86).	Pelargonium sidoides	1
R05CA	Засоби, що застосовуються при кашлі та застудних захворюваннях. Відхаркувальні засоби (37)	Hederae heliсis folium	9
		Plantago	2
		Glycyrrhiza	4
		Guaifenesin	1
		Althea root	14
		Thymus serpyllum	1
		Комбінований рослинний ЛЗ	11
R05CB	Муколітичні засоби (26)	Bromhexine	1
		Carbocisteine	8
		Ambroxol	14
		Комбінований ЛЗ	2

Продовження табл. 3.2

1		2	3
R05D	Протикашльові засоби(9)	Oxeladin	1
		Butamirate	3
		Levodropropizine	1
		Препарат ісландського моху	1
		Комбінований ЛЗ	3
R05F	Протикашльові засоби та муколітики.	Комбінований ЛЗ	3
R05X	Інші комбіновані засоби, що застосовуються при кашлі та застудних захворюваннях	Комбінований рослинний ЛЗ	10
R06A	Антигістамінні засоби для системного застосування (17)	Cetirizine	1
		Levocetirizine	2
		Loratadine	5
		Ketotifen	1
		Ebastin	1
		Desloratadine	7
	Комплексний гомеопатичний препарат		3

Найбільше препаратів у формі сиропу (115 торгових назв) зареєстровано у АТС групі R «Засоби, що впливають на респіраторну систему», а саме R05 «Засоби, що застосовуються при кашлі та застудних захворюваннях» (86 торгових назв). За МНН активно-фармацевтичні інгредієнти найбільш поширені серед сиропів монопрепарати амброксолу (14 торгових назв), кореня алтеї (14 торгових назв), лактулози (11 торгових назв), кореня плюща (9 торгових назв), карбоцистеїну (8 торгових назв), фенспіриду та дезлоратадину (по 7 торгових назв).

Серед препаратів у формі сиропу переважають ЛЗ, що відпускаються без рецепту: їх кількість становить 79,6 % проти 20,4 % сиропів, що відпускаються за рецептом лікаря.

Отже, на вітчизняному ринку ЛЗ у формі сиропу існує залежність від імпорту. Приблизно 55 % лікарських засобів у формі сиропу імпортується з інших країн. Треба зазначити, що якісне різноманіття асортименту обумовлене переважно імпортними препаратами, у той час як ті 45 % ринку України, які займають вітчизняні виробники, представлені ЛЗ у формі сиропу з вузьким асортиментом діючих речовин. Ця обставина, як правило, пов'язана з некоректним вибором цільової групи речовин і нераціональною технологією їх використання. Аналізуючи стан сучасного фармацевтичного ринку України з точки зору асортименту ЛЗ у формі сиропу, перспективним для досліджень є фармацевтична розробка інноваційного лікарського засобу з науковим обґрунтуванням складу, фізико-хімічних властивостей та технології виготовлення, який при коректному виборі цільової групи речовин матиме широкий спектр комплексної фармакотерапевтичної дії.

На сьогоднішній день продовжує бути актуальною проблема боротьби людського організму з екстремальними навантаженнями, що повсякчас трапляються на шляху людини. Тим часом в АТС групі A14B «Нестероїдні анаболічні лікарські засоби для системного застосування» зареєстровано лише 2 міжнародні непатентованих назви лікарських речовин, кожна з яких, підвищуючи стійкість до навантаження певної частини організму при застосуванні може мати побічні дії на іншу. Доцільним є застосування АФІ, що безпосередньо приймали б участь у метаболізмі, та чинили б актопротекторну дію, не виснажуючи організм та не маючи суттєвих побічних дій. Такими властивостями володіють левокарнітин та глюкозамін, комбінація яких може знайти застосування в травматологічній практиці для підвищення працездатності людей з запальними захворюваннями суглобів, а також може знайти широке застосування у виробництві функціональних харчових продуктів для людей з великими фізичними та психоемоційними навантаженнями, зокрема,

спортсменів.

За літературними даними визначено, що дослідження з використання левокарнітину доводять його вплив на підвищення переносимості навантажень, а також анаболічну, кардіопротекторну, антианемічну дії. За різними літературними джерелами левокарнітин відносять до груп актопротекторів, антигіпоксантив або нестероїдних анаболічних препаратів. Глюкозамін широко використовують для терапії артрозу та остеоартрозу, тим часом останні дослідження доводять його протизапальну, анаболічну та фригопротекторну активності.

За діючими речовинами ЛЗ в Україні зареєстровано 23 ЛЗ, що містять карнітин, з них – 5 – субстанції, 18 – ЛП. 14 препаратів містять левокарнітин, з них 2 – комбіновані лікарські препарати (ЛП), 12 – монопрепарати. Більшість вказаних ЛЗ (12) відносяться до АТС групи A16AA01 «Амінокислоти та їх похідні». З вказаних ЛЗ 9 – розчини для ін'єкцій, 5 призначені для перорального прийому, з них 4 – розчини для перорального прийому, 1 – препарат у формі таблеток. Жоден з препаратів левокарнітину не представлений на ринку у формі сиропу.

В Україні виробляють 2 найменування препаратів карнітину для ін'єкцій та 2 тверді комбіновані ЛЗ. Рідких ЛЗ з вмістом карнітину вітчизняного виробництва не виявлено.

За діючими речовинами ЛЗ в Україні чинні 38 реєстраційних посвідчення на препарати глюкозаміну. З них 5 – субстанції, 4 – препарати in bulk. З 29 торгових назв ЛЗ глюкозаміну, що присутні на ринку, 10 – монопрепарати глюкозаміну, з яких 5 – у формі порошку для приготування орального розчину, 3 – розчини для ін'єкцій та 1 – у формі таблеток. З 19 комбінованих ЛП глюкозаміну 1 – крем, решта – тверді лікарські форми у формі капсул (6) та таблеток (12). Більшість виявлених на ринку комбінованих ЛЗ з вмістом глюкозаміну є поєднаннями глюкозаміну та хондроїтину (12), або глюкозаміну, хондроїтину та НПВС (диклофенак або ібупрофен – 5). Усі ЛЗ, що містять

глюкозамін, віднесені діючі речовини ЛЗ до АТС групи М «Засоби, що впливають на опорно-руховий апарат».

До АТС групи М01 «Протизапальні та протиревматичні засоби» віднесені 20 ЛЗ, а 9 – до АТС групи М09 «Інші засоби, що впливають на опорно-руховий апарат».

Отже, статистичні дані діючих речовин ЛЗ доводять, що на анаболічну та фригопротекторну властивості глюкозаміну недостатньо звертається увага, тоді як виробники продовжують запускати на ринок генеричні ЛЗ глюкозаміну.

На наступному етапі дослідження нами була проаналізована динаміка розвитку ринку монопрепаратів глюкозаміну та левокарнітину в грошовому та натуральному еквівалентах за період 2015 – 2017 рр. за базою даних «Моріон» та ProximaResearch [120].

Динаміка обсягу продажів (помісячно) свідчить про те, що не зважаючи на триваючу загальну тенденцію ринку до збільшення обсягів продажів у гривневому вираженні і зменшенню – у натуральному та доларовому еквіваленті, продажі препаратів левокарнітину за 2015 – 2017 рр. суттєво зросли (рис. 3.4 – 3.5).

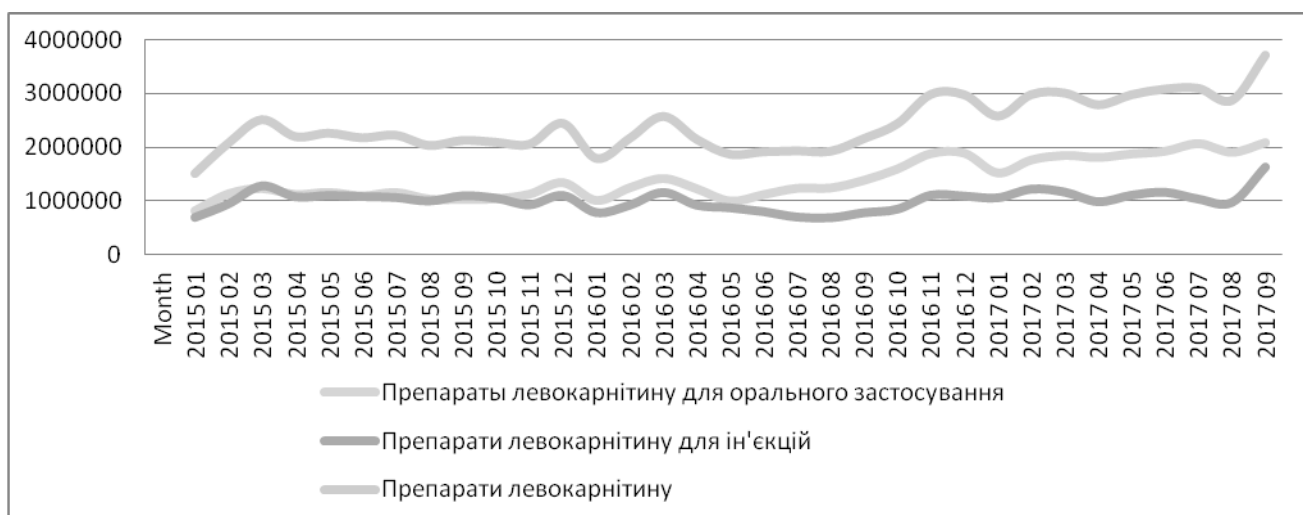


Рис. 3.4 Графіки динаміки продажу монопрепаратів левокарнітину різних форм випуску за 2015 – 2017 рр, грн.

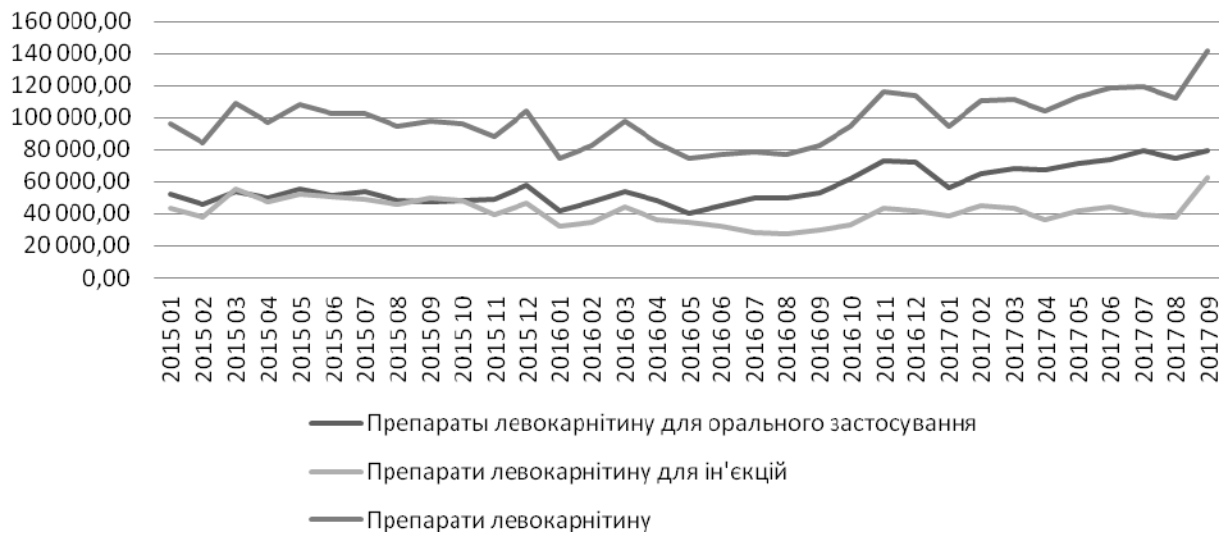


Рис. 3.5 Графіки динаміки продажу монопрепаратів левокарнітину різних форм випуску за 2015 – 2017 рр, дол. США

Варто зазначити, що найбільше зростання обсягу аптечних продажів в упаковках для левокарнітину спостерігалось саме протягом останнього року – з 09.2016 р. до 09.2017 р. (рис. 3.6).



Рис. 3.6 Графіки динаміки продажу монопрепаратів левокарнітину різних форм випуску за 2015 – 2017 рр., уп.

Важливо відзначити і те, що зростання продажу ЛЗ левокарнітину, як у грошовому, так і у натуральному еквіваленті, відбувалось, в основному

за рахунок загального зростання продажу препаратів левокарнітину для перорального прийому. Особливо яскраво це видно при аналізі продажу у доларах США. Про це ж свідчить і поступове зростання частки продажу (у грн., дол. США та в упаковках) лікарських препаратів левокарнітину для перорального прийому з 60 % до 70 % (рис. 3.7), та з 55 % до 65 % (рис. 3.8) у натуральному та грошовому еквіваленті відповідно.



Рис. 3.7 Діаграми динаміки співвідношення частки продажу препаратів левокарнітину різних форм випуску в натуральному еквіваленті



Рис. 3.8 Діаграми динаміки співвідношення частки продажу препаратів левокарнітину різних форм випуску в грошовому еквіваленті

Середня вартість 1 упаковки препарату левокарнітину в гривнях протягом останніх років практично не змінювалась та становила 205 ± 11 грн. за упаковку для препаратів для перорального прийому та 261 ± 18 грн. – для препаратів для ін'єкцій. (рис. 3.9).

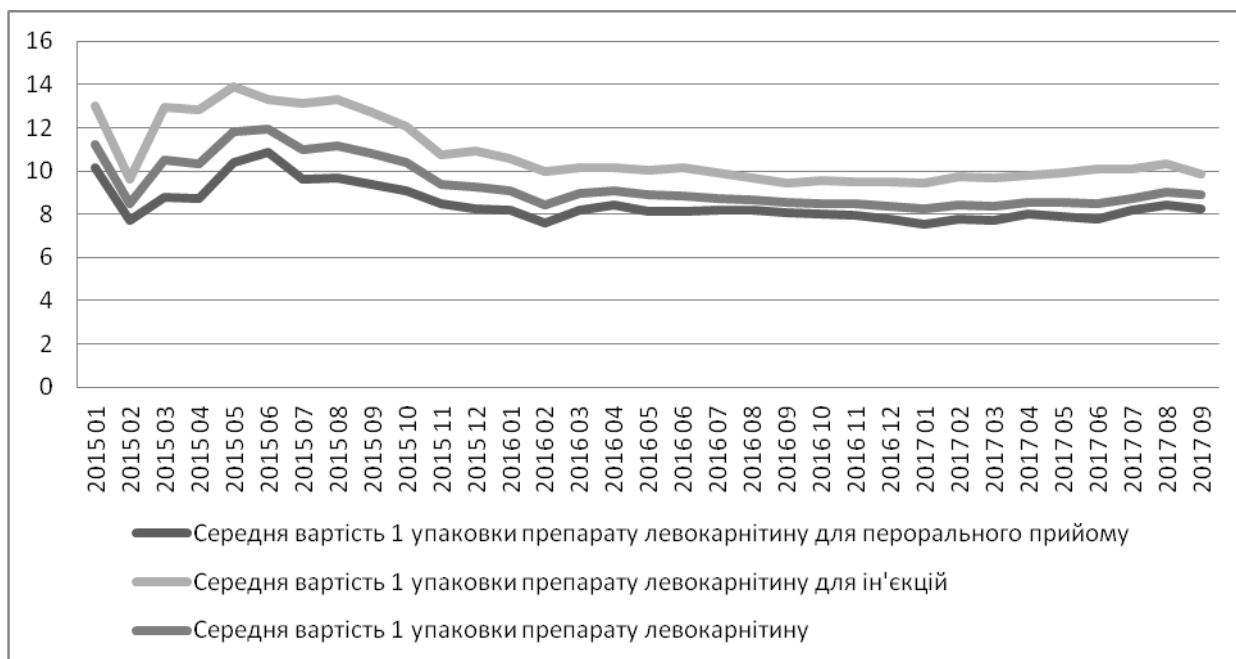


Рис. 3.9 Графіки динаміки зміни середньої ціни упаковки монопрепарату левокарнітину протягом 2015 – 2017 рр., грн.

Середня вартість 1 упаковки монопрепаратів левокарнітину складала $8,47 \pm 0,82$ дол. США для лікарських засобів для перорального прийому та $10,78 \pm 1,42$ дол. США – для препаратів для ін'єкцій. За проаналізований період часу вартість 1 упаковки препаратів левокарнітину в доларовому еквіваленті знизилась сумарно на 26 %, на 21 % для препаратів для перорального прийому та на 32 % – для препаратів для ін'єкцій, що пов'язано, головним чином, з суттєвими курсовими коливаннями протягом 2015 р. (рис. 3.10).

Отже, статистичні дані дозволяють стверджувати наявність на ринку попиту, що зростає, на препарати левокарнітину для перорального прийому.

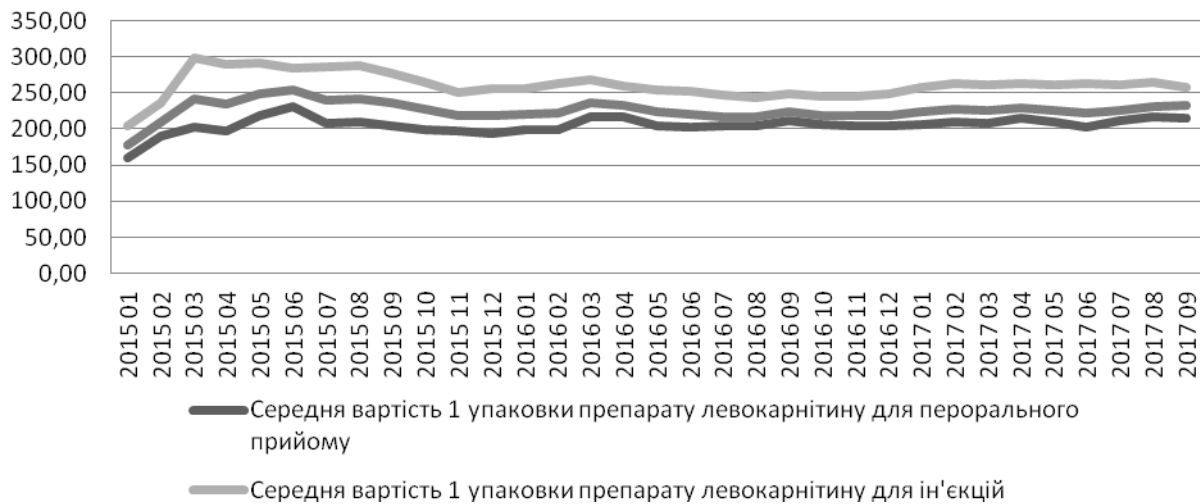


Рис. 3.10 Графіки динаміки зміни середньої ціни упаковки монопрепарату левокарнітину протягом 2015 – 2017 рр, дол. США

Аналогічний аналіз проведено щодо розвитку протягом 2015 – 2017 рр. ринку монопрепаратів глюкозаміну гідрохлориду, що представлені порошком для приготування орального розчину по 1,5 г глюкозаміну гідрохлориду в саше чотирьох виробників та розчином глюкозаміну гідрохлориду 200 мг/мл в ампулах по 2 мл двох виробників.

Аналіз ринку з 01.2015 по 09.2017 рр. показав суттєве зростання продажу препаратів глюкозаміну гідрохлориду, як у грошовому: гривневому (рис. 3.11), в натуральному (рис. 3.12) та доларовому (рис. 3.13) еквівалентах.

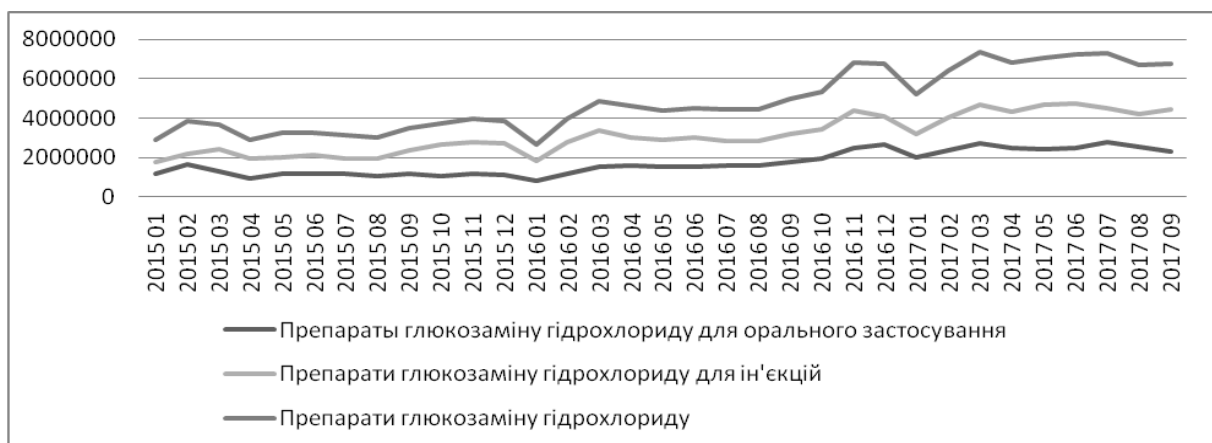


Рис. 3.11 Графіки динаміки продажу монопрепаратів глюкозаміну гідрохлориду різних форм випуску за 2015 – 2017 рр., грн

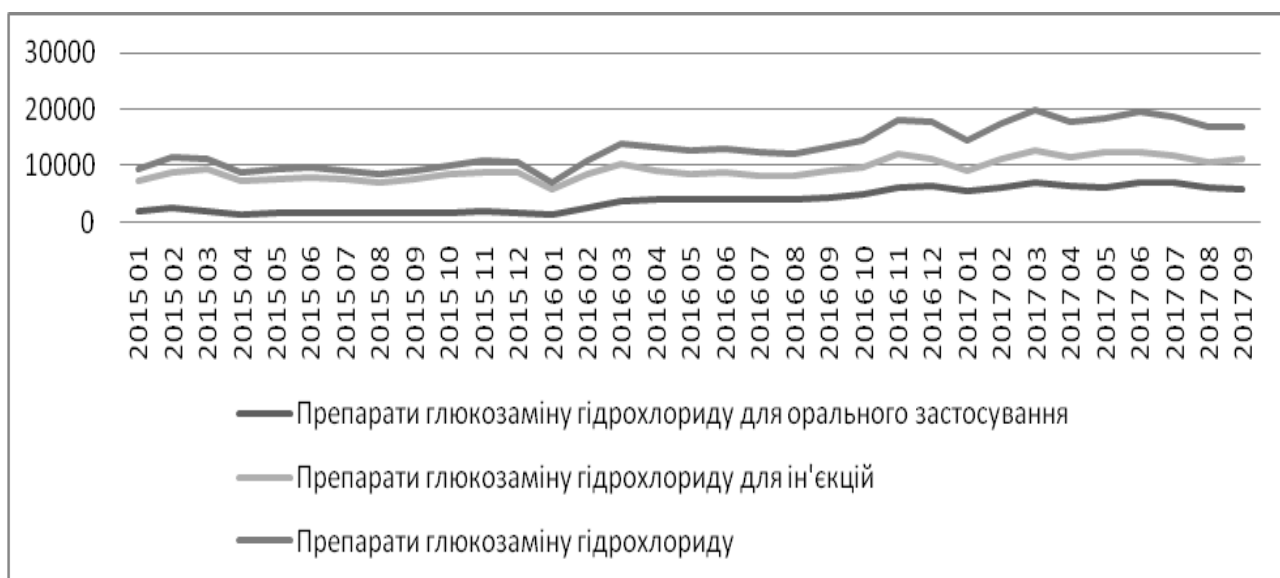


Рис. 3.12 Графіки динаміки продажу монопрепаратів глюкозаміну гідрохлориду різних форм випуску за 2015 – 2017 рр., уп.

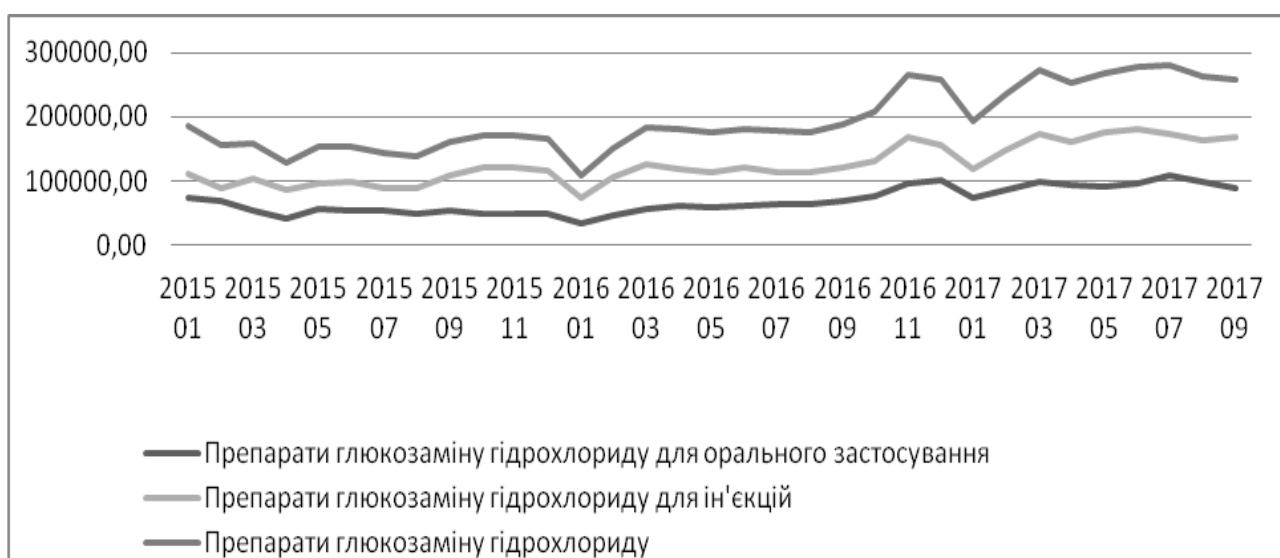


Рис. 3.13 Графіки динаміки продажу монопрепаратів глюкозаміну гідрохлориду різних форм випуску за 2015 – 2017 рр., дол. США

В грошовому еквіваленті основну частину приросту складали препарати для ін'єкцій: їх продажі зросли у 2,53 рази у гривневому та у 1,53 – в доларовому еквіваленті. Тим часом в натуральному виразі (кількість упаковок) найбільший ріст – у 2,88 рази показали препарати глюкозаміну гідрохлориду для перорального прийому, для яких продажі у грошовому

еквіваленті зросли у 1,96 та 1,19 раза у гривневому та доларовому еквівалентах відповідно.

Співвідношення продажу препаратів глюкозаміну гідрохлориду для ін'єкцій та для перорального прийому в натуральному еквіваленті почало змінюватись на початку 2016 р., коли на ринок пероральних препаратів глюкозаміну гідрохлориду вийшов один з провідних вітчизняних виробників лікарських засобів зі своїми продуктами (рис. 3.14). Загальну динаміку поступового росту частки препаратів для ін'єкцій було перервано, а до 09.2017 р. частка препаратів глюкозаміну гідрохлориду для перорального прийому зросла з 21 % до 35 %.

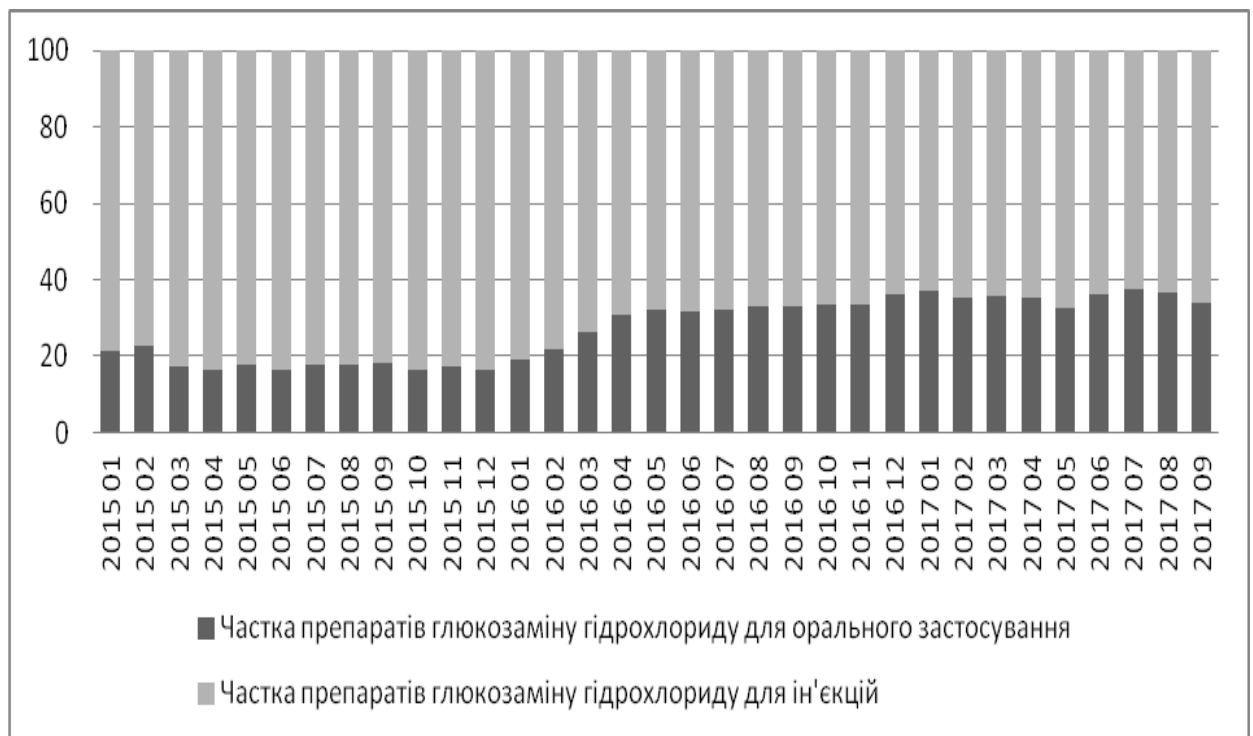


Рис. 3.14 Діаграма динаміки співвідношення частки продажу препаратів глюкозаміну гідрохлориду різних форм випуску в натуральному еквіваленті

Водночас, в грошовому виразі частка ЛЗ глюкозаміну гідрохлориду в різних ЛФ в цей період змінювалась несуттєво, і після курсових коливань початку 2015 р. становила близько 65 % для ін'єкційних ЛЗ та 35 % для препаратів для перорального прийому (рис. 3.15).



Рис. 3.15 Діаграма динаміки співвідношення частки продажу препаратів глюкозаміну гідрохлориду різних форм випуску в грошовому еквіваленті

Така невідповідність часток ринку в грошовому та натуральному еквіваленті спричинена, головним чином, суттєвою зміною середньої ціни за 1 упаковку препаратів глюкозаміну гідрохлориду для перорального прийому (рис. 3.16, 3.17), що за проаналізований період зменшилась з 37,24 дол. США (588,91 грн.) до 15,36 дол. США (401,27 грн.).

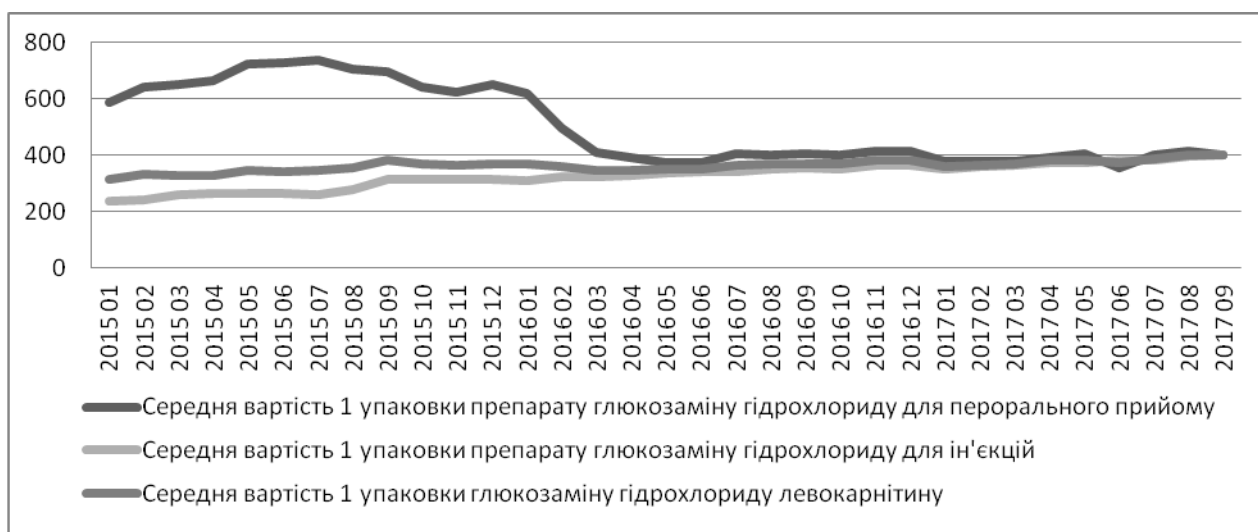


Рис. 3.16 Графіки динаміки зміни середньої ціни упаковки монопрепарату глюкозаміну гідрохлориду протягом 2015 – 2017 рр, грн.

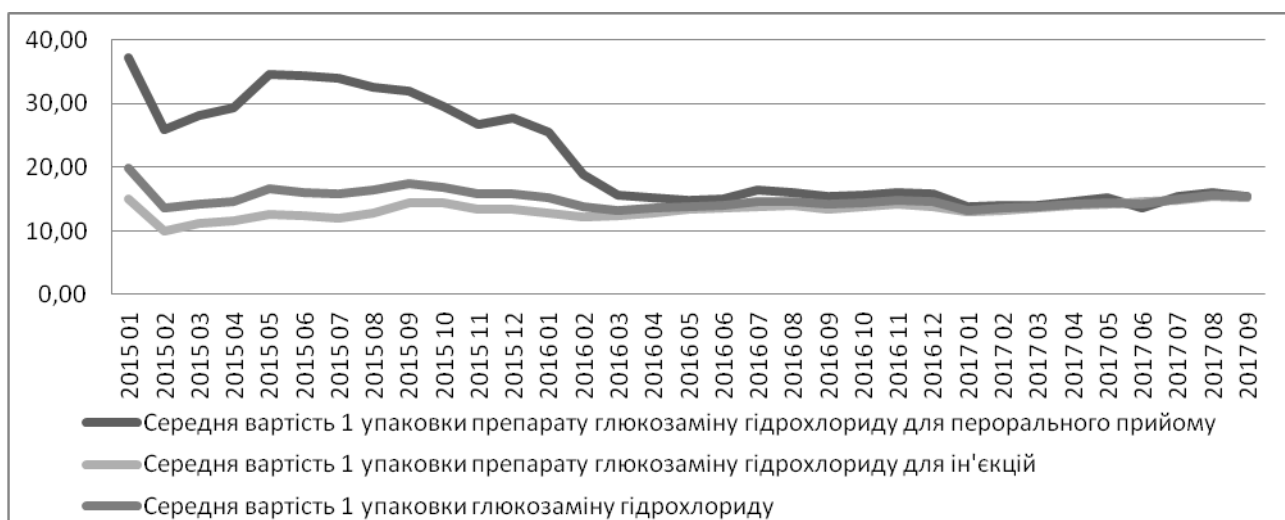


Рис. 3.17 Графіки динаміки зміни середньої ціни упаковки монопрепарату глюкозаміну гідрохлориду протягом 2015 – 2017 рр, дол. США

Зміна середньої ціни упаковки була викликана по-перше, зменшенням кількості доз ЛЗ в упаковці, а по-друге, зменшенням вартості однієї дози ЛЗ. Зниження середньої вартості однієї дози препарату глюкозаміну для перорального прийому з 1,86 дол. США (29,44 грн.) до 0,74 дол. США (19,3 грн.) (рис. 3.18) сприяло загальній динаміці росту попиту на пероральні препарати глюкозаміну гідрохлориду, що виражався у зростанні кількості реалізованих доз ЛЗ за проаналізований період.

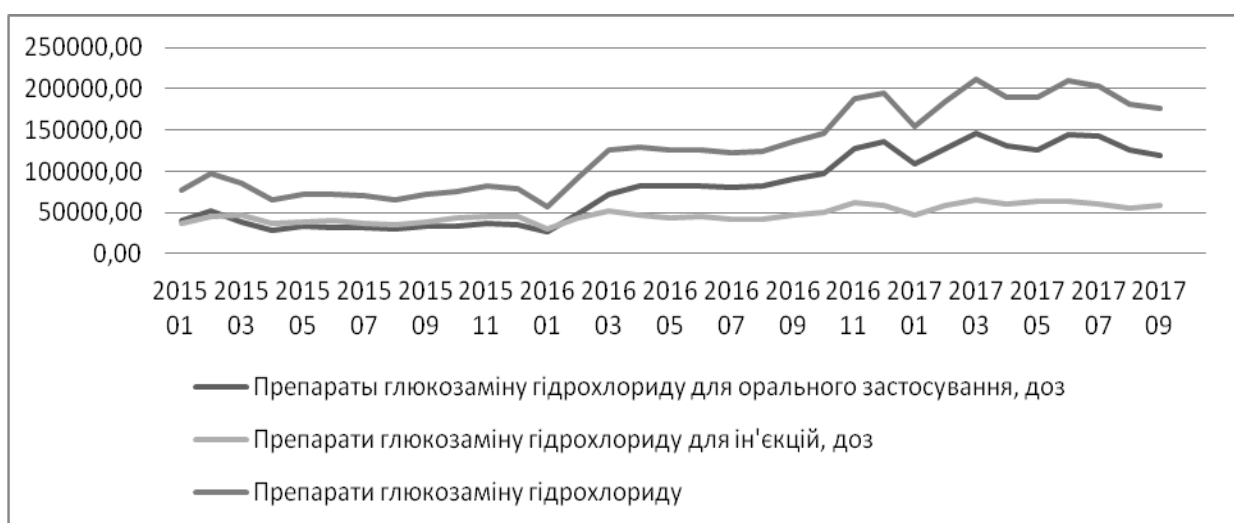


Рис. 3.18. Графіки динаміки продажу препаратів монопрепаратів глюкозаміну гідрохлориду різних форм випуску за 2015 – 2017 рр, кількість доз

Для препаратів для перорального прийому кількість реалізованих доз ЛЗ зросла майже у 3 рази. Водночас, кількість доз препаратів для ін'єкцій, середня вартість дози яких коливалась незначно та становила $2,62 \pm 0,21$ дол. США ($64,20 \pm 8,35$ грн.), а також мала тенденцію до зростання, збільшилась лише у 1,57 рази (рис. 3.19).

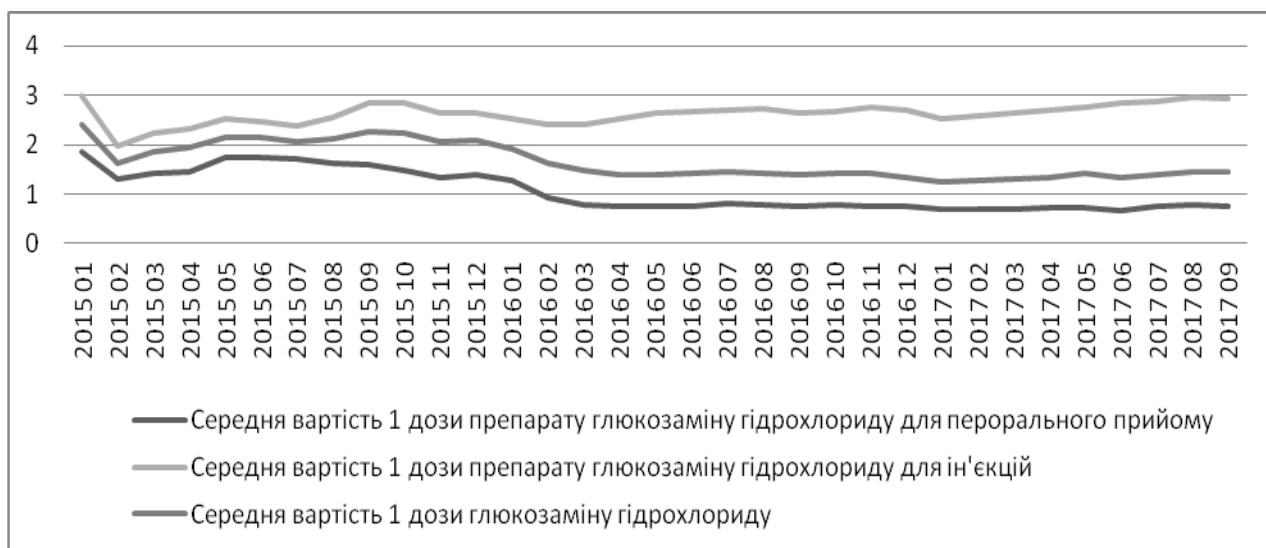


Рис. 3.19. Графіки динаміки зміни ціни однієї дози монопрепаратів глюкозаміну гідрохлориду різних форм випуску за 2015 – 2017 рр, дол. США

Вказані зміни у ціні однієї дози препаратів глюкозаміну гідрохлориду для перорального прийому зумовлені зростанням частки ринку, що займають у даному сегменті вітчизняні виробники (рис. 3.20) з 25 % на початку 2015 р. до 60 % в кінці 2017 р.

Таке зміщення продажу у бік вітчизняних ЛЗ сприяє загальному підвищенню доступності ліків: вартість ЛЗ вітчизняного виробництва нижча за аналогічні імпорتنі ЛЗ, окрім того, поява на ринку ЛЗ з нижчою вартістю сприяла зниженню середньої ціни і на імпорتنі ЛЗ (рис. 3.21).

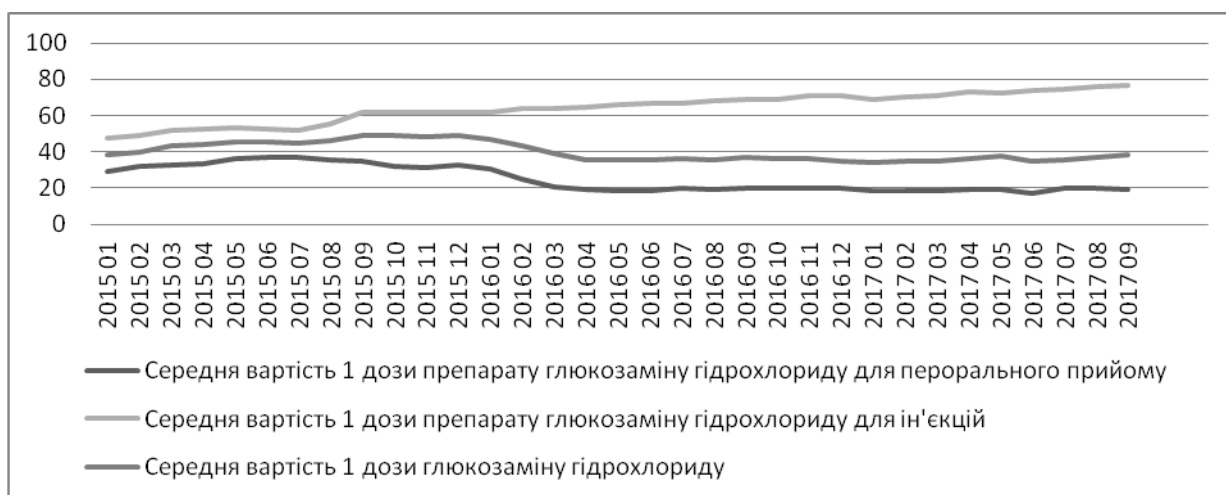


Рис. 3.20 Графіки динаміки зміни ціни однієї дози препаратів монопрепаратів глюкозаміну гідрохлориду різних форм випуску за 2015 – 2017 рр., грн



Рис. 3.21 Діаграми міні частки вітчизняного виробника на ринку пероральних монопрепаратів глюкозаміну гідрохлориду за 2015 – 2017 рр в натуральному еквіваленті

Таким чином, український фармацевтичний ринок динамічно розвивається. Структура споживання поступово зміщується в бік вітчизняних ЛЗ. З одного боку це пов'язано з стабілізацією конкурентних позицій вітчизняних фармацевтичних підприємств, а з іншого – підвищенням рівня інформаційного забезпечення фармацевтичного ринку [17, 18, 80, 120].

Висновки до розділу 3

1. Аналіз українського фармацевтичного ринку ЛЗ показав нерівномірність розподілу засобів у формі сиропу зарубіжного та вітчизняного виробників.

2. Встановлено, що більшість необхідних українському споживачеві лікарських сиропів виробляються за кордоном, що знижує їх економічну і фізичну доступність.

3. Помісячний аналіз продажу в натуральному та грошовому еквівалентах показав зростання попиту на препарати левокарнітину та глюкозаміну для перорального прийому за період 2015 – 2017 рр., тим часом жодного препарату з вмістом цих АФІ у формі сиропу на ринку не виявлено.

4. Проведене вивчення асортименту ЛЗ у формі сиропів показало, що розробка сиропу комбінованої дії є актуальною. При розробці таких препаратів слід приділяти увагу створенню комбінованих складів, які впливають на різні ланки патологічного процесу і тим самим підвищують ефективність лікування та істотно знижують ризик можливих ускладнень.

5. Статистичний аналіз ринку довів загальний позитивний вплив виходу на ринок вітчизняних виробників, що виявляється зниженням середньої вартості упаковки та дози ЛЗ, підвищенням доступності ліків та зростанням попиту в натуральному еквіваленті.

За матеріалами розділу опубліковані роботи [17, 80, 120].

РОЗДІЛ 4

РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКАРСЬКОГО СИРОПУ З ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИДОМ ТА ЛЕВОКАРНІТИНОМ

Сучасний рівень розвитку фармацевтичної промисловості потребує використання ЛЗ із різним дисперсійним середовищем, що здатні забезпечити дозування АФІ, ефективність і безпечність застосування на фоні прийнятних органолептичних характеристик [13].

На теперішній час для виробництва сиропів широко використовують такі речовини як цукри (глюкоза, фруктоза, ксиліт, сахароза, патока), високомолекулярні сполуки (ВМС), зокрема агар, желатин; коригенти смаку (кислота лимонна), пластифікатори (пропиленгліколь (ПГ), гліцерин, поліетиленгліколь-400 (ПЕГ-400)).

При створенні лікарського сиропу проведено дослідження, що спрямовані на отримання сиропу з додаванням стабілізуючих агентів, зокрема кислоти лимонної (каталізатор) та агару. При цьому основну увагу акцентовано на основні споживчі властивості продукту, зокрема фізико-механічні властивості (ефективна в'язкість) та смакові показники. З даною метою нами отримано модельні зразки, що містять різні співвідношення інвертного сиропу, кислоти лимонної та агару. При моделювання зразків нами застосовано кислоту лимонну як каталізатор процесу отримання інвертного сиропу з одного боку, а з іншого – як модулятор смаку. Крім того, кислота лимонна відіграє роль консерванту. З метою надання модельним зразкам пластичності до складу модельного зразку планується вводити агар, що широко застосовується як в фармацевтичній, так й кондитерській промисловості. Необхідно відмітити позитивні властивості агару на організм людини. Він містить мікроелементи, може виконувати роль сорбенту, добре виводиться із організму тощо.

