

Зміст

У Державному підприємстві «Державний науковий центр лікарських засобів»

Діхтярьов С.І., Литвиненко В.І.
 Дослідження зі створення фітохімічних препаратів в ДП ДНЦЛЗ 7

*Казарінов М.О., Штейнгарт М.В., Пашнєва Р.О., Сліпченко Г.Д.,
 Гончаров М.І., Ведмеденко Ю.В., Кармазін В.О., Матвєєва Т.В.*
 Тверді лікарські форми: підсумки та перспективи розробок
 технологічних лабораторій ДП ДНЦЛЗ 18

Козлова Н.Г., Романова Я.Ю., Замараєва О.Є., Довга І.М.
 Стан і перспективи створення супозиторних лікарських форм
 у секторі супозиторних лікарських форм ДП ДНЦЛЗ 25

Алмакаєва Л.Г.
 Стан і перспективні напрямки створення препаратів
 для парентерального застосування в ДП ДНЦЛЗ 30

Маслова Н.Ф., Суховецька Л.Ф., Бомко Т.В.
 Пріоритетні напрямки лабораторії біохімічної фармакології ДП ДНЦЛЗ.
 Повідомлення 1. Фармакологічні аспекти розробки препаратів для корекції
 метаболічних процесів і препаратів нового покоління для лікування
 залізодефіцитної анемії й остеопорозу 38

Маслова Н.Ф., Носальська Т.М., Макарова О.Г.
 Пріоритетні напрямки лабораторії біохімічної фармакології ДП ДНЦЛЗ.
 Повідомлення 2. Доклінічне фармакологічне вивчення сучасних вітчизняних
 препаратів для лікування кислотозалежних захворювань 43

Маслова Н.Ф., Лукашов С.В.
 Пріоритетні напрямки лабораторії біохімічної фармакології ДП ДНЦЛЗ.
 Повідомлення 3. Фармакологічні аспекти створення оригінальних вітчизняних
 седативних засобів на основі рослинних компонентів і вітамінів 46

Півень О.П., Тихомірова О.В., Граніна Т.В., Котляр В.О., Левченко В.В.
 Основні наукові напрямки та результати діяльності лабораторії маркетингових
 і техніко-економічних досліджень ДП ДНЦЛЗ за 2000-2005 рр. 48

До запровадження Державної Фармакопеї України

Гризодуб О.І.
 Правові аспекти практичного застосування Державної Фармакопеї України 55

Георгієвський Г.В., Тихоненко Т.М.
 Монографії на лікарські субстанції в Доповненні 1
 до Державної Фармакопеї України 1-го видання 60

Югіна І.І., Коваленко А.І., Піотровська А.Г.
 Вимоги до матеріалів і контейнерів відповідно до Доповнення 1
 до Державної Фармакопеї України 66

Леонтєв Д.А.
 Валідація аналітичних методик і випробувань та система фармакопейних
 стандартних зразків у Доповненні 1 до Державної Фармакопеї України 73

Гризодуб А.І., Леонтєв Д.А., Доценко Т.М., Загорій В.А.
 Стандартизована процедура валідації методик контролю вмісту домішок
 у готових лікарських засобах методом рідинної хроматографії 78

- Заст. головного редактора д.фарм.н., професор Спиридонов В.М.
- Рецензенти: к.фарм.н. Алмакаєва Л.Г.; д.фарм.н., професор, чл.-кор. НАНУ Георгієвський В.П.; д.х.н., професор Гризодуб О.І.; к.т.н. Губіна Т.М.; к.фарм.н. Деркач А.І.; д.фарм.н., професор Діхтярьов С.І.; д.фарм.н., професор Казарінов М.О.; к.фарм.н. Котов А.Г.; к.б.н. Лібіна В.В.; д.х.н., професор Литвиненко В.І.; д.б.н., професор Маслова Н.Ф.; к.фарм.н. Новік І.І.; к.х.н. Рибаченко А.І.; д.фарм.н., професор Спиридонов В.М.; к.мед.н. Чайка Л.О.
- Випуск підготували: Саматов Р.С., Тихоненко Т.М., Тихоненко Н.І.
- Рекомендовано до друку Вченою радою ДП «Державний науковий центр лікарських засобів», протокол № 5 від 03.06.2005 р.
- Підписано до друку 02.08.2005 р. Тираж 600 прим.

Меркулова Ю.В.

Контроль бактеріальних ендотоксинів відповідно до вимог Доповнення 1 до Державної Фармакопеї України 95

До видання Доповнення 2 до Державної Фармакопеї України

Монографії Державної Фармакопеї України на готові лікарські засоби 100

Проект монографії «Борної кислоти розчин спиртовий^N» 101

Проект монографії «Йоду розчин спиртовий^N» 101

Проект монографії «Саліцилової кислоти розчин спиртовий^N» 102

Проект монографії «Спирт камфорний^N» 103

Терно І.С., Тихонов О.І., Гризодуб О.І., Ярних Т.Г., Георгієвський В.П.

Державна Фармакопея України в системі контролю якості екстемпоральних лікарських засобів 104

Гризодуб О.І., Товмасьєв Є.К.

Про проект загальної статті Державної Фармакопеї України «2.9.40. Однорідність дозованих одиниць» 115

Проект загальної статті «2.9.40. Однорідність дозованих одиниць» 124

Котов А.Г., Котова Е.Е., Тихоненко Т.М., Воловик В.Г.

Питання введення в Державну Фармакопею України монографії «Нагідок квітки» 128

Дашутіна С.А., Котов А.Г., Георгієвський В.П.

До питання про стандартизацію трави *Chelidonium majus* L. 134

Проблеми. Пошук. Рішення.

Андрюкова Л.М., Піотровська А.Г., Крупа Н.О., Матвієнко Т.М., Югіна І.І.

Питання контролю очних крапель за показником «Механічні вклучення»: стан і проблеми 140

Фітохімічні дослідження

Попова Н.В., Литвиненко В.І., Павлова І.О., Слатьєва Є.А.

С-глікозиди галової кислоти у рослинах роду бадан 145

Кошовий О.М., Комісаренко А.М., Ковальова А.М., Малоштан Л.М., Мугрик І.М.

Дослідження фенольних сполук листя евкаліпта 151

Аналіз

Левітін Є.Я., Онопрієнко Т.О., Коваль А.А., Цихановська І.В.

Фізико-хімічні дослідження синтетичних феритів 161

Синтез

Шевцов Г.М.

Синтез 2-[4-(1,1-диметилетил)-2,6-диметилбензил]-4,5-дигідро-1Н-імідазолу 169

Будова та властивості

Дроздова О.О., Георгіянци В.А., Архіпова Н.В.

Залежність діуретичної активності від хімічної будови похідних 7-заміщених-8-ацилгідразино-3-метилксантину 173

Готові лікарські засоби

Блажесвський М.Є., Бондаренко Н.Ю.

Кількісне визначення флавоноїдів в лікарських засобах методом хемілюмінесценції 177

Фармакологічні дослідження

Лібіна В.В., Орлова І.М., Іванов Л.В., Харченко О.В.

Експериментальне порівняльне дослідження біодоступності магнійвмісних препаратів Магвіт В₆ і Магне-В₆ 182

Організація діяльності фармацевтичних підприємств

Загорій В.А., Носенко О.А., Хименко С.В., Дьякова Л.Ю.

Концептуальні основи ефективної трудової діяльності персоналу на підприємствах фармацевтичної галузі 187

У Державному підприємстві «Науково-експертний фармакопейний центр»

Круглий стіл, присвячений проблемам введення в Державну Фармакопею України загальних статей і монографій на лікарську рослинну сировину 191

Содержание

В Государственном предприятии «Государственный научный центр лекарственных средств»*Дихтярев С.И., Литвиненко В.И.*

Исследования по созданию фитохимических препаратов в ГП ГНЦЛС 7

*Казаринов Н.А., Штейнгарт М.В., Пашнева Р.А., Слипченко Г.Д.,**Гончаров Н.И., Вегмеденко Ю.В., Кармазин В.А., Матвеева Т.В.*

Твердые лекарственные формы: итоги и перспективы разработок технологических лабораторий ГП ГНЦЛС 18

Козлова Н.Г., Романова Я.Ю., Замараева Е.Е., Долгая И.Н.

Состояние и перспективы создания суппозиторных лекарственных форм в секторе суппозиторных лекарственных форм ГП ГНЦЛС 25

Алмакаева Л.Г.

Состояние и перспективные направления создания препаратов для парентерального применения в ГП ГНЦЛС 30

Маслова Н.Ф., Суховецкая Л.Ф., Бомко Т.В.

Приоритетные направления лаборатории биохимической фармакологии ГП ГНЦЛС.

Сообщение 1. Фармакологические аспекты разработки препаратов для коррекции метаболических процессов и препаратов нового поколения для лечения железодефицитной анемии и остеопороза 38

Маслова Н.Ф., Носальская Т.Н., Макарова Е.Г.

Приоритетные направления лаборатории биохимической фармакологии ГП ГНЦЛС.

Сообщение 2. Доклиническое фармакологическое изучение современных отечественных препаратов для лечения кислотозависимых заболеваний 43

Маслова Н.Ф., Лукашев С.В.

Приоритетные направления лаборатории биохимической фармакологии ГП ГНЦЛС.

Сообщение 3. Фармакологические аспекты создания оригинальных отечественных седативных средств на основе растительных компонентов и витаминов 46

Пивень Е.П., Тихомирова Е.В., Гранина Т.В., Котляр В.А., Левченко В.В.

Основные научные направления и результаты деятельности лаборатории маркетинговых и технико-экономических исследований ГП ГНЦЛС 48

К введению в действие Государственной Фармакопеи Украины*Гризодуб А.И.*

Правовые аспекты практического применения Государственной Фармакопеи Украины 55

Георгиевский Г.В., Тихоненко Т.М.

Монографии на лекарственные субстанции в Дополнении 1 к Государственной Фармакопее Украины 60

Югина И.И., Коваленко А.И., Пиотровская А.Г.

Требования к материалам и контейнерам в соответствии с Дополнением 1 к Государственной Фармакопее Украины 66

Леонтьев Д.А.

Валидация аналитических методик и испытаний и система фармакопейных стандартных образцов в Дополнении 1 к Государственной Фармакопее Украины 73

Гризодуб А.И., Леонтьев Д.А., Доценко Т.Н., Загорий В.А.

Стандартизованная процедура валидации методик контроля содержания примесей в готовых лекарственных средствах методом жидкостной хроматографии 78

Меркулова Ю.В.

Контроль бактериальных эндотоксинов в соответствии с требованиями Дополнения 1 к Государственной Фармакопее Украины 95

К изданию Дополнения 2 к Государственной Фармакопее Украины

Монографии Государственной Фармакопеи Украины на готовые лекарственные средства 100

Проект монографии «Борной кислоты раствор спиртовой^N» 101

Проект монографии «Йода раствор спиртовой ^N »	101
Проект монографии «Салициловой кислоты раствор спиртовой ^N »	102
Проект монографии «Спирт камфорный ^N »	103
<i>Терно И.С., Тихонов А.И., Гризодуб А.И., Ярных Т.Г., Георгиевский В.П.</i>	
Государственная Фармакопея Украины в системе контроля качества экстемпоральных лекарственных средств	104
<i>Гризодуб А.И., Товмасын Е.К.</i>	
О проекте общей статьи Государственной Фармакопеи Украины «2.9.40. Однородность дозированных единиц»	115
Проект общей статьи «2.9.40. Однородность дозированных единиц»	124
<i>Котов А.Г., Котова Э.Э., Тихоненко Т.М., Воловик В.Г.</i>	
Вопросы введения в Государственную Фармакопею Украины монографии «Ноготков цветки»	128
<i>Дашутина С.Л., Котов А.Г., Георгиевский В.П.</i>	
К вопросу о стандартизации травы <i>Chelidonium majus</i> L.	134
<u>Проблемы. Поиск. Решения.</u>	
<i>Андрюкова Л.Н., Пиотровская А.Г., Крупа Н.А., Матвиенко Т.Н., Юдина И.И.</i>	
Вопросы контроля глазных капель по показателю «Механические включения»: состояние и перспективы	140
<u>Фитохимические исследования</u>	
<i>Попова Н.В., Литвиненко В.И., Павлова И.А., Слатья Е.А.</i>	
С-гликозиды галловой кислоты в растениях рода бадан	145
<i>Кошевой О.Н., Комиссаренко А.Н., Ковалева А.М., Малоштан Л.Н., Мугрик И.М.</i>	
Исследование фенольных соединений листьев эвкалипта	151
<u>Анализ</u>	
<i>Левитин Е.Я., Оноприенко Т.А., Коваль А.А., Цихановская И.В.</i>	
Физико-химическое исследование синтетических ферритов	161
<u>Синтез</u>	
<i>Шевцов Г.Н.</i>	
Синтез 2-[4-(1,1-диметилэтил)-2,6-диметилбензил]-4,5-дигидро-1H-имидазола	169
<u>Строение и свойства</u>	
<i>Дроздова Е.А., Георгиянц В.А., Архипова Н.В.</i>	
Зависимость диуретической активности от химического строения производных 7-замещенных-8-ацилгидразино-3-метилксантина	173
<u>Готовые лекарственные средства</u>	
<i>Блажеевский Н.Е., Бондаренко Н.Ю.</i>	
Количественное определение флавоноидов в лекарственных средствах методом хемилюминесценции	177
<u>Фармакологические исследования</u>	
<i>Либина В.В., Орлова И.Н., Иванов Л.В., Харченко О.В.</i>	
Экспериментальное сравнительное исследование биодоступности магнийсодержащих препаратов Магвит В ₆ и Магне-В ₆	182
<u>Организация деятельности фармацевтических предприятий</u>	
<i>Загорий В.А., Носенко А.А., Хименко С.В., Дьякова Л.Ю.</i>	
Концептуальные основы эффективной трудовой деятельности персонала на предприятиях фармацевтической отрасли	187
<u>В Государственном предприятии «Научно-экспертный фармакопейный центр»</u>	
Круглый стол, посвященный проблемам введения в Государственную Фармакопею Украины общих статей и монографий на лекарственное растительное сырье	191



Шановні колеги!

Фармацевтична галузь сьогодні — одна з найефективніших в економіці України. Перш за все — це передове виробництво, що за рівнем невинно наближається до європейських стандартів, і розвинута мережа сучасних аптечних закладів. Але найбільше надбання фармації — висококваліфіковані працівники, передові науковці, справжні подвижники, що своєю самовідданою працею служать найгуманнішій справі — охороні здоров'я людини.

Нам є чим пишатися, ми горді, що вітчизняні лікарські засоби є ефективними, безпечними, доступними, конкурентоспроможними.

Наша праця потрібна мільйонам наших співвітчизників, від неї залежить щастя кожної української родини. Тому особливий біль для нас — наші проблеми, вирішення яких відчує на собі кожний громадянин України. Це, насамперед, розвиток фундаментальної та прикладної фармацевтичної науки, що неможливий без фінансування з боку держави та інвестицій виробників; підтримка вітчизняної фармацевтичної освіти, яка є одним із наріжних каменів наших подальших досягнень; удосконалення законодавчої бази, спрямованої на підтримку вітчизняних фармвиробників та споживачів ліків.

Ці та багато інших питань буде розглянуто на VI Національному з'їзді фармацевтів України. Це довгоочікувана фармацевтичною громадськістю подія, свято для всієї родини фармацевтичних працівників.

Щиро бажаю успіхів та плідної роботи всім делегатам VI Національного з'їзду фармацевтів України. Український народ чекає від нас відвертого обговорення проблем, конструктивних рішень, що сприятимуть розвиткові фармацевтичної галузі, а значить піднесуть на вищій рівень справу охорони здоров'я в Україні.

Із повагою,

*директор ДП ДНЦЛЗ,
директор ДП НЕФЦ,
головний редактор журналу «ФАРМАКОМ»,
чл.-кор. НАН України*

A handwritten signature in black ink, consisting of stylized, flowing letters and a long horizontal stroke at the end.

Георгієвський В.П.

У Державному підприємстві «Державний науковий центр лікарських засобів»

УДК 615.322

Дихтярев С.И., Литвиненко В.И.

Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств»

Исследования по созданию фитохимических препаратов в ГП ГНЦЛС

Проведен анализ основных направлений работы по формированию концепции создания фитохимических препаратов в ГП ГНЦЛС за период 2000-2005 гг. и намечены перспективы разработки фитопрепаратов нового поколения.

Одним из основных направлений исследований ГП ГНЦЛС является создание фитохимических препаратов. Работа выполняется комплексно с участием фармакологов, аналитиков, технологов лекарственных форм и других специалистов.

У истоков фитохимических исследований находились наши предшественники и учителя Д.Г. Колесников, А.П. Прокопенко, В.Т. Чернобай, Н.П. Максютин, И.Г. Зоз, М.Я. Трош, З.В. Сова, Ф.А. Конев, М.А. Ангарская, Н.П. Дзюба, Ю.В. Шостенко, С.А. Носовицкая, Н.А. Измайлов и др. Это их трудом создана известная школа харьковских фитохимиков, аналитиков, фармакологов, технологов, с их участием - целый арсенал лекарственных препаратов [27, 28, 60].

Из создателей фитохимических препаратов следует отметить фитохимиков И.Ф. Макаревича, Н.Ф. Комиссаренко, В.С. Батюка, Т.П. Попову, И.П. Ковалева, фармакологов — М.А. Ангарскую, Я.И. Хаджая, Г.В. Оболенцеву, В.Е. Соколову, Е.А. Васильченко, технологов — Н.А. Казаринова, М.В. Штейнгардта, Е.Е. Борзунова, Н.А. Бугрим, Р.А. Пашневу, аналитиков — В.П. Георгиевского, А.И. Гризодуба, А.И. Рыбаченко.

Фитохимические лекарственные препараты на основе биологически активных соединений из растений занимали ведущие позиции в номенклатуре лекарственных средств бывшего Советского Союза [27, 65]. Это существенно отличало ассортимент лекарственных препаратов от подобного ведущих стран мира, где предпочтение отдавалось синтетическим препаратам [2, 4, 8, 11].

В последнее время ситуация меняется. В странах Европы и Северной Америки производство лекарственных средств на основе растений развивается с опережением по сравнению с другими препаратами. Фитохимические препараты в США уже достигли 50 % в общей номенклатуре (обычно они составляли около 30 %) [4, 8, 56].

В настоящее время в Украине зарегистрировано около 10 тыс. ЛС, в их числе фитопрепараты занимают около 10 %. Из них 48 % — импортные препараты, 52 % — отечественные. Следует отметить, что ассортимент фитохимической продукции украинских производителей не отличается разнообразием и доля отечественных фитопрепаратов может составлять 60-70 % за счет выпуска одноименной продукции, как правило спиртовых настоек и экстрактов [66].

В Украине имеются достаточные сырьевые ресурсы дикорастущих и культивируемых лекарственных растений, необходимый промышленный и научный потенциал для того, чтобы обеспечить дальнейшее развитие работ по созданию и производству фитохимических препаратов [30, 31].

Анализ номенклатуры фитопрепаратов, выпускаемой отечественной промышленностью, показал, что практически отсутствуют препараты для неврологии, психиатрии, нефрологии, урологии, гинекологии, дерматологии. В последние годы ГП ГНЦЛС в сотрудничестве с другими научными организациями Украины, России и стран СНГ работает над созданием новых оригинальных фитохимических препаратов (более 100 наименований), которые находятся на различных стадиях разработки и внедрения [9, 11, 13, 15, 16, 26, 35, 47, 75, 76, 77].

Основными направлениями создания оригинальных конкурентоспособных лекарственных средств мы считаем:

- введение в традиционную медицину новых лекарственных растений и их интродукция;
- создание новых фитопрепаратов на основе индивидуальных соединений, комбинаций природных и синтетических веществ, химической модификации природных веществ;
- использование новых классов природных веществ;

- создание новых малоотходных и экономичных фитохимических технологий, отвечающих международным требованиям;
- расширение области применения фитопрепаратов по фармакотерапевтическим группам (адаптогены, иммуномодуляторы, гемостимуляторы, противоопухолевые, ферментные и гормональные препараты);
- разработка современных методов стандартизации лекарственного растительного сырья и фитопрепаратов, создание нормативной базы.

В процессе изучения растений флоры Украины, а также стран ближнего и дальнего зарубежья выделены индивидуальные вещества, установлена их химическая структура, проведены исследования биологической активности и отобраны наиболее перспективные из них для создания лекарственных препаратов [5, 6, 11, 12, 24, 30, 31, 37, 40, 44, 45, 49-55, 63, 64, 71, 79, 80].

Из выделенных веществ наиболее эффективными оказались производные из групп классов карденолидов и буфодиенолидов, флавоноидов, оксикоричных кислот, кумаринов и фурукумаринов, хромонов и антрахинонов, производных терпеноидов (моно-, ди-, сескви-, три- и политерпеноиды), иридоидов, полиспиртов, полисахаридов, ферментов и их ингибиторов, лектинов, фитогормонов и др.

В результате исследований выявлены различные виды биологической активности: кардиотоническая, гепатопротекторная, желчегонная. Ряд производных природных соединений обнаружили противоаритмическое, коронарорасширяющее, спазмолитическое, противовоспалительное, радиопротекторное, противоязвенное, гипоазотемическое, антиаллергическое, венотонизирующее, противовирусное и другие виды действия [14-16, 22, 24, 35, 43, 46, 50, 55, 59, 78].

Получены важные результаты при направленной химической трансформации природных соединений, а также при создании комплексов с сапонинами, полисахаридами, синтетическими соединениями, благодаря чему созданы фитохимические препараты для кардиологии, гастроэнтерологии, нефрологии, пульмонологии, хирургии [16, 31, 42, 43, 50, 53, 54, 59, 62, 67, 68, 71, 80].

Разработана и определена концепция, научные основы которой были заложены еще в 60-е годы минувшего столетия в ХНИХФИ (ГП ГНЦЛС). Ее суть состоит в комплексной переработке растительного сырья с получением ряда биологически активных субстан-

ций, вспомогательных и других полезных продуктов, с интенсификацией процессов переработки, повышением выхода действующих веществ, современным технологическим и аппаратурным оформлением процессов и, в итоге, созданием экономически обоснованной, малоотходной и экологически безопасной технологии получения лекарственных средств, которые имеют стандартизованное содержание действующих соединений природного происхождения [14, 44, 46, 48, 49, 50].

Для развития этой концепции разрабатываются следующие теоретические положения:

1. Рациональный поиск биологически активных веществ, например флавоноидов разных классов, при хемосистематическом и хеморесурсоведческом исследовании: на уровне популяций отдельных видов (шлемник обыкновенный в объеме ареала бывшего Советского Союза), на уровне сортовых вариантов внутри культивируемых видов (перец стручковый - десятки сортов), на уровне видов отдельных ботанических родов (виды солодки - 13 видов), на уровне родов отдельных семейств и подсемейств (70 родов семейства губоцветные, 40 родов семейства гвоздичные и др.).

2. Разработана гипотеза биосинтеза флавоноидов и их биохимической классификации, которая используется в систематическом анализе распространения отдельных классов и моделей замещения в природных флавоноидах. В частности, анализ возможных путей биосинтетических преобразований показал, что естественная группа классов флавоноидов представлена тремя подгруппами: собственно флавоноиды или 1,3-дифенилпропаноиды, изофлавоноиды или 1,2-дифенилпропаноиды и неофлавоноиды или 1,1-дифенилпропаноиды.

В настоящее время описаны и частично подтверждены в эксперименте представители более 250 классов [49].

Представление о биохимических превращениях в рядах классов являются важным элементом тактики и стратегии по выявлению, выделению и установлению химической структуры природных соединений, а также прогноза биологической активности и взаимосвязи структуры и активности.

Важное направление приведенной концепции — использование БАВ природного происхождения, которые, проявляя тот или иной фармакологический эффект, в то же время повышают саногенез, то есть мобилизуют резервы организма, направленные на усиление

его защиты по отношению к разнообразным болезнетворным факторам [14].

Реализация этого направления осуществляется путем поиска и создания базовых носителей полифункционального фармакологического действия для разработки ЛС. Под базовыми носителями подразумеваются индивидуальные соединения, модифицированные молекулы природных БАВ с заданными свойствами, суммарные вещества, многокомпонентные смеси и нативные измельченные порошки растений. Это позволяет конструировать ЛС, воздействующие не только на органы-мишени, пораженные патологическим процессом, но и на другие органы и системы за счет выравнивания баланса обменных процессов и регулирования физиологических функций. При этом сбалансированность действия ЛС может быть усилена добавлением различных БАВ как природного, так и синтетического происхождения.

Соединения в природных комплексах, искусственных комбинациях, в индивидуальном состоянии, а также в виде полусинтетических производных используются для создания новых препаратов в форме капель, таблеток, гранул, инъекционных растворов.

В результате был создан ряд ЛС на основе природных БАВ для кардиологии, гастроэнтерологии, нефрологии, пульмонологии, педиатрии, хирургии и других областей медицины (Табл. 1). (Для сравнения приведены данные о разработках ВИЛАР (Россия) за этот же период (Табл. 2 и 3)).

В качестве примера остановимся на нескольких разработанных и внедренных ЛС.

На основе флаваноида байкалина из шлемника байкальского, аминокислот и алкалоидов были синтезированы 3 новых соединения, которые использованы в пяти препаратах: зилинат, раствор для инъекций; аспалинат, таблетки; байкамин, таблетки; гистинат, таблетки; байкафед, таблетки [14-16, 43, 50, 81, 82, 83].

Целью проведенного синтеза было сохранение или усиление основных фармакологических свойств флавоноидов, приобретение новых видов активности и расширение спектра терапевтического действия [1, 12, 16-26, 35, 61, 69, 73].

L-лизина байкалинат (зилинат) проявляет антирадикальную, лейкотриенингибирующую и спазмолитическую активности, оказывает детоксицирующее действие, стимулирует кроветворение.

Соединение эфедрина и байкалина в одной молекуле (байкафед) усилило антиаллергическое действие обоих веществ, повысило их бронхолитическую активность, позволило в 3 раза снизить токсичность и некоторые побочные эффекты эфедрина, проявляющиеся в виде тахифилаксии и резкого подъема артериального давления.

На основе L-лизина и эсцина создан высокоэффективный препарат в форме раствора для инъекций для лечения постоперационных и посттравматических отеков, в т.ч. отеков головного мозга [14, 15, 81, 82, 83].

Таким образом, сочетание флавоноидов и сапонинов привело к созданию ряда оригинальных ЛС.

Среди комбинированных препаратов необходимо также отметить кртал, который обладает такими фармакологическими свойствами

Таблица 1

Классификация лекарственных средств, созданных в ГП ГНЦЛС на основе природных биологически активных веществ

Классы природных соединений	Характер действия лекарственных средств			
	полифункциональные ЛС		селективные ЛС	
	ЛС на основе суммарных субстанций	комбинированные ЛС	ЛС на основе индивидуальных субстанций	ЛС на основе модифицированных субстанций
флавоноиды	13	11	4	4
каротиноиды	9	7	-	-
сердечные гликозиды	4	1	5	1
полисахариды	4	2	-	4
аминокислоты	3	4	-	2
алкалоиды	3	1	3	-
ферменты	4	3	-	-
фуорохромоны	3	-	1	-
<i>Всего</i>	<i>43</i>	<i>39</i>	<i>13</i>	<i>11</i>

Таблица 2

Характеристика фитохимических препаратов, внедренных ГП ГНЦЛС и ВИЛАР (Россия)

	Количество внедренных препаратов	
	ГП ГНЦЛС [43]	ВИЛАР [62]
растительное сырье и препараты на его основе		
исходное сырье в расфасовке	6	6
сборы	5	6
настойки	2	1
экстракты	10	6
соки	1	1
гранулы сырья в капсулах	3	-
комплексные препараты	25	14
фиточаи растворимые	6	-
масла	3	-
препараты на основе отдельных групп БАВ		
карденолиды	9	1
алкалоиды	15	9
кумарины, фурукумарины, хромоны и др.	5	3
каротиноиды	6	-
антрагликозиды	2	1
полисахариды	4	1
флавоноиды	18	6
сапонины	1	2
терпеноиды	3	-
аминокислоты и их производные	9	-
ферменты	7	-

ми: кардиотоническим, гипотензивным, спазмолитическим, седативным [16, 24, 25, 30, 31]. Механизмом реализации гипотензивного действия этого препарата является ингибирование активности ангиотензин-рениновой системы, что для фитопрепаратов является редким свойством.

Внедрение указанных выше препаратов в настоящее время успешно проводится в НПЦ «Борщаговский ХФЗ».

На основе ферментов из грибов разработан ряд ЛС для лечения различных заболеваний. К препаратам энзимкомпенсирующего действия относятся ораза, орнизим-Д, нигедаза и тритиказа.

Протеолитическая активность ферментов использована для обеспечения некролитического действия в мазях «Аспераза», «Офлотримол-П», применяемых для очищения и лечения гнойно-некротических ран.

Для реализации еще одного направления указанной концепции, которое состоит в совершенствовании и разработке новых технологических процессов производства фитохимических препаратов проведены исследования по установлению ряда зависимостей эффективности процесса экстрагирования от

технологических параметров растительного сырья. В процессах учитывается геометрия слоя, условия гидродинамики в слое при фильтрационной экстракции и в суспензионном режиме экстракции, природа экстрагента, извлекаемых отдельных веществ и их природных комплексов.

Это позволило теоретически обосновать, разработать и аппаратно оформить новые технологические процессы комбинированного измельчения, фильтрационной экстракции под вакуумом и давлением, суспензионной экстракции в непрерывном режиме и центробежном поле. Данные методы обеспечивают возможность механизации и автоматизации процессов переработки растительного сырья с повышением выхода целевых продуктов, сокращения времени их получения.

Фильтрационная экстракция с завершенным циклом позволила организовать переработку малых серий сырья с неритмичным поступлением в производство и быструю переналадку для переработки других видов сырья [48]. Оригинальность данных решений защищена патентами Украины и России [60].

Для иллюстрации наших работ по поиску, стандартизации и конструированию лекар-

Таблица 3

Фитохимические препараты различного фармакотерапевтического действия, разработанные ГП ГНЦАС (Украина) и ВИЛАР (Россия) с 2000 года

Фармакотерапевтическое действие ЛС	Количество препаратов	
	ГП ГНЦАС [43]	ВИЛАР [62]
дерматотропное	4	8
противоопухолевое	-	1
противовоспалительное, ранозаживляющее, бронхолитическое	4	13
гастро- и гепатопротекторное	14	10
слабительное	9	-
антацидное, противоязвенное, ветрогонное	9	-
антидиарейное	2	-
антидиабетическое	-	1
нейротропное	3	9
антихолинэстеразное	-	1
антисклеротическое	-	1
миотропное	-	1
фотосенсибилизирующее	3	1
урологическое	14	6
кардиотоническое	14	6
иммуностимулирующее	1	1
спазмолитическое	4	-
ЛС заместительной терапии, в т.ч. ферментные ЛС	5	-
минеральные добавки	1	-
тонизирующее	3	-
анаболическое	1	1
ЛС для повышения аппетита	1	-
ЛС, влияющие на ЖКТ и метаболические процессы	7	-
гипотензивное	5	-
мочегонное	1	-
ангиопротекторное	5	-
ЛС для лечения ран и язвенных поражений	11	-
антипсориатическое	1	-
миорелаксанты	3	-
психолептическое	7	-
противоастматическое	4	-

ственных форм фитопрепаратов приведены таблицы по внедренным и производимым ЛС ГП ГНЦАС и ВИЛАР (Россия) (Табл. 2, 3) [4, 8, 36, 42, 43, 58, 62, 70].

Еще одно направление реализации предложенной концепции состоит в разработке современных методов анализа лекарственного растительного сырья, фитохимических субстанций и их лекарственных форм, а также в создании нормативной базы.

На всех этапах создания фитохимических препаратов (от растительного сырья, субстанции, лекарственной формы до процессов производства) постоянным условием является аналитическое сопровождение.

Поэтому в ГП ГНЦАС значительное внимание уделяется разработке новых методов контроля фитохимических препаратов, создаваемых на основе различных классов природных соединений.

Одними из основных были разработки методики контроля препаратов на основе карденолидов и буфодиенолидов [9, 10, 38, 39], кумаринов и фурукумаринов [9, 10, 11], флавоноидов [7, 9, 10, 11, 82], сапонинов [9, 67], антрахинонов [10, 57], полисахаридов и др. [9, 10, 80].

Была создана аналитико-нормативная база, начиная с ТУ, ВФС, ФС, АНД и завершая участием сотрудииков ГП ГНЦАС в разработке

Таблица 4

Влияние флавоноидов на ферментные системы организма

Энзимные системы	Флавоноиды	Механизм действия
киназы, реверсивные транскриптазы	кверцетин, лютеолин, физетин, байкалеин, скутеллареин	ингибируют фосфорилирование и реверсивные транскриптазы в вирусах саркомы
орнитин декарбоксилаза (ODC)	кверцетин, апигенин	трансформация орнитина до поликатионного основания – путресцина, спермина и спермидина, регулирующих рост клеток
эпоксигидролаза	флавоны и 7,8-бензфлавоны	активация энзима для подавления канцерогенной активности бенз(а)-пирена
гистидин декарбоксилаза и DOPA-декарбоксилаза	катехины, флавоноидные гликозиды, флавоон-6-карбоновая кислота	ингибирование энзимов способствует уменьшению секреции кислоты в желудке
амилаза	кверцетин	ингибирует секрецию амилазы панкреатических клеток у крыс
липоксигеназы и циклооксигеназы (LO)	цирзилиол, лютеолин, байкалеин	ингибирование LO, катализирует гидролиз арахидоновой кислоты до лейкотриенов, которые появляются при воспалительных процессах, экземе, астме и др. заболеваниях
фосфолипазы C (PLC)	генистеин	генистеин блокирует активацию PLC и образование инозиттрифосфата и дитацилглицерина

Таблицы 5

Влияние ингибиторов ферментов на ферментные системы организма

Энзимные системы	Ингибиторы	Механизм действия
протеазы	ингибитор протеиназ	регулирующее влияние на секрецию панкреатических ферментов, регуляция чрезмерной активации ферментов гидролаз в организме
липазы	ингибитор липаз	ингибирует активность липолитических ферментов, включая фосфолипазу A ₂ , влияя на первичное звено в каскаде реакций, приводящих к воспалению, блокирует гидролиз триглицеридов в кишечнике, уменьшает всасывание свободных жирных кислот и моноглицеридов, ограничивает питание организма, способствуя снижению веса

Государственной Фармакопеи Украины (ГФУ) [33], Дополнения 1 к ГФУ 1-го издания [34] и подготовке к изданию Дополнения 2 к ГФУ 1-го издания, включающего общие статьи и монографии на лекарственное растительное сырье и препараты из него [29, 72].

Какие же новые подходы ГП ГНЦЛС предлагает к созданию фитопрепаратов будущего? Это прежде всего поиск БАВ и конструирование ЛС, определяющих направленное регулирование ферментных систем органов и организма в целом [32, 86].

Отдельные типы природных ингибиторов ферментов, их биологически активные молекулярные фрагменты и модифицированные синтетические аналоги привлекают большое внимание исследователей как перспективные источники для конструирования лекарственных диагностических препаратов нового поколения (Табл. 4, 5).

Применение ингибиторов для целей практической медицины основано на их высокой

биологической активности и проводится с учетом конкретного вида функциональной активности, проявляемой тем или иным видом ингибитора в биологической системе.

К настоящему времени, основываясь на результатах многочисленных исследований, можно выделить следующие функции ингибиторов в живом организме, представляющие практический интерес в плане поиска новых лекарственных средств.

1. Регуляция активности ферментов в клетке. Это одна из универсальных оперативных систем контроля, поскольку образование и разрушение комплекса *in vitro* происходит в условиях, отвечающих физиологическим, имеющим место в клетке. В частности, область рН, в которой проявляется оптимум активности ингибиторов, близка к внутриклеточным значениям рН. Эта система выгодна своей экономичностью: реагирующие компоненты после распада комплекса фермент-ингибитор

вновь приобретают свои исходные конформации.

2. Защита клетки от действия собственных гидролаз, т.е. предполагается, что локализованные на внутренней стороне клеточных мембран ингибиторы препятствуют обратному поступлению фермента из среды в клетку.

3. Участие ингибиторов в процессах дифференцировки. Известно, что биохимическая и метаболическая дифференцировка находит различные формы своего проявления. Одной из таких форм может быть активирование или угнетение находящихся в клетке ферментов (Табл. 5).

