

ГОЛОВНА ПОДІЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ПРОМИСЛОВОСТІ



**PHARM
P R O M**

Міжнародна спеціалізована виставка-конференція комплексного забезпечення фармацевтичної промисловості

15 - 17 жовтня 2013 року



КИЇВ ЕКСПО ПЛАЗА
Київ, вул. Салютна, 2-Б (ст. метро «Нивки») ufi

За підтримки:

- Комітету Верховної Ради з питань охорони здоров'я
- Міністерства охорони здоров'я України
- Державної служби України з лікарських засобів

- Національної академії медичних наук України
- Національного фармацевтичного університету

Організатори:



Партнери:



- Міжнародна участь і відвідування
- Повний спектр обладнання, меблів, витратних матеріалів, комплексних рішень та послуг для фармацевтичної промисловості
- Нові торгові марки
- Інновації та технології
- Майстер-класи на діючому обладнанні
- Програма BusinessPoint

ДО УВАГИ СПЕЦІАЛІСТІВ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ПРОМИСЛОВОСТІ

- IV Міжнародна конференція для спеціалістів фармацевтичної індустрії України «Дні фармацевтичної промисловості. Інноваційні рішення для виробництва та забезпечення якості лікарських засобів»
- Demo-Tour «Сучасне обладнання та прилади для фармацевтичного виробництва»

ОДНОЧАСНО З ВИСТАВКОЮ ВІДБУДУТЬСЯ



VI Міжнародний форум
«Комплексне забезпечення лабораторій»
та



Міжнародна спеціалізована виставка
CleanTechExpo – технології чистих приміщень

З питань участі у виставці:

З питань участі в діловій програмі:

+38 044 526 92 97

+38 044 526 90 10

pharm@lmt.kiev.ua

marketing@lmt.kiev.ua

WWW.PHARMCOMPLEX.COM

Содержание

К 80-летию со дня рождения Литвиненко В.И.	7
К 75-летию со дня рождения Мазура И.А.....	9
<u>К введению в действие Государственной Фармакопеи Украины</u>	
<i>Товмасын Е.К.</i>	
Использование ферментов в фармакопейном тесте «Растворение» для твердых дозированных форм.....	11
<i>Котова Э.Э., Котов А.Г., Вовк А.Г.</i>	
Вопросы введения в Государственную Фармакопею Украины монографии «Донник»	18
<u>Фитохимические исследования</u>	
<i>Маційчук А.П.</i>	
Количественное определение полисахаридов листьев, цветков, семян и корней подорожника большого и подорожника ланцетолистного	30
<i>Еренко Е.К., Мазулин А.В., Буряк В.П., Мазулин Г.В.</i>	
Аминокислотный состав травы и лиофильного экстракта <i>Inula helenium</i> L.....	33
<i>Сигора Н.В.</i>	
Хромато-масс-спектрометрическое исследование летучих соединений цветков боярышников представителей секции <i>Oxyacantae</i> Loud.....	37
<u>Получение лекарственных и вспомогательных веществ</u>	
<i>Георгиевский Г.В., Мазур И.А.</i>	
Обоснование направления синтеза и доказательство химического строения 1-(β-фенилэтил)-4-амино-1,2,4-триазолия бромида	41
<u>Готовые лекарственные средства</u>	
<i>Зинченко А.А., Андриюкова Л.Н., Фетисова Е.Г., Коваленко С.Н.</i>	
Медико-биологические показатели глазных капель: обеспечение осмолярности при фармацевтической разработке препаратов	47
<u>Стандартизация лекарственных средств</u>	
<i>Зинченко А.А., Боброва М.Е.</i>	
Определение сквалена в растительных маслах методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.....	54
<u>Экстемпоральные лекарственные средства</u>	
<i>Евтифеева О.А.</i>	
Валидация методик рефрактометрического количественного определения для серии концентрированных растворов аптечного приготовления	61
<u>Растительные препараты и их фармакологическое действие</u>	
<i>Луцак И.В., Штрыголь С.Ю., Король А.П.</i>	
Морфологическая характеристика адаптогенного эффекта экстракта родиолы жидкого и экстракта коры осины на модели иммобилизационного стресса	68
<i>Шульга Л.И.</i>	
Антиоксидантный профиль нового растительного средства — исследования на модельных системах <i>in vitro</i>	77

Одержання лікарських і допоміжних речовин

УДК 54.057 : 543.5 : 615.2

Георгієвський Г.В., Мазур І.А.

Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»
Запорізький державний медичний університет

Обґрунтування напрямку синтезу та доведення хімічної будови 1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію броміду

Обґрунтовано напрямку синтезу, доказано хімічну будову нової лікарської субстанції - 1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію броміду. Напрямок реакції її синтезу доведено за даними розрахунків енергетичних і геометричних характеристик вихідних речовин і можливих перехідних станів молекули. Будову синтезованої субстанції доказано із застосуванням комплексу фізико-хімічних методів – УФ-, ІЧ- та ЯМР-спектроскопії, ВЕРХ, ТШХ, хромато-мас-спектроскопії, потенціометрії та рентген-дифракційного методу.