При виборі допоміжних речовин і їх концентрацій необхідно врахувати функції та характеристики кожної з них, якщо вони можуть вплинути

на функціональні властивості ЛЗ (стабільність, біодоступність тощо) або на можливість його виробництва [53].

З вищенаведеного зрозуміло, що до складу лікарського сиропу планується введення певної кількості допоміжних речовин з різними фізико-хімічними властивостями. Тому в процесі фармацевтичної розробки лікарського сиропу на основі глюкозаміну гідрохлориду та левокарнітину виникла необхідність перевірки сумісності АФІ з допоміжними речовинами, що входять до складу ЛЗ.

Модуль 3 «Якість» Настанови 42-3.6:2004 [52] вимагає підтвердження відсутності взаємодії АФІ між собою та з допоміжними речовинами у ЛЗ, утворення сполук, що можуть негативно впливати на ефективність ЛЗ. Для підтвердження відсутності взаємодії проведено органолептичний аналіз створених модельних сумішей та кількісне визначення АФІ.

4.1 Вивчення сумісності АФІ та допоміжних речовин

Враховуючи те, що опрацьований ЛЗ призначений для орального застосування, виникає ряд медико-біологічних вимог, таких як відсутність подразнюючої та сенсibiliзуючої дії; повнота та швидкість вивільнення АФІ, стійкість до мікроорганізмів, стабільність при зберіганні, задовільні споживчі характеристики [13]. Всі ці характеристики можна задовільнити, використовуючи різні допоміжні речовини.

При виборі допоміжних речовин керувалися необхідністю їх оптимального складу для забезпечення ефективності АФІ та відповідних фармако-технологічних властивостей ЛЗ (точність дозування, однорідність, в'язкість), а також стабільності ЛЗ протягом регламентованого терміну зберігання.

Сумісність перевіряли прискореним методом шляхом створення модельних сумішей АФІ та допоміжних речовин.

При розробці складу використовували загальноприйняті у виробництві сиропів допоміжні речовини, що наведені у табл. 4.1.

Таблиця 4.1

Допоміжні речовини та їх роль в лікарських сиропях

№	Назва	Роль	Загальноприйнята кількість
1	Сорбіт	Коригент, стабілізатор, пластифікатор, запобігає кристалізації навколо кришечки	20 – 35 %
2	Фруктоза	Ароматизатор, запобігає кристалізації навколо кришечки, покращує розчинність гідрофобних речовин	10 – 60 %
3.	Ксиліт	Підсолоджувач, стабілізатор, емульгатор, вологоутримувач	20 – 40 %
4	Агар	Пролонгатор, регулятор в'язкості, диспергатор, стабілізатор	1 – 2 %
5	Кислота лимонна	Буферна речовина, для регуляції рН, антиоксидант, консервант, коригент смаку	0,1 – 2,0 %
6	Гліцерин	Коригування реологічних параметрів в'язких систем. При високій концентрації має бактеріостатичні властивості. Використовують як розчинник	5 – 20 %
7	Сорбінова кислота	Консервант, має протигрибкову та антибактеріальну властивості. Має найбільшу активність при рН 4,5, активність суттєво знижується при рН > 6,0	0,1 – 0,2 %
8	Вода очищена	Розчинник	В залежності від розчинності АФІ та допоміжних речовин, до необхідної загальної маси

Для вивчення взаємодії АФІ та допоміжних речовин між собою створювали модельні суміші АФІ з кожною із допоміжних речовин в пропорції

1:1, а також у водному розчині. Зважаючи на те, що взаємодія речовин більш повно виявляється в розчинах з вищою концентрацією, водні розчини готували в концентраціях, близьких до насичених, з врахуванням розчинності (змішуваності) лікарських та допоміжних речовин (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Розчинність АФІ та допоміжних речовин у воді

№ з/п	АФІ та допоміжні речовини	Розчинність у воді
1	Глюкозаміну гідрохлорид	Дуже легко розчинний
2	Левакарнітин	Легко розчинний
3	Сорбіт	Дуже легко розчинний
4	Фруктоза	Дуже легко розчинна
5	Ксиліт	Дуже легко розчинний
6	Агар	ВМС, обмежено набухає в холодній воді, необмежено набухає в гарячій воді при нагріванні до 90°C з утворенням термозворотного гелю при охолодженні до 40°C
7	Кислота лимонна	Дуже легко розчинна
8	Гліцерин	Змішується в будь-яких пропорціях
9	Кислота сорбінова	Розчиняється у співвідношенні 1:400

Виготовлені суміші та розчини закладали на зберігання при 75 °С протягом 3 та 7 діб, після чого спостерігали візуально зміни зовнішнього вигляду та проводили кількісне та якісне визначення речовин.

Кількісне визначення АФІ у модельних сумішах проводили методом ВЕРХ [83, 85] на рідинному хроматографі «Agilent 1100» (розділ 2).

В табл. 4.3 наведені склади опрацьованих модельних сумішей АФІ, допоміжних речовин та результати органолептичного, кількісного визначення в них глюкозаміну гідрохлорида та левокарнітина.

Таблиця 4.3

Результати взаємодії АФІ та допоміжних речовин

№	Компоненти модельних сумішей	Склад	Зміни органолептичних властивостей та кількісного вмісту, %		
			Зберігання		
			0 діб	3 доби 75°C	7 діб 75°C
1	2	3	4	5	6
1	Глюкозаміна гідрохлорид	1	порошок білого кольору		
			99,70±0,16	99,85±0,13	99,87±0,15
2	Глюкозаміна гідрохлорид+вода очищена	1:1	прозорий розчин		
			49,67±0,34	49,77±0,12	49,89±0,04
3	Левокарнітин	1	порошок білого кольору		
			99,52±0,28	99,68±0,07	99,85±0,27
4	Левокарнітин +вода очищена	1:1	прозорий розчин		
			49,87±0,25	49,93±0,21	49,817±0,56
5	Глюкозаміна гідрохлорид+левокарнітин	1:1	порошок білого кольору		
			49,87±0,39	49,9±0,10	50,067±0,47
			50,00±0,14	49,9±0,20	49,733±0,05
6	Глюкозаміна гідрохлорид+левокарнітин +вода очищена	1:1:1	прозорий розчин		
			33,5±0,49	33,33±0,60	33,67±0,18
			33,3±0,09	33,43±0,12	33,35±0,05
7	Глюкозаміна гідрохлорид +сорбіт	1:1	порошок білого кольору		
			49,97±0,25	49,87±0,59	49,87±0,61
8	Глюкозаміна гідрохлорид +сорбіт (30% розчин)	1:1	прозорий розчин		
			49,70±0,37	49,73±0,15	49,87±0,15
9	Глюкозаміна гідрохлорид +фруктоза	1:1	порошок білого кольору		
			50,43±0,21	49,90±0,30	49,83±0,25
10	Глюкозаміна гідрохлорид +фруктоза (40% розчин)	1:1	прозорий розчин		
			50,13±0,25	49,40±0,27	49,73±0,47
11	Глюкозаміна гідрохлорид + кислота лимонна	1:1	порошок білого кольору		
			49,87±0,17	49,93±0,31	50,03±0,42
12	Глюкозаміна гідрохлорид + кислота лимонна (1% розчин)	1:1	прозорий розчин		
			49,97±0,25	50,17±0,21	49,77±0,50

Продовження табл. 4.3

1	2	3	4	5	6
13	Глюкозаміна гідрохлорид + агар	1:1	порошок білого кольору		
			50,13±0,13	49,77±0,57	50,00±0,36
14	Глюкозаміна гідрохлорид +агар (1% розчин)	1:1	прозорий в'язкий розчин		
			49,8±0,46	50,13±0,25	50,10±0,26
15	Глюкозаміна гідрохлорид +гліцерин	1:1	суспензія білого кольору		
			49,77 ±0,25	50,13±0,15	49,73±0,12
16	Глюкозаміна гідро- хлорид + гліцерин+ вода очищена	1:1:1	прозорий розчин		
			33,23±0,37	33,33±0,40	33,27±0,71
17	Глюкозаміна гідрохлорид + кислота сорбінова	1:1	порошок білого кольору		
			50,03±0,26	49,73±0,15	50,27±0,12
18	Глюкозаміна гідрохло- рид + кислота сорбіно- ва (розчин 1:400)	1:1	прозорий розчин		
			50,23±0,09	49,83±0,05	50,27±0,15
19	Левокарнітин+сорбіт	1:1	порошок білого кольору		
			49,57±0,26	49,97±0,49	50,50±0,27
20	Левокарнітин+сорбіт (30% розчин)	1:1	прозорий розчин		
			50,10±0,14	49,97±0,12	49,87±0,38
21	Левокарнітин +фруктоза	1:1	порошок білого кольору		
			49,83±0,05	50,03±0,06	49,77±0,06
22	Левокарнітин + фруктоза (40% розчин)	1:1	прозорий розчин		
			50,13±0,05	49,83±0,15	50,03±0,21
23	Левокарнітин + лімонна кислота	1:1	порошок білого кольору		
			49,90±0,16	49,87±0,31	50,17±0,06
24	Левокарнітин +лімонна кислота (1% розчин)	1:1	прозорий розчин		
			49,90±0,16	49,78±0,20	49,87±0,06
25	Левокарнітин +агар	1:1	порошок білого кольору		
			49,77±0,13	49,83±0,06	50,07±0,15
26	Левокарнітин +агар (1% розчин)	1:1	прозорий в'язкий розчин		
			50,10±0,08	50,00±0,17	49,87±0,31
27	Левокарнітин +гліцерин	1:1	суспензія білого кольору		
			49,50±0,29	49,80±0,10	50,13±0,21

Продовження табл. 4.3

1	2	3	4	5	6
28	Левакарнітин + гліцерин + вода очищена	1:1:1	прозорий розчин		
			33,27±0,05	33,43±0,28	33,47±0,05
29	Левакарнітин + кислота сорбінова	1:1	порошок білого кольору		
			50,13±0,05	50,07±0,23	49,87±0,21
30	Левакарнітин + кислота сорбінова (розчин 1:400)	1:1	прозорий розчин		
			49,90±0,08	49,77±0,06	50,07±0,23
31	Глюкозаміна гідрохлорид + левокарнітин + сорбіт	1:1:1	порошок білого кольору		
			33,20±0,41	33,27±0,75	32,73±0,15
			33,23±0,05	33,27±0,12	33,47±0,06
32	Глюкозаміна гідрохлорид + левокарнітин + сорбіт (30% розчин)	1:1:1	прозорий розчин		
			33,33±0,09	33,00±0,60	33,13±0,31
			33,23±0,05	33,13±0,37	32,80±0,10
33	Глюкозаміна гідрохлорид + левокарнітин + сорбіт + фруктоза	1:1:1:1	порошок білого кольору		
			24,90±0,42	25,40±0,17	25,27±0,12
			25,03±0,25	24,93±0,15	24,87±0,45
34	Глюкозаміна гідрохлорид + левокарнітин + сорбіт (30% розчин) + фруктоза (40% розчин)	1:1:1:1	прозорий розчин		
			24,83±0,05	25,13±0,21	25,37±0,21
			25,07±0,13	24,87±0,06	25,07±0,06
35	Глюкозаміна гідрохлорид + левокарнітин + сорбіт + фруктоза + кислота лимонна	1:1:1:1 :1	порошок білого кольору		
			20,03±0,13	20,00±0,17	19,77±0,06
			19,80±0,08	19,97±0,12	19,83±0,05
36	Глюкозаміна гідрохлорид + левокарнітин + сорбіт (30% розчин) + фруктоза (40% розчин) + кислота лимонна (1% розчин)	1:1:1:1 :1	прозорий розчин		
			20,13±0,05	19,87±0,21	19,77±0,06
			19,83±0,05	20,13±0,06	19,83±0,05
37	Глюкозаміна гідрохлорид + левокарнітин + сорбіт + фруктоза + кислота лимонна + агар	1:1:1:1 :1:1	порошок білого кольору		
			16,63±0,09	16,83±0,06	16,43±0,05
			16,53±0,08	16,70±0,10	16,70±0,10

Продовження табл. 4.3

1	2	3	4	5	6
38	Глюкозаміна гідрохлорид + левокарнітин + сорбіт (30% розчин) + фруктоза (40% розчин) + лимонна кислота (1% розчин) + агар (1% розчин)	1:1:1:1 :1:1	прозорий розчин		
			16,73±0,05 16,63±0,02	16,77±0,06 16,47±0,08	16,67±0,05 16,53±0,12
39	Глюкозаміна гідрохлорид + левокарнітин + сорбіт + фруктоза + кислота лимонна + агар + гліцерин	1:1:1:1 :1:1:1	порошок білого кольору		
			14,23±0,05 14,20±0,08	14,27±0,05 14,37±0,07	14,27±0,15 14,47±0,06
40	Глюкозаміну гідрохлорид + левокарнітин + сорбіт (30% розчин) + фруктоза (40% розчин) + кислота лимонна (1% розчин) + агар (1% розчин) + гліцерин	1:1:1:1 :1:1:1	прозорий розчин		
			14,27±0,09 14,36±0,05	14,37±0,07 14,27±0,12	14,33±0,01 14,35±0,13
41	Глюкозаміну гідрохлорид + левокарнітин + сорбіт + фруктоза + кислота лимонна + агар + гліцерин + сорбінова кислота	1:1:1	порошок білого кольору		
			12,53±0,01 12,49±0,04	12,39±0,12 12,46±0,13	12,42±0,05 12,55±0,11
42	Глюкозаміна гідрохлорид + левокарнітин + сорбіт (30% розчин) + фруктоза (40% розчин) + кислота лимонна (1% розчин) + агар (1% розчин) + гліцерин + кислота сорбінова (розчин 1:400)	1:1:1:1 :1:1:1 1	прозорий розчин		
			12,48±0,06 12,62±0,04	12,41±0,09 12,53±0,01	12,55±0,01 12,48±0,03
43	Глюкозаміна гідрохлорид + ксиліт	1:1	порошок білого кольору		
			49,92±0,25	49,79±0,59	49,81±0,58
44	Глюкозаміна гідрохлорид + ксиліт (40% розчин)	1:1	прозорий розчин		
			49,78±0,42	49,74±0,15	49,91±0,14

Продовження табл. 4.3

1	2	3	4	5	6
45	Левокарнітин + ксиліт	1:1	порошок білого кольору		
			49,88±0,07	49,87±0,11	50,01±0,08
46	Левокарнітин + ксиліт (40% розчин)	1:1	прозорий розчин		
			49,57±0,17	49,49±0,17	49,55±0,27
47	Глюкозаміна гідрохлорид+левокарнітин+ксиліт+сорбіт + фруктоза	1:1:1:1 :1	порошок білого кольору		
			24,69±0,51 25,30±0,42	24,71±0,19 25,28±0,11	24,70±0,15 25,27±0,50
48	Глюкозаміна гідрохлорид+левокарнітин+ ксиліт (40% розчин)+ сорбіт (30% розчин) + фруктоза (40% розчин)	1:1:1:1 :1	прозорий розчин		
			24,97±0,17 25,08±0,11	25,02±0,21 24,97±0,05	25,01±0,21 24,95±0,06
49	Глюкозаміна гідрохлорид+левокарнітин+ксиліт+сорбіт +фруктоза + кислота лимонна	1:1:1:1 :1:1	порошок білого кольору		
			16,49±0,14 16,52±0,08	16,44±0,10 16,49±0,14	16,41±0,31 16,45±0,17
50	Глюкозаміна гідрохлорид+левокарнітин+ сорбіт (30% розчин)+ фруктоза (40% розчин) + кислота лимонна (1% розчин)	1:1:1:1 :1:1	прозорий розчин		
			16,49±0,14 16,52±0,08	16,44±0,10 16,49±0,14	16,41±0,31 16,45±0,17
51	Глюкозаміна гідрохлорид+левокарнітин+ксиліт+сорбіт +фруктоза+ кислота лимонна +агар	1:1:1:1 :1:1:1	порошок білого кольору		
			13,89±0,22 14,02±0,13	13,88±0,23 13,94±0,17	13,85±0,51 13,91±0,41
52	Глюкозаміна гідрохлорид+левокарнітин+ сорбіт(30% розчин) +фруктоза (40% розчин) + кислота лимонна (1% розчин) + агар (1% розчин)	1:1:1:1 :1:1:1	прозорий розчин		
			13,91±0,19 14,23±0,37	13,85±0,51 13,15±0,41	13,82±0,83 13,08±0,57
53	Глюкозаміна гідрохлорид +левокарнітин+ ксиліт+сорбіт+фруктоза+ кислота лимонна + агар + гліцерин	1:1:1:1 :1:1:1: 1	порошок білого кольору		
			12,51±0,17 12,48±0,18	12,49±0,83 12,37±0,15	12,47±0,15 12,32±0,11

Продовження табл. 4.3

1	2	3	4	5	6
54	Глюкозаміна гідрохлорид+левокарнітин+ксиліт+сорбіт (30% розчин)+фруктоза (40% розчин)+кислота лимонна (1% розчин)+ агар (1% розчин)+ гліцерин	1:1:1:1 :1:1:1: 1	прозорий розчин		
			12,49±0,11 12,51±0,15	12,37±0,23 12,49±0,50	12,33±0,19 12,47±0,37
55	Глюкозаміна гідрохлорид +левокарнітин+ксиліт+сорбіт+фруктоза + кислота лимонна + агар + гліцерин+кислота сорбінова	1:1:1:1 :1:1:1: 1:1	суспензія білого кольору		
			10,89±0,59 10,78±0,37	10,88±0,19 10,76±0,01	10,76±0,1 10,61±0,37
56	Глюкозаміна гідрохлорид +левокарнітин+ксиліт+сорбіт (30% розчин)+фруктоза (40% розчин)+ кислота лимонна (1% розчин)+агар (1% розчин)+гліцерин+кислота сорбінова (розчин 1:400)	1:1:1:1 :1:1:1: 1:1	прозорий розчин		
			10,82±0,09 10,68±0,17	10,71±0,23 10,58±0,53	10,68±0,16 10,53±0,31

Аналіз даних табл. 4.3 показав відсутність фізико-хімічної взаємодії АФІ між собою та допоміжними речовинами як безпосередньо після отримання модельної суміші, так й протягом 3 та 7 діб зберігання при температурі 75 °С [121]. проведеними дослідженнями не виявлено взаємодії АФІ: глюкозаміну гідрохлориду та левокарнітину між собою та з обраними допоміжними речовинами: сорбітом, ксилітом, фруктозою, кислотою лимонною, гліцерином, агаром та кислотою сорбіною ні в сухому вигляді, ні у водному розчині. Визначення сумісності інгредієнтів прискореним методом у створених модельних сумішах є перспективним, зручним та показовим при розробці нового ЛЗ.

4.2 Обґрунтування складу основи лікарського сиропу на основі математичного планування експерименту

Враховуючи, що технологічні параметри композиції обумовлені головним чином властивостями основи-носія, яка виявляє залежність від складу (рецептури), на першому етапі досліджень було вивчено залежність відносної густини сиропу, як показника фізико-механічних властивостей, від комбінацій речовин, що входять до складу основи.

Структурно-механічні властивості можуть бути використані в розрахунках процесів, які необхідно проводити при створенні нових і вдосконалення існуючих рецептур, а також для вибору найбільш раціональних режимів роботи обладнання і оптимальних технологічних схем виробництва. Основним завданням при розробці лікарського сиропу стало створення легко відтворюваної в промислових умовах технології, що має легко дозуватися та викликати у споживача лише позитивні емоції.

З метою скорочення кількості експерименту та отримання обґрунтованого результату нами проведено математичне планування експерименту. Математико-статистичні методи аналізу широко впроваджуються як в практику, так і в науку. Цьому сприяє стримкий розвиток інженерної кібернетики, що надає теоретичну уяву про технологічні процеси [4, 15, 55].

Класичні методи фізико-математичного аналізу є ефективними тільки на стадії вивчення окремих елементів складного процесу і не можуть надати кількісний опис процесу в цілому. Якість експериментальних досліджень технологічного процесу може бути досягнута з використанням математичних методів планування експерименту. Завдяки математичним моделям значно скорочується кількість експерименту та строки його виконання, підвищується якість отриманих результатів. Крім того, математичне моделювання експерименту має доказову базу і ґрунтується на застосуванні сучасних інформаційних технологій [55].

Одним із найбільш важких складових в математичному аналізі є експеримент, що проводиться у випадку виконання деякого комплексу умов. Ці умови створюються або штучно, або здійснюються незалежно від експериментаторів. Більша кількість змістових результатів в теорії планування експерименту отримано у зв'язку із задачами математичної статистики. З метою скорочення кількості експерименту та створення доказової бази нами застосовано математичне планування експерименту за допомогою пакету Statgraf (Додаток Ж), що надасть можливість конструювати критерій якості експерименту [15, 75, 82].

Для оптимізації технологічних параметрів за допомогою математичної моделі кількісного співвідношення введених компонентів до складу основи нами обрані десять незалежних факторів та інтервали їх варіювання (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Математичне планування експерименту по визначенню складу основи

Позначка фактора	Фактор, г	Інтервал варіювання фактора	
1	2	3	4
A	Кількість желатину	1,0	5,0
B	Кількість агару	0,25	1,0
C	Кількість гліцерину	1,0	5,0
D	Кількість ПГ	1,0	5,0
E	Кількість ПЕГ-400	1,0	5,0
F	Кількість сахару	30,0	60,0

Продовження табл. 4.4

1	2	3	4
G	Кількість патоки	10,0	30,0
H	Кількість ксиліту	10,0	40,0
I	Кількість фруктози	10,0	40,0
J	Кількість кислоти лимонної	0,25	1,0

При проведення експерименту використано наступні етапи: 1) завдання параметрів плану експерименту: тип плану, кількість змінних відгуків, кількість експериментальних факторів, значення верхнього та нижнього рівня факторів; 2) вибір потрібного варіанту плану експерименту; 3) заповнення таблиці експериментальними даними; 4) аналіз експериментальних даних; 5) виведення на екран та аналіз графіків поверхні відгуку та контурних графіків поверхні відгуку. Значення відгуку відповідає показник відносної густини сиропу (табл. 4.5). При планування експерименту нами за оптимальний показник обрано значення відносна густина 1,294 – 1,3000.

У подальшому проаналізовано вірогідність значення відгуку окремо для кожного ефекту з подальшою перевіркою статистичного значення фактора, порівнюючи сукупний квадрат експериментальної помилки.

З метою визначення статистично значимих ефектів ($P < 0,05$) і адекватності моделі проведено дисперсійний аналіз, який наведено у Додатку Ж. У даному випадку жоден з ефектів не має значення P менш за 0,05, що вказує на те, що вони істотно відрізняються від нуля при 95 %-ному довірчому рівні. R-squared квадратна сума статистично вказує на те, що обрана модель є придатною та пояснює, що вона у 90 % залежить від зміни показника «відносна густина» [25].

Таблиця 4.5

Залежність факторів від значення відгуку

№ з/п	Фактори										Значення відгуку, Y
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	Відносна густина,
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	5,0	1,0	1,0	5,0	5,0	60,0	30,0	10,0	10,0	0,25	1,856
2	5,0	1,0	5,0	5,0	5,0	60,0	0,0	10,0	40,0	1,0	1,913
3	5,0	0,25	1,0	5,0	0,0	0,0	0,0	10,0	10,0	1,0	1,367
4	5,0	0,25	5,0	0,0	0,0	60,0	0,0	40,0	10,0	0,25	1,902
5	0,0	1,0	1,0	0,0	5,0	60,0	0,0	10,0	40,0	0,25	1,539
6	5,0	0,25	1,0	5,0	5,0	0,0	0,0	10,0	40,0	1,0	1,422
7	5,0	1,0	1,0	5,0	0,0	60,0	0,0	40,0	40,0	0,25	1,761
8	5,0	1,0	1,0	0,0	0,0	60,0	30,0	10,0	10,0	1,0	1,861
9	0,0	0,25	5,0	5,0	0,0	0,0	30,0	40,0	40,0	1,0	1,559
10	0,0	0,25	1,0	0,0	0,0	0,0	30,0	10,0	20,0	1,0	1,523
11	5,0	0,25	5,0	5,0	0,0	60,0	0,0	40,0	40,0	1,0	1,685
12	0,0	1,0	5,0	0,0	0,0	0,0	00,0	10,0	40,0	0,25	1,359
13	5,0	0,25	1,0	0,0	5,0	60,0	30,0	40,0	10,0	1,0	1,665
14	0,0	0,25	5,0	5,0	5,0	60,0	30,0	40,0	10,0	0,25	1,779
15	0,0	1,0	5,0	0,0	5,0	0,0	30,0	10,0	10,0	0,25	1,448
16	5,0	1,0	1,0	0,0	0,0	0,0	30,0	10,0	10,0	0,25	1,713
17	5,0	1,0	5,0	0,0	0,0	60,0	0,0	10,0	40,0	0,25	1,822
18	0,0	0,25	1,0	0,0	0,0	60,0	0,0	30,0	40,0	0,25	1,583
19	0,0	1,0	1,0	5,0	0,0	60,0	30,0	40,0	40,0	1,0	1,889
20	5,0	1,0	1,0	0,0	5,0	60,0	0,0	40,0	40,0	1,0	1,834
21	0,0	0,25	5,0	5,0	5,0	60,0	0,0	10,0	10,0	0,25	1,476
22	0,0	0,25	1,0	0,0	5,0	0,0	0,0	40,0	10,0	1,0	1,156
23	0,0	0,25	1,0	5,0	5,0	60,0	30,0	10,0	40,0	1,0	1,558
24	0,0	0,25	1,0	5,0	5,0	0,0	30,0	10,0	40,0	0,25	1,447

Продовження табл. 4.5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
25	5,0	0,25	1,0	5,0	5,0	60,0	30,0	40,0	40,0	0,25	1,779
26	0,0	0,25	1,0	5,0	0,0	0,0	0,0	40,0	10,0	0,25	1,223
27	5,0	0,25	1,0	0,0	5,0	60,0	0,0	10,0	10,0	1,0	1,698
28	5,0	0,25	5,0	5,0	0,0	60,0	30,0	10,0	40,0	1,0	1,985
29	5,0	1,0	5,0	5,0	5,0	0,0	0,0	10,0	40,0	0,25	1,487
30	5,0	0,25	1,0	0,0	0,0	60,0	0,0	10,0	40,0	1,0	1,572
31	5,0	1,0	5,0	5,0	5,0	60,0	30,0	10,0	10,0	1,0	1,739
32	0,0	0,25	5,0	5,0	0,0	0,0	0,0	30,0	40,0	1,0	1,032
33	0,0	1,0	1,0	0,0	5,0	0,0	30,0	40,0	30,0	1,0	1,144
34	5,0	1,0	1,0	5,0	5,0	0,0	0,0	40,0	10,0	1,0	1,672
35	0,0	1,0	1,0	5,0	0,0	0,0	0,0	10,0	40,0	0,25	1,189
36	0,0	1,0	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0	10,0	10,0	1,0	1,033
37	5,0	1,0	5,0	0,0	5,0	0,0	0,0	10,0	10,0	1,0	1,443
38	5,0	0,25	5,0	0,0	5,0	60,0	30,0	10,0	40,0	0,25	1,722
39	5,0	0,25	5,0	5,0	0,0	0,0	30,0	10,0	40,0	0,25	1,483
40	5,0	1,0	5,0	5,0	0,0	0,0	0,0	10,0	10,0	0,25	1,401
41	0,0	0,25	1,0	5,0	0,0	60,0	0,0	40,0	10,0	1,0	1,523
42	5,0	0,25	5,0	5,0	5,0	0,0	30,0	10,0	10,0	0,25	1,611
43	5,0	1,0	5,0	0,0	5,0	60,0	0,0	10,0	10,0	0,25	1,682
44	0,0	1,0	1,0	5,0	0,0	60,0	0,0	10,0	40,0	1,0	1,487
45	1,0	1,0	1,0	5,0	0,0	0,0	30,0	10,0	40,0	1,0	1,137
46	1,0	1,0	5,0	5,0	0,0	60,0	30,0	40,0	10,0	1,0	1,556
47	1,0	1,0	1,0	0,0	5,0	0,0	30,0	10,0	40,0	0,25	1,498
48	0,0	1,0	1,0	5,0	5,0	60,0	30,0	40,0	10,0	1,0	1,856
49	5,0	1,0	5,0	5,0	0,0	0,0	30,0	40,0	10,0	0,25	1,625
50	5,0	1,0	5,0	0,0	0,0	60,0	30,0	40,0	40,0	0,25	1,844
51	5,0	1,0	1,0	5,0	5,0	60,0	0,0	40,0	10,0	0,25	1,822
52	5,0	1,0	5,0	0,0	0,0	0,0	0,0	10,0	40,0	1,0	1,661
53	5,0	0,25	1,0	0,0	5,0	0,0	30,0	40,0	10,0	0,25	1,482

Продовження табл. 4.5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
54	0,0	0,25	5,0	5,0	0,0	60,0	30,0	40,0	40,0	0,25	1,889
55	0,0	1,0	1,0	0,0	0,0	60,0	30,0	40,0	10,0	0,25	1,849
56	0,0	0,25	1,0	5,0	0,0	60,0	30,0	10,0	30,0	1,0	1,833
57	5,0	0,25	5,0	5,0	0,0	0,0	0,0	40,0	40,0	0,25	1,556
58	5,0	0,25	5,0	5,0	5,0	0,0	0,0	40,0	10,0	0,25	1,534
59	0,0	1,0	5,0	5,0	5,0	60,0	30,0	10,0	20,0	0,25	1,421
60	0,0	0,25	5,0	0,0	0,0	0,0	0,0	10,0	10,0	0,25	1,011
61	5,0	0,25	5,0	0,0	0,0	0,0	0,0	40,0	10,0	1,0	1,556
62	5,0	1,0	1,0	5,0	5,0	0,0	30,0	10,0	10,0	1,0	1,733
63	0,0	1,0	5,0	5,0	0,0	60,0	0,0	40,0	10,0	0,25	1,622
64	0,0	0,25	1,0	5,0	5,0	0,0	0,0	30,0	40,0	0,25	1,154
65	0,0	1,0	1,0	5,0	5,0	0,0	30,0	40,0	10,0	0,25	1,442
66	0,0	1,0	1,0	0,0	0,0	60,0	0,0	10,0	10,0	0,25	1,401
67	0,0	0,25	5,0	0,0	5,0	0,0	0,0	10,0	30,0	0,25	1,115
68	5,0	1,0	5,0	0,0	5,0	60,0	30,0	40,0	10,0	0,25	1,779
69	0,0	0,25	1,0	0,0	0,0	60,0	30,0	10,0	40,0	0,25	1,593
70	5,0	1,0	1,0	0,0	5,0	60,0	30,0	10,0	40,0	1,0	1,793
71	5,0	0,25	5,0	0,0	0,0	60,0	30,0	10,0	10,0	0,25	1,749
72	0,0	0,25	1,0	0,0	5,0	60,0	0,0	40,0	10,0	0,25	1,572
73	0,0	1,0	5,0	5,0	0,0	0,0	0,0	30,0	40,0	1,0	1,302
74	5,0	1,0	1,0	5,0	0,0	60,0	30,0	10,0	40,0	0,25	1,881
75	0,0	1,0	5,0	0,0	0,0	60,0	30,0	10,0	40,0	1,0	1,793
76	5,0	0,25	5,0	5,0	5,0	60,0	0,0	40,0	10,0	1,0	1,688
77	0,0	1,0	5,0	0,0	0,0	60,0	0,0	30,0	40,0	1,0	1,674
78	0,0	1,0	5,0	0,0	5,0	0,0	0,0	40,0	10,0	0,25	1,355
79	0,0	0,25	5,0	5,0	0,0	60,0	0,0	10,0	40,0	0,25	1,431
80	0,0	1,0	5,0	5,0	5,0	0,0	30,0	10,0	40,0	1,0	1,405
81	5,0	1,0	5,0	5,0	5,0	60,0	30,0	40,0	40,0	1,0	1,664
82	0,0	1,0	1,0	5,0	0,0	0,0	30,0	40,0	40,0	0,25	1,507

Продовження табл. 4.5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
83	0,0	1,0	5,0	5,0	0,0	0,0	0,0	40,0	20,0	1,0	1,321
84	5,0	0,25	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0	10,0	40,0	0,25	1,663
85	0,0	1,0	5,0	5,0	5,0	0,0	0,0	40,0	40,0	1,0	1,347
86	0,0	0,25	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0	40,0	40,0	1,0	1,316
87	0,0	1,0	5,0	5,0	0,0	60,0	30,0	10,0	10,0	0,25	1,773
88	5,0	0,25	1,0	5,0	5,0	0,0	30,0	40,0	40,0	1,0	1,833
89	5,0	1,0	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0	40,0	10,0	0,25	1,711
90	0,0	0,25	1,0	0,0	5,0	60,0	30,0	10,0	10,0	0,25	1,803
91	0,0	1,0	5,0	0,0	0,0	0,0	0,0	30,0	40,0	0,25	1,298
92	0,0	0,25	5,0	0,0	0,0	0,0	30,0	40,0	10,0	0,25	1,466
93	5,0	0,25	5,0	0,0	5,0	0,0	30,0	10,0	40,0	1,0	1,731
94	5,0	1,0	5,0	0,0	5,0	0,0	30,0	40,0	10,0	1,0	1,677
95	0,0	1,0	1,0	5,0	5,0	0,0	0,0	10,0	10,0	0,25	1,170
96	0,0	0,25	5,0	0,0	0,0	60,0	0,0	10,0	10,0	1,0	1,341
97	5,0	0,25	1,0	5,0	0,0	60,0	0,0	10,0	10,0	0,25	1,552
98	0,0	1,0	1,0	0,0	5,0	60,0	30,0	40,0	40,0	0,25	1,884
99	0,0	0,25	5,0	0,0	5,0	60,0	30,0	40,0	40,0	1,0	1,848
100	0,0	1,0	1,0	0,0	0,0	0,0	30,0	40,0	10,0	1,0	1,341
101	5,0	1,0	1,0	0,0	5,0	0,0	0,0	40,0	40,0	0,25	1,522
102	0,0	1,0	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0	30,0	20,0	1,0	1,043
103	0,0	1,0	5,0	0,0	5,0	60,0	30,0	10,0	10,0	1,0	1,600
104	5,0	1,0	1,0	5,0	0,0	0,0	0,0	40,0	40,0	1,0	1,732
105	0,0	1,0	5,0	5,0	0,0	0,0	30,0	10,0	10,0	1,0	1,692
106	5,0	0,25	5,0	0,0	5,0	0,0	0,0	40,0	40,0	1,0	1,648
107	5,0	0,25	1,0	5,0	5,0	60,0	0,0	10,0	40,0	0,25	1,783
108	0,0	0,25	1,0	5,0	0,0	0,0	30,0	10,0	10,0	0,25	1,587
109	0,0	0,25	5,0	0,0	5,0	60,0	0,0	10,0	40,0	1,0	1,785
110	0,0	1,0	1,0	5,0	5,0	40,0	0,0	10,0	10,0	1,0	1,358
111	5,0	1,0	1,0	5,0	0,0	30,0	0,0	20,0	10,0	1,0	1,681

Продовження табл. 4.5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
112	5,0	0,25	1,0	0,0	5,0	0,0	0,0	10,0	10,0	0,25	1,102
113	0,0	0,25	5,0	0,0	0,0	60,0	30,0	0,0	0,0	1,0	1,642
114	0,0	0,25	5,0	5,0	5,0	0,0	0,0	10,0	30,0	1,0	1,002
115	5,0	1,0	5,0	0,0	0,0	0,0	30,0	40,0	40,0	1,0	1,453
116	0,0	1,0	5,0	0,0	0,0	0,0	0,0	30,0	40,0	1,0	1,298
117	5,0	0,25	1,0	0,0	0,0	60,0	30,0	40,0	40,0	1,0	1,973
118	0,0	1,0	5,0	5,0	5,0	60,0	0,0	40,0	40,0	0,25	1,698
119	5,0	1,0	5,0	5,0	5,0	0,0	30,0	40,0	40,0	0,25	1,833
120	5,0	1,0	1,0	0,0	0,0	60,0	0,0	40,0	10,0	1,0	1,774
121	5,0	0,25	5,0	0,0	0,0	0,0	30,0	10,0	10,0	1,0	1,471
122	5,0	0,25	5,0	0,0	5,0	60,0	0,0	40,0	40,0	0,25	1,744
123	0,0	0,25	1,0	0,0	5,0	0,0	30,0	10,0	30,0	1,0	1,654
124	5,0	0,25	1,0	0,0	0,0	0,0	30,0	40,0	40,0	0,25	1,821
125	5,0	0,25	1,0	5,0	0,0	60,0	30,0	40,0	10,0	0,25	1,934
126	0,0	0,25	5,0	0,0	5,0	0,0	30,0	40,0	40,0	0,25	1,544
127	0,0	0,25	1,0	5,0	5,0	60,0	0,0	40,0	40,0	1,0	1,761
128	0,0	0,25	5,0	5,0	5,0	0,0	30,0	40,0	10,0	1,0	1,712

Встановлено показники кореляції факторів, визначено коефіцієнт регресії моделі та розроблено математичну модель прогнозування відносної густини (Додаток Ж) у заданому певному діапазоні:

$$\begin{aligned}
 Y = & 0,830628 + 0,0672673*Factor_A + 0,204332*Factor_B + 0,00499526* \\
 & Factor_C + 0,00420583*Factor_D - 0,00794475*Factor_E + 0,00666938* \\
 & Factor_F + 0,0198295*Factor_G + 0,00800948*Factor_H + 0,00367984*Factor_I \\
 & + 0,00159748*Factor_J + 0,0135401*Factor_A*Factor_B - 0,00261879* Factor_A* \\
 & Factor_C + 0,000776529*Factor_A*Factor_D - 0,00145289* Factor_A* \\
 & Factor_E - 0,000473954*Factor_A*Factor_F - 0,000948558* Factor_A*Factor_G - \\
 & 0,000320534*Factor_A*Factor_H + 0,000159782* Factor_A* Factor_I + \\
 & 0,00687864*Factor_A*Factor_J + 0,00809363* Factor_B*Factor_C + 0,00298823 \\
 & *Factor_B*Factor_D - 0,00401866*Factor_B*Factor_E - 0,000199223*Factor_B \\
 & *Factor_F - 0,00566285*Factor_B*Factor_G - 0,00211601*Factor_B*Factor_H - \\
 & 0,00144976*Factor_B*Factor_I - 0,0955243*Factor_B*Factor_J - 0,0030166* \\
 & Factor_C*Factor_D + 0,00204985*Factor_C*Factor_E - 0,000115488*Factor_C \\
 & *Factor_F - 0,00051624*Factor_C*Factor_G - 0,00000480397*Factor_C* Factor_H \\
 & + 0,000210542*Factor_C*Factor_I + 0,00708152*Factor_C* Factor_J + \\
 & 0,00102528*Factor_D*Factor_E - 0,000123012*Factor_D*Factor_F + 0,000317992 \\
 & *Factor_D*Factor_G + 0,000264354*Factor_D*Factor_H - 0,000564909* Factor_D \\
 & *Factor_I + 0,0102393*Factor_D* Factor_J + 0,00000624512*Factor_E*Factor_F - \\
 & 0,000319012*Factor_E*Factor_G - 0,0000900927*Factor_E*Factor_H + \\
 & 0,0000620974*Factor_E*Factor_I + 0,0139388*Factor_E*Factor_J - 0,0000519724 \\
 & *Factor_F*Factor_G - 0,00000406501*Factor_F*Factor_H + 0,0000127833* \\
 & Factor_F*Factor_I + 0,000110701*Factor_F*Factor_J - 0,000116194* Factor_G* \\
 & Factor_H - 0,0000855721*Factor_G*Factor_I - 0,000230174*Factor_G*Factor_J - \\
 & 0,00000906525*Factor_H*Factor_I - 0,00177179*Factor_H*Factor_J + \\
 & 0,0000805355 *Factor_I*Factor_J
 \end{aligned}$$

Для визначення найбільш значущих факторів, що впливають на відносну густину, використана діаграма Парето (рис. 4.1).

Результати аналізу отриманих результатів свідчать, що статистично значущими факторами є кількість факторів А, F, G, H, J, а також комбінації цих факторів оскільки їх стовпчики перетинають лінію з 95%–м довірчим інтервалом.

Щоб використовувати ці результати в подальшому, оцінено точність прогнозування значення ефективної в'язкості по побудованій моделі, що представлено в табл. 4.6.

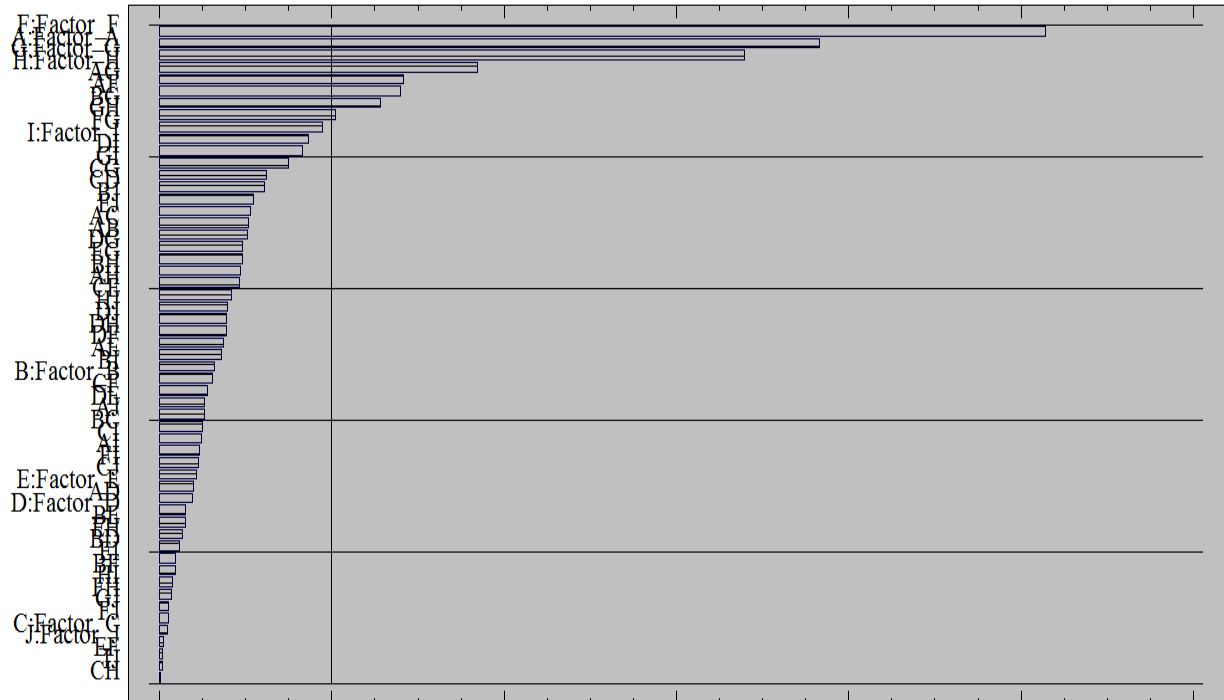


Рис. 4.1 Діаграма Парето визначення значущих факторів відносної густини

Таблиця 4.6

Прогнозування значення відгуку відносної густини

№ складу	Значення відгуку	Вірогідність відгуку	Межа 95 % довірчого інтервалу	
			Нижня	Верхня
1	2	3	4	5
1	1,856	1,81206	1,63936	1,98476
2	1,913	1,80364	1,62187	1,98541
3	1,367	1,39753	1,21072	1,58434
4	1,902	1,70109	1,52095	1,88124
5	1,539	1,56442	1,36997	1,75888
6	1,422	1,47472	1,29492	1,65452
7	1,761	1,91325	1,73004	2,09646
8	1,861	1,80119	1,61967	1,9827
9	1,559	1,53492	1,3615	1,70835
10	1,523	1,44474	1,28449	1,60499
11	1,685	1,78172	1,60300	1,96045
12	1,359	1,26853	1,11043	1,42664

Продовження табл. 4.6

1	2	3	4	5
13	1,665	1,77226	1,59204	1,95249
14	1,779	1,80383	1,62203	1,98564
15	1,448	1,41707	1,23555	1,59859
16	1,713	1,70097	1,51395	1,88800
17	1,822	1,8729	1,69456	2,05124
18	1,583	1,64222	1,47505	1,80940
19	1,889	1,71077	1,53839	1,88315
20	1,834	1,85214	1,66807	2,03622
21	1,476	1,36288	1,17951	1,54625
22	1,156	1,15442	0,97117	1,33768
23	1,558	1,79001	1,61361	1,96641
24	1,447	1,43024	1,25325	1,60724
25	1,779	1,8514	1,67268	2,03012
26	1,223	1,2452	1,06174	1,42866
27	1,698	1,59155	1,40598	1,77711
28	1,985	1,7802	1,59251	1,96788
29	1,487	1,53071	1,34152	1,71990
30	1,572	1,74471	1,56505	1,92438
31	1,739	1,77804	1,60176	1,95433
32	1,032	1,19483	1,04395	1,34572
33	1,144	1,34036	1,17119	1,50953
34	1,672	1,62733	1,44926	1,80540
35	1,189	1,10952	0,93506	1,28398
36	1,033	1,02668	0,85893	1,19443
37	1,443	1,50391	1,32005	1,68777
38	1,722	1,77418	1,58913	1,95922
39	1,483	1,59744	1,40539	1,7895
40	1,401	1,48903	1,30210	1,67596
41	1,523	1,57754	1,38537	1,76972
42	1,611	1,57022	1,38198	1,75846
43	1,682	1,70256	1,52045	1,88467
44	1,487	1,45117	1,27343	1,62891
45	1,137	1,44835	1,28300	1,61370
46	1,556	1,73345	1,56018	1,90672
47	1,498	1,42113	1,24957	1,59269
48	1,856	1,76962	1,59073	1,94852
49	1,625	1,72683	1,53793	1,91572
50	1,844	1,83731	1,65073	2,02389
51	1,822	1,83219	1,64444	2,01993
52	1,661	1,60266	1,42744	1,77788
53	1,482	1,60239	1,41918	1,78560

Продовження табл. 4.6

1	2	3	4	5
54	1,889	1,79726	1,61407	1,98045
55	1,849	1,79513	1,61537	1,97489
56	1,833	1,77831	1,61807	1,93855
57	1,556	1,54742	1,36675	1,72810
58	1,534	1,48568	1,30434	1,66702
59	1,421	1,66958	1,50527	1,83390
60	1,011	1,03322	0,85873	1,20770
61	1,556	1,46426	1,27714	1,65139
62	1,733	1,72812	1,54077	1,91547
63	1,622	1,64645	1,46453	1,82837
64	1,154	1,18357	1,01180	1,35534
65	1,442	1,54456	1,36506	1,72406
66	1,401	1,49267	1,31456	1,67077
67	1,115	1,14794	0,979565	1,31632
68	1,779	1,69077	1,50575	1,8758
69	1,593	1,8178	1,63800	1,99761
70	1,793	1,7898	1,60236	1,97725
71	1,749	1,72569	1,54751	1,90387
72	1,572	1,5578	1,36978	1,74582
73	1,302	1,22689	1,09680	1,35698
74	1,881	1,8586	1,66937	2,04783
75	1,793	1,71178	1,52905	1,8945
76	1,688	1,7493	1,55699	1,94162
77	1,674	1,67204	1,50567	1,83841
78	1,355	1,32618	1,13761	1,51475
79	1,431	1,38011	1,19842	1,56181
80	1,405	1,42339	1,24175	1,60503
81	1,664	1,74898	1,56821	1,92976
82	1,507	1,51503	1,33395	1,69612
83	1,321	1,27394	1,12069	1,42718
84	1,663	1,45825	1,27939	1,63711
85	1,347	1,35862	1,18861	1,52862
86	1,316	1,23152	1,05761	1,40542
87	1,773	1,6935	1,51892	1,86807
88	1,833	1,75848	1,56913	1,94783
89	1,711	1,60857	1,42796	1,78918
90	1,803	1,70363	1,52533	1,88194
91	1,298	1,36981	1,21338	1,52624
92	1,466	1,54905	1,36117	1,73693
93	1,731	1,68747	1,50654	1,86839
94	1,677	1,54795	1,37010	1,72579

Продовження табл. 4.6

1	2	3	4	5
95	1,17	1,11524	0,93644	1,29405
96	1,341	1,40478	1,23174	1,57781
97	1,552	1,57547	1,39338	1,75757
98	1,884	1,72035	1,53725	1,90345
99	1,848	1,86795	1,67747	2,05842
100	1,341	1,38497	1,21416	1,55577
101	1,522	1,62142	1,43541	1,80743
102	1,043	1,12969	0,99688	1,2625
103	1,6	1,68135	1,50266	1,86003
104	1,732	1,63679	1,45995	1,81364
105	1,692	1,44014	1,26113	1,61915
106	1,648	1,64514	1,46463	1,82565
107	1,783	1,62346	1,44405	1,80287
108	1,587	1,51965	1,33444	1,70486
109	1,785	1,64457	1,4618	1,82734
110	1,358	1,36684	1,19224	1,54144
111	1,681	1,66371	1,52004	1,80738
112	1,102	1,27576	1,09701	1,45452
113	1,642	1,67362	1,48502	1,86222
114	1,002	1,15324	0,98284	1,32364
115	1,453	1,62288	1,44081	1,80496
116	1,298	1,28847	1,15419	1,42275
117	1,973	1,90162	1,71807	2,08518
118	1,698	1,70369	1,51601	1,89138
119	1,833	1,62196	1,44079	1,80314
120	1,774	1,76033	1,58099	1,93967
121	1,471	1,60978	1,43497	1,78459
122	1,744	1,85277	1,67366	2,03188
123	1,654	1,4464	1,27911	1,61370
124	1,821	1,76107	1,57344	1,94870
125	1,934	1,94995	1,75155	2,14835
126	1,544	1,56333	1,37840	1,74827
127	1,761	1,6703	1,48633	1,85426
128	1,712	1,61309	1,42337	1,80282

В наведеній табл. 4.6 значення є результатом показника відносної густини, завбачені моделлю порівняно з реальними даними, а також верхні і нижні межі 95 %-го довірчого інтервалу для цих значень. Локалізована

область найбільш значущих для показника відносної густини значень факторів (X_1, X_2, X_4, X_5) у вигляді графіка поверхні відгуку, представлена на рис. 4.2.