Реализация этого процесса может осуществляться через образование и распад комплексов фермент-ингибитор или инактивацией ингибитора.

Перечисленные здесь виды проявления функциональной активности ингибиторов далеко не исчерпаны. При дальнейших исследованиях веществ, способных замедлять активность гидролаз весьма вероятно обнаружение ранее не выявленных биологических функций при нормальных или патологических состояниях организма. Такие работы в ГП ГНЦАС проводятся с классическими фитоингибиторами протеаз, амилаз и липаз. В результате выделены и идентифицированы БАВ, созданы и стандартизованы лекформы. Большой интерес как перспективные субстанции представляют фитоингибиторы флаваноидной природы.

Остановимся на некоторых примерах.

Одним из условий поддержания необходимого для жизни тканевого гомеостаза является обеспечение контролируемого уровня ферментативных реакций за счет участия соответствующих ингибиторов.

Преобладание ферментативных процессов, в частности протеолиза, сверх допустимого уровня в условиях сниженной антиферментной активности может быть причиной тяжелых патологических процессов. К последним относятся панкреатиты, геморрагические, шоковые состояния, сепсис и др. Имеется утверждение, что ни одна из патологических реакций не осуществляется без участия протеолитических ферментов [32, 86].

Снижение уровня pH обеспечивает перевод неактивных протеаз в активное состояние в самой поджелудочной железе с последующим выходом их в сосудистое русло. В снижении pH участвуют фосфолипазы и липазы, разрушающие липидный слой клеточных мембран с образованием жирных кислот. Отсюда

первичная роль фосфолипаз и липаз в развитии воспаления, в частности, в поджелудочной железе, а также геморрагических состояний, вызванных присутствием активного панкреатического трипсина в системном кровотоке.

Таким образом, перспективным является использование ингибиторов фосфолипазы и липаз [32], а также ингибитора трипсина для лечения воспалений и нарушений в свертывающей системе крови [32].

В ГП ГНЦАС в течение ряда лет выполняется цикл работ, направленных на создание промышленных технологий получения субстанций ингибиторов из растительного сырья как основы для конструирования лекарственных и диагностических препаратов. Накопленные данные в этом научном направлении позволили перейти к разработке лекарственных средств на основе ингибиторов для последующего внедрения в практическую медицину [13, 15, 16].

В результате проведенных исследований в ГП ГНЦАС разработаны технологии получения следующих ингибиторов: инамил (ингибитор амилазы) - выделен из семян пшеницы; ингибитор трипсина (ингибитор протеиназ) - выделен из семян сои; ингибитор липазы - выделен из семян ярового рапса.

Проведенный нами поиск ингибиторов протеаз среди растений, культивируемых на территории Украины, показал значительное содержание антипротеаз в семенах некоторых растений семейства бобовых.

С учетом данного факта нами разработан способ получения белкового комплекса, обладающего антипротеазной активностью. Определены основные биохимические характеристики данной субстанции: аминокислотный состав, кинетические параметры реакции.

Исследование действия возрастающих количеств ингибитора на протеолитическую активность трипсина показало, что при образовании фермент-ингибиторного комплекса молекула ингибитора связывает две молекулы фермента, в связи с чем выделенный нами ингибитор обладал значительной антипротеазной «емкостью» при проведении доклинических испытаний *in vivo*.

Следующим примером является антиферментный препарат, выделенный из семян ярового рапса. Он представляет собой липофильный комплекс веществ, в котором ингибитор липазы является основным действующим веществом лекарственного средства, предлагаемого для лечения воспалительных процессов в организме человека.

В настоящее время в ГП ГНЦАС разработан ряд лекарственных препаратов, основной группой БАВ которых являются гликопротеины. До настоящего времени отсутствуют сведения об использовании растительных гликопротеинов в качестве исходных субстанций в лекарственных препаратах.

Гликопротеины представляют собой биополимеры с пептидными и полисахаридными цепями. Пептидная цепь гликопротеинов представлена лектинами - сложными белками, содержащими ионы металлов (кальция, марганца, в меньших количествах - цинка и магния), а полисахаридная - углеводным компонентом.

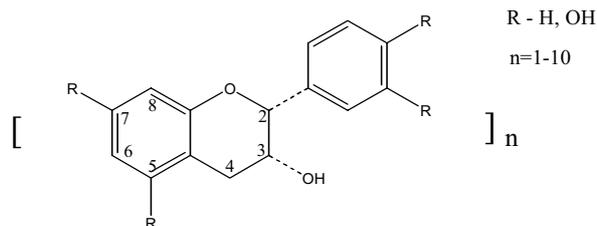
Одной из таких субстанций, относящейся к лектинам, является субстанция под условным названием фитоглют, выделенная из семян фасоли красной — *Phaseolus vulgaris* L., сорта Гайдарская. В качестве лекарственного средства предложена мазь «Фитоглют». Нами разработаны технология получения субстанции, лекарственной формы, применяемой для лечения ран и обладающей антимикробным и репаративным действием, фитоглута-стандарта, а также проекты АНД и НТД.

В современной нутриологии широко используются различные группы природных БАВ, в том числе флавоноиды как антиоксиданты. Их относят к «эссенциальным» факторам питания, наряду с витаминами, полиненасыщенными жирными кислотами, минеральными веществами и др. [74, 84].

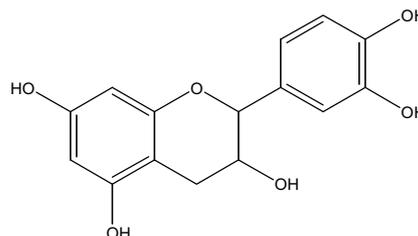
Олигомерные процианидины являются сильными антиоксидантами, ингибируют липоксигеназу и циклооксигеназу, проявляют кардиопротекторные и противораковые свойства, оказывают эффективное тонизирующее действие на кровеносные сосуды органов зрения и др. Процианидины содержатся во многих видах растительного сырья, в том числе в зеленом чае, цветках боярышника, зелени петрушки, различных ягодах, но основными источниками процианидинов являются косточки винограда и кора сосны [87, 88].

На основе олигомерных процианидинов виноградных косточек создан эффективный венотонизирующий препарат эндотелон.

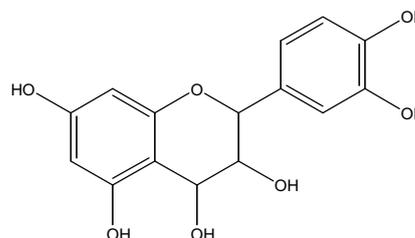
В общем виде олигомерные процианидины можно представить в виде конденсированных флавоноидных соединений, содержащих от 2 до 10 субъединиц вида, соединенных между собой 4-6 или 4-8 связями:



То есть, олигомерные процианидины — это конденсированные катехины и лейкоцианидины, преимущественно в виде ди-, три- и тетрамеров.



Катехин



Лейкоцианидин

В рамках исследований в ГП ГНЦАС проведена работа по выделению и очистке концентрата олигомерных процианидинов из косточек винограда. Проведена оценка нескольких видов растительного сырья на предмет содержания целевых веществ. Разработаны технологические методы по обогащению и концентрированию субстанции процианидинов, а также методы анализа полученной субстанции.

Применение комплекса процианидинов в опытах на стандартных резаных ранах печени у крыс уменьшало время кровотечения на 30 %, кровопотерю — на 48 %.

Полученные результаты свидетельствуют о перспективности дальнейших исследований [87, 88].

Наряду с упомянутыми направлениями в поиске новых биологически активных соединений необходимо отметить противовирусное и ВИЧ-ингибирующее действие фенольных соединений [84, 85], а также адаптогенные свойства фенилпропаноидов [36].

Значительное развитие в последние годы, например в России, получили исследования по созданию на основе природных соединений

биологически активных добавок (БАД) [41, 74]. В [74] рассмотрены перспективы использования биофлавоноидов в качестве пищевых добавок и лекарственных средств.

Специалистами ГП ГНЦЛС предложена Комплексная программа по разработке фитопрепаратов, включающая создание 154 препаратов в различных лекарственных формах по 22 фармакотерапевтическим группам. Она рассчитана на 10 лет и учитывает интересы разработчиков и производителей растительного сырья и фитопрепаратов в Украине.

По нашим предположениям, при успешной реализации программа может изменить концепцию фитопрепаратов будущего, номенклатуру препаратов на заводах, имеющих цехи по производству фитопрепаратов, и фармфабриках. Арсенал лекарственных средств может значительно пополниться за счет отечественных фитопрепаратов, изготовленных из отечественного растительного сырья.

Выводы

1. Рассмотрены вопросы создания фитохимических препаратов в ГП ГНЦЛС в аспекте всего комплекса работ по поиску, химическим исследованиям, технологии получения субстанции и лекарственных форм, контролю качества сырья, субстанций и готовых лекарственных средств.

2. Приведены концепция создания фитохимических препаратов, разработанная в ГП ГНЦЛС, и основные направления работ по ее реализации.

3. Намечены некоторые перспективы создания препаратов нового поколения на основе субстанций различных классов природных соединений и их полусинтетических производных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гемстимулирующие свойства байкалината лизина / Агафонов В.И., Дыгай А.М., Литвиненко В.И., Попова Т.П., Гольдберг Е.Д. // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 1996. - Т. 59, № 5. - С. 36-39.
2. Адекенов С.М. Фитохимическое исследование растительного сырья и перспективы внедрения в практику новых лекарственных средств // Перспективы развития производства биопрепаратов для медицины и сельского хозяйства. Часть 3. Проблемы технологии производства и исследования препаратов из растительного сырья для медицины и сельского хозяйства: Материалы междунар. науч.-практ. конф. — Степногорск, 1995. - С. 15.
3. Антонова А.С., Вечканова В.Д., Валь В.В. Перспективы выпуска новой продукции на ГУП «ПЭЗ ВИЛАР» в 2003-2005 гг. // Химия, технология, медицина: Тр. ВИЛАР. — М., 2003. - С. 30-34.
4. Багирова В.Л., Баладина И.А., Самылина И.А. О новых лекарственных средствах растительного происхождения // Фармация в XXI веке: Инновации и традиции: Тез. докл. междунар. науч. конф. - СПб, 1999. - С. 135-136.

5. Батюк В.С. Биологически активные природные производные 2-фенилбензо-γ-пирона, антрахинона, синтез аналогов и создание на их основе лекарственных препаратов: Автореф. дис. ... д.фарм.н. — Харьков, 1988. - 45 с.
6. Батюк В.С. Синтез производных бензо-γ-пирона на основе природных продуктов // Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. тр. - Т. 1. - Харьков: РИРЕГ, 1996. - С. 153-157.
7. Беликов В.В. Аналитические исследования природных фенольных соединений и разработка методов их количественного определения: Автореф. дис. ... д.фарм.н. — Харьков, 1990. - 36 с.
8. Эффективность разработки лекарственных средств из растительного сырья / Быков В.А., Колхир В.К., Вичканова С.А., Сокольская Т.А., Крутикова Н.М. // Химия, технология, медицина: Тр. ВИЛАР. - М., 2000. — С. 192-202.
9. Кемертелидзе Э.П., Георгиевский В.П. Физико-химические методы анализа некоторых биологически активных веществ растительного происхождения. - Тбилиси: Мецниереба, 1977. - 222 с.
10. Георгиевский В.П. Исследование физико-химических свойств флавоноидов, кумаринов и антрахинонов с целью разработки методов анализа некоторых фитохимических препаратов: Автореф. дис. ... д.фарм.н. — Харьков, 1980. - 45 с.
11. Георгиевский В.П., Комиссаренко Н.Ф., Дмитрук С.Е. Биологически активные вещества лекарственных растений. - Новосибирск: Наука, 1990. - 332 с.
12. Новые природные и полусинтетические биологически активные соединения ГНЦЛС / Георгиевский В.П., Макаревич И.Ф., Литвиненко В.И., Комиссаренко Н.Ф. - Харьков: Основа, 1995. - 470 с.
13. Фитохимия в Украине — итоги и перспективы / Георгиевский В.П., Дихтярев С.И., Губин Ю.И., Литвиненко В.И., Ветров П.П. // Фармаком. - 1999. - № 3/4. - С. 39-43.
14. Георгиевский В.П., Оболенцева Г.В. Концепция создания препаратов природного происхождения в Государственном научном центре лекарственных средств // Фармаком. - 1999. - № 3/4 - С. 27-38.
15. Фитомедицинская отрасль в Украине. Состояние и перспективы развития / Георгиевский В.П., Дихтярев С.И., Губин Ю.И., Литвиненко В.И., Ветров П.П. // Фитотерапия в Украине. - 2000. - № 1. - С. 3-6.
16. Георгиевский В.П. От химической субстанции через оптимальную лекарственную форму к эффективному и безопасному лекарственному препарату // Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. тр. — Т. 2. — Харьков: РИРЕГ, 2000. - С. 4-45.
17. Гладченко С.В., Бутенко И.Г., Оболенцева Г.В. Поиск ингибиторов липоксигеназного пути каскада арахидоновой кислоты среди веществ растительного и синтетического происхождения // Состояние и перспективы создания новых готовых лекарственных средств и фитохимических препаратов: Тез. докл. — Харьков, 1990. - С. 215.
18. К фармакологической характеристике байкалина и его синтетических производных / Гладченко С.В., Оболенцева Г.В., Бутенко И.Г., Дурнев А.Д., Кулакова А.В. // Реализация научных достижений в практической медицине: Тез. докл. науч. конф. — Харьков, 1991. — С. 218-219.
19. Влияние синтетических производных байкалина на продукцию липоксигеназных метаболитов / Гладченко С.В., Оболенцева Г.В., Бутенко И.Г., Кривобок В.И. // Экологическая патология и ее фармакокоррекция: Тез. докл. междунар. науч.-практ. конф. — Чита, 1991. - С. 121.
20. Гладченко С.В., Бутенко И.Г., Оболенцева Г.В. Детоксифицирующее действие байкалина у крыс при интоксикации кадмием // Школа акад. О.И. Черкеса: Идеи, развитие, перспективы: Тез. доп. конф. — Київ, 1994. - С. 144.

21. Гладченко С.В., Бутенко И.Г., Оболенцева Г.В. Вплив водорозчинної солі байкаліну на пневмотоксичну та прооксидантну дію хризотил-асбесту // Сучасні проблеми фармакології: Тез. доп. 1-го Нац. з'їзду фармакологів України. — Київ, 1995. - С. 37.
22. Гладченко С.В., Бутенко И.Г., Оболенцева Г.В. Изучение возможных механизмов противовоспалительного и антиаллергического действия флавоноидов шлемника байкальского // Народная и нетрадиционная медицина и пути ее развития: Тез. докл. 1-й конф. — Полтава, 1993. - С. 36-37.
23. Гладченко С.В. Фармакологические свойства производных (арил)-гетериламидов малоновой кислоты и 5,6,7-тригидроксифлавона — ингибиторов биосинтеза эйкозаноидов: Автореф. дис. ... д.мед.н. - М., 1993. - 48 с.
24. Шлемник байкальский: фитохимия и фармакологические свойства / Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Литвиненко В.И., Попова Т.П., Суслов Н.И. - Томск: Изд-во ТГУ, 1994. - 223 с.
25. Новые направления в фармакологии препаратов шлемника / Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Литвиненко В.И., Попова Т.П., Агафонов В.И. // Научные достижения проблемы производства лекарственных средств: Тез. докл. науч.-практ. конф. — Харьков, 1995. - С. 10-12.
26. Принципы создания лекарственных препаратов — стимуляторов кроветворения природного происхождения / Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Агафонов В.И., Аксипенко С.Г., Гольдберг В.Е., Жданов В.В., Литвиненко В.И., Любавина П.А., Митяш М.Г., Новицкий В.Е., Рыжаков В.М., Симанина Е.В., Хлусов И.А., Юшков Б.Г. // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 1995. - Т. 59, № 1. - С. 3-7.
27. Государственный реестр лекарственных средств. - М., 1998. - С. 152-183, 210-227, 650-655.
28. Диссертационные работы сотрудников ГНЦЛС // Фармаком. - 2000. - Спец. вып. 2. - С. 103-122.
29. Проблемы введения монографий на лекарственное растительное сырье в Государственную Фармакопею Украины / Гризодуб А.И., Георгиевский Г.В., Тихоненко Т.М., Георгиевский В.П. // Фармаком. - 2004. - № 4. - С. 3-17.
30. О состоянии научных исследований в области создания фитохимических препаратов в Украине / Дихтярев С.И., Ветров П.П., Комиссаренко Н.Ф., Литвиненко В.И., Макаревич И.Ф., Привалова Э.Г. // Актуальные проблемы создания новых лекарственных средств: Тез. докл. — СПб, 1996. - С. 87.
31. Дихтярев С.И. Научные исследования по созданию фитохимических препаратов в Государственном научном центре лекарственных средств // Фитотерапия в Украине. - 1998. - № 1. - С. 16-17.
32. Дихтярев С.И., Маслова Н.Ф. Ферменты и антиферменты // Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. тр. — Харьков: РИРЕГ, 2000. - Т. 2. - С. 201-248.
33. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. - Харків: РИРЕГ, 2001. - 556 с.
34. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: РИРЕГ, 2001. — Доповнення 1. - 2004. - 520 с.
35. Новые направления в фармакологии препаратов шлемника / Дыгай А.М., Гольдберг Е.Д., Литвиненко В.И., Попова Т.П., Агафонов В.И. // Научные достижения и проблемы производства лекарственных средств: Тез. докл. науч.-практ. конф. — Харьков, 1995. - С. 10-13.
36. Запесочная Г.Г., Куркин В.А., Авдеева Е.В. Фенилпропаноиды лекарственных растений: создание и стандартизация фитопрепаратов // Химия, технология, медицина: Тр. ВИЛАР. - М., 2000. — С. 150-158.
37. Зоз И.Г. Растительные ресурсы сердечных гликозидов: Автореф. дис. ... д.б.н. — Л., 1974. - 50 с.
38. Казаринов Н.А. Анализ и стандартизация ряда карбонилсодержащих соединений и препаратов на их основе (карденолиды, стероидные гормоны, γ -пироны, лактоны, сложные эфиры): Автореф. дис. ... д.фарм.н. — Харьков, 1989. — 44 с.
39. Ковалев И.П. Спектроскопическое исследование природных гликозидов и других соединений и создание на их основе лекарственных препаратов. — Автореф. дис. ... д.х.н. — Харьков, 1992. - 50 с.
40. Комиссаренко Н.Ф. Исследование биологически активных производных кислородсодержащих гетероциклических соединений: Автореф. дис. ... д.фарм.н. — Харьков, 1979. - 49 с.
41. Куркин В., Дубищев А. БАД: за и против. Применим ли основной постулат фармакотерапии «Noli nocere!» («Не навреди!») к пищевым добавкам // Фармацевтический вестник. - 2001. - № 7 (206). - С. 1-5.
42. Лекарственные средства. Каталог препаратов, разработанных в ГНЦЛС. — Харьков, 1995. - 265 с.
43. Лекарственные средства. Каталог препаратов, разработанных Государственным научным центром лекарственных средств. — Харьков, 2000. - 515 с.
44. Литвиненко В.И. Химия природных флавоноидов и создание препаратов при комплексной переработке растительного сырья: Дис. в форме науч. докл. ... д.х.н. — Харьков, 1990. - 78 с.
45. Литвиненко В.И., Попова Н.В. Природні аміди як біологічно активні речовини // Тези доп. 1-го Конгресу Світової федерації українських фармацевтичних товариств. — Львів, 1994. - С. 239-240.
46. Современные направления в поиске и создании фитохимических препаратов / Литвиненко В.И., Попова Т.П., Аммосов А.С., Дыгай А.М. // Достижения современной фармації та перспективи її розвитку у новому тисячолітті: Матеріали 5-го Нац. з'їзду фармацевтів України. — Харків, 1999. - С. 313-314.
47. Литвиненко В.И., Попова Н.В., Волькович О.О. Цмини: ботанична характеристика, хімічний склад, застосування // Фармаком. - 2001. - № 1. - С. 9-15.
48. Некоторые вопросы технологии получения биологически активных веществ из лекарственного растительного сырья / Литвиненко В.И., Попова Т.П., Аммосов А.С., Воловик В.Г. // Фармаком. - 2003. - № 4. - С. 27-32.
49. Литвиненко В.И. Успехи химии природных фенольных соединений // Фармаком. - 2004. - № 4. - С. 85-94.
50. Литвиненко В.И. Флавоноиды и лекарственные препараты на их основе // Фармація Казахстана. - 2004. - Спец. вып. - С. 16-19.
51. Макаревич И.Ф. Исследования в области сердечных гликозидов: Автореф. дис. ... д.х.н. — М., 1976. - 50 с.
52. Карденолиды и буфодиенолиды / Макаревич И.Ф., Кемертелидзе Э.П., Кисличенко С.Г. и др. - Тбилиси: Мецниереба, 1975. - 227 с.
53. Макаревич И.Ф., Кемертелидзе Э.П. Трансформированные сердечные гликозиды и агликоны и их биологическая активность. — Тбилиси, 1984. - 253 с.
54. Синтез биологически активных соединений на основе природных веществ Макаревич И.Ф., Губин Ю.И., Бухарина Е. В., Комиссаренко Н.Ф., Левашова И.Г., Котов А.Г. // Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. тр. - Т. 2. — Харьков: РИРЕГ, 2000. - С. 279-332.
55. Сердечные гликозиды / Малая Л.Т., Макаревич И.Ф., Ковченко Н.В., Горб Ю.Г. - Харьков: Основа, 1996. - 462 с.
56. Михайлов И.В. Современные препараты из лекарственных растений: Справочник. - М.: АСТ Астрель, 2003. - 319 с.
57. Музычкина Р.А. Природные антрахиноны. Биологические свойства и физико-химические характеристики / Под ред. Г.А. Толстикова. - М.: Фазис, 1998. - 864 с.

58. Настойки, экстракты, элексиры и их стандартизация / Под ред. В. Л. Багировой и В.А. Северцова. - СПб: СпецЛит., 2001. - 223 с.
59. Оболенцева Г.В. Фармакологическое изучение влияния некоторых природных и модифицированных полисахаридов на функции пищеварительной системы: Автореф. дис. ... д.мед.н. — Харьков, 1984. - 50 с.
60. Охранные документы на препараты ГНЦЛС // Фармаком. - 2000. - Спец. вып. 2. - С. 3-55.
61. Плющ С.І., Бездітко Н.В. Перспективи використання нового антигістамічного препарату «Аспалін» // Достижения сучасної фармації в медицину практику: Матеріали конф. — Харків, 1996. - С. 327.
62. Препараты ВИЛАР, разрешенные к медицинскому применению и промышленному выпуску // Химия, технология, медицина: Тр. ВИЛАР. - М., 2003. - С 243-244.
63. Прокопенко А.П. Химическое изучение растений семейства зонтичных и разработка способов получения из них лекарственных препаратов: Автореф. дис. ... д.фарм.н. — Тбилиси, 1974. - 48 с.
64. Прокопенко С.А. Исследование биологически активных веществ растений семейства яснотковых флоры Украины и создание на их основе лекарственных средств: Автореф. дис. ... д.фарм.н. — Харьков, 1988. - 50 с.
65. Регистр лекарственных средств России / Под ред. Ю.Ф. Крылова. - М.: Инфармхим, 1993. - 1006 с.
66. Регістр лікарських засобів України / Під ред. О.В. Стефанова. — Київ, 2000. - 792 с.
67. Природные комплексы флавоноидов и сапонинов. Сообщение 1. Некоторые аналитические аспекты создания препаратов на основе флавоноидов и сапонинов / Сампиев А.М., Литвиненко В.И., Попова Т.П., Аммосов А.С. // Фармаком. - 1998. - № 6. - С. 46-51.
68. Природные комплексы флавоноидов и сапонинов. Сообщение 2. Особенности извлечения из растительного сырья / Сампиев А.М., Литвиненко В.И., Попова Т.П., Аммосов А.С. // Фармаком. - 1999. - № 1. - С. 36-40.
69. Середина С.Б., Дурнев А.Д. Фармакологическая защита генома. - М., 1992. - 160 с.
70. Сокольская Т.А. Лекарственные средства на основе фенольных веществ растений // 6-й симпозиум по фенольным соединениям: Тез. докл. - М., 2004. - С. 129.
71. Спиридонов В.Н. Химическое изучение и получение растительных препаратов венотонизирующего и гепатотропного действия на основе полифенолов и некоторых других соединений: Автореф. дис. ... д.фарм.н. — Харьков, 1987. - 50 с.
72. К вопросу о введении в Государственную Фармакопею Украины общих статей на лекарственное растительное сырье и средства / Товмасын Е.К., Котов А.Г., Гризодуб А.И., Георгиевский В.П. // Фармаком. - 2004. - № 4. - С. 17-23.
73. Топчий И.И., Несен А.А. Эффективность действия препаратов «байкамин» и «леспеплан» при хронической почечной недостаточности // Современные проблемы клиники внутренних болезней: Сб. науч. тр. — Харьков, 1997. - С. 269-271.
74. Тюкавкина Н.А. Биофлавоноиды: химия, пища, лекарства, здоровье. - М.:ММА, 2002. - 56 с.
75. Фитостероиды / Под ред. В.В. Володина. - СПб: Наука, 2003. - 293 с.
76. Валериана в фитотерапии / Фурса Н.С., Зотов А.А., Дмитрук С.Е., Фурса С.Н. - Томск: Изд-во науч.-техн. л-ры, 1998. - 211 с.
77. Валерианотерапия нервно-психических болезней / Фурса Н.С., Е.А., Корниевская В.Г., Соленикова С.Н., Каграманян И.Н., Корниевский Ю.И. - Запорожье, 2000. - 287 с.
78. Хаджай Я.И. Фармакологическое исследование природных флавоноидов, фурурохромов и кумаринов: Автореф. дис. ... д.мед.н. — Харьков, 1969. - 24 с.
79. Чернобай В.Т. Исследования в области природных и синтетических карденолидов: Автореф. дис. ... д.фарм.н. — Л., 1973. - 39 с.
80. Биологически активные полисахариды растений / Чушенко В.Н., Дихтярев С.И., Литвиненко В.И., Карамова О.Е., Шабатура О.А., Хохленкова Н.В. // Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. тр. - Т. 2. - Харьков: РИРЕГ, 2000. - С. 265-278.
81. Соли аминокислот с синтетическими и природными биологически активными веществами — новый тип лекарственных средств / Шеин А.Т., Шостенко Ю.В., Ковалев И.П. и др. // Научные достижения и проблемы производства лекарственных средств: Тез. докл. науч.-практ. конф. — Харьков, 1995. - С. 146-148.
82. Шовковий А.В. Розробка методів аналізу біологічно активних сполук ряду похідних амінокислот для стандартизації лікарських засобів на їх основі: Автореф. дис. ... к.фарм.н. — Харків, 2000. - 20 с.
83. Створення лікарських препаратів на основі амінокислот / Шостенко Ю.В., Шеин А.Т., Чайка Л.О., Ковальов І.П. // Наукові основи створення лікарських препаратів: Матеріали наукової сесії відділення хімії НАН України, присвяч. 80-річчю НАН України. — Харків, 1998. - С. 303-306.
84. Antiviral activities of bioflavonoids / Lin Y.L., Flavin M.T., Schure R., Chen F.C., Sidwell R., Bernard D.L., Huffman J.H., Kern E.R. // Planta med. - 1999. - V. 65. - P. 124-125.
85. Middleton E. Biological properties of plant flavonoids: An Overview // Intern. J. Pharmacognosy. - 1996. - V. 34, No. 5. - P. 344-348.
86. Middleton E., Kandaswami C., Theoharides T.C. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: Implications for inflammation, heart disease and cancer // Pharmacol. Rev. - 2000. - V. 52, No. 4. - P. 673-751.
87. Grape seed proanthocyanidins induce pro-oxidant toxicity in cardiomyocytes / Shao Z., Vanden Hoek T.L., Xie Y., Wojcik K., Chan K.C., Li C.Q., Hamann K., Qin Y., Schumacker P.T., Becker L.B., Yuan C.S. // Cardiovasc. Toxicol. - 2003. - V. 3, No. 4. - P. 3331-3339.
88. Grape seed proanthocyanidin extract attenuates oxidant injury in cardiomyocytes / Shao Z., Becker L.B., Vanden Hoek T.L., Schumacker P.T., Li C.Q., Zhao D., Wojcik K., Anderson T., Qin Y.M., Dey L., Yuan C.S. // Pharmacol. Rev. - 2003. - V. 47. - P. 463-469.

Резюме

Діхтярьов С.І., Литвиненко В.І.

Дослідження зі створення фітохімічних препаратів в ДП ДНЦЛЗ

Проведено аналіз основних напрямків роботи із формування концепції створення фітохімічних препаратів в ДП ДНЦЛЗ за період 2000-2005 рр. та зазначено перспективи розробки фітопрепаратів нового покоління.

Summary

Dikhtyarev S.I., Litvinenko V.I.

Studies of phytochemical drugs creation in SM SCCD

An analysis of reference directions of the work by the formation of the conception of phytochemical drugs creation in SM SCCD over a period of 2000–2005 years was conducted and prospects of the development of new generation phytopreparations were planned.

Дихтярев Сергей Иванович (р. 1951). Окончил Харьковский фармацевтический институт (1973). Работает в ГП ГНЦЛС (с 1975). Зам. директора ГП ГНЦЛС по научной работе (1990). Зав. лабораторией химии и технологии биополимеров (1995). Д.фарм.н. (1992). Профессор (2002).

Литвиненко Василій Іванович (р. 1932).
Окончил Харьковский фармацевтический институт (1959). Работает в ГП ГНЦЛС (с 1958). Д.х.н.

(1990). Профессор (1991). Академик ИА Украины (2000). Зав. сектором химии и технологии фенольных соединений ГП ГНЦЛС.

УДК 661.12.099.2:615.453.6

Казарінов М.О., Штейнгатт М.В., Пашнева Р.О., Сліпченко Г.Д.,
Гончаров М.І., Ведмеденко Ю.В., Кармазін В.О., Матвєєва Т.В.
Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів»

Тверді лікарські форми: підсумки та перспективи розробок технологічних лабораторій ДП ДНЦЛЗ

Наведено інформацію про результати робіт технологічних лабораторій ДП ДНЦЛЗ зі створення твердих лікарських форм та технологій їх виробництва. Представлено характеристику розробок цими лабораторіями оригінальних препаратів на основі субстанцій рослинного, тваринного походження та амінокислот, а також препаратів-генериків, включаючи ретардні форми та форте. Розглянуто перспективні напрямки зі створення й виробництва вітчизняних препаратів різної спрямованості дії.

Тверді лікарські форми (ТЛФ) є одними із найпоширеніших серед лікарських препаратів системної дії, переважаючих в арсеналі сучасної медицини. Випуск нових препаратів вітчизняними виробниками сприяє швидкому розвитку підприємств і галузі в цілому.

Метою даної роботи є підведення підсумків та окреслення перспектив розробок препаратів-генериків та оригінальних препаратів в лабораторії таблетованих лікарських засобів (ТЛЗ) і лабораторії оптимізації біофармацевтичних властивостей таблетованих лікарських препаратів (ОБВТАП) ДП ДНЦЛЗ та освоєння їх виробництва вітчизняними фармацевтичними підприємствами.

Протягом останніх років (2000-2005 рр.) співробітниками зазначених лабораторій проведені роботи зі створення нових оригінальних препаратів різної спрямованості дії на основі сировини рослинного та тваринного походження, амінокислот і синтетичних субстанцій; створення та впровадження у виробництво в Україні та в Росії препаратів-генериків у вигляді таблеток, капсул, порошків, гранул для приготування розчинів для перорального застосування в однодозових пакетах; а також препаратів-генериків пролонгованої дії (ретардні форми) і підсиленої дії (форте). Перелік препаратів, розроблених за ці роки, представлений у Табл. 1.

Фундаментальні дослідження були спрямовані на:

- вивчення впливу технологічних властивостей, твердофазних взаємодій, фазових перетворень, поліморфізму та ін. на технологічні процеси одержання ТЛФ;
- встановлення зв'язку між технологічними властивостями та показниками якості таб-

леток і формалізація на цій основі складу та технологічних режимів одержання ТЛФ;

- визначення ролі та механізмів дії різних допоміжних речовин (ДР) для розширення номенклатури нових для України ДР;
- вивчення впливу зовнішніх факторів та взаємодій у таблетках для передбачення стабільності й оптимізації умов їх одержання.

Перспективним напрямком наукових розробок у фармацевтичній технології завжди було створення оригінальних препаратів, зокрема комбінованих. У зв'язку з цим актуальною є розробка нових ефективних та нешкідливих препаратів групи залізовмісних лікарських засобів (ЛЗ), бо, відповідно до останніх даних ВООЗ, дефіцит заліза в тій або іншій мірі спостерігається у 20 % населення планети.

Дані, одержані в останні роки в результаті фундаментальних досліджень метаболізму заліза, дозволили визначити ряд основоположних критеріїв оцінки взаємозв'язку хімічних перетворень заліза в організмі та лікувально-профілактичної ефективності залізовмісних ЛЗ. До таких критеріїв відноситься досягнення оптимального всмоктування заліза із пероральних лікарських форм у шлунково-кишковому тракці (ШКТ) та швидке включення його у процеси гемоутворення та еритропоезу. При цьому швидкість та ступінь всмоктування заліза, вплив багатьох речовин на цей процес у значній мірі залежить від валентності заліза та характеру сполук, що застосовуються.

Найбільш високу біодоступність мають солі Fe(II), однак тільки в комбінації з активаторами абсорбції заліза та його кліткового метаболізму, тобто з вітамінами, мікроелементами,

Таблиця 1

Перелік розроблених лабораторією таблетованих лікарських засобів і лабораторією оптимізації біофармацевтичних властивостей таблетованих лікарських препаратів оригінальних перепаратів та препаратів-генериків за 2000-2005 рр.

