

Международный научно-практический журнал для фармацевтов и врачей

# РЕЦЕПТ

www.recipe.recipe.by

2018, том 21, № 6

## Беларусь

**Журнал зарегистрирован**  
в Министерстве информации  
Республики Беларусь  
Регистрационное свидетельство № 1220

**Учредители:**  
УП «Профессиональные издания»,  
ООО «Искамед», ЗАО «Унифарм»

**Адрес редакции:**  
220049, Минск, ул. Кнорина, 17.  
Тел.: +375 (17) 322 16 78,  
e-mail: recipe@recipe.by

**Директор** Евтушенко Л.А.  
**Заместитель главного редактора** Алексеева О.А.  
**Руководитель службы рекламы  
и маркетинга** Коваль М.А.  
**Технический редактор** Нужин Д.В.

## Украина

**Журнал зарегистрирован**  
в Государственной регистрационной  
службе Украины  
Регистрационное свидетельство КВ № 18183-6983Р

**Учредитель:**  
УП «Профессиональные издания»

**Офис в Украине:**  
ООО «Профессиональные издания. Украина»  
04116, Киев, ул. Старокиевская, 10-г, сектор «В»,  
офис 201  
тел.: +38 (044) 33 88 704, +38 (094) 910 17 04  
e-mail: pi\_info@ukr.net

## Подписка

в каталоге РУП «Белпочта» (Беларусь)  
индивидуальный индекс 74929,  
ведомственный индекс 749292

В электронных каталогах «Газеты и журналы»  
на сайтах агентств:

**74929 – единый индекс в электронных каталогах**  
Российской Федерации: ООО «Информнаука»,  
ЗАО «МК-Периодика», ООО «Прессинформ»;  
Украина: ГП «Пресса»;  
Молдова: ГП «Пошта Молдовей»;  
Литва: АО «Летувос паштас»;  
Германия: Kuschnerov EASTUROBOOKS;  
Латвия: ООО «Подписное агентство PKS»;  
Болгария: INDEX

В Украине подписка оформляется через офис  
ООО «Профессиональные издания. Украина»

Электронная версия журнала доступна  
на сайте [recipe.recipe.by](http://recipe.recipe.by), в Научной электронной  
библиотеке [elibrary.ru](http://elibrary.ru), в базе данных East View,  
в электронной библиотечной системе IPRbooks

По вопросам приобретения журнала обращайтесь  
в редакцию в Минске  
и офис издательства в Киеве

Журнал выходит 1 раз в 2 месяца.  
Цена свободная

Подписано в печать: 26.11.2018.  
Тираж 1500 экз.  
Заказ №

Формат 70x100<sup>1/16</sup>. Печать офсетная

## Отпечатано

Производственное дочернее унитарное предприятие  
«Типография Федерации профсоюзов Беларуси».  
Свидетельство о государственной регистрации  
издателя, изготовителя, распространителя печатных  
изданий №2/18 от 26.11.2013.  
пл. Свободы, 23-103, г. Минск.  
ЛП №02330/54 от 12.08.2013.

© «Рецепт»

Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов издания возможно только с письменного  
разрешения редакции с обязательной ссылкой на источник.

© УП «Профессиональные издания», 2018

© Оформление и дизайн УП «Профессиональные издания», 2018

## Беларусь

## Украина

**Главный редактор** Годовальников Г.В.,  
к.ф.н.

**Редакционная коллегия:**

Алексеев Н.А., к.ф.н.,  
Воронов Г.Г., к.м.н., доц.,  
Гавриленко Л.Н., к.м.н., доц.,  
Гурина Н.С., д.б.н., проф.,  
Доста Н.И., к.м.н., доц.,  
Мушкина О.В., к.ф.н., доц.,  
Покачайло Л.И., к.ф.н.,  
Сосонкина В.Ф.,  
Повелица Э.А., к. м. н.,  
Шеряков А.А., к.ф.н.