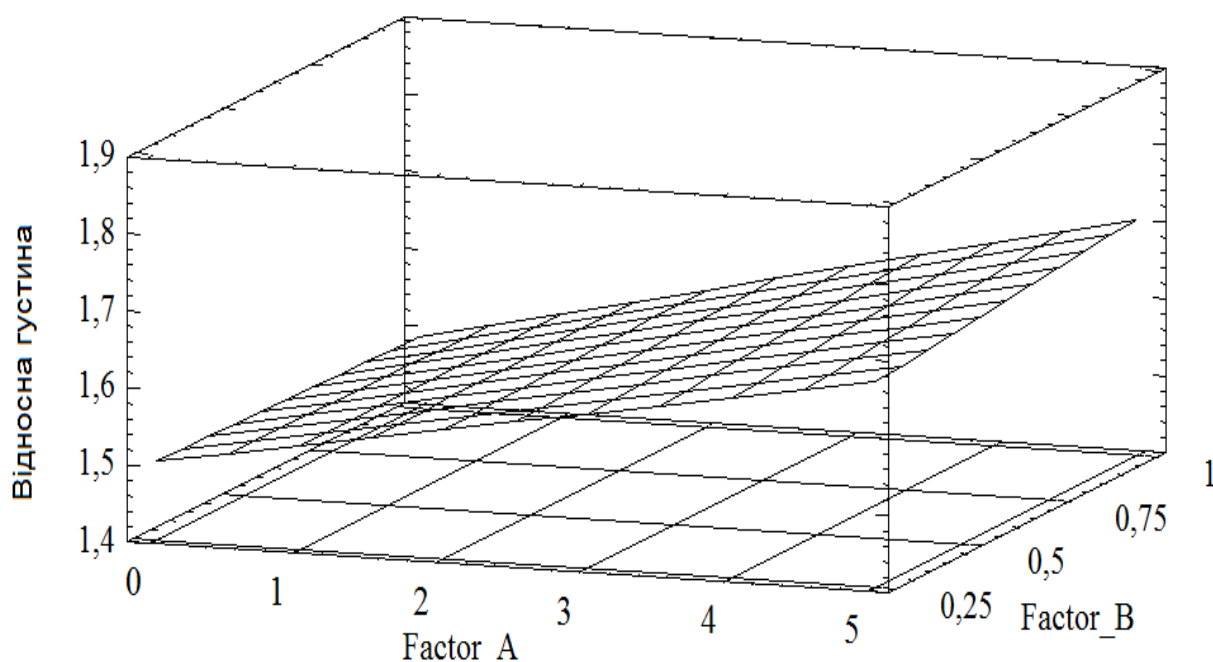


Рис. 4.2 Графік поверхні відносної густини

Аналіз даних, отриманих у ході математичного планування експерименту свідчать, що оптимальним є склад лікарського сиропу № 73, 91 та 116 (табл. 4.5), що відповідають заданим показникам відносної густини: 1,294 – 1,300. Рецептура даних складів відрізняються між собою кількістю лимонної кислоти (0,25 % і 1 %) та ПГ (5 %). Дані допоміжні речовини в наведених діапазонах не впливають на показник відносної густини, однак від них залежать органолептичні властивості сиропу. Тому наступним етапом наших досліджень стало вивчення впливу допоміжних речовин на органолептичні властивості сиропу.

З метою всебічного обґрунтування складу лікарського сиропу нами проведені дослідження щодо смакових властивостей не тільки тих складів, що обґрунтовані методом математичного планування, але й інших модельних зразків з різним співвідношенням цукрів.

4.3 Обґрунтування складу основи лікарського сиропу

Для проведення корекції смаку рідких ЛЗ для орального застосування найчастіше використовують вуглеводи та їх похідні (сахарозу, глюкозу, фруктозу), багатоатомні спирти (сорбіт, ксиліт), які окрім коригуючого ефекту забезпечують відповідну в'язкість препарату, що необхідно для підтримки його стабільності [12, 13, 14, 20].

Для сиропу як коригенти смаку досліджували водні розчини сахарози, фруктози, глюкози, сорбіту і ксиліту. Для підвищення в'язкості до розчинів додавали агар (1 та 2 %), натрію альгінат (2 %), гліцерин (5 %), пропіленгліколь (ПГ) – 5 та 10 %.

Вивчення впливу допоміжних речовин на органолептичні властивості сиропу. Для вибору оптимальної кількості допоміжних речовин готували сиропи з різним вмістом коригентів. До всіх експериментальних зразків додавали глюкозаміну гідрохлорид і левокарнітин. Коригуючий потенціал допоміжних речовин у сиропях визначали за методикою А. І. Тенцової [3, 94] за п'ятибальною шкалою, органолептичне оцінювання коригуючих складів проводили методом оцінювальної смакової карти та формул смаку за методикою І. А. Єгорова [76], що наведено в розд. 2.

У табл. 4.7 наведено результати досліджень коригуючого потенціалу допоміжних речовин, формули смаку і загальний смак модельних зразків сиропів.

З аналізу результатів даних табл. 4.7 видно, що індекс відчуття смаку й основного смаку був найвищим для розчинів ксиліту, фруктози, фруктози з агаром, ксиліту з агаром, ксиліту з гліцерином, фруктози з гліцерином.

Порівняльний аналіз модельних зразків 11 і 12; 14 і 15; 17 і 18; 35 і 36, а також 20 і 21; 23 і 24; 26 і 27; 28 і 29; 33 і 34 показав, що кількість натрію альгінату та ПГ не впливають на органолептичні властивості сиропу.

Таблиця 4.7

Коригуючий потенціал і смакова модель зразків лікарських сиропів

№ за/п	Вміст коригенту, %	Значення числового індексу, бали		Формула смаку	Загальний смак
		відчуття смаку	відчуття основного смаку		
1	2	3	4	5	6
2	Сахароза 64,0	4,10	4,10	O4Г2	дуже солодкий слабогіркий
3	Фруктоза 64,0	4,20	4,15	O4K2	дуже солодкий, слабокислий
4	Фруктоза 40,0	4,40	4,35	O3K2	солодкий, слабокислий
5	Глюкоза 64,0	4,00	4,10	C2O4	слабосолоний, дуже солодкий
6	Ксиліт 30,0	4,7	4,60	O3K2	солодкий слабокислий
7	Сорбіт 30,0	4,15	4,10	O4	дуже солодкий
8	Сахароза 64,0 + агар 1,0	4,10	4,20	O3Г2	солодкий слабогіркий
9	Сахароза 64,0 + агар 2,0	4,10	4,20	O3Г2	солодкий слабогіркий
10	Сахароза 64,0 + натрію альгінат 2,0	4,00	4,05	O3Г2K1	солодкий слабогіркий не кислий
11	Фруктоза 64,0 + агар 1,0	4,55	4,40	O3K2	солодкий, слабокислий
12	Фруктоза 64,0 + агар 2,0	4,55	4,40	O3K2	солодкий, слабокислий
13	Фруктоза 64,0 + натрію альгінат 2,0	4,30	4,25	O3C2K2	солодкий, слабосолоний, слабокислий
14	Сорбіт 30,0 + агар 1,0	4,10	4,10	O4C2	дуже солодкий слабосолоний,
15	Сорбіт 30,0 + агар 2,0	4,10	4,10	O4C2	дуже солодкий слабосолоний,
16	Сорбіт 30,0 + натрію альгінат 2,0	4,2	4,1	O4C1	дуже солодкий несолоний
17	Ксилит 30, 0+ агар 1,0	4,6	4,5	O3K2C1	солодкий слабокислий несолений

Продовження табл. 4.7

1	2	3	4	5	6
18	Ксилит 30. 0 + агар 2,0	4,6	4,5	O3K2C1	солодкий слабокислий несолений
19	Ксилит 40 0 + натрію альгінат 2,0	4,4	4,5	O3K2C2	солодкий слабокислий слабосолоний
20	Сорбіт 30,0 + ПГ 5,0	4,20	4,25	K2O4	слабокислий, дуже солодкий
21	Сорбіт 30,0 + ПГ 10,0	4,20	4,25	K2O4	слабокислий, дуже солодкий
22	Сорбіт 30,0 + гліцерин 5,0	4,15	4,2	K2O4	слабокислий, Дуже солодкий
23	Ксиліт 30,0 + ПГ 5,0	4,30	4,45	O3K2	солодкий, слабокислий
24	Ксиліт 30,0 + ПГ 10,0	4,30	4,45	O3K2	солодкий, слабокислий
25	Ксиліт 30,0+ гліцерин 5,0	4,6	4,40	K2O3	слабокислий солодкий,
26	Сахароза 64,0 + ПГ 10,0	4,25	4,10	O4K3Г2	дуже солодкий, кислий,слабогіркий
27	Сахароза 64,0 + гліцерин 5,0	4,10	4,00	O4K3	дуже солодкий, кислий
28	Фруктоза 40,0 + ПГ 5,0	4,30	4,25	O3K2	солодкий, слабокислий
29	Фруктоза 40,0 + ПГ 10,0	4,30	4,25	O3K2	солодкий, слабокислий
30	Фруктоза 40,0 + гліцерин 5,0	4,50	4,40	K2O3	слабокислий, солодкий
31	Глюкоза 64,0 + ПГ 10,0	4,10	3,80	O4Г3K2	дуже солодкий, гіркий, слабокислий
32	Глюкоза 64,0 + гліцерин 5.0	4,00	4,00	O4K2Г2	дуже солодкий, слабокислий, слобогіркий
33	Ксиліт 30,0 +Фруктоза 40,0 +агар 1,0 + ПГ 5,0	4,50	4,30	O3K2C1	солодкий, слабокислий, несолоний
34	Ксиліт 30,0 +Фруктоза 40,0 +агар 2,0 + ПГ 10,0	4,50	4,30	O3K2C1	солодкий, слабокислий, несолоний

Продовження табл. 4.7

1	2	3	4	5	6
35	Ксиліт 30,0 +Фруктоза 40,0 +агар 1,0 + гліцерин 5,0	4,8	4,5	K ₂ O ₃	слабокислий солодкий
36	Ксиліт 30,0 +Фруктоза 40,0 +агар 2,0 + гліцерин 5,0	4,8	4,5	K ₂ O ₃	слабокислий солодкий

Найнижчими значеннями числового індексу в експерименті відзначені коригуючі властивості розчинів сахарози і глюкози, при цьому залишалися солонуватий присмак левокарнітину. У композиціях з агаром (№ 8, 9, 14, 15, 17, 18) відчувався неприємний солодко-гіркуватий присмак, а в композиціях з натрію альгінатом (№10, 13, 16, 19) – слабо гіркий присмак L-карнітину.

Враховуючи високі значення числового індексу даних зразків, нами було прийнято рішення комбінувати розчини фруктозу, ксиліту, агару і гліцерину (зразки № 35, 36) та провести порівняльну оцінку з сиропом, що містить комбінацію фруктози, ксиліту, агару і ПГ (зразок № 33, 34). Відчуття смаку зразків 35, 36 складало 4,8 балів, основного смаку – 4,5 балів, а зразка 34, 35 – 4,5 та 4,3 балів відповідно [23, 24]. Тобто за смаковими відчуттями групи дегустаторів оптимальним є зразки 35 і 36 з формулою смаку K₂O₃.

У зв'язку з тим, що за смаковими відчуттями зразків 35 і 36 не відрізняються між собою нами обрано зразок 35 з вмістом агара 1 %.

Вивчення впливу кислоти лимонної та кислоти сорбінової на органолептичні властивості лікарського сиропу. Згідно Державної фармакопеї України сиропи це густі прозорі рідини, що містять одну або більше діючих речовин, розчинених у концентрованих водних розчинах сахарози або інших цукрі [31]. Якщо необхідно, до сиропів додають антимікробні консерванти, антиоксиданти, стабілізатори, ароматизатори, смакові добавки та інші допоміжні речовини [13, 162].

Дотримуючись правил дегустації і санітарно-гігієнічних норм, органолептичну оцінку опрацьованих зразків проводили дві групи дегустаторів (співробітники КП «Бориспільська центральна аптека № 24») кожна по 20 осіб. Нами вивчено вплив консерванта (кислота лимонна) та стабілізатора (кислота сорбінова) на органолептичні показники сиропу.

Введення до складу цукрових сиропів кислоти лимонної зумовлене необхідністю поліпшити їх смакові властивості. Кислоту лимонну вводять до різних продуктів харчування в необхідній кількості за технологічної потреби [12, 14].

Залежність смакових відчуттів від концентрації кислоти лимонної наведено в табл. 4.8.

Таблиця 4.8

**Результати визначення впливу різних концентрацій кислоти лимонної
на смакові відчуття**

Концентрація кислоти лимонної, %	Значення числового індексу, бали	
	відчуття смаку	відчуття основного смаку
0	4,1	4,15
0,125	4,1	4,2
0,25	4,15	4,2
0,5	4,35	4,40
0,75	4,65	4,45
1,0	4,8	4,5
1,25	4,75	4,5
1,5	4,4	4,3

Як видно з даних табл. 4.8, найвищий індекс смаку відмічається у сиропі з концентрацією кислоти лимонної 1 % [24]. Подальше збільшення її концентрації до 1,25 % практично не впливає на органолептичні показники сиропу, а концентрація 1,5 % призводить до деякого зменшення показника

«відчуття смаку». Тому у подальшому нами обрана концентрація кислоти лимонної 1 % (рис. 4.3).

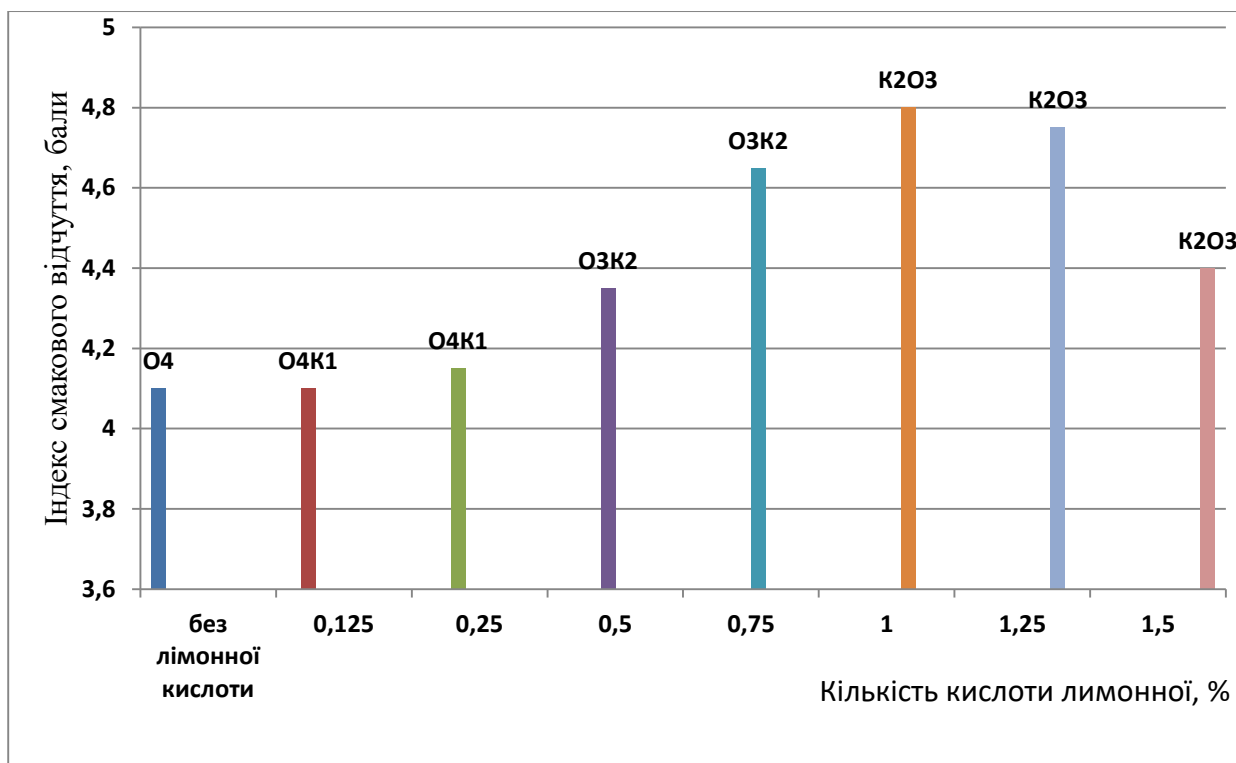


Рис. 4.3 Графік впливу кислоти лимонної на органолептичні характеристики сиропу

Відомо, що при зберіганні в сиропях відбуваються процеси мікробної контамінації, особливо за багаторазового використання. Тому не виключена можливість проростання окремих представників мікрофлори, зокрема, непатогенних дріжджів тощо. Для забезпечення мікробіологічної чистоти при зберіганні до складу було додатково введено кислоту сорбінову в кількості від 0,05 до 0,2 % [24], оцінюючи смак одержаних сиропів за методиками А. І. Тенцової та І. А. Єгорова. Обґрунтування вибору оптимальної концентрації кислоти сорбінової в залежності від антимікробної активності методом *in vitro* наведено нище.

Як видно з даних табл. 4.9, найвищі показники смаку щодо сиропу відмічаються при концентрації кислоти сорбінової 0,1 %.

Аналіз даних табл. 4.9 дозволяє заключити, що за «картою смаку» оптимальною є концентрація кислоти сорбінової 0,1 %.

Отже, на підставі проведених досліджень для коригування смаку та збереження антимікробної стабільності сиропу обрано 1 % розчин кислоти лимонної та 0,1 % кислоти сорбінової.

Таблиця 4.9

Результати визначення впливу концентрації кислоти сорбінової на смакові відчуття дегустаторів

Концентрація кислоти сорбінової, %	Смакова панель (формула смаку / загальний смак)	Значення числового індексу, бали	
		відчуття смаку	відчуття основного смаку
0	K2O3 слабокислий, солодкий	4,8	4,5
0,05	K2O3 слабокислий, солодкий	4,8	4,5
0,10	K2O3 слабокислий, солодкий	4,8	4,7
0,15	K2O2 слабокислийслабосолодкий	4,7	4,5
0,20	K3O2 кислий, слабосолодкий	4,1	4,3

Обґрунтування вибору консерванту методом in vitro. Технологічна розробка ЛЗ для орального застосування передбачає забезпечення їх мікробіологічної чистоти [12, 81, 101].

До складу запланованого лікарського сиропу входять ксиліт та фруктоза сумарна концентрація яких становить 70 %, що за рахунок високого осмотичного тиску буде сприяти дегідратації клітин мікроорганізмів [13]. Однак у процесі зберігання є вірогідна можливість проростання окремих представників мікрофлори, зокрема непатогенних дріжджів. Для забезпечення мікробіологічної чистоти при зберіганні до складу модельних зразків сиропу було додатково введено кислоту сорбінову, ніпагін, ніпазол, кислоту бензойну та натрію бензоат [81]. Нами було проведено мікробіологічні дослідження з метою вибору оптимальної концентрації певного консерванту.

Вивчення антимікробної активності модельних зразків проводили загальноприйнятим у мікробіологічній практиці методом дифузії в агар у модифікації “колодязів” (розд. 2) за методиками, викладеними у ДФУ І вид. [31] (розд. 2). Про рівень антимікробної активності експериментальних зразків судили за діаметром зони пригнічення росту тест-культур навколо колодців.

Випробування антимікробної активності консерванту проводили відразу після виготовлення зразків сиропу і впродовж запланованого терміну зберігання – через 0, 3, 6, 12, 24 і 27 міс.

Результати проведених досліджень представлено у табл. 4.10 – 4.13.

Таблиця 4.10

Результати досліджень щодо впливу кислоти сорбінової на антимікробну активність сиропу (n=5, P 95 %)

Термін зберігання	Вміст консерванту, %	Тест-культури					
		E. coli	C.albicans	P.aeruginosa	S.aureus	B.subtilis	P.vulgaris
	Кислота сорбінова	Діаметр зони пригнічення росту тест-культур, мм					
1	2	3	4	5	6	7	8
0 міс	0,05	12,0±0,1	13,0±0,1	15,3±0,1	16,0±0,2	11,5±0,3	10,0±0,2
	0,10	23,4±0,2	16,5±0,1	22,4±0,7	21,9±0,7	17,6±0,1	14,7±0,1
	0,15	23,0±0,1	14,2±0,3	21,0±0,5	19,8±0,3	17,7±0,3	14,6±0,4
3 міс	0,05	12,0±0,3	13,1±0,2	15,1±0,3	15,9±0,6	11,4±0,1	10,1±0,1
	0,10	23,3±0,1	16,7±0,3	22,5±0,3	22,1±0,2	17,4±0,3	14,8±0,2
	0,15	22,9±0,5	14,1±0,1	21,2±0,4	19,7±0,2	17,6±0,2	14,4±0,2
6 міс	0,05	11,8±0,1	13,0±0,3	15,2±0,2	16,1±0,1	11,4±0,2	10,0±0,3
	0,10	23,3±0,4	16,6±0,1	22,4±0,1	22,0±0,3	17,5±0,1	14,7±0,1
	0,15	22,7±0,3	14,3±0,2	21,1±0,1	19,6±0,1	17,7±0,4	14,5±0,1
12 міс	0,05	11,9±0,2	13,1±0,2	15,2±0,4	15,8±0,3	11,2±0,4	10,1±0,3
	0,10	23,2±0,5	16,4±0,2	22,3±0,3	21,6±0,2	17,7±0,3	14,6±0,1

Продовження табл. 4.10

1	2	3	4	5	6	7	8
	0,15	23,0±0,2	14,1±0,1	20,8±0,3	19,7±0,2	17,8±0,1	14,7±0,1
24 міс	0,05	11,7±0,1	13,2±0,1	15,3±0,2	15,7±0,2	11,1±0,1	10,2±0,4
	0,10	23,3±0,1	16,5±0,1	22,2±0,1	21,7±0,3	17,8±0,1	14,7±0,1
	0,15	23,1±0,1	14,2±0,3	20,7±0,1	19,6±0,1	17,7±0,3	14,8±0,2
27 міс	0,05	11,8±0,1	12,9±0,1	15,0±0,1	15,7±0,2	11,3±0,2	10,0±0,1
	0,10	23,2±0,2	16,3±0,1	22,4±0,1	21,5±0,1	17,8±0,2	14,7±0,2
	0,15	23,1±0,1	14,2±0,1	20,8±0,1	19,6±0,2	17,7±0,4	14,8±0,1

Мікробіологічними дослідженнями встановлено, що протягом 27 міс зберігання кислота сорбінова проявляє антимікробну активність, яка особливо виражена в концентрації 0,1 %.

Результати вивчення антимікробної активності лікарського сиропу в залежності від консерванту ніпагіна/ніпазола наведено в табл. 4.11.

Таблиця 4.11

Результати досліджень щодо впливу ніпагіна/ніпазола на антимікробну активність сиропу (n=5, P 95 %)

Термін зберігання	Вміст консерванту, %	Тест-культури					
		E. coli	C.albicans	P.aeruginosa	S.aureus	B.subtilis	P.vulgaris
	Ніпагін/Ніпазол	Діаметр зони затримки росту мікроорганізмів, мм					
0 міс	0,12/0,04	23,0±0,3	14,5±0,2	22,0±0,1	25,0±0,4	24,8±0,3	18,9±0,3
	0,06/0,02	22,0±0,4	9,0±0,2	18,1±0,2	23,5±0,4	19,2±0,3	14,1±0,1
6 міс	0,12/0,04	21,0±0,3	14,0±0,1	21,0±0,4	25,0±0,1	24,5±0,1	18,8±0,3
	0,06/0,02	18,0±0,2	8,9±0,1	18,0±0,3	23,1±0,4	19,1±0,2	14,0±0,1
12 міс	0,12/0,04	20,0±0,3	12,0±0,2	22,0±0,3	25,0±0,4	23,5±0,3	18,8±0,3
	0,06/0,02	18,1±0,1	8,9±0,1	18,0±0,2	23,1±0,3	19,2±0,3	14,0±0,1
24 міс	0,12/0,04	21,0±0,4	12,4±0,1	21,0±0,4	23,0±0,3	23,1±0,4	18,3±0,1

Продовження табл. 4.11

1	2	3	4	5	6	7	8
24міс	0,06/0,02	20,0±0,4	8,0±0,1	18,0±0,3	21,0±0,4	19,2±0,4	13,9±0,1
27міс	0,12/0,04	20,0±0,4	12,1±0,3	19,0±0,1	19,0±0,3	22,1±0,4	17,1±0,2
	0,06/0,02	20,0±0,3	8,0±0,1	18,0±0,2	21,0±0,2	19,1±0,2	13,1±0,1

Аналіз отриманих результатів (табл. 4.11) показав, що ніпагін/ніпазол в концентрації до 0,06/0,02 % проявляє антимікробну активність. Вираженість антимікробної активності спостерігається в концентрації 0,12/0,04 % по відношенню до тест-мікроорганізмів, що вивчається.

Наступним етапом наших досліджень стало вивчення впливу кислоти бензойної на антимікробну активність лікарського сиропу протягом 27 міс. зберігання (табл. 4.12).

Таблиця 4.12

Результати досліджень щодо впливу кислоти бензойної на антимікробну активність сиропу (n=5, P 95 %)

Термін зберігання	Вміст консерванту, %	Тест-культури					
		E. coli	C.albicans	P.aeruginosa	S.aureus	B.subtilis	P.vulgaris
		Діаметр зони затримки росту мікроорганізмів, мм					
0 міс	0,05	11,0±0,1	12,0±0,2	14,3±0,2	15,0±0,2	10,5±0,3	9,0±0,2
	0,10	21,7±0,3	14,0±0,3	21,0±0,2	20,2±0,3	15,3±0,2	13,2±0,2
	0,15	22,3±0,2	22,0±0,3	21,5±0,1	20,1±0,5	17,0±0,3	14,0±0,2
3 міс	0,05	11,1±0,1	11,7±0,2	14,3±0,2	15,0±0,2	10,5±0,3	9,0±0,2
	0,10	22,0±0,3	13,9±0,1	21,1±0,2	20,1±0,1	15,1±0,1	13,3±0,3
	0,15	22,4±0,1	14,1±0,2	21,3±0,2	20,0±0,1	17,1±0,2	14,1±0,1
6 міс	0,05	10,0±0,2	12,0±0,2	14,0±0,1	15,0±0,1	10,5±0,1	9,0±0,1
	0,10	21,0±0,3	15,0±0,2	20,0±0,4	20,1±0,4	15,5±0,1	13,1±0,2
	0,15	20,0±0,2	14,0±0,5	21,3±0,3	20,1±0,3	17,0±0,1	14,0±0,1

Продовження табл. 4.12

1	2	3	4	5	6	7	8
12 міс	0,05	11,1±0,2	11,0±0,2	14,0±0,2	15,0±0,2	10,1±0,1	9,0±0,1
	0,10	20,0±0,3	13,0±0,4	21,0±0,4	20,1±0,4	15,1±0,1	13,1±0,2
	0,15	21,0±0,4	12,0±0,5	21,5±0,4	20,1±0,1	17,0±0,1	14,0±0,1
24 міс	0,05	10,0±0,1	11,0±0,1	14,0±0,1	15,0±0,1	10,1±0,1	8,8±0,1
	0,10	20,0±0,3	13,0±0,1	20,0±0,4	20,0±0,1	15,1±0,1	13,0±0,1
	0,15	21,0±0,3	12,0±0,1	20,0±0,3	20,1±0,4	17,0±0,1	13,8±0,1
27 міс	0,05	8,0±0,1	10,0±0,2	13,0±0,3	14,0±0,3	10,1±0,1	8,1±0,1
	0,10	19,0±0,4	12,5±0,1	20,0±0,3	19,0±0,3	15,0±0,3	13,0±0,3
	0,15	20,0±0,3	12,0±0,3	19,0±0,1	20,0±0,2	16,0±0,3	13,1±0,2

Результати вивчення впливу натрію бензоату на антимікробну активність лікарського сиропу протягом 27 міс. зберігання наведено в табл. 4.13).

Таблиця 4.13

Результати досліджень щодо впливу натрію бензоату на антимікробну активність сиропу (n=5, P 95 %)

Термін зберігання	Вміст консерванту, %	Тест-культури					
		E. coli	C.albicans	P.aeruginosa	S.aureus	B.subtilis	P.vulgaris
		Діаметр зони затримки росту мікроорганізмів, мм					
0 міс	0,05	10,7±0,1	12,1±0,2	13,1±0,2	14,2±0,2	10,2±0,3	9,4±0,2
	0,10	18,7±0,1	14,5±0,3	21,2±0,2	20,1±0,2	15,1±0,1	12,7±0,2
	0,15	21,7±0,3	19,8±0,2	21,7±0,3	21,6±0,4	17,2±0,1	15,2±0,2
3 міс	0,05	10,9±0,2	12,3±0,1	12,8±0,1	14,1±0,1	10,0±0,5	9,8±0,1
	0,10	18,8±0,2	14,7±0,2	21,4±0,2	20,2±0,3	15,0±0,2	12,6±0,1
	0,15	21,6±0,1	19,7±0,3	21,5±0,4	21,8±0,1	17,0±0,2	15,4±0,3
6 міс	0,05	10,3±0,1	11,8±0,3	12,8±0,1	13,9±0,3	10,1±0,1	9,3±0,1
	0,10	18,5±0,1	14,4±0,1	21,0±0,1	19,4±0,1	15,3±0,2	12,5±0,4
	0,15	21,6±0,2	19,7±0,5	21,2±0,6	21,7±0,1	17,0±0,3	15,1±0,1

Продовження табл. 4.13

1	2	3	4	5	6	7	8
12 міс	0,05	10,1±0,4	11,9±0,2	12,5±0,3	13,3±0,1	10,2±0,2	9,4±0,2
	0,10	18,7±0,4	14,3±0,2	19,8±0,1	19,1±0,1	15,2±0,1	12,1±0,3
	0,15	21,3±0,1	19,2±0,4	21,0±0,1	21,6±0,1	16,9±0,1	15,2±0,1
24 міс	0,05	10,1±0,1	11,2±0,1	12,3±0,1	13,0±0,1	10,1±0,3	9,3±0,1
	0,10	18,5±0,1	13,8±0,1	19,5±0,3	18,8±0,2	14,6±0,5	12,1±0,1
	0,15	20,2±0,3	18,9±0,2	20,0±0,2	21,0±0,4	16,1±0,1	15,0±0,1
27 міс	0,05	9,8±0,2	11,1±0,1	12,1±0,1	13,6±0,5	10,1±0,1	9,1±0,1
	0,10	18,1±0,2	13,1±0,1	12,0±0,1	18,5±0,1	14,4±0,3	12,0±0,1
	0,15	19,7±0,1	19,0±0,1	19,6±0,4	19,8±0,3	16,1±0,2	14,9±0,1

Результати антимікробної активності консервантів (табл. 4.10) показати, що оптимальною для кислоти сорбінової є концентрація 0,1 %; для ніпагін/ніпазола – 0,12/0,04 %; кислоти бензойної – 0,15 %; натрію бензоату – 0,15 % [122].

Порівняльний аналіз даних вказує, що кислота сорбінова у відмінності від ніпагін/ніпазола, кислоти бензойної, натрію бензоата проявляє більш виражену антимікробну активність. Оскільки суттєвої відмінності в діаметрах зони затримки росту тест-штамів для кислоти сорбінової у концентраціях 0,1 і 0,15 % не виявлено, то доцільним є використання 0,1 % вмісту кислоти сорбінової, з метою забезпечення протимікробної стабільності сиропу при зберіганні протягом 27 місяців [81].

Таким чином, на основі проведених комплексних досліджень нами обґрунтовано склад допоміжних речовин лікарського сиропу (у г):

ксиліта	30,0
фруктози	40,0
агара	1,0
кислоти лимонної	1,0
гліцерина	5,0

кислоти сорбінової 0,1

води очищеної до 100,0

Технологія виготовлення лікарського сиропу полягає у наступному: після проведення допоміжних робіт (санітарної підготовки приміщення та обладнання, кип'ятіння очищеної води протягом 30 хв) у воді розчиняли відважену кількість фруктози та ксиліту ретельно перемішували, додавали лимонну кислоту. Перемішували до повного розчинення кислоти лимонної та додавали кислоту сорбинову. Перемішували до повного розчинення кислоти сорбінової. Потім на поверхні розчину наносили агар і залишали для набухання на 20 – 25 хв. Далі розчин нагрівали, старанно перемішуючи до повного розчинення агару. Доводили до кипіння і після повного розчинення прокип'ячували 5 хв. Виготовлені зразки сиропу фільтрували через кілька шарів марлі, розливали у флакони й пакували.

Слідуючим етапом наших досліджень стало обґрунтування способу введення АФІ (глюкозаміна гідрохлорид, левокарнітин) до складу основи.

4.4 Обґрунтування технології виготовлення лікарського сиропу

До складу лікарського сиропу нами запропоновано введення глюкозаміну гідрохлориду та левокарнітину (L-карнітину), що знайшли широке розповсюдження в медицині для профілактики та лікування захворювання суглоб, серцево-судинної системи (кардіопротектори), а також в спортивній медицині. Левокарнітин (L-карнітин) знижує концентрацію молочної кислоти, сприяє зменшенню болів у м'язах, яка відчуває спортсмен після тренування [1, 7, 8, 26].

Рекомендована оптимальна добова доза левокарнітину (L-карнітину) складає 500 – 2000 мг (при боротьбі з зайвою вагою або для підвищення імунітета – 500 - 2000 мг; при СНІДі, гострих інфекціях – 500 - 1000 мг; при заняттях спортом – 500 - 3000 мг; для працівників фізичної праці – 500 - 2000

мг). Тривалий прийом великих доз препарату – до 15000 мг на добу протягом тривалого часу не виявляє побічних ефектів на організм [1, 124]. Виходячи з вищенаведених розрахунків було прийнято рішення до складу сиропу ввести левокарнітину (L-карнітину) у кількості 10 г (10000 мг) на 100 гр сиропу. При застосуванні лікарського сиропу по 10 г 2 рази на день добова доза левокарнітину (L-карнітину) буде складати 2000 мг.

Для глюкозаміну гідрохлориду рекомендована добова доза складає до 1500 мг [69]. До складу сиропу нами введено глюкозаміну гідрохлорид у кількості 6000 мг на 100 г сиропу. При дозуванні лікарського сиропу по 10 г 2 рази на день добова доза глюкозаміну гідрохлориду буде складати 1200 мг. Отже на основі теоретичних розрахунків нами до складу лікарського сиропу введено 10 г левокарнітину (L-карнітину) і 6 г глюкозаміну гідрохлориду.

Визначення температурного режиму виробництва лікарського сиропу. Виходячи з фізико-хімічних властивостей глюкозаміну гідрохлориду та левокарнітину (розд. 2) нами за доцільною є введення дані АФІ до складу лікарського сиропу у формі розчину.

Одним з головних питань в розробці ЛЗ є підбір оптимального режиму промислового виробництва продукту з урахуванням температури та часу ведення технологічного процесу, параметрів роботи обладнання, черговістю введення компонентів, що входять до складу препарату. Порушення технологічного режиму виробництва ЛЗ може призвести до змін фізико-хімічних показників готового продукту. Тому слідуючим етапом нашого дослідження є визначення температурного режиму виготовлення сиропу [192]. Для цього вивчено температурний режим плавлення (розкладу) глюкозаміну гідрохлорида – 200 °С (рис. 4.4), левокарнітина – 197°С (рис. 4.5), кислоти лимонної (153°С), фруктози (103°С), ксиліта (92°С), агара – 170°С, гліцерина – до 170°С.

Дослідження проводили за допомогою термогравіметричного аналізу (розд. 2).

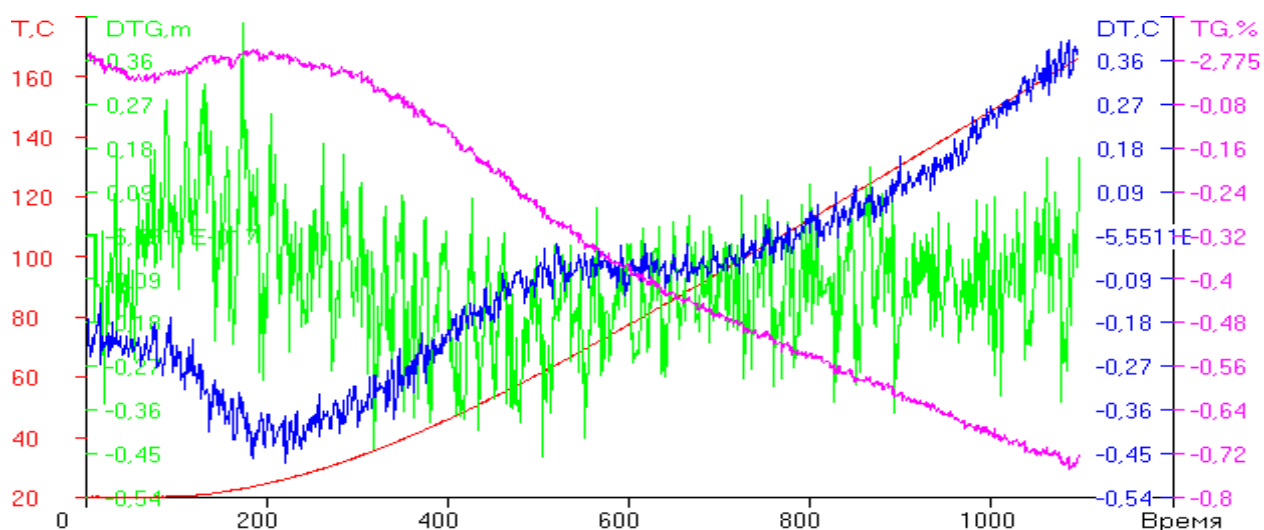


Рис.4.4 Дериватограма глюкозаміну гідрохлориду

Із рис. 4.4 видно, що процес розкладу глюкозаміну гідрохлориду починається при температурі близько 200 °С і протікає з відносно високою швидкістю до температури 250 °С. Після чого відбувається екзотермічний процес вигорання зразка. В інтервалі температур 200-250 °С відбувається плавлення зразка.

Дериватограма левокарнітину наведено на рис. 4.5.

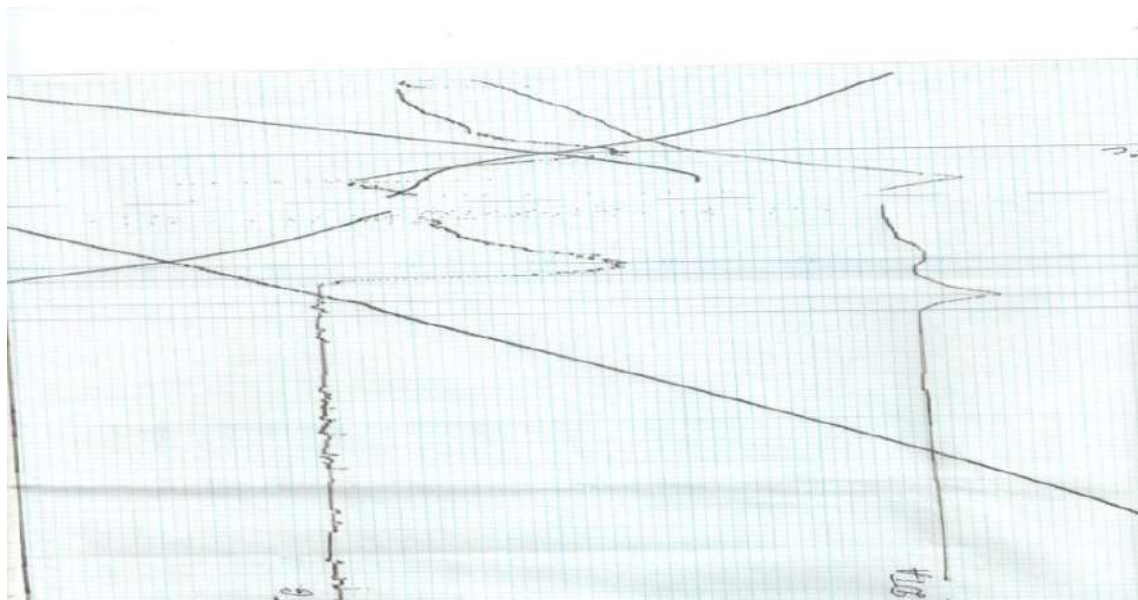


Рис. 4.5 Дериватограма левокарнітину

Деструкція левокарнітину та втрата його маси починається з температури 120 °С з інтенсивним піноутворенням. Тобто левокарнітин є термолабільною речовиною і технологічний процес можливо проводити при температурних режимах до 100°С (рис. 4.5).

Термічне руйнування кислоти лимонної відбувається у декілька стадій. Перша стадія спостерігається у діапазоні температур від 60°С до 105°С і характеризується повільним випаровуванням води, втрата маси при цьому складає 3%. Друга стадія проходить від 105°С до 148°С і співпадає з ендотермічною реакцією. Ймовірно, на цьому етапі відбувається плавлення субстанції, втрата маси складає 2 %. Максимальна швидкість виділення з інтенсивним розкладанням та повною деструкцією речовини спостерігається при 210°С.

Дериватограма гліцерину має характер з вираженим ендотермічним ефектом, а також втратою води, процес починається за температури 156°С.

Агар зазнає змін з температури 40°С, за якої починається випаровування води, і триває до 170°С із втратою маси до 11%. Максимальна швидкість деструкції спостерігається за температури 243°С і супроводжується слабо вираженою екзотермічною реакцією. Це дозволяє стверджувати про можливість застосування субстанції в технологічних стадіях з нагріванням маси до 100–110°С без модифікації її функціональних властивостей.

Дериватограма лікарського сиропу наведено на рис. 4.6.

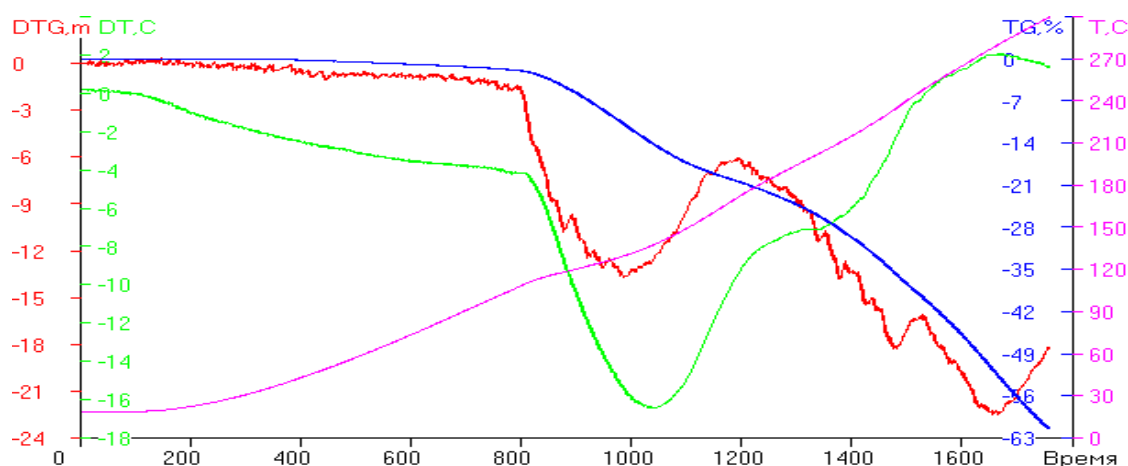


Рис. 4.6 Дериватограма лікарського сиропу

Як видно з рис. 4.6, з початком нагрівання на кривих ДТ досліджених зразків ЛЗ зареєстровано піки теплопоглинання (ендотермічний ефект), що можна пояснити процесом видалення води зі зразків. Із збільшенням температури зразка швидкість процесу видалення води (крива ДТГ) спочатку до температури 120°C не зазнає змін протягом 800 сек. Після чого відбувається процес активного випаровування вологи та під час рівномірного збільшення температури спадає практично до нульового значення, якому відповідає температура кінця видалення вологи із зразка лікарського сиропу.