№	Назва препарату	Завод-виробник, рік впровадження	Наявність захисного документа
<i>Оригінальні препарати</i>			
1.	Артишока екстракт - Здоров'я, капсули	ТОВ "ФК "Здоров'я", 2004	подано заявку на видачу патенту України
2.	Валерика, капсули	НВЦ "Борщагівський ХФЗ", на стадії впровадження	подано заявку на видачу патенту України
3.	Валевігран, капсули	НВЦ "Борщагівський ХФЗ", на стадії впровадження	подано заявку на видачу патенту України
4.	Глутаргін, таблетки	ТОВ "ФК "Здоров'я", 2001	патент № 54880А, Україна, 2003
5.	Ехінавіт-М, таблетки	ВАТ "Монфарм", на стадії впровадження	патент № 63359А, Україна, 2004
6.	Меновален, капсули	НВЦ "Борщагівський ХФЗ", на стадії впровадження	подано заявку на видачу патенту України
7.	Панкреатин із силібором, таблетки, вкриті кишково-розчинною оболонкою	проведено доклінічні дослідження	патент № 63357А, Україна, 2004
8.	Скутекс, таблетки	НВЦ "Борщагівський ХФЗ", на стадії впровадження	оформляється заявка на видачу патенту України
9.	Скутелла, капсули	НВЦ "Борщагівський ХФЗ", на стадії впровадження	оформляється заявка на видачу патенту України
10.	Ферамін-Віта, таблетки	АТ "Галичфарм", 2001	подано заявку на видачу патенту України
<i>Препарати-генерики</i>			
11.	Агельмін-Дарниця, таблетки - протигельмінтний засіб	ЗАТ "Фармацевтична фірма "Дарниця", 2003	
12.	Аденостерид-Здоров'я, таблетки, вкриті оболонкою - засіб для лікування доброякісної гіпертрофії передміхурової залози	ТОВ "ФК "Здоров'я", 2004	
13.	Аміодарон, таблетки - антиаритмічний засіб	ТОВ "ФК "Здоров'я", 2002	
14.	АНРЕ, таблетки від печії	ВАТ "Стома", на стадії впровадження	
15.	Аспалгін, таблетки – знеболюючий засіб	ХГПФ "Здоров'я народу", 2002	
16.	Грипоцитрон, порошок для приготування розчину для перорального застосування в однодозових пакетах - протигрипозний засіб	ТОВ "ФК "Здоров'я", 2001	
17.	Дарсил, таблетки в/о – гепатопротекторний засіб	ЗАТ "Фармацевтична фірма "Дарниця", 2000	
18.	Діаглітазон, таблетки, вкриті оболонкою – протидіабетичний засіб	ВАТ "Фармак", 2004	
19.	Дилтіазем, таблетки - антагоніст йонів кальцію	Концерн "Стирол", 2002	
20.	Дротаверин-форте, таблетки - спазмолітичний засіб	Концерн "Стирол", 2003	
21.	Етамбутол, таблетки - протитуберкульозний засіб	ВАТ "Луганський ХФЗ", 2002	
22.	Каптоприл, таблетки - антигіпертензивний засіб	Концерн "Стирол", на стадії впровадження	
23.	Лоперамід, таблетки – протидіарейний засіб	ТОВ "ФК "Здоров'я", 2004	
24.	Нітрогліцерин-ретард, таблетки – антиангінальний засіб	ТОВ "ФК "Здоров'я", 2003	
25.	Ніфедипін-ретард, таблетки – антигіпертензивний засіб	ЗАТ "Фармацевтична фірма "Дарниця", 2004	
26.	Новалькет, таблетки – знеболюючий засіб	ТОВ "ФК "Здоров'я", 2004	
27.	Октамін плюс, капсули - регулятор метаболічних процесів	ТОВ "ФК "Здоров'я", 2003	
28.	Ондансетрон, таблетки, вкриті оболонкою - протиблювотний засіб	Щьолківський вітамінний завод, Росія, 2000	



Таблиця 1 (продовження)

№	Назва препарату	Завод-виробник, рік впровадження
29.	Панкреазим, таблетки, вкриті кишково-розчинною оболонкою - ферментний препарат	ВАТ "Технолог", м. Умань, 2002
30.	Парафекс, порошок для приготування розчину для перорального застосування в однодозових пакетах - протигрипозний засіб	ВАТ "Луганський ХФЗ", 2002
31.	Панкреатин-3Т, таблетки, вкриті кишково-розчинною оболонкою - ферментний препарат	ТОВ "ФК "Здоров'я", 2003
32.	Пірензепін, таблетки - противиразковий засіб	ЗАТ "Фармацевтична фірма "Дарниця", 2002
33.	Піразинамід, таблетки - протитуберкульозний засіб	ВАТ "Луганський ХФЗ", 2004
34.	Сімвакор-Дарниця, таблетки, вкриті оболонкою - гіпохолестеринемічний засіб	ЗАТ "Фармацевтична фірма "Дарниця", 2002
35.	Спірамецин, таблетки, вкриті оболонкою - антибіотик	ВАТ "Фармак", 2004
36.	Супрастин, таблетки – антигістамінний засіб	Щьолківський вітамінний завод, Росія, 2001
37.	Триамзид, таблетки - гіпотензивний засіб	ВАТ "Червона зірка", 2002
38.	Фловоксіб, капсули - знеболюючий засіб	ФК "Здоров'я", 2004
39.	Ферментал, таблетки, вкриті кишково-розчинною оболонкою - поліферментний препарат	ЗАТ "Фармацевтична фірма "Дарниця", на стадії впровадження
40.	Церебрал, капсули - засіб для покращення мозкового кровообігу	ЗАТ "Фармацевтична фірма "Дарниця" (планується до впровадження у 2005 році)

амінокислотами та органічними кислотами [1]. Цим вимогам відповідає розроблений у ДП ДНЦЛЗ препарат — Ферофол, таблетки, що містить заліза (II) сульфат, аскорбінову та фолієву кислоти.

Поряд із препаратами Fe(II), перспективним є напрямком зі створення препаратів на основі комплексів Fe(III) із макромолярними лігандами (білками, полісахаридами, полігідроксикарбонільними сполуками) та деякими низькомолекулярними речовинами (гліцерофосфатом, оксикислотами, амінокислотами) [2]. Розроблено склад та технологію таблеток Ферамін-Віта, що містять аспарагінат заліза(III) у комбінації з вітамінами для покращення біодоступності заліза. Субстанцію було синтезовано в лабораторії хімії та технології лікарських засобів ДП ДНЦЛЗ під керівництвом к.фарм.н. Новіка І.І. Дослідження специфічної фармакологічної активності та обґрунтування доз вітамінів проведено співробітниками лабораторії біохімічної фармакології під керівництвом проф. Маслової Н.Ф.

Особливістю виробництва таблеток Ферамін-Віта є поєднання технологічних схем одержання субстанції та готової лікарської форми, що полягає у додаванні до реакційної суміші ДР, що покращують технологічні властивості висушеної маси. Це дозволило знизити енергоємність, трудомісткість, скоротити кількість операцій, одиниць технологічного обладнання та виробничі площі.

Значний ріст хронічних захворювань, розвиток профілактичної медицини та необхідність забезпечення суттєвого зростання якості життя хворих вимагає поєднання специфічної терапевтичної активності лікарських засобів із якнайменшою побічною дією їх на організм хворого, тому використання ліків рослинного походження у сучасній медицині не тільки лишається стабільним, але й має тенденцію до збільшення, що підтверджується появою на фармацевтичному ринку України фітопрепаратів провідних європейських фірм.

Лікарські препарати рослинного походження, на долю яких припадає більш третини ліків, що застосовуються у світі, у ряді випадків є особливими і замінити їх синтетичними неможливо, із огляду складності структури, а також із того, що в рослинах міститься складний комплекс біологічно активних речовин (БАР), взаємодоповнюючих одна одну, відтворити який шляхом синтезу практично неможливо. Тому при лікуванні серцево-судинних захворювань, хвороб печінки, нирок, ШКТ та в педіатрії застосовують переважно препарати, одержані з рослинної сировини.

Значну частину ліків рослинного походження в Україні складають імпортовані препарати. Серед найбільш популярних Персен («Лек», Словенія), Ново-Пасит («Galena/Norton Healthcare», Чехія/Великобританія), Кардіплант («Schwabe», Німеччина), Сінупрет («Bionorika AG», Німеччина), Хофітол

(«Laboratories Rosa-Phytopharma», Франція) та ін. При цьому слід зазначити, що розвиток наукової бази фітохімічної галузі в Україні, наявність ґрунто-кліматичних умов для одержання вітчизняної сировини сприяють створенню оригінальних вітчизняних фітопрепаратів та препаратів-генериків рослинного походження, аналогічних імпортованим за фармакологічною дією та більш доступних за ціною. Цей напрямок діяльності є традиційним для ДП ДНЦЛЗ і завжди залишався у колі уваги його науковців.

Основними напрямками розробки ТЛФ фітопрепаратів є: використання механічно-структурованих нативних порошоків лікарської сировини рослинного походження або екстрактів, стабілізованих ДР.

Валеріана здавна використовується як широко відомий ЛЗ, який має багатий склад хімічних речовин: ефірні олії (до 2%), алкалоїди, дубильні речовини, сапоніни, різні органічні кислоти, іридоїди, валепотріати та ін. Сучасні дослідники вважають, що терапевтичний ефект валеріани обумовлений сумарною дією всього комплексу хімічних речовин [3]. Тому важливим є збереження нативного комплексу валеріани при виготовленні препаратів на її основі, завдяки чому фармакологічна активність їх зростає у декілька разів.

За останній час спільно зі співробітниками лабораторії хімії та технології фенольних сполук під керівництвом проф. Литвиненка В.І. створено ряд фітопрепаратів у формі капсул на основі валеріани лікарської, що застосовуються як заспокійливі засоби при нервовому збудженні, безсонні, неврозах, спазмах ШКТ. До складу препаратів увійшли як механічно-структуровані нативні суміші із подрібнених коренів і кореневищ валеріани лікарської (Валерика) та суміші подрібнених коренів валеріани із шишками хмелю, так і гідрофільний комплекс валеріани (Валевігран) і ліпофільні комплекси валеріани та м'яти (Меновален) [4].

Для лікарських форм, що містять речовини рослинного походження, існують технологічні особливості, пов'язані з їх гігроскопічністю, адгезивністю, аморфною структурою та хімічною нестабільністю, термолабільністю, чутливістю до ультрафіолету, мікробної контамінації, несумісністю з деякими ДР. У цьому разі капсули - найбільш зручна лікарська форма для препаратів, що містять речовини рослинного походження, тому що при їх виробництві можливо краще забезпечити умови максимального збереження діючих речовин (температурний режим, раціональний підбір

ДР, забезпечення захисту від факторів зовнішнього впливу).

Розроблено унікальну технологію отримання капсульованої лікарської форми на основі густого екстракту артишока, одержаного водним витяганням зі свіжої сировини, на відміну від закордонного аналога — французького препарату Хофітол, таблетки, вкриті оболонкою, в якому використано сухий екстракт артишока. Запропонована технологія одержання препарату Артишока екстракт — Здоров'я дозволила, виключаючи повне сушіння, максимально зберегти діючі речовини та, зменшуючи дозу активної субстанції, забезпечити оптимальний фармакологічний ефект препарату.

Окрім вищенаведених препаратів, під керівництвом проф. Литвиненка В.І. розроблено новий оригінальний препарат — імунокоректор Ехінавіт-М на основі нативної рослинної сировини (без екстрагування) та вітамінів: порошок із коренів та кореневищ ехінацеї пурпурової, аскорбінової кислоти та рутину [5]. Розроблені на основі шоломниці байкальської капсули Скутелла та таблетки Скутекс є фітопрепаратами ноотропного та антистресового напрямку дії. Аналітичне забезпечення розробок із рослинної сировини проведено співробітниками лабораторії аналітичної хімії ДП ДНЦЛЗ під керівництвом к.х.н. Рибаченка А.І.

Для лікування серцево-судинних захворювань, бронхолегеневої, травної та інших систем організму великого значення набуває створення широкого асортименту ЛЗ, що виявляють профілактичну та лікувальну дію. До таких лікарських засобів слід віднести препарати, що містять амінокислоти та їх похідні [6, 7].

Результатом проведених наукових досліджень є створення таблеток та капсул на основі нових сполук амінокислот, синтезованих співробітниками сектора хімії та технології комбінованих препаратів під керівництвом Шеїна А.Т.

- Глутаргін, таблетки (діюча речовина - сіль амінокислот L-аргініну та L-глутамінової кислоти) — гепатопротекторний, гіпоамоніємічний та детоксуючий засіб;
- Аспалінат, таблетки, вкриті оболонкою (комплекс активних речовин L-лізину байкалінату, K-аспарагінату, Mg-аспарагінату) — адаптогенний, актопротекторний та кардіопротекторний засіб;
- Байкамін, таблетки, вкриті оболонкою (комплекс активних речовин L-аргініну гідрохлориду, L-гістидину гідрохлориду,

- L-лізину байкалінату) - засіб для лікування уремії та хронічної ниркової недостатності;
- Гістинат, таблетки, вкриті оболонкою (діюча речовина - L-гістидину байкалінат) — засіб для лікування бронхолегеневих захворювань;
- СпермАмін, таблетки (діюча речовина — L-аргініну гідрохлорид) — засіб для лікування порушень сперматогенезу;
- Октамін плюс, капсули - аналог препарату «Біогінал» (Італія). Діючими речовинами є кальцію пантотенат та 8 амінокислот: валін, ізолейцин, лейцин, лізину гідрохлорид, метіонін, треонін, триптофан, фенілаланін.

Ріст несприятливих екологічних і токсичних факторів, зміни структури харчування на бік переваги вуглеводів, що викликають необхідність вживання населенням амінокислот, особливо незамінних, у вигляді лікарських препаратів та біодобавок, а також тенденція світового ринку - значне зростання виробництва амінокислот, роблять у подальшому розробку препаратів на основі амінокислот перспективним напрямком нашої діяльності.

Враховуючи поширеність останнім часом в Україні хронічних захворювань органів травлення, при створенні препаратів-генериків особливе місце було відведене ензимокомпенсуючим препаратам, зокрема препаратам на основі панкреатину.

Таблетки панкреатину вітчизняного виробництва до 2002 року виготовляло лише ВАТ «Вітаміни» (м. Умань), що задовольняло потребу населення у препаратах цієї фармако-терапевтичної групи лише на 0.6 %. Основна кількість ензимокомпенсуючих препаратів надходила до України лише за імпортом.

Під керівництвом завідувача лабораторії ТЛЗ проф. Казарінова М.О. створено вітчизняні технології виробництва панкреатиновмісних ТЛФ на основі як імпоротної, так і вітчизняної сировини, та впроваджено у промислове виробництво України ряд лікарських засобів. Це таблетки Панкреазим, Панкреатин-ЗТ та комбінація панкреатину з іншими БАР: жовцю сухою та геміцелюлозою — таблетки типу Фестал — Ферментал [8]. Вибір компонентів для ТЛФ та технологічних параметрів їх виробництва був обумовлений фармако-технологічними властивостями діючих речовин, а також наявністю на підприємствах України устаткування для виробництва ТЛФ із нанесенням на них кишково-розчинного покриття. Запропоновані технології економічно доцільні та не потребують використання органічних розчинників.

На основі панкреатину та силібору розроблено новий оригінальний комбінований препарат Панкреасил, на який одержано патент на винахід [9].

Під керівництвом завідувача лабораторії ОБВТЛП проф. Штейнгарта М.В. створено ряд технологій одержання ретардних форм, як однієї з перспективних груп лікарських засобів, оскільки вони дозволяють досягти не тільки контрольованого вивільнення в організмі діючих речовин у заданий відрізок часу, але й підтримувати цей рівень рівномірним протягом визначеного часу.

Уповільненого вивільнення діючої речовини досягали такими шляхами:

- покриттям часток діючої речовини полімерною плівкою;
- покриттям лікарської форми оболонкою, що забезпечує повільне рівномірне вивільнення крізь пори плівки;
- створенням таблеток-матриць, у яких рівномірно розподілені частки діючої речовини, і крізь пори матриці проходить дифузія діючої речовини;
- створенням систем доставки лікарської форми, вкритої оболонкою, проникної для води та непроникної для лікарської речовини (принцип «осмотичного насосу»);
- розробкою таблеток-ретард, що розчиняються за принципом «ерозії». При цьому частки лікарської речовини із визначеною кількістю допоміжних речовин покриваються полімерною плівкою, що забезпечує повільне розчинення та вивільнення часток діючої речовини.

Більшість проведених досліджень було спрямовано на вирішення питань практичного характеру, що мають наукове значення для технології ТЛФ. Розроблено ряд принципово нових схем створення композицій допоміжних речовин у ретардній формі, зокрема воску монтажного та ойдрагітів. Вивчено вплив співвідношення цих компонентів для субстанцій із різною розчинністю у воді на швидкість розчинення *in vitro* та *in vivo*, розроблено прийоми ступінчастого зволоження, які впроваджено у виробництво ряду препаратів. Знайдено залежність між фракційним складом та швидкістю вивільнення субстанції з пролонгованої капсульованої форми та розроблені системи допоміжних речовин на основі ойдрагітів RL, RS, NE, L, що забезпечують пролонговане вивільнення діючих речовин [10].

Дослідження реологічних властивостей порошків при зволоженні та дериватографічні

дослідження процесу сушіння дозволили прогнозувати стабільність ТЛФ при зберіганні.

На основі проведених досліджень було розроблено технології одержання ретардних таблеток і капсул: диклофенак натрію, парацетамол із диклофенаком, амброксол, нітрогліцерин, аміналон, еуфілін, індометацин, дилтіазем, ніфедипін та ін.

Слід підкреслити, що були розроблені не тільки відомі ТЛФ препаратів-генериків, але й ряд нових, наприклад двошарові таблетки амброксолу [11]. Замість таблетованої запропонована капсульована форма ібупрофену, фенігідину, цитрамону та ін.

Розроблено ряд препаратів форте (цитрамон, дротаверин та ін.), у яких підвищення дії забезпечується не тільки збільшенням дози діючої речовини, але й технологією виробництва, що відповідає оптимальному вивільненню препарату *in vivo*. Зазначені препарати випускаються фармацевтичними підприємствами України.

При розробці твердих лікарських форм використані та запроваджені у виробництво нові для України ДР, перелік яких наданий у Табл. 2.

Використання вищенаведених ДР дозволило одержати ТЛФ із кращими показниками якості з міцності до роздавлення, стираності, розпадання, розчинення та ін., що має

істотне значення у зв'язку з новими вимогами до ТЛФ згідно ДФУ [12].

В [13] піднято питання про невідповідність препаратів, створених понад 30 років тому, тесту на стираність, введеному в [14]. На наш погляд, із використанням сучасних допоміжних речовин слід розробити нові технології виробництва «старих» таблетованих препаратів, що відповідали б вимогам [14] зі стираності. ДП ДНЦЛЗ готовий взяти участь у таких науково-дослідних роботах.

Таким чином, розробки, виконані співробітниками лабораторії таблетованих лікарських засобів і лабораторії оптимізації біофармацевтичних властивостей таблетованих лікарських препаратів ДП ДНЦЛЗ у 2000-2005 рр., дозволили розширити номенклатуру ТЛФ за рахунок нових ефективних препаратів різного напрямку дії, збільшити обсяги виробництва та гідно конкурувати з численними закордонними виробниками ліків.

ЛІТЕРАТУРА

1. Основные направления, итоги и перспективы создания железосодержащих антианемических препаратов в форме таблеток /Георгиевский В.П., Казаринов Н.А., Новик И.И., Маслова Н.Ф., Суховецкая Л.Ф., Пашнева Р.А., Слипченко Г.Д., Кошель Л.А.. // Фармаком. - 2003. - № 3. - С. 46-50.
2. Маслова Н.Ф., Суховецкая Л.Ф. Перспективность использования соединений трехвалентного железа для лечения железодефицитной анемии // Фармац. журн. - 1999. - № 5. - С. 96-98.

Таблиця 2

Нові допоміжні речовини (ДР), що введені до твердих лікарських форм

№	Назва ДР	Функціональне значення	Фірма-виробник	Назва таблеток, де застосована ДР
1.	віск монтангліколь	гідрофобізатор	«Clariant», Німеччина	Аміналон-ретард, Амбраксол
2.	кальцію гідрофосфат безводний	формоутворювач	«Budenheim», Німеччина	Карведилол
3.	кандурін	барвник (срібний блиск)	«Merck K GaA», Німеччина	Фінастерид (проскар)
4.	колідон CL	розпушувач	«Belge-Biochemie», Німеччина	Панкреатин
5.	колікоат МАЕ 30 DP	плівкоутворювач	«BASF» Німеччина	Панкреазим
6.	крохмаль попередньо желатинізований	розпушувач	«AVEBE», Нідерланди	Домперидон, Ондансетрон
7.	натрію кроскармелоза	розпушувач	«BASF», Німеччина; «AVEBE», Нідерланди	Панкреатин + силібор, Скутекс, Ферментал
8.	натрію лаурилсульфат	солюбілізатор	«Техарон», Німеччина	Карведилол,
9.	опадрай	плівкоутворювач	«Colorcon», Великобританія	Ондансетрон
10.	пласдон К 29/32	зв'язувальна речовина	«ISP Technologies inc.», США	Мелоксикам
11.	пласдон К 25	зв'язувальна речовина	«ISP Technologies inc.», США	Домперидон
12.	поліпласдон XL (кросповідон)	розпушувач	«ISP Technologies inc.», США	Карведилол, Бісопролол.
13.	сепісперс сухий	барвник (блакитний)	«Seppic», Франція	Фінастерид (проскар)
14.	таблетоза 80	формоутворювач	«Meggler», Німеччина	Ондансетрон, Лоперамід, Бісопролол
15.	целактоза 80	формоутворювач	«Meggler», Німеччина	Аналькет

3. Бондаренко О.В., Казаринов Н.А., Пашнева Р.А. Разработка технологии получения препарата в форме капсул на основе валерианы // Фармаком. - 2004. - № 3. - С. 66-69.
4. Разработка препарата седативного действия на основе комплексов биологически активных веществ из мяты перечной и методов его анализа / Бондаренко О.В., Бовтенко В.А., Казаринов Н.А., Литвиненко В.И., Рыбаченко А.И., Бобкова Л.Н. // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики: Зб. наук. ст. - Запоріжжя: Вид-во ЗДМУ, 2004. - Вип. XII. — Т. III. — С. 119-124.
5. Сліпченко Г.Д., Казарінов М.О., Пашнева Р.А. Оптимізація складу та параметрів виробництва таблетованого препарату на основі фітопорошку з вітамінами // Фармаком. - 2003. - № 3. - С. 70-72.
6. Патент 54880А, Україна. (S)-2-аміно-5-гуанідінопентанової кислоти (S)-2-аміноглутарат (L-аргініну L-глутамат), що має гепатопротекторну, гіпоамоніємічну та детоксикуючу дію, спосіб його одержання, фармацевтична композиція на його основі / Шеїн А.Т., Георгієвський В.П., Шовковий А.В., Черниш Л.Я., Харченко О.В., Чепелюк В.І., Заболотний В.О., Супрун О.В., Сухінін В.М., Фаст Л.Г., Чайка Л.О., Меркулова Ю.В., Гомон О.М., Білостоцька Л.І., Казаринов М.О., Кармазін В.О., Матвеева Т.В., Доровський О.В. - Опубл. 17.03.2003, Бюл. № 3.
7. Технологические исследования по созданию таблеток аргинина гидрохлорида / Казаринов Н.А., Кармазин В.А., Матвеева Т.В., Пяткоп Е.Б. // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики: Зб. наук. ст. - Запоріжжя: Вид-во ЗДМУ, 2003. - Вип. X. - С. 49-50.
8. Пашнев П.П., Казарінов М.О. Розробка вітчизняної технології виробництва таблеток типу «Фестал» // Фармац. журн. - 2003. - № 1. - С. 87-90.
9. Пашнев П.П., Казаринов Н.А. Технологические аспекты создания комбинированного препарата на основе панкреатина и силибора // Фармаком. - 2003. - № 3. - С. 66-70.
10. Перспективи створення та розвитку твердих лікарських форм пролонгованої дії / Чуешов В.І., Заболотний В.О., Супрун О.В., Гладух Є.В., Бобрицька Л.О. // Вісник фармації. - 1998. - № 2 (18). - С. 58-64.
11. Ведмеденко Ю.В., Лаптева Л.Н., Штейнгарт М.В. Исследования метода послыоного таблетирования для получения таблеток поддерживающего действия // Фармаком. - 2003. - № 3. - С. 72-75.
12. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
13. О новых направлениях развития Государственного фармакологического центра // Провизор. - 2005. - № 10. - С. 6-9.
14. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: РІРЕГ, 2001. — Доповнення 1. — 2004. — 520 с.

Резюме

Казаринов Н.А., Штейнгарт М.В., Пашнева Р.А., Сліпченко Г.Д., Гончаров Н.И., Ведмеденко Ю.В., Кармазин В.А., Матвеева Т.В.

Твердые лекарственные формы: итоги и перспективы разработок технологических лабораторий ГП ГНЦАС

Приведена інформація о результатах работ технологических лабораторий ГП ГНЦАС по созданию твердых лекарственных форм и технологий их производства. Представлена характеристика разработок этими лабора-

ториями оригинальных препаратов на основе субстанций растительного, животного происхождения и аминокислот, а также препаратов-генериков, включая ретардные формы и форте. Рассмотрены перспективные направления создания и производства отечественных препаратов различной направленности действия.

Summary

Kazarinov N.A., Shteingart M.V., Pashneva P.O., Slipchenko G.D., Goncharov M.I., Vedmedenko Yu.V., Karmazin V.O., Matveyeva T.V.

Solid dosage forms: results and prospects of developments of technological laboratories of SM SSCD

An information about results of technological laboratories of SM SSCD works at solid dosage forms creation and technologies of their manufacturing was given. The characteristics of development by that laboratories of original preparations at the base of substances of vegetable, animal origin and amino acids, and also generic preparations including retard and forte forms was presented. Prospect directions of creation and manufacturing of native preparations with different direction of effect were considered.

Казарінов Микола Олександрович (н. 1937). Закінчив фармацевтичний факультет 1-го Московського медичного інституту. Працює в ДП ДНЦЛЗ (від 1959). Д.фарм.н. (1989). Професор (1993). Зав. лабораторії таблетованих лікарських засобів ДП ДНЦЛЗ.

Штейнгарт Марк Вольфович (н. 1938). Закінчив фармацевтичний факультет 1-го Московського медичного інституту. Працює в ДП ДНЦЛЗ (від 1960). Ст. наук. співр. лабораторії оптимізації біофармацевтичних властивостей таблетованих лікарських препаратів. Д.фарм.н. (1992).

Пашнева Раїса Олександрівна. К.фарм.н. Ст. наук. співр. лабораторії таблетованих лікарських засобів ДП ДНЦЛЗ.

Сліпченко Галина Дмитрівна. К.фарм.н. Наук. співр. лабораторії таблетованих лікарських засобів ДП ДНЦЛЗ.

Гончаров Микола Іванович (н. 1954). Закінчив Харківський фармацевтичний інститут (1979). Працює в ДП ДНЦЛЗ (від 1979). В.о. зав. лабораторії оптимізації біофармацевтичних властивостей таблетованих лікарських препаратів.

Ведмеденко Юрій Володимирович (н. 1964). Закінчив Харківський фармацевтичний інститут (1986). Мол. співр. лабораторії оптимізації біофармацевтичних властивостей таблетованих лікарських препаратів ДП ДНЦЛЗ.

Кармазін Віктор Олексійович (н. 1952). Закінчив Харківський фармацевтичний інститут (1974). Наук. співр. лабораторії таблетованих лікарських засобів ДП ДНЦЛЗ.

Матвеева Тетяна Вікторівна. Наук. співр. лабораторії таблетованих лікарських засобів ДП ДНЦЛЗ.

УДК 615.454.2

Козлова Н.Г., Романова Я.Ю., Замараева Е.Е., Долгая И.Н.

Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств»

Состояние и перспективы создания суппозиторных лекарственных форм в секторе суппозиторных лекарственных форм ГП ГНЦЛС

Приведена краткая информация об исследованиях в секторе суппозиторных лекарственных форм ГП ГНЦЛС в области создания лекарственных средств в форме суппозитория и технологий их получения. Показаны перспективные направления создания новых препаратов в форме суппозитория различной направленности действия.

Суппозитории, являясь одной из перспективных дозированных твердых лекарственных форм, благодаря некоторым преимуществам перед другими лекарственными формами (быстрая доставка лекарственных веществ в кровь, снижение риска побочных действий и др.), очень популярны во всем мире, темпы роста их производства опережают аналогичные показатели других лекарственных форм. Номенклатура суппозитория как местного, так и системного действия в развитых странах охватывает практически все фармакотерапевтические группы и составляет около тысячи наименований.

В настоящее время фармацевтический рынок Украины представлен 111 препаратами в форме суппозитория, из которых 38 отечественные (90 % разработаны в ГП ГНЦЛС), 18 — российского производства (в т.ч. 14 аналогов отечественных) и 55 препаратов, ввозимых из дальнего зарубежья (в т.ч. 9 аналогов отечественных). Представленная номенклатура суппозиторных лекарственных форм (СЛФ) явно недостаточна для удовлетворения потребности населения Украины, поэтому разработка новых конкурентноспособных (по эффективности, безопасности и цене) препаратов в форме суппозитория является актуальной и своевременной [1, 2].

Целью настоящей статьи является обобщение результатов комплексных научно-исследовательских работ по созданию новых суппозиторных лекарственных форм различной направленности действия, проводимых сектором суппозиторных лекарственных форм ГП ГНЦЛС.

Основной задачей исследований, проводимых в секторе суппозиторных лекарственных форм, является экспериментальное и научное обоснование выбора основных фармацевтических факторов (количество, физико-химические и технологические свойства субстанции; природа и количество вспомогательных веществ, порядок осуществления технологических приемов, процессов и оптимальных ре-

жимов получения лекарственной формы), оказывающих существенное влияние на конечный результат создаваемой лекарственной формы - ее фармакотерапевтическое действие [3].

Наиболее существенным фактором, влияющим на биофармацевтические свойства суппозитория, являются вспомогательные вещества, которые используются при разработке лекарственного препарата. Основа, которая составляет большую часть суппозитория, обладая определенными физико-химическими свойствами, оказывает решающее влияние на биодоступность препарата. В зависимости от типа основы возможно моделировать процесс высвобождения действующих веществ (ДВ) из суппозитория.

Многочисленные исследования, посвященные изучению влияния основы на высвобождение ДВ из суппозитория, являются иллюстрацией сложности проблемы выбора основы, предназначенной для каждого конкретного препарата. Состав основы существенным образом оказывает влияние на проявление терапевтического действия суппозитория, равномерность распределения и точность дозирования ДВ. Определяющим в выборе основы является цель ректальной терапии - местное или системное действие препарата.

На международном фармрынке существует множество суппозиторных основ как гидрофильного, так и гидрофобного характера, представляющих собой синтетические и полусинтетические жиры, композиции жиров и продуктов их переработки с различными добавками. Эти основы известны под торговыми названиями витепсол, эстерам, суппоцир, липекс, твердый жир и др. Они имеют многочисленные марки, отличающиеся длиной углеродной цепи насыщенных кислот, соотношением глицеридов, и поэтому характеризуются определенными значениями температуры плавления, гидроксильного числа, числа омыления, а следовательно, вязкостью, твердостью, растворимостью и др., что позволяет

учитывать свойства вводимых лекарственных ингредиентов и получать препараты направленного действия. Из водорастворимых основ при производстве суппозитория наиболее часто применяют полиэтиленоксиды, из которых составляют композиции полимеров с различной степенью полимеризации. Для регулирования осмотической активности ПЭО-основ в них добавляют различные вспомогательные вещества (проксанол, пропиленгликоль, эмульгаторы) [4, 5].

При изготовлении суппозитория используют широкий перечень вспомогательных веществ (ВВ): поверхностно-активные вещества (ПАВ), загустители, растворители, антиоксиданты, antimикробные консерванты и др. Каждое из них выполняет определенную функцию — способствует равномерному распределению ДВ в основе; увеличивает эмульгирующую способность основы; влияет на резорбцию ДВ из суппозитория и др. В некоторых случаях ВВ выполняют функции ДР. Качество современных ВВ определяют такие требования, как физиологическая индифферентность, химическая инертность, специфическая технологическая эффективность, соответствие физико-химических показателей современной нормативной документации, необходимая химическая и микробиологическая чистота [6].

При разработке состава комбинированных суппозитория для лечения туберкулеза нами было экспериментально установлено, что рифампицин лучше высвобождается из суппозитория на основе витепсоло W35, а для суппозитория с этамбутола гидрохлоридом оптимальной основой является твердый жир с добавками 5 % эмульгатора № 1. Эти композиции обеспечивают сначала достаточно быстрое, а затем пролонгированное высвобождение действующих веществ, что подтверждено фармакокинетическими исследованиями. Доклинические, фармакокинетические и клинические исследования разработанных препаратов показали их высокую эффективность и безопасность. Степень биодоступности противотуберкулезных препаратов (суппозитория с этамбутола гидрохлоридом и комбинированного препарата «Пиризад-М») по сравнению с таблетированными формами составляет 1.4. При лечении суппозиториями больных туберкулезом побочные явления полностью отсутствуют [7, 8].

Введение в гидрофобную основу эмульгатора твина-80 способствует улучшению технологических и биофармацевтических свойств

суппозитория на основе экстракта хлорофиллипта, что обеспечивает оптимальное сочетание antimикробного и противовоспалительного действия препарата «Эвколек» [9].

При разработке суппозитория с экстрактом чистотела оптимальное высвобождение действующего вещества наблюдалось из гидрофильной основы (смеси полиэтиленоксидов различной молекулярной массы). Введение в полиэтиленоксидную основу раствора натрия альгината сбалансировало осмолярные свойства основы и обеспечило пролонгированное действие препарата. Причем, достаточно медленное высвобождение экстракта чистотела в начале эксперимента и более полное по его окончании создает необходимую концентрацию действующих веществ (суммы алкалоидов, в пересчете на хелидонин) для местного противогеморроидального действия и обеспечивает пролонгацию резорбтивного иммуномоделирующего действия суппозитория «Чистотилин-М» [10].

При разработке суспензионных препаратов существенное значение имеет размер частиц лекарственных веществ. Чем меньше частицы лекарственного вещества, тем быстрее происходит его растворение и поступление в организм, что значительно усиливает терапевтический эффект препарата. Однако следует отметить, что в этом случае с усилением терапевтического действия препарата увеличиваются и побочные эффекты. Поэтому, несмотря на то, что фармакопейные требования регламентируют размер частиц ДВ при производстве суппозитория, необходимо научное и экспериментальное обоснование оптимального размера частиц используемых субстанций. Так, при разработке состава и технологии суппозитория с этамбутола гидрохлоридом было изучено влияние размера частиц ДВ на процесс его высвобождения из препарата. Результаты исследования показали значительную зависимость скорости диализа ДВ от степени его измельчения. Из нескольких исследуемых фракций порошка этамбутола гидрохлорида, выбранных по размеру частиц, оптимальное высвобождение действующего вещества наблюдалось из суппозитория с размером частиц (63-90) мкм. Аналогичные исследования по выбору оптимального размера частиц рифампицина были проведены при разработке комбинированного противотуберкулезного препарата «Пиризад-М». Субстанция рифампицина имеет крупнокристаллическую структуру и высвобождение ее из препарата в неизмельченном виде было в четыре раза

меньше, чем после измельчения до (63-90) мкм [11].

При разработке состава суппозиторий с аминокaproновой кислотой максимальное высвобождение ДВ также наблюдалось при его измельчении до (63-90) мкм. Полученные результаты дают основание предположить, что для достижения максимального высвобождения многих ДВ из суппозиторий оптимальный размер частиц должен быть (63-90) мкм. Исследования в этом направлении являются перспективными и требуют дальнейшего развития.

Одним из определяющих биофармацевтических факторов, влияющим на терапевтическую эффективность суппозиторий, является технология их приготовления. Она включает ряд операций, которые в комплексе обеспечивают равномерность распределения лекарственных и вспомогательных веществ, их физическую и химическую стабильность в массе, регулируют скорость и степень высвобождения ДВ из лекарственной формы. К ним относятся: способ введения ДВ в основу, температура приготовления суппозиторной массы, фасовки, охлаждения; время, скорость перемешивания и диспергирования суппозиторной массы и др. На выбор технологических приемов изготовления суппозиторий влияет количество, физические и физико-химические свойства субстанций, их стойкость к воздействию факторов внешней среды и др.

При разработке технологии суппозиторных лекарственных форм, которые относятся к структурированным системам и обладают определенными консистентными свойствами, важно знать их реологические параметры. Структурно-механические свойства системы (вязкость, предел текучести, тиксотропность) являются важнейшей характеристикой, определяющей устойчивость связно-дисперсных систем, способность их формироваться в готовые изделия, сопротивляться разрушению и деформированию в процессе технологической переработки, упаковки, транспортировки и хранения. От величины вязкости дисперсной системы зависит распределение ДВ в основе и, следовательно, точность дозирования.

В связи с тем, что суппозитории, в основном, представляют собой суспензионные системы, необходимо чтобы они обладали седиментационной устойчивостью. Седиментационная устойчивость системы достигается регулированием вязкости дисперсионной среды и размерами первичных частиц дисперсной фазы в условиях их агрегативной устойчиво-

сти. Изучение влияния вязкости среды на скорость оседания частиц показало количественную зависимость между величиной вязкости и константой седиментации.

Реологические характеристики суппозиторных лекарственных форм значительно зависят от температуры и механического действия. В процессе изготовления суппозиторная масса подвергается нескольким видам деструкции: механической, тепловой, световой и др. Деструкция суппозиторных основ и масс может происходить при смешивании, пропускании через коллоидные мельницы, гомогенизаторы, вальцы, роторно-пульсационные аппараты. Интенсивность механической обработки суппозиторных масс может привести к их перегреву, окислению, изменению молекулярной массы полимеров, и, следовательно, к изменению реологических параметров, разрушению структуры системы, аэрации, седиментации и др. Потому при изготовлении суппозиторий важно знать закономерности и механизмы процессов деструкции, зависимость от внешних факторов, чтобы уметь управлять ими.

При разработке технологии изготовления суппозиторий была изучена зависимость структурно-механических показателей от влияния всех вышеперечисленных факторов. Исследование реологических свойств суппозиторий необходимо при выборе основных критических контрольных параметров технологического процесса производства суппозиторий, типа производственного оборудования, что в значительной степени определяет качество готового продукта и также дает возможность прогнозировать терапевтический эффект лекарственных средств для ректального применения.

Для отработки и стандартизации основных технологических параметров процесса изготовления суппозиторий проводятся также исследования других физико-химических, технологических и реологических показателей - температуры плавления, температуры затвердевания, стойкости к разрушению, времени полной деформации, времени растворения и др.

При отработке технологии получения суппозиторий большое влияние на качество препарата оказывает способ введения ДВ в основу. Метод введения ДВ в основу во многом зависит от типа основы, количества и физико-химических свойств ДВ.