Ключові слова: синтез, хімічна будова, 1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію бромід, фізико-хімічні методи.

Створення нових метаболічних препаратів для лікування найбільш поширених у світі захворювань – хвороб кровообігу - є актуальною задачею фармації та медицини [1]. Рішенню цієї народногосподарської задачі в Україні присвячена робота колективу авторів під керівництвом проф. Мазура І.А., який створив перші вітчизняні оригінальні препарати – тіотриазолін і кардіотрил та їх індивідуальні та комбіновані лікарські форми у вигляді ін'єкційних розчинів, очних крапель, таблеток, супозиторіїв, мазей [2].

На теперішній час створено нову субстанцію, що також є похідним 1,2,4-триазолу - 1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію броміду. Ця субстанція виявляє широкий спектр фармакологічної дії та може застосовуватися при лікуванні хвороб системи кровообігу особливо у гострих випадках інфаркту міокарда [3].

В основу синтезу досліджуваної сполуки покладено реакцію алкілгалогенування 1,2,4-триазолу.

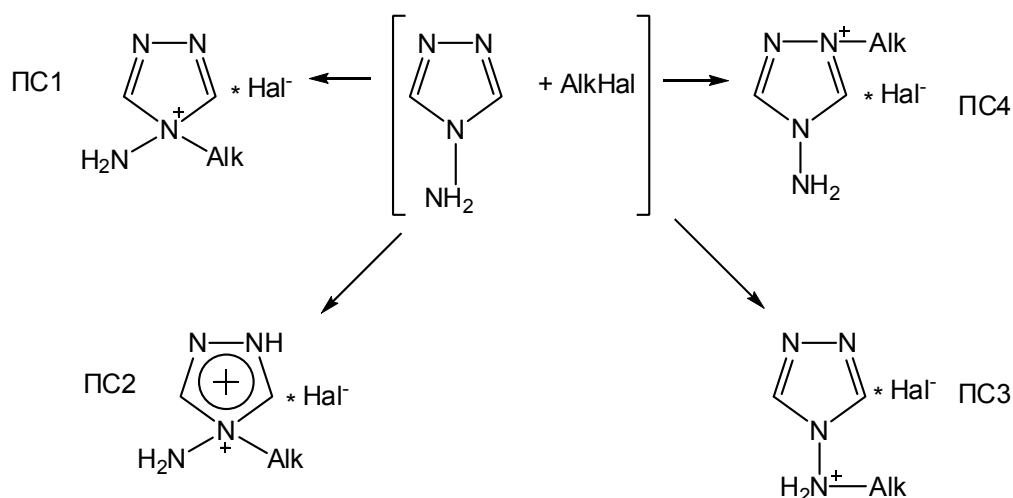
Метою даної роботи є обґрунтування напрямку синтезу та доведення хімічної будови 1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію броміду.

Обґрунтування напрямку синтезу 1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію броміду

Взаємодія 4-аміно-1,2,4-триазолу з електрофільними агентами, у залежності від їх природи та умов реакції, може йти за гетероциклічним азотом у положенні N1 або N2, або за аміним фрагментом [4] (Рис. 1).

Для оцінки можливого напрямку реакції алкілування 4-аміно-1,2,4-триазолу проведено розрахунки енергетичних і геометричних характеристик вихідних речовин і можливих перехідних станів. Квантово-хімічні обчислювання виконано згідно з версією модифікованого нехтування диференційним перекриттям (MNDO) [5, 6]. Вихідні параметри перехідних станів взято із роботи [4] та оптимізовано квадратичним методом Ньютона-Рафсона [5] у рамках версії програми молекулярної механіки PC MODEL.

Рисунок 1



Взаємодія 4-аміно-1,2,4-триазолу з електрофільними агентами

Оптимізацію геометрії реагентів і продуктів реакції алкілювання виконано квазіквадратним методом Девідона-Флетчера-Пауела [6].

Рівень енергії перехідних станів встановлено за різницею розрахункових значень теплоти їх утворення та суми енергій утворення вихідних реагентів (Табл. 1). Одержані значення енергій, незважаючи на невелике завищення бар'єру реакції, що характерно для подібних розрахунків, розглядалися відносно, як динамічні індекси реакційної здатності [7].

Наведені розрахунки підтверджують висновки, що молекула 4-аміно-1,2,4-триазолу є копланарною, а триазольний цикл є ароматичним. Дані Табл. 2 свідчать, що максимальний негативний заряд локалізований за амінімним компонентом (-0.230), рівень електронного заряду на атомах азоту у положенні N1 і N2 значно менший (-0.130). Атака галогеналкілів за гетероциклічним азотом N4 виключена в силу електронного дефіциту (0.085), обумовленого впливом спряженої аміногрупи.