**Редакционный совет:**

Богуш Л.С., к.м.н.,  
Бузук Г.Н., д.м.н., проф.,  
Валуевич В.В., к.м.н., доц.,  
Гореньков В.Ф., д.ф.н., проф.,  
Горгун Ю.В., д.м.н., проф.,  
Давидовская Е.И., к.м.н., доц.,  
Захаренко А.Г., к.м.н., доц.,  
Карпов И.А., д.м.н., проф.,  
Козловский В.И., д.б. н., доц.,  
Лукиянов А.М., д.м.н.,  
Макарина-Кибак Л.Э., к.м.н., доц.,  
Мрочек А.Г., академик НАН Беларуси, д.м.н., проф.,  
Руммо О.О., член-корр. НАН Беларуси, д.м.н., проф.,  
Хапалюк А.В., д.м.н., проф.,  
Хишова О.М., д.ф.н., проф.,  
Шепелькевич А.П., д.м.н., проф.

**Главный редактор** Давтян Л.Л., д.ф.н., проф.  
**Председатель редакционной коллегии** Гудзенко А.П.,  
д.ф.н., проф.

**Редакционная коллегия:**

Альрахава Х., д.ф.н., проф. (Йемен),  
Белоклицкая Г.Ф., д.м.н., проф.,  
Бокхуа З., д.ф.н., д.м.н., проф. (Грузия),  
Борис Е.Н., д.м.н., проф.,  
Войтенко Г.Н., д.м.н., проф.,  
Гладух Е.В., д.ф.н., проф.,  
Гладышев В.В., д.ф.н., проф.,  
Громовик Б.П., д.ф.н., проф.,  
Грошовый Т.А., д.ф.н., проф.,  
Дашевский А.Н., д.ф.н., доц. (Германия),  
Искра Н.И., д.м.н., проф.,  
Кечин И.Л., д.м.н., проф.,  
Корытнюк Р.С., д.ф.н., проф.,  
Мусоев С.М., д.ф.н., проф. (Таджикистан),  
Нартов П.В., д.м.н., проф.,  
Немченко А.С., д.ф.н., проф.,  
Новиков В.П., д.х.н., проф.,  
Петюнин А.Г., к.м.н., доц.,  
Пономаренко Н.С., д.ф.н., проф.,  
Попович В.П., д.ф.н., доц.,  
Романенко И.В., д.м.н., проф.,  
Тихонов А.И., д.ф.н., проф.,  
Трохимчук В.В., д.ф.н., проф.,  
Черных В.П., д.ф.н., д.х.н., академик НАН Украины,  
Шаламай А.С., к.х.н.,  
Шматенко А.П., д.ф.н., проф.,  
Ярных Т.Г., д.ф.н., проф.

### Рецензируемое издание

Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований.

Журнал включен в базу данных Ulrich's Periodicals Directory.

Научные статьи, опубликованные в журнале, для украинских соискателей ученых степеней на основании приказа МОНмолодьспорта Украины от 17.10.2012 № 1112 приравниваются к зарубежным публикациям.

Ответственность за точность приведенных фактов, цитат, собственных имен и прочих сведений, а также за разглашение закрытой информации несут авторы.

Редакция может публиковать статьи в порядке обсуждения, не разделяя точки зрения автора.

Ответственность за содержание рекламных материалов и публикаций с пометкой «На правах рекламы» несут рекламодатели.

**Оригинальные исследования**

Морфологические изменения коры головного мозга у крыс с экспериментальным сахарным диабетом при использовании антиоксидантных лекарственных средств  
*Темирова Е.А., Демидчук А.С., Чайковский Ю.Б., Хайтович Н.В.* ..... 769

Термогравиметрические исследования суппозиторий с клопидогрелем  
*Редькина Е.А., Гладышев В.В., Бурлака Б.С.* ..... 779

Лечение ревматоидного артрита, ассоциированного с инфекцией *Chlamydothila pneumoniae*  
*Сорока Н.Ф., Костюк С.А., Шаруба С.В.* ..... 786