Так, для равномерного распределения очень незначительной дозы эсцина (0.005 г) в

гидрофильной основе эсцин предварительно растворяли в диметилсульфоксиде. Кроме улучшения технологических свойств суппозиторий введение раствора эсцина в ДМСО значительно увеличило высвобождение ДВ из суппозиторий «Рутэс».

Для обеспечения однородности суппозиторий, содержащих большую дозу кислоты аминокaproновой (0.5 г), ДВ вводили в гидрофильную основу в виде суспензии при рациональном режиме перемешивания суппозиторной массы [12].

В некоторых случаях для достижения точности дозирования суспензионных препаратов использовали добавки ПАВ различной природы: эмульгатор № 1 (суппозитории с этамбутола гидрохлоридом, 0.4 г); эмульгатор Т-2 (Цефенап-М); ланетте-0 (комбинированные суппозитории с простатиленом), твин-80 (Эвколек).

При разработке технологии суппозиторий «Камилаль» сухие экстракты ромашки и соплодий ольхи рационально было вводить в основу в виде раствора растительных экстрактов в пропиленгликоле.

Для проведения исследований при разработке новых лекарственных препаратов в форме суппозиторий были использованы современные физические, физико-химические, фармако-технологические, биофармацевтические методы [13, 14].

В качестве одного из основных методов, с помощью которого изучалось влияние фармацевтических факторов на биофармацевтические свойства создаваемых суппозиторий (высвобождение ДВ из препарата), был использован мембранно-диффузионный метод *in vitro*, основанный на диализе лекарственного вещества через полупроницаемую мембрану. Исследования проводились на имитаторе абсорбции «Сарториус» по стандартной методике. Стандартизация методики проведена совместно с лабораторией хроматографии под руководством проф. Гризодуба А.И. [15, 16].

Реологические свойства суппозиторных основ и масс определяли на вискозиметре PV-2 в соответствии с [13].

Стойкость суппозиторий к разрушению, которая характеризует потребительские свойства препарата в процессе изготовления, хранения, транспортировки и применения, изучали на приборе SBT фирмы «Эрвека» по методике [14].

В результате проведенных научно-исследовательских работ сектором СЛФ с 1995 года совместно с фармакологическими (лаборато-

рия биохимической фармакологии под руководством проф. Масловой Н.Ф., лаборатория лекарственной токсикологии под руководством к.б.н. Никитиной Н.С.), аналитическими (сектор изучения качества лекарственных средств под руководством к.фарм.н. Хованской Н.П., лаборатория хроматографии под руководством проф. Гризодуба А.И.) и другими подразделениями Центра для отечественной медицинской практики разработаны и внедрены в промышленное производство новые препараты в форме суппозиторий по следующим перспективным направлениям.

Для применения в педиатрии для детей различных возрастных групп с соответствующей дозировкой разработаны и внедрены в отечественную промышленность:

- суппозитории с парацетамолом 0.08 г, 0.17 г и 0.33 г - жаропонижающее и обезболивающее средство;
- суппозитории с аналгином 0.1 г и 0.25 г - анальгезирующее, противовоспалительное, жаропонижающее средство;
- суппозитории с аминокaproновой кислотой 0.5 г - кровоостанавливающее средство (лекарство «скорой помощи»);
- суппозитории с ацелизином - жаропонижающее, антиагрегационное средство;
- суппозитории «Анальдим-110» - анальгезирующее, противовоспалительное, жаропонижающее, антигистаминное средство.

Следует отметить, что за рубежом суппозитории широко применяются в педиатрии, среди всех лекарственных форм для детей они составляют около 30 %.

Для применения в акушерстве, гинекологии и проктологии, где суппозитории являются наиболее оптимальной лекарственной формой, разработаны следующие препараты:

- суппозитории «Эвколек» на основе экстракта хлорофиллипта - антимикробное и противовоспалительное средство;
- суппозитории «Рутэс» на основе эсцина и рутина - ангиопротекторное и венотропное средство;
- суппозитории «Камилаль» на основе экстрактов ромашки и соплодий ольхи - противовоспалительное, репаративное и гемостатическое средство;
- суппозитории «Комплар» на основе масла аронии черноплодной - противовоспалительное, репаративное, обезболивающее, антимикробное средство;
- суппозитории с простатиленом на основе субстанции животного происхождения, суппозитории с маслом семян тыквы —

средства для лечения и профилактики простатита и аденомы предстательной железы;

- суппозитории «Эстриол-М»- стероидное средство.

Разработаны технологии новых лекарственных средств в форме суппозиториев системного действия:

- спазмолитического - суппозитории с теofilлином, суппозитории «Бускоцин-М», суппозитории «Но-х-ша»;
- противорадиационного, репаративного и противовоспалительного — суппозитории «Липохромин»;
- противовоспалительного — суппозитории с диклофенаком натрия;
- слабительного - суппозитории «Бисакодил»;
- противовоспалительного, жаропонижающего и анальгезирующего — суппозитории «Цефенап-М», суппозитории «Анальдим-270»;
- ураносептического - суппозитории «Ураносепт»;
- антигистаминного - суппозитории «Лоратадин-М»;
- противовоспалительного, иммуномодулирующего - суппозитории «Чистотилин-М» на основе экстракта чистотела;
- противотуберкулезного - суппозитории с этамбутолом гидрохлоридом, комбинированные суппозитории «Пиризад-М».

Следует отдельно выделить важное научное направление по созданию суппозиториев, полученных на основе оригинальных биологически активных субстанций, разработанных фитохимическими подразделениями ГП ГНЦЛС:

- нестероидные анаболические средства на основе флаванобола и биологически активных веществ сои - суппозитории «Флаванобол» и суппозитории «Глиссабол»;
- радиопротекторные препараты на основе липохромина, аронии черноплодной, рябины обыкновенной;
- противовоспалительные, гемостатические, седативные препараты с экстрактом ромашки и соплодий ольхи, экстрактами зверобоя, валерианы и хмеля;
- жаропонижающие и антиагрегационные средства с ацелизином;
- антиферментный препарат с ингибитором липазы.

Промышленный выпуск препаратов осуществляется на ЗАО «Лекхим-Харьков» и ОАО «Монфарм». Эти фармацевтические предприятия оснащены необходимым обо-

рудованием, соответствующим современным требованиям к промышленному производству суппозиториев, и имеют производственные мощности для увеличения объема выпуска суппозиториев.

Учитывая актуальность производства суппозиторных лекарственных форм, необходимо постоянно расширять их номенклатуру за счет создания высокоэффективных препаратов различной направленности действия.

Перспективными направлениями развития производства суппозиториев является создание препаратов для применения в педиатрии (в т.ч. для матери и ребенка), разработка новых современных технологий получения суппозиториев на основе ферментов, антибиотиков, пробиотиков, микроэлементов, витаминов и пр. Лекарственные вещества, оказывающие значительные побочные действия, для снижения токсичности также наиболее рационально вводить в организм в виде суппозиториев.

Таким образом, производство новых лекарственных препаратов в форме суппозиториев является перспективным направлением для отечественной фармации, которое интенсивно развивается и нуждается в постоянном совершенствовании.

ЛИТЕРАТУРА

1. Компендиум 2003/2004. Лекарственные препараты / Под. ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. — К.: МОРИОН, 2004. - 1200 с.
2. Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. тр. / Под ред. акад. В.П. Георгиевского и проф. Ф.А. Конева. — Т. 1. - Харьков: ООО «РИРЕГ», 1996. — 784 с.
3. Тенцова А.И., Ажгихин И.С. Лекарственная форма и терапевтическая эффективность лекарств. Введение в биофармацию. — М.: Медицина, 1974. — 336 с.
4. Исследования в области создания суппозиторных основ и новой номенклатуры суппозиториев различной направленности действия / Козлова Н.Г., Долгая И.Н., Замараева Е.Е. и др. // Фармаком. — 1994. — № 2/3. — С. 15-21.
5. Исследование высвобождения некоторых лекарственных веществ из различных основ для мазей и суппозиториев / Безуглая Е.П., Фадейкина А.Г., Лысокобылка А.А. и др. // Фармаком. — 1999. — № 1. — С. 26-29.
6. Козлова Н.Г., Драник Л.И., Долгая И.Н. Влияние добавок вспомогательных веществ на высвобождение лекарственных веществ из суппозиториев // Актуальные проблемы создания лекарственных форм с заданными биофармацевтическими свойствами: Тез. докл. Всесоюзной науч.-техн. конф. — Харьков, 1989. — С. 42.
7. Супозиторії з етамбутолом — нова лікарська форма на основі етамбутолу для лікування туберкульозу / Козлова Н.Г., Носальська Т.М., Замараєва О.Є., Романова Я.Ю. та ін. // Фармаком. — 2002. — № 4. — С. 52-55.
8. Романова Я.Ю. Біофармацевтичні дослідження при створенні нового комбінованого протитуберкульозного препарату у формі супозиторіїв / Фармаком. — 2004. - № 5. — С. 48-52.
9. Пат. 47053 А Україна. 61К35/78, 9/02, А61Р15/00. Засіб «Евколек» для лікування інфекційно-запальних захворю-

вань жіночих статевих органів / Георгієвський В.П., Козлова Н.Г., Замараєва О.Є. та інш. - Оpubл. 2002, Бюл. № 6. - 8 с.

10. Иммунокорректирующий эффект суппозиториев на основе фитоекстрактов в лечении простатита / Гладкова Л.В., Козлова Н.Г., Литвинова Е.В. и др. // Фармакология 2001 — шаг у майбутнє: Тез. докл II Національного з'їзду фармакологів України, 1-4 червня 2001 р. — Дніпропетровськ, 2001. — С. 56.

11. Романова Я.Ю. Розробка та стандартизація складу та технології комбінованого протитуберкульозного препарату // Запорізький медичний журнал. — 2004. - № 5. — С. 150-152.

12. Вивчення реологічних властивостей суппозиторіїв з амінокапроновою кислотою / Довга І.М., Козлова Н.Г., Замараєва О.Є., Романова Я.Ю. // Фармаком. — 2004. - № 2.

13. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: РІГЕР, 2001. — 556 с.

14. European Pharmacopoeia. — 4th ed. - Strasbourg: Council of Europe, 2002. — 2416 p.

15. О возможности использования метода *in vitro* для контроля качества мазей и суппозиториев / Козлова Н.Г., Драник Л.И., Гризодуб А.И. и др. // Актуальные проблемы создания лекарственных форм с заданными биофармацевтическими свойствами: Тез. докл. Всесоюзной науч.-техн. конф. — Харьков, 1989. — С. 41.

16. Стандартизация методов высвобождения *in vitro* биологически активных веществ из суппозиториев и мазей / Гризодуб А.И., Козлова Н.Г., Драник Л.И., Георгієвський В.П. и др. // Фармаком. — 1994. — № 12. — С. 4-21.

Резюме

Козлова Н.Г., Романова Я.Ю., Замараєва О.Є., Довга І.М.

Стан і перспективи створення супозиторних лікарських форм у секторі супозиторних лікарських форм ДП ДНЦЛЗ

Наведено стислу інформацію про дослідження в секторі супозиторних лікарських форм ДП ДНЦЛЗ в галузі

створення лікарських засобів у формі супозиторіїв і технологій їх одержання. Показано перспективні напрямки створення нових препаратів у формі супозиторіїв різної спрямованості дії.

Summary

Kozlova N.G., Romanova Ya.Yu., Zamarayeva E.E., Dolgaya I.N.

Status and prospects of suppositories dosage forms creation at the sector of suppositories dosage forms in SM SSCD

Brief information about investigations at the sector of suppositories dosage forms in SM SSCD at the field of suppositories dosage forms creation and technologies of their obtaining was given. The perspective directions for the creation of new preparations in suppository form with different direction of effect were shown.

Козлова Нелли Георгиевна. Окончила Харьковский государственный университет (1968). К.фарм.н. (1983). Зав. сектором суппозиторных лекарственных форм ГП ГНЦЛС (1999).

Романова Яна Юрьевна. Окончила Украинскую фармацевтическую академию (1996), магистратуру УкрФА (1998). К.фарм.н. (2004). Мл. науч. сотрудник сектора суппозиторных лекарственных форм ГП ГНЦЛС (2002).

Замараєва Елена Евгеньевна. Закончила Харьковский государственный университет (1983). Науч. сотрудник сектора суппозиторных лекарственных форм ГП ГНЦЛС (1999).

Долгая Инна Николаевна. Закончила Харьковский государственный университет (1982). Науч. сотрудник сектора суппозиторных лекарственных форм ГП ГНЦЛС (1999).

УДК 615.417.2

Алмакаева Л.Г.

Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств»

Состояние и перспективные направления создания препаратов для парентерального применения в ГП ГНЦЛС

Обобщены результаты работы лаборатории инфузионных и пероральных жидких лекарственных средств ГП ГНЦЛС в области создания парентеральных препаратов и технологий их производства. Рассмотрены перспективные направления разработки и производства отечественных препаратов для парентерального применения различной направленности действия в различных видах упаковки.

Удельный вес лекарственных препаратов для парентерального применения в Украине составляет 30 % от всех готовых лекарственных средств.

Лекарственные средства для парентерального применения - это стерильные препараты, предназначенные для введения путем инъекций, инфузий или имплантаций в организм человека. Их классифицируют следующим образом:

- инъекционные лекарственные средства (истинные растворы, суспензии, эмульсии);
- внутривенные инфузионные лекарственные средства (истинные растворы, эмульсии);
- концентраты для инъекционных и инфузионных лекарственных средств;
- порошки и лиофилизаты для инъекционных и инфузионных лекарственных средств [1, 7, 10].

Разработкой лекарственных средств для парентерального применения в ГП ГНЦАС занимается лаборатория инфузионных и пероральных жидких лекарственных средств. Лаборатория создана в 1960 году и до 1990 года работала под руководством профессора, д.фарм.н. Ф.А. Конева.

Научная деятельность Ф.А. Конева была посвящена разработкам технологий парентеральных препаратов. Впервые в мировой практике Коневым был предложен пароконденсационный способ очистки ампул, технология ампулирования растворов в инертной среде, разработана конструкция фильтра и способы очистки растворов с помощью различных фильтрующих материалов.

В настоящее время, продолжая традиции и развивая новые научные подходы, сотрудники лаборатории стремятся эффективно использовать накопленный научный потенциал и проявляют инициативу и настойчивость в достижении реальных результатов по созданию парентеральных препаратов.

Цель настоящей статьи — обобщить данные научных достижений лаборатории инфузионных и пероральных жидких лекарственных средств по перспективным направлениям разработки и производства парентеральных препаратов.

Препараты для парентерального применения должны отвечать таким основным требованиям: терапевтическая эффективность, чистота и безопасность для больного, т.е. они должны быть не токсичными, стерильными, апирогенными, выдерживать требования по механическим включениям.

Такие высокие требования может обеспечить лишь надлежащий уровень производства. Однако, часть инфузионных растворов в Украине производится в межбольничных аптеках, где условия производства далеки от идеала. Помещения не соответствуют современным требованиям, в технологическом процессе применяется приспособленное оборудование — и поэтому невозможно выпускать инфузионные препараты в соответствии с современными требованиями [1, 3].

На большинстве предприятий, выпускающих инфузионные препараты, культура производства значительно выше, но не является удовлетворительной из-за не соответствующей современным требованиям подготовки производства и износа оборудования. Производить качественную продукцию в таких условиях крайне сложно.

Поэтому отечественным производителям парентеральных препаратов необходимо изыскивать средства для перехода предприятий на производство лекарственных средств в соответствии с правилами GMP.

В основе концепции GMP лежит принципиально новый подход к обеспечению качества лекарственных средств, а именно, переход от контроля качества готовой продукции к обеспечению ее качества во время всего процесса производства. При этом объектом контроля, в первую очередь, становятся сам процесс производства и различные производственные факторы (здания, помещения, оборудование, персонал и др.). Общие рекомендации по организации производства рабочих зон и требования к оборудованию изложены в [2].

Только соблюдение принципов, требований и норм правил GMP на фармацевтических предприятиях гарантирует выпуск эффективных и безопасных лекарственных средств надлежащего качества [1, 4, 7].

Некоторые предприятия постепенно проводят мероприятия по переходу к работе в соответствии с GMP. Следует отметить такие предприятия как Фармацевтическая фабрика Луганского ОКПП «Фармация», ДП «Фарма-трейд» (г. Дрогобыч), которые освоили производство инфузионных растворов в ПВХ-контейнерах, что требует высокой культуры и технологической дисциплины, а также предприятия ООО «Юрия-фарм», КППБП «Биофарма» и др., которые провели реконструкцию производства и оборудования, расширили номенклатуру препаратов и поставляют на рынок качественную продукцию.

Для развития промышленных предприятий необходимо расширение номенклатуры лекарственных средств и создание нормативно-технической документации для внедрения их в производство.

Учитывая вышеизложенное, в ГП ГНЦАС проводятся научные исследования, направленные на создание качественных парентеральных препаратов; доклинические исследования в соответствии с правилами GLP; ведется разработка нормативно-технической документации в соответствии с [13, 14]. Освоение новых препаратов на предприятиях страны позволит заменить импортные дорогостоящие лекарственные средства отечественными.

Номенклатура инфузионных препаратов, выпускаемых предприятиями Украины, прежде всего, включает изотонические растворы, содержащие натрия хлорид, ряд многокомпонентных препаратов электролитов, отече-

ственные предприятия выпускают также растворы глюкозы в концентрации 5 % и 10 % и др. [5].

Отечественные плазмозамещающие инфузионные растворы синтетических коллоидов представлены на рынке Украины препаратом «Реополиглюкин» и другими комбинированными препаратами на основе декстранов.

Препараты для парентерального питания на основе аминокислот представлены лишь одним препаратом — «Аминол» производства ООО «Юрия-фарм», разработанным в ГП ГНЦЛС.

За последние годы предприятиями Украины совместно с ГП ГНЦЛС налажен выпуск инфузионных препаратов антибактериального действия группы хинолонов (ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин) и производного имидазола (метронидазол). Потребность в инфузионных препаратах других групп обеспечивается за счет импорта [5].

В настоящее время за рубежом создано значительное количество препаратов для инфузионной терапии различной направленности действия, что позволяет осуществить оптимальный выбор лекарственного средства в соответствии с конкретными потребностями, в том числе разработан ряд препаратов, содержащих активные лекарственные ингредиенты, относящиеся к важнейшим фармакотерапевтическим группам [6].

Поэтому разработка и внедрение в промышленность новых инфузионных препаратов в Украине является весьма актуальной.

В лаборатории инфузионных и пероральных жидких лекарственных средств ГП ГНЦЛС проводятся работы по разработке и внедрению в производство растворов для парентерального применения различной направленности действия, а также по усовершенствованию технологии их производства.

Важнейшим направлением совершенствования технологии является проведение исследований в области получения стабильных препаратов, имеющих достаточно высокий срок годности и не теряющих физико-химические свойства в ходе проведения инфузии.

В результате усовершенствования технологии в лаборатории разработаны и внедрены на предприятиях Украины инфузионные препараты: растворы Рингера-Локка, натрия гидрокарбоната, ГиК, Пасконат, растворы фруктозы, 153 инфузионный раствор электролитов.

В настоящее время проводятся работы по созданию комбинированных солевых растворов, препаратов для парентерального питания

на основе углеводов. В частности, широкое применение находят комбинации фруктозы, глюкозы, ксилита, в том числе с электролитами, препараты на основе гидроксиэтилкрахмала.

Одним из важных направлений совершенствования технологии парентеральных препаратов в отношении обеспечения их стабильности является разработка методов создания стабильных водных растворов из малорастворимых субстанций. Распространенным технологическим приемом является перевод нерастворимого активного вещества в физиологически приемлемые растворимые соли или комплексные соединения. Используя данный прием, удалось получить стабильный инфузионный препарат антиаритмического действия Калия - магния аспарагинат.

Перспективным направлением лаборатории является разработка комбинированных препаратов для парентерального применения. Комбинация известных субстанций позволяет усилить терапевтический эффект, расширить спектр действия препарата, получить лекарственную форму пролонгированного действия или, в случае сильнодействующих препаратов - уменьшить дозу ингредиентов. Так, при комбинации солей калия аспарагината и магния аспарагината с таурином был получен оригинальный комбинированный инфузионный препарат — Таурикам, позволяющий усилить антиаритмическое и антиишемическое действие и активизировать энергетические и репаративные процессы миокарда. На этот препарат получен патент Украины.

В лаборатории проводятся НИР по разработке концентратов для инфузий, содержащих лекарственные вещества в малом объеме носителя. Разработаны концентраты аргинина гидрохлорида, ко-тримоксазола, глутаргина. При разработке технологии концентратов для инфузий важное значение имеет подбор системы растворителей для проведения инфузионной терапии.

Анализ динамики производства основных видов продукции химико-фармацевтической промышленности свидетельствует о постепенном увеличении производства ампульных форм. Из литературных источников известно, что формируют рынок инъекционных лекарственных средств, в основном, следующие фармакотерапевтические группы: сердечно-сосудистые средства; антибиотики; анальгетики; препараты для лечения органов пищеварения; средства, действующие на ЦНС; психотропные препараты и др. [5, 12].

Ведущее положение по производству инъекционных препаратов в Украине принадлежит ЗАО «ФФ «Дарница»; ООО «ФК»Здоровье»; ОАО «Фармак»; ХГФП «Здоровье народу» и др.

Расширение ассортимента инъекционных препаратов происходит в значительной мере за счет поступления на рынок препаратов-генериков.

Терапевтически эквивалентные воспроизведенные лекарственные препараты имеют безусловные преимущества и тем самым оправдывают свое существование и активное применение в практическом здравоохранении.

К преимуществам генериков можно отнести следующие: цены на генерики существенно ниже, а это значит, что они доступны всем категориям больных; эти препараты хорошо изучены с точки зрения эффективности и безопасности и могут быть быстро внедрены в производство.

Нами проводятся НИР по разработке и внедрению инъекционных воспроизведенных препаратов. Так, за последние годы на предприятиях Украины и России при участии ГП ГНЦЛС внедрено более 30 инъекционных препаратов-генериков.

В процессе исследований нами разработан алгоритм создания парентеральных препаратов (Рис. 1).

При разработке представленного алгоритма учитывались следующие моменты.

Для создания стабильного препарата для парентерального применения необходимо изучение физико-химических свойств действующих веществ, а также типов реакций, в которые могут вступать активные субстанции, с целью повышения их растворимости (для малорастворимых веществ) или предотвращения возможной несовместимости со вспомогательными веществами.

Чрезвычайно важной составляющей получения стабильных растворов является обеспечение оптимального значения pH среды. С целью поддержания оптимального значения pH в состав парентеральных препаратов вводят буферные агенты, например, лимонную, винную, молочную кислоты и их соли, натрия фосфаты, щелочи, триметамол и др.

Широко распространена технология обеспечения стабильности растворов посредством введения в их состав стабилизирующих добавок, препятствующих окислению лекарственных субстанций, изменению физико-химических свойств раствора (образование взвеси, осадка, изменение цветности).

В качестве солюбилизаторов применяют ПАВ различной химической природы. Для улучшения растворимости мало растворимых субстанций и повышения стабильности раствора разрабатываются специальные составы неводных и смешанных растворителей (спирт этиловый, пропиленгликоль, полиэтиленгликоли, глицерин и др.) в четко определенных количествах.

Используя вышеизложенные приемы, в лаборатории инфузионных и пероральных жидких лекарственных средств ГП ГНЦЛС созданы и находятся на различных стадиях внедрения оригинальные препараты для парентерального применения (Таблица).

В лаборатории изучалась возможность создания инъекционных растворов флавоноидов с помощью аминокликолей и производных борной кислоты. Установлено, что растворимость флавоноидов в воде в присутствии изученных вспомогательных веществ зависит от строения флавоноидов и природы солюбилизаторов. Изучена также возможность улучшения растворимости флавоноидов, в частности кверцетина и его производных, в присутствии β -циклодекстрина или поливинилпирролидона. В результате исследований получены Гифларин, раствор для инъекций, 1 % — оригинальный препарат гипозотемического и диуретического действия, Кверцетин, раствор для инъекций, 1 % и Рутин, раствор для инъекций, 1 %, а также их комбинированные формы с синергистом — кислотой аскорбиновой. Данные препараты защищены патентами Украины и России.

Одним из потенциальных факторов нестабильности инъекционных растворов является влияние кислорода воздуха, что обусловлено способностью действующих веществ к окислению в водных растворах. Влияние кислорода воздуха устанавливали путем изучения зависимости количественного содержания действующего вещества от различного объема кислорода в ампулах. Для этого готовили модельные смеси в соответствующих растворителях и разливали в ампулы, ампулы запаивали и хранили при комнатной температуре. Результаты исследований представлены на Рис. 2.

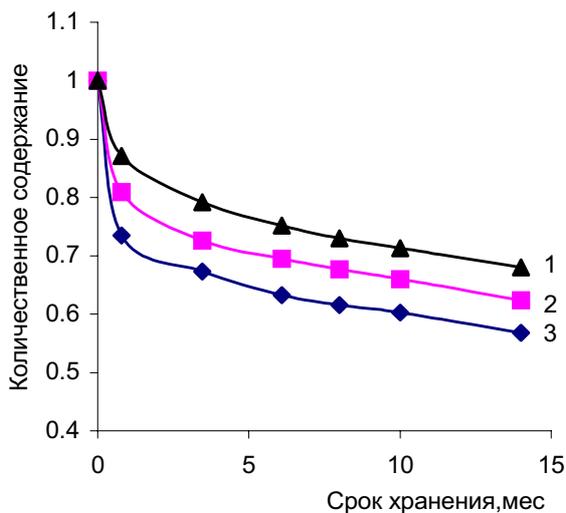
Результаты исследований показали, что чем больше начальное содержание кислорода в ампуле, тем быстрее снижается количественное содержание действующего вещества в процессе хранения. Поэтому технологические операции с такими препаратами (приготовление раствора, фильтрация, наполнение и

Рисунок 1



Алгоритм создания парентеральных лекарственных средств

Рисунок 2



- 1 — объем кислорода 0.21 см³;
- 2 — объем кислорода 0.31 см³;
- 3 — объем кислорода 0.38 см³.

Зависимость количественного содержания действующего вещества от объема кислорода в ампуле на протяжении срока хранения

запайка) необходимо вести в токе инертного газа.

С целью повышения качества и эффективности терапевтического действия при разработке состава парентеральных препаратов большое внимание уделяется подбору вспомогательных веществ. При использовании экспериментально подобранных вспомогательных веществ получены оригинальные препараты, указанные ниже.

По усовершенствованной технологии и прописи был получен Строфантин G, раствор для инъекций, 0.025 %. Доклинические исследования показали, что, препарат, разработанный в ГП ГНЦЛС, обладает меньшей (в 2 раза) токсичностью по сравнению с зарубежным аналогом.

С применением вспомогательного вещества получен стабильный раствор кальция глюконата. Наблюдаемый срок годности препарата составляет около 3 лет, даже в полипропиленовых ампулах.

По технологии солеобразования непосредственно при приготовлении раствора получены Дифенат, раствор для инъекций, 2 % и Дифенат, раствор для инъекций, 5 % — препараты противосудорожного действия для лечения всех видов эпилепсий на основе 5,5-дифенилгидантоина, Глутакам, раствор для инъекций и Таурикам, раствор для инъекций для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, имму-

номодулятор Нуклеинат, раствор для инъекций.

Совместно с другими структурными подразделениями ГП ГНЦЛС разработаны оригинальные препараты антитоксического и гепатопротекторного действия на основе солей аргинина и глутаминовой кислоты - растворы Глутаргина.

Проводятся исследования по созданию пролонгированных препаратов. Разработанная пролонгированная инъекционная форма кеторолака «Кеталонг», в котором благодаря оригинальному составу вспомогательных веществ, обеспечивается постепенное высвобождение действующего вещества из лекарственной формы, что обуславливает более эффективное обезболивание путем увеличения длительности действия каждой вводимой дозы.

Составы и способы получения выше названных препаратов защищены патентами Украины и России. По оригинальным препаратам в лаборатории выполнены и защищены 3 кандидатские диссертации.

Внедрение на ОАО «Фармак» оригинальной технологии производства гормональных препаратов на основе неводного растворителя этилолеата позволит удовлетворить потребность Украины по этой группе препаратов.

В ГП ГНЦЛС проводятся НИР по получению препаратов на основе солей трехвалентного железа. При использовании соответствующих технологических приемов получен инъекционный раствор комплекса трехвалентного железа с аминокислотами. Продолжаются НИР по получению комбинированных препаратов магния сульфата с глюкозой, лидокаина с клофелином и др.

В связи с гармонизацией требований к качеству лекарственных средств с Европейской Фармакопеей и ужесточением требований к качеству парентеральных препаратов следует обратить особое внимание на испытание препаратов на механические включения. Назрела необходимость пересмотра действующего РД 42У-001-93. В этом документе не описан метод мембранно-микроскопического определения механических включений. Поэтому в ГП ГНЦЛС при участии производителей парентеральных препаратов в настоящее время проводятся работы по пересмотру указанного документа. Существенное изменение вводится по испытанию на невидимые частицы: растворы объемом более 100 мл должны выдерживать испытание на механические включения невидимого диапазона. Следует отме-

Таблица

Оригинальные инъекционные препараты, разработанные в ЛИИПЖЛС в 1999-2005 гг.

Название препарата	Фармакологическое действие	Предприятие-изготовитель	Год внедрения
Гифларин, раствор для инъекций, 1 %	гипоазотемическое средство	ЗАО «ФФ «Дарница»	1999
Клокаин, раствор для инъекций	анестезирующее средство	ХГФП «Здоровье народу»	2005 (планируется)
Строфантин G, раствор для инъекций, 0.025 %	сердечный гликозид	ЗАО «ФФ «Дарница»	1999
Дифенат, раствор для инъекций, 2 % Дифенат, раствор для инъекций, 5 %	противосудорожное средство	ЗАО «Биолек», г. Харьков	1999-2000
L-лизина байкалинат, раствор для инъекций, 20 %	детоксицирующее, антимугагенное средство	не выпускается из-за отсутствия сырья	
L-лизина эсцинат, раствор для инъекций, 0.1 %	антиэкссудативное средство	АО «Галичфарм»	1999
Глутаргин, раствор для инъекций, 4 % Глутаргин, концентрат для приготовления раствора для инфузий, 40 %	гепатопротекторное средство	ОАО «ФК «Здоровье»	2000 2003
Кверцетин, раствор для инъекций, 1 %	капилляроукрепляющее, антиоксидантное средство	2005 (планируется)	
Глутакам, раствор для инъекций	сердечно-сосудистое средство	ОАО «ФК «Здоровье»	2003
Динальгин, раствор для инъекций	противовоспалительное, анальгезирующее средство	ХГФП «Здоровье народу»	2005
Гормональные препараты на основе этилолеата	гормональные препараты	ОАО «Фармак»	1999-2003
Диклокаин, раствор для инъекций	противовоспалительное средство	ОАО «ФК «Здоровье»	2000
Дротаверин с анальгином, раствор для инъекций	анальгезирующее средство	ХГФП «Здоровье народу»	2005 (планируется)
Аспафер, раствор для инъекций	антианемическое средство	доклинические исследования	

тить, что отсутствие инструментальной базы на предприятиях не может быть оправданием низкого качества выпускаемой продукции.

В создании качественных препаратов для парентерального применения важное место занимает первичная упаковка.

Наряду с традиционным видом первичной упаковки парентеральных препаратов в лаборатории проводятся НИР по разработке технологии производства различных по действию препаратов в полимерной упаковке (полиэтилен, полипропилен, ПВХ).

Внедрение полимерной упаковки стало новым шагом в производстве жизненно необходимых препаратов. Технологический процесс осуществляется в автоматическом режиме в асептических условиях, при которых в течение одного технологического цикла происходит формирование первичных упаковок из термопластического гранулята, их дозированное наполнение раствором, герметизация. Такая упаковка имеет ряд преимуществ по сравнению с традиционной. Прежде всего это исключение целого цикла вспомогательных ра-

бот по подготовке бутылок и ампул (мойка, сушка, стерилизация).

Преимущества парентеральных препаратов в полимерной упаковке очевидны при оказании неотложной медицинской помощи пострадавшим во время стихийных бедствий, боевых действий, катастроф. Они удобны при транспортировке, так как исключены повреждения, связанные с хрупкостью стеклотары.

Это препараты экстренной помощи в шприц-тюбиках, а также препараты, получаемые по новой технологии в полипропиленовых ампулах. Такая технология впервые в Украине внедрена на Концерне «Стиролбиофарм».

Важным моментом обеспечения стабильности парентеральных препаратов являются исследования по совместимости фармацевтической композиции с первичной упаковкой (стекло, резина, полимеры). При этом необходимо проводить дополнительные исследования, подтверждающие токсикологическую безопасность и неизменность свойств упаковки и препарата в процессе хранения. В ГП ГНЦЛС проводятся исследования по изуче-

нию различных марок стекла, используемых в качестве первичной упаковки парентеральных препаратов. Изучена стабильность препаратов в ампулах из стекла «Schot Glass» для предприятия ЗАО «Завод медицинского стекла «Фарма-Пак». В результате исследований даны рекомендации о возможности использования ампул из данного вида стекла в качестве первичной упаковки для инъекционных растворов.

Проведены исследования по изучению качества бутылок из стекла марки МТО с обработанной аммония сульфатом поверхностью, производства Житомирского АО «Биомедстекло». В результате также даны рекомендации к применению указанных бутылок в качестве первичной упаковки для инфузионных растворов.

Исходя из вышеизложенного, следует выделить перспективные направления в создании и внедрении препаратов для парентерального применения:

- создание новых оригинальных препаратов на основе БАВ синтетического и растительного происхождения разной направленности действия;
- создание комбинированных препаратов на основе известных субстанций;
- создание парентеральных препаратов пролонгированного действия;
- разработка препаратов-генериков для парентерального применения;
- изучение возможности расширения ассортимента вспомогательных веществ, применяемых в производстве парентеральных препаратов;
- изучение влияния материалов первичной упаковки на стабильность разрабатываемых препаратов;
- разработка технологической документации на лекарственные препараты;
- внедрение разрабатываемых препаратов в производство.

Учитывая перспективные направления, в лаборатории запланированы научно-исследовательские работы по разработке технологий как оригинальных препаратов, так и препаратов-генериков с внедрением их на предприятиях отрасли. В связи с этим имеется настоятельная необходимость в разработке механизма, обеспечивающего направление части прибыли предприятий-производителей на научные исследования, связанные не только с созданием, но и внедрением в производство новых, более эффективных лекарственных средств. Такой механизм широко используется в мировой практике.

Правительство начало разработку Национальной программы «Ліки України». Хотелось, чтобы эта программа была направлена, в первую очередь, на финансовую поддержку исследовательских работ по созданию оригинальных отечественных препаратов и, таким образом, на обеспечение дальнейшего роста объема продукции отечественного производителя на внутреннем рынке.

Украине сегодня нужны отечественные лекарственные препараты, которые могут заменить дорогостоящие импортные. Они должны быть доступны по цене для всех категорий населения и не уступать по качеству зарубежным аналогам.

Выводы

1. Проанализировано состояние производства инъекционных и инфузионных лекарственных средств в Украине.
2. Представлены основные направления исследований в ГП ГНЦЛС по созданию и внедрению новых парентеральных лекарственных средств, как оригинальных, так и генериков.
3. Разработан алгоритм создания парентеральных препаратов.
4. Определены перспективные направления работы лаборатории инфузионных и пероральных жидких лекарственных средств по созданию новых технологий получения лекарственных средств для парентерального применения, соответствующих современному уровню требований фармацевтического производства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». - 1-е вид. — Харків: РІРЕГ, 2001. - 556 с.
2. Надлежащая производственная практика лекарственных средств / Под ред. Н.А. Ляпунова, В.А. Загория, В.П. Георгиевского, Е.П. Безуглой. — К.: МОРИОН, 1999. - С. 92-110.
3. Варченко В.Г., Кравчук С.А. Современные проблемы и перспективы развития аптечного и промышленного производства инфузионных растворов в Украине // Провизор. — 2002. - № 5. - С. 3-7.
4. Моисеева Е.В., Валичко С.А., Шилова С.В. Проблема загрязнения механическими включениями лекарственных средств для парентерального применения // Фармация. - 2002. - № 4. - С. 44-47.
5. Компендиум. 1999/2000. Лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова - К.: МОРИОН, 1999. - 1200 с.
6. Алмакаева Л.Г., Георгиевский В.П. Инфузионные лекарственные препараты: состояние и перспективы развития отрасли // Ліки України. — 2002. - № 4. — С. 50-52.
7. Стандартизация лекарственных средств для парентерального применения / Асмолова Н.Н., Алмакаева Л.Г., Вырова Е.В., Донштрубова А.Г., Георгиевский В.П. // Фармаком. - 1999. - № 5. - С. 42-48.

8. Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. тр. — Т 2. - Харьков: ИГ «РИРЕГ», 2000. - С. 333-388.
9. The International Pharmacopoeia. — 3rd ed. - Geneva: World Health Organization, 1995. — 2532 p.
10. European Pharmacopoeia. — 5th ed. — Electronic version. — 2779 p.
11. Варченко В., Кравчук С. Инфузійні розчини: минуле і сучасне // Вісник фармакології і фармації - № 2. — С. 28-37.
12. Подколзина М.В., Немченко А.С., Дмитрієвський Д.І. Дослідження ринку антиангінальних і антиаритмічних лікарських засобів в Україні // Фармацевтичний журнал. - 1999. - № 3. - С. 7-12.
13. Настанова: 42-01-2001. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. — К.: МОПІОН, 2001. — 82 с.
14. Настанова: 42-01-2003. Лікарські засоби. Технологічний процес. Документація. — К.: МОПІОН, 2003. — 42 с.

Резюме

Алмакаєва Л.Г.

Стан і перспективні напрямки створення препаратів для парентерального застосування в ДП ДНЦЛЗ

Узагальнено результати роботи лабораторії інфузійних і пероральних рідких лікарських засобів ДП ДНЦЛЗ у галузі створення парентеральних препаратів і техно-

логій їх виробництва. Розглянуто перспективні напрямки розробки та виробництва вітчизняних препаратів для парентерального застосування різної спрямованості дії в різних видах упаковки.

Summary

Almakayeva L.G.

State and perspective directions of parenteral preparations creation in SM SSCD

The results of the work of infusion and peroral liquid preparations laboratory of SM SSCD at the field of parenteral preparations creation and the technology of their production was shown. Perspective directions of creation and manufacturing of domestic parenteral preparations with different effect direction in different types of package were considered.

Алмакаєва Людмила Григорьевна. Окончила Харьковский политехнический институт (1983). Зав. лаб. инфузионных и пероральных жидких лекарственных средств ГП ГНЦЛС (1996). К.фарм.н. (1995). Член Редакционного совета Государственной Фармакопеи Украины.

УДК 615.27:[546.41+546.72]

Маслова Н.Ф., Суховецкая Л.Ф., Бомко Т.В.

Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств»

Приоритетные направления лаборатории биохимической фармакологии ГП ГНЦЛС. Сообщение 1. Фармакологические аспекты разработки препаратов для коррекции метаболических процессов и препаратов нового поколения для лечения железодефицитной анемии и остеопороза

В лаборатории биохимической фармакологии проведены поисковые фармакологические исследования, которые создали предпосылки для проведения в ГП ГНЦЛС комплексных работ по разработке ряда оригинальных препаратов на основе координационных соединений Fe(III) для профилактики и лечения железодефицитной анемии, а также комбинированных препаратов кальция для применения в комплексной терапии остеопороза.

Разработка лекарственных средств, регулирующих метаболические процессы, в том числе препаратов для коррекции железодефицитной анемии (ЖДА) и остеопороза, остается одной из актуальных задач отечественной фармакологии.

С учетом современных научных концепций, в ГП ГНЦЛС разработан ряд оригинальных препаратов на основе комплексных соединений трехвалентного железа для профилактики и лечения железодефицитной анемии у взрослых и детей, а также комбинированные препараты кальция для применения в комплексной терапии остеопороза (рук. работ — к.фарм.н. Новик И.И.).

Целью настоящей статьи является обобщение результатов деятельности лаборатории биохимической фармакологии, являющейся составляющей комплексных исследований, проведенных в ГП ГНЦЛС по поиску, научно-

му обоснованию составов и доклиническому изучению новых отечественных препаратов для коррекции метаболических процессов.

В Украине железодефицитные состояния — ЖДА и латентный дефицит железа — регистрируются у 40-82 % беременных женщин, 42 % детей, 20 % жителей геохимических регионов (Полесье, Подолье) [1-3]. Ферротерапия — терапия препаратами железа — является одним из компонентов профилактики железодефицитных состояний и единственным способом лечения ЖДА. Выбору препарата для коррекции железодефицита придается особое значение, поскольку лечение длится от нескольких недель до нескольких месяцев. Поэтому современные антианемические средства должны не только обладать высокой терапевтической эффективностью, но и не оказывать побочных эффектов, в том числе на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), не взаи-

модействовать с компонентами пищи и лекарственными препаратами, не оказывать прооксидантного действия, иметь хорошие органолептические свойства, быть безопасными при случайной передозировке [4].

По современным представлениям, фармакологическая активность железосодержащих препаратов (ЖСП) и риск нежелательных эффектов ферротерапии зависит от химической структуры применяемых железосодержащих соединений и наличия альтернативных путей абсорбции железа из ионных и неионных ферропрепаратов [5, 6].

До недавнего времени ЖСП были представлены на фармацевтическом рынке Украины исключительно препаратами на основе простых солей двухвалентного железа (Fe(II)). В последние годы накопилось немало данных о побочных эффектах, осложнениях и случаях тяжелых отравлений в результате терапии этими лекарственными средствами [7, 8]. Такие неопасные для жизни, но достаточно неприятные побочные эффекты как диспепсические явления, металлический привкус, потемнение зубов и десен (при применении жидких лекарственных форм) резко снижают приверженность к лечению (нередко до 50%), особенно у больных с патологиями ЖКТ. Поскольку в просвете кишечника соли Fe(II) могут взаимодействовать с компонентами пищи и лекарственными препаратами (фитинами, танинами, оксалатами, антацидами и др.), резко снижающими абсорбцию железа, их назначают до еды, что усиливает повреждающее действие ионов железа на слизистую оболочку кишечника, вплоть до ее некроза [4].

Следует отметить, что регистрируется достаточно большое количество острых отравлений препаратами Fe(II), связанными с их передозировкой [4, 7-9]. Ионы железа оказывают прямое цитотоксическое повреждающее воздействие на клетки различных органов, прежде всего, мозга и печени [4, 8]. Важным аспектом проявления токсических эффектов препаратов Fe(II) является их способность всасываться путем пассивной диффузии, а также роль Fe(II) в активации процессов свободнорадикального окисления [10, 11].

Перспективным направлением в разработке более безопасных антианемических лекарственных средств является использование в качестве железосодержащих субстанций координационных соединений трехвалентного железа (Fe(III)), которые характеризуются практически полным отсутствием токсичности вследствие активного транспортного меха-

низма, обеспечивающего отсутствие свободных ионов железа на всех этапах его абсорбции [5, 8].

В ГП ГНЦЛС (под рук. к.фарм.н. Новика И.И.) был синтезирован ряд комплексных органических соединений Fe(III) на основе аминокислот, природных и модифицированных полисахаридов. В результате скрининговых исследований, проведенных в лаборатории биохимической фармакологии, было установлено, что наиболее перспективными являются координационные соединения Fe(III) с карбоксиметилцеллюлозой, аспарагиновой и глутаминовой кислотами. Так как ионы металлов с переменной валентностью образуют с анионами аминокислот и полисахаридами устойчивые (в т.ч. и к разложению в кислой среде желудка) хелатные соединения, это позволяет использовать указанные соединения при разработке лекарственных форм для перорального применения как твердой (без применения кишечнорастворимого покрытия), так и жидкой. На основе этих соединений в лаборатории химической технологии лекарственных средств ГП ГНЦЛС и лаборатории таблетированных лекарственных средств (зав. лаб. — д.фарм.н., профессор Казаринов Н.А.) разработаны оригинальные антианемические препараты для лечения ЖДА различной этиологии у взрослых и детей.

Так, в настоящее время на фармацевтическом рынке Украины появился новый железосодержащий препарат в таблетированной лекарственной форме — Феррамин-Вита (разработчик — ГП ГНЦЛС, производитель — ОАО «Галичфарм»). Это комбинированный препарат, в состав которого входит Fe(III)-аспарагинат в сочетании с витаминами группы В.

Как показали доклинические и клинические исследования, по фармакологической эффективности Феррамин-Вита не уступает препаратам Fe(II) — Тардиферон («Robapharm», Швейцария) и Ферроплекс («Biogal», Венгрия) или даже несколько превосходит их по скорости нормализации таких показателей, как концентрация железа в сыворотке крови, величина общей железосвязывающей способности сыворотки, концентрация продуктов перекисного окисления и, в отличие от этих препаратов, не оказывает побочного действия.

Широкая распространенность ЖДА среди детей различных возрастных групп обуславливает необходимость разработки детских лекарственных форм ЖСП. Так как для применения в педиатрической практике наиболее

удобными являются капли и сиропы, в лаборатории химической технологии ГП ГНЦЛС была синтезирована растворимая форма Fe(III)-аспарагината. В настоящее время на этапе клинического изучения находится созданный в ГП ГНЦЛС на основе этого соединения сироп Феррамин-Вита, в состав которого входят макро- и микроэлементы, необходимые для гемопоза и нормального функционирования жизненно важных систем организма. Такая комбинация стала возможна благодаря различным механизмам транспорта ионов Fe(III) и двухвалентных металлов и отсутствия между ними конкуренции за белки-переносчики.

Изучение специфической фармакологической активности препарата, проведенное в условиях алиментарной и хронической постгеморрагической анемии, показало, что его применение приводит к быстрой нормализации гематологических и биохимических показателей. По фармакологической активности сироп Феррамин-Вита превосходит широко применяемый в педиатрической практике сироп Активферрин («Ратифарм ГмбХ Меркле», Германия).

На основе координационного полимера Fe(III)-карбоксиметилцеллюлозы, обеспечивающего медленное высвобождение железа в пищеварительном канале, в ГП ГНЦЛС разработан однокомпонентный препарат пролонгированного действия Феростат (таблетки), который внедряется в производство на АО «Лубныфарм».

Учитывая, что при хронической ЖДА, протекающей по гипорегенераторному типу и резистентной к применению однокомпонентных препаратов железа, целесообразно использование веществ, оказывающих направленное воздействие на нормализацию баланса протекающих в организме биохимических процессов, в ГП ГНЦЛС на основе комплекса витаминов, микроэлементов, антиоксидантов и антигипоксантов разработаны препараты ГлютаФер плюс, капсулы (действующее вещество — Fe(III)-аминокислотный комплекс) и препарат пролонгированного действия — Комплафер, капсулы (действующее вещество — Fe(III)-полисахаридный комплекс). Проведенные фармакокинетические и фармакологические исследования позволили оптимизировать соотношение входящих в их состав биологически активных ингредиентов, в результате чего по фармакологической эффективности новые препараты (как свидетельствуют экспериментальные данные) не

уступают лучшему препарату Fe(III) - Мальтофер («Vifor», Швейцария) или даже несколько превосходят его по скорости восстановления содержания сывороточного железа и величины общей железосвязывающей способности сыворотки крови. Установлено, что даже в условиях жесткой пероксидации — на модели фенилгидразиновой анемии — ГлютаФер плюс и Комплафер не оказывают прооксидантного действия, характерного для препаратов Fe(II).

Новые препараты, по сравнению с препаратами солей Fe(II), отличаются уникальной безопасностью применения. Исследования острой токсичности показали, что их применение в максимально допустимой дозе (10000 мг/кг) не вызывает токсических эффектов, тогда как среднесмертельная доза (LD_{50}) Fe(II)-содержащих препаратов колеблется, в зависимости от их состава, от 500 мг/кг до 2000 мг/кг.

При клиническом изучении препаратов Феростат и Феррамин-Вита (таблетки) не наблюдалось диспепсических побочных эффектов, характерных для ферротерапии, даже у больных с патологиями ЖКТ.

Таким образом, в результате доклинических и клинических исследований доказана эффективность и высокая степень безопасности ЖСП нового поколения на основе координационных соединений Fe(III). Из числа созданных в ГП ГНЦЛС Fe(III)-содержащих препаратов в различных лекарственных формах (таблетки, капсулы, сироп) для взрослых и детей в настоящее время два препарата — Феррамин-Вита (таблетки) и Феростат — внедрены в производство, один — Феррамин-Вита (сироп) - проходит клиническое изучение, два — ГлютаФер плюс и Комплафер - прошли доклиническое изучение.

В лаборатории биохимической фармакологии проводится также фармакологическое изучение препаратов для нормализации обмена веществ: витаминных комплексов и препаратов на основе минералов. Проведено изучение более 10 поливитаминных препаратов.

Одним из важных направлений является разработка в ГП ГНЦЛС новых комбинированных препаратов на основе солей кальция для лечения нарушений минерального обмена для применения в комплексной терапии остеопороза.

Разработаны и находятся на разных стадиях внедрения следующие препараты кальция: Кальций D₃ цитрат в форме таблеток, содержащий в качестве действующих веществ каль-

ция цитрат и витамин D₃ (АО «Галичфарм»); капсулы Кальций-Остеовит - комбинированный препарат кальция цитрата и кальция фосфата с витамином D₃ и другими витаминами (ОАО «ХФЗ «Красная звезда»); Кальций Композитум, таблетки на основе растворимых солей кальция, витаминов, микроэлементов, а также БАВ растительного происхождения. (ЗАО «НПЦ «Борщаговский ХФЗ»).

В отличие от выпускаемых в Украине многочисленных препаратов кальция, которые содержат в своем составе кальция карбонат и кальция глюконат, в этих лекарственных средствах используются легкоусваиваемые соединения — кальция цитрат и кальция аспарагинат. Так, кальция цитрат более эффективно, чем кальция карбонат, всасывается в кишечнике, в том числе при пониженной секреции соляной кислоты. Кроме того, применение кальция цитрата снижает риск возникновения кристаллов кальция оксалата и камней в почках [12]. Преимуществом являются также менее выраженные побочные эффекты, в частности, сниженная вероятность запора, относительно низкий уровень взаимодействия с другими минералами в составе поликомпонентных препаратов. Аспарагинат кальция легко всасывается и имеет двойное преимущество выделения в кровь и кальция, и кислоты аспарагиновой, которая оказывает ряд самостоятельных эффектов, полезных при отставании в росте, обедненном рационе, повышенной заболеваемости у детей. К таким эффектам относят участие кислоты аспарагиновой в белковом обмене в качестве стимулятора синтеза белка и в синтезе нуклеиновых кислот, усиление потребления кислорода тканями, гепатопротекторное и детоксицирующее действие.

В препараты включены также витамин D₃, который способствует усвоению кальция, и микроэлементы, которые дублируют кальций-сберегающие функции витамина D и предотвращают кумулирование кальция [13, 14]. Витамины А, С и В₆ принимают участие в метаболизме костной ткани, способствуют построению коллагенового матрикса кости. Для профилактики и лечения остеопороза обосновано также применение флавоноидов, в частности флавонов, изофлавонов или коуместинов, которые обладают эстрогенной активностью в связи со сходством их структуры с эстрогенами и сродством к рецепторам эстрогенов. При этом они не оказывают прямого гормонального действия на организм, однако, обладая сродством к рецепторам эстрогенов на ко-

стной ткани, оказывают эстрогенподобные эффекты по отношению к кости: снижают резорбцию и стимулируют костеобразование [15]. Флавоноиды характеризуются безопасностью при длительном применении и хорошо сочетаются с другими препаратами для лечения остеопороза, нивелируя их побочное действие.

Составы препаратов и соотношения компонентов были обоснованы и подобраны в ГП ГНЦАС, исходя из литературных данных о потребности в кальции и витаминах, с учетом их поступления в организм с пищей и возрастных особенностей [16, 17, 18].

Экспериментальное изучение препаратов на модели алиментарной недостаточности кальция у крыс выявило их высокую, приблизительно равную эффективность в плане усиления механической прочности кости, нормализации уровня кальция в крови и костной ткани, активности щелочной фосфатазы крови и оксипролина в моче. Разработанные препараты превышают по фармакологической активности препарат сравнения — Кальцинова («КРКА») на основе фосфата кальция.

Изучение скорости всасывания кальция при введении изучаемых препаратов показало, что они обладают преимуществом по отношению к препарату Кальцинова, поскольку труднорастворимые кальция фосфаты всасываются в кровяное русло значительно медленнее. При этом скорость всасывания практически уравнивается скоростью их потребления тканями.

Исследование влияния введения в состав препарата Кальций Композитум биологически активного вещества из группы флавоноидов выявило его высокую эффективность в условиях остеопороза у овариэктамированных самок крыс, что проявилось в увеличении механической прочности кости по отношению к действию препарата, не содержащего флавоноид.

Каждый из указанных препаратов будет иметь свою область применения: Кальций D₃ цитрат имеет широкие показания и должен стать более безопасным аналогом препарата Кальций D₃ Никомед. Капсулы Кальций-Остеовит предназначены преимущественно для лечения и профилактики остеопороза. Препарат уже прошел I фазу клинических испытаний при постменопаузальном остеопорозе и показал свою высокую эффективность. Наличие в препарате витаминов позволяет рекомендовать его и для детей в период интенсивного роста или несбалансированного питания,

а также для пожилых людей. Поисковая работа по препарату Кальций Композитум свидетельствует о возможности создания перспективного средства для лечения постменопаузального остеопороза.

Выводы

Проведенные в лаборатории биохимической фармакологии исследования явились одной из важнейших составляющих формирования в ГП ГНЦЛС направления по поиску, научному обоснованию составов и доклиническому изучению препаратов для коррекции метаболических процессов.

Теоретически обоснованы составы и экспериментально доказаны преимущества препаратов на основе координационных соединений трехвалентного железа и комплексов с растворимыми солями кальция.

Получено разрешение к медицинскому применению 3 препаратов для коррекции железодефицитной анемии и нарушений кальциевого обмена (Ферростат, Феррамин-Вита, Кальций D₃ цитрат), 5 препаратов находятся на стадии доклинического и клинического изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Опыт применения Активферрина для профилактики и лечения поздней анемии у недоношенных новорожденных / Пясецкая Н.М., Орлова Т.А., Борисова Л.Н. и др. // Украинский медицинский часопис. — 1999. — № 1 (9). — С. 103-105.
2. Видиборець С.В., Гайдукова С.М. Сучасні підходи до первинної і вторинної профілактики залізодефіцитної анемії // Ліки України. — 1999. — № 6. — С. 49-51.
3. Передерий В.Г. Витамины и минералы в жизни человека вообще и среднестатистического жителя Украины в частности // Здоровье и питание. — 1998. — № 1. — С. 3-7.
4. Danielson B.G., Geisser P., Schneider W. Iron Therapy. — Switzerland: Vifor, 1996. — 126 p.
5. Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф. Метаболизм железа и его регуляция // Дефицит железа и железодефицитная анемия. — М.: Славянский диалог, 2001. — С. 7-24.
6. Новые возможности ферротерапии железодефицитной анемии / Казюкова Т.В., Самсыгина Г.А., Калашникова Г.В. и др. // Клиническая фармакология и терапия. — 2000. — Т. 9, № 2. — С. 88-91.
7. Казюкова Т.В., Фаллук А., Левина А.А. Лечение железодефицитной анемии у детей раннего возраста // Педиатрия. — 2000. — № 2. — С. 56-61.
8. Shringer Ch. Maltofer Product Monograph. - Switzerland: Vifor, 1999. - 80 p.
9. Лыс Т.И., Кеменова В.А., Алексеев К.В. // Химико-фармац. производство: Обзор информ. — М.: ВНИИСЭНТИ, 1991. — Вып. 7. — 32 с.
10. Iron-catalyzed reactions cause lipid peroxidation in the intact heart / Lesnfsky E.I., Allen K.G.D., Carrea F.P. et al. // J. of Mol. Cell. Cardiol. — 1992. — No. 24. — P. 1031-1038.
11. Riese-Evans C. Erythrocytes, oxygen radicals and cellular pathology // Oxygen Radicals: systemic events and disease processes. - Bale, 1990. — P. 1-30.
12. Harvey J.A., et al. Calcium citrate: Reduced propensity for crystallization of calcium oxalate in urine resulting from induced hypercalciuria of calcium supplementation // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1985. - V. 61. - P. 1223-1225.
13. Остеопороз: эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика и лечение / Под ред. Н.А. Коржа, В.В. Поворознюка, Н.В. Дедух, И.А. Зупанца. - Х.: Золотые страницы, 2002. - 648 с.
14. Чернов Ю.Н., Пешехонцева Л.К. Остеопороз: критические звенья патогенеза и пути фармакологической коррекции // В мире лекарств. - 2002. - № 2. - С. 44-50.
15. Григор'єва Н.В., Орлик Т.В., Бондаренко О.В. Фітоестрогени в профілактиці та лікуванні клімактеричних порушень у жінок в постменопаузальному періоді // Журнал практичного лікаря. - 2003. - № 3. - С. 48-55.
16. Рожинская Л.Я. Соли кальция в профилактике и лечении остеопороза // Остеопороз и остеопатии. - 1998. - № 1. - С. 43-47.
17. Dawson Hughes B. Vitamin D and calcium. Recommended intake for bone health // Osteoporosis Int. - 1998. - No. 8 (Suppl. 2). — P. 30-34.
18. NAS. Optimal calcium intake // NOF Osteoporosis Clinical Updates. — 2002. — V. III, No. 2. — P. 3.

Резюме

Маслова Н.Ф., Суховецька Л.Ф., Бомко Т.В.

Пріоритетні напрямки лабораторії біохімічної фармакології ДП ДНЦЛЗ. Повідомлення 1. Фармакологічні аспекти розробки препаратів для корекції метаболічних процесів і препаратів нового покоління для лікування залізодефіцитної анемії й остеопорозу

В лабораторії біохімічної фармакології проведено пошукові фармакологічні дослідження, що створили передумови для проведення в ДП ДНЦЛЗ комплексних робіт із розробки ряду оригінальних препаратів на основі координаційних сполук Fe(III) для профілактики та лікування залізодефіцитної анемії, а також комбінованих препаратів кальцію для застосування в комплексній терапії остеопорозу.

Summary

Maslova N.F., Sukhovetskaya L.P., Bomko T.V.

Priority directions of biochemical pharmacology laboratory of SM SSCD. Report 1. Pharmacological aspects of the development of preparations for metabolic processes correction and preparations of new generation for iron-deficiency anemia and osteoporosis treatment

In biochemical pharmacology laboratory searching pharmacological studies, which created conditions for carrying out complex works by the development in SM SSCD of a number of original preparations at the base of Fe(III) coordination compounds for prevention and treatment of iron-deficiency anemia, and also of calcium combined preparations for complex therapy of osteoporosis were conducted.

Маслова Наталья Федоровна. Работает в ГП ГНЦЛС (с 1972). Ученый секретарь ГП ГНЦЛС. Д.б.н. (1994). Профессор. Зав. лабораторией биохимической фармакологии.

Суховецкая Людмила Федоровна. Работает в ГП ГНЦЛС (с 1990). К.б.н. (2004). Науч. сотр. лаборатории биохимической фармакологии.

Бомко Татьяна Васильевна. Работает в ГП ГНЦЛС (с 1990). К.б.н. (1996). Ст. науч. сотр. лаборатории биохимической фармакологии.

УДК 615.243

Маслова Н.Ф., Носальская Т.Н., Макарова Е.Г.

Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств»

Приоритетные направления лаборатории биохимической фармакологии ГП ГНЦЛС. Сообщение 2. Доклиническое фармакологическое изучение современных отечественных препаратов для лечения кислотозависимых заболеваний

С учетом современных требований, предъявляемых к препаратам для лечения кислотозависимых патологий, в лаборатории биохимической фармакологии ГП ГНЦЛС проведено доклиническое фармакологическое изучение ряда лекарственных средств различной направленности действия, необходимых в терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, разработанных в ГП ГНЦЛС на основе импортных субстанций.

Одним из направлений деятельности лаборатории биохимической фармакологии является доклиническое фармакологическое изучение средств для лечения кислотозависимых заболеваний.

Среди заболеваний желудочно-кишечного тракта кислотозависимые патологии, особенно язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, а также гастроэзофагиальная болезнь по распространенности, тяжести течения и осложнениям занимают особое место и встречаются у 10-15 % взрослых пациентов [1].

В лечении кислотозависимых патологий, наряду с этиологическими и патогенетическими подходами, важное место принадлежит симптоматическому лечению, в частности, направленному на коррекцию воздействия соляной кислоты.

Устойчивость слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки к повреждающему действию соляной кислоты и пепсина обеспечивается наличием в организме ряда защитных факторов, тесно связанных между собой: адекватной продукции слизи в желудке, активной секреции бикарбонатов (как поджелудочной железой, так и в составе щелочного компонента желудочной секреции), активной регенерации покровных эпителиальных клеток гастродуоденальной зоны, достаточного кровоснабжения слизистой оболочки. Естественно, что повреждение любого из названных компонентов защиты будет сопровождаться ослаблением защитного барьера слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки и снижением ее устойчивости к действию соляной кислоты [2-4].

В настоящее время для лечения кислотозависимых патологий желудочно-кишечного тракта применяются препараты различной направленности действия. Это прежде всего антацидные средства, гастропротекторы, вис-

мутсодержащие препараты и антисекреторные препараты: H_2 -гистаминоблокаторы и ингибиторы протонной помпы.

Целью настоящей статьи является обобщение результатов работы лаборатории биохимической фармакологии ГП ГНЦЛС по доклиническому фармакологическому изучению ряда препаратов-генериков, применяющихся для лечения кислотозависимых патологий.

Объектами изучения являлись следующие лекарственные средства:

- антацидные препараты — «Альма-Гал», в форме таблеток и суспензии на основе магния гидроксида и алюминия гидроксида (АО «Галичфарм») (аналог препарата Маалокс, таблетки и суспензия («Rhone Poulenc Rorer», Франция)); «АНРЕ», таблетки жевательные на основе кальция карбоната (ОАО «Стома») (аналог препарата Ренни, таблетки («Rhone Poulenc Rorer», Франция));
- гастропротекторные препараты — Сукральфат-Дарница, таблетки (аналог препарата Вентер, таблетки («КРКА», Словения));
- висмутсодержащие препараты — «Гастро-Норм», таблетки (АО «Галичфарм») и «Вис-Нол», капсулы (ОАО «Фармак») (аналоги препарата Де-Нол, таблетки («Yamanouchi», Нидерланды));
- ингибиторы: H_2 -рецепторов гистамина - Ранитидин, таблетки (ЗАО «Технолог») (аналог препарата Гистак, таблетки («Ranbaxy», Индия)) и протонной помпы — «Рабепразол», таблетки (АО «Галичфарм») (аналог препарата Париет, таблетки («Eisai», Япония)).

Фармакологическое изучение препаратов для лечения кислотозависимых заболеваний желудочно-кишечного тракта (Таблица) позволило сделать вывод, что наибольшую противоязвенную активность проявляют препа-

Таблица

Противоязвенная активность изученных отечественных лекарственных средств для лечения кислотозависимых заболеваний

Название препарата, лекарственная форма	Противоязвенная активность (в баллах)	Предприятие-изготовитель
Альма-Гал, таблетки *	35.7	АО «Галичфарм»
Альма-Гал, суспензия **	29.8	АО «Галичфарм»
АНРЕ, таблетки *	7.1	ОАО «Стома»
Сукральфат-Дарница *	50.0	ЗАО «ФФ «Дарница»
Гастро-Норм, таблетки *	20.8	АО «Галичфарм»
Вис-Нол, капсулы **	21.2	ОАО «Фармак»
Ранитидин, таблетки	108.0	ЗАО «Технолог»
Рабепразол, таблетки *	250.0	АО «Галичфарм»

Примечания:

* — лекарственная форма разработана в ГП ГНЦЛС под руководством д.фарм.н., профессора Н.А. Казаринова;

** — лекарственная форма разработана в ГП ГНЦЛС под руководством к.фарм.н. И.И. Новика.

раты антисекреторного действия: ингибиторы протонной помпы и H₂-гистаминоблокаторы — Рабепразол и Ранитидин, уменьшая выработку соляной кислоты париетальными клетками желудка, по эффекту они не уступают импортным аналогам — Париету и Гастраку, соответственно.

Высокая противоязвенная активность антисекреторных препаратов обеспечивается, во-первых, за счет уникальности «мишени» фармакологического действия (это либо гистамин в качестве «конечного общего пути», регулирующего кислую секрецию, либо уникальная система секреции водородных ионов в люменальной мембране), во-вторых, за счет высокой избирательности лигандов, т.е. фармакологических средств, обладающих высоким аффинитетом к определенному подтипу рецепторов (H₂-гистаминоблокаторы или блокаторы протонной помпы). Инструментом реализации антисекреторного действия препаратов в первом случае является H₂-подтип гистаминовых рецепторов, во втором — протонная помпа [5, 6].

По эффекту действия за ними располагаются антацидные средства Альма-Гал, таблетки и Альма-Гал, суспензия, образующие на поверхности слизистой желудка пленку, которая защищает ее от повреждающего действия соляной кислоты. Противоязвенная активность указанных препаратов составляет 35 баллов и 30 баллов, соответственно.

Препараты антацидного действия — достаточно широко применяемые средства в комплексном лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, особенно в фазе обострения, при гастритах с повышенной секреторной функцией желудка в стадии обо-

стрения, желудочном дискомфорте после нарушения диеты, злоупотребления алкоголем, кофе, никотином, при грыже пищеводного отверстия диафрагмы. Благодаря адсорбционным свойствам они применяются также для профилактики побочных эффектов на желудочно-кишечный тракт при назначении противотуберкулезных препаратов, цитостатиков, глюкокортикоидов, нестероидных противовоспалительных препаратов и при интоксикациях другого генеза. У детей эти препараты назначаются также и при экзофагитах, желудочно-кишечном рефлюксе [7, 8].

Для препаратов антацидного действия характерна быстрота наступления эффекта в виде уменьшения болевых ощущений, торможения деструктивной реакции на действие соляной кислоты и пепсина. Хотя эти эффекты непродолжительны и обеспечиваются постоянным поступлением препарата, они важны для поддержания на необходимое время трудоспособности человека и проведения поиска этиотропных либо патогенетических лекарственных средств.

Несколько меньшую противоязвенную активность, по сравнению с предыдущими группами препаратов, проявляют препараты на основе сукральфата и висмутсодержащие препараты — Гастро-Норм и Вис-нол, которые также образуют пленку на поверхности слизистой, но несколько менее активные по своему действию по сравнению с антацидными и антисекреторными препаратами. Однако действие висмутсодержащих препаратов проявляется не только в плане защиты от агрессии соляной кислоты, но и в плане антимикробного влияния на H.pylori, как на один из факторов развития язвенного процесса. Аналогич-

ной противоязвенной активностью обладает и Сукральфат-Дарница, относящийся к гастропротективным средствам.

Гастропротекторы действуют непосредственно на слизистую оболочку желудка и снижают или препятствуют повреждающему воздействию на нее химических или физических факторов. Используют гастропротекторы для сохранения структуры и основных функций слизистой оболочки и ее компонентов (особенно эндотелия сосудов, обеспечивающих микроциркуляцию в слизистой оболочке). Наиболее широко применяемым для профилактики стресс-язв, является сукральфат. При pH ниже 4.0, т.е. в кислой среде, происходит полимеризация препарата, образуется клейкое вещество, которое интенсивно покрывает язвенную поверхность. Кроме того, препарат стимулирует эндогенный синтез простагландинов, что повышает устойчивость слизистой оболочки желудка к действию HCl [9].

Противоязвенная активность антацидного препарата на основе кальция карбоната — АНРЕ наименее выражена. Это можно объяснить тем, что данный препарат применяется в качестве средства быстрого купирования изжоги. Соответственно его эффект наступает быстро, но действие непродолжительно. Исследование, проведенное в лаборатории биохимической фармакологии, показало, что по специфической активности таблетки АНРЕ не отличаются от импортного аналога — таблеток Ренни («Rhone Poulenc Roger», Франция).

Изученные в лаборатории противоязвенные препараты успешно прошли клиническую апробацию, которая подтвердила данные их доклинического изучения, и выпускаются различными фармацевтическими предприятиями Украины, что позволило обеспечить широкие слои населения эффективными и недорогими препаратами для лечения кислотозависимых патологий, а также создать альтернативу зарубежным препаратам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Статистика заболеваний желудочно-кишечного тракта в Украине // Провизор. — 2003. - № 5. — С. 22-23.
2. Дегтярева И.И. Заболевания органов пищеварения. — Киев, 2000 — 322 с.
3. Передерій В.Г., Ткач С.М. Клінічні лекції з внутрішніх хвороб. — Київ, 1998. — Т. 2. — 448 с.
4. Барьерная функция желудочно-кишечного тракта / Парфенов А.И., Екисенина Н.И., Мазо В.К., Гмошинский И.В. и др. // Терапевтический архив. — 2000. - № 2. — С. 64-66.

5. Ивашкин В.Т., Миносян Г.А., Уголев А.М. Теория функциональных блоков и проблемы клинической медицины. - Л.: Наука, 1990. - 303 с.
6. Исаков В.А. Ингибиторы протонного насоса: их свойства и применение в гастроэнтерологии. - М.: ИКЦ «Академкнига», 2001. - 304 с.
7. Рысс Е.С., Звартау Э.Э. Фармакотерапия язвенной болезни. — СПб: «Невский диалект», 1998. — 253 с.
8. Дегтярева И.И., Богданов А., Хатиб З., Харченко Н.В. Применение антацидных препаратов III поколения для лечения больных неязвенной диспепсией и язвенной болезнью, осложненной рефлюкс-эзофагитом // Врачебное дело. — 1994. - № 5-6. — С. 119-122.
9. Клиническая эффективность и механизм действия препарата вентер у больных язвенной болезнью / Логинов А. С., Васильев Ю. В., Ильченко А. А. и др. // Применение препарата вентер (сукральфат) в лечении больных язвенной болезнью: Материалы симпозиума. - М., 1987. - С. 14-25.

Резюме

Маслова Н.Ф., Носальська Т.М., Макарова О.Г.

Пріоритетні напрямки лабораторії біохімічної фармакології ДП ДНЦЛЗ. Повідомлення 2. Доклінічне фармакологічне вивчення сучасних вітчизняних препаратів для лікування кислотозалежних захворювань

Враховуючи сучасні вимоги, що пред'являються до препаратів для лікування кислотозалежних патологій, у лабораторії біохімічної фармакології ДП ДНЦЛЗ проведено доклінічне фармакологічне вивчення ряду лікарських засобів різної спрямованості дії, що необхідні для терапії виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, розроблених у ДП ДНЦЛЗ на основі імпортованих субстанцій.

Summary

Maslova N.F., Nosalskaya T.N., Makarova E.G.

Priority directions of biochemical pharmacology laboratory of SM SSCD. Report 2. Pre-clinical pharmacological study of new domestic preparations for the treating of acid-dependent diseases

Subject to current requirements to preparation for the treating of acid-dependent pathologies, in biochemical pharmacology laboratory of SM SSCD pre-clinical pharmacological study of a number of drugs with different effect directions, developed in SM SSCD on a base of imported substances, which are necessary in the therapy of stomach and duodenal ulcers, has been conducted.

Маслова Наталья Федоровна. Работает в ГП ГНЦЛС (с 1972). Ученый секретарь ГП ГНЦЛС. Д.б.н. (1994). Профессор. Зав. лабораторией биохимической фармакологии ГП ГНЦЛС.

Носальская Татьяна Николаевна. Работает в ГП ГНЦЛС (с 1989). К.б.н. (1997). Ст.науч.сотр. лаборатории биохимической фармакологии ГП ГНЦЛС.

Макарова Елена Геннадиевна. Работает в ГП ГНЦЛС (с 1996). Ст. лаборант с/о лаборатории биохимической фармакологии ГП ГНЦЛС.

УДК 615.214.24

Маслова Н.Ф., Лукашев С.В.

Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств»

Приоритетные направления лаборатории биохимической фармакологии ГП ГНЦЛС. Сообщение 3. Фармакологические аспекты создания оригинальных отечественных седативных средств на основе растительных компонентов и витаминов

Проведено доклиническое фармакологическое изучение оригинального комплексного седативного препарата «Седавит», содержащего экстракты лекарственных трав и витамины. Препарат разрешен к медицинскому применению и внедрен в производство. Ведутся работы по изучению других препаратов данной группы.