Порівняльний аналіз відносної енергії прогнозує перехідних станів реакції алкілювання вихідного амінотриазолу більш інформативний. Так, високий рівень енергії перехідних станів ПС1 і ПС2 дозволяє однозначно виключити можливу атаку алкілювального агента за азотом N4, оскільки у цьому разі механізм реакції S_E2 пов'язаний із порушенням ароматичного секстету, що енергетично край не вигідно [8, 10].

Через дестабілізувальний вплив гетероциклічного азоту N4 також енергетично нераціонально та менш ймовірно алкілювання триазолу за амінімним фрагментом ПС3.

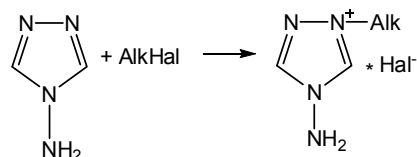
Навпаки, класичний механізм S_E2' -електрофільної атаки за азотом N1 добре узгоджується

із низьким рівнем розрахункової енергії створення перехідного стану ПС4 [3].

Таким чином, квантово-хімічним методом MNDO показано, що перебіг реакції взаємодії 4-аміно-1,2,4-триазолу із галогеналкілами енергетично переважно проходить через стадію кватернізації за гетероциклічним азотом у положенні N1 або N2 з утворенням 1-N-похідних, що узгоджується з розрахунками, одержаними М.І. Бармінім і В.В. Мельниковим [11].

Величини енергій (Табл. 1 і 2) підтверджують перебіг реакції 1,2,4-триазолу із β -брометилбензолом за гетероциклічним атомом азоту у положенні 1. Схему синтезу 1-(β -фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію броміду наведено на Рис. 2.

Рисунок 2



Синтез 1-(β -фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію броміду

Підкреслимо також, що відстежується лінійна залежність рівня енергії перехідних станів у досліджуваній реакції алкілювання із константами Тафта аліфатичних фрагментів електрофільного реагента, що дозволяє вивести рівняння Гаммета для всіх досліджуваних серій та для більшої переконливості апелювати до них. Наприклад:

$$\text{Епс4} = (215.2 \pm a) + (b + c) \times r^* \quad (r = \dots)$$

ЯМР- та хромато-мас-спектроскопічні дослідження.

Доведення будови досліджуваних речовин проведено на основі даних ^1H і ^{13}C ЯМР-спектрів

Таблиця 1

Порівняльний рівень відносної енергії перехідних станів у реакції алкілювання 4-аміно-1,2,4-триазолу бромистими вуглеводнями, розраховані методом MNDO

№ п/п	Alk						σ^*
		ПС1	ПС2	ПС3	ПС4	2.x-2.y	
1	C_6H_{11}	365	329	297	210	-60	-0.150
2	C_3H_7	367	331	299	212	-59	-0.115
3	CH_3	369	333	300	215	-58	0
4	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_5$	372	336	302	217	-56	0.110
5	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	375	338	304	219	-54	0.215

Примітка.

σ^* — константа Тофта.

Таблиця 2

Локалізації електронної густини у молекулі 4-аміно-1,2,4-триазолу

Фрагмент	N1	N2	C3	H(C3)	N4	C5	H(C5)	N(NH ₂)	H(NH ₂)
Заряд, e	-0.130	-0.130	0.075	0.008	0.085	0.079	0.008	-0.230	0.125

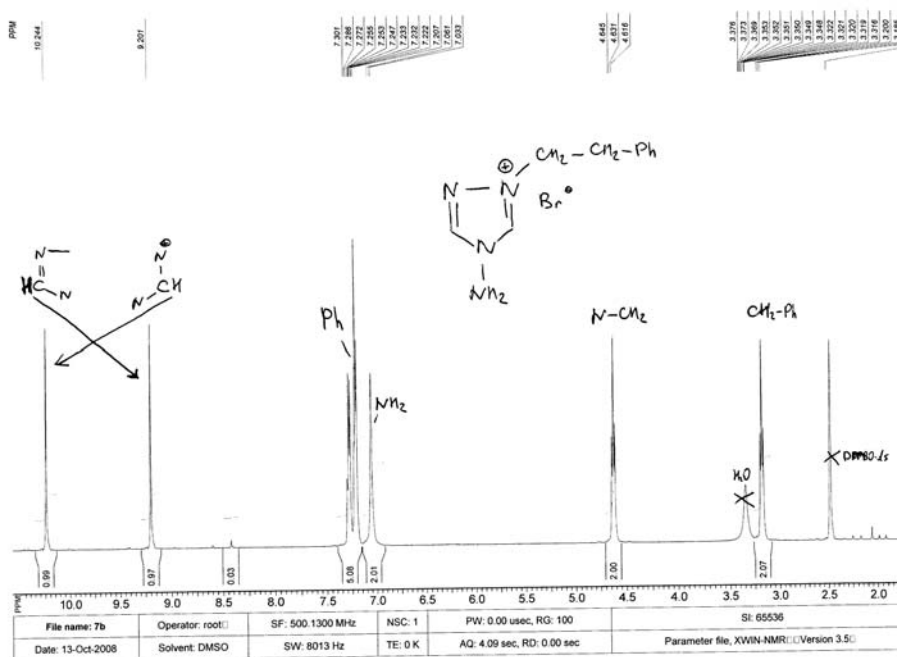
і хромато-мас-спектрів 1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію броміду (Рис. 3, 4).