Після видалення вологи подальше нагрівання зразка спричиняє термічне розкладання компонентів, що спостерігається у вигляді різкої зміни маси зразка (крива ТГ) та супроводжується виділенням теплоти (екзотермічні реакції) (крива ДТ). Причому температура початку термічного розкладання збігається з температурою кінця видалення води.

Проведений нами термічний аналіз ЛЗ вказує на відсутність у готовому продукті ознак деструкції ксиліту та агару, що спостерігалися в них, як в окремих компонентах, за температур нижче 90 °C.

Отже, за результатами термогравіметричних досліджень можна стверджувати, що деструкція структури ЛЗ починається за температури 120°C, а підвищення верхньої межі температури деструкції пояснюється міцними зв'язками агару з водою та вологоутримуючими властивостями гліцерину.

З огляду на вищевикладене, виготовлення ЛЗ не потребує спеціальних технологічних режимів та вкладається в межі стандартного температурного режиму виготовлення сиропів – 75-90°C.

Згідно з вимогами Настанови 42-01-2003 [54], на технологічній схемі (рис. 4.7) показані стадії технологічного процесу й критичні точки контролю в процесі виробництва. Сірим кольором позначені критичні стадії виробництва та критичні точки контролю в процесі виробництва. Операції, пов'язані з підготовкою виробництва (санітарна підготовка, контроль навколишнього середовища тощо), не вказували на схемі, оскільки вони належать до сфери GMP і не є специфічними при виробництві сиропів.

Технологічна блок-схема виробництва розробленого лікарського сиропу наведено на рис. 4.7.

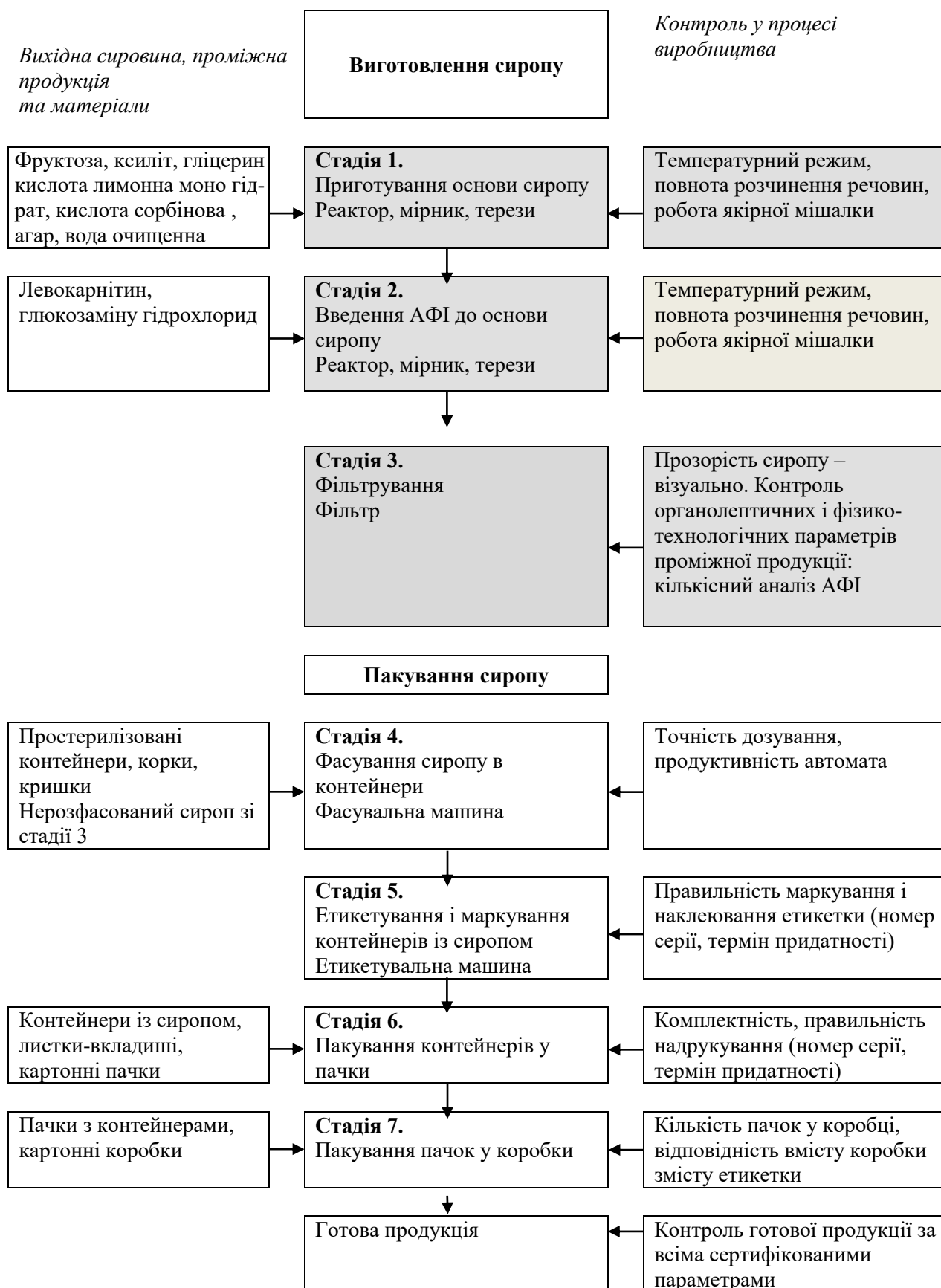


Рис. 4.7 Технологічна блок-схема виробництва лікарського сиропу

Підготовка сировини. На все технологічне устаткування маркують із зазначенням назви препарату, номера серії, об'єму, часу завантаження, дати початку і закінчення операції, підписом відповідальної особи. Усі вихідні інгредієнти і таропакувальні матеріали повинні надходити на виробництво у тарі й упаковці згідно з нормативними документами, відповідати вимогам діючої НТД і належних сертифікатів якості

Алгоритм технологічного процесу передбачає попереднє кип'ятіння води очищеної протягом 30 хв для зменшення її мікробіологічного забруднення. Сипкі компоненти (фруктоза, ксиліт, левокарнітин, глюкозаміну гідрохлорид, лимонну і сорбінову кислоти), гліцерин відважують у тарованих ємностях і переносять на стадію 1 для завантаження у реактор з якірною мішалкою, відкидною кришкою та нижнім спуском із замикальним клапаном.

Стадія 1. Приготування основи сиропу. В реактор з киплячою водою вносять фруктозу, ксиліт, лимонну і сорбінову кислоти, гліцерин. Люк герметично закривають, вмикають якірну мішалку і проводять перемішування до повного розчинення компонентів. Вимикають мішалку, на поверхні розчину додають агар і залишають для набухання його на 20 – 25 хв. Ретельно перемішують. Кип'ятять одержаний розчин упродовж 10 – 15 хв.

Стадія 2. Введення АФІ до основи сиропу. Додають глюкозаміну гідрохлорид і левокарнітин, перемішують до повного їх розчинення. Після цього вміст розчину в реакторі доводять водою з мірника до необхідного об'єму і кип'ятять протягом 5 – 10 хв. Залишають до охолодження до 50 – 60 °С.

Стадія 3. Фільтрування. Прозорість сиропу контролюють візуально при проходженні його через подвійний шар марлі. Фільтрат потрапляє в контейнер для наступного аналізу і фасування. По закінченні операції фільтрування відбирають зразки проміжної продукції для визначення густини, в'язкості, рН, вмісту глюкозаміну гідрохлориду і левокарнітину (за всіма сертифікованими параметрами).

Стадія 4. Фасування сиропу в контейнери. Фасування здійснюють за допомогою фасувальної машини у попередньо підготовлені скляні контейнери

на 100 мл згідно з ТУ У 559/46.15-04763748-03. У процесі роботи періодично проводять контроль об'єму наповнення контейнерів. Вміст кожного контейнера повинен бути не меншим 100 мл, який вказаний на етикетці. При невідповідності фактичного об'єму наповнення цим вимогам проводять регулювання дозуючого пристрою. Наповнені контейнери загвинчують полімерними і металічними лаковими кришками з різьбою і контролем відкриття. Загвинчені контейнери за допомогою транспортного пристрою передають на стадію етикетування.

Стадія 5. Етикетування контейнерів із сиропом проводять за допомогою етикетувальної машини. На етикетці кожного контейнера із сиропом вказують назву виробника, адресу, назву й об'єм продукції, число, місяць і рік приготування, призначення, спосіб застосування, термін придатності, умови зберігання, штрих-код згідно з ДСТУ 3145 і ДСТУ 3146, позначення відповідного нормативного документа.

Стадія 6. Пакування контейнерів у пачки. Готові контейнери з сиропом за допомогою транспортера надходять на пакувальний стіл. Їх розміщують у картонних промаркованих пачках, всередину кожної пачки додають листок-вкладиш. Контролюють комплектність, правильність надрукування номера серії, терміну придатності.

Стадія 7. Пакування пачок у коробки. Пачки з контейнерами складають у картонні промарковані коробки й оклеюють їх клейовою стрічкою. Контролюють кількість пачок у коробці, відповідність вмісту коробки змісту етикетки. При відповідності всіх параметрів вимогам нормативної документації готову продукцію передають на контроль і склад.

На опрацьований лікарський сироп з глюкозаміну гідрохлоридом і левокарнітином отримано патент України на винахід № 117416 та патент України на корисну модель № 120839 «Лікарський засіб у формі сиропу для орального застосування широкого спектру дії» [21, 22].

Висновки до розділу 4

1. Теоретично обґрунтовано доцільність створення комбінованого лікарського сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом і левокарнітином. З урахуванням норм споживання, а також терапевтичних добових доз визначено оптимальні концентрації глюкозаміну гідрохлориду (6 г) і левокарнітина (10 г) на 100 г сиропу.

2. Відсутність взаємодії АФІ між собою та з ДР у ЛЗ як безпосередньо після отримання модельної суміші, так й протягом 3 та 7 діб зберігання при температурі 75 °С доведена органолептично та методами кількісного визначення АФІ. Встановлена відсутність фізико-хімічної взаємодії АФІ між собою та допоміжними речовинами: сорбітом, ксилітом, фруктозою, лимонною кислотою, гліцерином, агаром та сорбіновою кислотою ні в сухому вигляді, ні у водному розчині.

3. За допомогою математичної моделі кількісного співвідношення ДР встановлені оптимальні склади лікарського сиропу, що відповідають заданим показникам відносної густини: 1,294 – 1,300. Рецептатура даних складів відрізняються між собою кількістю лимонної кислоти та ППГ, що не впливають на показник відносної густини, однак від них залежать органолептичні властивості сиропу.

4. Методами бальної системи та смакової панелі визначено оптимальні поєднання коригентів смаку з метою забезпечення якісних органолептичних властивостей запропонованого лікарського засобу для орального застосування. Обґрунтовано введення до сиропу (на 100 г) фруктози 40 г, ксиліту 30 г, кислоти лимонної моногідрату 1 г, гліцерину 5 г, агару 1 г.

5. Мікробіологічними дослідженнями (метод дифузії в агар) обґрунтовано вибір консерванта (сорбінова кислота) та його вміст (0,1 %), що забезпечує антимікробну стабільність препарату протягом 2-х років зберігання.

6. На основі термогравіметричних досліджень опрацьовано оптимальний режим промислового виробництва продукту з урахуванням температури та часу

ведення технологічного процесу, черговістю введення компонентів, що входять до складу рецептури. Максимальний температурний режим введення процесу складає 75 – 90 °С.

За матеріалами розділу опубліковані роботи [20, 21, 22, 23, 24, 25, 81, 82, 121, 122].

РОЗДІЛ 5

ФІЗИКО-ХІМІЧНІ І БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІКАРСЬКОГО СИРОПУ З ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИДОМ І ЛЕВОКАРНІТИНОМ

5.1. Дослідження реологічних властивостей лікарського сиропу

Знання реологічних властивостей має важливе значення для проектування технологічних процесів при розробки лікарського засобу та його контролю якості [56, 103].

Емульсії, суспензії, розчини полімерів та гелі – це приклади нен'ютонівських рідин, в'язкість яких не є фіксованою величиною, а залежить від ступені зсуву, якому вони піддаються. На теперішній час найбільш розповсюдженою формою нен'ютонівської поведінки рідин є розрідження – в'язкість зменшується з збільшенням швидкості зсуву. Розрідження при зсуву може забезпечити бажані атрибути продукту – стабільність [16, 133].

Виходячи з теорії реології нами вивчена реологічна поведінка сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом та левокарнітином (L-карнітин). Встановлення показників реологічних параметрів лікарського сиропу є важливим фактором, що впливає на ефективність процесів виробництва та переробки цукрів – кипіння, кристалізація тощо [130, 167].

Реологічні властивості зразків визначали за допомогою ротаційного вискозіметра «Rheolab QC» (фірми «Anton Paar», Австрія) з коаксialьними циліндрами CC27/S-SN29766 (розд. 2) на базі кафедри промислової фармації НФаУ під керівництвом проф. Є. В. Гладуха.

Показники структурної в'язкості модельного зразка лікарського сиропу в залежності від градієнта швидкості зсуву наведено в табл. 5.1.

Аналіз результатів реологічних досліджень показав, що структурна в'язкість при швидкості зсуву 200 c^{-1} дорівнює $6,46 \text{ Па} \cdot \text{с}$ (висхідна крива) і

зменшується (нісхідна крива) до 12,70 Па с при зменшенні швидкості зсуву до 0,10 с⁻¹.

Таблиця 5.1

Показники структурної в'язкості модельного зразка сиропу в залежності від градієнта швидкості зсуву

Градiєнт швидкостi зсуву, (γ , с ⁻¹)	Напряження сдвига, (τ , Па с)		Структурна в'язкiсть, (η , Па с)	
	Висхiдна крива	Нiсхiдна крива	Висхiдна крива	Нiсхiдна крива
0,10	0,782	1,27	7,72	12,70
3,49	25,0	25,3	7,17	7,24
10,30	71,9	71,9	7,00	7,00
27,20	189,0	186,0	6,96	6,86
149,00	986,0	971,0	6,61	6,51
200,00	1290,0	1290,0	6,46	6,45

Результати реологiчних дослiджень лiкарського сиропу наведенi на рис. 5.1 та 5.2.

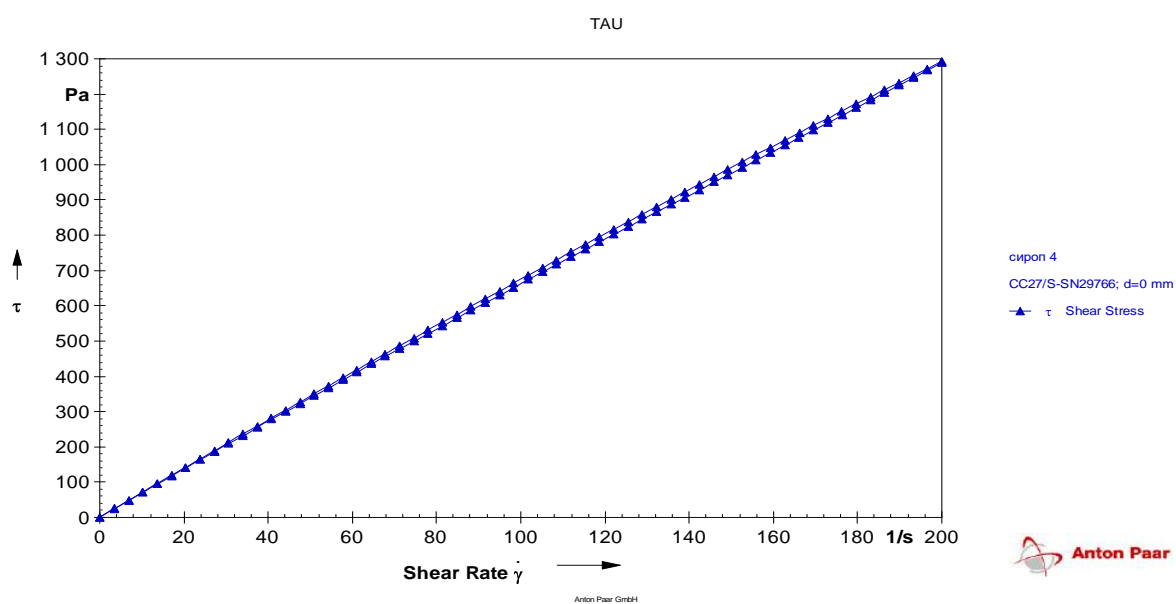


Рис. 5.1 Графік залежності напрути зсуву (τ , Па с) від швидкості зсуву (γ , с⁻¹) сиропу

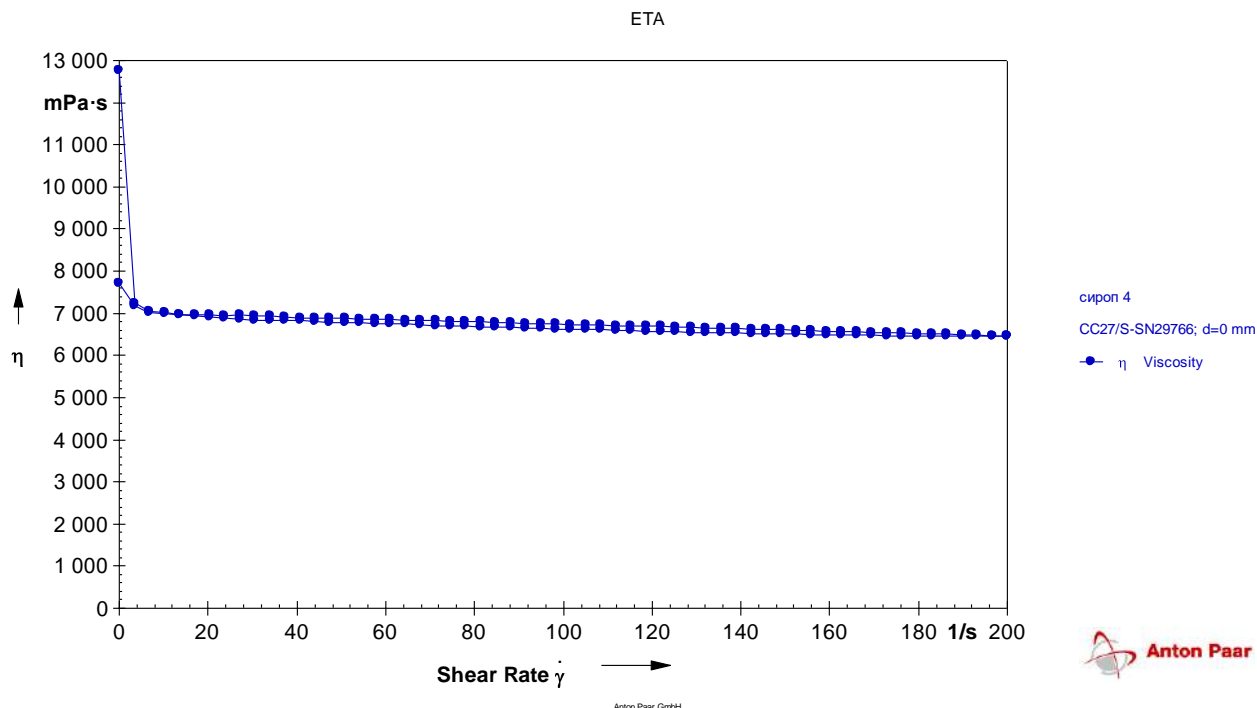


Рис. 5.2 Залежність в'язкості (η , Па) від швидкості зсуву ($\dot{\gamma}$, с^{-1}) сиропу

Результати досліджень лікарського сиропу, що наведені на рис. 5.1 та 5.2, дозволяє віднести сироп до структурованих систем з низькою ступінню текучості. Дана залежність характерна для систем н'ютонівським типом течії і характеризує сироп, як слабо структуровану дисперсну систему.

Результати досліджень (рис. 5.1) дозволяє оцінити наступні показники. Сироп має межу текучості, що виражається напругою зсуву 0,03 Па та характеризує незначний опір структури зовнішньому зусиллю (швидкості зсуву) до досягнення якого система веде себе як тверде тіло. Маючи таку межу текучості, дана система характеризується н'ютонівським типом течії. Дане дозволяє стверджувати, що сироп володіє низькою текучістю.

При мінімальній початковій швидкості зсуву ($\dot{\gamma}$ 0,10 с^{-1}) структурна в'язкість складає 7,72 Па·с. Поступове збільшення швидкості зсуву до 200 с^{-1} призводить до частковому розкладу системи, знижую структурну в'язкість до 6,46 Па·с. Даний процес відображає висхідна крива петлі гістерезиса і верхня крива залежності структурної в'язкості від градієнта швидкості зсуву (рис. 5.1

та 5.2). Під час зменшення швидкості зсуву в протилежному напрямку (від 200 с^{-1} до $0,1 \text{ с}^{-1}$) спостерігається повне відновлення структури сиропу, причому в'язкість не тільки відновлюється, але й перевищує початкову на 64, 5 %, ($12,7 \text{ Па}\cdot\text{с}$) що характеризує дану систему як систему реопексаційну.

Реопексія – рідкісна властивість деяких рідин і полягає в тому, що зі збільшенням напруги зсуву в рідині протягом часу збільшується її в'язкість.

Реопексаційні рідини густіють і навіть тверднуть, коли їх перемішують. Протилежною реопексії властивістю є тиксотропія, при наявності якої рідина становиться менш в'язкою, коли їх починають перемішувати. Тиксотропією володіють набагато більшу кількість речовин, ніж реопексією.

Площа між вісхідній і нізхідній кривій (рис. 5.1 та 5.2) називається петлею гістерезиса. По площі петлі гістерезиса можна судити о механічній стійкості структурованих систем – чим вона менша, тим більше механічна стійкість системи. Показник площі гістерезиса (A) для сиропу ($1710,19 \text{ Па}\cdot\text{с}$) стверджує про його слабо виражених пластично-в'язких і тиксотропних властивостях (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Реологічні показники модельного зразка сиропу

№ п/п	Показник	Значення
1	2	3
1	Площа гістерезиса A , $\text{Па}\cdot\text{с}$	1710,19
2	Предел текучести τ_0 , Па	0,03
3	Структурна в'язкість при нескінченій швидкості зсуву, при $\tau_0 \eta_\infty$, $\text{Па}\cdot\text{с}$	6,58
4	Індекс розкладу K_p , %	62,4
5	Коефіцієнт тиксотропного відновлення K_v при K_{d1} , %	1,2
6	Коефіцієнт тиксотропного відновлення K_v при K_{d2} , %	1,5
7	Коефіцієнт динамічної течії K_{d1} , %	184,2

Продовження табл. 5.2

1	2	3
8	Коефіцієнт динамічної течії K_{d2} , %	422,0
9	Механічна стабільність МС при K_{d1}	1,012
10	Механічна стабільність МС при K_{d2}	1,015

Розраховане значення механічної стабільності (МС) сиропу близько до оптимального значення – 1,012 і 1,015 (табл. 5.2). Це вказує на те, що в його структурі представлені тільки коагуляційні зв'язки, що забезпечують повну зворотність деформацій після зняття напруги і збереження їх реологічних властивостей в процесі тривалого зберігання.

Таким чином, результати дослідження дозволяють віднести розроблений сироп до систем з низкою ступеню текучості. Дана залежність характерна для систем н'ютонівським типом течії та характеризує сироп як слабо структуровану дисперсну систему [122].

5.2 Фізико-хімічні та фармако-технологічні властивості лікарського сиропу

Вивчення фізико-хімічних і фармако-технологічних властивостей лікарського сиропу проводили згідно методик, що наведено в розд. 2.

Опис. Виготовлений сироп являє собою прозору, густу, в'язку рідину слабо жовтого кольору, кисло-солодкого на смак. Змішується з водою в різній кількості з утворенням прозорих розчинів.

Однорідність маси проводили згідно вимог ДФУ 1.1 (п. 2.9.5) [29] та методики, що наведено в розд. 2. Маса вмісту одного контейнеру має бути від 90,0 г до 110,0 г.

Показник рН визначали у зразках сиропу, розведеного свіжокип'яченою водою в 10 разів, оскільки сироп – це густа рідина. З урахуванням похибки методу регламентований показник рН для сиропу перебуває в межах 5 – 6.

Однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу (ДФУ 1.1, п. 2.9.6) [29] складає 85 – 115 %: для левокарнітину – 8,5 – 11,5 г/100 г сиропу; для глюкозаміну гідрохлориду – 5,1 – 6,9 г/100 г сиропу.

Однорідність маси доз, що витягаються із багатодозових контейнерів (ДФУ 1.1, п. 2.9.27) [29]. Встановлено, що протягом 2-х років зберігання жодна індивідуальна маса доз не відхиляється від середньої маси більше як на 10 %.

Відносну густину сиропу визначали за допомогою пікнометра. Для стандартизації сиропу регламентується густина сиропу у межах від 1,294 до 1,300, що зумовлено похибками визначень.

Показник заломлення сиропу знаходиться в межах 1,4480 – 1,4490.

Відносну в'язкість сиропу визначали із застосуванням капілярного віскозиметра Освальда. Для стандартизації сиропу регламентується відносна в'язкість у межах від 2,440 – 2,450 мПа·с.

Визначення герметичності контейнеру показав, що ЛЗ контейнер лікарського сиропу герметичний протягом терміну зберігання.

У табл. 5.3 наведено результати визначення рН, показника заломлення, густини, відносної в'язкості сиропу.

Таблиця 5.3

**Результати визначення основних фізико-хімічних показників
сиропу (n=5, Р 95 %)**

Лікарський Сироп	рН	Показник заломлення, n_D^{20}	Відносна густина, г/см ³	Відносна в'язкість, $\eta_{\text{відн}}$
1	5,23	1,4484	1,297	2,444
2	5,22	1,4485	1,296	2,446
3	5,24	1,4483	1,295	2,443
4	5,22	1,4486	1,295	2,445
5	5,23	1,4485	1,296	2,446

Стандартизовані показники якості сиропу наведено в табл. 5.4

Таблиця 5.4

Основні показники якості стандартизованих сиропів

№ з/п	Найменування показників та одиниці виміру	Сироп
1	2	3
1	Опис	Прозора густа однорідна рідина
2	Колір	Слабко жовтого кольору
3	Смак	Кисло-солодкий
4	Запах	Без запаху
5	Маса вмісту контейнера, г	Не менше 100,0
6	pH	5 – 6
7	Показник заломлення, n_D^{20}	1,4480 – 1,4490
8	Густина (ρ), г/см ³	1,294 – 1,300
9	В'язкість відносна ($\eta_{\text{відн.}}$)	2,440 – 2,450
10	Однорідність маси, г	90 – 110
11	Однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу, %	85 – 115
	– левокарнітину	8,5 – 11,5
	– глюкозаміну гідрохлориду	5,1 – 6,9
12	Однорідність маси доз, що витягаються із багатодозових контейнерів, %	Жодна індивідуальна маса доз не відхиляється від середньої маси більше як на 20 %.
13	Герметичність контейнеру	Герметичний

5.3 Дослідження стабільності лікарського сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом і левокарнітином

Метою досліджень стабільності є вивчення впливу різноманітних факторів навколишнього середовища (температура, вологість, світло) на якість ЛЗ протягом терміну зберігання [11].

Випробування стабільності ЛЗ проводили в упакованні, призначеному для розміщення на ринку [11].

Використання оптимальної упаковки є основним шляхом запобігання зниженню якості ЛЗ при зберіганні. Тому вибір типу упаковки і пакувальних матеріалів проводиться в кожному конкретному випадку індивідуально залежно від фізико-хімічних властивостей речовин, що входять до складу ЛЗ. Придатність упаковки визначається наступними властивостями: захистом, безпечністю, сумісністю та експлуатаційними якостями [92].

Умови зберігання мають великий вплив на стабільність АФІ у ЛЗ та на їх фізико-хімічні показники.

Випробування стабільності включає дослідження таких характеристик готового лікарського засобу, які піддаються змінам при зберіганні и можуть впливати на якість, безпеку та/або ефективність (фізико-хімічні, фармако-технологічні, ідентифікація та визначення АФІ, мікробіологічні властивості) ЛЗ. Таким чином, вивчення стабільності лікарського засобу є додатковим джерелом для розробки та покращення вимог, які визначають якість фармацевтичного препарату.

Лікарський засіб у формі сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом і левокарнітином закладено на зберігання при температурі $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$, вологості $(60 \pm 5)\%$ [11]. Для лікарського сиропу обрано контейнери з темного скла.

Відразу після виготовлення, а також через 6, 12, 18, 24 і 27 місяців зберігання сиропи піддавали всебічному фізико-хімічному, фармако-технологічному дослідженню і визначали їх відповідність вимогам ДФУ щодо мікробіологічної чистоти (розд. 6).

Результати щодо вивчення стабільності досліджуваного лікарського засобу наведені в табл. 5.5.

Як видно з представлених у табл. 5.5 даних, на протязі 27 місяців зберігання у показниках якості сиропу не відбувається будь-яких значних змін, які б могли вплинути на якість лікарського засобу. Тобто, можна зробити висновок про стабільність лікарського сиропу в процесі зберігання.

Одержані дані свідчать про те, що фізико-хімічні показники зразків лікарського сиропу істотно не змінюються впродовж 2-х років зберігання при температурному режиму (25 ± 2) °C, вологості (60 ± 5) %.

Таблиця 5.5

Результати вивчення стабільності лікарського сиропу у процесі зберігання при температурі $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$, вологості $(60 \pm 5)\%$ (Р 95%, п 5)

Показник	Критерії прийнятності	Термін зберігання, міс.						
		0	3	6	12	18	24	27
1	2	3	4	5	6	7	8	9
контейнери з темного скла								
Опис	Прозора густа однорідна рідина слабко жовтого кольору, кисло-солодкого смаку, без запаху							
Маса вмісту контейнера, г	Не менше 100	+	+	+	+	+	+	+
pH	5 – 6	5,23 \pm 0,01	5,22 \pm 0,01	5,24 \pm 0,01	5,22 \pm 0,01	5,23 \pm 0,01	5,23 \pm 0,01	5,23 \pm 0,01
Показник заломлення, n_D^{20}	1,4480 – 1,4490	1,4484 \pm 0,0002	1,4483 \pm 0,0001	1,4482 \pm 0,0001	1,4483 \pm 0,0001	1,4484 \pm 0,0001	1,4483 \pm 0,0001	1,4486 \pm 0,0001
Густина (ρ), г/см ³	1,294 – 1,300	1,295 \pm 0,001	1,296 \pm 0,001	1,295 \pm 0,001	1,297 \pm 0,002	1,296 \pm 0,001	1,295 \pm 0,001	1,296 \pm 0,001
В'язкість відносна ($\eta_{\text{відн.}}$)	2,440 – 2,450	2,443 \pm 0,002	2,443 \pm 0,001	2,444 \pm 0,001	2,445 \pm 0,002	2,444 \pm 0,001	2,444 \pm 0,001	2,445 \pm 0,002
Однорідність маси, г	90 – 110	+	+	+	+	+	+	+
Однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого ЛЗ, %	85 – 115							
левокарнітину	8,5 – 11,5	+	+	+	+	+	+	+

Продовження табл. 5.5

1	2	3	4	5	6	7	8	9
глюкозаміну гідрохлориду	5,1 – 6,9	+	+	+	+	+	+	+
Однорідність маси доз, що витягаються із багатодозових контейнерів, %	жодна індивідуальна маса доз не відхиляється від середньої маси більше як на 10 %.	+	+	+	+	+	+	+
Ідентифікація	На хроматограмі випробувального розчину, час утримання піку <i>глюкозаміну гідрохлориду та левокарнітину</i> має збігатися з часом утримання піку <i>глюкозаміну гідрохлориду та левокарнітину</i> на хроматограмах розчину порівняння з точністю $\pm 2 \%$							
кислота лимонна	Білий осад (червоне забарвлення – цитрат-іон)							
Кількісний вміст:								
глюкозаміну гідрохлорид	при нормі 59,8 – 60,2 мг/г при випуску та 59,5 – 60,5 мг при зберігання	60,01 $\pm 0,002$	59,98 $\pm 0,001$	60,01 $\pm 0,001$	60,02 $\pm 0,001$	60,02 $\pm 0,002$	60,03 $\pm 0,001$	60,02 $\pm 0,002$
левокарнітин	98,0 – 102,0 мг/г при випуску та 95,0 – 105,0 мг/г при зберігання	99,87 $\pm 0,001$	100,01 $\pm 0,002$	100,03 $\pm 0,002$	100,02 $\pm 0,001$	100,01 $\pm 0,001$	100,01 $\pm 0,002$	100,01 $\pm 0,001$

Продовження табл. 5.5

1	2	3	4	5	6	7	8	9
кислота лимонна	9,8 – 10,2 мг/г при випуску та 9,5 – 10,5 мг/г при зберігання	10,03 ±0,002	10,04 ±0,001	10,03 ±0,002	10,05 ±0,001	10,05 ±0,002	10,04 ±0,001	10,05 ±0,003
Мікробіологічна чистота								
загальне число аеробних мікроор- ганізмів (ТАМС)	не більше 10 ³ КУО бактерій	Відповідає	+	+	+	+	+	+
загальне число дріжджєвих та плісєневих грибів (ТУМС)	не більше 10 ² КУО	Відповідає	+	+	+	+	+	+
Escherichia coli в 1 г	Відсутні	Відповідає	+	+	+	+	+	+
Staphylococcus aureus в 1 мл	Відсутні	Відповідає	+	+	+	+	+	+
бактерій род Salmonella в 10 мл	Відсутні	Відповідає	+	+	+	+	+	+
Герметичність контейнеру	герметичний	+	+	+	+	+	+	+

5.4 Визначення кінетичних параметрів методом *in vitro*

Для вивчення кінетичних параметрів лікарського сиропу використовували метод *in vitro*, що характеризує повноту вивільнення АФІ із розробленого сиропу в модельну рідину.

Визначення кінетичних параметрів опрацьованого сиропу проводили методом діалізу через напівпроникнену мембрану (розділ 2).

Результати досліджень щодо кількості вивільнених глюкозаміну гідрохлориду та левокарнітину із лікарського сиропу залежно від часу наведено в табл. 5.6.

Таблиця 5.6

Кількість вивільнених АФІ із лікарського сиропу залежно від часу

Номер зразку	Кількість вивільненої речовини через			
	30 хв	60 хв	180 хв	360 хв
	Концентрація вивільненої речовини, %			
	Глюкозаміну гідрохлорид			
1	16,46	24,13	69,75	88,21
2	17,21	23,98	69,78	88,34
3	16,98	24,02	69,78	88,34
4	16,81	23,84	69,84	88,34
5	15,54	24,07	69,85	88,38
$\bar{X} \pm \Delta \bar{X}$	16,60±4,88	24,01±0,56	69,80±0,07	88,32±0,09
	Левокарнітин			
1	20,14	32,64	70,44	89,78
2	20,16	32,64	70,44	89,79
3	20,16	32,68	70,47	89,87
4	20,18	32,71	70,79	90,11
5	20,18	32,72	71,01	90,11
$\bar{X} \pm \Delta \bar{X}$	20,16±0,10	32,68±0,14	70,63±0,46	89,93±0,23

Графічну залежність вивільненої речовини від часу в логарифмічному масштабі наведена на рис. 5.3.

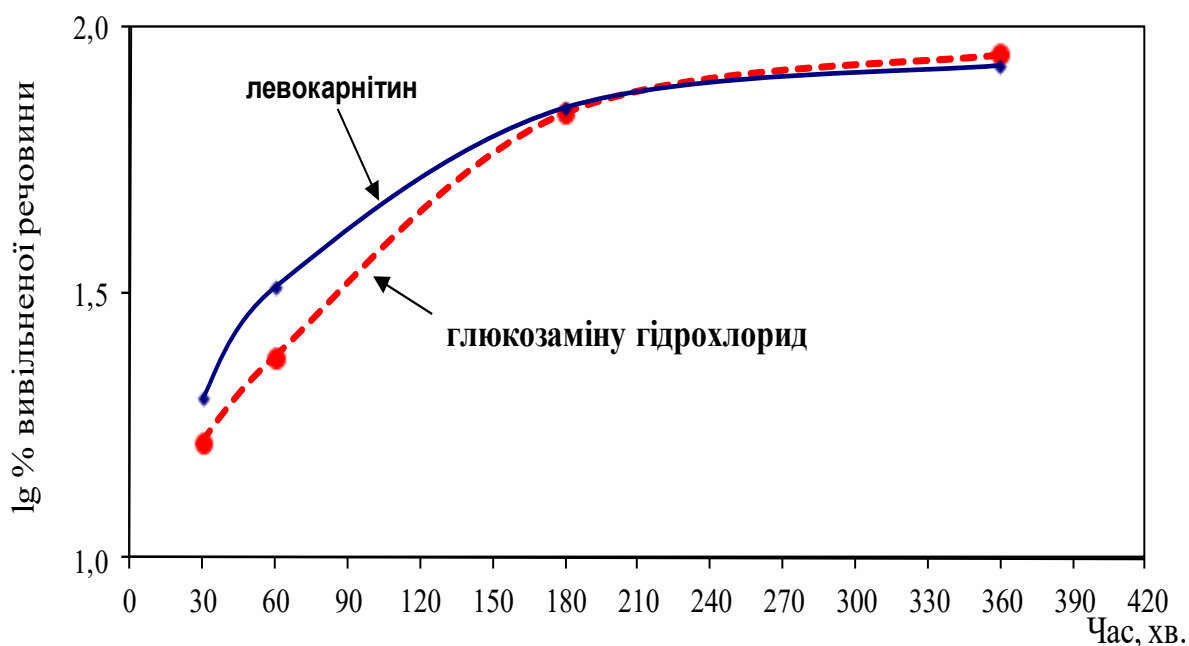


Рис. 5.3 Графік кінетичної залежності вивільнення глюкозаміну гідрохлориду та левокарнітина із лікарського сиропу від часу

Встановлено, що вивільнення глюкозаміну гідрохлориду і левокарнітина із розробленого лікарського сиропу підпорядковується кінетичному рівнянню першого порядку.

За нахилом ліній на рис. 5.3 можна вирахувати швидкість реакції вивільнення АФІ, яка зводиться до визначення константи швидкості вивільнення.

Швидкість реакції вивільнення активних речовин визначали за формулою (5.1):

$$K_B = \frac{\lg C_{(1)} - \lg C_{(2)}}{t_2 - t_1} \quad (5.1),$$

де: K_B – швидкість реакції вивільнення, c^{-1} ;

$C_{(1)}$; $C_{(2)}$ – концентрація вивільненої речовини за час t_1 , t_2 і t_2 , t_3

t_1 , t_2 – час, с.

Для глюкозаміну гідрохлориду та левокарнітину швидкість реакції вивільнення дорівнює:

глюкозаміну гідрохлорид	левокарнітин
$K_{B1} = 8,88 \cdot 10^{-5} \text{ с}^{-1}$	$K_{B1} = 1,16 \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1}$
$K_{B2} = 6,38 \cdot 10^{-5} \text{ с}^{-1}$	$K_{B2} = 4,72 \cdot 10^{-5} \text{ с}^{-1}$
$K_{B3} = 1,02 \cdot 10^{-5} \text{ с}^{-1}$	$K_{B3} = 7,41 \cdot 10^{-6} \text{ с}^{-1}$

Встановлено, що швидкість реакції вивільнення АФІ зменшується в часі: глюкозаміну гідрохлорид – від $8,88 \cdot 10^{-5} \text{ с}^{-1}$ до $1,02 \cdot 10^{-5} \text{ с}^{-1}$, а левокарнітин – від $1,16 \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1}$ до $7,41 \cdot 10^{-6} \text{ с}^{-1}$.

Після встановлення порядку реакції і швидкості реакції вивільнення АФІ визначали константу швидкості. Константа швидкості, що визначали за формулою (5.2) – це швидкість діалізу в даний момент і за даних умов.

$$k = \frac{2,303}{t} \lg \frac{C_0}{C}, \quad (5.2)$$

де: k – константа швидкості вивільнення сек^{-1} ;

t – час, с;

C_0 – початкова концентрація АФІ, %

C – концентрація вивільненої АФІ через проміжки часу t , %

Для глюкозаміну гідрохлориду і левокарнітину параметр константи швидкості вивільнення в часі має такі відповідні значення:

$k_{1Г} = 0,58 \cdot 10^{-3}$	$k_{1Л} = 0,39 \cdot 10^{-3}$
$k_{2Г} = 0,39 \cdot 10^{-3}$	$k_{2Л} = 0,33 \cdot 10^{-3}$
$k_{3Г} = 0,22 \cdot 10^{-3}$	$k_{3Л} = 0,17 \cdot 10^{-3}$
$k_{4Г} = 0,18 \cdot 10^{-3}$	$k_{4Л} = 0,11 \cdot 10^{-3}$

На підставі аналізу отриманих даних можна стверджувати, що константа швидкості вивільнення для глюкозаміну гідрохлориду зменшується від $0,58 \cdot 10^{-3} \text{ с}^{-1}$ до $0,18 \cdot 10^{-3} \text{ с}^{-1}$, а для левокарнітину – від $0,39 \cdot 10^{-3} \text{ с}^{-1}$ до $0,11 \cdot 10^{-3} \text{ с}^{-1}$ відповідно. Це пов'язано з типом ЛФ, а саме гідрофільністю основи, що дифундує в рідину завдяки осмотичній активності. Лікарський сироп є в'язкою системою тому вивільнення АФІ з основи йде повільне.

Другою характеристикою швидкості вивільнення речовин є час, за який концентрація дифундуючої речовини зменшується наполовину від початкового значення – період напіввивільнення $t_{1/2}$, який визначали за формулою (5.3):

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{k} \quad (5.3),$$

де: $t_{1/2}$ – період напіввивільнення, с;

k – константа швидкості вивільнення с^{-1} .

Період напіввивільнення відповідно глюкозаміну гідрохлориду і левокарнітину складає:

$t_{1/2 \text{ Г}} = 1194 \text{ с};$	$t_{1/2 \text{ Л}} = 1776 \text{ с};$
$t_{1/2 \text{ 2 Г}} = 1775 \text{ с};$	$t_{1/2 \text{ 2 Л}} = 2100 \text{ с};$
$t_{1/2 \text{ 3 Г}} = 3107 \text{ с};$	$t_{1/2 \text{ 3 Л}} = 4076 \text{ с};$
$t_{1/2 \text{ 4 Г}} = 5390 \text{ с};$	$t_{1/2 \text{ 4 Л}} = 6300 \text{ с};$

З зменшенням константи швидкості вивільнення АФІ збільшується період напіввивільнення.

Кінетичні параметри процесу вивільнення глюкозаміну гідрохлориду і левокарнітину із сиропу протягом 21600 с наведено в табл. 5.7.

Таблиця 5.7

Кінетичні параметри вивільнення АФІ із сиропу в дослідях in vitro

Кінетичні параметри	Вивільнення АФІ через, с			
	1800	3600	10800	21600
глюкозаміну гідрохлорид				
К – константа швидкості вивільнення c^{-1}	$0,58 \cdot 10^{-3}$	$0,39 \cdot 10^{-3}$	$0,22 \cdot 10^{-3}$	$0,18 \cdot 10^{-3}$
$t_{1/2}$ – період напіввивільнення, с	1194	1775	3107	5390
левокарнітин				
К – константа швидкості вивільнення c^{-1}	$0,39 \cdot 10^{-3}$	$0,33 \cdot 10^{-3}$	$0,17 \cdot 10^{-3}$	$0,11 \cdot 10^{-3}$
$t_{1/2}$ - період напіввивільнення, с	1776	2100	4076	6300

Таким чином, визначено кінетичні параметри для лікарського сиропу: швидкість реакції вивільнення глюкозаміну гідрохлориду і левокарнітину, константа швидкості і період напіввивільнення. Показано, що кінетичні процеси вивільнення АФІ з ЛЗ проходять за рівнянням першого порядку; вивільнення АФІ з сиропу зменшується з часом; швидкість процесу вивільнення зменшується при збільшенні періоду напіввивільнення [84].

Висновки до розділу 5

1. Дослідженнями структурно-механічних (реологічних) властивостей лікарського сиропу доведено:

– поступове збільшення швидкості зсуву до 200 c^{-1} призводить до частковому розкладу системи, знижую структурну в'язкість з $7,72 \text{ Па}\cdot\text{с}$ до $6,46 \text{ Па}\cdot\text{с}$. Протилежне зменшення швидкості зсуву призводить до повного

відновлення структури сиропу – в'язкість відновлюється й перевищує початкову на 64, 5 %, (12,7 Па·с), що характеризує дану систему як систему реопексаційну.

– реологічні показники сиропу: механічна стабільність ($K_{d1}1,012$ і $K_{d2}1,015$); коефіцієнт тиксотропного відновлення ($K_{d1}1,2$ і $K_{d2}1,5$); коефіцієнт динамічної течії ($K_{d1}184,2$ і $K_{d2}422,0$); індекс розкладу ($K_p62,4$).

Результати дослідження дозволяють віднести сироп до систем з низькою ступеню текучості та характеризує сироп як слабо структуровану дисперсну систему. Дана залежність характерна для систем н'ютонівським типом течії.

2. Вивчено фізико-хімічні та фармако-технологічні властивості лікарського сиропу: опис, однорідність маси, рН (5 – 6), однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу (85 – 115 %), однорідність маси доз, що витягаються із багатодозових контейнерів, відносна густина (1,294 – 1,300), показник заломлення сиропу (1,4480 – 1,4490), відносна в'язкість (2,440 – 2,450).

3. Дослідження стабільності лікарського сиропу встановило, що фізико-хімічні показники сиропу істотно не змінюються впродовж 2-х років зберігання при температурному режиму 25 ± 2 °C і вологості 60 ± 5 %.

4. Методом *in vitro* визначено кінетичні параметри для сиропу: швидкість реакції вивільнення глюкозаміну гідрохлориду і левокарнітину, константа швидкості і період напіввивільнення. Встановлено, що кінетичні процеси вивільнення АФІ з лікарського сиропу підпорядковуються рівняння першого порядку; вивільнення АФІ з препарату зменшується в часі (глюкозаміну гідрохлорид – від $8,88 \cdot 10^{-5} \text{ с}^{-1}$ до $1,02 \cdot 10^{-5} \text{ с}^{-1}$, а левокарнітин – від $1,16 \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1}$ до $7,41 \cdot 10^{-6} \text{ с}^{-1}$.); константа швидкості процесу вивільнення зменшується (від $0,58 \cdot 10^{-3} \text{ с}^{-1}$ до $0,18 \cdot 10^{-3} \text{ с}^{-1}$ для глюкозаміну гідрохлориду та від $0,39 \cdot 10^{-3} \text{ с}^{-1}$ до $0,11 \cdot 10^{-3}$ для левокарнітину) при збільшенні періоду напіввивільнення (від 1194 с до 5390 с для глюкозаміну гідрохлориду та від 1776 с до 6300 с для левокарнітину).

За матеріалами розділу опубліковані роботи [84, 122].