Судебно-фармацевтическое изучение рисков при обращении психоактивных веществ в составе анорексигенных препаратов  
*Шаповалов В.В., Шаповалова В.А., Негрецкий С.Н., Радионова В.А., Зброжек С.И., Шаповалов В.В.* ..... 798

Профилактическое лечение хронической головной боли напряжения и хронической мигрени  
*Романенко Ю.И., Григорова И.А., Романенко И.В., Романенко В.И., Романенко И.Ю.* ..... 807

Статины в реальной клинической практике: необходимость оценки приверженности  
*Доценко Э.А., Шолкова М.В.* ..... 816

Эффективность лечения ревматоидного артрита базисными лекарственными средствами: результаты проспективного наблюдения в условиях реальной клинической практики  
*Волкова М.В., Кундер Е.В.* ..... 827

Исследование эффективности вагинальных суппозиторий с противовоспалительной и противомикробной активностью на модели экспериментального вагинита  
*Ниженковская И.В., Онищук Л.В., Савосько С.И.* ..... 834

Исследование количественного содержания полисахаридов в траве портулака огородного и портулака крупноцветкового  
*Киниченко А.А., Тржецинский С.Д.* ..... 843

**Обзоры и лекции**

Системный склероз: стандартные подходы и новые горизонты  
*Мартусевич Н.А., Маркуц Д.А.* ..... 848

Основные принципы лечения комплексного регионарного болевого синдрома  
*Апанасович В.Г., Полянская А.В., Хидченко С.В., Ягур В.Е., Достанко Н.Ю.* ..... 857

Лечение реактивного хламидиоиндуцированного артрита при беременности  
*Варонько И.А.* ..... 863

**Современная аптека**

Методологические подходы к управлению рисками для качества в аптечных учреждениях  
*Трохимчук В.В., Убогов С.Г., Загорий В.А.* ..... 872

**Применение лекарственных средств**

Эффективность применения холекальциферола для лечения гиповитаминоза D  
*Руденко Е.В.* ..... 883

Эффективность и безопасность глюкозамина сульфата при лечении остеоартрита: данные исследований, проведенных в рутинной клинической практике, и обзоров  
*Оливье Брюйер, Рой Д. Альтман, Жан-Ив Регинстер* ..... 893

**Практическая фармация**

Жидкие лекарственные формы (продолжение)..... 908

УДК 615.454.2:615.273].07:543.573

Редькина Е.А., Гладышев В.В., Бурлака Б.С.  
Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина

Redkina E., Gladyshev V., Burlaka B.  
Zaporozhye State Medical University, Zaporozhye, Ukraine

## Термогравиметрические исследования суппозиторий с клопидогрелем

Thermogravimetric investigations of suppository with clopidogrel

### Резюме

На протяжении последних лет ведущее место среди препаратов с механизмом тромбоцитарной антиагрегации занимает клопидогрель, который наряду с мощным поливалентным антиагрегантным эффектом на тромбоциты снижает уровень триглицеридов и оптимизирует другие показатели липидограммы.

Альтернативой пероральному использованию клопидогреля является ректальный путь его введения, позволяющий за счет повышения биодоступности лекарственного вещества снизить дозу активного фармацевтического ингредиента и минимизировать риски возникновения нежелательных побочных реакций со стороны организма пациента.

На кафедре технологии лекарств Запорожского государственного медицинского университета на основании комплексных физико-химических, микробиологических и биофармацевтических исследований разработан рациональный состав ректальной лекарственной формы клопидогреля – суппозиторий на гидрофильном носителе для предотвращения атеротромботических событий у пациентов с инфарктом миокарда, острым коронарным синдромом, ишемическим инсультом, окклюзионной болезнью периферических артерий.

Целью настоящей работы является изучение последствий термообработки суппозиторной массы с клопидогрелем в пределах температур, сопровождающих технологический процесс производства суппозиторий.