¹H ЯМР-спектри реєстрували на спектрометрі Varian Mercury VX-200 (робоча частота 200 МГц) в ДМСО-d₆ (внутрішній стандарт Me₄Si). ¹H ЯМР-спектр свідчить, що при протонізації 4-аміно-1,2,4-триазолу з'являється триплет CH₂-груп, N-CH₂ (2H, -3.35 мд); сигнал від

N-NH₂ групи зсунутий у слабе поле (від 6.22 мд до 7.03 мд). У слабе поле зсунутий також сигнал =C-H (від 8.39 мд до 9.2 мд) (-N=CH-) та до 10.24 мд (-N⁺≡CH-).

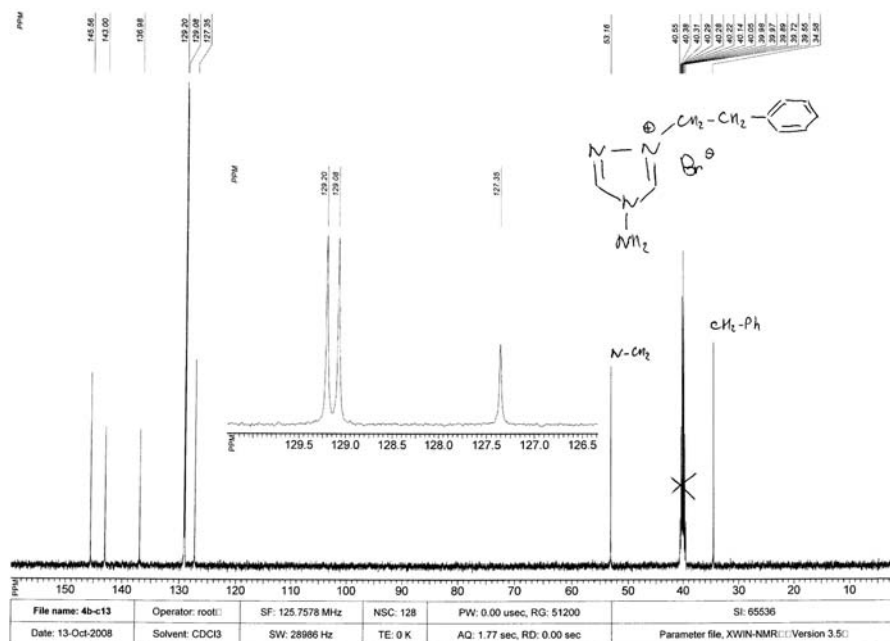
Протонування ендоатомів азоту спричинює посилення його електроакцепторного впливу на гетероцикл та, відповідно, на протон одного з ≡C-H зв'язків. Це призводить до більшого

Рисунок 3



¹H ЯМР-спектр 1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію броміду

Рисунок 4



¹³C ЯМР-спектр 1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію броміду

зміщення його сигналів у слабе поле від 8.39 мд до 10.24 мд. Сигнал другої = С-Н групи також зсунутий у слабе поле до 9.2 мд, але на меншу величину через більшу віддаленість від амонійного атома азоту та послаблення спряження з ним.

Хромато-мас-спектри знято на приладі Agilent 1100 Series LC\MSD SL із детекторами UV-

detector\diode-array detector\ELSD (Evaporative Light Scattering Detector).

Молекулярному іону 1-(β -фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію відповідає інтенсивний пік M^+ 189.2 із брутто-формулою $C_{19}H_{22}N_5$.

Хромато-мас-спектроскопічний аналіз підтверджує індивідуальність 1-(β -фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію (Рис. 5).