В последнее время в мире, а также в Украине заболеваемость, связанная с патологией центральной нервной системы, характеризуется неуклонным ростом [1, 2]. Установлено, что 87-92 % этой патологии приходится на невротические, личностные, невротоподобные расстройства, которые, по данным современных исследований, характеризуются резистентностью к проводимой терапии, затяжным течением, склонностью к рецидивам [3]. Сложившуюся ситуацию потенцируют различные социально-психологические факторы (социально-экономические проблемы, глобальная информационная перенасыщенность, хроническая усталость, экологические проблемы, ухудшение качества жизни). Это приводит к состоянию дистресса с симптоматикой, выражающейся повышенной утомляемостью, снижением работоспособности, раздражительностью, напряженностью, тревогой, ухудшением настроения, утратой привычных интересов, появлением немотивированных страхов, нарушением сна и др. [4, 5].

В настоящее время для лечения невротических состояний наиболее оптимальными являются седативные средства. Неослабевающий интерес к седативным препаратам со стороны врачей и пациентов обусловлен возможностью самолечения, простотой применения и дозировки, минимумом противопоказаний и побочных эффектов. Эти свойства обусловлены, в первую очередь, растительным происхождением большинства компонентов, входящих в состав седативных препаратов, относительно невысокой концентрацией активных веществ (в комплексных седативных средствах), что практически исключает опасность передозировки, а также широким спектром показаний к применению: вегетоневрозы, легкие неврозы с фобическими расстройствами, трудности с засыпанием, повышенная возбудимость, неврастения [6].

В последние десятилетия отмечается высокий спрос населения на седативные средства растительного происхождения. Их потребление увеличивается с каждым годом, что особенно заметно в развитых странах и в государствах с так называемой кризисной экономикой [7, 8]. По расчетным данным ВОЗ, около 80 % населения Земли в рамках системы первичной медико-санитарной помощи пользуется, главным образом, традиционными лекарственными средствами природного происхождения [9]. Спрос на безрецептурные фитопармацевтические средства растет во всем мире: в Швейцарии объем таких лекарств достигает 36-40 % общего товарооборота на фармацевтическом рынке, в США — 39 %, в Японии — 18 %, в Германии — 15 % [10].

За рубежом для лечения указанной патологии, наряду со старыми, хорошо известными седативными средствами создан ряд комбинированных препаратов, содержащих комплекс действующих веществ на основе лекарственных трав, с преимущественно седативным и анксиолитическим действием, а также витаминный комплекс и микроэлементы, повышающие способность организма переносить физические и эмоциональные нагрузки «Ново-Пассит» (Чешская Республика), «Доппельгерц» (Германия), «Пакс» (Франция) и др.

Учитывая направленность и приоритеты решения этой проблемы за рубежом и имея свои предварительные экспериментальные данные, в ГП ГНЦЛС (лаборатория технологии фитохимических производств (зав. лабораторией Ветров П.П.), лаборатория биохимической фармакологии (зав. лабораторией Маслова Н.Ф.)) совместно с ОАО «Галичфарм» был разработан оригинальный комплексный фитохимический препарат «Седавит» (раствор для питья). Препарат содержит экстракты лекарственных трав (с седативным и анксиолитическим действием) и витамины, необходимые для усиления работоспособнос-

ти организма и нормального функционирования центральной и периферической нервных систем.

Целью данной статьи является обобщение результатов работы лаборатории биохимической фармакологии по подбору, обоснованию оптимального состава и доклиническому фармакологическому исследованию (изучение специфической фармакологической активности), разработанного в результате проведенных исследований в ГП ГНЦЛС оригинального комбинированного препарата «Седавит», содержащего комплекс экстрактов лекарственных трав и витаминов.

Опыты проводились на животных в условиях экспериментальных моделей, близких по патогенезу к неврастению и неврастеническим реакциям, сопровождающимся тревогой и страхом.

В ходе проведенных экспериментов установлено, что внутрижелудочное введение препарата «Седавит» (1 мл/кг один раз в сутки в течение 14 сут.) вызывает выраженное седативное действие — наблюдается снижение двигательной активности у крыс со стрессовым состоянием (модель тревожного состояния у животных, вызванного ампутацией вибрисс) на 48 % по сравнению с нелечеными животными. Анксиолитический эффект препарата заключается в подавлении врожденной боязни мелких грызунов ярко освещенных пространств («норковый» эффект) и выражается в увеличении продолжительности пребывания мышей в освещенном отсеке камеры и уменьшении числа перебежек животных между темным и светлым отсеками камеры на 74 % и 49 %, соответственно. Препарат вызывает также усиление работоспособности у крыс, проявляющееся в увеличении на 35 % продолжительности плавания животных (модель принудительного плавания). Данный эффект связан, в основном, с улучшением энергообеспечения мышечной ткани животных, так как снижение содержания АТФ после физической нагрузки у подопытных крыс было в 3 раза меньше, чем у нелеченных.

Из проведенных экспериментов можно сделать вывод, что «Седавит» является эффективным седативным, анксиолитическим препаратом, обладая при этом свойствами адаптогена, стресс-корректора, и может применяться как успокаивающее средство при лечении больных неврастением, а также в качестве препарата, увеличивающего способность организма переносить физические и эмоциональные нагрузки. По своей эффективности

«Седавит» соответствует или даже несколько превосходит аналогичные зарубежные препараты — «Геровитал» (Германия) и «Ново-Пассит» (Чешская Республика).

Доклиническое фармакологическое исследование препарата «Седавит», проведенное в лаборатории биохимической фармакологии ГП ГНЦЛС, и последующие две фазы его клинических испытаний позволили получить на данный препарат разрешение к медицинскому применению. В настоящее время препарат «Седавит» выпускается на ОАО «Галичфарм».

В лаборатории биохимической фармакологии на основе разработанного оригинального препарата «Седавит» проводится фармакологическое изучение его новых лекарственных форм.

Наряду с разработкой оригинальных седативных препаратов в лаборатории биохимической фармакологии проводятся исследования по созданию отечественных препаратов-генериков данной группы. Так, например, совместно с ЗАО «Киевский витаминный завод» разрабатывается комплексный фитохимический препарат по типу «Персен форте», капсулы («Лек», Словения).

Выводы:

1. В лаборатории биохимической фармакологии ГП ГНЦЛС проведено доклиническое фармакологическое изучение препарата «Седавит», созданного в ГП ГНЦЛС на основе экстрактов лекарственных трав и витаминов.

2. Проведенные исследования показали, что препарат обладает выраженным седативным, анксиолитическим действием, усиливает работоспособность животных.

3. Внедрение в медицинскую практику препарата «Седавит», а также других препаратов данной группы, доклиническое фармакологическое исследование которых проводится в ГП ГНЦЛС, позволит расширить номенклатуру фармацевтического рынка Украины и уменьшить затраты на закупку импортных седативных лекарственных средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурчанский С.Г. Препарат Ноофен (фенібут): властивості, перспективи застосування та місце серед нейротропних засобів // Ліки. — 2002. - № 1-2. - С. 1-4.
2. Михайлов Б.В., Сердюк А.И. Социальная психиатрия, психотерапия и медицинская психология в Украине // Український медичний альманах. — 2000. — Т. 3, № 2. — С. 103-106.
3. Вознесенская Г.Г., Синячкин О.А. Сравнительный психофизиологический анализ тревожных расстройств перманентного и пароксизмального характера // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 1997. — Т. 97, №11. — С. 8-12.

4. Александровский Ю.А. Пограничные психические расстройства. — М.: Медицина, 1993. — 400 с.
5. Карвасарский Б.Д. Неврозы. — М.: Медицина, 1990. — 574 с.
6. Зейгорник М. Седативные препараты растительного происхождения доступны и безопасны // Ремедиум. - 2000. - № 9. — С. 85-86.
7. Киселева Т.Л. Вековые традиции народной медицины в современных седативных и анксиолитических лекарственных средствах // VIII Российский Национальный конгресс «Человек и лекарство». Материалы сателитного симпозиума. — М.: Галена АС, 2001. — С. 8-21.
8. Weiss R.F. Lehrbuch der Phytotherapie. Krankheiten der Verdauungsorgane. — Stuttgart: Hippokrates-Verlag, 1985. — 443 S.
9. Терапия лекарственными растениями / Фарнсворт Н.Р., Акерей О., Бингел О.С. и др. // Бюл. ВОЗ. — 1985. — Т. 63, № 6. — С. 1-16.
10. Эвербайн Б. Не второсортные лекарства // Pharmedicum. — 1994. - № 1. — С. 12-13.

Резюме

Маслова Н.Ф., Лукашов С.В.

Пріоритетні напрямки лабораторії біохімічної фармакології ДП ДНЦЛЗ. Повідомлення 3. Фармакологічні аспекти створення оригінальних вітчизняних седативних засобів на основі рослинних компонентів і вітамінів

Проведено доклінічне фармакологічне вивчення оригінального комплексного седативного препарату «Се-

давіт», що містить екстракти лікарських трав і вітаміни. Препарат дозволений до медичного застосування та впроваджений у виробництво. Ведуться роботи з вивчення інших препаратів даної групи.

Summary

Maslova N.F., Lukashev S.V.

Priority directions of biochemical pharmacology laboratory of SM SSCD. Report 3. Pharmacological aspects of creation of original native sedative drugs on a base of herbal components and vitamins

Pre-clinical pharmacological study of original complex sedative drug «Sedavit», which contains officinal herbs extracts and vitamins, was conducted. The preparation was allowed for medicinal use and was applied in industry. The study of other preparations of this group was conducted.

Маслова Наталья Федоровна. Работает в ГП ГНЦЛС (с 1972). Ученый секретарь ГП ГНЦЛС. Д.б.н. (1994). Профессор. Зав. лабораторией биохимической фармакологии ГП ГНЦЛС.

Лукашев Сергей Владимирович. Окончил Харьковский государственный университет (1977). Работает в ГП ГНЦЛС (с 1974). Науч. сотр. лаборатории биохимической фармакологии ГП ГНЦЛС.

УДК 61.12:[006+338.45]

Півень О.П., Тихомірова О.В., Граніна Т.В., Котляр В.О., Левченко В.В.
Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів»

Основні наукові напрямки та результати діяльності лабораторії маркетингових і техніко-економічних досліджень ДП ДНЦЛЗ за 2000-2005 рр.

На основі маркетингової концепції обґрунтовано методичні та методологічні підходи до розробки інноваційних програм зі створення та організації виробництва лікарських засобів (ЛЗ). Розроблено методологічні та науково-практичні підходи до оцінки вартості науково-технічної продукції у фармацевтичній промисловості; концептуальні підходи до формування системи ціноутворення на ЛЗ та виробу медичного призначення (ВМП); методичні основи моніторингу ефективності функціонування та регулювання системи ціноутворення на ЛЗ та ВМП; методичну базу проведення ресстрації та експертизи цін на ЛЗ та ВМП в Україні.

Лабораторія техніко-економічних досліджень (тепер лабораторія маркетингових і техніко-економічних досліджень (МіТЕД)) була створена у Харківському науково-дослідному інституті (тепер — Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів») в 1965 році. Протягом 40-річної діяльності лабораторією МіТЕД проводилися наукові дослідження, що сприяли розвитку підприємств хімфармпромисловості, раціональному використанню виробничих потужностей і матеріальних ресурсів, обґрунтованості цін на лікарські засоби (ЛЗ), збалансованості потреби і забезпеченню населення високоєфективними вітчизняними ліками.

У теперешній час основними науковими напрямками лабораторії МіТЕД є:

- маркетинг інноваційного розвитку фармацевтичної промисловості;
- техніко-економічні дослідження в галузі створення й організації виробництва лікарських засобів;
- удосконалення ціноутворення на лікарські засоби та виробу медичного призначення (ЛЗ і ВМП).

Метою даної статті є визначення найбільш значущих результатів досліджень із основних наукових напрямків, що проводяться лабораторією, зокрема, розроблених у лабораторії економічно обґрунтованих підходів до визна-

чення вартості науково-технічної продукції на етапі укладання договорів на створення ЛЗ; інформування фармвиробників (потенційних замовників ДП ДНЦЛЗ) про наявність в інституті висококваліфікованих спеціалістів – маркетологів, економістів для укладання договорів на виконання робіт, що відповідають профілю лабораторії.

Маркетинг інноваційного розвитку фармацевтичної промисловості

У сучасних умовах для управління процесом розробки галузевих і локальних (для окремих виробників) програм зі створення нової продукції використовуються підходи, засновані на концепції маркетингу інновацій. Тому розробка інноваційних програм створення і організації виробництва ЛЗ на основі проведення комплексних маркетингових досліджень є необхідною умовою підвищення його ефективності. В основу розробки інноваційних програм створення та організації виробництва конкурентоздатних ЛЗ (у т.ч. і для реалізації середньострокових пріоритетних напрямків інноваційної діяльності у системі охорони здоров'я) нами покладено концепцію, яка будується на науково та економічно обґрунтованих програмах створення ЛЗ за фармакотерапевтичними групами з урахуванням маркетингових досліджень вітчизняного і світового ринків. Використання у практичній діяльності концепції створення ЛЗ на основі програм за фармакотерапевтичними групами дозволяє повніше використовувати комплексний підхід до проведення маркетингових досліджень ринку ЛЗ у межах усієї фармакотерапевтичної групи. Цю концепцію доцільно застосовувати як для розробки галузевих інноваційних програм створення ЛЗ, так і для виробничих програм окремих виробників (локальні програми) [1, 2].

В лабораторії розроблено галузеву методику, яка відбиває специфічні особливості проведення кон'юнктурних досліджень світового й українського фармацевтичних ринків для підготовки інноваційних програм створення й організації випуску в Україні ефективних і комерційно перспективних ЛЗ на основі відомих субстанцій та їх комбінацій (у т.ч. принципово нових) із урахуванням патентно-ліцензійної ситуації у світі та термінів дії охоронних документів. Також запропоновано модель проведення кон'юнктурних досліджень світового й українського ринків для формування програми створення й організації виробництва конкурентоздатних ЛЗ, яка відбиває сутність,

основні етапи та логічну послідовність проведення робіт [3].

У відповідності з цією методикою проведено кон'юнктурні дослідження світового і українського ринків і розроблено інноваційні програми створення конкурентоспроможних ЛЗ за такими перспективними напрямками.

1. Комплексна (галузева) програма формування та реалізації середньострокових пріоритетних напрямків інноваційної діяльності зі створення ЛЗ у системі охорони здоров'я відповідно до Закону України «Про пріоритетні напрямки інноваційної діяльності в Україні». Зазначена інноваційна програма передбачає створення 24 нових ЛЗ і 33 життєво необхідних препаратів-генериків, які відносяться до семи фармакотерапевтичних груп: ЛЗ для лікування бронхіальної астми; ЛЗ для лікування серцево-судинних захворювань; ЛЗ для лікування цукрового діабету; протитуберкульозні ЛЗ для дорослих; психотропні ЛЗ; ЛЗ для лікування СНІДу; ЛЗ для лікування інфекційних захворювань. Також запропоновано 18 препаратів для педіатрії. Економія валютних коштів за рахунок заміни імпорту в результаті реалізації розробленої інноваційної програми ЛЗ орієнтовно складе 150 млн. грн. на рік. При цьому буде забезпечено потребу країни в основних ЛЗ вітчизняного виробництва в розмірі 6 млн. уп. на рік. Розробка й організація вітчизняного виробництва ефективних нових ЛЗ дозволить задовольнити потребу населення в розмірі близько 7 млн. уп. на рік. Розробка запропонованих сучасних конкурентоспроможних ЛЗ і організація їх виробництва дозволить поліпшити медикаментозне забезпечення населення України за доступними цінами, заощадити валютні кошти за рахунок заміни імпорту, створити у виробництві нові робочі місця.

2. Програма медикаментозного забезпечення охорони здоров'я матері та дитини (2003-2007 рр.), що узгоджена керівництвом ДП ДНЦЛЗ із провідними спеціалістами МОЗ України. Рекомендовано до розробки та впровадження у виробництво 34 основних життєво необхідних та важливих лікарських засобів для акушерства та гінекології, 63 основних життєво важливих засобів для педіатрії у вигляді рідких лікарських форм для внутрішнього застосування. Економія валютних коштів за рахунок заміни імпорту в результаті реалізації розробленої інноваційної програми педіатричних ЛЗ складе 200-220 млн. грн. на рік. Потреба країни в цих ЛЗ вітчизняного виробництва

складає орієнтовно 17 млн. уп. на рік. Враховуючи, що рівень цін вітчизняних ліків у 2-5 і більше разів нижче імпортованих аналогів, розробка і організація виробництва педіатричних ЛЗ дозволить підвищити доступність цих ліків для дитячого населення України.

3. Локальні програми підприємств-виробників:

- лікарські засоби, що впливають на ренінангіотензинперетворюючу систему;
- лікарські засоби у дитячих лікарських формах (для лікування кашлю та простудних захворювань, ноотропні, протигельмінтні, протитуберкульозні препарати);
- офтальмологічні лікарські засоби у формі очних крапель (антиглаукомні, антикатарактальні, протизапальні, протиалергічні, мідріатичні, противірусні, антибактеріальні та засоби для лікування «сухого ока»);
- фітохімічні лікарські засоби (жовчогінні препарати, препарати, що застосовуються при лікуванні ОРВІ, препарати на основі фітоестрогенів, препарати для лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози);
- інші лікарські засоби.

Усі інноваційні програми створення лікарських засобів, що розроблені нами, є комерційно перспективними, про що свідчить конкурентоспроможний рівень прогнозованих на них цін, а також невисокий рівень критичного випуску виробництва, що є значно нижчим за потребу в цих препаратах.

Техніко-економічні дослідження в галузі створення й організації виробництва лікарських засобів

Проведені дослідження показали, що в Україні вартість договорів на створення ЛЗ невисока і практично не відображає економічні вигоди від використання у виробництві науково-технічної продукції (НТП). Також замовником недостатньо враховується рівень інновації та складність виконуваних розробок. Рівень роялті, передбачений у договорах на НТП, до складу якої входять об'єкти інтелектуальної власності (ОІВ), знаходиться в межах нижньої межі відповідного рівня, застосовуваного в міжнародній торгівлі ліцензіями на ЛЗ. У зв'язку з викладеним, у ринкових умовах в основу оцінки вартості НТП, у т.ч. ОІВ, у галузі створення ЛЗ, на наш погляд, доцільно покласти комплексний підхід, який враховує дві різні концепції ціноутворення: відшкодування витрат на створення НТП (витратний підхід) і урахування економічних вигод від її викорис-

тання (доходний підхід). Витратний підхід до ціноутворення доцільно використовувати для визначення мінімальної ціни НТП, нижче якої угода стає невигідною для розробника ЛЗ (нижня межа ціни). Ціна, встановлена на основі доходного підходу, розглядається як максимальна (верхня межа ціни). Остаточна вартість НТП знаходиться в області між цими двома межами і є компромісною ціною, що визначається у процесі переговорів двох сторін.

Нами розроблено галузеву методику визначення вартості НТП у фармацевтичній промисловості, яка дозволяє установити ціну на стадії укладання договору на розробку ЛЗ і на етапі продажу ліцензії на розроблений препарат. Визначені основні фактори, що впливають на вартість НТП у фармацевтичній промисловості. Виходячи з вимог, що пред'являються до створення, виробництва та реалізації ЛЗ, а також з огляду на галузь їхнього застосування, визначені об'єкти правового захисту, які характеризують цінність інтелектуальної власності у фармацевтичній діяльності. Розроблено модель формування компромісної ціни на НТП у фармацевтичній промисловості. Встановлено, що при використанні витратного підходу в основі розрахунку ціни на НТП лежить оцінка трудомісткості виконуваних НДР зі створення ЛЗ. Виходячи зі стохастичного характеру витрат праці на розробку ЛЗ, запропоновано поряд із дослідно-статистичним методом оцінку трудомісткості виконання НДР проводити на основі експертних оцінок з урахуванням імовірнісних законів розподілу (β -розподілу). Середнє (фактичне) значення трудових витрат, пов'язаних із розробкою ЛЗ, розглядається як математичне сподівання β -розподілу. В основу доходного підходу до встановлення вартості НТП у фармацевтичній промисловості запропоновано покласти оцінку економічних вигод за весь період її ефективного використання. Визначення максимальної ціни на НТП у фармацевтичній промисловості доцільно проводити на основі періодичних відрахувань, встановлених у вигляді відсотка від запланованих обсягів реалізації ЛЗ, виготовленого у відповідності до договору. Запропоновано ставку роялті встановлювати з урахуванням категорії ЛЗ, яка залежить від рівня його інновації, терапевтичної ефективності відповідно до розробленої нами класифікаційної системи [4, 5].

Враховуючи недостатність у фармвиробників грошових коштів на створення препаратів, нами запропоновано підхід до фінансу-

вання інноваційних програм підприємства зі створення й організації виробництва ЛЗ на основі рішення задачі оптимізації за схемою послідовного аналізу варіантів, що дозволяє здійснити рефінансування декількох програм. В основу даного підходу покладено принцип реінвестування із прибутку, який одержано в результаті застосування оптимальної схеми почергового впровадження у виробництво ЛЗ, включених до програми. Запропоновано ранжирування ЛЗ для включення їх в інноваційну програму здійснювати за такими критеріями: прибуток від реалізації; вартість і тривалість розробки й організації виробництва ЛЗ; термін виходу ЛЗ з-під патентного захисту. Запропонований підхід до фінансування інноваційних програм підприємства зі створення й організації виробництва ЛЗ реалізований у вигляді рішення задачі оптимізації, суть якої полягає у визначенні черговості впровадження ЛЗ з інноваційної програми. Апробацію цього підходу проведено на прикладі інгібіторів АПФ, що дозволяє з другого року здійснити самофінансування цієї програми [1].

Удосконалення ціноутворення на лікарські засоби та вироби медичного призначення

За завданням Державного департаменту з контролю якості лікарських засобів і виробів медичного призначення МОЗ України з метою соціального захисту населення, економії бюджетних коштів, забезпечення умов для ефективного розвитку національної фармацевтичної промисловості в рамках підготовки до впровадження системи медичного страхування (СМС) нами розроблено Концепцію формування системи ціноутворення на ЛЗ і вироби медичного призначення (ВМП), засновану на використанні системи регульованих і вільно призначуваних цін. Основою концепції є те, що ціни на ЛЗ і ВМП, вартість яких підлягає відшкодуванню за рахунок коштів бюджету або фондів медичного страхування, мають регулюватися з боку держави. Це, як правило, рецептурні ЛЗ, що включаються до стандартів лікування або до Національного переліку основних (життєво необхідних) ЛЗ і ВМП. На ЛЗ і ВМП, вартість яких не підлягає відшкодуванню, має поширюватися вільне ціноутворення. На нашу думку, система ціноутворення на ЛЗ і ВМП має ґрунтуватися на проведенні раціональної політики протекціонізму з метою підтримки розвитку національної промисловості, як це практикується в країнах Центральної і Східної Європи.

В Концепції ціноутворення передбачено два етапи: I етап — для сучасних умов, коли відсутня система обов'язкового медичного страхування; II етап — в умовах дії СМС. В нинішніх умовах в Україні (I етап Концепції) регулювання цін виробників на ЛЗ і ВМП, які включено до Національного переліку, пропонується здійснювати на основі впровадження системи їхньої реєстрації. Регулювання цін має здійснюватися диференційовано, у залежності від категорії ЛЗ, до якої віднесено препарат відповідно до запропонованої нами системи класифікації відносно ступеня його інновації та терапевтичної ефективності, чи є закупівля основних ЛЗ і ВМП державною або не державною, а ЛЗ і ВМП — вітчизняними або імпортованими. Нами розроблено Концептуальну модель формування цін на ЛЗ і ВМП в Україні для сучасних умов, у відповідності з якою для вітчизняних ЛЗ пропонується максимально використовувати механізм системи державного замовлення. Також має бути використаний механізм тендерних закупівель вітчизняних ЛЗ і ВМП, які не охоплено держзамовленням, та імпортованих препаратів. Установлені ціни на ЛЗ і ВМП не мають перевищувати зареєстровані в Україні. В оптовороздрібній ланці доцільно ввести на державному рівні обґрунтовані максимально припустимі оптові та роздрібні торговельні надбавки до ціни виробника. До ЛЗ і ВМП, що не включено до Національного переліку, доцільно застосовувати вільне ціноутворення. Запропонований механізм регулювання цін на основні ЛЗ і ВМП дозволить установити їхній максимально припустимий рівень в Україні.

В умовах дії системи обов'язкового медичного страхування (II етап Концепції) державне регулювання цін доцільно поширити на ЛЗ, вартість яких підлягає відшкодуванню. Для забезпечення економічної доступності ЛЗ для населення і створення умов ефективного розвитку вітчизняного виробництва доцільно, поряд із реєстрацією цін, ввести їхнє непряме регулювання шляхом створення системи референтних цін на генерики, які регламентують відшкодування. При такій системі виробник може призначити високу ціну, але у разі коли вона перевищує референтну, різницю буде доплачувати споживач. Ціни на ЛЗ не мають перевищувати зареєстровані в Україні [6, 7].

Велика кількість факторів, що впливають на процес формування цін, і необхідність керування цим процесом із метою не допущення стихійності ціноутворення та росту цін,

визначають важливість проведення системних досліджень у даній області на основі використання методології системного аналізу. Нами розроблено Концептуальну організаційно-функціональну модель системи ціноутворення на ЛЗ і ВМП, що представлена у вигляді взаємозалежних підсистем. У результаті проведення системного аналізу визначено основні задачі системи ціноутворення на ЛЗ і ВМП, спрямовані на підвищення ефективності її функціонування [8].

Із огляду на протилежність цілей виробників і споживачів щодо рівня цін, цінова політика держави стосовно ЛЗ і ВМП, враховуючи соціальну спрямованість цієї продукції, має бути орієнтована на реалізацію такого механізму ціноутворення, який забезпечить гармонізацію цілей суб'єктів фармацевтичного ринку. Тому для забезпечення можливості об'єктивно оцінювати реакцію фармацевтичного ринку України на процеси, що відбуваються в системі ціноутворення, на принципах систематичного відстеження рівня цін на ЛЗ і ВМП, факторів, що впливають на них, а також оцінки ефективності функціонування цієї системи та підготовки своєчасних адекватних управлінських рішень, нами розроблено методологію проведення моніторингу в цій області. Оцінку ефективності функціонування системи ціноутворення пропонується визначити як функцію згортки двох критеріїв: рівень економічної доступності ЛЗ і ВМП для населення й установ охорони здоров'я; рівень ефективності розвитку вітчизняного виробництва ЛЗ і ВМП. Нами запропоновано систему показників і розроблено ієрархічну модель прийняття багатокритеріального рішення, що відбиває процедуру формування оцінки ефективності функціонування системи ціноутворення із позиції гармонізації цілей споживачів і виробників ЛЗ і ВМП, що дозволяє оцінити ці критерії. Пошук рішення, що забезпечує гармонізацію цілей споживачів і виробників ЛЗ і ВМП, пропонується здійснювати в області компромісів на основі множини Паретто [1].

Диференціація цін відповідно до споживчої вартості є ключовою проблемою методології ціноутворення. Сучасна економічна теорія дає можливість поєднати два різні підходи до ціноутворення — витратний і ціннісний, об'єднавши в ціні вартість і корисність (споживчу вартість) товару. У використовуваному комплексному підході до проблеми вдосконалення ціноутворення на ЛЗ нами також застосовані ціннісні підходи (параметричні та фармако-економічні методи). Це дозволяє врахувати в

ціні споживчі властивості ЛЗ, а також сприяє більш раціональному використанню коштів на ЛЗ. Нами розроблено галузеву методіку ціноутворення на ЛЗ з урахуванням їхньої споживчої вартості. В основу ціноутворення на ЛЗ з урахуванням їхніх споживчих властивостей покладений методологічний принцип рівності цін на препарати з однаковою споживчою вартістю. В результаті, формування цін з урахуванням принципів параметричного і фармако-економічного аналізу дозволяє установити раціональне, стосовно споживача, співвідношення ціна/споживча вартість (ціна/клінічна цінність), не допускаючи збільшення питомих витрат на одиницю одержуваної споживчої вартості (клінічної цінності) у процесі застосування ЛЗ [9, 10].

За завданням Держдепартаменту з контролю якості ЛЗ і ВМП МОЗ України нами розроблено Методичні й організаційно-економічні підходи до проведення державної реєстрації цін в Україні. Реєстрація цін на ЛЗ і ВМП, що включено до Національного переліку, як метод їхнього регулювання, передбачає оцінку й узгодження їхнього граничного (максимального) рівня. Метою державної реєстрації цін на ЛЗ і ВМП є забезпечення економічної доступності основних медикаментів для населення й ефективного використання бюджету охорони здоров'я при одночасному створенні умов для ефективного розвитку вітчизняної фармацевтичної промисловості. Тому в основу проведення державної реєстрації цін, так само як і всієї цінової політики на ЛЗ і ВМП, має бути покладено, на наш погляд, методологічний підхід, заснований на гармонізації соціальних і виробничих цілей. Із огляду на відсутність в Україні на сьогоднішній день системи медичного страхування та відшкодування вартості ліків, а також значний внесок вітчизняних фармацевтичних підприємств в економіку країни, реєстрація цін на ЛЗ і ВМП, на наш погляд, має здійснюватися в умовах розширення застосування системи державного замовлення, а також надання пільг вітчизняним виробникам і розробникам ЛЗ шляхом оптимізації оподаткування, залучення інвестицій та ін. [11].

Основними принципами проведення реєстрації цін на ЛЗ і ВМП в Україні мають стати реалістичність і гласність. Ціна має відповідати реальній вартості, а її розрахунок повинен проводитися в умовах гласності. Тому для забезпечення контролю цін одним із принципів реєстрації є проведення їхньої експертизи, що має бути заснована на багатокритеріальному

підході. Цих принципів слід дотримуватися при контролі цін як на вітчизняні, так і на імпортовані ЛЗ.

Нами розроблено методика проведення державної реєстрації цін на ЛЗ і ВМП, що визначає механізм і організацію проведення її в Україні. В результаті проведених досліджень нами розроблено методика проведення експертизи цін, що реєструються, на готові ЛЗ і ВМП. Вона передбачає проведення експертизи цін у сучасних умовах і в умовах дії СМС в Україні. Також нами, у співавторстві зі співробітниками НФаУ, розроблено методика проведення експертизи державної реєстрації цін на основні ЛЗ.

Для проведення експертизи цін ЛЗ і ВМП мають бути визначені за категоріями у відповідності із запропонованою нами класифікаційною системою. Для проведення експертизи цін в Україні нами були запропоновані методичні підходи, що враховують світовий досвід і умови, що склалися в Україні. Вибір встановлених методичних підходів до проведення експертизи цін залежить від категорії ЛЗ і ВМП. Нами розроблено методичні основи проведення експертизи цін у залежності від категорії ЛЗ і ВМП [12].

Наукова новизна одержаних результатів, пов'язаних із розробкою Концепції ціноутворення і системи реєстрації цін на ЛЗ і ВМП, захищена свідоцтвом України про авторське право.

Таким чином, наукові дослідження, що проводяться лабораторією маркетингових і техніко-економічних досліджень, спрямовані на підвищення ефективності фармпромисловості шляхом впровадження у виробництво на основі інноваційних програм конкурентноспроможних лікарських засобів.

Висновки

1. Основними напрямками наукових досліджень лабораторії маркетингових і техніко-економічних досліджень ДП ДНЦЛЗ є: маркетинг інноваційного розвитку фармацевтичної промисловості; техніко-економічні дослідження в галузі створення й організації виробництва лікарських засобів; удосконалення системи ціноутворення на лікарські засоби і виробниці медичного призначення.

2. Використання концепції маркетингу інновацій дозволило ДП ДНЦЛЗ визначитися із перспективними напрямками створення лікарських засобів, розробити галузеву та локальні (для окремих виробників) програми створення й організації виробництва ЛЗ. Роз-

роблені комерційно перспективні інноваційні програми є підґрунтям для укладання договорів із державою та промисловими підприємствами галузі на створення принципово нових та імпортозаміщуючих препаратів.

3. Розроблена галузева методика визначення вартості науково-технічної продукції у фармацевтичній промисловості дозволяє розробнику та виробнику ЛЗ при встановленні компромісної ціни на стадії укладання договору на розробку ЛЗ і на етапі продажу ліцензії на розроблений препарат врахувати економічні вигоди від використання у виробництві НТП, рівень її інновації та складності. Використання комплексного підходу до визначення вартості НТП, у т.ч. об'єктів інтелектуальної власності, дозволяє забезпечити гармонізацію цілей розробника та виробника ЛЗ.

4. Запропонований підхід до фінансування інноваційних програм підприємств-виробників зі створення й організації виробництва ЛЗ дозволяє промисловцям проводити реінвестування із прибутку і не залучати інші кошти. Це надає можливість виробникам із невеликими прибутками, поряд із провідними підприємствами, проводити ефективну інноваційну діяльність, а розробникам мати додаткові договори на створення ЛЗ.

5. У цілому, розробки, виконані лабораторією у відповідності із зазначеними напрямками, дозволяють поліпшити медикаментозне забезпечення населення за доступними цінами, заощадити валютні кошти за рахунок заміни імпорту, створити у виробництві нові робочі місця, забезпечити гармонізацію ринкових механізмів із механізмами соціального захисту населення (зокрема у галузі ціноутворення на ЛЗ), проводити державну реєстрацію цін і моніторинг ефективності функціонування та регулювання системи ціноутворення з позиції гармонізації цілей споживачів і виробників ЛЗ і ВМП, створити умови для ефективного розвитку вітчизняного виробництва, організувати виробництво нових ефективних і нешкідливих конкурентноспроможних лікарських засобів, що у будь-якій країні забезпечує підтримку системи охорони здоров'я на високому рівні.

ЛІТЕРАТУРА

1. Півень О.П. Теоретичні й організаційні засади підвищення ефективності науково-виробничої діяльності фармацевтичної промисловості: Автореф. дис. ... д.фарм.н. - Харків: ПП «Стиль-Іздат», 2005. - 36 с.
2. Маркетинговый подход к разработке программ конкурентоспособных лекарственных препаратов / Георгиевский В.П., Пивень Е.П., Дихтярев С.И., Маслова Н.Ф., Андрюкова Л.Н., Тихомирова Е.В., Гранина Т.В. // Тех-

нология и стандартизация лекарств: Сб. науч. тр. ГНЦЛС. — Т. 2. — Харьков: ИГ «РИРЕГ», 2000. — С. 68-80.

3. Пивень О.П. Проведення комплексних кон'юнктурних досліджень світового ринку лікарських засобів (Методичні рекомендації). — Харків: «ПринтДизайн», 2000. — 24 с.

4. Пивень Е.П. Научно-практические подходы к оценке стоимости научно-технической продукции при подготовке договора на создание лекарственного средства и продаже лицензии // Фармаком. — 2004. — № 2. — С. 93-99.

5. Пивень О.П. Визначення вартості науково-технічної продукції у фармацевтичній галузі (Методичні рекомендації). — Харків: ПП«Стиль-Іздат», 2004. — 25 с.

6. Пивень Е.П. Основные направления совершенствования системы ценообразования на лекарственные средства и изделия медицинского назначения в Украине // Фармаком. — 2003. — № 1. — С. 85-89.

7. Пивень Е.П. Основные этапы формирования системы ценообразования в Украине на готовые лекарственные средства промышленного производства и разработка методических принципов ее совершенствования // Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. тр. ГНЦЛС. — Т. 2. — Харьков: ИГ «РИРЕГ», 2000. — С. 697-713.

8. Пивень О.П. Формування структури системи ціноутворення на лікарські засоби і вироби медичного призначення // Фармац. журн. — 2003. — № 1. — С. 12-17.

9. Пивень О.П. Методологічні підходи до ціноутворення на лікарські засоби з урахуванням їх споживчої вартості та фармакоекономічних принципів // Там же. — 2004. — № 1. — С. 38-45.

10. Пивень О.П. Методика по ціноутворенню на готові лікарські засоби з урахуванням їх споживчої вартості (Методичні рекомендації). — Харків: ПП«Стиль-Іздат», 2004. — 22 с.

11. Пивень Е.П. Разработка методических подходов к проведению экспертизы цен на лекарственные средства и изделия медицинского назначения // Фармаком. — 2003. — № 2. — С. 108-112.

12. Власюк О.В., Пивень О.П. Методична база реєстрації цін на основні лікарські засоби і вироби медичного призначення // Фармац. журн. — 2003. — № 2. — С. 20-24.

Резюме

Пивень Е.П., Тихомирова Е.В., Гранина Т.В., Котляр В.А., Левченко В.В.