В качестве объектов термогравиметрических исследований использовали ректальные суппозитории с клопидогрелем 0,075 г (содержат 2% ПАВ), а также действующие (клопидогрель) и вспомогательные (твин-80, полиэтиленоксидная основа) вещества данной лекарственной формы.

Термогравиметрический анализ проводили на дериватографе «Shimadzu DTG-60» (Япония) с платино-платинородиевой термопарой при нагревании образцов в алюминиевых тиглях.

Выявлено, что разработанная ректальная лекарственная форма клопидогреля – суппозитории на гидрофильной полиэтиленоксидной основе с содержанием 2% твина-80 является механической смесью действующих и вспомогательных веществ, поскольку ее ингредиенты не взаимодействуют между собой.

Проведение изготовления суппозиторий с клопидогрелем при температурах, принятых в технологическом процессе суппозиторных масс (70–80°), не приводят к деструкции компонентов данной лекарственной формы.

**Ключевые слова:** клопидогрель, суппозитории, дериватограмма, термогравиметрические исследования, технологический процесс.

---

**Abstract**

---

During the last years clopidogrel has been ranked the leading place of the medications with antiplatelet mechanism and together with strong polyvalent antiaggregatory action on platelets decreases the level of triglycerides and optimizes other indexes of lipidogram.

Alternative to oral administration of clopidogrel is rectal route which thanks to increasing of medical substance bioavailability allows to decrease the dose of active ingredient and to minimize the risks of unwanted drug side effects in the organism.

On the department of technology of medications in Zaporozhye State Medical University as a result of complex physico-chemical, microbiological and biopharmaceutical investigations the rational composition of clopidogrel rectal dosage form – suppository on hydrophilic base for prevention of atherothrombosis for the patients with myocardial infarction, acute coronary syndrome, ischemic stroke, occlusive arterial disease – was developed.

The aim of present work is the study of thermal treatment effects of suppository mass with clopidogrel in the temperature range of technological process of suppository manufacturing.

As the objects for thermogravimetric investigations the rectal suppositories with clopidogrel 0,075 g (containing 2% surfactants) and also the active substance (clopidogrel) and excipients (twin-80, polyethyleneoxyde base) of this dosage form were used.

Thermogravimetric analysis was carried out on the derivatograph "Shimadzu DTG-60" (Japan) with the platinum and platinum-rhodium thermopair with samples heating in aluminium crucibles.

It was revealed that developed rectal dosage form of clopidogrel – suppository on hydrophilic polyethylene oxide base containing 2% of twin-80 is a mechanical mixture of active substances and excipients because its components do not interact with each other.

Manufacturing of suppositories with clopidogrel at the temperature range generally used in technological process for suppository mass (70–80°) does not lead to destruction of the components of this dosage form.

**Keywords:** clopidogrel, suppositories, derivatogramm, thermogravimetric investigations, technological process.

---

## ■ ВВЕДЕНИЕ

На протяжении последних лет ведущее место среди препаратов с механизмом тромбоцитарной антиагрегации занимает клопидогрель, который наряду с мощным поливалентным антиагрегантным эффектом на тромбоциты снижает уровень триглицеридов и оптимизирует другие показатели липидограммы [1].

На фармацевтическом рынке Украины клопидогрель представлен в форме таблеток, покрытых оболочкой, отечественного и импортного происхождения [2].

Альтернативой пероральному использованию клопидогреля является ректальный способ его введения, позволяющий за счет повышения биодоступности лекарственного вещества снизить дозу активного фармацевтического ингредиента и минимизировать риски возникновения нежелательных побочных реакций со стороны организма пациента [3].

На кафедре технологии лекарств Запорожского государственного медицинского университета на основании комплексных физико-химических, микробиологических и биофармацевтических исследований разработан рациональный состав ректальной лекарственной формы

клопидогреля – суппозиториев на гидрофильном носителе для предотвращения атеротромботических событий у пациентов с инфарктом миокарда, острым коронарным синдромом, ишемическим инсультом, окклюзионной болезнью периферических артерий [4, 5].