РОЗДІЛ 6

БІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІКАРСЬКОГО СИРОПУ З ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИДОМ ТА ЛЕВОКАРНІТИНОМ

6.1 Валідація методики випробування мікробіологічної чистоти лікарського сиропу

Фармацевтична розробка лікарського засобу для орального застосування потребує забезпечення мікробної чистоти протягом терміну зберігання. Дослідження проведені за методиками, що наведено в розд. 2 та наведено в Додатку Е₁ – Е₃.

Валідацію методики проводили на трьох серіях ЛЗ: серія 051016, серія 171116, серія 151216 (табл. 6.1).

Таблиця 6.1

Акцептний критерій придатності методики

Назва критерію:	Визначення критерію
Загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС)	Число КУО тест - штамів бактерій та грибів в дослідженнях зі зразком та у відсутності зразка (контрольний дослід) повинні відрізнитись не більше, ніж в 2 рази
Загальне число дріжджових пліснявих грибів (ТУМС)	Число КУО тест - штамів грибів в дослідженнях зі зразком та у відсутності зразка (контрольний дослід) повинні відрізнитись не більше, ніж в 2 рази
Виявлення окремих видів мікроорганізмів	Відповідність росту тест-штаму <i>Escherichia coli</i> в досліджуваному зразку та в контрольному досліді

Дослідження проведено на трьох серіях лікарського сиропу (серія 051016, серія171116 та серія151216) на тест-культурах *B. Subtilis* ATCC 6633; *Ps. Aeruginosa* ATCC 9027; *S. Aureus* ATCC 6538; *C. Albicans* ATCC 10231 та *A. brasiliensis* ATCC 16404.

Результати дослідження наведено в табл. 6.2 – 6.7.

Таблиця 6.2

Результати визначення загального числа аеробних мікроорганізмів (ТАМС)

Серія 051016

Назва тест-штаму	Дата посіву/обліку	Число КУО на двох чашках (середнє арифметичне значення)		Відмінність (разів)	Відповідність критерію
		В досліді зі зразком	В досліді без зразка (контрольний)		
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	16.12.2016/ 19.12.2016	51/54 (53)	60/56 (58)	1,09	Відповідає
<i>Ps. aeruginosa</i> ATCC 9027	16.12.2016/ 19.12.2016	49/47 (48)	53/47 (50)	1,04	Відповідає
<i>S. aureus</i> ATCC 6538	16.12.2016/ 19.12.2016	84/91 (88)	92/90 (91)	1,03	Відповідає
<i>C. albicans</i> ATCC 10231	16.12.2016/ 19.12.2016	63/59 (61)	55/60 (58)	1,05	Відповідає
<i>A. brasiliensis</i> ATCC 16404	16.12.2016/ 19.12.2016	75/79 (77)	71/77 (74)	1,04	Відповідає

Температура та термін інкубації тест-культур становили: для бактерій – 30 – 35 °C протягом 3 – 5 діб, для грибів – 20 – 25 °C протягом 5 діб.

Таблиця 6.3

Результати визначення загального числа дріжджових і пліснявих грибів (ТУМС)

Назва тест-штаму	Дата посіву/обліку	Число КУО на двох чашках (середнє арифметичне значення)		Відмінність (разів)	Відповідність критерію
		В досліді зі зразком	В досліді без зразка (контрольний)		
C. albicans ATCC 10231	16.12.2016/ 21.12.2016	64/61 (63)	59/65 (62)	1,1	Відповідає
A. brasiliensis ATCC 16404	16.12.2016/ 21.12.2016	77/73 (75)	74/80 (77)	1,03	Відповідає

Таблиця 6.4

Результати негативного контролю досліду

Живильне середовище	Дата початку посіву 24.04.2015 (Доба)				
	1	2	3	4	5
Соево-казеїновий агар	н/р	н/р	н/р	н/р	н/р
Сабуро-декстрозний агар	н/р	н/р	н/р	н/р	н/р

Примітка: н/р – відсутність росту

Таблиця 6.5

Результати придатності методики виявлення окремих видів мікроорганізмів

Концентрація інокуляту (КУО)	
Дата посіву (16.12.2016)/дата обліку 19.12.2016)	
Escherichia coli ATCC 8739	80

Результати дослідження придатності методики виявлення окремих видів мікроорганізмів наведено в таб. 6.6

Таблиця 6.6

Результати дослідження придатності методики виявлення окремих видів мікроорганізмів

Виявлення окремих видів мікроорганізмів	Дата посіву в серед.накопич./віднов	Дата пересіву в рідке селективне середовище	Дата пересіву на густе селективне середовище	Ріст в порівнянні з контролем
<i>Escherichia coli</i> ATCC 8739	16.12.2016 соєво-казеїновий бульйон	17.12.2016 Бульйон Мак-Конки	18.12.2016 Агар Мак-Конки	***

Примітка: *** - інтенсивність та характер росту відповідає контролю тест-культури.

Таблиця 6.7

Результати негативного контролю досліду

Дата посіву розчиннику в серед.накопич./віднов	Дата пересіву в рідке селективне середовище	Дата пересіву на густе селективне середовище	Результат
16.12.2016 Соєво-казеїновий бульйон	17.12.2016 Бульйон Мак-Конки	18.12.2016 Агар Мак-Конки	н/р

Таким чином, за результатами експериментальних досліджень, проведених на трьох серіях препарату, доведено, що методика визначення загального числа аеробних мікроорганізмів (ТАМС) з розведення 1:100, загального числа дріжджових і пліснявих грибів (ТУМС) з розведення 1:50 методом глибинного висівання на чашки та виявлення *Escherichia coli* з розведення 1:100, придатна для визначення якості ЛЗ за показником «мікробіологічна чистота».

Результати досліджень мікробіологічної чистоти лікарського сиропу наведено в табл. 6.8.

Таблиця 6.8

Результати досліджень мікробіологічної чистоти лікарського сиропу

Препарат (термін зберігання)	Загальна кількість мікроорганізмів КУО/1 г препарату		Наявність бактерій родин		
	ТАМС	ТУМС	Enterobac- teriaceae	S. aureus	P. aeruginosa
	розведен ня 1:100	розведення 1:50			
0 міс.	<20	<10	відсутні	відсутні	відсутні
6 міс.	<20	<10	відсутні	відсутні	відсутні
12 міс.	<20	<10	відсутні	відсутні	відсутні
24 міс.	<20	<10	відсутні	відсутні	відсутні
27 міс.	<20	<10	відсутні	відсутні	відсутні

З наведених у табл. 6.8 результатів видно, що лікарський сироп за всіма мікробіологічними показниками відповідає вимогам ДФУ (розділ 5.1.4, категорія 3, А. “Готові лікарські засоби для орального застосування і ректального введення”) [31]: загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) не більше 10^3 КУО бактерій; загальне число дріжджових та плісневих грибів (ТУМС) не більше 10^2 КУО; відсутність *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* та бактерій род *Salmonella*.

Результати дослідження лікарського сиропу (серія171116 та серія151216) наведено в Додатку Е3.

6.2 Обговорення фармакологічних досліджень розробленого лікарського сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом та левокарнітином

Фармакологічні дослідження розробленого ЛЗ у формі сиропу проводились на базі віварію НМАПО імені П. Л. Шупика під керівництвом доц. Коханова І. В. (Додаток Е4). Всі моделі для тестування підібрані згідно Методичних рекомендацій ДЕЦ МОЗ України [27, 73].

Встановлення нешкідливості лікарського сиропу. Для досліджень відібрано 50 білих мишей різної статі середньою масою 15 – 20 г і 80 білих щурів лінії Вістар середньою масою 160 – 180 г. Відібраних після карантину і попередньо індивідуально помічених тварин поділили на групи методом випадкового вибору з використанням таблиць рандомних номерів. Перед введенням сиропів тварини проходили акліматизацію протягом 5 діб у лабораторних умовах, миші не їли протягом 3 – 4 год, щури – протягом ночі. Потім їх зважували (спочатку, через 3, 7 та 14 діб) і вводили досліджуваний ЛЗ. Піддослідних тварин допускали до їжі не раніше ніж через 4 год після введення сиропу. Реєстрацію змін величин показників їх стану (маса, температура тіла, стан слизових оболонок, шкіри, положення тварини) здійснювали двічі на день [73].

Гостру токсичність визначали за методом А. С. Прозоровського [67]. Сиропи вводили перорально через зонд у зростаючих дозах (5,0; 7,5; 10,5; 12,5; 15,0 мл/кг). За результатами досліджень, у жодній групі лабораторних тварин летальних наслідків не зафіксовано. Подальше збільшення доз є технічно складним і нераціональним. Згідно з відомою класифікацією А. С. Прозоровського [67] і К. К. Сидорова [70], сироп слід віднести до класу практично нетоксичних препаратів.

Хронічну токсичність сиропів досліджували на 40 білих щурах лінії Вістар. Контрольна група тварин (20 щурів) перебувала на звичайному раціоні харчування. Іншим 20 тваринам перорально через зонд вводили сироп в дозі 5,0 мл/кг упродовж 30 днів. Порівняно з контрольною групою у піддослідних

щурів відмічено більш розвинений орієнтувально-дослідницький рефлекс, який визначали методом “відкрите поле”. Принцип методу полягає в тому, що тварина, потрапляючи в нові умови, перебуває у стані стресу. Реєстрація кількості пройдених квадратів (рухова активність), вертикальних стойок (орієнтувальна реакція у просторі), дефекацій дозволяла зробити висновок про загальний орієнтувально-дослідницький рефлекс тварини та її здатність якнайшвидше пристосуватись до стресових умов під впливом відповідних факторів.

Результати дослідження, що наведені в табл. 6.9, підтверджують позитивний вплив опрацьованих сиропів на рухову і пізнавальну активність, а також зменшення депресії у піддослідних тварин. Упродовж дослідження тварини добре сприймали їжу та воду, інтенсивно збільшувалась маса їх тіла.

Таблиця 6.9

Результати фармакологічного дослідження сиропу (Р 95%)

Група тварин	Кількість горизонтальних рухів	Кількість вертикальних рухів	Кількість дефекацій
Контроль	40,50±2,31	15,20±3,43	3,10±0,43
Сироп	54,25±4,16	23,10±3,21	2,90±0,51

Таким чином, сироп згідно з класифікацією К. К. Сидорова [70], належить до класу практично нетоксичних препаратів.

Визначення гострої токсичності ЛЗ у формі сиропу при одноразовому застосуванні. При дослідженні гострої токсичності запропонованого ЛЗ тварини були поділені на 10 груп (по 10 щурів у кожній): першу групу склали інтактні щури; тваринам 2 – 10 груп (дослідних) внутрішньошлунково вводили досліджуваний сироп у дозах 2000, 5000 та 10000 мг/кг маси тіла відповідно. Спостереження за щурами щодо реєстрації можливих симптомів інтоксикації проводили в динаміці безперервно протягом 24 год з моменту першого введення досліджуваного ЛЗ, а потім протягом 13 днів 1 раз на добу.

Токсикологічними дослідженнями встановлено, що після введення ЛЗ у дозах 2000, 5000 та 10000 мг/кг будь-яких клінічних проявів, які вказують на порушення з боку центральної та вегетативної нервової системи, у порівнянні з інтактними щурами не виявлено, про що свідчать відсутність навіть мінімальних проявів офтальмологічних симптомів, змін м'язового тону та ін. Поряд з цим не спостерігалось також симптомів, що характеризують серцево-легеневу недостатність (відсутність порушень ритму, зміни частоти дихання та відсутність ціанозу видимих слизових оболонок). Крім цього, під час експерименту не виявлено симптомів, які характеризують порушення ЦНС. Це дозволяє констатувати, що опрацьований сироп не впливає на рухову активність в частині швидкості та природи рухів, а також спонтанних скорочувань м'язів (табл. 6.10).

Таким чином, результати моніторингу клінічних проявів та їх інтерпретація при дослідженні гострої токсичності ЛЗ дозволяють свідчити про відсутність будь-яких змін, пов'язаних з гіперволіємією, що підтверджує відносну нешкідливість лікарського сиропу. Крім того, було проведено спостереження за динамікою зміни величин маси тіла досліджуваних тварин (на 3, 7 та 14-й дні). Вірогідної різниці змін даного показника між тваринами інтактною та досліджуваних груп не зареєстровано (табл. 6.11).

Таблиця 6.11

Маса тіла тварин в умовах перорального введення ЛЗ у дозі 10000 мг/кг, n = 10 P 95 %

Термін спостереження	Маса тіла тварин, г	
	Група тварин	
	Інтактний контроль	Сироп
Безпосередньо перед введенням	204,50 ± 3,29	206,47 ± 3,11
3 день	205,00 ± 2,47	206,48 ± 3,44
7 день	207,50 ± 2,27	208,20 ± 2,52
14 день	212,00 ± 2,13	209,43 ± 2,55

Примітка: $P > 0,05$ в порівнянні з вихідними даними кожної групи.

Продовж. табл. 6.10

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
VII. Пілоерекція	А. Скорочення м'язів волосяних фолікулів з підняттям шерсті	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
VIII. Аналгезія	А. Збільшення порогу чутливості на індукований біль	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IX. Тонус м'язів	А. Гіпотонус	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Б. Гіпертонус	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
X. Показники стану ШКТ	А. Кал: твердий і сухий	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Б. Кал водянистий, зневоднення	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
XI. Блювання	А. Блювання та потяги до блювання	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
XII. Діурез	А. Сеча червона	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Б. Спонтанне сечовиділення	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
XIII. Стан шкіри	А. Набряк	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Б. Еритема	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Примітка: «-» – відсутність симптому;
«+» – наявність симптому.

Моніторинг поведінкових реакцій тварин в умовах перорального введення ЛЗ показав, що протягом всього періоду спостереження загибелі тварин у кожній групі не спостерігалось (табл. 6.12).

Таблиця 6.12

Результати виживаності тварин при пероральному введенні лікарського сиропу (n = 10, P 95 %)

Група тварин, що отримали	Шлях уведення	Кількість, мг/кг	Виживаність, %
Лікарський сироп	Внутрішньо-шлунково	2000	100
		5000	100
		10000	100

Для максимально коректної оцінки токсичної дії ЛЗ щодо виникнення та розвитку гострої інтоксикації було доцільно визначити клас їх токсичності відповідно до градації К.К. Сидорова [70]. Так, згідно з вищезазначеною класифікацією, що передбачає розподіл речовин за ступенем їх токсичності залежно від величини LD₅₀, досліджуваний ЛЗ може бути віднесений до V класу токсичності «Практично нетоксичні речовини», оскільки їх середньосмертельна доза перевищує 1000 мг/100 г. Отже, проведені комплексні токсикометричні дослідження ЛЗ у формі сиропу свідчать про безпечність його застосування у теплокровних.

Дослідження протизапальної активності сиропу. Вивчення протизапальної активності ЛЗ здійснювали на моделі гострого запального набряку, спричиненого субплантарним введенням в задню лапу щура 0,1 мл 10 % суспензії каоліну [73]. Об'єм лапок вимірювали онкометром до початку експерименту і в динаміці набряку. Динаміку запального процесу при введенні каоліну оцінювали через 1, 2, 3, 4, 5, 24 і 48 год. Експериментальній групі тварин вводили глюкозамін в дозі 11,43 мг/кг маси тіла профілактично (на протязі 7 днів до моделювання запалення). Запальну реакцію оцінювали за динамікою наростання набряку лапки (в відсотках від вихідних показників). Наявність

протизапальної активності глюкозаміну гідрохлориду в дозі 100 мг/кг оцінювали шляхом порівняння вираженості набряку у лікованих тварин з контрольними, яким вводили еквівалентний об'єм фізіологічного розчину. У групах було по 10 тварин, у кожній тварини реєстрували по два показники – об'єм лівої та правої лапи.

У ході експерименту тварин було розподілено на такі групи:

I група – інтактні тварини;

II група – тварини з модельованим запаленням лапи (введення 10 % суспензії каоліну);

III група – тварини, що отримували глюкоза міну гідрохлориду у дозі 20 мг/кг на фоні моделювання запалення лапи ;

IV група – тварини, що отримували сироп у дозі 330 мг/кг на фоні моделювання запалення лапи .

Експериментальні дані наведені в табл. 6.13.

Таблиця 6.13

Динаміка зростання набряку лапки у щурів

Умови експерименту	Вихідний об'єм лапок	Зміна об'єму лапок ($M \pm m$)						
		Час спостереження, год						
		1	2	3	4	5	24	48
1.Контроль	2,01±0,14	+16,90 ±1,44	+24,00 ±1,72	+31,90 ±4,12	+47,10 ±4,50	+48,20 ±3,40	+24,20 ±4,11	+16,10 ±2,12
2. Ведення глюкозаміну гідрохлориду в дозі 20 мг/кг	1,87±0,18	+17,90 ±2,04	+26,00 ±1,41	+23,90 ±3,04	+37,60 ±3,08*	+33,20 ±2,01*	+15,20 ±2,03*	+6,90 ±1,64*
3. Ведення сиропу у дозі 330 мг/кг	1,64±0,14	+17,90 ±1,74	+24,60 ±1,27	+24,80 ±1,34	+35,05 ±2,70*	+33,98 ±1,11*	+16,89 ±1,17*	+5,48 ±1,24*

Примітка: «+» - посилення запальної реакції;

* Статистично значимі зміни ($p < 0,05$) щодо контрольної групи тварин.

При вивченні протизапальної активності (табл. 6.13), в контрольній серії дослідів максимальне збільшення об'єму лапок експериментальних тварин (більш ніж на 45 % відносно вихідних величин) припадало на 4 – 5 год спостереження.

Застосування лікарського сиропу у дозі 300 мг/кг призводило до статистично вірогідного пригнічення ексудативної фази запалення. Важливо відзначити і той факт, що обрана нами доза глюкозаміну обмежує вираженість ексудативної стадії запалення.

Висновки до розділу 6

1. За результатами експериментальних досліджень доведено, що методика визначення загального числа аеробних мікроорганізмів (ТАМС) з розведення 1:100, загального числа дріжджових і пліснявих грибів (ТУМС) з розведення 1:50 методом глибинного висівання на чашки та виявлення *Escherichia coli* з розведення 1:100, придатна для визначення якості ЛЗ за показником «мікробіологічна чистота».

Лікарський сироп за всіма мікробіологічними показниками відповідає вимогам ДФУ (розділ 5.1.4, категорія 3, А. “Готові лікарські засоби для орального застосування і ректального введення”): загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) не більше 10^3 КУО бактерій; загальне число дріжджових та плісневих грибів (ТУМС) не більше 10^2 КУО; відсутність *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* та бактерій рода *Salmonella*.

2. Вивчена токсикологічна характеристика лікарського сиропу методом *in vivo* на теплокровних тваринах – щурах. Встановлена відсутність будь-яких змін, пов'язаних з гіперволемією, що свідчить про відносну нешкідливість досліджуваного ЛЗ. Виживаність тварин складала 100 %.

3. Вивчена специфічна активність опрацьованого сиропу – протизапальна активність. Встановлено, що застосування сиропу у дозі 330 мг/кг маси тіла призводить до статистично вірогідного пригнічення ексудативної фази запалення.

ВИСНОВКИ

Теоретично узагальнено та експериментально обґрунтовано наукові підходи щодо розробки складу та технології лікарського сиропу на основі глюкозаміну гідрохлорида та левокарнітина.

1. Обґрунтовано методологію створення лікарського сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом та левокарнітином, в основі якої лежить організована послідовність дій щодо створення відповідної лікарської форми. Розроблена методологія забезпечує відповідність конкурентоспроможності запропонованого ЛЗ.

2. Вивчено фармацевтичний ринок України на наявність ЛЗ у формі сиропу. Встановлено, що кількість імпортованих ЛЗ становить 55 %. Одночасно показано, що лікарські сиропи вітчизняного виробника (45 %) представлені з вузьким асортиментом активно-фармацевтичних інгредієнтів (АФІ).

Помісячний аналіз (2015 – 2017 рр) продажу в натуральному та грошовому еквівалентах показав зростання попиту на препарати левокарнітину та глюкозаміну гідрохлориду для перорального прийому засвідчить відповідність сполучення вказаних АФІ у формі лікарського сиропу.

3. Розроблено склад та технологію лікарського засобу у формі сиропу:

- з урахуванням норм споживання, а також терапевтичних добових доз глюкозаміну гідрохлорида і левокарнітина визначено оптимальні концентрації АФІ для сиропу (глюкозаміну гідрохлорида 6 г і левокарнітина 10 г на 100 г сиропу);

- органолептично та методами кількісного визначення АФІ встановлена відсутність фізико-хімічної взаємодії АФІ між собою та допоміжними речовинами у ЛЗ як безпосередньо після отримання модельної суміші, так і протягом 3 та 7 діб зберігання при температурі 75 °С;

- методом математичного планування експерименту встановлено оптимальний склад лікарського сиропу, що відповідають заданим показникам відносної густини: 1,294 – 1,300.

- методами бальної системи та смакової панелі визначено оптимальні поєднання коригентів смаку лікарського сиропу та обґрунтовано введення до сиропу (на 100 г) фруктози 40 г, ксиліту 30 г, кислоти лимонної моногідрату 1 г, гліцерину 5 г, агару 1 г.

- обґрунтовано спосіб введення глюкозаміну гідрохлориду (6 г) та левокарнітину (10 г на 100 г сиропу) у формі розчину до рецептурної основи.

- методом дифузії в агар (*in vitro*) обґрунтовано вибір консерванта (сорбінова кислота) та його вміст (0,1 %), що забезпечує протимікробну стабільність сиропу протягом 2-х років зберігання;

- термогравіметричними методами обґрунтовано максимальний температурний режим введення технологічного процесу, що складає 75 - 90 °С.

4. Комплексними фармако-технологічними та фізико-хімічними дослідженнями встановлено специфікаційні характеристики ЛЗ у формі сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом та левокарнітином:

- структурно-механічними дослідженнями встановлено, що сироп відноситься до систем з низьким ступенем текучості та характеризується як слабо структурована дисперсна система, що характерно для систем з н'ютонівським типом течії;

- встановлені фізико-хімічні та фармако-технологічні властивості лікарського сиропу: опис; однорідність маси; рН (5 – 6); однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу (85 – 115 %); однорідність маси доз, що витягаються із багатодозових контейнерів; відносна густина (1,294 – 1,300); показник заломлення сиропу (1,4480 – 1,4490); відносна в'язкість (2,440 – 2,450);

- фармакокінетичними дослідженнями (метод *in vitro*) доведено, що кінетичні процеси вивільнення АФІ із ЛЗ проходять за рівнянням першого порядку; вивільнення АФІ з препарату зменшується в часі (глюкозаміну гідрохлорид – від $8,88 \cdot 10^{-5} \text{ с}^{-1}$ до $1,02 \cdot 10^{-5} \text{ с}^{-1}$, а левокарнітин – від $1,16 \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1}$ до $7,41 \cdot 10^{-6} \text{ с}^{-1}$.); константа швидкості процесу вивільнення зменшується (від $0,58 \cdot 10^{-3} \text{ с}^{-1}$ до $0,18 \cdot 10^{-3} \text{ с}^{-1}$ для глюкозаміну гідрохлориду та від $0,39 \cdot 10^{-3} \text{ с}^{-1}$

до $0,11 \cdot 10^{-3}$ для левокарнітину) при збільшенні періоду напіввивільнення (від 1194 с до 5390 с для глюкозаміну гідрохлориду та від 1776 с до 6300 с для левокарнітину).

5. Узагальнено результати фармакологічних (токсикологічна характеристика, специфічна активність) та мікробіологічних (антимікробна активність, мікробіологічна чистота) досліджень лікарського сиропу:

– встановлено, що лікарський сироп за всіма мікробіологічними показниками відповідає вимогам ДФУ (розділ 5.1.4, категорія 3, А. “Готові лікарські засоби для орального застосування і ректального введення загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) не більше 10^3 КУО бактерій; загальне число дріжджових та плісневих грибів (ТУМС) не більше 10^2 КУО; відсутність *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* та бактерій род *Salmonella*;

– фармакологічними дослідженнями встановлена відсутність будь-яких змін, пов’язаних з гіперволемією, що свідчить про відносну нешкідливість досліджуваного лікарського сиропу. Вживаність тварин складала 100 %.

6. На підставі комплексу фармако-технологічних, фізико-хімічних, мікробіологічних досліджень розроблено технологія виробництва (виготовлення) та відповідну документацію на запропонований ЛЗ (технологічні інструкції / протоколи виготовлення серій, виробничу рецептуру). Технологію лікарського сиропу апробовано в промисловому виробництві НВЦ ПАТ «БХФЗ» та виготовленими в умовах аптеки КП «Бориспільська центральна аптека № 24».

Фрагменти наукових досліджень упроваджено в навчальний процес фармацевтичних ЗВО і факультетів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Алейникова ММ. Влияние L-карнитина на метаболизм мышечной ткани при физических нагрузках: систематический обзор литературы и мета-анализ. В: Тез. докл. 70 Междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых учёных Актуальные проблемы современной медицины и фармации–2016; 2016 Апр 20-22; Минск. Минск: БГМУ; 2016, с. 1901-6.
2. Андреева ИН, Степанова ЭФ, Шевченко АМ. Основные направления и перспективы развития технологии корригированных препаратов в отечественном фармацевтическом производстве. Успехи соврем. естествознания. 2004;(1):99-100.
3. Анурова МН, Бахрушина ЕО, Демина НБ. Проблемы коррекции органолептических свойств лекарственных препаратов. Разработка и регистрация лекарств. средств. 2015;(4):64-73.
4. Бабин АВ, Раскопов ДФ. Организация и математическое планирование эксперимента: учеб. пособ. Екатеринбург; 2014. 113 с.
5. Бадочкин ВВ, редактор. Ревматология: клинические лекции. М.: Литтерра; 2014. 587 с.
6. Бадочкин ВВ. Значение воспаления в развитии и течении остеоартроза. Consilium medicum. 2009;11(9):91-5.
7. Бадочкин ВВ. Основные симптом-модифицирующие препараты замедленного действия в терапии остеоартроза. Остеопороз и остеопатии. 2010;(1):28-33.
8. Бурмак ЮГ, Зеніна ЛВ, Білокобильська ДВ. Деформуючий остеоартроз у діяльності лікаря загальної практики. Укр. мед. альманах. 2011;14(2):40-2.
9. Веселова ДВ, Темирбулатова АМ, Степанова ЭФ. Разработка состава и технологические исследования сиропа липы. Кубан. науч. мед. вестн. 2017;(2):39-43.
10. Волошина ЛО, Шкарутяк АЄ, Доголіч ОІ. Особливості кластерів коморбідних захворювань у хворих на остеоартроз як фактори персоніфікованих удосконалень комплексної терапії. Здоров'я суспільства. 2017;6(4):134-5.

11. Георгієвський В, Ляпунов М, Безугла О, Піотровська А, Гризодуб А, Кричевська О, та ін., розробники. Лікарські засоби. Випробування стабільності: настанови з якості. Настанова 42-3.3:2004. Вид. офіц. Київ: МОЗ України, Держ. наук. центр лікар. засобів; 2004. 60 с.
12. Гладух ЄВ, Рубан ОА, Сайко ІВ, Чуєшов ВІ, Ляпунова ОО, Січкара АА, та ін. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підруч. Харків: Нац. фармац. ун-т МОЗ України; 2016. 631 с.
13. Гладышев ВВ, редактор. Фармацевтическая технология экстенпоральных лекарственных средств: учебник. Днепропетровск: Экономика; 2014. 373 с.
14. Головкін ВВ. Розробка складу і технології сиропу "Гремель". Вісн. фармації. 2006;(4):36-9.
15. Григорьев ЮА. Методы оптимального планирования эксперимента. Линейные модели. СПб.: Лань; 2015. 320 с.
16. Давтян ЛЛ, Вашук ВА, Поліщук ЮП. Реологічні дослідження як основа технологічного процесу у разі створення нового лікарського засобу. Фармац. журн. 2013;(4):54-8.
17. Давтян ЛЛ, Воронкина АС, Хомич Е.А. Маркетинговый анализ ассортимента лекарственных средств в форме сиропа на фармацевтическом рынке Украины. Рецепт. 2017;20(6):647-56.
18. Давтян ЛЛ, Коритнюк РС, Войтенко ГМ, редактори. . Основні тренди розвитку фармацевтичного ринку України по фармакотерапевтичних групах. Київ: Основа України; 2015. 130 с.
19. Давтян ЛЛ, Полищук ЮП, Дроздова АА, Малецкая ЗВ, Вороненко ВВ. Реологические исследования как оптимизация разработки мягкой лекарственной формы. Рецепт. 2013;(4):118-28.
20. Давтян ЛЛ, Хомич ОО. Обґрунтування складу основи для сиропу. В: Зб. наук. пр. V наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології; 2016 Листопад 18; Харків. Харків: Вид-во НФаУ; 2016, с. 189-91.

21. Давтян ЛЛ, Хомич ОО, винахідники; Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, патентовласник. Лікарський засіб у формі сиропу для орального застосування широкого спектру дії. Патент України № 120839, 2017 Листоп 27.
22. Давтян ЛЛ, Хомич ОО, винахідники; Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, патентовласник. Лікарський засіб у формі сиропу для орального застосування широкого спектру дії. Патент України № 117416, 2018 Лип 25.
23. Давтян ЛЛ, Хомич ОО, Руденко ВВ, Шматенко ВВ, Оліфірова ТФ. Вивчення коригуючого потенціалу допоміжних речовин у складі сиропу. В: Вороненко ЮВ, редактор. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. Київ: НМАПО ім. П.Л. Шупика; 2017;(Вип 28), с. 438-46.
24. Давтян ЛЛ, Хомич ОО, Руденко ВВ, Шматенко ВВ, Оліфірова ТФ. Вивчення впливу допоміжних речовин на органолептичні властивості сиропу. Військ. медицина України. 2017;17(1):68-71.
25. Давтян ЛЛ, Хомич ОО. Теоретично-експериментальні основи створення сиропу. В: Матеріали VI наук.-практ. конф. з міжнар. участю; 2016 Листоп 10-11; Тернопіль. Тернопіль: ТДМУ; 2016, с. 102-4.
26. Денисов ЛН, Насонова ВА. Ожирение и остеоартроз. Науч.-практ. ревматология. 2010;(3):48-51.
27. Денисова МФ, Нікітіна НС, Дзюба ІП, Оболенцева ГВ, та ін. Доклінічне вивчення нешкідливості лікарських засобів, призначених для застосування в педіатрії: метод. рек. Київ: Держ. фармаколог. центр МОЗ України; 2002. 27с.
28. Державна служба лікарських засобів і виробів медичного призначення. Державна Фармакопея України. Доповнення 2: введено в дію з 1 лют. 2008 р. наказом МОЗ України від 29.01.2008 р. № 33. Харків; 2008. 617 с.
29. Державна служба лікарських засобів і виробів медичного призначення. Державна фармакопея України: Доповнення 1: введено в дію з 1 квіт. 2004 р. Харків; 2004. 494 с.

30. Державна служба статистики України. Статистична інформація Державної служби статистики України [Інтернет]. [цитовано 2018 Жовт 23]. Доступно: <http://www.ukrstat.gov.ua>.
31. Державний департамент з контролю за якістю, безпекою та виробництвом лікарських засобів і виробів медичного призначення. Державна фармакопея України: введено в дію з 1 жовт. 2001 р. 1-е вид. Харків: Рірег; 2001. 531 с.
32. Державний реєстр лікарських засобів України [Інтернет]. [цитовано 2018 Лют 20]. Доступно: <http://drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/stat?opendocument>.
33. Добровинская ЕВ, Тов ИВ, Синяченко ОВ. Половой дифорфизм остеопороза у больных остеоартрозом. Травма. 2010;11(3):250-3.
34. Догаева ЛА, Пехтерева НТ, Пономарева ВЕ. Разработка и оценка потребительских свойств функциональных сиропов на растительном сырье. Белгород: Изд-во БУКЭП; 2017. 172 с.
35. Жиликова ЕБ, Автина НВ, Тимошенко ЕЮ, Новикова МЮ. Технология изготовления лекарственных форм: учеб. пособ. Ростов н/Д: Феникс; 2019. 684 с.
36. Журавлева ЛВ, Александрова НК, Федоров ВА, Летик ИВ., Гулида МО. Хондропротекторы как патогенетически обоснованная терапия остеоартроза. Практикующий лікар. 2013;(4):15-21.
37. Загорская ВЛ, Терёшкина ОИ, Петрыкина ЕА, Сорокина АА. Разработка подхода к стандартизации лекарственного препарата в форме сиропа на основе растительных экстрактов. Здоровье и образование в XXI веке. 2014;16(4):279-81.
38. Заріцька ГМ, Панфілова ГЛ, Немченко АС, Пазенко ВІ, Чигринова МГ. Фармакоекономічне обґрунтування ефективності та корисності (утилітарності) застосування хондропротекторів у терапії остеоартрозу. Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. 2012;(4):46-53.
39. Кабакова ТИ, Попов АВ, Давидов СБ, Гончарова ЛВ. Фармакоэкономический анализ лечения стационарных больных неврологического профиля, пострадавших в чрезвычайных ситуациях. Фундам. исследования. 2014;(6):109-12.

40. Камаева СС, Лефтерова МИ, Анисимов АН. Исследования по разработке лекарственных сиропов. Фундам. исследования. 2015;(2):2626-30.
41. Карякина ЕВ, Гладкова ЕВ, Персова ЕА, Пучиньян ДМ. Особенности цитокинового профиля крови и функционального состояния костной ткани у больных остеоартрозом с поражением крупных суставов. Цитокины и воспаление. 2015;14(2):92-6.
42. Ким МЕ, Мурзагулова КБ, Степанова ЭФ. Противотуберкулезные лекарственные формы: ассортимент, основные преимущества, перспективы технологического совершенствования. Фармация и фармакология. 2016;4(3):38-55.
43. Ким МЕ, Олейникова ТА, Евсеева СБ. Сиропа с фитопрепаратами: номенклатура, разработка, особенности состава, технологии (обзор). Актуал. проблемы гуманитар. и естеств. наук. 2015;(2):193-8.
44. Ким МЕ, Степанова ЭФ, Евсеева СБ. Сиропа: состав, технология, современное состояние исследований (обзор литературы). Фармация и фармакология. 2014;(3):7-14.
45. Коваленко ВМ, Борткевич ОП. Остеоартроз. Практична настанова. 3-тє вид., доп., зі змінами. Київ: Моріон; 2010. 607 с.
46. Ковінько ОМ, Стахова АІ, Вовк АП. Фармацевтичний ринок України як рушійний важіль розвитку економіки. Наук. вісн. Ужгор. нац. ун-ту. 2017;(Вип 11):56-9.
47. Корж МО, Гайко ГВ, Філіпенко ВА, Герасименко СІ, Танькут ВО. Стан та проблемні питання ендопротезування суглобів в Україні (виконання рішень XV з'їзду ортопедів-травматологів України). Ортопедия, травматология и протезирование. 2014;(1):81-6.
48. Котвіцька АА, Костюк ВГ. Дослідження сучасних підходів до формування асортиментної політики вітчизняних фармацевтичних підприємств. Соц. фармація в охороні здоров'я. 2016;2(2):37-43.
49. Кузнецов АВ, Кузнецов АА. Корригенты вкуса в производстве лекарственных препаратов. Фармация. 2011;(2):53-6.

50. Кухтенко ОС, Симонян ЛС, Гладух ЄВ. Маркетингові дослідження ринку лікарських засобів, що застосовуються при лікуванні кардіологічних захворювань. Актуал. питання фармац. і мед. науки та практики. 2017;10(2):219-23.
51. Лесняк ОМ, Попов АА, Максимов ДМ, Пухтинская ПС. Остеоартроз крупных суставов нижних конечностей: рук. для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 138 с.
52. Ляпунов М, Георгієвський В, Безугла О, Пасічник М, Кричевська О, та ін., розробники. Настанови з якості. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка. Настанова 42-3.1:2004: закони і законодавчі акти. Київ: МОЗ України, Держ. наук. центр лікар. засобів; 2004. 48 с.
53. Ляпунов М, Георгієвський В, Безугла О, Пасічник М, Кричевська О, та ін., розробники. Настанова з якості. Лікарські засоби. Допоміжні речовини. Настанова 42-3.6:2004: закони і законодавчі акти. Київ: МОЗ України, Держ. наук. центр. лікар. засобів; 2004. 11 с.
54. Ляпунов М, Георгієвський В, Безугла О, Пасічник М, Кричевська О, та ін., розробники. Лікарські засоби. Технологічний процес. Документація. Настанова 42-01-2003. Київ: МОЗ України, Держ. наук. центр лікар. засобів; 2003. 48 с.
55. Макаричев ЮА, Иванников ЮН. Методы планирование эксперимента и обработки данных: учеб. пособ. Самара: Самар. гос. техн. ун-т; 2016. 131 с.
56. Малкин АЯ, Исаев АИ. Реология: концепции, методы, приложения: [авториз. пер. с англ.]. СПб.: Профессия; 2007. 557 с.
57. Меркурьева ГЮ, Камаева СС, Григорьева ОН. Влияние вспомогательных веществ на точность дозирования сиропов. Здоровье - основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2013;8(2):996-7.
58. Микитюк ОП. Остеоартроз: погляд на проблему крізь призму хронопатології та хрономедицини. Клін. та експерим. патологія. 2018;17(3):168-72.
59. Милуковская О.А. Фармацевтический рынок Украины: анализ текущего stanu та тенденцій розвитку. Первый независимый науч. вестн. 2015;(2):75-8.

60. Митчелл Х, редактор-составитель. Подсластители и сахарозаменители: пер. с англ. СПб: Профессия; 2010. 508 с.
61. Мороз СГ, Сагайдак-Нікітюк РВ. Дослідження сучасних тенденцій розвитку фармацевтичної галузі України. Соц. фармація в охороні здоров'я. 2016;2(4):32-8.
62. Морозова ТЕ, Вартанова ОА, Лукина МВ. Клиническая фармакология для практикующих врачей: вопросы контроля безопасности лекарственных средств. Спр. поликлин. врача. 2018;(2):24-8.
63. Нездолий АО. Термогравіметричні дослідження цукерок для осіб із тривалим статичним фізичним навантаженням. В: Байдакова ЛП, відповідальний редактор. Товарознавчий вісник: Зб. наук. пр. Луцьк: РВВ Луцького НТУ; 2016;(Вип 9), с. 144-50.
64. Немченко АС, редактор. Організація та економіка фармації. Ч. 1. Організація фармацевтичного забезпечення населення: нац. підруч. Харків: НФ аУ: Золоті сторінки; 2015. 360 с.
65. Пономаренко МС, Загорій ГВ, Ляшук ТО. Критичний аналіз багаторічного моніторингу телерекламного ринку лікарських засобів, парамедицини, парафармації та пиво-горілчаних виробів в Україні. Повідомлення І. Фармац. журн. 2012;(1):3-7.
66. Притульская НВ, Нездолий АО, Давтян ЛЛ. Определение кинетических параметров конфет для людей с длительной статико-физической нагрузкой методом IN VITRO. Евраз. союз ученых. 2014;(4):128-31.
67. Прозоровский АС, Михайлова ГС: Введение в курс технологии лекарственных форм: Определение основных понятий и классификация лекарств. М.: Моск. фармац. ин-т МЗ РСФСР; 1958. 25 с.
68. Проценко ГО. Алгоритм діагностики та лікування хворих на остеоартроз. Укр. ревматол. журн. 2009;(3):91-5.
69. Светлова МС. Медленнодействующие антиартрозные препараты в лечении остеоартрита. Медиц. совет. 2016;(11):118-22.

70. Сидоров КК. Токсикология новых промышленных химических веществ. М.: Медицина; 1973. Вып. 3. 47 с.
71. Синева ТД. Сиропы: классификация, ассортимент, производители. Новая аптека. 2008;(2):64-70.
72. Степанова ЭФ, Темирбулатова АМ, Воронова ЛС, Зилфикаров ИН. Разработка сиропов композитного состава с фитокомпонентами адаптогенного действия. Науч. ведомости Белгор. гос. ун-та. Сер. Медицина. Фармация. 2011;(22):131-7.
73. Стефанов АВ, редактор. Доклинические исследования лекарственных средств: метод. рек. Киев: Авиценна; 2002. 560 с.
74. Страпчук СІ. Стан та тенденції розвитку фармацевтичного виробництва в Україні. Економ. теорія та право. 2017;(1):54-62.
75. Тарасенко ВО, Давтян ЛЛ. Оптимізація технологічних параметрів за допомогою математичної моделі кількісного співвідношення введених компонентів до складу плівок. Фармац. часоп. 2008;(1):47-50.
76. Тенцова АИ, редактор. Руководство к лабораторным занятиям по заводской технологии лекарственных форм: учеб. пособ. М.: Медицина; 1986. 270 с.
77. Тихонов ОІ, редактор. Біофармація: підруч. Харків: НФАУ: Золоті сторінки; 2010. 238 с.
78. Тихонов ОІ, редактор. Тверді, рідкі та м'які лікарські форми: навч. посіб. Харків: Оригінал; 2011. 207 с.
79. Тишков ТМ, Погребняк АВ, Погребняк ЛВ. Современные вспомогательные вещества. Соврем. проблемы науки и образования. 2015;(2):233-9.
80. Хомич ОО, Воронкіна АС, Давтян ЛЛ. Аналітичні дослідження ринку України щодо актуальності створення ЛЗ у формі сиропу. В: Посилкіна ОВ, Літвінова ОВ, Онищенко ЯГ, редактори. Матеріали VI міжнар. наук.-практ. конф. з міжнар. участю Актуальні проблеми розвитку галузевої економіки та логістики; 2018 Жовт 25-26; Харків. Харків: Вид-во НФаУ; 2018, с. 143-7.
81. Хомич ОО, Давтян ЛЛ. Вибір консерванту для лікарського сиропу. В: Тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф. Актуальні питання сучасної медицини і фармації

(до 50-річчя заснування ЗДМУ). 2018 Квіт 18-25, 2018 Травн 30; Запоріжжя. Запоріжжя; 2018, с. 180.

82. Хомич ОО, Давтян ЛЛ. Обґрунтування складу основи лікарського сиропу на основі математичного планування експерименту. В: Котвіцька АА, Загайко АВ, Гладух ЄВ, Стрельников ЛС, Вишневська ЛІ, Половко НП, редактори. Матеріали VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології: зб. наук. пр.; 2018 Листоп 23; Харків: Вид-во НФаУ; 2018; (Вип 5), с. 398-402.

83. Хомич ОО, Давтян ЛЛ. Основні показники контролю якості лікарського сиропу. В: Матеріали II наук.-практ. Інтернет-конф. з міжнар. участю Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку; 2017 Квіт 27; Харків. Харків: НФаУ; 2018, с. 128.

84. Хомич ОО, Дроздова АО, Давтян ЛЛ, Трохимчук ВВ. Фізико-хімічні властивості лікарського сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом та левокарнітином. Військ. медицина України. 2018;18(3):91-9.

85. Хомич ОО, Чубенко ОВ, Давтян ЛЛ. Стандартизація лікарського сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом та левокарнітином. В: Матеріали VI наук.-практ. конф. з міжнар. участю Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології; 2017 Жовт 13; Харків. Харків: Вид-во НФаУ; 2017(Вип 3), с. 321-3.

86. Хомич ОО, Чубенко ОВ. Визначення та виявлення глюкозаміну та l-карнітину у складі сиропу. В: Матеріали XIV Міжнар. наук. конф. студентів та молодих вчених Перший крок в науку – 2017; 2017 Квіт 26-28; Вінниця. Вінниця; 2017, с. 541.

87. Хомич ОО. Методологічна основа розробки складу та технології лікарського засобу у формі сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом та левокарнітином. В: Матеріали II Міжнар. наук.-практ. конф. Перспективи розвитку медицини та фармації 2018; 2018 Квіт 6; Київ, Карлові Вари. Київ; 2018, с. 324-9.

88. Цыбулько ЕИ, Черевач ЕИ, Юдина ТП, Макарова ЕВ, Масленникова ЕВ, Плаксен НВ, и др. Гепатопротекторное действие сиропов на основе дальневосточного растительного сырья. Тихоокеан. мед. журн. 2009;(1):39-41.

89. Чекман ІС, Вікторов ОП, Горчакова НО, Свінціцький АС, Бухтіарова ТА. Нестероїдні протизапальні препарати: ефективність, доступність і прийнятність для пацієнта. Фармаконагляд за безпекою застосування. Київ; 2011. 117 с.
90. Чичасова НВ, Мендель ОИ, Насонов ЕЛ. Остеоартроз как общетерапевтическая проблема. Ревматология. 2010;18(11):729-34.
91. Чорноротов О. Фармацевтичний ринок України [Інтернет]. [цитовано 2018 Січ 22]. Доступно: <http://www.credit-rating.ua>.
92. Чуєшов ВІ, Гладух ЄВ, Сайко ІВ, Ляпунова ОО, Січкара АА, та ін. Технологія ліків промислового виробництва: підруч. 2-ге вид., переробл. і допов. Харків: Оригінал; 2012. Частина 1. 694 с.
93. Чуєшов ВІ, редактор. Технологія ліків промислового виробництва: підруч. Харків: Вид-во НФАУ: Золоті сторінки; 2003. 719 с.
94. Шевченко ВА, Бондарь ВС, Ролик СН, Квитчатая АИ. Разработка состава лекарственного средства для орального применения на основе L-орнитина L-аспартата. Вісн. фармації. 2014;(2):41-5.
95. Шевченко ІВ, Коцюба АГ. Вибір допоміжних речовин на етапі створення суспензійної лікарської форми препарату кальцію. Запороз. мед. журн. 2010;12(6):81-3.
96. Шерякова ЮА, Хишова ОМ. Подсластители в сиропах и их характеристика. Вестн. фармації. 2014;(2):106-11.
97. Шерякова ЮА, Хишова ОМ. Сиропы как лекарственная форма на фармацевтическом рынке Республики Беларусь. Вестн. фармації. 2014;(1):44-50.
98. Шмыгарева АА, Куркин ВА, Саньков АН. Сравнительное исследование слабительного действия препаратов, содержащих антрагликозиды. Мед. альманах. 2015;(3):220-2.
99. Шрамм Г. Основы практической реологии и реометрии: пер. с англ. М.: КолосС; 2003. 311 с.
100. Шуба НМ, Воронова ТД. Выбор нестероидного противовоспалительного препарата для купирования болевого синдрома у больных с остеоартрозом. Наук. журн. МОЗ України. 2012;(1):203-9.