Основные научные направления и результаты деятельности лаборатории маркетинговых и технико-экономических исследований ГП ГНЦЛС

На основе маркетинговой концепции обоснованы методологические и методические подходы к разработке инновационных программ создания и организации про-

изводства лекарственных средств (ЛС). Разработаны методологические и научно-практические подходы к оценке стоимости научно-технической продукции в фармацевтической промышленности; разработаны концептуальные подходы к формированию системы ценообразования на ЛС и изделия медицинского назначения (ИМН) в Украине; методические основы мониторинга эффективности функционирования и регулирования системы ценообразования на ЛС и ИМН; методическая база проведения регистрации и экспертизы цен на ЛС и ИМН в Украине.

Summary

Piven E.P., Tikhomirova E.V., Granina T.V., Kotlyar V.A., Levchenko V.V.

Main scientific directions and results of the work of SM SSCD laboratories of marketing and technical and economic study

On the base of marketing concept methodological and methodical approaches to the development of innovation program of creation and organization of drugs production were founded. Methodological and scientific and practical approaches to the cost estimating of scientific and technical production in pharmaceutical industry were developed; conceptual approaches to the formation of pricing system on drugs and medicinal goods in Ukraine were developed; methodical base of monitoring of operating benefits and regulation of pricing system on drugs and medicinal goods; methodical base of registration and price expertise carrying on drugs and medicinal goods in Ukraine.

Пивень Олена Петрівна. Закінчила Харківський інженерно-економічний інститут (1977). Працює в ДП ДНЦЛЗ. Зав. лабораторії маркетингових і техніко-економічних досліджень (МіТЕД) (1999). К.фарм.н.

Тихомирова Олена Вікторівна. Закінчила Харківський автомобільно-дорожній інститут (1986). Провідний інженер лабораторії МіТЕД ДП ДНЦЛЗ (1993).

Гранина Тетяна Венедимівна. Закінчила Харківський інженерно-економічний інститут (1980). Провідний інженер лабораторії МіТЕД ДП ДНЦЛЗ.

Котляр Валентина Олександрівна. Закінчила Харківський державний університет (1983). Мол. наук. співр. лабораторії МіТЕД ДП ДНЦЛЗ (1991).

Левченко Віталій Васильович. Закінчив Харківський державний університет (1975). Наук. співр. лабораторії МіТЕД ДП ДНЦЛЗ.

До запровадження Державної Фармакопеї України

УДК 615.07

Гризодуб А.И.

Государственное предприятие «Научно-экспертный фармакопейный центр»

Правовые аспекты практического применения Государственной Фармакопеи Украины

Рассмотрены правовые вопросы применения требований Государственной Фармакопеи Украины в практической работе контрольных лабораторий. Показана необходимость их дооснащения соответствующим оборудованием.

1. Общие положения

В соответствии с Законом Украины «О лекарственных средствах» «Государственная Фармакопея Украины (ГФУ) — это правовой акт, который содержит общие требования к лекарственным средствам, фармакопейные статьи (монографии), а также методики контроля качества лекарственных средств» [1].

Во Введении к ГФУ 1-го изд. (ГФУ 1) [2] указано: «Государственная Фармакопея имеет законодательный характер. Ее требования, предъявляемые к лекарственным средствам, являются обязательными для всех предприятий и учреждений Украины, независимо от их формы собственности, изготавливающих, хранящих, контролирующих, реализующих и применяющих лекарственные средства».

ГФУ введена в действие 1 октября 2001 года приказом № 95 Министра здравоохранения Украины от 12 марта 2001 года.

Государственная Фармакопея Украины (ГФУ) — это конституция качества лекарственных средств. Она устанавливает тот уровень требований к качеству ЛС, который государство гарантирует своим гражданам. Кроме того, она является одним из краеугольных камней Национальной системы сертификации лекарственных средств [3]. Отметим, что такой же статус и у Фармакопей других государств.

2. Обеспечение выполнения требований ГФУ

Возникает вопрос о том, каким образом можно обеспечиваться выполнение требований ГФУ.

2.1. Обеспечение требований Фармакопеи в развитых странах

В развитых странах для этого задействованы следующие механизмы.

1. Отсутствие регистрации субстанций. В этом случае не утверждаются и не согласовываются какие-либо аналитические нормативные документы (АНД) на субстанции генери-

ков, и их контроль качества проводится только по монографиям текущих изданий Фармакопеи с необходимыми дополнениями.

2. Национальная Фармакопея является обязательным условием функционирования GMP. Поскольку выполнение условий GMP является обязательным, то производитель просто вынужден выдерживать требования Фармакопеи.

3. Регистрационное досье вместе с АНД на зарегистрированное лекарственное средство является конфиденциальным документом. Поэтому весь первичный контроль качества субстанций и готовых лекарственных средств на рынке проводится по соответствующим монографиям Фармакопеи. Только в случае несоответствия Фармакопее к анализу подключаются лаборатории более высокого уровня, которые проводят полный контроль качества по зарегистрированной АНД. Таким образом, лекарственное средство просто вынуждено соответствовать Фармакопее, независимо от содержания регистрационной АНД.

4. При регистрации лекарственных средств широко применяется так называемая «внешняя экспертиза» — при представлении регистрационного досье в регистрирующий орган должно быть представлено оформленное по соответствующему формату заключение от аккредитованного внешнего эксперта, работу которого оплачивает сам заявитель. Этот внешний эксперт очень дорожит своим именем и поэтому, практически, проводит аудит производства и контроля качества, прежде чем дать положительный отзыв. Естественно, что он никогда не допустит несоответствия требованиям Фармакопеи, поскольку ему надо будет объяснять причины этого в отзыве.

5. Требования Фармакопеи являются базовыми для регистрирующих органов. Если они регистрируют лекарственное средство с более низкими требованиями к качеству, то в будущем, при возникновении осложнений с применением этого препарата (а они периодичес-

ки бывают), у них появятся дополнительные серьезные неприятности.

6. Финансовую ответственность за негативные последствия применения лекарственных средств несет производитель — даже в том случае, когда доказана вина регистрирующих органов. Поэтому он сам заинтересован в необходимом качестве производимых готовых лекарственных средств (ГЛС). А Фармакопея с высокой надежностью гарантирует этот необходимый уровень качества.

2.2. Ситуация в Украине

Какие же из этих механизмов действуют сейчас в Украине, в которой с 2001 года функционирует своя Государственная Фармакопея и уже вышло Дополнение 1 к ГФУ 1 (ГФУ 1.1) [4]?

1. Первый механизм не работает. К сожалению, в Украине до сих пор действует порочная практика регистрации субстанций. Это приводит к утверждению АНД на стадии регистрации сроком на 5 лет. Поэтому, даже если субстанция при этом соответствовала Фармакопее, то за 5 лет она безнадежно устаревает, учитывая обновление Фармакопеи. А в том случае, когда в АНД на ГЛС дается ссылка на АНД на субстанцию, находящуюся на пределе регистрации, то консервация требований к этой субстанции вообще затягивается на 10 лет. Другим вариантом этой практики является указание в АНД на ГЛС ссылки на Фармакопею с указанием издания и страницы, что автоматически консервирует требования к субстанции на период регистрации ГЛС. В то же время, субстанция должна всегда отвечать требованиям текущего издания Фармакопеи (для этого Фармакопеи и пересматриваются регулярно). Поэтому существующую практику необходимо прекращать, давая в АНД на ГЛС ссылку на текущее издание Фармакопеи.

2. Не работает в полную силу и второй механизм, поскольку на требования GMP перешли пока лишь немногие предприятия. Однако на этих предприятиях влияние ГФУ уже ощутимо — это основной нормативный документ.

3. Не работает и третий механизм, поскольку в ГФУ пока отсутствуют монографии на готовые лекарственные средства. Данный вопрос предполагается решить в Дополнении 2 к ГФУ 1-го издания (ГФУ 1.2).

4. Не работает и четвертый механизм, поскольку в Украине пока отсутствует институт внешней экспертизы. Потребность во внешней экспертизе появляется только у предпри-

ятий, которые хотят зарегистрировать свою продукцию в других странах. Такие примеры уже есть.

5. Пятый механизм также работает не в полную силу, поскольку в данный момент отсутствует реальная ответственность регистрирующих органов за низкий уровень утверждаемых ими АНД. Поэтому мы имеем достаточно примеров регистрационных АНД низкого уровня. В последнее время, однако, ситуация здесь меняется в лучшую сторону.

6. Не работает и шестой механизм, поскольку в Украине отсутствует законодательная база реальной финансовой ответственности производителя перед потребителем за последствия производства некачественной продукции.

Таким образом, функционирование Государственной Фармакопеи Украины нуждается в соответствующей правовой поддержке.

3. Правовые аспекты применения ГФУ на практике

Какие же правовые вопросы порождает реальное применение Государственной Фармакопеи Украины на практике?

Во всех АНД даются ссылки на ГФУ. Поэтому условия проведения анализа, условия хранения и др. должны соответствовать ГФУ. Несоответствие ГФУ дает основания оспорить результаты анализа и претензии по качеству.

Поэтому при принятии спорных (в первую очередь, отрицательных) решений о качестве лекарственного средства, **всегда** необходимо проверить полное соблюдение требований и рекомендаций ГФУ.

Несоблюдение требований ГФУ дает основание признать выводы по качеству, основанные на результатах проведенного анализа, недействительными. Несоблюдение рекомендаций ГФУ позволяет поставить результаты анализа под сомнение.

Следует отметить, что общие и частные статьи ГФУ состоят из двух взаимосвязанных частей — европейской, идентичной соответствующей статье Европейской Фармакопеи, и национальной, отражающей национальную специфику Украины [2]. Национальная часть не противоречит европейской, а содержит информационные материалы, рекомендации и дополнительные требования (которые уже действуют в Украине) для лекарственных средств, которые не выпускаются по требованиям GMP, признанными в Европейском Союзе. В том случае, когда отечественные предприятия получают такой сертификат GMP,

они *могут* (но не обязаны) работать только по требованиям европейской части статей ГФУ [4]. Ничто не запрещает им работать и по национальной части статей ГФУ, поскольку национальная часть содержит не только более жесткие, чем европейские, требования, но и альтернативные методики; допускает возможность использования отечественных субстанций с другим профилем примесей (например, монография на этанол 96 %), с иным количественным содержанием (например, монография на водорода пероксида раствор 3 %); отражает особенности периода перехода отечественных фармпредприятий к европейским требованиям и др.

3.1. Температура проведения аналитических измерений

В соответствии с [2], аналитические операции, если нет других указаний, проводятся при комнатной температуре, которая считается равной (15-25) °С. Данные требования являются достаточно либеральными (по ГФ XI комнатная температура определялась как (18-20) °С).

Однако спектрофотометрические измерения, согласно [2], должны проводиться, если нет других указаний в частной статье, при температуре (19-21) °С. Часто на это не обращают должного внимания. В то же время, если в помещении, в котором проводят спектрофотометрию, температура выходит за пределы (19-21) °С (а это, к сожалению, не редкость в контрольных лабораториях), то выводы по качеству, основанные на результатах данного анализа, *могут быть оспорены* как выполненные с нарушением АНД (ведь в АНД дается ссылка на общую статью 2.2.25. «Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях» [5]).

3.2. Навеска

В соответствии с [2], реальная навеска может отличаться от указанной в АНД не более, чем на $\pm 10\%$. Таким образом, если в АНД указана, например, навеска 50 мг, а реально при проведении анализа была взята навеска 56 мг, то выводы по качеству, основанные на результатах данного анализа, могут быть оспорены.

3.3. Мерная посуда

В соответствии с [2], мерная посуда должна отвечать требованиям класса А Международных стандартов ISO. Эти требования приведены также в общей статье ГФУ 1.1 «Валидация аналитических методик и испытаний» [6]. Если анализ выполнен с использованием

мерной посуды более низкого класса (к сожалению, некоторые лаборатории не имеют должной посуды), то выводы по качеству, основанные на результатах данного анализа, могут быть оспорены.

3.4. Округление

Результаты анализа необходимо округлять до того количества значащих цифр, которые указаны в АНД, и *лишь потом* делать вывод о соответствии АНД [2]. Это следует учитывать при принятии решений о качестве.

Поэтому, если, например, в АНД указано, что сульфатная зола должна быть не более 0.1 %, то из двух фактически полученных результатов (0.152 % и 0.148 %) первый не соответствует АНД ($0.152\% \approx 0.2\% > 0.1\%$), второй соответствует ($0.148\% \approx 0.1\% = 0.1\%$). Хотя с математической точки зрения оба результата превышают 0.1 %, т.е. дают основания для забраковки.

3.5. Тонкослойная хроматография

Все ТСХ-пластинки, которые используются для проведения анализа по АНД, должны соответствовать требованиям общей статьи ГФУ 1.4.1.1. «Реактивы» [7] по разделяющей способности. Если выяснится, что ТСХ-пластинки, на которых проводился анализ, не соответствуют этому требованию, результаты могут быть признаны некорректными. Кроме того, ГФУ 1.1 [4], рекомендует также проводить проверку воспроизводимости величин R_f в рамках одной пластинки. Если различия величин R_f в рамках одной пластинки превышает 0.02, такие пластинки не рекомендуются для фармакопейного анализа, и полученные на них результаты могут быть поставлены под сомнение.

3.6. Спектрофотометрия

Общая статья 2.2.25. «Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях» ГФУ 1.1 [4] рекомендует определенную процедуру проведения спектрофотометрических измерений — не менее 3 повторных измерений с рандомизацией положения кювет. В противном случае результаты анализа могут быть поставлены под сомнение как статистически необоснованные.

3.7. Статистическая обработка результатов анализа

Статистическую обработку результатов следует проводить в соответствии с общей статьей ГФУ 1.1 «Статистический анализ результатов химического эксперимента» [8], кото-

рая коренным образом отличается от аналогичной статьи ГФ XI [9] за счет введения функции нескольких случайных переменных. Рекомендуется также, чтобы рассчитанная неопределенность анализа отвечала критериям, описанным в общей статье ГФУ 1.1 [6] «*Валидация аналитических методик и испытаний*». В противном случае можно говорить о статистической некорректности методики, что ставит под сомнение полученные результаты.

Данный вопрос является непростым. Действительно, если результаты, полученные в контрольной лаборатории, характеризуются большой неопределенностью (например, 4 % при допусках содержания $\pm 5\%$), то можно ли на их основании делать выводы о качестве продукции? Однако какую неопределенность можно считать большой? Критерии этого приведены в упомянутой общей статье ГФУ 1.1 [6]. Это открывает возможность оспорить выводы по качеству, основанные на результатах, полученных с большой неопределенностью. Безусловно, это поднимает вопрос и о корректности методики и допусков АНД. В частности, допуски содержания 5 % раствора глюкозы в соответствии с АНД равны $\pm 3\%$, а неопределенность рефрактометрического анализа, выполняемого в соответствии с ГФУ, равна 4 %. Выводы по качеству в данном случае вполне можно оспорить [10].

3.8. Истираемость таблеток без оболочки

В соответствии с ГФУ 1.1 [11], из общей статьи 2.9.7. «*Истираемость таблеток без оболочки*» полностью исключается национальная часть ГФУ 1, в которой разрешалось использовать 12-лопастный барабан, описанный в ГФ XI [11]. Это полностью гармонизирует ГФУ с Европейской Фармакопеей и существенно повышает требования к этому показателю. Выполнение требований ГФУ 1.1 потребует в некоторых случаях усовершенствования технологии производства таблеток. Данный вопрос нуждается в координирующей роли Государственной службы по контролю качества лекарственных средств и изделий медицинского назначения.

3.9. Контроль остаточных растворителей

Общая статья ГФУ 1.1 5.4. «*Остаточные количества органических растворителей*» [13] существенно переработана по сравнению с ГФУ 1 и устанавливает, в целом, более жесткие требования к содержанию растворителей. Особенно следует отметить растворители 1 группы бензол, 1,1-дихлорэтан и четыреххлористый углерод, пределы содержания ко-

торых в субстанциях, вспомогательных веществах и готовых лекарственных средствах уменьшены, соответственно, в 50, 20 и 2.5 раза по сравнению с ГФУ 1. ГФУ 1.1 (в соответствии с требованиями Европейской Фармакопеи) настоятельно рекомендует вообще исключить их из технологического процесса. Это создает значительные трудности для производства некоторых субстанций, например, хлорофиллипт (используется бензол) и силибор (используется четыреххлористый углерод).

Отметим также, что при совместном присутствии в субстанции или готовом препарате нескольких растворителей 2 группы, требования к их содержанию существенно ужесточаются.

3.10. Контроль микробиологической чистоты

ГФУ 1.1 [14] снимает проблемы использования предфильтров при проведении мембранной фильтрации, присутствующие в ГФУ 1, что было связано с механическим введением в ГФУ российских требований, рекомендованных всем странам СНГ в рамках межгосударственных соглашений. Однако ГФУ 1.1 и не запрещает использование предфильтров для метода мембранной фильтрации при условии обязательного доказательства соответствия каждой конкретной методики фармакопейным требованиям пригодности системы. Последние научные исследования [15] дают рекомендации по выбору таких предфильтров.

3.11. Упаковка

ГФУ 1.1 вводит новый раздел 3. «*Материалы и контейнеры*» [16], который устанавливает европейские требования к упаковочным материалам и самой упаковке. Этот сложный вопрос, который может потребовать существенного обновления упаковки всех лекарственных средств, нуждается в координации со стороны Государственной службы по контролю качества лекарственных средств и изделий медицинского назначения.

3.12. Монографии

В ГФУ 1.1 [4] вводится 123 новых монографии, требования которых отличаются от действовавших ранее. Следует отметить монографию на «Воду очищенную «in bulk»», в которую впервые введены требования к удельной электропроводности. Контроль данного показателя является теперь обязательным для всех аналитических лабораторий. Если он не соответствует требованиям [4], то это является ос-

нованием, чтобы оспорить выводы по качеству. Отметим, что реактивы должны готовиться с использованием воды очищенной. Поэтому, если вода очищенная не соответствует требованиям ГФУ (в частности, по электропроводности), это дает основание оспорить все результаты анализа, в которых использовалась вода очищенная или реактивы, приготовленные на ее основе.

В воде для инъекций необходимо контролировать бактериальные эндотоксины, общий органический углерод (замена на окисляющиеся вещества, как для воды очищенной, не допускается). Данное требование резко ограничивает возможность аптечного изготовления инъекционных лекарственных средств.

При производстве и хранении воды очищенной «in bulk» и воды для инъекций «in bulk» необходимо контролировать микробиологическую чистоту [4].

В воде для инъекций стерильной (расфасованной) вместо общего органического углерода определяют окисляющиеся вещества, но зато вводится контроль невидимых механических частиц.

Эти требования резко ограничивают возможность изготовления лекарственных средств, особенно инъекционных, на небольших предприятиях (в частности, в аптеках). Дополнительные трудности возникают и для контрольных лабораторий, результаты которых можно в ряде случаев оспорить из-за несоответствия требованиям ГФУ.

Безусловно, некоторые предприятия и лаборатории не готовы пока еще выполнять требования ГФУ. Однако в этом случае не надо вводить в заблуждение потребителя, который должен знать о том, что предлагаемые ему лекарства таких производителей не соответствуют требованиям ГФУ. В случае же контрольных лабораторий нужна четкая программа их быстрого дооснащения необходимым оборудованием.

Выводы

Государственная Фармакопея Украины создает правовую базу для разрешения спорных вопросов по качеству продукции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нормативні акти вищих органів законодавчої та виконавчої влади України: Інформаційний збірник. — К.: УДЦПІ, 1996. — Вип. 10 (78).
 2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
 3. Георгієвський В.П., Гризодуб О.І., Піотровська А.Г. Державна Фармакопея України та її місце в загальній системі сертифікації лікарських засобів // Фармацевтична Україна. — 2004. - № 3-4. — С. 22-24.

4. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: РІРЕГ, 2001. — Доповнення 1. - 2004. - 520 с.
 5. 2.2.25. Абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій і видимій областях // Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». - 1 е вид. — Харків: РІРЕГ, 2001. — С. 36-41. - Доповнення 1. - 2004. — С. 1.
 6. Валідація аналітичних методик і випробувань // Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: РІРЕГ, 2001. — С. 58-67. — Доповнення 1. — 2004. — С. 2-4.
 7. 4.1.1. Реактиви // Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: РІРЕГ, 2001. — С. 266.
 8. Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту // Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: РІРЕГ, 2001. - Доповнення 1. - 2004. — С. 187-214.
 9. Статистическая обработка результатов химического эксперимента и биологических испытаний // Государственная фармакопея СССР: Вып. 1. Общие методы анализа / МЗ СССР. — 11-е изд., доп. - М: Медицина, 1987. — С. 199-251.
 10. Гризодуб А.И., Леонтьев Д.А., Архипова Н.Н., Зволинская Н.Н., Овчинникова Т.И., Денисенко Н.В. Аттестация тестовых образцов раствора глюкозы 5 % для инфузий для количественного определения глюкозы методом рефрактометрии // Фармаком. — 2005. - № 1. — С. 28-38.
 11. Стираність таблеток без оболонки // Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: РІРЕГ, 2001. — С. 160-161. - Доповнення 1. - 2004. - С. 73-74.
 12. Таблетки // Государственная фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. - 11-е изд., доп. — М: Медицина, 1989. — С. 154-160.
 13. 5.4. Залишкові кількості органічних розчинників // Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: РІРЕГ, 2001. — С. 306-310. — Доповнення 1. — 2004. — С. 215-226.
 14. 2.6.12. Випробування мікробіологічної чистоти нестерильних лікарських засобів (визначення загальної числа життєздатних аеробних мікроорганізмів) // Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: РІРЕГ, 2001. — С. 111-115. — Доповнення 1. — 2004. — С. 37-42.
 15. Жемерова Е.Г., Дунай Е.В., Шермухамедова О.Г., Подпрудников Ю.В., Гризодуб А.И., Георгиевский В.П. Фармакопейные аспекты проверки пригодности методик контроля микробиологической чистоты лекарственных средств // Фармаком. — 2004. - № 2. — С. 9-19.
 16. 3. Матеріали та контейнери // Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: РІРЕГ, 2001. — Доповнення 1. — 2004. — С. 87-145.

Резюме

Гризодуб О.І.

Правові аспекти практичного застосування Державної Фармакопеї України

Розглянуто правові питання застосування вимог Державної Фармакопеї України у практичній роботі контрольних лабораторій. Показано необхідність їх дооснащення відповідним обладнанням.

Summary

Gryzodub A.I.

Legal aspects of practical application of the State Pharmacopoeia of Ukraine

Legal matters of application of the State Pharmacopoeia of Ukraine requirements in practical work of control laboratories have been considered. The necessity of their after-equipment by appropriate instrumentation has been shown.

Гризодуб Александр Иванович. Окончил химический факультет Харьковского государственного университета (1971). Зав. лабораторией хроматографии ГП ГНЦЛС. Зам. директора ГП «Научно-экспертный фармакопейный центр» по научной работе (1992). Д.х.н. (1990). Профессор (1996). Действительный член Нью-Йоркской Академии Наук (1994). Член Международной ассоциации официальных аналитических химиков (1997).

УДК 615.11(477)

Георгієвський Г.В., Тихоненко Т.М.

Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр»

Монографії на лікарські субстанції в Доповненні 1 до Державної Фармакопеї України 1-го видання

У статті узагальнено дані щодо монографій на субстанції та допоміжні речовини Доповнення 1 до Державної Фармакопеї України 1-го видання (ДФУ 1.1). Показано, що у розділі «Монографії» ДФУ 1.1 відбито сучасні європейські вимоги до якості субстанцій для фармацевтичного застосування.

Державна Фармакопея України є головним інструментом забезпечення якості субстанцій і допоміжних речовин, що використовуються для виробництва готових лікарських засобів (ГЛЗ). Якщо продукт не відповідає усім без винятку вимогам монографії Фармакопеї, він не є виробом фармакопейної якості [1]. Такий підхід прийнятий у Європейській Фармакопеї (ЄФ), ці положення зафіксовані й у Фармакопеї України, що повністю гармонізована з ЄФ [2].

У документах Європейського Союзу із належної виробничої практики (GMP), ліцензування, інспектування, дослідження та контролю якості лікарських засобів наведено посилання на Європейську Фармакопею або на національні Фармакопеї, тому що вимоги Фармакопеї — це об'єктивні стандарти якості лікарських засобів [3].

Монографії Державної Фармакопеї України, як і монографії ЄФ, затребувані виробниками сировини та готових лікарських засобів, за ними здійснюється контроль якості в лабораторіях з аналізу якості лікарських засобів. Крім того, монографії ДФУ є базовим документом для складання АНД на субстанції та допоміжні речовини. Рівень вимог АНД має бути не нижчим за вимоги відповідної монографії діючого поточного видання ДФУ [4].

Метою даної роботи є систематизація даних, наведених у монографіях на лікарські субстанції та допоміжні речовини, введених у Доповнення 1 до Державної Фармакопеї України 1-го видання.

У ДФУ 1-го видання (ДФУ 1) представлено 100 монографій. При роботі над Доповнен-

ням 1 до ДФУ 1-го видання перед розроблювачами стояло завдання, насамперед, увести максимально можливу кількість нових монографій на субстанції та допоміжні речовини, використовуваних вітчизняними фармацевтичними підприємствами для виробництва ГЛЗ. Такий підхід відповідає одному з основних напрямків розвитку ДФУ — розширенню кількості загальних і окремих статей.

Принципи формування списку монографій для включення у Доповнення 1 до ДФУ 1-го видання

При формуванні списку монографій для включення у Доповнення 1 виходили з наступного:

1) Фармакопея має бути несуперечливим і самодостатнім документом. Це значить, що в ній мають бути представлені ті монографії, на які є внутрішні посилання, наприклад, посилання в розділі «Реактиви»;

2) субстанції, що використовуються вітчизняними виробниками лікарських засобів, мають бути максимально представлені у Фармакопеї;

3) монографії на субстанції, описані в ДФУ, але що зазнали найбільш суттєвих змін у наступних виданнях Європейської Фармакопеї та її Доповнень, слід переглядати;

4) за час, що пройшов після видання ДФУ 1, вітчизняними фармвиробниками накопичений значний досвід використання національної Фармакопеї на практиці, що, безумовно, має бути врахований у Доповненні 1.

Із загальної кількості монографій, введених у ДФУ 1.1, 37 монографій (майже одна трети-

на) відповідає активним компонентам, що включені до Модельного переліку життєво необхідних ліків ВООЗ [5]. Із затвердженням Національного переліку життєво необхідних ліків при формуванні списку монографій визначальний акцент буде робитися на цей документ.

У Доповненні 1 до ДФУ представлено 129 монографій. Із них 123 — нові, 6 — переглянуті.

Позначення переглянутих монографій у Змісті Доповнення 1

Переглянуті монографії (як і загальні статті) для наочності та зручності користування у Змісті позначено *. Слід зауважити, що переглянуті монографії вводяться в дію замість відповідних статей ДФУ 1, тобто статті ДФУ 1-го видання, що переглянуті у Доповненні 1, втратили свою силу.

Ознайомлення фармацевтичної громадськості із проектами монографій

ДП НЕФЦ постійно знайомив фармацевтичну громадськість із тією роботою, що проводилася над Доповненням 1. Проекти найбільш проблемних і затребуваних, на наш погляд, монографій були опубліковані в журналі «Фармаком» і розміщені в Інтернет на сайті журналу (*Макроголи* [6]; *Етанол (96 %)* [7]; *Етанол безводний* [8]; *Вода високоочищена* [9]; *Вода для ін'єкцій* [10]; *Вода очищена* [11]; *Метилцелюлоза* [12]; *Водню пероксиду розчин (30 %)* [13]; *Водню пероксиду розчин (3 %)* [14].

До широкого обговорення представлених матеріалів були запрошені всі зацікавлені сторони. Зауваження та пропозиції, що надійшли, максимально були враховані.

Крім того, питання введення монографій на хімічні субстанції обговорювалися на конференціях і семінарах за участю співробітників ДП НЕФЦ [15].

Видання ЄФ, на яких базуються монографії Доповнення 1

Відповідно до курсу ДФУ на гармонізацію з Європейською Фармакопеею, монографії, введені у Доповнення 1, відповідають монографіям ЄФ 4-го видання й її Доповнень 4.1-4.8. Слід зазначити, що гармонізація монографій Доповнення 1 з останніми Доповненнями до ЄФ 4-го видання (ЄФ 4.6-4.8) вимагає накопичення певного експериментального матеріалу та пророблення, тому деякі зміни, представлені в Доповненнях 4.6-4.8 ЄФ, не введені у ДФУ 1.1.

Відділ ДФУ стежить за всіма змінами в Європейській Фармакопеї, що, безумовно, будуть внесені в наступне Доповнення до ДФУ.

Принцип побудови монографій Доповнення 1

Монографії, що ввійшли у Доповнення 1 до ДФУ, як і монографії ДФУ 1-го видання, побудовані у вигляді двох взаємозалежних частин — європейської частини, ідентичної відповідній монографії Європейської Фармакопеї, і національної частини, що відбиває національну специфіку України. Тим самим беруться до уваги розбіжності систем якості підприємств, що працюють і не працюють в умовах GMP.

НАЗВА

(українською, латинською й англійською мовами)

ЧАСТИНА СТАТТІ, ЩО ПОВНІСТЮ ІДЕНТИЧНА ВІДПОВІДНІЙ СТАТТІ ЄВРОПЕЙСЬКОЇ ФАРМАКОПЕЇ

НАЦІОНАЛЬНІ ВИМОГИ

Зміни в європейській частині монографій

1. Розділ «Властивості», тест «Розчинність».

В ЄФ цей розділ носить інформативний, необов'язковий характер. Однак це відноситься до субстанцій, що мають сертифікат відповідності ЄФ. Для інших субстанцій (їх в Україні більшість) вимоги цього розділу є обов'язковими.

Із ЄФ, а значить і з європейської частини монографій Доповнення 1, у ряді випадків виключена вимога з розчинності в *ефірі Р*. Це, перш за все, відноситься до монографій, складених на основі Доповнень до ЄФ 4-го видання. Слід зазначити, що ця вимога виключена для всіх субстанцій, що описані в ЄФ 5-го видання [1].

2. Монографії на субстанції, що можуть бути одержані в результаті процесу, що включає стадії ферментації.

У Доповнення 1 уведена загальна стаття Продукти ферментації, що повністю відповідає статті ЄФ. У цій статті чітко позначено вимоги щодо виробництва та виділення продуктів ферментації. Тому з європейської частини монографій виключений розділ «Виробництво». Цю зміну можна простежити на прикладі переглянутої монографії на *Гліцин*.

3. Нормування бактеріальних ендотоксинів.

У ЄФ 4-го видання введено зміни: вміст бактеріальних ендотоксинів нормується мен-

ше зазначеної у конкретній монографії межі (у ЄФ 3-го видання вміст бактеріальних ендотоксинів нормувався не більше) [16]. Наприклад, у монографії на *Дикалію фосфат* у розділі «Бактеріальні ендотоксини» зазначено: «Менше 1.1 МО/мг». Це означає, що вміст бактеріальних ендотоксинів у препараті 1.1 МО/мг є неприпустимим, така субстанція не відповідає вимогам Фармакопеї.

Підходи до формування національної частини монографій Доповнення 1

Із 129 монографій (нових і переглянутих) національну частину містить 56 монографій.

1. У національній частині:

- зазначено назви субстанцій відповідно до назв речовин у Державних Фармакопеях СРСР, тобто більш пізнавані та звичні для нас (*агреналіну тартрат — агреналіну гідротартрат, динатрію едетат — динатрієва сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти, дифенгіраміну гідрохлорид — димедрол, магнію карбонат важкий — магнію карбонат основний, магнію карбонат легкий — магнію карбонат основний, макроголи — поліетиленоксид, поліетиленгліколь, метамізолу натрієва сіль — анальгін, натрію сульфат декагідрат — глауберова сіль, трифторпіразину гідрохлорид — трифтазин, убаїн — строфантин G*);
- містяться доповнення й уточнення до приведених в європейській частині методик (*гігоксин, гігітоксин, фруктоза й ін.*);
- наведено додаткові випробування (*калію ацетат, калію бромід, стрептоміцину сульфат й ін.*);
- приводяться застереження (*калію перманганат*).

2. Більшість субстанцій, використовуваних для виробництва готових лікарських засобів, увозиться в Україну з-за кордону. Для субстанцій вітчизняного виробництва в національній частині монографій відбиті додаткові вимоги, яким має відповідати така субстанція, або приводяться альтернативні методики.

Наприклад, у національній частині монографії *Водню пероксиду розчин (30 %)* зазначено, що для приготування водню пероксиду розчину (3 %) допускається використання водню пероксиду розчину, що містить не менше 27 % (м/м) і не більше 40 % (м/м) H_2O_2 (тобто може бути використана субстанція за ГОСТ 177-88), однак у цьому разі вона має відповідати не тільки вимогам, наведеним у європейській частині монографії, але й витримувати додаткове випробування на сухий залишок (не більше 0.6 г/л).

У національну частину монографії *Етанол (96 %)* введено альтернативну методику визначення летучих домішок, що краще відбиває реальний склад домішок у вітчизняному спирті. Нормування залишене те саме, що й у європейській частині, однак замість нормування суми ацетальдегіду й ацеталу введено нормування суми ацетальдегіду та пропіонового альдегіду (більш характерної для харчового спирту вітчизняного виробництва домішки). Внесено відповідні зміни у приготування розчинів порівняння та змінено вимоги до придатності системи. Дана методика застосовна тільки для етанолу (96 %), що відповідає вимогам до харчового спирту.

3. У національній частині монографій Доповнення 1, на відміну від монографій ДФУ 1-го видання, відсутня вимога щодо *залишкових кількостей органічних розчинників*. Наявність у національній частині монографій ДФУ 1-го видання вимог щодо залишкових кількостей органічних розчинників пов'язана з тим, що стаття 5.4. ДФУ 1-го видання була національною, стаття 2.4.24. була відсутня, національною також є стаття ДФУ 1-го видання на субстанції. Тому в ДФУ 1 наявність у національній частині монографій вимог щодо вмісту залишкових кількостей органічних розчинників була обґрунтованою.

У Доповнення 1 уведені загальні статті 5.4. Залишкові кількості органічних розчинників та 2.4.24. Ідентифікація залишкових розчинників і контроль їх кількостей, де приведені класифікація та нормування вмісту залишкових розчинників у субстанціях, а також методики їхнього визначення. Ці статті гармонізовані з Європейською Фармакопеєю (європейська частина) і містять певні роз'яснення та доповнення (національна частина). Крім того, у Доповнення 1 уведена загальна стаття «Субстанції для фармацевтичного застосування», що відповідає статті Європейської Фармакопеї. У цій загальній статті й у європейській, і в національній частинах містяться вимоги щодо контролю залишкових кількостей органічних розчинників у субстанціях із посиланнями на зазначені вище загальні статті 5.4. і 2.4.24. Тому з національної частини монографій на конкретні субстанції для фармацевтичного застосування Доповнення 1 була виключена вимога щодо вмісту залишкових кількостей органічних розчинників.

4. Із національної частини монографій Доповнення 1 у більшості випадків виключена можливість заміни тесту бактеріальні ендотоксини на випробування на пірогени в тесті на

кроликах. Підставою для цього є насамперед те, що тест на бактеріальні ендотоксини більш надійний і об'єктивний метод контролю якості лікарських засобів. Крім того, за час, що пройшов після введення в дію ДФУ 1-го видання, фармацевтичними підприємствами України накопичений досвід широкого використання тесту на бактеріальні ендотоксини.

При роботі над Доповненням 1 проблема можливої заміни тесту «Бактеріальні ендотоксини» на випробування на «Пірогени» на кроликах вивчалася для кожної конкретної субстанції. Так, наприклад, у переглянутій монографії *Бензилпеніциліну натрієва сіль* у європейській частині введений тест на бактеріальні ендотоксини (у ДФУ 1-го видання, як і в ЄФ 3-го видання, був наявний тест на пірогени на кроликах). У переглянутій монографії, введений в ДФУ 1.1, у національній частині зазначено на припустимість застосування випробування «Пірогени» (2.6.8.) замість випробування «Бактеріальні ендотоксини». Це пояснюється тим, що наведена в європейській частині методика визначення бактеріальних ендотоксинів через відсутність необхідних приладів для вітчизняних фармвиробників може виявитися не здійсненою. Тому можна проводити тест на пірогени, тест-доза зазначається.

Реактиви

Реактиви, еталонні розчини, буферні розчини, титровані розчини для об'ємного аналізу, використовувані для контролю якості субстанцій, описаних у Доповненні 1, приведені, в основному, у ДФУ 1-го видання в розділі 4. «Реактиви». Ті реактиви, що не описані в ДФУ 1-го видання, наведені в Доповненні 1 у розділі «Додатки до діючих текстів ДФУ 1».