Рисунок 5

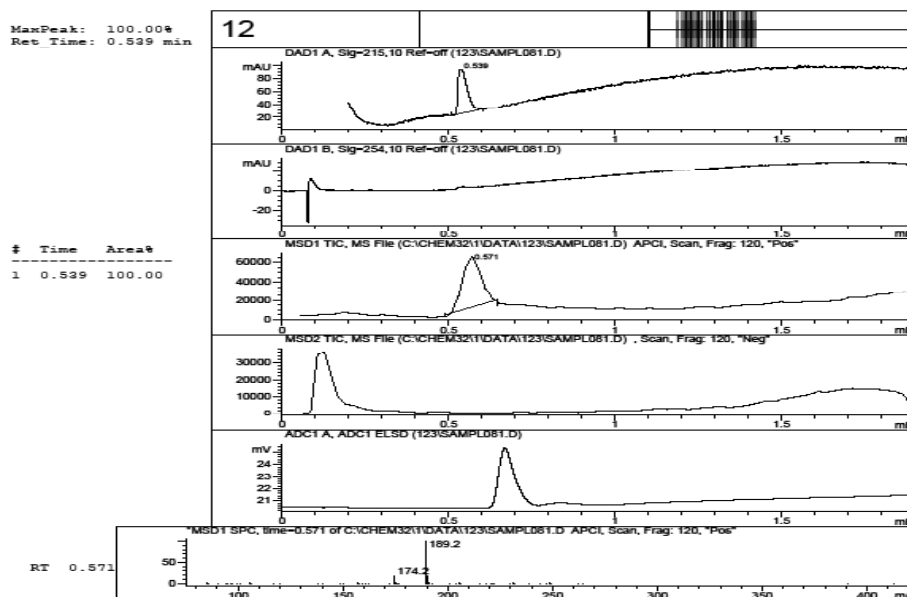
Хромато-мас-спектр 1-(β -фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію броміду у спирті

Рисунок 6

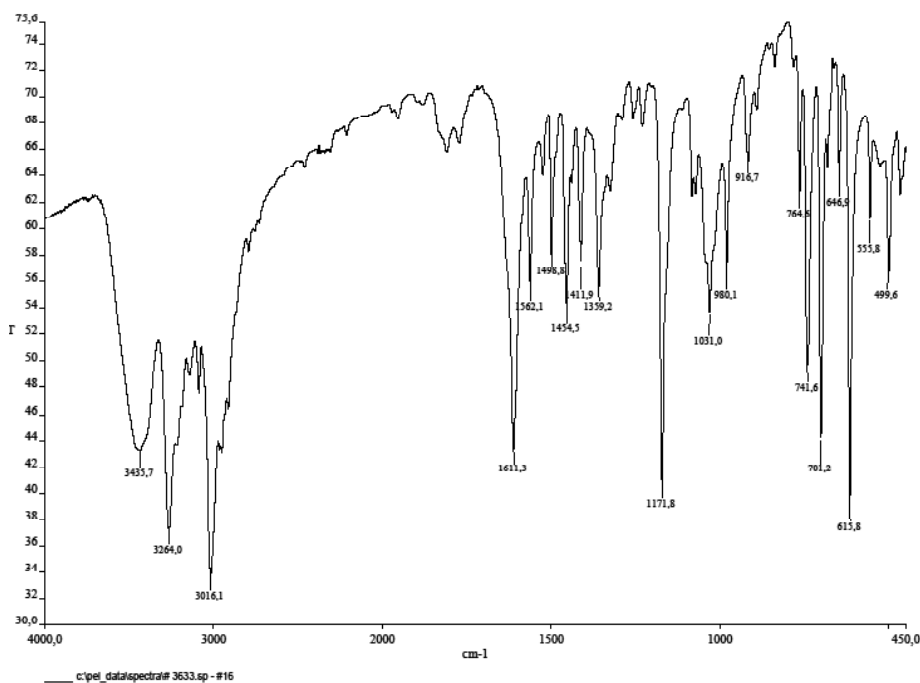
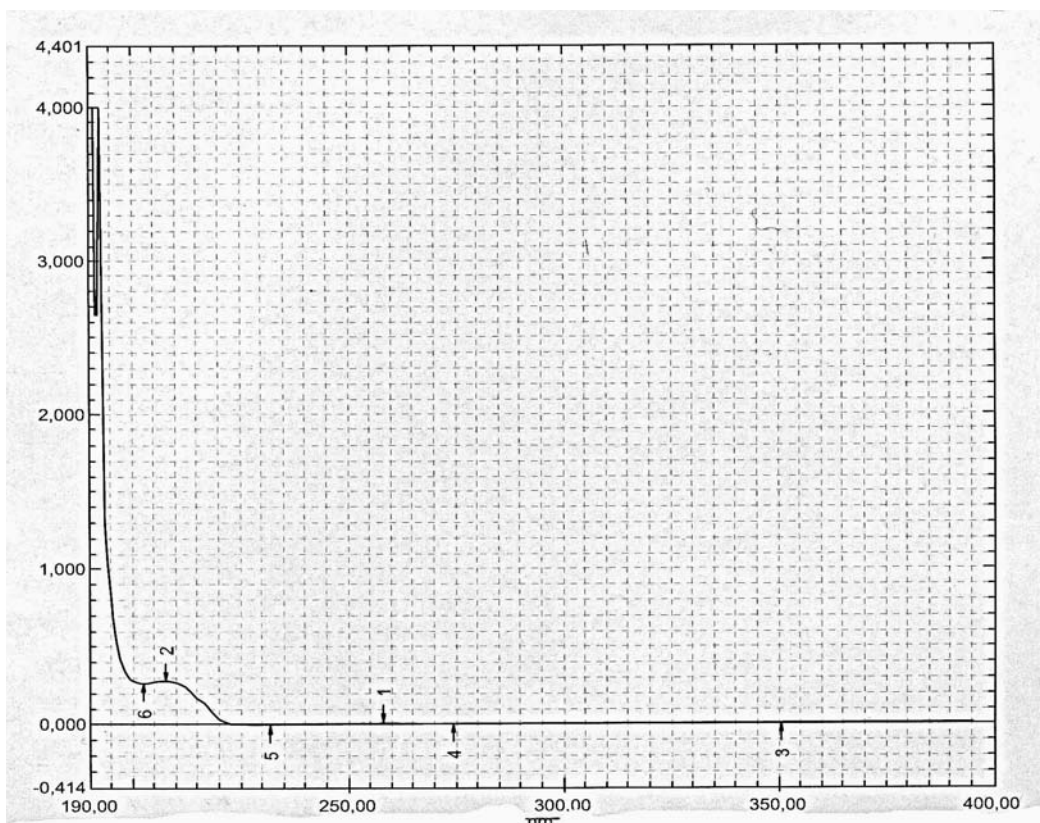
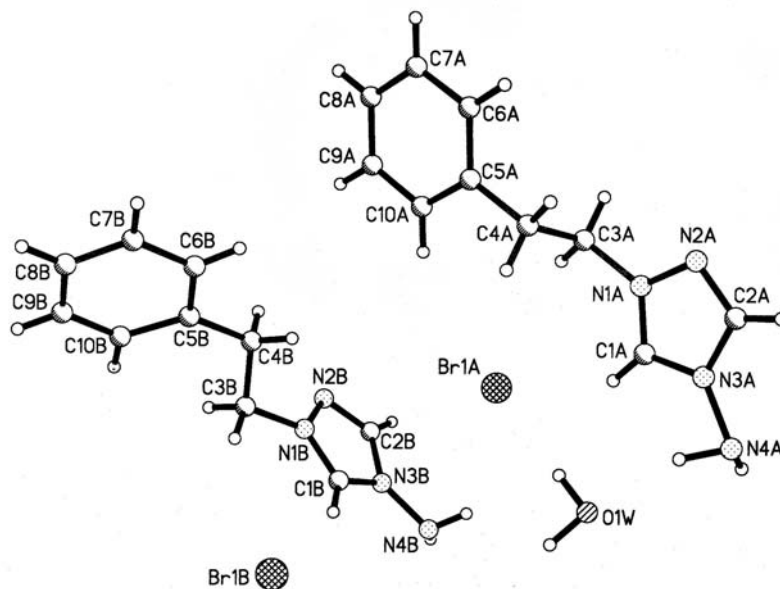
ІЧ-спектр 1-(β -фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію броміду