101. Ярных ТГ, Тихонов АИ, Гаркавцева ОА, Романенко НВ. Принципы приготовления лекарственных препаратов в условиях аптек. Провизор. 2009;(Вып 21):57-62.
102. Aaron RK, Racine J, Dyke JP. Contribution of circulatory disturbances in subchondral bone to the pathophysiology of osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2017 Aug;19(8):49. doi: 10.1007/s11926-017-0660-x.
103. Abbès F, Masmoudi M, Kchaou W, Danthine S, Blecker C, Attia H, et al. Effect of enzymatic treatment on rheological properties, glass temperature transition and microstructure of date syrup. *LWT-J Food Sci Techno*. 2015;60(1):339-45.
104. Abubakar SM, Ukeyima MT, Spencer JPE, Lovegrove JA. Acute effects of *Hibiscus sabdariffa* calyces on postprandial blood pressure, vascular function, blood lipids, biomarkers of insulin resistance and inflammation in humans. *Nutrients*. 2019 Feb 5;11(2). doi: 10.3390/nu11020341.
105. Altman RD, Smith HS. Opioid therapy for osteoarthritis and chronic low back pain. *Postgrad Med*. 2010 Nov;122(6):87-97. doi: 10.3810/pgm.2010.11.2226.
106. Askari A, Ehrampoush E, Homayounfar R, Arasteh P, Naghizadeh MM, Yarahmadi M, et al. Relationship between metabolic syndrome and osteoarthritis: The Fasa Osteoarthritis Study. *Diabetes Metab Syndr*. 2017 Dec;11 Suppl 2:S827-S832. doi: 10.1016/j.dsx.2017.07.002.
107. Aubry-Rozier B. Role of slow-acting anti-arthritic agents in osteoarthritis (chondroitin sulfate, glucosamine, hyaluronic acid). *Rev Med Suisse*. 2012 Mar 14;8(332):571-2, 574, 576.
108. Bali JP, Cousse H, Neuzil E. Biochemical basis of the pharmacologic action of chondroitin sulfates on the osteoarticular system. *Semin Arthritis Rheum*. 2001 Aug;31(1):58-68.
109. Balmaceda CM. Evolving guidelines in the use of topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014 Jan 21;15:27. doi: 10.1186/1471-2474-15-27.

110. Benito MJ, Veale DJ, FitzGerald O, Van den Berg WB, Bresnihan B. Synovial tissue inflammation in early and late osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005 Sep;64(9):1263-7.
111. Berenbaum F, Van den Berg WB. Inflammation in osteoarthritis: changing views. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015 Nov;23(11):1823-4. doi: 10.1016/j.joca.2015.09.012.
112. Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet*. 2011 Jun 18;377(9783):2115-26. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60243-2.
113. Bishnoi M, Jain A, Hurkat P, Jain SK. Chondroitin sulphate: a focus on osteoarthritis. *Glycoconj J*. 2016 Oct;33(5):693-705. doi: 10.1007/s10719-016-9665-3.
114. Bruyère O, Altman RD, Reginster JY. Efficacy and safety of glucosamine sulfate in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Feb;45(4 Suppl):S12-7. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.011.
115. Bruyère O. Pharmaceutical-grade chondroitin sulfate in the management of knee osteoarthritis. *Expert Opin Pharmacother*. 2018 Mar;19(4):409-412. doi: 10.1080/14656566.2018.1442438.
116. Caporali R, Cimmino MA, Sarzi-Puttini P, Scarpa R, Parazzini F, Zaninelli A, et al. Comorbid conditions in the AMICA study patients: effects on the quality of life and drug prescriptions by general practitioners and specialists. *Semin Arthritis Rheum*. 2005 Aug;35(1 Suppl 1):31-7.
117. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, Klein MA, O'Dell JR, Hooper MM, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med*. 2006 Feb 23;354(8):795-808.
118. Courties A, Sellam J, Berenbaum F. Metabolic syndrome-associated osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2017 Mar;29(2):214-222. doi: 10.1097/BOR.0000000000000373.
119. Da-Costa-Rocha I, Bonnlaender B, Sievers H, Pischel I, Heinrich M. Hibiscus sabdariffa L. - a phytochemical and pharmacological review. *Food Chem*. 2014 Dec 15;165:424-43. doi: 10.1016/j.foodchem.2014.05.002.

120. Davtian L, Voronkina A, Khomich O, Toziuk O, Voronkin D. Marketing analysis of levocarnitine and glucosamine preparations. *Int J Green Pharm*. 2018 Oct-Dec;12(4 Suppl):808-14.
121. Davtian L, Khomich O, Voronkina A, Trokhymchuk V, Olifirova T. Study of compatibility of the ingredients at pharmaceutical development of medicine syrup. *Asian J Pharm*. 2018 Oct-Dec;12 (4):272-80.
122. Davtian LL, Khomich OO, Biryukova SV, Voids GV. Reasoning of concentrations preservative in the composition of medicinal syrup. *East Eur Sci J*. 2019;6(46): 52-55.
123. Day RO, Graham GG. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *BMJ*. 2013 Jun 11;346:f3195. doi: 10.1136/bmj.f3195.
124. Dehghani M, Shakerian S, Nejad SH, Gharib-Naseri MK. Effects of L-carnitine L-tartrate acute consumption on lipid metabolism, maximum oxygen consumption (VO₂ max), and distance run following aerobic exhaustive exercise on treadmill in elite athletes wrestling. *The AYER*. 2015;2:189-95.
125. DeMik DE, Bedard NA, Dowdle SB, Burnett RA, McHugh MA, Callaghan JJ. Are we still prescribing opioids for osteoarthritis? *J Arthroplasty*. 2017 Dec;32(12):3578-3582.e1. doi: 10.1016/j.arth.2017.07.030.
126. El-Khawas M, Boraie NA. Stability and compatibility of thiamine hydrochloride in liquid dosage forms at various temperatures. *Acta Pharm* 2000;50(3):219-28.
127. European Pharmacopoeia 8,0. 8th ed. Strasbourg: Council of Europe; 2014. 2133 c.
128. Fogleman CD. Analgesics for osteoarthritis. *Am Fam Physician*. 2013 Mar 1;87(5):354-6.
129. Fransen M, Agaliotis M, Nairn L, Votrubec M, Bridgett L, Su S, et al. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens. *Ann Rheum Dis*. 2015 May;74(5):851-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203954.
130. Gabsi K, Trigui M, Barrington S, Helal AN, Taherian AR. Evaluation of rheological properties of date syrup. *J Food Eng*. 2013;117(1):165-72.

131. Gallagher B, Tjoumakaris FP, Harwood MI, Good RP, Ciccotti MG, Freedman KB. Chondroprotection and the prevention of osteoarthritis progression of the knee: a systematic review of treatment agents. *Am J Sports Med.* 2015 Mar;43(3):734-44. doi: 10.1177/0363546514533777.
132. Garstang SV, Stitik TP. Osteoarthritis: epidemiology, risk factors, and pathophysiology. *Am J Phys Med Rehabil.* 2006 Nov;85(11 Suppl):S2-11; quiz S12-4.
133. Gladukh IeV, Grubnik IM, Kukhtenko GP, Stepanenko SV. Rheological studies of water-ethanol solutions of gel-formers. *J Chem Pharm Res.* 2015;7(4):729-34.
134. Golightly YM, Allen KD, Jordan JM. Defining the burden of osteoarthritis in population-based surveys. *Arthritis Care Res.* 2016 May;68(5):571-3. doi: 10.1002/acr.22716.
135. Güven N, Kaynak Onurdağ F. Investigation of antimicrobial and antibiofilm effects of some preservatives used in drugs, cosmetics and food products. *Mikrobiyol Bul.* 2014 Jan;48(1):94-105.
136. Hall HA. Effectiveness of glucosamine and chondroitin for osteoarthritis. *Am Fam Physician.* 2012 Dec 1;86(11):994, 998.
137. Harrison-Muñoz S, Rojas-Briones V, Irarrázaval S. Is glucosamine effective for osteoarthritis? *Medwave.* 2017 Mar 15;17(Suppl1):e6867. doi: 10.5867/medwave.2017.6867.
138. Heim C, Hügle T. Pain and osteoarthritis. *Rev Med Suisse.* 2018 Jun 20;14(612):1287-1290.
139. Henrotin Y, Marty M, Mobasheri A. What is the current status of chondroitin sulfate and glucosamine for the treatment of knee osteoarthritis? *Maturitas.* 2014 Jul;78(3):184-7. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.04.015.
140. Hermann W, Lambova S, Muller-Ladner U. Current treatment options for osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rev.* 2018;14(2):108-116. doi: 10.2174/1573397113666170829155149.
141. Hügle T, Geurts J. What drives osteoarthritis?-synovial versus subchondral bone pathology. *Rheumatology.* 2017 Sep 1;56(9):1461-1471. doi: 10.1093/rheumatology/kew389.

142. Isla Pera P, Ferrér MC, Nuñez Juárez M, Nuñez Juárez E, Maciá Soler L, López Matheu C, et al. Obesity, knee osteoarthritis, and polypathology: factors favoring weight loss in older people. *Patient Prefer Adherence*. 2016 May 27;10:957-65. doi: 10.2147/PPA.S92183.
143. Jenei-Lanzl Z, Meurer A, Zaucke F. Interleukin-1 β signaling in osteoarthritis - chondrocytes in focus. *Cell Signal*. 2018 Oct 9;53:212-223. doi: 10.1016/j.cellsig.2018.10.005.
144. Johnson VL, Hunter DJ. The epidemiology of osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014 Feb;28(1):5-15. doi: 10.1016/j.berh.2014.01.004.
145. Jones G. What's new in osteoarthritis pathogenesis? *Intern Med J*. 2016 Feb;46(2):229-36. doi: 10.1111/imj.12763.
146. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JW, Dieppe P, et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2003 Dec;62(12):1145-55.
147. Kapoor M, Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, Pelletier JP, Fahmi H. Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2011 Jan;7(1):33-42. doi: 10.1038/nrrheum.2010.196.
148. Knoop J, Van Tunen J, Van der Esch M, Roorda LD, Dekker J, Van der Leeden M, et al. Analgesic use in patients with knee and/or hip osteoarthritis referred to an outpatient center: a cross-sectional study within the Amsterdam Osteoarthritis Cohort. *Rheumatol Int*. 2017 Oct;37(10):1747-1755. doi: 10.1007/s00296-017-3785-3.
149. Kulkarni K, Karssiens T, Kumar V, Pandit H. Obesity and osteoarthritis. *Maturitas*. 2016 Jul;89:22-8. doi: 10.1016/j.maturitas.2016.04.006.
150. Lambova SN, Müller-Ladner U. Osteoarthritis - current insights in pathogenesis, diagnosis and treatment. *Curr Rheumatol Rev*. 2018;14(2):91-97. doi: 10.2174/157339711402180706144757.

151. Lee SM, Lee SO, Kim DS. Physicians' and pharmacists' perceptions on real-time drug utilization review system: a nationwide survey. *Int J Qual Health Care*. 2017 Oct 1;29(5):634-641. doi: 10.1093/intqhc/mzx085.
152. Leeb BF, Schweitzer H, Montag K, Smolen JS. A metaanalysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2000 Jan;27(1):205-11.
153. Letizia Mauro G, Scaturro D, Sanfilippo A, Benedetti MG. Intra-articular hyaluronic acid injections for hip osteoarthritis. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2018 Sep-Oct;32(5):1303-1309.
154. Litwic A, Edwards MH, Dennison EM, Cooper C. Epidemiology and burden of osteoarthritis. *Br Med Bull*. 2013;105:185-99. doi: 10.1093/bmb/lds038.
155. Loeser RF. The role of aging in the development of osteoarthritis. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2017;128:44-54.
156. Logerstedt DS, Zeni J Jr, Snyder-Mackler L. Sex differences in patients with different stages of knee osteoarthritis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014 Dec;95(12):2376-81. doi: 10.1016/j.apmr.2014.07.414.
157. Ma N, Wang T, Bie L, Zhao Y, Zhao L, Zhang S, et al. Comparison of the effects of exercise with chondroitin sulfate on knee osteoarthritis in rabbits. *J Orthop Surg Res*. 2018 Jan 22;13(1):16. doi: 10.1186/s13018-018-0722-4.
158. Marshall PD, Poddar S, Tweed EM, Brandes L. Clinical inquiries: Do glucosamine and chondroitin worsen blood sugar control in diabetes? *J Fam Pract*. 2006 Dec;55(12):1091-3.
159. Martel-Pelletier J, Barr AJ, Cicuttini FM, Conaghan PG, Cooper C, Goldring MB, et al. Osteoarthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Oct 13;2:16072. doi: 10.1038/nrdp.2016.72.
160. Mathew JL. Cough syrups--do they work in acute cough? *Indian Pediatr*. 2009 Aug;46(8):703-6.
161. Mellado-Mojica E, López MG. Identification, classification, and discrimination of agave syrups from natural sweeteners by infrared spectroscopy and HPAEC-PAD. *Food Chem*. 2015 Jan 15;167:349-57. doi: 10.1016/j.foodchem.2014.06.111.

162. Mellado-Mojica E, Seeram NP, López MG. Comparative analysis of maple syrups and natural sweeteners: Carbohydrates composition and classification (differentiation) by HPAEC-PAD and FTIR spectroscopy-chemometrics. *J Food Compost Anal.* 2016;52:1-8.
163. Menon J, Mishra P. Health care resource use, health care expenditures and absenteeism costs associated with osteoarthritis in US healthcare system. *Osteoarthritis Cartilage.* 2018 Apr;26(4):480-484. doi: 10.1016/j.joca.2017.12.007.
164. Michl GL, Katz JN, Losina E. Risk and risk perception of knee osteoarthritis in the US: a population-based study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2016 Apr;24(4):593-6. doi: 10.1016/j.joca.2015.11.001.
165. Miller KL, Clegg DO. Glucosamine and chondroitin sulfate. *Rheum Dis Clin North Am.* 2011 Feb;37(1):103-18. doi: 10.1016/j.rdc.2010.11.007.
166. Mobasher A, Batt M. An update on the pathophysiology of osteoarthritis. *Ann Phys Rehabil Med.* 2016 Dec;59(5-6):333-339. doi: 10.1016/j.rehab.2016.07.004.
167. Mohamed AA, Hussain S, Alamri MS, Abdo Qasem AA, Ibraheem MA, Alhazmi MI. Dynamic rheological properties of corn starch-date syrup gels. *J Food Sci Technol.* 2019 Feb;56(2):927-936. doi: 10.1007/s13197-018-03558-9.
168. Muller NF, Dessing RP, eds. *European drug index.* 2nd ed. Amsterdam etc.: Elsevier; 1992. 1380 c.
169. Murteira S, Ghezaiel Z, Karray S, Lamure M. Drug reformulations and repositioning in pharmaceutical industry and its impact on market access: reassessment of nomenclature. *J Mark Access Health Policy.* 2013 Aug 6;1. doi: 10.3402/jmahp.v1i0.21131.
170. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. *Osteoarthritis: national clinical guideline for care and management in adults.* London: Royal College of Physicians; 2008. 316 p.
171. Neogi T, Zhang Y. Epidemiology of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2013 Feb;39(1):1-19. doi: 10.1016/j.rdc.2012.10.004.

172. Ogata T, Ideno Y, Akai M, Seichi A, Hagino H, Iwaya T, et al. Effects of glucosamine in patients with osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2018 Sep;37(9):2479-87. doi: 10.1007/s10067-018-4106-2.
173. Palmieri B, Lodi D, Capone S. Osteoarthritis and degenerative joint disease: local treatment options update. *Acta Biomed*. 2010 Sep;81(2):94-100.
174. Parkinson L, Waters DL, Franck L. Systematic review of the impact of osteoarthritis on health outcomes for comorbid disease in older people. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017 Nov;25(11):1751-1770. doi: 10.1016/j.joca.2017.07.008.
175. Pavelka K. Osteoarthritis as part of metabolic syndrome? *Vnitr Lek*. Fall 2017;63(10):707-711.
176. Piuze NS, Midura RJ, Muschler GF, Hascall VC. Intra-articular hyaluronan injections for the treatment of osteoarthritis: perspective for the mechanism of action. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2018 Feb;10(2):55-57. doi: 10.1177/1759720X17752038.
177. Quinn RH, Murray J, Pezold R, Hall Q. Management of osteoarthritis of the hip. *J Am Acad Orthop Surg*. 2018 Aug 21. doi: 10.5435/JAAOS-D-18-00351.
178. Rannou F, Pelletier JP, Martel-Pelletier J. Efficacy and safety of topical NSAIDs in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Feb;45(4 Suppl):S18-21. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.007.
179. Rannou F, Sellam J, Berenbaum F. Pathophysiology of osteoarthritis: updated concepts. *Presse Med*. 2010 Nov;39(11):1159-63. doi: 10.1016/j.lpm.2010.09.001.
180. Reijman M, Bierma-Zeinstra SM, Pols HA, Koes BW, Stricker BH, Hazes JM. Is there an association between the use of different types of nonsteroidal antiinflammatory drugs and radiologic progression of osteoarthritis? The Rotterdam Study. *Arthritis Rheum*. 2005 Oct;52(10):3137-42.
181. Reijman M, Pols HA, Bergink AP, Hazes JM, Belo JN, Lievense AM, et al. Body mass index associated with onset and progression of osteoarthritis of the knee but not of the hip: the Rotterdam Study. *Ann Rheum Dis*. 2007 Feb;66(2):158-62.

182. Rowe RC, Sheskey PJ, Owen SC, editors. Handbook of pharmaceutical excipients. London, Chicago; 2006. 888 p.
183. Rozendaal RM, Koes BW, van Osch GJ, Uitterlinden EJ, Garling EH, Willemssen SP, et al. Effect of glucosamine sulfate on hip osteoarthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2008 Feb 19;148(4):268-77.
184. Salaffi F, Ciapetti A, Carotti M. The sources of pain in osteoarthritis: a pathophysiological review. *Reumatismo*. 2014 Jun 6;66(1):57-71. doi: 10.4081/reumatismo.2014.766.
185. Salazar J, Bello L, Chávez M, Añez R, Rojas J, Bermúdez V. Glucosamine for osteoarthritis: biological effects, clinical efficacy, and safety on glucose metabolism. *Arthritis*. 2014;2014:432463. doi: 10.1155/2014/432463.
186. Sanfélix-Gimeno G, Reig-Mollá B, Sanfélix-Genovés J, Giner-Ruiz V. Review of the evidence about drugs used as SYSADOA. *Med Clin (Barc)*. 2007 Nov 3;129(16):624-8.
187. Santy-Tomlinson J. Osteoarthritis in perspective. *Int J Orthop Trauma Nurs*. 2015 May;19(2):59-60. doi: 10.1016/j.ijotn.2015.02.004.
188. Serban C, Sahebkar A, Ursoniu S, Andrica F, Banach M. Effect of sour tea (*Hibiscus sabdariffa* L.) on arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2015 Jun;33(6):1119-27. doi: 10.1097/HJH.0000000000000585.
189. Sharif B, Garner R, Sanmartin C, Flanagan WM, Hennessy D, Marshall DA. Risk of work loss due to illness or disability in patients with osteoarthritis: a population-based cohort study. *Rheumatology*. 2016 May;55(5):861-8. doi: 10.1093/rheumatology/kev428.
190. Simon LS. Osteoarthritis: a review. *Clin Cornerstone*. 1999;2(2):26-37.
191. Singh JA, Noorbaloochi S, MacDonald R, Maxwell LJ. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jan 28;1:CD005614. doi: 10.1002/14651858.CD005614.pub2.

192. Singh RS, Chauhan K, Pandey A, Larroche C. Biocatalytic strategies for the production of high fructose syrup from inulin. *Bioresour Technol*. 2018 Jul;260:395-403. doi: 10.1016/j.biortech.2018.03. 127.
193. Syx D, Tran PB, Miller RE, Malfait AM. Peripheral mechanisms contributing to osteoarthritis pain. *Curr Rheumatol Rep*. 2018 Feb 26;20(2):9. doi: 10.1007/s11926-018-0716-6.
194. Szuts A, Makai Z, Rajkó R, Szabó-Révész P. Study of the effects of drugs on the structures of sucrose esters and the effects of solid-state interactions on drug release. *J Pharm Biomed Anal*. 2008 Dec 1;48(4):1136-42. doi: 10.1016/j.jpba.2008.08.028.
195. Tootsi K, Märtsen A, Kals J, Paapstel K, Zilmer M. Metabolic factors and oxidative stress in osteoarthritis: a case-control study. *Scand J Clin Lab Invest*. 2017 Nov;77(7):520-526. doi: 10.1080/00365513.2017.1354255.
196. Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP, Shea B, Houpt J, Robinson V, et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;(2):CD002946.
197. Trouvin AP, Marty M, Goupille P, Perrot S. Determinants of daily pain trajectories and relationship with pain acceptability in hip and knee osteoarthritis. A national prospective cohort study on 886 patients. *Joint Bone Spine*. 2018 Jul 16. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.06.009.
198. Van der Kraan PM, Van den Berg WB. Chondrocyte hypertrophy and osteoarthritis: role in initiation and progression of cartilage degeneration? *Osteoarthritis Cartilage*. 2012 Mar;20(3):223-32. doi: 10.1016/j.joca.2011.12.003.
199. Vargas Negrín F, Medina Abellán MD, Hermosa Hernán JC, De Felipe Medina R. Treatment of patients with osteoarthritis. *Aten Primaria*. 2014 Jan;46 Suppl 1:39-61. doi: 10.1016/S0212-6567(14)70043-5.
200. Vasiliadis HS, Tsikopoulos K. Glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis. *World J Orthop*. 2017 Jan 18;8(1):1-11. doi: 10.5312/wjo.v8.i1.1.
201. Vina ER, Kwok CK. Epidemiology of osteoarthritis: literature update. *Curr Opin Rheumatol*. 2018 Mar;30(2):160-167. doi: 10.1097/BOR.0000000000000479.

202. Visser AW, De Mutsert R, Le Cessie S, Den Heijer M, Rosendaal FR, Kloppenburg M. The relative contribution of mechanical stress and systemic processes in different types of osteoarthritis: the NEO study. *Ann Rheum Dis*. 2015 Oct;74(10):1842-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205012.
203. Wandel S, Jüni P, Tendal B, Nüesch E, Villiger PM, Welton NJ, et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ*. 2010 Sep 16;341:c4675. doi: 10.1136/bmj.c4675.
204. Wang X, Hunter DJ, Jin X, Ding C. The importance of synovial inflammation in osteoarthritis: current evidence from imaging assessments and clinical trials. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018 Feb;26(2):165-174. doi: 10.1016/j.joca.2017.11.015.
205. Weick JW, Bawa HS, Dirschl DR. Hyaluronic Acid Injections for Treatment of Advanced Osteoarthritis of the Knee: Utilization and Cost in a National Population Sample. *J Bone Joint Surg Am*. 2016 Sep 7;98(17):1429-35. doi: 10.2106/JBJS.15.01358.
206. Wójcicki J, Gawrońska-Szklarz B, Baśkiewicz Z, Kałucki K. Paracetamol pharmacokinetics after oral administration of a single dose in the form of tablets and syrup. *Acta Pol Pharm*. 1980;37(3):351-4.
207. Xie F, Kovic B, Jin X, He X, Wang M, Silvestre C. Economic and humanistic burden of osteoarthritis: a systematic review of large sample studies. *Pharmacoeconomics*. 2016 Nov;34(11):1087-1100.
208. Yasuda E, Nakamura R, Matsugi R, Goto S, Ikenaga Y, Kuroda K, et al. Association between the severity of symptomatic knee osteoarthritis and cumulative metabolic factors. *Aging Clin Exp Res*. 2018 May;30(5):481-488. doi: 10.1007/s40520-017-0808-6.
209. Zhu X, Sang L, Wu D, Rong J, Jiang L. Effectiveness and safety of glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res*. 2018 Jul 6;13(1):170. doi: 10.1186/s13018-018-0871-5.

ДОДАТКИ

Додаток А₁

НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА

КОМІСІЯ З ПИТАНЬ ЕТИКИ

вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, тел.: (38044) 205-49-87

Висновок етичної експертизи

доклінічного дослідження «Розробка складу та технології лікарського засобу у формі сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом та левокарнітином», головний дослідник – аспірант кафедри фармацевтичної технології і біофармації НМАПО імені П.Л.Шупика Хомич Олена Олексіївна

Комісія з питань етики НМАПО імені П.Л. Шупика розглянула матеріали доклінічного «Розробка складу та технології лікарського засобу у формі сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом та левокарнітином», головний дослідник – аспірант кафедри фармацевтичної технології і біофармації НМАПО імені П.Л.Шупика Хомич Олена Олексіївна. Дослідження проводиться кафедрою фармацевтичної технології і біофармації НМАПО імені П.Л.Шупика.

Програма доклінічного дослідження «Розробка складу та технології лікарського засобу у формі сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом та левокарнітином» відповідає вимогам, прийнятим міжнародним співтовариством та чинним нормативно-правовим актам України: Постанові КМУ від 09.11.2004 р. № 1497, наказу МОЗ України від 03.08.2012 р. № 616 «Про затвердження Правил проведення клінічних випробувань медичної техніки та виробів медичного призначення і Типового положення про комісію з питань етики» та Державної служби України з лікарських засобів, Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.09 р. зі змінами і доповненнями, внесеними Наказом МОЗ № 523 від 12 липня 2012 р.

Засідання експертів комісії з питань етики НМАПО імені П.Л. Шупика прийняло рішення – схвалити і надати дозвіл на проведення даного доклінічного дослідження, що відповідає чинному законодавству України, сучасним етичним нормам та принципам проведення наукових доклінічних досліджень (Протокол засідання комісії з питань етики № 8 від 23.10.2017 р.).

В голосуванні взяли участь:

Голова комісії: **Пустовіт С. В.**, д.філос.н., професор, зав.кафедрою філософії.
Секретар комісії: **Коваленко Н. В.**, асистент кафедри філософії.

Члени комісії:

- 1) д.мед.н., проф. **Вєсова О.П.**
- 2) д.фарм.н., проф. **Гриценко О.М.**
- 3) к.мед.н., доцент **Гуріна О.О.**
- 4) д.фарм.н., проф. **Давтян Л.Л.**
- 5) д.мед.н., доцент **Насінник О.А.**
- 6) к.мед.н., доцент **Сухов Ю.О.**

Голова комісії з питань етики,
д.філос.н., професор



С. В. Пустовіт

Секретар



Н. В. Коваленко

Додаток А₂

НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА

КОМІСІЯ З ПИТАНЬ ЕТИКИ

вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, тел.: (38044) 205-49-87

Висновок етичної експертизи

доклінічного дослідження «Розробка складу та технології лікарського засобу у формі сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом та левокарнітином», головний дослідник – аспірант кафедри фармацевтичної технології і біофармації НМАПО імені П.Л.Шупика Хомич Олена Олексіївна

Комісія з питань етики НМАПО імені П.Л. Шупика розглянула матеріали доклінічного «Розробка складу та технології лікарського засобу у формі сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом та левокарнітином», головний дослідник – аспірант кафедри фармацевтичної технології і біофармації НМАПО імені П.Л.Шупика Хомич Олена Олексіївна. Дослідження проводиться кафедрою фармацевтичної технології і біофармації НМАПО імені П.Л.Шупика.

Програма доклінічного дослідження «Розробка складу та технології лікарського засобу у формі сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом та левокарнітином» відповідає вимогам, прийнятим міжнародним співтовариством та чинним нормативно-правовим актам України: Постанові КМУ від 09.11.2004 р. № 1497, наказу МОЗ України від 03.08.2012 р. № 616 «Про затвердження Правил проведення клінічних випробувань медичної техніки та виробів медичного призначення і Типового положення про комісію з питань етики» та Державної служби України з лікарських засобів, Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.09 р. зі змінами і доповненнями, внесеними Наказом МОЗ № 523 від 12 липня 2012 р.

Засідання експертів комісії з питань етики НМАПО імені П.Л. Шупика прийняло рішення – схвалити і надати дозвіл на проведення даного доклінічного дослідження, що відповідає чинному законодавству України, сучасним етичним нормам та принципам проведення наукових доклінічних досліджень (Протокол засідання комісії з питань етики № 8 від 23.10.2017 р.).

В голосуванні взяли участь:

Голова комісії: **Пустовіт С. В.**, д.філос.н., професор, зав.кафедрою філософії.
Секретар комісії: **Коваленко Н. В.**, асистент кафедри філософії.

Члени комісії:

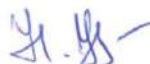
- 1) д.мед.н., проф. **Весо́ва О.П.**
- 2) д.фарм.н., проф. **Гриценко О.М.**
- 3) к.мед.н., доцент **Гури́на О.О.**
- 4) д.фарм.н., проф. **Давтян Л.Л.**
- 5) д.мед.н., доцент **Насі́нник О.А.**
- 6) к.мед.н., доцент **Сухов Ю.О.**

Голова комісії з питань етики,
д.філос.н., професор



С. В. Пустовіт

Секретар



Н. В. Коваленко

Додаток Б₁Додаток Б₁

УКРАЇНА

(19) UA (11) 120839 (13) U

(51) МПК (2017.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 31/00
A61K 47/00

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2017 03348
(22) Дата подання заявки: 07.04.2017
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 27.11.2017
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 27.11.2017, Бюл. № 22

(72) Винахідник(и):
Давтян Лена Левонівна (UA),
Хомич Олена Олексіївна (UA)
(73) Власник(и):
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМЕНІ П.Л.
ШУПИКА,
вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112 (UA)

(54) ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ У ФОРМІ СИРОПУ ДЛЯ ОРАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ШИРОКОГО СПЕКТРА ДІЇ

(57) Реферат:

Лікарський засіб у формі сиропу для орального застосування широкого спектра дії містить ксиліт, фруктозу, агар-агар, лимону кислоту і воду. Додатково лікарський засіб містить глюкозамін, L-карнітин та гліцерин.



ЗГІДНО

ОРИГІНАЛО

13.09.2019

Григорук РВ

UA 120839 U

Додаток Б₂

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **117416** (13) **C2**

(51) МПК (2018.01)

A61K 9/08 (2006.01)**A61K 31/7008** (2006.01)**A61K 31/205** (2006.01)**A61K 31/047** (2006.01)**A61K 31/191** (2006.01)**A61K 31/7004** (2006.01)**A61K 31/729** (2006.01)**A61K 36/03** (2006.01)**A61K 36/04** (2006.01)**A61P 19/00**

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2017 02903

(22) Дата подання заявки: 27.03.2017

(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.07.2018

(41) Публікація відомостей про заявку: 25.04.2018, Бюл.№ 8

(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.07.2018, Бюл.№ 14

(72) Винахідник(и):

Давтян Лена Левонівна (UA),
Хомич Олена Олексіївна (UA)

(73) Власник(и):

НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМЕНІ П.Л.
ШУПИКА,
вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112 (UA)

(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:

UA 88113 U, 25.02.2014

UA 88111 U, 25.02.2014

Нездолий А., Петюнін Г., Давтян Л.

Біологічно активні речовини топіну для

людей зі статико-фізичними

навантаженнями / А. Нездолий, Г. Петюнін,

Л. Давтян // Товари і ринки. 2014. - №1. -

С.84-89

WO 2012035364 A1, 22.03.2012

EP 2995610 A1, 12.02.2014

WO 2013016636 A1, 31.01.2013

US 6761891 B1, 13.07.2004

WO 2009153200 A1, 23.12.2009

KR 20030013836 A, 15.02.2003

WO 2010009474 A1, 21.01.2010

US 2005282772 A1, 22.12.2005

(54) ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ У ФОРМІ СИРОПУ ДЛЯ ОРАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ШИРОКОГО СПЕКТРА ДІЇ

(57) Реферат:

Винахід належить до галузі медицини і стосується лікарського засобу у формі сиропу для орального застосування, що містить (мас. г): ксиліт 20-40,0, фруктозу 30-50,0, агар-агар 0,5-1,5, лимонну кислоту 0,5-1,5, глюкозамін 5,0-7,0, L-карнітин 8,0-12,0, гліцерин 3,0-5,0 та воду - решта.

UA 117416 C2

Додаток В₁

« 14 » березня 2018 р.

ТЕХНОЛОГІЧНА ІНСТРУКЦІЯ
по виготовленню в умовах аптеки лікарського сиропу
для орального застосування широкого спектру дії
з глюкозаміну гідрохлоридом і левокарнітином

Склад:

Ксилит	30,0
Фруктоза	40,0
Агар-агар	1,0
Лімонна кислота	1,0
Гліцерин	5,0
Глюкозаміну гідрохлорид	6,0
Левокарнітин (L-карнітин)	10,0
Вода очищена	до 100,0

Препарат повинен витримувати вимоги, визначені в ДФУ та діючих нормативних документах.

Розробники: Кафедра фармацевтичної технології і біофармації
Національної медичної академії післядипломної освіти імені
П.Л.Шупика

Професор, д.фарм.н. – Давтян Лена Левонівна
аспірант – Хомич Олена Олексіївна

Інтелектуальна власність розробників
захищена Патентом України на корисну модель

Продовження Додатку В₁

Враховують норми відхилень при перевірці якості ліків допустимі в масі окремих інгредієнтів лікарського засобу при виготовленні масо-об'ємним способом (наказ 626 МОЗ України) та відхилення, допустимі в загальній масі сиропу.

Відхилення, допустимі в масі окремих інгредієнтів у рідких лікарських формах при виготовленні масовим способом	
Прописана маса, г	Відхилення, %
До 0,1	+/-20
Від 0,1 до 0,2	+/-15
Від 0,2 до 0,3	+/-12
Від 0,3 до 0,5	+/-10
Від 0,5 до 0,8	+/-8
Від 0,8 до 1,0	+/-7
Від 1,0 до 2,0	+/-6
Від 2,0 до 10,0	+/-5
Понад 10,0	+/-3

Відхилення, допустимі в загальній масі сиропу	
Прописана маса, г	Відхилення, %
До 5	+/-15
Від 5 до 10	+/-10
Від 10 до 20	+/-8
Від 20 до 30	+/-7
Від 30 до 50	+/-5
Від 50 до 100	+/-3
Понад 100	+/-2

6. Фасування закупорювання лікарського засобу

При задовільному результаті аналізу лікарський засіб фасують у контейнери і закупорюють.

Термін придатності. 2 роки.

Техніка безпеки

При виготовленні лікарських засобів в умовах аптек слід керуватися Правилами по улаштуванню, експлуатації, техніці безпеки та виробничої санітарії при роботі в аптеках, затвердженими наказами МОЗ України, типовими інструкціями по охороні праці для провізорів, фармацевтів та санітарок-мийниць.

Доктор фарм. наук, професор



Л. Л. Давтян

аспірант



О. О. Хомич

Додаток В₂

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор Комунального підприємства "Бориспільська центральна аптека № 24" (Київська обл. м. Бориспіль)
Хомич О.О.
 «14» березня 2018 р.

АКТ

АПРОБАЦІЇ ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА (ВИГОТОВЛЕННЯ)

Результати дисертаційної роботи аспіранта кафедри фармацевтичної технології і біофармації НМАПО імені П. Л. Шупика на тему «Розробка складу та технології лікарського засобу у формі сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом та левокарнітином» були використані при опрацюванні технології виробництва лікарського сиропу згідно розроблених проектів технологічного регламенту та методик контролю якості

Запропонована технологія повністю відтворюється при виготовленні в умовах аптеки. Одержаний лікарський сироп відповідає показникам якості.

Директор



Хомич О.О.

Додаток В₃

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор Комунального
Підприємства «Яготинська
центральна районна
аптека-№20»

(Київська обл. м.Яготин)

Шанайда К.М.

«25» квітня 2018 р.

АКТ

АПРОБАЦІЇ ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА (ВИГОТОВЛЕННЯ)

Результати дисертаційної роботи аспіранта кафедри фармацевтичної технології і біофармації НМАПО імені П. Л. Шупика на тему «Розробка складу та технології лікарського засобу у формі сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом та левокарнітином» були використані при опрацюванні технології виробництва лікарського сиропу згідно розроблених проектів технологічного регламенту та методик контролю якості

Запропонована технологія повністю відтворюється при виготовленні в умовах аптеки. Одержаний лікарський сироп відповідає показникам якості.

Директор



Шанайда К.М.

Додаток В₄

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор Комунального
 Підприємства «Яготинська
 центральна районна
 аптека №20»
 (Київська обл. м.Яготин)
 Шавайда К.М.
 «25» вересня 2018 р.

ТЕХНОЛОГІЧНА ІНСТРУКЦІЯ

по виготовленню в умовах аптеки лікарського сиропу
 для орального застосування широкого спектру дії
 з глюкозаміну гідрохлоридом і левокарнітином

Склад:

Ксилит	30,0
Фруктоза	40,0
Агар-агар	1,0
Лімонна кислота	1,0
Гліцерин	5,0
Глюкозаміну гідрохлорид	6,0
Левокарнітин (L-карнітин)	10,0
Вода очищена	до 100,0

Препарат повинен витримувати вимоги, визначені в ДФУ та діючих нормативних документах.

Розробники: Кафедра фармацевтичної технології і біофармації
 Національної медичної академії післядипломної освіти імені
 П.Л.Шупика

Професор, д.фарм.н. – Давтян Лена Левонівна
 аспірант – Хомич Олена Олексіївна

Інтелектуальна власність розробників
захищена Патентом України на корисну модель

Продовження Додатку В₄

Враховують норми відхилень при перевірці якості ліків допустимі в масі окремих інгредієнтів лікарського засобу при виготовленні масо-об'ємним способом (наказ 626 МОЗ України) та відхилення, допустимі в загальній масі сиропу.

Відхилення, допустимі в масі окремих інгредієнтів у рідких лікарських формах, при виготовленні масовим способом	
Протисана маса, г	Відхилення, %
До 0,1	+/-20
Від 0,1 до 0,2	+/-15
Від 0,2 до 0,3	+/-12
Від 0,3 до 0,5	+/-10
Від 0,5 до 0,8	+/-8
Від 0,8 до 1,0	+/-7
Від 1,0 до 2,0	+/-6
Від 2,0 до 10,0	+/-5
Понад 10,0	+/-3

Відхилення, допустимі в загальній масі сиропу	
Протисана маса, г	Відхилення, %
До 5	+/-15
Від 5 до 10	+/-10
Від 10 до 20	+/-8
Від 20 до 30	+/-7
Від 30 до 50	+/-5
Від 50 до 100	+/-3
Понад 100	+/-2

6. Фасування закупорювання лікарського засобу

При задовільному результаті аналізу лікарський засіб фасують у контейнери і закупорюють.

Термін придатності. 2 роки.

Техніка безпеки

При виготовленні лікарських засобів в умовах аптек слід керуватися Правилами по улаштуванню, експлуатації, техніці безпеки та виробничої санітарії при роботі в аптеках, затвердженими наказами МОЗ України, типовими інструкціями по охороні праці для провізорів, фармацевтів та санітарок-мийниць.

Доктор фарм. наук, професор
аспірант




Л. Л. Давтян

О. О. Хомич

Додаток В₅

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор
ТОВ «КИЇВСЬКА
АПТЕКАРСЬКА МАНУФАКТУРА»
ТКАЧ А.І.



« 17 » вересня 2018 р.

ТЕХНОЛОГІЧНА ІНСТРУКЦІЯ
по виготовленню в умовах аптеки лікарського сиропу
для орального застосування широкого спектру дії
з глюкозаміну гідрохлоридом і левокарнітином

Склад:

Ксилит	30,0
Фруктоза	40,0
Агар-агар	1,0
Лімонна кислота	1,0
Гліцерин	5,0
Глюкозаміну гідрохлорид	6,0
Левакарнітин (L-карнітин)	10,0
Вода очищена	до 100,0

Препарат повинен витримувати вимоги, визначені в ДФУ та діючих нормативних документах.

Розробники: Кафедра фармацевтичної технології і біофармації
Національної медичної академії післядипломної освіти імені
П.Л.Шупика

Професор, д.фарм.н. – Давтян Лена Левонівна
аспірант – Хомич Олена Олексіївна

Інтелектуальна власність розробників
захищена Патентом України на корисну модель

Додаток В₆

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор
ТОВ «КИЇВСЬКА
АПТЕКАРСЬКА МАНУФАКТУРА»
ТКАЧ А.І.

«вересня» 2018 р.

АКТ

АПРОБАЦІЇ ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА (ВИГОТОВЛЕННЯ)

Результати дисертаційної роботи аспіранта кафедри фармацевтичної технології і біофармації НМАПО імені П. Л. Шупика на тему «Розробка складу та технології лікарського засобу у формі сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом та левокарнітином» були використані при опрацюванні технології виробництва лікарського сиропу згідно розроблених проектів технологічного регламенту та методик контролю якості

Запропонована технологія повністю відтворюється при виготовленні в умовах аптеки. Одержаний лікарський сироп відповідає показникам якості.

Директор



ТКАЧ А.І.

Додаток Г₁**ПРОЕКТ****ЗАТВЕРДЖЕНО****Наказ Міністерства охорони
здоров'я України****№ _____****Реєстраційне посвідчення
№ _____**

Заявник, країна: Публічне акціонерне товариство «Науково-виробничий
центр
«Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», Україна

Виробник, країна: Публічне акціонерне товариство «Науково-виробничий
центр
«Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», Україна

МЕТОДИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

**СИРОП З ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИДОМ
І ЛЕВОКАРНІТИНОМ**

Продовження Додатку Г₁

Зберігання, реєстраційний номер, номер серії, термін придатності, штриховий код.

На пачці додатково вказують перелік допоміжних речовин, «розроблено спільно з НМАПО імені П. Л. Шупика» м. Київ

На етикетці групової тари додатково вказують кількість упаковок.
Транспортне маркування відповідно ГОСТ 14192-77.
Групова і транспортна тара відповідно ГОСТ 17768-90.

ЗБЕРІГАННЯ

У сухому місці, захищеному від світла при температурі не вище 25 С.

ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ

2 роки.

Примітка: дані, представлені в МКЯ, є копією відповідних розділів частини II реєстраційного дос'є.

Генеральний директор
ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»



Ю.М. Здаревська.

Аспірант кафедри фармацевтичної
технології і біофармації
НМАПО імені П. Л. Шупика

О. О. Хомич

Додаток Г₂

УКРАЇНА, м. КИЇВ
ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор
ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»



Ю.М. Здаревська

«15» травня 2019 р.

**ТЕХНОЛОГІЧНИЙ ПРОМИСЛОВИЙ РЕГЛАМЕНТ
НА ВИРОБНИЦТВО ТАБЛЕТОК СИРОП З ГЛЮКОЗАМІНУ
ГІДРОХЛОРИДОМ І ЛЕВОКАРНІТИНОМ**

Чинний разом з Досьє виробничої ділянки

ДВД 64-23518596-XX-XXXX

Термін дії регламенту до «15» травня 2024 р.

«УЗГОДЖЕНО»

Ректор НМАПО імені П. Л. Шупика

15 травня 2019 р.

Регламент є власністю ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» і не може бути повністю або частково відтворений, тиражований, поширений без дозволу ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»

Додаток Г₃

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор
ПАТ НВЦ «Борщівський ХФЗ»

Ю.М. Здаревська

«15» травня 2019 р.

АКТ АПРОБАЦІЇ ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА

Результати дисертаційної роботи аспіранта кафедри фармацевтичної технології і біофармації НМАПО імені П. Л. Шупика на тему «Розробка складу та технології лікарського засобу у формі сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом та левокарнітином» були використані при опрацюванні технології виробництва лікарського сиропу згідно розроблених проектів технологічного регламенту та методик контролю якості

Запропонована технологія повністю відтворюється у промислових умовах. Одержаний лікарський сироп відповідає показникам якості згідно проекту МКЯ.

Заступник генерального директора
з науки ПАТ НВЦ «Борщівський ХФЗ»

А.С. Шаламай

Аспірант кафедри

О. О. Хомич

Додаток Д₁

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи
Тернопільського державного
медичного університету імені
І.Я.Горбачевського
проф. Клиш І.М.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва пропозиції для впровадження: розробка складу та технології лікарського засобу у формі сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом та левокарнітином

Установа, її адреса, виконавці: Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, кафедра фармацевтичної технології і біофармації.

04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. Аспірант – Хомич О. О.

Джерело інформації:

Давтян Л. Л. Обґрунтування складу основи для сиропу / Л. Л. Давтян, О. О. Хомич // Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології : збірник наукових праць. – Х.: Вид-во НФаУ, 2016. – С. 189 - 191

Давтян Л. Л. Вивчення впливу допоміжних речовин на органолептичні властивості сиропу/ Л.Л. Давтян, О.О. Хомич, В.В. Руденко, В.В.Шматенко, Т.Ф.Оліфірова // Військова медицина України». – 2017. –Т 17, № 1. –С. 68 – 71

Давтян Л. Л. Вивчення коригуючого потенціалу допоміжних речовин у складі сиропу / Л.Л. Давтян, О.О. Хомич, В.В. Руденко, В.В.Шматенко, Т.Ф.Оліфірова // Збірник наукових праць співробітників НМАПО, 2017. –Вип. 28. – С. 438 – 446

Впроваджено: в навчальний процес курсу технології ліків Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського.

Ефективність впровадження: підвищення якості та ефективності навчального процесу за рахунок надання інформації щодо створення лікарських засобів для орального застосування.

Термін впровадження: 2018р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри управління та економіки
фармації з технологією ліків
д. фарм. н., професор

Грошовий Т. А.

Додаток Д₂

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з науково-педагогічної
 та навчальної роботи
 Запорізького державного
 медичного університету, доцент
 С.А. Моргунцова

«17» листопада 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва пропозиції для впровадження: розробка складу та технології лікарського засобу у формі сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом та левокарнітином

Установа, її адреса, виконавці: Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, кафедра фармацевтичної технології і біофармації.

04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. Аспірант – Хомич О. О.

Джерело інформації:

Давтян Л. Л. Вивчення коригуючого потенціалу допоміжних речовин у складі сиропу /Л. Л. Давтян, О. О. Хомич, В. В. Руденко, В. В.Шматенко, Т.Ф.Оліфірова // Збірник наукових праць співробітників НМАПО, 2017. –Вип. 28. – С. 438 – 446.

Давтян Л. Л. Теоретично-експериментальні основи створення сиропу /Л. Л. Давтян, О. О. Хомич // Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів : матеріали VI наук.-практ. конф. з міжнар. участю (10–11 листоп. 2016 р.). – Тернопіль : ТДМУ, 2016. – С.102-104.

Давтян, Л. Л. Лікарський засіб у формі сиропу для орального застосування широкого спектру дії / Л. Л. Давтян, О. О. Хомич // Патент на винахід Україна № 117416 МПК (2018.01) Номер заявки: а 2017 02903; Дата подання заявки: 27.03.2017; Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.07.2018; Публікація відомостей про видачу патенту: 25.07.2018, Бюл.№ 14

Ким впроваджено: кафедра технології ліків Запорізького державного медичного університету.

Ефективність впровадження: підвищення якості та ефективності навчального процесу за рахунок надання інформації щодо створення лікарських засобів для орального застосування.

Термін впровадження: 2018р.

Відповідальний за впровадження:
 Завідувач кафедри технології ліків
 Запорізького державного медичного
 університету д. ф. н., професор

В. В. Гладишев

Додаток Дз

ЗАТВЕРДЖУЮ

Ректор Вінницького національного
медичного університету
ім. М.І. Пирогова
академік НАМН України
проф. «»

В. М. Мороз

2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва пропозиції для впровадження: розробка складу та технології лікарського засобу у формі сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом та левокарнітином

Установа, її адреса, виконавці: Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, кафедра фармацевтичної технології і біофармації.

04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. Аспірант – Хомич О. О.