Одной из основных стадий создания новых лекарственных средств является разработка технологии их изготовления. Технологический процесс производства суппозиториев включает в себя достаточно длительную термообработку во время приготовления суппозиторной основы, введения в нее лекарственных веществ и гомогенизации суппозиторной массы. Это создает опасность химических и физических превращений действующих и вспомогательных веществ, входящих в состав суппозиториев, вплоть до их деструкции и изменения фармакологических и физико-химических свойств [6, 7].

Использование термогравиметрического анализа в фармацевтической технологии позволяет изучить возможность химического взаимодействия компонентов лекарственных форм в широком диапазоне температур [8, 9].

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение последствий термообработки суппозиторной массы с клопидогрелем в пределах температур, сопровождающих технологический процесс производства суппозиториев.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объектов термогравиметрических исследований использовали ректальные суппозитории с клопидогрелем 0,075 г (содержат 2% ПАВ), а также действующие (клопидогрель) и вспомогательные (твин-80, полиэтиленоксидная основа) вещества данной лекарственной формы.

Термогравиметрический анализ проводили на дериватографе «Shimadzu DTG-60» (Япония) с платино-платинородиевой термопарой при нагревании образцов в алюминиевых тиглях от 25 до 200°C. В качестве эталонной субстанции использовали  $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ . Скорость нагревания составляла 10°C в минуту. Масса образцов для исследований была 13,31–47,25 мг. Полученные данные дериватограф графически фиксировал в виде кривых T, DTA, TGA. Кривая T на диватограмме показывает изменение температуры, а кривая TGA – изменение массы образца в период исследования. Кривая DTA отражает дифференцирование тепловых эффектов, содержит информацию об эндотермических и экзотермических максимумах и используется для качественной оценки дериватограммы [10, 11].

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные термического анализа компонентов суппозиторной основы – полиэтиленоксидной основы, твина-80, а также субстанции клопидогреля – приведены на рис. 1–3 соответственно.

В соответствии с данными термогравиметрического анализа полиэтиленоксидной основы, представляющей собой смесь ПЭО 1500 и ПЭО 400 9:1, носитель является термолабильным с температурой плавления 43,5°C, на что указывают характерные тепловые эффекты.

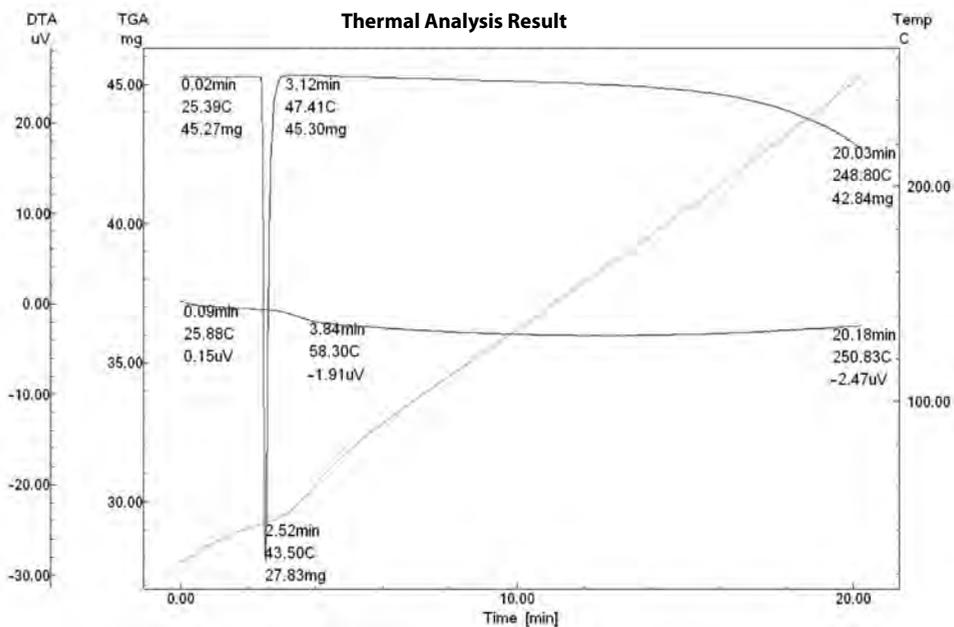


Рис. 1. Дериватограмма полиэтиленоксидной основы (смесь ПЭО 1500 и ПЭО 400 9:1)