Рисунок 7



УФ-спектр 1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію броміду у спирті

Рисунок 8



Будова 1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію броміду

Елементний аналіз:

знайдено, %	C 44.48	H 4.90	Br 29.65	N 20.81
обчислено, %	C 44.63	H 4.987	Br 29.69	N 20.82

ІЧ- та УФ-спектри субстанції 1-(β -фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію броміду наведено на Рис. 6 і Рис. 7, відповідно.

Підтвердження структури 1-(β -фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію броміду рентгеноструктурним методом

Будову 1-(β -фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію броміду підтверджено рентгендіфракційним методом (Рис. 8). Дослідження проведено разом із співробітниками НТК «Інститут монокристалів» НАН України під керівництвом д.х.н. Шишкіна О.В. Структуру розшифровано прямим методом із використанням комплексу програм SHELXTL [12]. Параметри елементарної чарунки та інтенсивності 14333 відображень (6640 незалежних, $R_{\text{int}} = 0.029$) виміряно на дифракторі «Хcalibur-3» (МоК α -випромінювання, CCD-детектор, графітовий монохроматор, ω -сканування, $2\theta_{\text{макс}} = 60^\circ$).

Індивідуальність (чистоту) синтезованої сполуки підтверджено методами ВЕРХ та ТШХ. Вміст технологічних домішок не має перевищувати 0.5 %. Вміст діючої речовини визначено методом потенціометричного титрування у середовищі оцтової кислоти або оцтового ангідриду (99.0 % – 100.5 %).

Методики впроваджено на ДП «Завод хімічних реактивів», м. Харків.