Джерело інформації:

Davtian L. Study of Compatibility of the Ingredients at Pharmaceutical Development of Medicine Syrup / L. Davtian, O. Khomych, Alyona Voronkina, V. Trokhymchuk, T. Olifirova // Asian Journal of Pharmaceutics • Oct -Dec 2018 • 12 (4). P. 272 – 280

Давтян, Л. Л. Обґрунтування складу основи для сиропу / Л. Л. Давтян, О. О. Хомич // Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології : збірник наукових праць. – Х.: Вид-во НФаУ, 2016. – С. 189 – 191

Хомич О. О. Методологічна основа розробки складу та технології лікарського засобу у формі сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом та левокарнітином / О. О. Хомич // II Міжнар. наук.-практ. конф. «Перспективи розвитку медицини та фармації 2018» м. Київ, м. Карлові Вари /6 квітня 2018 р. ADVANCES OF SCIENCE: Proceedings of articles the international scientific conference. Czech Republic, Karlovy Vary – Ukraine, Kyiv, 6 April 2018 [Electronic resource] / Editors Katjuhin, I.A. Salov, I.S. Danilova, N.S. Burina. – Electron. txt. d. (1 файл 3 MB). – Czech Republic, Karlovy Vary: Sklenený Mustek – Ukraine, Kyiv: MCNIP, 2018.. С. 324 – 329

Давтян Л. Л. Вивчення коригуючого потенціалу допоміжних речовин у складі сиропу / Л.Л. Давтян, О.О. Хомич, В.В. Руденко, В.В.Шматенко Т.Ф.Оліфірова // Збірник наукових праць співробітників НМАПО, 2017. –Вип. 28. – С. 438 – 446

Ким впроваджено: кафедра фармації Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова

Ефективність впровадження: підвищення якості та ефективності навчального процесу за рахунок надання інформації щодо створення лікарських засобів для орального застосування.

Термін впровадження: січень 2019р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри фармації

к. ф. н. по ф. н. п. о. п. е. н. т.



О. В. Коваленко

Додаток Д₄

ЗАТВЕРДЖУЮ

Начальник Української військово-медичної академії,
доктор медичних наук професор

В.Л. САВИЦЬКИЙ

2019 року



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва пропозиції для впровадження: розробка складу та технології лікарського засобу у формі сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом та левокарнітином

Установа, її адреса, виконавці: Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, кафедра фармацевтичної технології і біофармації.

04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. Аспірант – Хомич О. О.

Джерело інформації:

Давтян, Л. Л. Лікарський засіб у формі сиропу для орального застосування широкого спектру дії / Л. Л. Давтян, О. О. Хомич // Патент на винахід Україна № 117416 МПК (2018.01) Номер заявки: а 2017 02903; Дата подання заявки: 27.03.2017; Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.07.2018; Публікація відомостей про видачу патенту: 25.07.2018, Бюл. № 14

Давтян Л. Л. Вивчення впливу допоміжних речовин на органолептичні властивості сиропу / Л. Л. Давтян, О. О. Хомич, В. В. Руденко, В. В. Шматенко, Т. Ф. Оліфірова // Військова медицина України. – 2017. – Т 17, № 1. – С. 68 - 71

Давтян Л. Л. Маркетинговий аналіз асортимента лікарських засобів в формі сиропу на фармацевтичному ринку України / Л. Л. Давтян, А. С. Воронкіна, О. О. Хомич // Рецепт (международный научно-практический журнал). – 2017. – том 20, № 6. – С. 647 – 656

Хомич О. О. Аналітичні дослідження ринку України щодо актуальності створення ЛЗ у формі сиропу / О. О. Хомич, А. С. Воронкіна, Л. Л. Давтян // Актуальні проблеми розвитку галузевої економіки та логістики: матер. VI міжнарод. наук.-практ. конференції з міжнар. участю 25-26 жовтня 2018 р. / ред. кол.: О.В. Посилкіна, О.В. Літвінова, Я.Г. Онищенко. – Х.: Вид-во НФаУ, 2018. – С. 143 – 147.

Ким впроваджено: кафедра військової фармації УВМА

Ефективність впровадження: підвищення якості та ефективності навчального процесу за рахунок надання інформації щодо створення лікарських засобів для орального застосування.

Термін впровадження: 2019 р.

«14» _____ 2019 р.

Відповідальний за впровадження:

Начальник кафедри військової фармації
Української військово-медичної академії,
доктор фармацевтичних наук професор

О.П. ШМАТЕНКО

Додаток Д₅

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ректор Харківської медичної
академії післядипломної освіти,
д.мед.н., професорО.М.Хвисюк
«» 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва пропозиції для впровадження: розробка складу та технології лікарського засобу у формі сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом та левокарнітином

Установа, її адреса, виконавці: Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, кафедра фармацевтичної технології і біофармації.

04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. Аспірант – Хомич О. О.

Джерело інформації:

Давтян Л. Л. Маркетинговий аналіз асортимента лекарственных средств в форме сиропа на фармацевтическом рынке Украины / Л. Л. Давтян, А. С. Воронкина, Е. А. Хомич // Рецепт. – Т. 20. – № 6. – 2017. – С. 647 – 656.

Хомич О. О. Визначення та виявлення глюкозаміну та l-карнітину у складі сиропу / О. О. Хомич, О. В. Чубенко // Матеріали XIV Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку—2017». - 26–28 квітня 2017 року м. Вінниця, Україна. С. 541

Хомич О. О. Стандартизація лікарського сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом та левокарнітином / О. О. Хомич, О. В. Чубенко, Л. Л. Давтян // Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології : збірник наукових праць, вип.3. – Х.: Вид-во НФаУ, 2017. – С. 321 - 323

Давтян, Л. Л. Лікарський засіб у формі сиропу для орального застосування широкого спектру дії / Л. Л. Давтян, О. О. Хомич // Патент на винахід Україна № 117416 МПК (2018.01) Номер заявки: а 2017 02903; Дата подання заявки: 27.03.2017; Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.07.2018; Публікація відомостей про видачу патенту: 25.07.2018, Бюл.№ 14

Впроваджено: В навчальний процес кафедри клінічної біохімії, судово-медичної токсикології і фармації вивченні теми «Промислова технологія м'яких лікарських засобів».

Ефективність впровадження: результати наукових досліджень використовуються викладачами кафедри час підготовки лекцій та слухачами/інтернами.

Термін впровадження: _____ 2019 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри клінічної біохімії,
судово-медичної токсикології і фармації ХМАПО
д. хім. н., професор

 І. О. Журавель

Додаток Д₆**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

Назва пропозиції для впровадження: розробка складу та технології лікарського засобу у формі сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом та левокарнітином

Установа, її адреса, виконавці: Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, кафедра фармацевтичної технології і біофармації.

04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. Аспірант – Хомич О. О.

Джерело інформації:

Давтян Л. Л. Лікарський засіб у формі сиропу для орального застосування широкого спектру дії / Л. Л. Давтян, О. О. Хомич // Патент на винахід Україна № 117416 МПК (2018.01) Номер заявки: а 2017 02903; Дата подання заявки: 27.03.2017; Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.07.2018; Публікація відомостей про видачу патенту: 25.07.2018, Бюл. № 14

Davtian L. Study of Compatibility of the Ingredients at Pharmaceutical Development of Medicine Syrup / L. Davtian, O. Khomych, Alyona Voronkina, V. Trokhymchuk, T. Olifirova // Asian Journal of Pharmaceutics • Oct -Dec 2018 • 12 (4). P. 272 – 280

Давтян Л. Л. Маркетинговый анализ ассортимента лекарственных средств в форме сиропа на фармацевтическом рынке Украины / Л. Л. Давтян, О. С. Воронкіна, О. О. Хомич // Рецепт (международный научно-практический журнал). – 2017. – том 20, № 6. – С. 647 – 656

Ким впроваджено: кафедра організації та економіки фармації ОНМедУ.

Ефективність впровадження: підвищення якості та ефективності навчального процесу за рахунок надання інформації щодо створення лікарських засобів для орального застосування.

Термін впровадження: 2019 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри організації
та економіки фармації ОНМедУ
д. ф. н., професор

Л. М. Унгурян

Додаток Д₇

ЗАТВЕРДЖУЮ



Перший проректор
НАМНУ імені П. Л. Шуніка
Член-кор. НАМН України
проф. Ю. П. Вдовиченко
2019 р.

АКТ ВИРОВАДЖЕННЯ

Назва пропозиції для впровадження: розробка складу та технології лікарського засобу у формі сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом та левокарнітином

Установа, її адреса, виконавці: Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шуніка, кафедра фармацевтичної технології і біофармації.

04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. Аспірант – Хомич О. О.

Джерело інформації:

Давтян, Л. Л. Лікарський засіб у формі сиропу для орального застосування широкого спектру дії / Л. Л. Давтян, О. О. Хомич // Патент на винахід Україна № 117416 МПК (2018.01) Номер заявки: а 2017 02903; Дата подання заявки: 27.03.2017; Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.07.2018; Публікація відомостей про видачу патенту: 25.07.2018, Бюл. № 14

Davtian L. Study of Compatibility of the Ingredients at Pharmaceutical Development of Medicine Syrup / L. Davtian, O. Khomych, Alyona Voronkina, V. Trokhymchuk, T. Olifirova // Asian Journal of Pharmaceutics • Oct -Dec 2018 • 12 (4). P. 272 – 280.

Davtian L. Marketing analysis of levocarnitine and glucosamine preparations / L. Davtian, A. Voronkina, O. Khomich, D. Voronkin, O. Toziuk // International Journal of Green Pharmacy • Oct-Dec 2018 (Suppl) • 12 (4). – P. 808 – 814

Ким впроваджено: кафедра фармацевтичної технології і біофармації

Ефективність впровадження: підвищення якості та ефективності навчального процесу за рахунок надання інформації щодо створення лікарських засобів для орального застосування.

Термін впровадження: 2018р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри фармацевтичної технології і біофармації
д. фарм. н., професор

 Л. Л. Давтян

Додаток Д₈

ЗАТВЕРДЖУЮ
Проректор з науково-педагогічної
роботи Національного
фармацевтичного університету,
проф. А.Л. Загайко
2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва пропозиції для впровадження: розробка складу та технології лікарського засобу у формі сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом та левокарнітином

Установа, її адреса, виконавці: Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, кафедра фармацевтичної технології і біофармації.

04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. Аспірант – Хомич О. О.

Джерело інформації:

1. Davtian L. Study of Compatibility of the Ingredients at Pharmaceutical Development of Medicine Syrup / L. Davtian, O. Khomych, Alyona Voronkina, V. Trokhymchuk, T. Olifirova // Asian Journal of Pharmaceutics • Oct -Dec 2018 • 12 (4). P. 272 – 280.

2. Давтян, Л. Л. Лікарський засіб у формі сиропу для орального застосування широкого спектру дії / Л. Л. Давтян, О. О. Хомич // Патент на винахід Україна № 117416 МПК (2018.01) Номер заявки: а 2017 02903; Дата подання заявки: 27.03.2017; Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.07.2018; Публікація відомостей про видачу патенту: 25.07.2018, Бюл. № 14.

3. Хомич О. О. Обґрунтування складу основи лікарського сиропу на основі математичного планування експерименту / О. О. Хомич, Л. Л. Давтян // Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології: збірник наукових праць, вип.5. – Х.: Вид-во НФаУ, 2018. – С. 398 – 402.

Ким впроваджено: кафедра промислової фармації НФаУ.

Ефективність впровадження: підвищення якості та ефективності навчального процесу за рахунок надання інформації щодо створення лікарських засобів для орального застосування.

Термін впровадження: з січня 2019 р.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри
Протокол № 7 від «18» грудня 2018 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри промислової фармації
Національного фармацевтичного
університету д. ф. н., професор

Є. В. Гладух

Додаток Д₉

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Перший проректор
 Івано-Франківського національного
 медичного університету
 проф.  Г.М. Ерстенюк
 « 03 »  2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва пропозиції для впровадження: розробка складу та технології лікарського засобу у формі сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом та левокарнітином

Установа, її адреса, виконавці: Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, кафедра фармацевтичної технології і біофармації.

04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. Аспірант – Хомич О. О.

Джерело інформації:

Davtian L. Study of Compatibility of the Ingredients at Pharmaceutical Development of Medicine Syrup / L. Davtian, O. Khomych, Alyona Voronkina, V. Trokhymchuk, T. Olifirova // Asian Journal of Pharmaceutics. Oct - Dec 2018. 12 (4). P. 272 – 280.

Давтян Л. Л. Лікарський засіб у формі сиропу для орального застосування широкого спектру дії / Л. Л. Давтян, О. О. Хомич // Патент на винахід Україна № 117416 МПК (2018.01) Номер заявки: а 2017 02903; Дата подання заявки: 27.03.2017; Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.07.2018; Публікація відомостей про видачу патенту: 25.07.2018, Бюл. № 14.

Давтян Л. Л. Маркетинговий аналіз асортимента лекарственных средств в форме сиропа на фармацевтическом рынке Украины Маркетинговий аналіз асортимента лекарственных средств в форме сиропа на фармацевтическом рынке Украины /Л. Л. Давтян, А. С. Воронкіна, О. О. Хомич // Рецепт (международный научно-практический журнал). – 2017. – Т. 20, № 6. – С. 647 – 656.


Давтян Л. Л. Вивчення коригуючого потенціалу допоміжних речовин у складі сиропу / Л. Л. Давтян, О.О. Хомич, В. В. Руденко, В. В. Шматенко, Т. Ф. Оліфірова // Збірник наукових праць співробітників НМАПО, 2017. – Вип. 28. – С. 438 – 446.

Ким впроваджено: кафедра фармації ІФНМУ.

Ефективність впровадження: підвищення якості та ефективності навчального процесу за рахунок надання інформації щодо створення лікарських засобів для орального застосування.

Термін впровадження: 2019р.

Відповідальний за впровадження:
 Завідувач кафедри фармації ІФНМУ
 д. ф. н., професор

 А. Р. Грицик

Додаток Е₁**З В І Т****Дослідження «мікробіологічної чистоти» лікарського засобу у формі сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом та левокарнітином**

Дослідження «мікробіологічної чистоти» лікарського засобу у формі сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом та левокарнітином проводили на базі кафедри клінічної імунології та мікробіології ХМАПО (керівництво - проф. С. В. Бірокова та доц. кафедри Ю. В. Войда).

Дослідження по розробці методики випробування мікробіологічної чистоти препарату у формі сиропу та перевірки придатності методики випробування проводили згідно вимог ЄФ та ДФУ (розділи 2.6.12, 2.6.13, 5.1.3, 5.1.4).

Для проведення досліджень та перевірки придатності методики випробувань на мікробіологічну чистоту були використані такі штами тест-мікроорганізмів:

- Bacillus subtilis (S.anthracidum) ATCC 6633;
- Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027;
- Staphylococcus aureus ATCC 6538;
- Candida albicans ATCC 10232;
- Escherichia coli ATCC 8739;
- Aspergillus brasiliensis ATCC 16404

Для підготовки зразка використовували препарат у формі сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом і левокарнітином.

Критерією прийнятності мікробіологічної чистоти готових нестерильних засобів для орального застосування є:

- загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС): 10^3 КУО/г
- загальне число дріжджових та плісневих грибів (ТУМС): 10^2 КУО/г
- відсутність бактерій родин *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus aureus* і *Pseudomonas aeruginosa* в 1 г ЛЗ.

Живильні середовища. При проведенні випробувань використовували живильні середовища, які за ростовими, інгібіторними, індикативними властивостями відповідали до вимог ДФУ 1.4 та витримували випробування на стерильність.

Перелік та характеристика живильних середовищ наведені в табл. 1

Продовження Додатку Е₁

ATCC 8739	Соєво-казеїновий бульйон	Бульйон Мак-Конки	Агар Мак-Конки	
-----------	--------------------------	-------------------	----------------	--

Примітка: *** - інтенсивність та характер росту відповідає контролю тест-культури.

Негативний контрольний дослід

Таблиця 36

Дата посіву в розчиннику серед.накопич./віднов	Дата пересіву в рідке селективне середовище	Дата пересіву на густе селективне середовище	Результат
15.05.2017 Соєво-казеїновий бульйон	16.05.2017 Бульйон Мак-Конки	17.05.2017 Агар Мак-Конки	н/р

Висновок. За результатами експериментальних досліджень, проведених на трьох серіях препарату було доведено, що методика визначення загального числа аеробних мікроорганізмів (ТАМС) з розведення 1:100, загального числа дріжджових і пліснявих грибів (ТУМС) з розведення 1:50 методом глибинного висівання на чашки та виявлення *Escherichia coli* з розведення 1:100, придатна для визначення якості ЛЗ за показником «мікробіологічна чистота».

Професор кафедри клінічної імунології
та мікробіології ХМАПО
д.м.н., професор

Підпис  Засвідчує С. Б. Брюкова
Вчений секретар

Доцент кафедри клінічної імунології
та мікробіології ХМАПО
к.біол.н., доцент

Підпис  Засвідчує І. Б. Войда
Вчений секретар

Зав. кафедри фармацевтичної
технології і біофармації НМАПО
імені П. Л. Шупика,
д.фарм.н., професор

Л. Л. Давтян

Аспірант кафедри фармацевтичної
технології і біофармації НМАПО
імені П. Л. Шупика

Підпис  Засвідчує О. О. Хомич
Вчений секретар

Додаток Е₂

Результати перевірки придатності методики визначення загального числа аеробних мікроорганізмів (ТАМС) та дріжджових та пліснявих грибів (ТУМС) з випробуваним зразком (серії 171116 та 151216) наведено в табл. 1 – 10 Додатку Е₂.

Таблиця 1

Результати перевірки придатності методики визначення загального числа аеробних мікроорганізмів (ТАМС)

Тест-мікроорганізми	Число КУО тест-мікроорганізмів на двох чашках – (середнє арифметичне значення)	
	сер.171116	
	З випробуваним зразком	Контрольний дослід
	Розведення 1:100	
B. subtilis ATCC 6633	83/80 (82)	76/83 (80)
Ps.aeruginosa ATCC 9027	71/84 (78)	85/91 (88)
S. aureus ATCC 6538	76/71 (74)	73/79 (76)
C. albicans ATCC 10231	74/77 (76)	66/77 (73)
A. brasiliensis ATCC 16404	49/41 (45)	44/52 (48)

Таблиця 2

Результати перевірки придатності методики визначення загального числа дріжджових та плісневих грибів (ТУМС)

Тест-мікроорганізми	Число КУО тест-мікроорганізмів на двох чашках – (середнє арифметичне значення)	
	сер.171116	
	З випробуваним зразком	Контрольний дослід
	Розведення 1:50	
C. albicans ATCC 10231	74/79 (77)	72/81 (77)
A. brasiliensis ATCC 16404	53/44 (49)	56/47 (52)

Таблиця 3

Результати перевірки придатності методики виявлення Escherichia coli

Тест-мікроорганізм	Концентрація інокулята КУО в 0,1мл Норма: не більше 100 КУО	Наявність росту тест-мікроорганізму в рідкому середовищі				Виявлення тест-мікроорганізму на густому селективному середовищі	
		з препаратом		контрольний дослід		з препаратом	контрольний дослід
		СКБ	Бульйон Мак-Конки	СКБ	Бульйон Мак-Конки	Агар Мак-Конки	Агар Мак-Конки
Escherichia coli	79/81 (79)	P/18	P/24	P/18	P/24	P/18	P/18

Результати випробування негативного контрольного дослідження представлені в табл. 4 та 5.

Продовження Додатку Е2

Таблиця 4

Негативний контрольний дослід

Визначення загального числа	Наявність росту на густих середовищах при посіві розчинника		Критерії відповідності	Висновок про відповідність
	соєво-казеїновий агар	Сабу́ро-декстрозний агар		
аеробних мікроорганізмів (ТАМС)	н/р	–	Відсутність росту	Відповідає
<u>дріжджових та плісневих грибів</u> (ТУМС)	–	н/р	Відсутність росту	Відповідає

Примітка: н/р – немає росту;

«-» – посів не проводиться.

Таблиця 5

Негативний контрольний дослід

Випробування на виявлення Escherichia coli	Наявність росту на густих середовищах при посіві розчинника			Критерії прийнятності	Висновок про відповідність
	СКБ	Бульйон Мак-Конки	агар Мак-Конки		
	н/р	н/р	н/р	Відсутність росту	Відповідає

Примітка: н/р – немає росту;

«-» – посів не проводиться.

Випробування ЛЗ з глюкозаміну гідрохлоридом і левокарнітином (серія 151216) наведено в табл. 6 – 10.

Таблиця 6

Результати перевірки придатності методики визначення загального числа аеробних мікроорганізмів (ТАМС)

Тест-мікроорганізми	Число КУО тест-мікроорганізмів на двох чашках (середнє арифметичне значення)	
	серія 151216	
	З випробуванням зразком	Контрольний дослід
	Розведення 1:100	
B. Subtilis ATCC 6633	87/81 (84)	88/86 (87)
Ps. Aeruginosa ATCC 9027	65/70 (78)	78/74 (76)
S. aureus ATCC 6538	87/81 (84)	88/86 (87)
C. Albicans ATCC 10231	64/71 (68)	72/74 (73)
A. brasiliensis ATCC 16404	44/41 (43)	48/43 (46)

Продовження Додатку Е2

Таблиця 7

Придатність методики визначення загального числа дріжджових та плісневих грибів (ТУМС)

Тест-мікроорганізми	Число КУО тест-мікроорганізмів на двох чашках (середнє арифметичне значення)	
	серія 151216	
	З випробуваним зразком	Контрольний дослід
	Розведення 1:50	
C. Albicans ATCC 10231	68/73 (71)	74/77 (76)
A. brasiliensis ATCC 16404	48/41 (45)	49/50 (50)

Таблиця 8

Придатність методики виявлення Escherichia coli

Тест-мікроорганізм	Концентрація інокулята КУО в 0,1мл	Наявність росту тест-мікроорганізму в рідкому середовищі				Виявлення тест-мікроорганізму на густому селективному середовищі	
		з препаратом		контрольний дослід		з препаратом	Контрольний дослід
		СКБ	Буль-йон Мак-Конки	СКБ	Бульйон Мак-Конки	Агар Мак-Конки	Агар Мак-Конки
Escheri-chia coli	84/82 (83)	P/18	P/24	P/18	P/24	P/18	P/18

Результати випробювання негативного контрольного дослідження представлені в табл. 9 та 10.

Таблиця 9

Негативний контрольний дослід

Визначення загального числа	Наявність росту на густих середовищах при посіві розчинника		Критерії відповідності	Висновок про відповідність
	соево-казеїновий агар	Сабуто-декстрозний агар		
аеробних мікроорганізмів (ТАМС)	н/р	–	Відсутність росту	Відповідає
дріжджових та плісневих грибів (ТУМС)	–	н/р	Відсутність росту	Відповідає

Таблиця 10

Негативний контрольний дослід

Випробування на виявлення Escherichia coli	Наявність росту на густих середовищах при посіві розчинника			Критерії прийнятності	Висновок про відповідність
	соево-казеїновий бульйон	Бульйон Мак-Конки	агар Мак-Конки		
	н/р	н/р	н/р	Відсутність росту	Відповідає

Примітка: н/р – немає росту;

«-» – посів не проводиться.

Додаток Ез

Таблиця 1

Визначення загального числа аеробних мікроорганізмів (ТАМС)

Назва тест-штаму	Дата посіву/дата обліку	Число КУО на двох чашках (середнє арифметичне значення)		Відмінність (разів)	Відповідність критерію
		В досліді із зразком	В досліді без зразка (контрольний дослід)		
B. subtilis ATCC 6633	09.02.2017/11.02.2017	<u>83/80 (82)</u>	<u>76/83 (80)</u>	1,03	Відповідає
Ps. aeruginosa ATCC 9027	09.02.2017/11.02.2017	<u>71/84 (78)</u>	<u>85/91 (88)</u>	1,16	Відповідає
S. aureus ATCC 6538	09.02.2017/11.02.2017	<u>76/71 (74)</u>	<u>73/79 (76)</u>	1,03	Відповідає
C. albicans ATCC 10231	09.02.2017/11.02.2017	<u>74/77 (76)</u>	<u>66/77 (73)</u>	1,04	Відповідає
A. brasiliensis ATCC 16404	09.02.2017/11.02.2017	<u>49/41 (45)</u>	<u>44/52 (48)</u>	1,07	Відповідає

Таблиця 2

Визначення загального числа дріжджових і пліснявих грибів (ТУМС)

Назва тест-штаму	Дата посіву/дата обліку	Число КУО на двох чашках		Відмінність (разів)	Відповідність критерію
		В досліді із зразком	В досліді без зразка (контрольний дослід)		
C. albicans ATCC 10231	09.02.2017/14.02.2017	<u>74/79 (77)</u>	<u>72/81 (77)</u>	1,0	Відповідає
A. brasiliensis ATCC 16404	09.02.2017/14.02.2017	<u>53/44 (49)</u>	<u>56/47 (52)</u>	1,06	Відповідає

Таблиця 3

Негативний контрольний дослід

Живильне середовище	Дата початку посіву 09.02.2017 (Доба)				
	1	2	3	4	5
соєво-казеїновий агар	н/р	н/р	н/р	н/р	н/р
Сабуро-декстрозний агар	н/р	н/р	н/р	н/р	н/р

Примітка: н/р – відсутність росту

Таблиця 4

Придатність методики виявлення окремих видів мікроорганізмів

Концентрація інокуляту (КУО)	
Дата посіву (09.02.2017/дата обліку (12.02.2017)	
Escherichia coli ATCC 8739	79

Продовження Додатку Ез

Таблиця 5

Результати дослідження придатності методики виявлення окремих видів мікроорганізмів

Виявлення окремих видів мікроорганізмів	Дата посіву в серед.накопич./віднов	Дата пересіву в рідке селективне середовище	Дата пересіву на густе селективне середовище	Ріст порівнянні з контролем
<i>Escherichia coli</i> ATCC 8739	09.02.2017 соєво-казеїновий бульйон	10.02.2017 Бульйон Мак-Конки	11.02.2017 Агар Мак-Конки	***

Примітка: *** - інтенсивність та характер росту відповідає контролю тест-культури.

Таблиця 6

Негативний контрольний дослід

Дата посіву розчиннику в серед.накопич./віднов	Дата пересіву в рідке селективне середовище	Дата пересіву на густе селективне середовище	Результат
09.02.2017 соєво-казеїновий бульйон	10.02.2017 Бульйон Мак-Конки	11.02.2017 Агар Мак-Конки	н/р

Результати дослідження ЛЗ (серія**151216**) наведено в табл. 7 – 12.

Таблиця 7

Визначення загального числа аеробних мікроорганізмів (ТАМС)

Назва тест-штаму	Дата посіву/дата обліку	Число КУО на двох чашках		Відмінність (разів)	Відповідність критерію
		В досліді із зразком	В досліді без зразка (контрольний дослід)		
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	15.05.2017/01 8.05.2017	<u>87/81 (84)</u>	<u>88/86 (87)</u>	1,07	Відповідає
<i>Ps. aeruginosa</i> ATCC 9027	15.05.2017/01 8.05.2017	<u>65/70 (78)</u>	<u>78/74 (76)</u>	1,02	Відповідає
<i>S. aureus</i> ATCC 6538	15.05.2017/01 8.05.2017	<u>87/81 (84)</u>	<u>88/86 (87)</u>	1,04	Відповідає
<i>C. albicans</i> ATCC 10231	15.05.2017/01 8.05.2017	<u>64/71 (68)</u>	<u>72/74 (73)</u>	1,07	Відповідає
<i>A. brasiliensis</i> ATCC 16404	15.05.2017/01 8.05.2017	<u>44/41 (43)</u>	<u>48/43 (46)</u>	1,07	Відповідає

Таблиця 8

Визначення загального числа дріжджових і пліснявих грибів (ТУМС)

Назва тест-штаму	Дата посіву/дата обліку	Число КУО на двох чашках		Відмінність (разів)	Відповідність критерію
		В досліді із зразком	В досліді без зразка (контроль)		
<i>C. albicans</i> ATCC 10231	15.05.2017/ 20.05.2017	68/73 (71)	74/77 (76)	1,07	Відповідає
<i>A. brasiliensis</i> ATCC 16404	15.05.2017/ 20.05.2017	48/41 (45)	49/50 (50)	1,11	Відповідає

Продовження Додатку Ез

Таблиця 9

Негативний контрольний дослід

Живильне середовище	Дата початку посіву 09.02.2017 (Доба)				
	1	2	3	4	5
соєво-казеїновий агар	н/р	н/р	н/р	н/р	н/р
Сабуро-декстрозний агар	н/р	н/р	н/р	н/р	н/р

Примітка: н/р – відсутність росту

Таблиця 10

Результати дослідження придатності методики виявлення окремих видів мікроорганізмів

Концентрація інокуляту (КУО)	
Дата посіву (02.02.2017/дата обліку (05.02.2017)	
Escherichia coli ATCC 8739	83

Таблиця 11

Результати дослідження придатності методики виявлення окремих видів мікроорганізмів

Виявлення окремих видів мікроорганізмів	Дата посіву в серед.накопич./віднов	Дата пересіву в рідке селективне середовище	Дата пересіву на густе селективне середовище	Ріст в порівнянні з контролем
Escherichia coli ATCC 8739	15.05.2017 Соєво-казеїновий бульйон	16.05.2017 Бульйон Мак-Конки	17.05.2017 Агар Мак-Конки	***

Примітка: *** - інтенсивність та характер росту відповідає контролю тест-культури.

Таблиця 12

Негативний контрольний дослід

Дата посіву розчиннику в серед.накопич./віднов	Дата пересіву в рідке селективне середовище	Дата пересіву на густе селективне середовище	Результат
15.05.2017 Соєво-казеїновий бульйон	16.05.2017 Бульйон Мак-Конки	17.05.2017 Агар Мак-Конки	н/р

Додаток Е₄

ЗВІТ

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ У ФОРМІ
СИРОПУ З ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИДОМ ТА ЛЕВОКАРНІТИНОМ

Фармакологічні дослідження мають вирішальну роль при розробці нового лікарського засобу (ЛЗ), оскільки дають підґрунття щодо безпеки та максимальної ефективності здійснених досліджень, а також визначення спектру фармакологічної дії продукту та, найголовніше, виявлення можливих токсичних наслідків при його застосуванні.

Фармакологічні дослідження розробленого ЛЗ у формі сиропу проводили на базі віварію НМАПО імені П. Л. Шупика під керівництвом доцента І. В. Коханова.

Левокарнітин - амінокислота, природна речовина, споріднена вітамінам групи В. На відміну від вітамінів, карнітин синтезується в організмі. В організмі людини він є присутнім в тканинах поперечно-смугастих м'язів, є фактором метаболічних процесів, що забезпечують підтримку активності КоА. У медицині використовується з метою корекції метаболічних процесів. Чинить анаболічну, антигіпоксичну та антитиреоїдну дію, активує жировий обмін, стимулює репаративну регенерацію, підвищує апетит.

В організмі людини і тварин Левокарнітин синтезується в печінці та нирках, з яких транспортується в інші тканини і органи. Синтез левокарнітину вимагає участі вітамінів С, В₃, В₆, В₉, В₁₂, заліза, лізину, метіоніну та ряду ферментів.

Поряд з білками і вуглеводами основними джерелами енергії в організмі є жири. Отримання енергії з жирів залежить від узгодженої дії безлічі ферментів і переносників. Кінцевою і однією з найважливіших стадій цього процесу є окиснення жирних кислот і синтез АТФ в мітохондріях. Рівень синтезу АТФ залежить від надходження жирних кислот всередину мітохондрій. Ключовим учасником цього процесу є Левокарнітин, який транспортує довголанцюгові жирні кислоти в мітохондрії через внутрішню мембрану останніх, в яких

Продовження Додатку Е₄

20. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах [Текст] // Ендокринологія. – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 142-145.

21. Коваленко В.Н. Остеоартроз: Практическое руководство. М., 2003. 448 с. 6.

Доцент кафедри промислової, клінічної фармації
та клінічної фармакології НМАПО імені П. Л. Шупика
к.мед.н.

I. В. Коханов
I. В. Коханов

Аспірант кафедри фармацевтичної
технології і біофармації
НМАПО імені П. Л. Шупика

О. О. Хомич
О. О. Хомич

Зав. кафедри фармацевтичної
технології і біофармації
НМАПО імені П. Л. Шупика,
д.фарм.н., професор

Л. Л. Давтян
Л. Л. Давтян

Додаток Ж

Математичне планування експерименту

Analysis Summary

Estimated effects for Var_1

average = 1,59148 +/- 0,0122735
 A:Factor_A = 0,19008 +/- 0,0248061
 B:Factor_B = 0,0150902 +/- 0,0246421
 C:Factor_C = -0,00219574 +/- 0,0246211
 D:Factor_D = 0,00746719 +/- 0,0247584
 E:Factor_E = -0,00980923 +/- 0,0246038
 F:Factor_F = 0,25375 +/- 0,0246767
 G:Factor_G = 0,16861 +/- 0,0248325
 H:Factor_H = 0,0932405 +/- 0,0252843
 I:Factor_I = 0,0441424 +/- 0,0255267
 J:Factor_J = -0,00122364 +/- 0,0247678
 AB = 0,0253878 +/- 0,0248093
 AC = -0,0261879 +/- 0,0254399
 AD = 0,00970661 +/- 0,0249754
 AE = -0,0181612 +/- 0,0250784
 AF = -0,0710931 +/- 0,0254127
 AG = -0,0711419 +/- 0,0251191
 AH = -0,02404 +/- 0,0258799
 AI = 0,0119837 +/- 0,0259139
 AJ = 0,0128974 +/- 0,0248961
 BC = 0,0121404 +/- 0,0245981
 BD = 0,00560293 +/- 0,0244029
 BE = -0,00753499 +/- 0,0251396
 BF = -0,00448251 +/- 0,0247472
 BG = -0,063707 +/- 0,0248163
 BH = -0,0238052 +/- 0,0253296
 BI = -0,0163098 +/- 0,0255887
 BJ = -0,0268662 +/- 0,0245687
 CD = -0,030166 +/- 0,0246421
 CE = 0,0204985 +/- 0,0244663
 CF = -0,0138585 +/- 0,0248721
 CG = -0,0309744 +/- 0,0249904
 CH = -0,000288238 +/- 0,0255819
 CI = 0,0126325 +/- 0,0259099
 CJ = 0,0106223 +/- 0,0245567
 DE = 0,012816 +/- 0,0247198
 DF = -0,0184518 +/- 0,0248488
 DG = 0,0238494 +/- 0,0246964
 DH = 0,0198266 +/- 0,0255648
 DI = -0,0423682 +/- 0,0254564
 DJ = 0,0191988 +/- 0,0245224
 EF = 0,000936769 +/- 0,0248272
 EG = -0,0239259 +/- 0,0248995
 EH = -0,00675695 +/- 0,0255789
 EI = 0,00465731 +/- 0,0256793
 EJ = 0,0261353 +/- 0,0247605
 FG = -0,0467751 +/- 0,0247586
 FH = -0,0036585 +/- 0,0256249
 FI = 0,011505 +/- 0,0256644
 FJ = 0,00249077 +/- 0,0247054
 GH = -0,0522873 +/- 0,0255429
 GI = -0,0385075 +/- 0,0257772
 GJ = -0,00258946 +/- 0,0246362
 HI = -0,00407936 +/- 0,0262629
 HJ = -0,0199326 +/- 0,0254285
 IJ = 0,000906024 +/- 0,0253353

 Standard errors are based on total error with 72 d.f.

Продовження Додатку Ж

Analysis of Variance for Var_1

Factor	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
A:Factor_A	1,07637	1	1,07637	58,72	0,0000
B:Factor_B	0,00687459	1	0,00687459	0,38	0,5422
C:Factor_C	0,000145798	1	0,000145798	0,01	0,9292
D:Factor_D	0,00166755	1	0,00166755	0,09	0,7638
E:Factor_E	0,0029139	1	0,0029139	0,16	0,6913
F:Factor_F	1,93841	1	1,93841	105,74	0,0000
G:Factor_G	0,845155	1	0,845155	46,10	0,0000
H:Factor_H	0,249296	1	0,249296	13,60	0,0004
I:Factor_I	0,0548189	1	0,0548189	2,99	0,0880
J:Factor_J	0,0000447451	1	0,0000447451	0,00	0,9607
AB	0,0191967	1	0,0191967	1,05	0,3096
AC	0,0194259	1	0,0194259	1,06	0,3067
AD	0,00276896	1	0,00276896	0,15	0,6987
AE	0,00961385	1	0,00961385	0,52	0,4713
AF	0,14347	1	0,14347	7,83	0,0066
AG	0,147046	1	0,147046	8,02	0,0060
AH	0,015818	1	0,015818	0,86	0,3560
AI	0,00392032	1	0,00392032	0,21	0,6452
AJ	0,00491988	1	0,00491988	0,27	0,6060
BC	0,00446556	1	0,00446556	0,24	0,6231
BD	0,000966397	1	0,000966397	0,05	0,8191
BE	0,00164686	1	0,00164686	0,09	0,7653
BF	0,000601446	1	0,000601446	0,03	0,8568
BG	0,120812	1	0,120812	6,59	0,0123
BH	0,0161918	1	0,0161918	0,88	0,3505
BI	0,00744749	1	0,00744749	0,41	0,5259
BJ	0,0219209	1	0,0219209	1,20	0,2778
CD	0,0274718	1	0,0274718	1,50	0,2249
CE	0,0128681	1	0,0128681	0,70	0,4049
CF	0,00569142	1	0,00569142	0,31	0,5791
CG	0,0281624	1	0,0281624	1,54	0,2192
CH	0,00000232725	1	0,00000232725	0,00	0,9910
CI	0,00435767	1	0,00435767	0,24	0,6273
CJ	0,00343007	1	0,00343007	0,19	0,6666
DE	0,00492746	1	0,00492746	0,27	0,6057
DF	0,0101083	1	0,0101083	0,55	0,4602
DG	0,0170961	1	0,0170961	0,93	0,3374
DH	0,011026	1	0,011026	0,60	0,4406
DI	0,0507801	1	0,0507801	2,77	0,1004
DJ	0,0112364	1	0,0112364	0,61	0,4362
EF	0,0000260987	1	0,0000260987	0,00	0,9700
EG	0,0169263	1	0,0169263	0,92	0,3398
EH	0,00127922	1	0,00127922	0,07	0,7924
EI	0,00060299	1	0,00060299	0,03	0,8566
EJ	0,0204241	1	0,0204241	1,11	0,2947
FG	0,0654314	1	0,0654314	3,57	0,0629
FH	0,000373673	1	0,000373673	0,02	0,8869
FI	0,00368397	1	0,00368397	0,20	0,6553
FJ	0,000186335	1	0,000186335	0,01	0,9200
GH	0,0768175	1	0,0768175	4,19	0,0443
GI	0,0409099	1	0,0409099	2,23	0,1396
GJ	0,000202525	1	0,000202525	0,01	0,9166
HI	0,000442289	1	0,000442289	0,02	0,8770
HJ	0,0112641	1	0,0112641	0,61	0,4357
IJ	0,0000234441	1	0,0000234441	0,00	0,9716
Total error	1,3199	72	0,0183319		
Total (corr.)	7,05109	127			

Продовження Додатку Ж

R-squared = 81,2809 percent
 R-squared (adjusted for d.f.) = 66,9816 percent
 Standard Error of Est. = 0,135395
 Mean absolute error = 0,0785879
 Durbin-Watson statistic = 1,73161

The StatAdvisor

In this case, 8 effects have P-values less than 0,05, indicating that they are significantly different from zero at the 95,0% confidence level.

The R-Squared statistic indicates that the model as fitted explains 81,2809% of the variability in Var_1

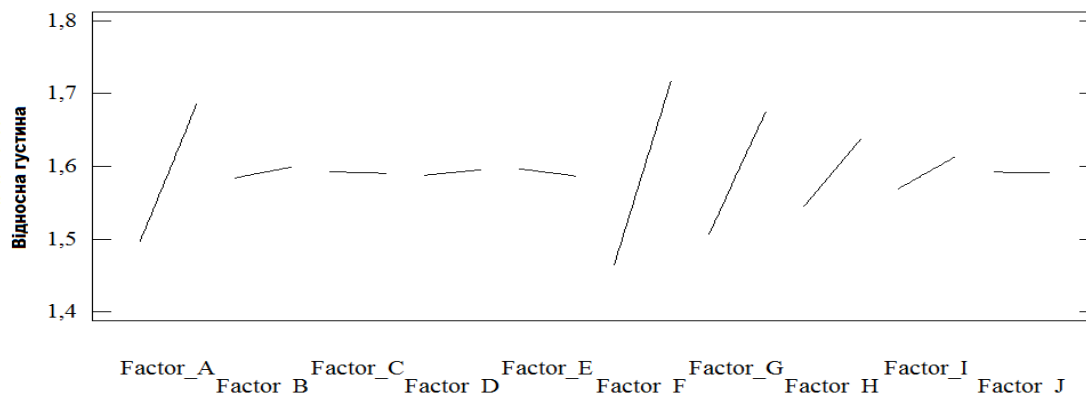


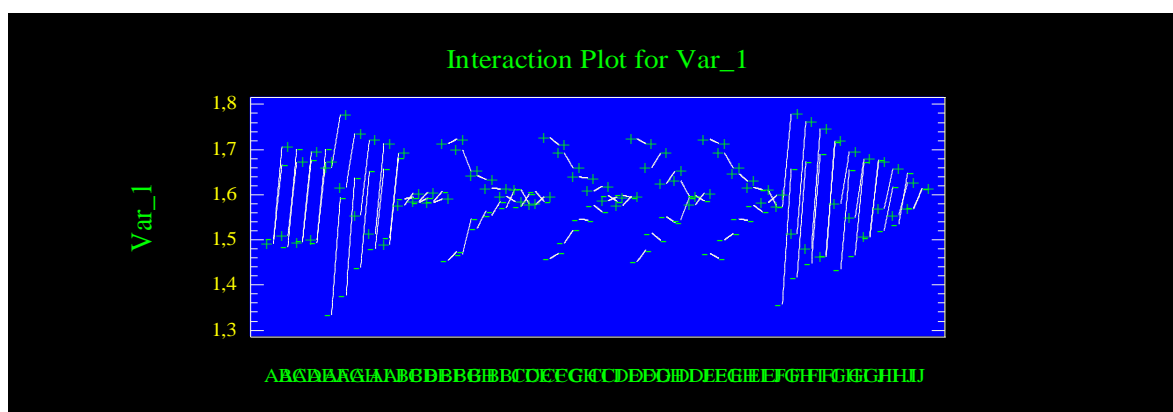
Рисунок. Залежність оцінених факторів від значення відгуку

Regression coeffs. for Var_1

constant = 0,830628
 A:Factor_A = 0,0672673
 B:Factor_B = 0,204332
 C:Factor_C = 0,00499526
 D:Factor_D = 0,00420583
 E:Factor_E = -0,00794475
 F:Factor_F = 0,00666938
 G:Factor_G = 0,0198295
 H:Factor_H = 0,00800948
 I:Factor_I = 0,00367984
 J:Factor_J = 0,00159748
 AB = 0,0135401
 AC = -0,00261879
 AD = 0,000776529
 AE = -0,00145289
 AF = -0,000473954
 AG = -0,000948558
 AH = -0,000320534
 AI = 0,000159782
 AJ = 0,00687864
 BC = 0,00809363
 BD = 0,00298823
 BE = -0,00401866
 BF = -0,000199223
 BG = -0,00566285
 BH = -0,00211601
 BI = -0,00144976

Продовження Додатку Ж

BJ	= -0,0955243
CD	= -0,0030166
CE	= 0,00204985
CF	= -0,000115488
CG	= -0,00051624
CH	= -0,00000480397
CI	= 0,000210542
CJ	= 0,00708152
DE	= 0,00102528
DF	= -0,000123012
DG	= 0,000317992
DH	= 0,000264354
DI	= -0,000564909
DJ	= 0,0102393
EF	= 0,00000624512
EG	= -0,000319012
EH	= -0,0000900927
EI	= 0,0000620974
EJ	= 0,0139388
FG	= -0,0000519724
FH	= -0,00000406501
FI	= 0,0000127833
FJ	= 0,000110701
GH	= -0,000116194
GI	= -0,0000855721
GJ	= -0,000230174
HI	= -0,00000906525
HJ	= -0,00177179
IJ	= 0,0000805355