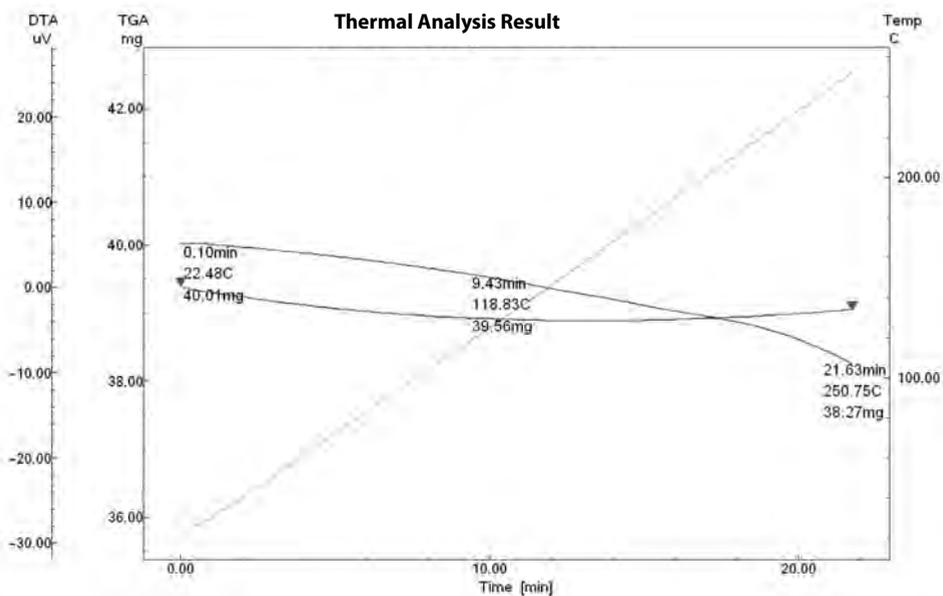


Рис. 2. Дериватограмма твина-80

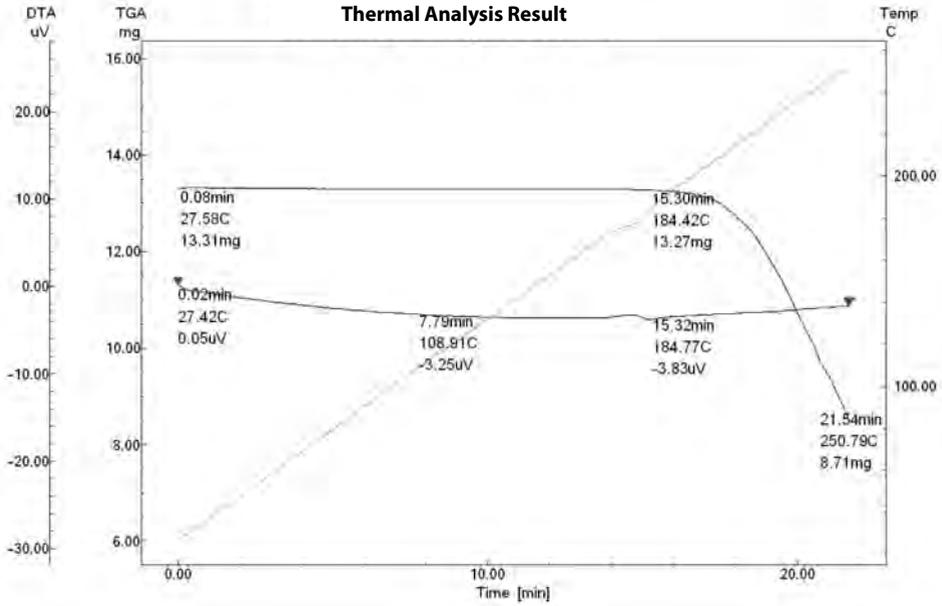


Рис. 3. Дериватограмма клопидогреля

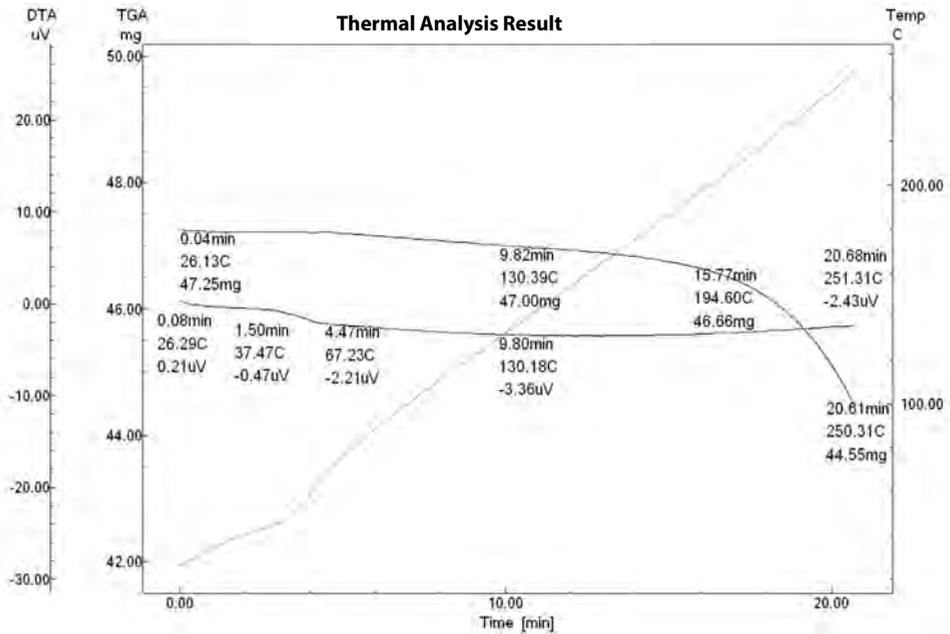


Рис. 4. Дериватограмма ректальных суппозиториев с клопидогрелем 0,075 г

Поверхностно-активное вещество твин-80 проявляет термостабильность в диапазоне температур от 30 до 100°C (потеря массы от начала эксперимента составляет всего 4,35%). Клопидогрель является относительно термостойким соединением в диапазоне температур от 27,58 до 184,42°C. После превышения данной температуры наблюдается значительная потеря массы образца (на 34,56%), что свидетельствует о деструкции вещества.

На рис. 4 представлена дериватограмма ректальных суппозитория с клопидогрелем 0,075 г.

В соответствии с полученными данными термогравиметрического анализа выявлено, что потеря массы исследуемого образца наблюдается поступательно. От 0,53% на пятой минуте эксперимента до 5,71% при температуре 250,31°C на двадцатой минуте. Характерные тепловые эффекты на второй минуте эксперимента свидетельствуют о процессе плавления лекарственной формы при температуре 37,47°C.

Наличие тепловых эффектов на дериватограмме ректальных суппозитория с клопидогрелем совпадает с тепловыми эффектами всех компонентов суппозиторной основы-носителя, что свидетельствует об отсутствии химического взаимодействия между биологически активным веществом аппликационной лекарственной формы и вспомогательными веществами.