Висновки

1. Обґрунтовано напрямок синтезу 1-(β -фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію броміду за даними розрахунків енергетичних і геометричних характеристик вихідних речовин: 4-аміно-1,2,4-триазолу й алкілгалогенів.

2. Із застосуванням комплексу фізико-хімічних методів встановлено хімічну будову синтезованої субстанції.

3. Синтез субстанції 1-(β -фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію броміду впроваджено на ДП «Завод хімічних реактивів», м. Харків.

ЛІТЕРАТУРА

1. Стан здоров'я народу України у зв'язку із хворобами системи кровообігу та можливі шляхи його покращання. Аналітично-статистичний посібник для лікарів - кардіологів, ревматологів, терапевтів загальної практики / Під ред. В.М. Коваленка. – К., 2004. – 124 с.
 2. Метаболитотропні препарати / І.А. Мазур, І.С. Чекман, І.Ф. Беленічев, Н.А. Волошин і др. – Запоріжжє, 2007. – 304 с.
 3. Пат. 92692 Україна, МПК А61К 31/41, С07D 249/00, А61Р 9/00, А61К 9/20, А61К 9/08. Лікарський засіб для лікування ішемічної хвороби серця та гіпертонічної хвороби: Пат. 92692 Україна, МПК А61К 31/41, С07D 249/00, А61Р 9/00, А61К 9/20, А61К 9/08 І.А. Мазур, І.Ф. Беленічев,

Ю.М. Колеснік, Л.І. Кучеренко, М.А. Волошин, А.В. Абрамов, І.С. Чекман, Н.О. Горчакова, М.І. Загородній, В.Й. Мамчур, Р.С. Довгань, Г.В. Георгієвський (Україна); ТОВ «НВО «Фарматрон»». – № 200906983; Заявл. 03.07.2009; Опубл. 25.11.2010, Бюл. № 22. – 6 с.

4. Общая органическая химия / Под ред. Д. Бартона и У.Д. Оллиса. - Т 3: Азотсодержащие соединения / Под ред. И.О. Сазерленда: Пер. с англ. - М.: Химия, 1982. - 736 с.
 5. Mc. Iver J., Komornicky A. Structure of transition states in organic reactions: MINDO [modified intermediate neglect of differential overlap] 2 study of the cyclohexane inversion / Mc. Iver J., A. Komornicky // J. Amer. Chem. Soc. – 1972. – Vol. 94, № 8. – P. 2625-2633.
 6. Quantum chemical studies of a model for peptide bond formation of formamide and water from ammonia and formic acid / T. Oie, G. Loew, S. Burt et al. // J. Amer. Chem. Soc. – 1982. – Vol. 104, № 23. – P. 6169-6174.
 7. Квантово-химический расчет переходных состояний реакций ацилирования ароматических аминов малениновым ангидридом / А.В. Якиманский, В.А. Зубков, В.В. Кудрявцев и др. // Журн. орган. химии. – 1989. – Т. 25. - Вып. 12. - С.2479-2483.
 8. Батунер Л.М. Математические методы в химической технике / Л.М. Батунер, М.Е. Позин. - Л.: Химия, 1971. - 676 с.
 9. Chebanov V.A. Azaheterocycles Based on α,β unsaturated Carbonyls / V.A. Chebanov, S.M. Desenko, T.W. Guzley. - Berlin: Springer-Verlag, 2008. – 260 p.
 10. Smith M.B. Organic chemistry: Reactions. Mechanism and Structure / M.B. Smith, J. March. - Wiley interscience, 2007 - P. 495.
 11. Бармин М.И. Новые amino-1,2,4-триазоли и тетразоли алканы / М.И. Бармин, В.В. Мельников. – Санкт-Петербург, 2002. – 239 с.
 12. Sheldrick G.M. Acta crystallogr. - 2008. - Sect. A. - P. 112-122.

Резюме

Георгієвський Г.В., Мазур І.А.

Обоснование направления синтеза и доказательство химического строения 1-(β -фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію броміда

Обосновано направление синтеза, доказано химическое строение новой лекарственной субстанции - 1-(β -фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію броміда. Направление реакции ее синтеза доказано по данным расчетов энергетических и геометрических характеристик исходных веществ и возможных переходных состояний молекулы. Строение синтезированной субстанции доказано с применением комплекса физико-химических методов – УФ-, ИК- и ЯМР-спектроскопии, ВЭЖХ, ТСХ, хромато-масс-спектроскопии, потенциометрии и рентген-дифракционного метода.

Ключевые слова: синтез, химическое строение, 1-(β -фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію бромід, физико-химические методы.

Summary

Georgievsky G.V., Mazur I.A.