Продовження Додатку Ж

Correlation Matrix for Estimated Effects

	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)
(1)average	1,0000	0,0452-0,0166	0,0117	0,0001	0,0107	0,0229	0,0264	
(2)A:Factor_A	0,0452	1,0000	0,0029-0,0140	0,0535-0,0590	-0,0396	0,0434		
(3)B:Factor_B	-0,0166	0,0029	1,0000	0,0125-0,0546	0,0234	0,0173-0,0307		
(4)C:Factor_C	0,0117-0,0140	0,0125	1,0000-0,0038	-0,0141	0,0518-0,0180			
(5)D:Factor_D	0,0001	0,0535-0,0546	0,0038	1,0000-0,0372	-0,0079	0,0148		
(6)E:Factor_E	0,0107-0,0590	0,0234-0,0141	-0,0372	1,0000-0,0039	-0,0567			
(7)F:Factor_F	0,0229-0,0396	0,0173	0,0518-0,0079	-0,0039	1,0000-0,0585			
(8)G:Factor_G	0,0264	0,0434-0,0307	-0,0180	0,0148-0,0567	-0,0585	1,0000		
(9)H:Factor_H	0,0378-0,0352	-0,0174	0,0054-0,0338	-0,0220	0,0378	0,0120		
(10)I:Factor_I	-0,0336	0,0021	0,0523-0,0353	-0,0557	0,0143-0,0269	0,0334		
(11)J:Factor_J	0,0423	0,0331-0,0277	0,0084	0,0146	0,0111	0,0299-0,0088		
(12)AB	0,0156	0,0093	0,0511	0,0004-0,0158	-0,0585	-0,0309-0,0035		
(13)AC	-0,0258	0,0147-0,0198	0,0361	0,0584-0,0204	0,0501-0,0683			
(14)AD	0,0539	0,0172	0,0004	0,0324	0,0311-0,0392	0,0254	0,0253	
(15)AE	-0,0603-0,0043	-0,0460	-0,0140	-0,0415	0,0410-0,0078	0,0329		
(16)AF	-0,0526	0,0222-0,0371	0,0464	0,0435-0,0107	0,0405-0,0174			
(17)AG	0,0615	0,0578	0,0081-0,0547	0,0244	0,0209-0,0028	0,0328		
(18)AH	-0,0463	0,0244-0,0104	-0,0140	0,0681-0,0127	-0,0366	0,0181		
(19)AI	0,0231-0,0222	0,0330-0,0203	-0,0231	0,0277-0,0235	-0,0382			
(20)AJ	0,0121	0,0376-0,0264	0,0204	0,0817-0,0874	-0,0121	0,0487		
(21)BC	0,0091-0,0042	0,0124-0,0069	0,0147-0,0456	0,0018-0,0056				
(22)BD	-0,0403-0,0049	0,0097	0,0109-0,0348	-0,0423	0,0069-0,0227			
(23)BE	0,0331-0,0552	0,0347-0,0440	-0,0609	-0,0061-0,0376	-0,0331			
(24)BF	0,0190-0,0311	0,0253	0,0117	0,0164-0,0387	0,0003-0,0562			
(25)BG	-0,0316-0,0045	0,0324-0,0096	-0,0241	-0,0458-0,0689	0,0019			
(26)BH	-0,0199	0,0026	0,0041	0,0463	0,0290	0,0395	0,0219-0,0316	
(27)BI	0,0505	0,0235-0,0413	-0,0572	0,0538	0,0538-0,0135	0,0884		
(28)BJ	-0,0227-0,0108	0,0403	0,0038-0,0393	0,0208	0,0249-0,0666			
(29)CD	-0,0136	0,0397-0,0036	0,0049	0,0268	0,0030-0,0006	-0,0420		
(30)CE	0,0061-0,0210	-0,0437	0,0109	0,0079	0,0145-0,0131	0,0213		
(31)CF	0,0555	0,0551	0,0028	0,0189-0,0017	-0,0132	0,0008-0,0113		
(32)CG	-0,0267-0,0536	-0,0095	0,0146-0,0398	0,0144-0,0273	0,0320			
(33)CH	0,0234-0,0157	0,0477	0,0159-0,0959	0,0358	0,0454-0,0074			
(34)CI	-0,0417-0,0273	-0,0568	-0,0331	0,0316	0,0069	0,0161	0,1071	
(35)CJ	0,0129	0,0166	0,0053	0,0358-0,0038	-0,0061	0,0501-0,0550		
(36)DE	-0,0458-0,0405	-0,0284	0,0148	0,0044-0,0027	0,0121	0,0355		
(37)DF	-0,0211	0,0232	0,0019-0,0019	0,0387	0,0146	0,0105-0,0062		
(38)DG	0,0194	0,0359-0,0305	-0,0412	0,0400	0,0296	0,0015	0,0053	
(39)DH	-0,0430	0,0545	0,0279-0,0833	0,0260	0,0276-0,0821	0,0372		
(40)DI	-0,0371-0,0157	0,0608	0,0205-0,0477	0,0347	0,0386-0,0069			
(41)DJ	0,0070	0,0679-0,0468	-0,0028	0,0443-0,0403	-0,0131	0,0385		
(42)EF	-0,0011-0,0101	-0,0286	0,0006	0,0115	0,0153	0,0089	0,0463	
(43)EG	-0,0724	0,0207-0,0517	0,0095	0,0372	0,0276	0,0386-0,0027		
(44)EH	-0,0274-0,0081	0,0607	0,0314	0,0217	0,0098-0,0166	-0,0530		
(45)EI	0,0150	0,0354	0,0400-0,0032	0,0481-0,0280	0,0029	0,0079		
(46)EJ	0,0099-0,0931	0,0261-0,0007	-0,0446	0,0466-0,0008	-0,0402			
(47)FG	-0,0575	0,0093-0,0569	-0,0280	0,0092	0,0394	0,0043	0,0195	
(48)FH	0,0368-0,0370	0,0220	0,0345-0,0965	-0,0062	0,0163-0,0062			
(49)FI	-0,0229-0,0301	-0,0256	0,0272	0,0489	0,0093-0,0370	0,0184		
(50)FJ	0,0251-0,0222	0,0284	0,0491-0,0233	-0,0046	0,0491-0,0354			
(51)GH	0,0092	0,0232-0,0268	-0,0020	0,0434-0,0357	0,0024	0,0076		
(52)GI	0,0267-0,0482	0,0864	0,1039-0,0267	-0,0067	0,0032-0,0317			
(53)GJ	-0,0013	0,0460-0,0615	-0,0467	0,0441-0,0335	-0,0205	0,0311		
(54)HI	-0,0454-0,0133	-0,0271	-0,0395	0,0414	0,0374	0,0186-0,0569		
(55)HJ	0,0177	0,0098	0,0153	0,0246-0,0399	-0,0145	0,0323	0,0793	
(56)IJ	-0,0644	0,0184	0,0370-0,0644	-0,0559	-0,0095	-0,0246	-0,0148	

Продовження Додатку Ж

	(9)	(10)	(11)	(12)	(13)	(14)	(15)	(16)
(1)average	0,0378-0,0336	0,0423	0,0156-0,0258	0,0539-0,0603	0,0526			
(2)A:Factor_A	-0,0352	0,0021	0,0331	0,0093	0,0147	0,0172-0,0043	0,0222	
(3)B:Factor_B	-0,0174	0,0523-0,0277	0,0511-0,0198	0,0004-0,0460	-0,0371			
(4)C:Factor_C	0,0054-0,0353	0,0084	0,0004	0,0361	0,0324-0,0140	0,0464		
(5)D:Factor_D	-0,0338-0,0557	0,0146-0,0158	0,0584	0,0311-0,0415	0,0435			
(6)E:Factor_E	-0,0220	0,0143	0,0111-0,0585-0,0204-0,0392	0,0410-0,0107				
(7)F:Factor_F	0,0378-0,0269	0,0299-0,0309	0,0501	0,0254-0,0078	0,0405			
(8)G:Factor_G	0,0120	0,0334-0,0088-0,0035-0,0683	0,0253	0,0329-0,0174				
(9)H:Factor_H	1,0000-0,0414	0,0120-0,0080-0,0139	0,0713-0,0194-0,0394					
(10)I:Factor_I	-0,0414	1,0000-0,0806	0,0205-0,0348-0,0088	0,0310-0,0285				
(11)J:Factor_J	0,0120-0,0806	1,0000-0,0053	0,0218	0,0850-0,1022-0,0147				
(12)AB	-0,0080	0,0205-0,0053	1,0000-0,0041-0,0176	0,0223	0,0107			
(13)AC	-0,0139-0,0348	0,0218-0,0041	1,0000-0,0029-0,0282	0,1095				
(14)AD	0,0713-0,0088	0,0850-0,0176-0,0029	1,0000-0,0773-0,0124					
(15)AE	-0,0194	0,0310-0,1022	0,0223-0,0282-0,0773	1,0000-0,0157				
(16)AF	-0,0394-0,0285-0,0147	0,0107	0,1095-0,0124-0,0157	1,0000				
(17)AG	0,0148-0,0479	0,0695	0,0146-0,0340	0,0395-0,0812-0,0742				
(18)AH	-0,0169-0,0066	0,0177-0,0298	0,0428-0,0316-0,0326	0,0665				
(19)AI	-0,0130-0,0291	0,0194	0,0601-0,0839-0,0413	0,0363-0,0658				
(20)AJ	0,0260	0,0160	0,0340-0,0280	0,0334	0,0282-0,0171	0,0454		
(21)BC	0,0482-0,0493	0,0011-0,0134	0,0092	0,0283-0,0655	0,0055			
(22)BD	0,0201	0,0559-0,0379	0,0430	0,0242	0,0177-0,0131	0,0132		
(23)BE	0,0336	0,0560	0,0355-0,0391-0,0883	0,0009	0,0047-0,0789			
(24)BF	0,0036-0,0212	0,0313-0,0401	0,0136	0,0171-0,0582	0,0193			
(25)BG	-0,0494	0,0959-0,0742	0,0340-0,0562-0,0400	0,0496	0,0142			
(26)BH	-0,0107-0,0377	0,0031-0,0382	0,0381-0,0083	0,0073	0,0681			
(27)BI	-0,0106-0,0223	0,0320-0,0019-0,0212-0,0160-0,0149-0,0494						
(28)BJ	0,0009	0,0315-0,0130	0,0277	0,0356	0,0309-0,0884	0,0012		
(29)CD	-0,0982	0,0130	0,0002	0,0342	0,0703-0,0179-0,0032	0,0860		
(30)CE	0,0320-0,0035	0,0070-0,0681-0,0716	0,0025-0,0072-0,0564					
(31)CF	0,0500	0,0191	0,0631	0,0156-0,0450	0,0797-0,0621-0,0294			
(32)CG	-0,0111	0,1120-0,0549-0,0530	0,0310-0,0106	0,0475	0,0677			
(33)CH	0,0272-0,0516	0,0373	0,0283-0,0472	0,0629-0,0008-0,0745				
(34)CI	-0,0350	0,0057-0,0773-0,0346	0,0084-0,0614	0,0251-0,0483				
(35)CJ	0,0191-0,0764	0,0173	0,0366	0,0201	0,0075	0,0029	0,0155	
(36)DE	0,0328	0,0529-0,0662-0,0226-0,0176-0,0671	0,0727	0,0021				
(37)DF	-0,0846	0,0458-0,0226	0,0135	0,0840-0,0574	0,0093	0,0694		
(38)DG	0,0452-0,0247	0,0544-0,0237-0,0037	0,0465-0,1047-0,0343					
(39)DH	-0,0176	0,0519-0,0306-0,0152	0,0430-0,0299-0,0392	0,0453				
(40)DI	0,0337	0,0211-0,0523-0,0170-0,0720	0,0197-0,0262-0,0741					
(41)DJ	-0,0275-0,0571	0,0054	0,0138	0,0207	0,0087	0,0022	0,0124	
(42)EF	-0,0136	0,0055-0,0100-0,0518-0,0702	0,0040-0,0255-0,0770					
(43)EG	-0,0345-0,0145-0,0517	0,0265	0,0429-0,1093	0,0540	0,0051			
(44)EH	-0,0363	0,0467-0,0205	0,0230	0,0128-0,0325-0,0274	0,0511			
(45)EI	0,0316	0,0436-0,0060-0,0180	0,0251-0,0226-0,0126	0,0015				
(46)EJ	-0,0112-0,0106	0,0091-0,0875	0,0064-0,0094	0,0272	0,0262			
(47)FG	0,0010	0,0067-0,0206	0,0083	0,0727-0,0272-0,0090	0,0452			
(48)FH	0,0017	0,0105	0,0409	0,0791-0,0749	0,0506	0,0419-0,0506		
(49)FI	0,0025-0,0297-0,0335-0,0452-0,0533-0,0661	0,0152	0,0134					
(50)FJ	0,0419-0,0240	0,0165-0,0044	0,0178-0,0020	0,0313	0,0156			
(51)GH	-0,0448-0,0388	0,0876	0,0436	0,0724	0,0214-0,0358	0,0588		
(52)GI	-0,0512	0,0339-0,0269	0,0009-0,0976-0,0336	0,0494-0,0105				
(53)GJ	0,0847-0,0161	0,0321-0,0052	0,0098	0,0358-0,0315-0,0056				
(54)HI	0,0161-0,0086-0,0387-0,0341	0,1332-0,0582-0,0003	0,0738					
(55)HJ	0,0421-0,0229	0,0313	0,0092-0,0851	0,0327	0,0128-0,0879			
(56)IJ	-0,0382	0,0664-0,0269	0,0161	0,0408	0,0352	0,0200	0,0174	

Продовження Додатку Ж

	(17)	(18)	(19)	(20)	(21)	(22)	(23)	(24)
(1)average	0,0615-0,0463	0,0231	0,0121	0,0091-0,0403	0,0331	0,0190		
(2)A:Factor_A	0,0578	0,0244-0,0222	0,0376-0,0042	0,0049-0,0552	0,0311			
(3)B:Factor_B	0,0081-0,0104	0,0330-0,0264	0,0124	0,0097	0,0347	0,0253		
(4)C:Factor_C	-0,0547-0,0140-0,0203	0,0204-0,0069	0,0109-0,0440	0,0117				
(5)D:Factor_D	0,0244	0,0681-0,0231	0,0817	0,0147-0,0348-0,0609	0,0164			
(6)E:Factor_E	0,0209-0,0127	0,0277-0,0874-0,0456-0,0423-0,0061-0,0387						
(7)F:Factor_F	-0,0028-0,0366-0,0235-0,0121	0,0018	0,0069-0,0376	0,0003				
(8)G:Factor_G	0,0328	0,0181-0,0382	0,0487-0,0056-0,0227-0,0331-0,0562					
(9)H:Factor_H	0,0148-0,0169-0,0130	0,0260	0,0482	0,0201	0,0336	0,0036		
(10)I:Factor_I	-0,0479-0,0066-0,0291	0,0160-0,0493	0,0559	0,0560-0,0212				
(11)J:Factor_J	0,0695	0,0177	0,0194	0,0340	0,0011-0,0379	0,0355	0,0313	
(12)AB	0,0146-0,0298	0,0601-0,0280-0,0134	0,0430-0,0391-0,0401					
(13)AC	-0,0340	0,0428-0,0839	0,0334	0,0092	0,0242-0,0883	0,0136		
(14)AD	0,0395-0,0316-0,0413	0,0282	0,0283	0,0177	0,0009	0,0171		
(15)AE	-0,0812-0,0326	0,0363-0,0171-0,0655-0,0131	0,0047-0,0582					
(16)AF	-0,0742	0,0665-0,0658	0,0454	0,0055	0,0132-0,0789	0,0193		
(17)AG	1,0000-0,0085	0,0523-0,0053-0,0467-0,0261	0,0416	0,0060				
(18)AH	-0,0085	1,0000-0,0818	0,0184	0,0298-0,0002	0,0184	0,0766		
(19)AI	0,0523-0,0818	1,0000-0,0838-0,0148-0,0195-0,0075-0,0380						
(20)AJ	-0,0053	0,0184-0,0838	1,0000	0,0420	0,0209-0,0950	0,0023		
(21)BC	-0,0467	0,0298-0,0148	0,0420	1,0000	0,0015-0,0119	0,0583		
(22)BD	-0,0261-0,0002-0,0195	0,0209	0,0015	1,0000-0,0185	0,0030			
(23)BE	0,0416	0,0184-0,0075-0,0950-0,0119-0,0185	1,0000-0,0036					
(24)BF	0,0060	0,0766-0,0380	0,0023	0,0583	0,0030-0,0036	1,0000		
(25)BG	-0,0189	0,0468-0,0097	0,0097	0,0001	0,0154-0,0508-0,0461			
(26)BH	0,0245	0,0119-0,0147	0,0174-0,0055-0,0433-0,0347	0,0405				
(27)BI	0,0102-0,0194	0,0125	0,0056-0,0387-0,0578	0,0128-0,0318				
(28)BJ	0,0126	0,0102	0,0025	0,0048	0,0088	0,0109	0,0312	0,0332
(29)CD	-0,0139	0,0588-0,0559	0,0085-0,0418	0,0016-0,0537-0,0230				
(30)CE	0,0377-0,0001	0,0216	0,0034	0,0289-0,0440	0,0154-0,0013			
(31)CF	0,0885-0,0541-0,0478	0,0154	0,0191-0,0206	0,0238-0,0050				
(32)CG	-0,0424	0,0567-0,1038	0,0044-0,0260-0,0114-0,0088-0,0687					
(33)CH	0,0614-0,0497	0,1179-0,0694-0,0321	0,0044	0,0535-0,0377				
(34)CI	-0,0951	0,1130-0,0161	0,0467	0,0484	0,0212	0,0208	0,0303	
(35)CJ	0,0078-0,0642	0,0529-0,0135-0,0242	0,0048-0,0436	0,0042				
(36)DE	-0,1079-0,0440-0,0248	0,0029-0,0301	0,0386-0,0444-0,0338					
(37)DF	-0,0383	0,0539-0,0679	0,0034-0,0321	0,0228-0,0452-0,0193				
(38)DG	0,0665	0,0183-0,0240	0,0323-0,0152-0,0150	0,0415	0,0066			
(39)DH	0,0114	0,0886-0,0693	0,0263	0,0210-0,0023	0,0088	0,0110		
(40)DI	-0,0285-0,0457	0,0369	0,0244	0,0325	0,0521	0,0178	0,0298	
(41)DJ	0,0254	0,0189	0,0275	0,0475	0,0102-0,0434-0,0658-0,0012			
(42)EF	-0,0101	0,0370	0,0125	0,0254	0,0091-0,0245	0,0290	0,0366	
(43)EG	-0,0641-0,0277	0,0446-0,0212-0,0298	0,0269-0,0478	0,0021				
(44)EH	-0,0264-0,0212-0,0096	0,0094	0,0409	0,0093-0,0187	0,0697			
(45)EI	0,0381	0,0183-0,0926	0,0311	0,0396	0,0150	0,0590-0,0258		
(46)EJ	-0,0352-0,0046	0,0271-0,0628-0,0371-0,0475-0,0254-0,0415						
(47)FG	-0,0315	0,0442-0,0268	0,0024-0,0700	0,0087	0,0102-0,0345			
(48)FH	0,0406-0,0375	0,0727-0,0859-0,0422	0,0099	0,0766-0,0348				
(49)FI	-0,0303	0,0559	0,0062	0,0156	0,0385	0,0256-0,0451	0,0226	
(50)FJ	-0,0044-0,0815	0,0204-0,0416	0,0017-0,0015-0,0456-0,0123					
(51)GH	-0,0148	0,0978-0,0535-0,0226-0,0445	0,0422	0,0618	0,0242			
(52)GI	-0,0122-0,0435	0,0483-0,0335	0,0548	0,0180-0,0061	0,0305			
(53)GJ	0,0320-0,0258-0,0308	0,0479-0,0299	0,0006-0,0241-0,0316					
(54)HI	-0,0453-0,0493-0,0216	0,0213	0,0171-0,0582-0,1396-0,0060					
(55)HJ	-0,0111	0,0119	0,0198-0,0380	0,0267	0,0319	0,0659	0,0104	
(56)IJ	-0,0274	0,0143-0,0208	0,0065-0,0692	0,0295	0,0500-0,0392			

Продовження Додатку Ж

	(25)	(26)	(27)	(28)	(29)	(30)	(31)	(32)
(1)average	-0,0316	-0,0199	0,0505	-0,0227	-0,0136	0,0061	0,0555	-0,0267
(2)A:Factor_A	-0,0045	0,0026	0,0235	-0,0108	0,0397	-0,0210	0,0551	-0,0536
(3)B:Factor_B	0,0324	0,0041	-0,0413	0,0403	-0,0036	-0,0437	0,0028	-0,0095
(4)C:Factor_C	-0,0096	0,0463	-0,0572	0,0038	0,0049	0,0109	0,0189	0,0146
(5)D:Factor_D	-0,0241	0,0290	0,0538	-0,0393	0,0268	0,0079	-0,0017	-0,0398
(6)E:Factor_E	-0,0458	0,0395	0,0538	0,0208	0,0030	0,0145	-0,0132	0,0144
(7)F:Factor_F	-0,0689	0,0219	-0,0135	0,0249	-0,0006	-0,0131	0,0008	-0,0273
(8)G:Factor_G	0,0019	-0,0316	0,0884	-0,0666	-0,0420	0,0213	-0,0113	0,0320
(9)H:Factor_H	-0,0494	-0,0107	-0,0106	0,0009	-0,0982	0,0320	0,0500	-0,0111
(10)I:Factor_I	0,0959	-0,0377	-0,0223	0,0315	0,0130	-0,0035	0,0191	0,1120
(11)J:Factor_J	-0,0742	0,0031	0,0320	-0,0130	0,0002	0,0070	0,0631	-0,0549
(12)AB	0,0340	-0,0382	-0,0019	0,0277	0,0342	-0,0681	0,0156	-0,0530
(13)AC	-0,0562	0,0381	-0,0212	0,0356	0,0703	-0,0716	-0,0450	0,0310
(14)AD	-0,0400	-0,0083	-0,0160	0,0309	-0,0179	0,0025	0,0797	-0,0106
(15)AE	0,0496	0,0073	-0,0149	-0,0884	-0,0032	-0,0072	-0,0621	0,0475
(16)AF	0,0142	0,0681	-0,0494	0,0012	0,0860	-0,0564	-0,0294	0,0677
(17)AG	-0,0189	0,0245	0,0102	0,0126	-0,0139	0,0377	0,0885	-0,0424
(18)AH	0,0468	0,0119	-0,0194	0,0102	0,0588	-0,0001	-0,0541	0,0567
(19)AI	-0,0097	-0,0147	0,0125	0,0025	-0,0559	0,0216	-0,0478	-0,1038
(20)AJ	0,0097	0,0174	0,0056	0,0048	0,0085	0,0034	0,0154	0,0044
(21)BC	0,0001	-0,0055	-0,0387	0,0088	-0,0418	0,0289	0,0191	-0,0260
(22)BD	0,0154	-0,0433	-0,0578	0,0109	0,0016	-0,0440	-0,0206	-0,0114
(23)BE	-0,0508	-0,0347	0,0128	0,0312	-0,0537	0,0154	0,0238	-0,0088
(24)BF	-0,0461	0,0405	-0,0318	0,0332	-0,0230	-0,0013	-0,0050	-0,0687
(25)BG	1,0000	0,0030	0,0163	-0,0097	-0,0135	-0,0300	-0,0781	0,0334
(26)BH	0,0030	1,0000	-0,0341	-0,0154	0,0221	0,0415	-0,0261	-0,0460
(27)BI	0,0163	-0,0341	1,0000	-0,0788	0,0210	0,0510	0,0345	0,0542
(28)BJ	-0,0097	-0,0154	-0,0788	1,0000	0,0076	-0,0436	0,0095	-0,0372
(29)CD	-0,0135	0,0221	0,0210	0,0076	1,0000	-0,0524	-0,0143	0,0103
(30)CE	-0,0300	0,0415	0,0510	-0,0436	-0,0524	1,0000	-0,0016	-0,0586
(31)CF	-0,0781	-0,0261	0,0345	0,0095	-0,0143	-0,0016	1,0000	-0,0564
(32)CG	0,0334	-0,0460	0,0542	-0,0372	0,0103	-0,0586	-0,0564	1,0000
(33)CH	-0,0694	0,0212	0,0258	0,0165	-0,0557	-0,0039	0,0472	-0,0039
(34)CI	0,0674	0,0085	0,0453	-0,0735	-0,0495	0,0315	-0,0382	0,0495
(35)CJ	-0,0484	0,0213	-0,0678	0,0064	0,0064	0,0161	0,0282	-0,0356
(36)DE	0,0490	-0,0024	0,0039	-0,0473	-0,0072	-0,0042	-0,0658	0,0548
(37)DF	0,0187	0,0095	0,0269	0,0034	0,0687	-0,0642	-0,0367	0,0492
(38)DG	-0,0563	0,0342	0,0420	0,0065	-0,0147	0,0461	0,0532	-0,0176
(39)DH	0,0568	-0,0673	-0,0457	0,0403	0,0106	0,0171	0,0023	0,0583
(40)DI	0,0203	-0,0578	-0,0379	0,0235	-0,0593	0,0026	0,0244	0,0294
(41)DJ	0,0040	0,0389	0,0307	-0,0443	0,0151	0,0044	-0,0110	-0,0221
(42)EF	0,0176	0,0522	-0,0301	-0,0443	-0,0618	0,0507	-0,0074	0,0006
(43)EG	0,0304	0,0640	0,0043	-0,0321	0,0479	-0,0113	-0,0245	-0,0175
(44)EH	0,0744	0,0035	-0,1367	0,0693	0,0399	-0,0164	-0,0241	-0,0289
(45)EI	-0,0031	-0,1085	0,0169	0,0448	-0,0010	-0,0305	0,0131	-0,0087
(46)EJ	-0,0216	0,0581	0,0435	0,0223	0,0030	0,0068	-0,0284	0,0465
(47)FG	0,0178	0,0079	0,0403	-0,0240	0,0450	-0,0024	0,0023	0,0471
(48)FH	0,0143	0,0152	-0,0169	0,0196	-0,0081	-0,0152	0,0258	0,0249
(49)FI	0,0363	0,0014	0,0573	-0,0558	0,0119	0,0062	-0,0291	-0,0056
(50)FJ	-0,0357	0,0280	-0,0441	0,0241	-0,0099	-0,0159	-0,0105	-0,0091
(51)GH	-0,0308	-0,0279	-0,0006	0,0088	0,0621	-0,0446	0,0355	-0,0004
(52)GI	0,0566	0,0121	-0,0356	0,0118	0,0237	-0,0228	-0,0280	-0,0331
(53)GJ	-0,0392	-0,0061	0,0341	-0,0209	-0,0117	0,0415	0,0189	-0,0013
(54)HI	-0,0015	0,0494	0,0179	0,0060	0,0503	-0,0092	-0,0654	-0,0451
(55)HJ	-0,0145	-0,0176	0,0142	-0,0152	-0,0987	0,0375	0,0546	0,0072
(56)IJ	0,0239	-0,0077	-0,0413	0,0542	0,0202	-0,0339	0,0235	0,0729

Продовження Додатку Ж

	(33)	(34)	(35)	(36)	(37)	(38)	(39)	(40)
(1)average	0,0234-0,0417	0,0129-0,0458	-0,0211	0,0194-0,0430	-0,0371			
(2)A:Factor_A	-0,0157-0,0273	0,0166-0,0405	0,0232	0,0359	0,0545-0,0157			
(3)B:Factor_B	0,0477-0,0568	0,0053-0,0284	0,0019-0,0305	0,0279	0,0608			
(4)C:Factor_C	0,0159-0,0331	0,0358	0,0148-0,0019-0,0412	-0,0833	0,0205			
(5)D:Factor_D	-0,0959	0,0316-0,0038	0,0044	0,0387	0,0400	0,0260-0,0477		
(6)E:Factor_E	0,0358	0,0069-0,0061-0,0027	0,0146	0,0296	0,0276	0,0347		
(7)F:Factor_F	0,0454	0,0161	0,0501	0,0121	0,0105	0,0015-0,0821	0,0386	
(8)G:Factor_G	-0,0074	0,1071-0,0550	0,0355-0,0062	0,0053	0,0372-0,0069			
(9)H:Factor_H	0,0272-0,0350	0,0191	0,0328-0,0846	0,0452-0,0176	0,0337			
(10)I:Factor_I	-0,0516	0,0057-0,0764	0,0529	0,0458-0,0247	0,0519	0,0211		
(11)J:Factor_J	0,0373-0,0773	0,0173-0,0662-0,0226	0,0544-0,0306-0,0523					
(12)AB	0,0283-0,0346	0,0366-0,0226	0,0135-0,0237-0,0152-0,0170					
(13)AC	-0,0472	0,0084	0,0201-0,0176	0,0840-0,0037	0,0430-0,0720			
(14)AD	0,0629-0,0614	0,0075-0,0671-0,0574	0,0465-0,0299	0,0197				
(15)AE	-0,0008	0,0251	0,0029	0,0727	0,0093-0,1047-0,0392-0,0262			
(16)AF	-0,0745-0,0483	0,0155	0,0021	0,0694-0,0343	0,0453-0,0741			
(17)AG	0,0614-0,0951	0,0078-0,1079-0,0383	0,0665	0,0114-0,0285				
(18)AH	-0,0497	0,1130-0,0642-0,0440	0,0539	0,0183	0,0886-0,0457			
(19)AI	0,1179-0,0161	0,0529-0,0248-0,0679-0,0240-0,0693	0,0369					
(20)AJ	-0,0694	0,0467-0,0135	0,0029	0,0034	0,0323	0,0263	0,0244	
(21)BC	-0,0321	0,0484-0,0242-0,0301-0,0321-0,0152	0,0210	0,0325				
(22)BD	0,0044	0,0212	0,0048	0,0386	0,0228-0,0150-0,0023	0,0521		
(23)BE	0,0535	0,0208-0,0436-0,0444-0,0452	0,0415	0,0088	0,0178			
(24)BF	-0,0377	0,0303	0,0042-0,0338-0,0193	0,0066	0,0110	0,0298		
(25)BG	-0,0694	0,0674-0,0484	0,0490	0,0187-0,0563	0,0568	0,0203		
(26)BH	0,0212	0,0085	0,0213-0,0024	0,0095	0,0342-0,0673-0,0578			
(27)BI	0,0258	0,0453-0,0678	0,0039	0,0269	0,0420-0,0457-0,0379			
(28)BJ	0,0165-0,0735	0,0064-0,0473	0,0034	0,0065	0,0403	0,0235		
(29)CD	-0,0557-0,0495	0,0064-0,0072	0,0687-0,0147	0,0106-0,0593				
(30)CE	-0,0039	0,0315	0,0161-0,0042-0,0642	0,0461	0,0171	0,0026		
(31)CF	0,0472-0,0382	0,0282-0,0658-0,0367	0,0532	0,0023	0,0244			
(32)CG	-0,0039	0,0495-0,0356	0,0548	0,0492-0,0176	0,0583	0,0294		
(33)CH	1,0000-0,0488	0,0073	0,0093-0,0205	0,0458-0,0310	0,0372			
(34)CI	-0,0488	1,0000-0,0823	0,0170	0,0289	0,0363	0,0355	0,0472	
(35)CJ	0,0073-0,0823	1,0000-0,0003-0,0149-0,0128-0,0887	0,0094					
(36)DE	0,0093	0,0170-0,0003	1,0000-0,0072-0,0840-0,0177	0,0309				
(37)DF	-0,0205	0,0289-0,0149-0,0072	1,0000-0,0628	0,0424-0,0317				
(38)DG	0,0458	0,0363-0,0128-0,0840-0,0628	1,0000	0,0186	0,0303			
(39)DH	-0,0310	0,0355-0,0887-0,0177	0,0424	0,0186	1,0000-0,0297			
(40)DI	0,0372	0,0472	0,0094	0,0309-0,0317	0,0303-0,0297	1,0000		
(41)DJ	-0,0754	0,0163	0,0015	0,0168	0,0369	0,0011-0,0121-0,0771		
(42)EF	-0,0207	0,0150-0,0150	0,0083-0,0446-0,0055	0,0115	0,0391			
(43)EG	-0,0373-0,0013	0,0460	0,0272	0,0088-0,0390-0,0551	0,0578			
(44)EH	-0,0390-0,0295	0,0357-0,0238	0,0193-0,0611-0,0028	0,0057				
(45)EI	-0,0180	0,0305-0,0325-0,0562	0,0290	0,0767	0,0279-0,0463			
(46)EJ	0,0414-0,0198-0,0034	0,0129	0,0203-0,0070-0,0037	0,0215				
(47)FG	0,0225	0,0007-0,0062-0,0059	0,0011	0,0114	0,0071-0,0122			
(48)FH	0,0560-0,0748	0,0571	0,0031-0,0647-0,0188-0,0347	0,0556				
(49)FI	-0,0653	0,0581	0,0176	0,0414-0,0530	0,0010	0,0366	0,0469	
(50)FJ	0,0612	0,0040	0,0505	0,0225	0,0138-0,0386-0,0756	0,0063		
(51)GH	-0,0267-0,0536	0,0172-0,0597	0,0136-0,0172	0,0271-0,0171				
(52)GI	-0,0505-0,0658	0,0661	0,0800-0,0046-0,0832-0,0084	0,0194				
(53)GJ	0,0187	0,0560-0,0107-0,0024-0,0356	0,0323-0,0094-0,0169					
(54)HI	-0,0131	0,0167	0,0045	0,0157	0,0656	0,0053-0,0694-0,0706		
(55)HJ	0,0375	0,0131	0,0039	0,0150-0,0738	0,0008	0,0087	0,0636	
(56)IJ	-0,0039-0,0485-0,0347	0,0246	0,0178-0,0192	0,0639	0,0063			

Продовження Додатку Ж

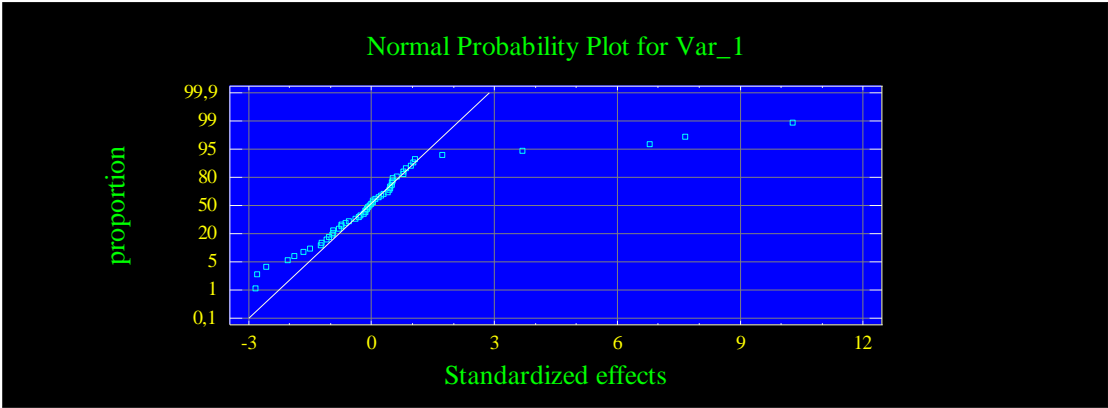
	(41)	(42)	(43)	(44)	(45)	(46)	(47)	(48)
(1)average	0,0070-0,0011-0,0724-0,0274	0,0150	0,0099-0,0575	0,0368				
(2)A:Factor_A	0,0679-0,0101	0,0207-0,0081	0,0354-0,0931	0,0093-0,0370				
(3)B:Factor_B	-0,0468-0,0286-0,0517	0,0607	0,0400	0,0261-0,0569	0,0220			
(4)C:Factor_C	-0,0028	0,0006	0,0095	0,0314-0,0032-0,0007-0,0280	0,0345			
(5)D:Factor_D	0,0443	0,0115	0,0372	0,0217	0,0481-0,0446	0,0092-0,0965		
(6)E:Factor_E	-0,0403	0,0153	0,0276	0,0098-0,0280	0,0466	0,0394-0,0062		
(7)F:Factor_F	-0,0131	0,0089	0,0386-0,0166	0,0029-0,0008	0,0043	0,0163		
(8)G:Factor_G	0,0385	0,0463-0,0027-0,0530	0,0079-0,0402	0,0195-0,0062				
(9)H:Factor_H	-0,0275-0,0136-0,0345-0,0363	0,0316-0,0112	0,0010	0,0017				
(10)I:Factor_I	-0,0571	0,0055-0,0145	0,0467	0,0436-0,0106	0,0067	0,0105		
(11)J:Factor_J	0,0054-0,0100-0,0517-0,0205-0,0060	0,0091-0,0206	0,0409					
(12)AB	0,0138-0,0518	0,0265	0,0230-0,0180-0,0875	0,0083	0,0791			
(13)AC	0,0207-0,0702	0,0429	0,0128	0,0251	0,0064	0,0727-0,0749		
(14)AD	0,0087	0,0040-0,1093-0,0325-0,0226-0,0094-0,0272	0,0506					
(15)AE	0,0022-0,0255	0,0540-0,0274-0,0126	0,0272-0,0090	0,0419				
(16)AF	0,0124-0,0770	0,0051	0,0511	0,0015	0,0262	0,0452-0,0506		
(17)AG	0,0254-0,0101-0,0641-0,0264	0,0381-0,0352-0,0315	0,0406					
(18)AH	0,0189	0,0370-0,0277-0,0212	0,0183-0,0046	0,0442-0,0375				
(19)AI	0,0275	0,0125	0,0446-0,0096-0,0926	0,0271-0,0268	0,0727			
(20)AJ	0,0475	0,0254-0,0212	0,0094	0,0311-0,0628	0,0024-0,0859			
(21)BC	0,0102	0,0091-0,0298	0,0409	0,0396-0,0371-0,0700-0,0422				
(22)BD	-0,0434-0,0245	0,0269	0,0093	0,0150-0,0475	0,0087	0,0099		
(23)BE	-0,0658	0,0290-0,0478-0,0187	0,0590-0,0254	0,0102	0,0766			
(24)BF	-0,0012	0,0366	0,0021	0,0697-0,0258-0,0415-0,0345-0,0348				
(25)BG	0,0040	0,0176	0,0304	0,0744-0,0031-0,0216	0,0178	0,0143		
(26)BH	0,0389	0,0522	0,0640	0,0035-0,1085	0,0581	0,0079	0,0152	
(27)BI	0,0307-0,0301	0,0043-0,1367	0,0169	0,0435	0,0403-0,0169			
(28)BJ	-0,0443-0,0443-0,0321	0,0693	0,0448	0,0223-0,0240	0,0196			
(29)CD	0,0151-0,0618	0,0479	0,0399-0,0010	0,0030	0,0450-0,0081			
(30)CE	0,0044	0,0507-0,0113-0,0164-0,0305	0,0068-0,0024-0,0152					
(31)CF	-0,0110-0,0074-0,0245-0,0241	0,0131-0,0284	0,0023	0,0258				
(32)CG	-0,0221	0,0006-0,0175-0,0289-0,0087	0,0465	0,0471	0,0249			
(33)CH	-0,0754-0,0207-0,0373-0,0390-0,0180	0,0414	0,0225	0,0560				
(34)CI	0,0163	0,0150-0,0013-0,0295	0,0305-0,0198	0,0007-0,0748				
(35)CJ	0,0015-0,0150	0,0460	0,0357-0,0325-0,0034-0,0062	0,0571				
(36)DE	0,0168	0,0083	0,0272-0,0238-0,0562	0,0129-0,0059	0,0031			
(37)DF	0,0369-0,0446	0,0088	0,0193	0,0290	0,0203	0,0011-0,0647		
(38)DG	0,0011-0,0055-0,0390-0,0611	0,0767-0,0070	0,0114-0,0188					
(39)DH	-0,0121	0,0115-0,0551-0,0028	0,0279-0,0037	0,0071-0,0347				
(40)DI	-0,0771	0,0391	0,0578	0,0057-0,0463	0,0215-0,0122	0,0556		
(41)DJ	1,0000	0,0144	0,0141	0,0008	0,0206-0,0386-0,0301-0,0687			
(42)EF	0,0144	1,0000-0,0539	0,0346-0,0226	0,0182-0,0636-0,0208				
(43)EG	0,0141-0,0539	1,0000	0,0140	0,0055	0,0013	0,0070-0,0247		
(44)EH	0,0008	0,0346	0,0140	1,0000-0,0359-0,0084-0,0372	0,0075			
(45)EI	0,0206-0,0226	0,0055-0,0359	1,0000-0,0783	0,0622-0,0871				
(46)EJ	-0,0386	0,0182	0,0013-0,0084-0,0783	1,0000	0,0083	0,0066		
(47)FG	-0,0301-0,0636	0,0070-0,0372	0,0622	0,0083	1,0000	0,0110		
(48)FH	-0,0687-0,0208-0,0247	0,0075-0,0871	0,0066	0,0110	1,0000			
(49)FI	0,0115	0,0164	0,0791-0,0754-0,0085-0,0027	0,0526-0,0373				
(50)FJ	-0,0080	0,0146	0,0146	0,0052-0,0215	0,0047-0,0367	0,0005		
(51)GH	-0,0089-0,0348-0,0113-0,0021	0,0785-0,0763	0,0538-0,0405					
(52)GI	-0,0125	0,0692	0,0196	0,1016-0,0582	0,0176-0,0430-0,0071			
(53)GJ	0,0105	0,0012	0,0206-0,0885	0,0223-0,0663	0,0355-0,0451			
(54)HI	0,0577-0,0820	0,0945-0,0161-0,0580	0,0877-0,0214-0,0396					
(55)HJ	-0,0434	0,0206-0,0708-0,0145	0,0639-0,0290-0,0360	0,0243				
(56)IJ	-0,0501-0,0185	0,0009	0,0792	0,0156	0,0207	0,0155	0,0317	

Продовження Додатку Ж

	(49)	(50)	(51)	(52)	(53)	(54)	(55)	(56)
(1)average	-0,0229	0,0251	0,0092	0,0267	-0,0013	-0,0454	0,0177	-0,0644
(2)A:Factor_A	-0,0301	-0,0222	0,0232	-0,0482	0,0460	-0,0133	0,0098	0,0184
(3)B:Factor_B	-0,0256	0,0284	-0,0268	0,0864	-0,0615	-0,0271	0,0153	0,0370
(4)C:Factor_C	0,0272	0,0491	-0,0020	0,1039	-0,0467	-0,0395	0,0246	-0,0644
(5)D:Factor_D	0,0489	-0,0233	0,0434	-0,0267	0,0441	0,0414	-0,0399	-0,0559
(6)E:Factor_E	0,0093	-0,0046	-0,0357	-0,0067	-0,0335	0,0374	-0,0145	-0,0095
(7)F:Factor_F	-0,0370	0,0491	0,0024	0,0032	-0,0205	0,0186	0,0323	-0,0246
(8)G:Factor_G	0,0184	-0,0354	0,0076	-0,0317	0,0311	-0,0569	0,0793	-0,0148
(9)H:Factor_H	0,0025	0,0419	-0,0448	-0,0512	0,0847	0,0161	0,0421	-0,0382
(10)I:Factor_I	-0,0297	-0,0240	-0,0388	0,0339	-0,0161	-0,0086	-0,0229	0,0664
(11)J:Factor_J	-0,0335	0,0165	0,0876	-0,0269	0,0321	-0,0387	0,0313	-0,0269
(12)AB	-0,0452	-0,0044	0,0436	0,0009	-0,0052	-0,0341	0,0092	0,0161
(13)AC	-0,0533	0,0178	0,0724	-0,0976	0,0098	0,1332	-0,0851	0,0408
(14)AD	-0,0661	-0,0020	0,0214	-0,0336	0,0358	-0,0582	0,0327	0,0352
(15)AE	0,0152	0,0313	-0,0358	0,0494	-0,0315	-0,0003	0,0128	0,0200
(16)AF	0,0134	0,0156	0,0588	-0,0105	-0,0056	0,0738	-0,0879	0,0174
(17)AG	-0,0303	-0,0044	-0,0148	-0,0122	0,0320	-0,0453	-0,0111	-0,0274
(18)AH	0,0559	-0,0815	0,0978	-0,0435	-0,0258	-0,0493	0,0119	0,0143
(19)AI	0,0062	0,0204	-0,0535	0,0483	-0,0308	-0,0216	0,0198	-0,0208
(20)AJ	0,0156	-0,0416	-0,0226	-0,0335	0,0479	0,0213	-0,0380	0,0065
(21)BC	0,0385	0,0017	-0,0445	0,0548	-0,0299	0,0171	0,0267	-0,0692
(22)BD	0,0256	-0,0015	0,0422	0,0180	0,0006	-0,0582	0,0319	0,0295
(23)BE	-0,0451	-0,0456	0,0618	-0,0061	-0,0241	-0,1396	0,0659	0,0500
(24)BF	0,0226	-0,0123	0,0242	0,0305	-0,0316	-0,0060	0,0104	-0,0392
(25)BG	0,0363	-0,0357	-0,0308	0,0566	-0,0392	-0,0015	-0,0145	0,0239
(26)BH	0,0014	0,0280	-0,0279	0,0121	-0,0061	0,0494	-0,0176	-0,0077
(27)BI	0,0573	-0,0441	-0,0006	-0,0356	0,0341	0,0179	0,0142	-0,0413
(28)BJ	-0,0558	0,0241	0,0088	0,0118	-0,0209	0,0060	-0,0152	0,0542
(29)CD	0,0119	-0,0099	0,0621	0,0237	-0,0117	0,0503	-0,0987	0,0202
(30)CE	0,0062	-0,0159	-0,0446	-0,0228	0,0415	-0,0092	0,0375	-0,0339
(31)CF	-0,0291	-0,0105	0,0355	-0,0280	0,0189	-0,0654	0,0546	0,0235
(32)CG	-0,0056	-0,0091	-0,0004	-0,0331	-0,0013	-0,0451	0,0072	0,0729
(33)CH	-0,0653	0,0612	-0,0267	-0,0505	0,0187	-0,0131	0,0375	-0,0039
(34)CI	0,0581	0,0040	-0,0536	-0,0658	0,0560	0,0167	0,0131	-0,0485
(35)CJ	0,0176	0,0505	0,0172	0,0661	-0,0107	0,0045	0,0039	-0,0347
(36)DE	0,0414	0,0225	-0,0597	0,0800	-0,0024	0,0157	0,0150	0,0246
(37)DF	-0,0530	0,0138	0,0136	-0,0046	-0,0356	0,0656	-0,0738	0,0178
(38)DG	0,0010	-0,0386	-0,0172	-0,0832	0,0323	0,0053	0,0008	-0,0192
(39)DH	0,0366	-0,0756	0,0271	-0,0084	-0,0094	-0,0694	0,0087	0,0639
(40)DI	0,0469	0,0063	-0,0171	0,0194	-0,0169	-0,0706	0,0636	0,0063
(41)DJ	0,0115	-0,0080	-0,0089	-0,0125	0,0105	0,0577	-0,0434	-0,0501
(42)EF	0,0164	0,0146	-0,0348	0,0692	0,0012	-0,0820	0,0206	-0,0185
(43)EG	0,0791	0,0146	-0,0113	0,0196	0,0206	0,0945	-0,0708	0,0009
(44)EH	-0,0754	0,0052	-0,0021	0,1016	-0,0885	-0,0161	-0,0145	0,0792
(45)EI	-0,0085	-0,0215	0,0785	-0,0582	0,0223	-0,0580	0,0639	0,0156
(46)EJ	-0,0027	0,0047	-0,0763	0,0176	-0,0663	0,0877	-0,0290	0,0207
(47)FG	0,0526	-0,0367	0,0538	-0,0430	0,0355	-0,0214	-0,0360	0,0155
(48)FH	-0,0373	0,0005	-0,0405	-0,0071	-0,0451	-0,0396	0,0243	0,0317
(49)FI	1,0000	-0,0745	-0,0401	-0,0358	0,0129	0,0523	0,0160	-0,0462
(50)FJ	-0,0745	1,0000	-0,0472	0,0218	-0,0565	0,0323	0,0279	-0,0135
(51)GH	-0,0401	-0,0472	1,0000	-0,0542	0,0034	-0,0045	-0,0337	0,0455
(52)GI	-0,0358	0,0218	-0,0542	1,0000	-0,0892	-0,0020	0,0301	-0,0145
(53)GJ	0,0129	-0,0565	0,0034	-0,0892	1,0000	0,0333	0,0084	0,0270
(54)HI	0,0523	0,0323	-0,0045	-0,0020	0,0333	1,0000	-0,0888	0,0064
(55)HJ	0,0160	0,0279	-0,0337	0,0301	0,0084	-0,0888	1,0000	-0,0397
(56)IJ	-0,0462	-0,0135	0,0455	-0,0145	0,0270	0,0064	-0,0397	1,0000

The StatAdvisor

Продовження Додатку Ж



Path of Steepest Ascent for Var_1

Factor_A	Factor_B	Factor_C	Factor_D	Factor_E	Factor_F	Factor_G	Factor_H	Factor_I	Factor_J	Var_1
2,5	0,625	3,0	2,5	2,5	30,0	15,0	25,0	25,0	0,625	1,59148
3,5	0,629305	2,91276	2,55354	2,3833	47,7732	20,1409	27,9953	26,6089	0,62403	1,72543
4,5	0,593896	2,39005	2,64309	1,91723	76,5484	24,7202	31,7353	29,5784	0,62068	1,86358
5,5	0,655267	2,87573	2,92342	2,24275	66,9276	27,3397	30,4895	27,9452	0,647655	1,83229
6,5	0,433964	-1,22346	3,60132	-0,709679	139,986	20,9466	34,9055	37,5388	0,68332	2,18329
7,5	0,642204	3,69472	3,42109	2,37238	84,582	35,6452	31,3257	28,1972	0,646059	1,82274