## ■ ВЫВОДЫ

1. Выявлено, что разработанная ректальная лекарственная форма клопидогреля – суппозитории на гидрофильной полиэтиленоксидной основе с содержанием 2% твина-80 – является механической смесью действующих и вспомогательных веществ, поскольку ее ингредиенты не взаимодействуют между собой.
2. Проведение изготовления суппозитория с клопидогрелем при температурах, принятых в технологическом процессе суппозиторных масс (70–80°), не приводят к деструкции компонентов данной лекарственной формы.

---

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Yakusevich V., Yakusevich V., Pozdnyakova E. (2015) Rol' dezagregantov v lechenii stabil'noi stenokardii: ustoyavshiysya vzglyad i nereshennye problemi [The disaggregants role in stable angina treatment: established view and unsolved problems]. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*, no 7 (123), pp. 120–126.
2. Red'kina E., Tkachenko N., Gladishev V. (2016) Marketingovi doslidzhennya ukrains'kogo rinku antiagregantiv [The Ukrainian market research of antiplatelets]. *Farmatsevtichnii zhurnal*, no 3–4, pp. 12–15.
3. Orlova T. (2014) Sovremennye rektal'nie, vaginal'nie i uretral'nie lekarstvennye formy [Modern rectal, vaginal, and urethral dosage forms]. *Vestnik VGU. Seriya: Himiya. Biologiya. Farmatsiya*, no 1, pp.126–133.
4. Red'kina E., Gladishev V., Burlaka B., Puhals'ka I. (2018) Vivchennya vplivu dopomizhnikh rechovin na vivil'ennyya klopidogrelyu z rektal'nikh supozitoriiiv [The study of excipients influence on clopidogrel release from the rectal suppositories]. *Aktual'ni pitannya farmatsevtichnoi i medichnoi nauki ta praktiki*, vol. 11, no 1 (26), pp. 74–78.

5. Red'kina E., Gladishev V., Burlaka B., Kechin I. (2018) *Vivchennya vplivu kontsentratsii poverhnevo-aktivnih rechovin na vivil'nennya klopidogrelyu z rektal'nih supozitorii* [The study of surfactants concentration influence on clopidogrel release from the rectal suppositories]. *Aktual'ni pitannya farmatsevtichnoi i medichnoi nauki ta praktiki*, vol. 11, no 2 (27), pp. 185–189.
6. Tsagareishvili G., Golovkin V., Groshovii T. (1987) *Biofarmatsevticheskie, farmakokineticheskie i tehnologicheskie aspekti sozdaniya myagkih lekarstvennih form (rektal'nie preparati)* [Biopharmaceutical, pharmacokinetic and technological aspects of creating soft dosage forms (rectal preparations)]. Tbilisi: Metsniereba. (in Russian)
7. Golovkin V., Golovkin V., Tkachenko Yu. (2006) *Lekarstvennie sredstva dlya rektal'nogo primeneniya v pediatrii* [Medicines for the rectal use in pediatrics]. Zaporozh'e: Prosvita. (in Russian)
8. Haines P.J. (2012) *Thermal methods of analysis: principles, applications and problems*. London: Blackie Academic&Professional.
9. Sorensen O.T., Rouquerol J. *Sample controlled thermal analysis*. London: Springer-Science + Business Media Dordrecht.
10. Gritsenko V., Ruban O. (2016) *Termogravimetrichni doslidzhennya supozitorii* "Fitoprost". Proceedings of the *Farmatsevtichna nauka ta praktika: problemi, dosyagnennya, perspektivi rozvitku (Harkiv, Ukraina, 24–25 berez.)*, Harkiv: NFaU, p. 43.
11. Trunova T., Kruts'kih T., Kuhtenko O. (2014) *Termogravimetrichni doslidzhennya supozitorii* z MH-dibenzilamidom malonovoi kisloti (dibamkom) [Thermogravimetric investigations of suppositories with MN-dibenzylamide of malonic acid (dibamcom)]. *Farmatsevtichnii chasopis*, no 4, pp. 35–38.

---

Поступила/Received: 11.10.2018  
Контакты/Contacts: gladishev@gmail.com