Rationale of the synthesis direction and bringing of the chemical structure of 1-(β -phenylethyl)-4-amino-1,2,4-thiazolium bromide

A direction of synthesis has been grounded; the chemical structure of the new drug substance 1-(β -phenylethyl)-4-amino-1,2,4-thiazolium bromide has been proved. Direction of synthesis reaction has been bringing in accordance with calculations of the energy and geometric characteristics of the reactants and possible transition states of the molecule. The structure of the synthesized substance has been proved with the complex physical and chemical methods (UV-, IR- and NMR-spectroscopy, HPLC, TLC, chromato-mass-spectroscopy, potentiometry and X-ray diffraction method).

Key words: synthesis, chemical structure, 1-(β -phenylethyl)-4-amino-1,2,4-thiazolium bromide, physical-chemical methods.

Георгієвський Геннадій Вікторович. К.фарм.н. Ст. наук. співр. Керівник наукового напрямку «Екстемпоральні лікарські засоби» відділу ДФУ Державного підприємства «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів».

Мазур Іван Антонович. Д.фарм.н. Професор. Професор кафедри фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету.

Готові лікарські засоби

УДК 615.457.07

Зинченко О.А., Андрюкова Л.М., Фетісова О.Г., Коваленко С.М.
Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»
Національний фармацевтичний університет

Медико-біологічні показники очних крапель: забезпечення осмолярності при фармацевтичній розробці препаратів

На прикладі очних крапель із діючими речовинами різної хімічної природи та різної фармако-терапевтичної дії показано підходи до забезпечення оптимальних значень осмолярності офтальмологічних розчинів з урахуванням їх терапевтичного призначення та межі комфортних для ока при застосуванні значень осмолярності. Із використанням теоретичного розрахунку осмолярності й експериментального вимірювання осмолярності очних крапель проведено оцінку вкладу діючих і допоміжних речовин в осмолярність очних крапель з урахуванням їх фізико-хімічних властивостей. Показано, що основний вклад в осмолярність препарату вносять буферні компоненти. Експериментально отримані величини осмолярності досліджуваних очних крапель підтверджують правильність теоретичних розрахунків та застосованих підходів.

Ключові слова: лікарська форма, очні краплі, осмолярність, фармацевтична розробка, показник якості.

Особливості фармакокінетики офтальмологічних препаратів, обумовлені специфікою будови ока та механізмами всмоктування та розподілу діючої речовини, потребують забезпечення цілого ряду характеристик очних крапель, дотримання яких дозволить створити якісний препарат. Дослідження зі створення лікарської форми (ЛФ) мають проводитися при фармацевтичній розробці (ФР) препарату, що є етапом формування якості лікарських засобів.

Така ЛФ, як очні краплі, має відповідати як регламентованим показникам якості, наведеним у ДФУ та інших фармакопеях світу в загальних статтях на ЛФ так і медико-біологічним вимогам для здійснення ефективного та безпечно-го лікування.

Серед медико-біологічних показників при розробці очних крапель особливу увагу приділяють осмолярності, значення якої відповідає за комфортність препарату у застосуванні. Осмолярність і осмолярність - показники, що дозволяють оцінити сумарний вклад різних розчинених речовин в осмотичний тиск розчину. Обидва показники аналогічні по суті та відрізняються різним способом вираження концентрації розчинів (молярній і молярній, відповідно). Взаємозв'язок понять осмолярність, осмолярність, ізотонічність та осмотичний тиск наведено в [1].

Око є одним із сприйнятливих органів чуття, а очні краплі — одна з тих небагаточисленних

ЛФ при застосування якої поряд із терапевтичним ефектом практично відразу виявляється подразнювальна дія [2, 3]. Вже на незначне подразнення око реагує підвищенням слезовиділенням, через що, з одного боку, гальмується зорова здатність, з іншого боку - передчасно знижується концентрація діючої речовини, оскільки введений розчин вимивається, і, відповідно, зменшується біодоступність діючої речовини.

Відповідність осмолярності очних крапель осмолярності слізної рідини є бажаною при лікуванні більшості очних захворювань. Проте для більшої ефективності і кращої переносимості лікарського засобу (ЛЗ) величина осмолярності деяких препаратів, залежно від їх терапевтичного призначення, може відрізнятись від нормальних значень осмолярності слізної рідини (307 мосмоль/л) [4]. Згідно з [5, 6], прийнятна для ока межа величин осмолярності становить (220-680) мосмоль/л, що відповідає концентраціям натрію хлориду (0.6-2.0) %. У ряді робіт [7, 8.] відмічено, що деякі очні краплі можуть бути навмисно гіпертонічними для посилення абсорбції та забезпечення достатньої для швидкої й ефективної дії концентрації активних компонентів. При використанні малої кількості таких розчинів відбувається швидке розбавлення краплі слізною рідиною, а відчуття дискомфорту, викликане гіпертонічністю, тимчасове. В останнє десятиліття у зв'язку з розвитком напрямку