Якщо використовуваний реактив не описаний у Європейській Фармакопеї, у монографії він позначений P^N (наприклад, у монографії на пропіленгліколь зазначений реактив *1,4 бутандіол P^N*). Такі реактиви приведені в національній частині розділу «Додатки до діючих текстів ДФУ 1» 4.1.1. *Реактиви*.

Використання еталонних спектрів для контролю якості субстанцій

У монографіях Доповнення 1 *Бензилбензоат*, *Вазелінове масло*, *Гліцерину тринітрату розчин*, *Етанол (96 %)*, *Етанол безводний*, *Кодеїн*, *Повідон-йод*, *Спирт бензиловий*, *Тіаміну гідрохлорид*, *Фентаніл* для ідентифікації методом абсорбційної спектрофотометрії в інфрачервоній області використовуються еталонні спектри ДФУ.

У зв'язку з цим варто звернути увагу на розділ «Додатки до діючих текстів ДФУ 1», де зазначено, що еталонні спектри ДФУ — це еталонні спектри, уведені Європейською Фармакопеєю або Фармакопеєю України. Тобто, як і стандартні зразки, їх можна замовити в Європейській Фармакопеї. ДП НЕФЦ планує скласти банк еталонних спектрів Державної Фармакопеї України.

Домішки в субстанціях

У монографіях може бути наведений перелік усіх відомих і потенційних домішок, для яких показано, що вони контролюються випробуванням на супровідні домішки.

У деяких монографіях цей перелік розділений на дві частини: «Домішки, що кваліфікуються» й «Інші домішки, що визначаються» (наприклад, у монографіях *Ібупрофен*, *Кислота фолієва*, *Міконазолу нітрат*, *Тіаміну гідрохлорид*, *Фентаніл*, *Ципрофлоксацину гідрохлорид*).

Домішки, що кваліфікуються — домішки, фармакологічні та токсикологічні характеристики яких вивчені.

Інші домішки, що визначаються: домішки, що не були виявлені в жодному зі зразків субстанції за час розробки монографії, вони не кваліфіковані з фармакологічної і токсикологічної точки зору; а також домішки, вміст яких не більше 0.10 %. Ці домішки детектуються за допомогою наведеного випробування.

Монографії на воду для фармацевтичного застосування: воду очищену, воду високоочищену, воду для ін'єкцій

У Доповненні 1 (як і в ЄФ) представлені монографії *Вода високоочищена*, *Вода для ін'єкцій*, *Вода очищена*. Проекти наведених монографій та пояснення до них були опубліковані в журналі «Фармаком» [17], на інтернет-сайті журналу, крім того вони були предметом обговорення на семінарах і конференціях.

Кожна з цих монографій складається, в основному, із трьох розділів:

- виробництво;
- властивості;
- випробування на чистоту.

Інформація, приведена в розділі «Виробництво» не є вичерпною та покликана привернути увагу до деяких, особливо важливих аспектів виробництва. Такими важливими аспектами у виробництві води для фармацевтичного застосування є контроль мікробіологічної чистоти, вмісту загального органічного вуглецю та питомої електропровідності.

Таким чином, відповідно до монографій ДФУ вже на стадії виробництва води для фармацевтичного застосування має здійснюватися контроль:

- мікробіологічної чистоти;
- питомої електропровідності;
- вмісту загального органічного вуглецю (для води очищеної «in bulk» це випробування можна замінити випробуванням «Речовини, що окиснюються»).

Загальну кількість життєздатних аеробних мікроорганізмів контролюють і відстежують під час виробництва і подальшого зберігання води. Для простежування несприятливих тенденцій установлюють підхожу попереджувальну межу та підхожу межу, що вимагає вживання заходів. У нормальних умовах підхожою межею, що вимагає вживання заходів, є вміст 10 життєздатних аеробних мікроорганізмів у 100 мл (для води високоочищеної, води для ін'єкцій «in bulk») і не більш 100 життєздатних аеробних мікроорганізмів у 1 мл (для води очищеної «in bulk»).

Для контролю мікробіологічної чистоти води у процесі виробництва використовують густе живильне середовище S, описане в ДФУ 1.1.

Для контролю МБЧ готового продукту *Води очищеної в контейнерах* використовують густе живильне середовище В.

Питому електропровідність води для фармацевтичного застосування вимірюють відповідно до загальної статті ДФУ 2.2.38. *Питома електропровідність*. Цей показник контролюють також у готовому продукті *Вода для ін'єкцій стерильна*.

Контроль вмісту загального органічного вуглецю — новий тест для води для фармацевтичного застосування. Це непрямий метод визначення суми органічних речовин у воді для фармацевтичного застосування. Його проведення вимагає використання відповідного приладу, що задовольняє вимогам загальної статті ДФУ 2.2.44. *Визначення вмісту загального органічного вуглецю у воді для фармацевтичного застосування*.

Прилади для визначення питомої електропровідності та загального органічного вуглецю можуть бути як автономними, так і убудованими в систему очищення води.

Контроль питомої електропровідності та загального органічного вуглецю води для фармацевтичного застосування уведений в усі провідні Фармакопеї замість численних громіздких методів контролю іонного складу води.

При контролі чистоти води для фармацевтичного застосування жорсткі вимоги щодо домішок алюмінію (не більш 10 мкг/л) пред'являються до води для приготування розчинів для діалізу.

Вода для фармацевтичного застосування (*вода високоочищена, вода для ін'єкцій*) має витримувати вимоги щодо вмісту бактеріальних ендотоксинів (менше 0.25 МО/мл), таке ж нормування вмісту бактеріальних ендотоксинів і для *води очищеної*, якщо вона призначена для приготування розчинів для діалізу.

Вода для ін'єкцій стерильна має витримувати випробування на механічні включення: невидимі частки відповідно до загальної статті 2.9.19.

Акцент на зазначених показниках якості води для фармацевтичного застосування зроблений не випадково (при публікації проектів монографій у журналі «Фармаком» також саме на них зверталася увага): контроль саме цих показників найбільш проблематичний для аптечних установ, фармацевтичних фабрик, лабораторій з контролі якості, а також фармвиробництв, де можуть бути відсутніми необхідні прилади і не освоєні відповідні методи.

Однак, контроль якості фармацевтичної продукції на рівні вимог ДФУ, що цілком гармонізована з ЕФ, не може здійснюватися без відповідності європейським вимогам основного вихідного продукту фармвиробництва — води.

Виходячи зі стратегічного напрямку України — інтеграції до Європейського Союзу, а також із темпів розвитку вітчизняної фармацевтичної промисловості та системи контролю, буде поглиблюватися гармонізація національної системи стандартизації та сертифікації з вимогами ЄФ. Тому вітчизняні виробники лікарських засобів запрошуються брати активну участь у створенні Державної Фармакопеї України, як документу, що має законодавчий характер і містить загальні вимоги до лікарських засобів, через формування списку монографій для введення у наступне видання Доповнення до Державної Фармакопеї України та широке обговорення проектів визначених цим списком монографій.

Висновки:

1. Розділ «Монографії» Доповнення 1 до ДФУ 1-го видання відбиває сучасні європейські вимоги до якості субстанцій для фармацевтичного застосування, що відповідає все зростаючим вимогам із боку держави до

якості вітчизняних лікарських засобів і курсу України на інтеграцію в Європейський Союз.

2. Запровадження європейських стандартів якості вимагає від вітчизняних фармвиробників контролю «нових» показників якості, що потребує належного приладового оснащення та освоєння відповідних методів аналізу.

3. Подальша гармонізація системи стандартизації та сертифікації з вимогами Європейського Союзу потребує більш активної участі вітчизняних фармвиробників в обговоренні проектів монографій, розроблених для введення у Державну Фармакопею України.

ЛІТЕРАТУРА

1. European Pharmacopoeia. — 5th ed. — Electronic version.
2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
3. Надеждающая производственная практика лекарственных средств. Активные фармацевтические ингредиенты. Готовые лекарственные средства. Руководства по качеству. Рекомендации PIC/S / Под ред. Н.А. Ляпунова, В.А. Загория, В.П. Георгиевского, Е.П. Безуглой. — К.: МОРИОН, 2001. — 472 с.
4. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: РІРЕГ, 2001. — Додовнення 1. — 2004. — 520 с.
5. 13 WHO Model List of Essential Medicines // <http://mednet3.who.int>.
6. Макроголи. Проект монографії ДФУ // Фармаком. — 2002. - № 2. — С. 47-49.
7. Етанол (96 %). Проект монографії ДФУ // Там же. - № 3. — С. 56-61.
8. Етанол безводний. Проект монографії ДФУ // Там же. — С. 62-67.
9. Вода високоочищена. Проект монографії ДФУ // Там же. — С. 72-73.
10. Вода для ін'єкцій. Проект монографії ДФУ // Там же. — С. 71-72.
11. Вода очищена. Проект монографії ДФУ // Там же. — С. 73-75.
12. Метилцелюлоза. Проект монографії ДФУ // Фармаком. — 2002. - № 4. — С. 15-16.
13. Водню пероксиду розчин (30 %). Проект монографії ДФУ // Там же. — 2003. — № 2. - С. 21-22.
14. Водню пероксиду розчин (3 %). Проект монографії ДФУ // Там же. — С. 22-23.

15. Гризодуб А.И. Проблемы обеспечения фармакопейного качества фармацевтических субстанций при изготовлении лекарственных средств в промышленных условиях и условиях аптек Украины // Фармаком. — 2002. - № 2. — С. 8-13.

16. European Pharmacopoeia. — 4th ed. — Strasbourg: Council of Europe, 2004. — 2416 p.

17. Товмасын Е.К. О проектах монографий ГФУ «Вода для инъекций», «Вода очищенная» и «Вода высокоочищенная» // Фармаком. — 2002. - № 3. — С. 67-70.

Резюме

Георгиевский Г.В., Тихоненко Т.М.

Монографии на лекарственные субстанции в Дополнении 1 к Государственной Фармакопее Украины

В статье обобщены данные по монографиям на субстанции и вспомогательные вещества Дополнения 1 к Государственной Фармакопее Украины 1-го издания (ГФУ 1.1). Показано, что в разделе «Монографии» отражены современные европейские требования к качеству субстанций для фармацевтического применения.

Summary

Georgiyevsky G.V., Tikhonenko T.M.

Monographs on substances for pharmaceutical use in the Supplement 1 to the State Pharmacopoeia of Ukraine 1st edition

In the article data concerning monographs on active substances and excipients in Supplement 1 to the State Pharmacopoeia of Ukraine 1st edition (SPU 1.1) have been extended. It was shown that in the chapter «Monographs» of SPU 1.1 current European requirements to the quality of substances for pharmaceutical use have been reflected.

Георгієвський Геннадій Вікторович (н. 1969). Закінчив Харківський фармацевтичний інститут (1992). К.фарм.н. (1995). Ст. наук. співр. відділу Державної Фармакопеї України ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». Керівник групи «Монографії на лікарські субстанції» відділу ДФУ. Зав. лабораторії фізико-хімічних процесів ДП ДНЦЛЗ (2001).

Тихоненко Тетяна Михайлівна. Закінчила Харківський державний університет (1989) та Національну фармацевтичну академію України. Працює в ДП НЕФЦ (від 1997). Наук. співр. групи «Монографії на лікарські субстанції» відділу ДФУ ДП НЕФЦ. Відповідальний редактор журналу «Фармаком».

УДК 615.014.8:615.07

Юдина И.И., Коваленко А.И., Пиотровская А.Г.
Государственное предприятие «Научно-экспертный фармакопейный центр»

Требования к материалам и контейнерам в соответствии с Дополнением 1 к Государственной Фармакопее Украины

В статье обобщены требования Дополнения 1 к ГФУ 1-го издания к материалам, используемым для производства контейнеров, предназначенных для упаковки фармацевтической продукции. Кратко изложены требования к стеклянным контейнерам для фармацевтического применения. Для пластмассовых контейнеров и укупорочных средств для фармацевтического применения указана необходимость изучения совместимости пластмассового контейнера и его содержимого, охарактеризованы требования к отдельным видам пластмассовых контейнеров. Приведены требования ГФУ к резиновым укупорочным средствам для контейнеров с водными лекарственными средствами для парентерального применения, для порошков и лиофилизированных порошков, а также перечислены методы их контроля.

В соответствии с Законом Украины «Про лікарські засоби» качество лекарственного средства — «совокупность свойств, которые придают лекарственному средству способность удовлетворять потребителей в соответствии со своим назначением и отвечают требованиям, установленным законодательством» [1]. Неотъемлемой составляющей качества лекарственных средств является установление высоких требований к качеству упаковочных материалов путем гармонизации требований отечественных нормативных документов на материалы упаковки с требованиями Европейской Фармакопеи [2].

Выполнению этой актуальной задачи призван способствовать включенный в Дополнение 1 к Государственной Фармакопее Украины (ГФУ) раздел 3 «Материалы и контейнеры» [3]. Указанный раздел состоит из подразделов 3.1 «Материалы, используемые для производства контейнеров» и 3.2 «Контейнеры», представляющих собой адаптированный перевод соответствующих подразделов Европейской Фармакопеи.

Целью данной работы является анализ требований Дополнения 1 к ГФУ к материалам, используемым для производства контейнеров, предназначенных для упаковки фармацевтической продукции, и контейнерам; представление основных показателей качества, на которые следует обращать внимание при разработке отечественных нормативных документов на материалы и контейнеры; оказание методической помощи производителям лекарственных средств по выбору материалов и контейнеров.

Раздел 3 «Материалы и контейнеры» в Дополнении 1 к Государственной Фармакопее Украины, как было сказано выше, представлен двумя подразделами.

Подраздел 3.1 представлен статьями, устанавливающими требования к материалам,

используемым для производства контейнеров, предназначенных для упаковки фармацевтической продукции.

Чаще всего используемыми полимерными материалами являются полиэтилен, полипропилен, полиэтилентерефталат, поливинилхлорид, полиэтиленвинилацетат.

Для материалов, как правило, конкретизирована область их применения. Например, в ГФУ установлены требования к полиэтилену (без добавок и с добавками) для контейнеров для лекарственных средств для парентерального применения и глазных лекарственных средств (3.1.4, 3.1.5), полипропилену для контейнеров и укупорочных средств для лекарственных средств для парентерального применения и глазных лекарственных средств (3.1.6), полиэтилентерефталату для контейнеров для лекарственных средств для непарентерального применения (3.1.15) и др.

Статьи дают представления о компонентном составе полимерных материалов, их производстве, применяемых добавках.

Добавки вводят для оптимизации химических, физических и механических свойств полимеров. Добавки могут включать пластификаторы, антиоксиданты, стабилизаторы, смазывающие вещества, антиадгезивные вещества, красители, а также титана диоксид в качестве вещества, придающего непрозрачность. Природа и количество добавок определяется типом полимера, технологией последующей переработки полимера в контейнер и предусмотренным назначением. Для каждого материала приводится перечень добавок, из которых производитель может выбрать одну или несколько, руководствуясь рекомендуемыми пределами содержания.

В отдельной статье «Добавки к пластмассе» (3.1.13) приведен перечень разрешенных добавок. Можно использовать любые добавки при условии, что они в каждом конкретном

случае разрешены компетентным уполномоченным органом.

Поставщик материала должен гарантировать для каждой производственной серии материала отсутствие изменений в качественном и количественном составе по сравнению с типовым образцом.

Методы контроля материалов представлены разделами «Идентификация», «Испытания на чистоту», «Количественное определение».

Раздел «Идентификация» предусматривает идентификацию материала, основных добавок, в частности тех, которые могут диффундировать в содержимое, а также идентификацию титана диоксида.

Для идентификации материала, как правило, Фармакопея предусматривает метод спектрофотометрии в инфракрасной области с указанием максимумов поглощения, а также по сравнению с ИК-спектром типового образца полимера. Для материалов на основе пластифицированного поливинилхлорида предложена идентификация по сравнению с ИК-спектром фармакопейного стандартного образца винилхлорида.

Раздел «Испытания на чистоту» включает ряд испытаний, которые проводят независимо от природы материала. К ним относятся показатели «Прозрачность раствора», «Цветность раствора», «Кислотность или щелочность», «Оптическая плотность», «Восстанавливающие вещества». Указанные испытания, как правило, проводят с водным извлечением, полученным при выдерживании материала с водой в автоклаве или при кипячении материала с водой.

Для полимеров (кроме материалов на основе поливинилхлорида) предусмотрен показатель «Вещества, растворимые в гексане (диоксане)».

Может быть введен показатель «Вещества, растворимые в воде».

Материалы должны контролироваться на предельное содержание добавок. Для материалов на основе пластифицированного поливинилхлорида предусмотрено определение предельного содержания пластификаторов, в частности, ди(2-этилгексил)фталата, для материалов на основе непластифицированного поливинилхлорида — олова, привнесенного оловоорганическим стабилизатором. Для остальных полимеров, описанных в Фармакопее, в зависимости от перечня добавок, предусмотрен контроль на предельное содержание антиоксидантов, антиадгезивных веществ.

Фармакопея предусматривает контроль элементов методом атомно-эмиссионной

спектрофотометрии или атомно-абсорбционной спектрофотометрии. Как правило, определение проводят в солянокислом извлечении. Например, для полиэтилена с добавками предусмотрен контроль на экстрагируемые элементы: алюминий, хром, титан, ванадий, цинк, цирконий. Исключение составляют материалы на основе пластифицированного поливинилхлорида, для которых определение элементов проводят после минерализации.

Полимерные материалы обычно контролируют на сульфатную золу, экстрагируемые тяжелые металлы.

Кроме перечисленных испытаний, для материалов могут быть предусмотрены и другие испытания, в зависимости от природы материала.

Показатель «Количественное определение» предусмотрен для полиэтиленвинилацетата и материалов на основе поливинилхлорида.

Необходимо отметить, что испытания и критерии приемлемости зависят от конкретного состава материала и, таким образом, применимы только при условии, что материал отвечает вступительной части к его спецификации.

В подразделе 3.2 «Контейнеры» приведено определение контейнера для фармацевтического применения, представлены общие требования к контейнерам, требования к стеклянным контейнерам, пластмассовым контейнерам, в том числе к отдельным видам пластмассовых контейнеров для конкретных целей, комплектам для переливания крови, стерильным одноразовым пластмассовым шприцам.

Согласно определению ГФУ, контейнер для фармацевтического применения представляет собой изделие, содержащее продукцию или предназначенное для хранения продукции, которое находится или может находиться в непосредственном контакте с продукцией. Укупорочное средство является частью контейнера.

Контейнер должен обеспечивать защиту лекарственного средства в зависимости от его природы, сводить к минимуму потери компонентов, не должен взаимодействовать физически или химически с содержимым таким образом, чтобы вызвать изменения его качества и несоответствие с установленными требованиями.

Статья «Стеклянные контейнеры для фармацевтического применения» (3.2.1) приводит требования к качеству стекла, описывает методы испытаний стеклянных контейнеров.

Бесцветное стекло характеризуется высокой светопрозрачностью в видимой области спектра.

Окрашенное стекло получают прибавлением небольшого количества оксидов металлов, выбранных в соответствии с необходимым спектральным поглощением.

Нейтральное стекло представляет собой боросиликатное стекло, содержащее значительное количество бора оксида, или алюминия оксида, или оксидов щелочноземельных металлов. Характеризуется высокой гидролитической и термической стойкостью.

Силикатное стекло — стекло на основе диоксида кремния, содержащее оксиды щелочных металлов, в основном натрия оксид, и оксиды щелочноземельных металлов, в основном кальция оксид. Характеризуется средней гидролитической стойкостью.

Химическая стабильность стеклянных контейнеров выражается гидролитической стойкостью, т.е. стойкостью к высвобождению растворимых минеральных веществ в воду в условиях определенного контакта внутренней поверхности контейнера или порошкообразного стекла с водой.

В ГФУ приведена классификация стеклянных контейнеров в соответствии с гидролитической стойкостью, даны рекомендации относительно пригодности класса стеклянного контейнера для различных лекарственных форм.

Контейнеры из стекла класса I изготовлены из нейтрального стекла и имеют высокую гидролитическую стойкость вследствие состава самого стекла. Пригодны для всех лекарственных средств, предназначенных как для парентерального, так и непарентерального применения, а также для человеческой крови и компонентов крови.

Контейнеры из стекла класса II изготовлены из боросиликатного стекла и имеют высокую гидролитическую стойкость вследствие соответствующей обработки поверхности. Пригодны для кислых и нейтральных водных лекарственных средств для парентерального применения.

Контейнеры из стекла класса III изготовлены обычно из силикатного стекла и имеют умеренную гидролитическую стойкость. Пригодны для неводных лекарственных средств для парентерального применения, для порошков для парентерального применения, а также для лекарственных средств для непарентерального применения.

Контейнеры из стекла класса IV изготовлены обычно из силикатного стекла и имеют

низкую гидролитическую стойкость. Пригодны для твердых лекарственных средств, не предназначенных для парентерального применения, а также для некоторых жидких или мягких лекарственных средств, не предназначенных для парентерального применения.

Производитель лекарственного средства несет ответственность за обеспечение пригодности выбранного контейнера.

Обычно для лекарственных средств, не предназначенных для парентерального применения, можно использовать как бесцветное, так и окрашенное стекло.

Лекарственные средства для парентерального применения обычно выпускают в контейнерах из бесцветного стекла, однако для субстанций, чувствительных к свету, можно использовать окрашенное стекло.

Внутренняя поверхность стеклянных контейнеров может быть специально обработана для улучшения гидролитической стойкости, придания влагозащитных свойств.

Стеклянные контейнеры не могут быть использованы повторно, за исключением контейнеров из стекла класса I. Контейнеры для человеческой крови и компонентов крови также нельзя использовать повторно.

Для определения качества стеклянных контейнеров необходимо провести одно или более испытаний, в зависимости от предусмотренного применения контейнера.

Стеклянные контейнеры для фармацевтического применения должны выдерживать испытание на *гидролитическую стойкость*.

В Фармакопее описаны испытания на *поверхностную гидролитическую стойкость*, *гидролитическую стойкость измельченного в порошок стекла* и *испытание на гидролитическую стойкость контейнеров с обработанной поверхностью*.

Испытания заключаются в том, что предварительно подготовленные и заполненные водой контейнеры или смесь измельченного в порошок стекла с водой выдерживают в автоклаве при определенных условиях. Гидролитическую стойкость стекла определяют титрованием высвобожденной щелочи.

Контейнеры, предназначенные для водных парентеральных лекарственных средств, должны выдерживать испытание на *мышьяк*, содержание которого нормируется не более 0.1 ppm.

Для контейнеров из *окрашенного светозащитного стекла* предусмотрено испытание на *пропускание света*, основанное на измерении пропускания света образцом стекла в области

спектра от 290 нм до 450 нм, непрерывно или с интервалами 20 нм.

Допустимые пределы максимального пропускания света для контейнеров из окрашенного стекла классов I, II, III зависят от назначения контейнера и его объема. Например, для контейнеров, герметизированных запаиванием, вместимостью до 1 мл пропускание света не должно превышать 50 %, вместимостью от 1 мл до 2 мл — 45 %, от 2 мл до 5 мл — 40 %, от 10 мл до 20 мл — 30 %. Пропускание света, установленное для контейнеров из окрашенного стекла, используемых для лекарственных средств для парентерального применения, не должно превышать 10 % при любой длине волны в интервале от 290 нм до 450 нм, независимо от типа и вместимости стеклянного контейнера.

Контейнеры для человеческой крови и компонентов крови должны выдерживать испытания на термическую стойкость и стойкость к центрифугированию.

Испытание на термическую стойкость предусматривает ряд тестов, при проведении которых контейнеры не должны разбиваться, растрескиваться или раскалываться, а именно, при:

а) помещении пустых контейнеров в автоклав, повышении температуры в течение 30 мин до 140 °С и выдерживании при этой температуре в течение 30 мин;

б) помещении пустых контейнеров в печь, повышении температуры в течение 30 мин до 250 °С и выдерживании при этой температуре в течение 1 ч;

в) наполнении контейнеров раствором 9 г/л натрия хлорида на 70 % от максимально возможного объема, постепенном охлаждении до температуры – 20 °С на воздухе и выдерживании при этой температуре в течение 24 ч. После повышения температуры до комнатной контейнер должен выдерживать испытание на стойкость к центрифугированию;

г) быстром изменении температуры при помещении контейнеров, заполненных водопроводной водой, последовательно в две водяные бани с разницей температур не менее 40 °С.

Стойкость к центрифугированию. Испытание основано на центрифугировании заполненного водой контейнера при определенных условиях.

Статья «Пластмассовые контейнеры и укупорочные средства для фармацевтического применения» (3.2.2) приводит определение пластмассового контейнера, кратко описыва-

ет требования к материалам, используемым для изготовления пластмассовых контейнеров и укупорочных средств.

Данная статья приводит требования к выбору пластмассовых контейнеров для конкретных лекарственных форм.

При выборе пластмассового контейнера, для того чтобы оценить потенциальный риск, следует знать полный состав полимерного материала, включая все материалы, используемые в процессе формирования контейнера.

Пластмассовый контейнер, выбранный для любого конкретного лекарственного средства, должен соответствовать таким требованиям:

— компоненты лекарственного средства, находящегося в контакте с полимерным материалом, не должны в значительной мере адсорбироваться его поверхностью и мигрировать внутрь пластика или сквозь него;

— полимерный материал не должен выделять в содержимое контейнера никаких веществ в таком количестве, которое влияет на эффективность или стабильность лекарственного средства или может быть потенциально опасным относительно токсичности.

Для того, чтобы подтвердить совместимость контейнера и его содержимого и убедиться в отсутствии изменений, отрицательно влияющих на качество лекарственного средства, проводят различные испытания, такие как контроль отсутствия изменений физических характеристик, оценка любых потерь или прирост вследствие проникновения, определение изменений рН, оценка изменений, вызванных влиянием света, химические испытания, и, если необходимо, биологические испытания.

Указанные испытания являются составляющей частью фармацевтической разработки [4, 5].

После проведения испытаний на совместимость контейнера и его содержимого с положительными результатами материал, описанный в Фармакопее, считается соответствующим назначению.

Производитель контейнера должен гарантировать, что контейнеры, изготавливаемые в условиях производства, по всем показателям идентичны типовым образцам.

Пластмассовые контейнеры для водных растворов для парентерального применения (3.2.2.1) производят из одного или нескольких полимеров.

Для производства пластмассовых контейнеров для водных растворов для паренте-

рального применения чаще используют полиэтилен, полипропилен и поливинилхлорид.

Требования, приведенные в данном разделе, следует применять совместно с требованиями статьи «Пластмассовые контейнеры и укупорочные средства для фармацевтического применения» (3.2.2).

Для данных контейнеров предусмотрены испытания с водным извлечением — «Прозрачность раствора», «Цветность раствора», «Кислотность или щелочность», «Оптическая плотность», «Восстанавливающие вещества». Также предусмотрено испытание «Прозрачность»: сравнивают контейнер, заполненный приготовленной для испытания суспензией, с контейнером, заполненным водой; при просмотре сквозь контейнер должна быть заметна мутность суспензии.

Стерильные пластмассовые контейнеры для человеческой крови и компонентов крови (3.2.3).

Пластмассовые контейнеры для забора, хранения, переработки и введения крови и ее компонентов производят из одного или нескольких полимеров.

Если состав материалов различных частей контейнеров соответствует конкретным спецификациям, качество этих материалов контролируется методами, приведенными в этих спецификациях («Материалы, используемые для производства контейнеров» 3.1 и подразделы).

Материалы, отличающиеся от описанных в Фармакопее, могут быть использованы при условии, что их состав утвержден компетентным уполномоченным органом и изготовленные из них контейнеры соответствуют требованиям, установленным для стерильных пластмассовых контейнеров для человеческой крови и компонентов крови.

Материалы для контейнеров не должны выделять мономеров или других веществ в количестве, которое могло бы быть вредным или вызывать аномальные изменения крови.

Указанные контейнеры должны выдерживать ряд испытаний.

Стойкость к центрифугированию. Контейнер, заполненный подкисленной водой, заворачивают в адсорбирующую бумагу, пропитанную раствором индикатора, и центрифугируют при определенных условиях; не должно наблюдаться деформации и протекания, заметного на индикаторной бумаге.

Стойкость к растяжению. Контейнер, заполненный подкисленной водой, подвешивают и прикладывают определенную силу в те-

чение 5 с. Повторяют испытание для каждого элемента контейнера; не должно наблюдаться разрывов и повреждений.

Герметичность. Контейнер, прошедший испытание на стойкость к растяжению, помещают между двумя пластинами, покрытыми адсорбирующей бумагой, пропитанной раствором индикатора, и прикладывают к пластинам усилие для сжатия контейнера таким образом, чтобы его внутреннее давление (разница между прилагаемым давлением и атмосферным давлением) достигло определенной величины. На индикаторной бумаге или в любой точке присоединения не должно наблюдаться признаков просачивания.

Паропроницаемость. Испытание основано на том, что контейнер, заполненный смесью раствора антикоагулянта и раствора 9 г/л натрия хлорида, хранят при температуре $(5 \pm 1)^\circ\text{C}$ и относительной влажности $(50 \pm 5)\%$ в течение 21 сут. В конце этого периода потеря в массе не должна превышать 1 %.

Освобождение от содержимого под давлением. Испытание нормирует скорость освобождения контейнера от содержимого (воды) при поддержании определенного внутреннего давления.

Скорость наполнения. Испытание нормирует скорость наполнения контейнера жидкостью, по вязкости соответствующей вязкости крови, при поддержании определенного внутреннего давления.

Стойкость к колебаниям температуры. Контейнеры помещают в камеру, охлажденную глубоким замораживанием до -80°C , и выдерживают при указанной температуре в течение 24 ч. Затем повышают температуру до 50°C и выдерживают в течение 12 ч. После охлаждения до комнатной температуры контейнер должен выдерживать испытания на стойкость к центрифугированию, стойкость к растяжению, герметичность, паропроницаемость, освобождение от содержимого под давлением и скорость наполнения.

Прозрачность. Прозрачность контейнера определяют сравнением контейнера, заполненного приготовленной для испытания суспензией, с контейнером, заполненным водой; при просмотре сквозь контейнер должна быть заметна мутность суспензии.

Экстрагируемые вещества. Фармакопее рекомендует испытания проводить методами, разработанными таким образом, чтобы как можно ближе воспроизводить условия контакта между контейнером и его содержимым, возникающие в реальных условиях применения контейнера.

Кроме перечисленных испытаний, контейнеры должны выдерживать испытания «Гемолитические эффекты в буферных системах», «Стерильность», «Пирогены», «Аномальная токсичность».

Пустые стерильные контейнеры из пластифицированного поливинилхлорида для человеческой крови и компонентов крови (3.2.4).

Как правило, природа и состав материалов для контейнеров должны соответствовать требованиям статьи «Материалы для контейнеров для человеческой крови и компонентов крови» (3.1.1).

Контейнеры должны выдерживать испытания, описанные в статье «Стерильные пластмассовые контейнеры для человеческой крови и компонентов крови» (3.2.3), а также ряд испытаний в водном извлечении, в том числе «Экстрагируемый ди(2-этилгексил)фталат».

Стерильные контейнеры из пластифицированного поливинилхлорида для человеческой крови, содержащие раствор антикоагулянта (3.2.5).

Как правило, природа и состав материалов для контейнеров должны соответствовать требованиям статьи «Материалы для контейнеров для человеческой крови и компонентов крови» (3.1.1).

Перед наполнением контейнеры должны соответствовать описанию и характеристикам, указанным в статье «Пустые стерильные контейнеры из пластифицированного поливинилхлорида для человеческой крови и компонентов крови» (3.2.4).

Контейнеры должны выдерживать испытания, указанные в статье «Стерильные пластмассовые контейнеры для человеческой крови и компонентов крови (3.2.3), а также соответствовать требованиям по показателям «Объем раствора антикоагулянта», «Спектрофотометрическое определение» (испытание проводится для раствора антикоагулянта) и «Экстрагируемый ди(2-этилгексил)фталат».

В ГФУ описаны требования к *резиновым укупорочным средствам для контейнеров с водными лекарственными средствами для парентерального применения, для порошков и лиофилизированных порошков (3.2.9).*

Резиновые укупорочные средства для контейнеров с водными лекарственными средствами для парентерального применения, порошков и лиофилизированных порошков изготавливают из материалов, полученных вулканизацией (поперечной сшивкой) макромолекулярных органических веществ (эластомеров) с соответствующими добавками. Приро-

да основных компонентов и различных добавок (например, вулканизаторов, катализаторов, стабилизаторов, пигментов) зависит от требуемых свойств готового изделия.

ГФУ предлагает классификацию пробок по двум типам: пробки типа I — пробки, удовлетворяющие самым строгим требованиям и являющиеся предпочтительными; пробки типа II — пробки, имеющие механические свойства, пригодные для использования в специальных целях (например, для многократного прокалывания), но не удовлетворяющие настолько строгим требованиям, как пробки типа I, вследствие их химического состава.

К укупорочным средствам, применяемым для упаковки конкретного лекарственного средства, предъявляются следующие требования:

- компоненты лекарственного средства, находящиеся в контакте с пробкой, не должны адсорбироваться на поверхности пробки и мигрировать внутрь нее или сквозь пробку в такой степени, чтобы отрицательно влиять на лекарственное средство;
- пробки не должны выделять в лекарственное средство какие-либо вещества в таких количествах, чтобы воздействовать на стабильность лекарственного средства или быть потенциально опасными в отношении токсичности.

Пробки должны быть совместимы с лекарственным средством, для которого они используются, в течение всего утвержденного периода хранения и использования.

Производитель лекарственного средства должен получить от поставщика гарантии того, что состав пробок не изменялся и является идентичным составу пробок, используемых в ходе испытаний на совместимость. Если поставщик информирует производителя лекарственного средства об изменениях в составе, испытание на совместимость необходимо повторить в полном объеме или частично, в зависимости от характера изменений.

Резиновые укупорочные средства должны быть эластичными; они полупрозрачны или непрозрачны и не должны иметь характерной окраски, которая зависит от применяемых добавок. Они практически не растворимы в тетрагидрофуране, в котором, может наблюдаться значительное обратимое набухание. Пробки должны быть однородными и практически не иметь посторонних включений (например, волокон, механических частиц, отходов резины).

Раздел «Идентификация» включает три испытания, которые разграничивают эластомер-

ные и неэластомерные пробки: контроль эластичности материала, идентификацию по инфракрасному спектру продуктов пиролиза, определение общей золы по сравнению с типовым образцом.

Пробки должны выдерживать ряд испытаний с водным извлечением: «Прозрачность раствора», «Цветность раствора», «Кислотность или щелочность», «Оптическая плотность», «Восстанавливающие вещества», «Соли аммония», «Экстрагируемый цинк», «Экстрагируемые тяжелые металлы», «Сухой остаток». Кроме этого, проводят испытание «Летучие сульфиды».

Для пробок, которые предполагается прокалывать гиподермальной иглой, проводят испытания «Проницаемость» (испытание, нормирующее силу, необходимую для прокалывания пробки) и «Фрагментация» (испытание, нормирующее размер и количество фрагментов резины при прокалывании пробки иглой).

Пробки, предназначенные для использования в многодозовых контейнерах, подвергают испытанию «Самогерметизация».

Выводы

1. Введение в Дополнение 1 к ГФУ раздела «Материалы и контейнеры» является актуальным для гармонизации требований отечественных нормативных документов на материалы упаковки и контейнеры с требованиями Европейской Фармакопеи.

2. В статье приведено обобщение требований Дополнения 1 к ГФУ к материалам и контейнерам, предназначенным для упаковки фармацевтической продукции с целью представления основных показателей качества, на которые следует обращать внимание при разработке отечественных нормативных документов на материалы и контейнеры, и оказания методической помощи производителям лекарственных средств по выбору материалов и контейнеров.

ЛИТЕРАТУРА

1. Закон України «Про лікарські засоби» // Нормативні акти органів законодавчої та виконавчої влади України: Інформаційний збірник. — К.: УДЦПІ, 1996. - Вип. 10 (78).
2. European Pharmacopoeia. - 4th ed. — Strasbourg: Council of Europe, 2002. — 2416 p.
3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків, РІРЕГ, 2001. — Доповнення 1. — 2004. — С. 87-145.
4. Настанова: 42-3.1:2004. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка. — К.: МОРИОН, 2004. — С. 10-11.

5. Надлежащая производственная практика лекарственных средств. Активные фармацевтические ингредиенты. Готовые лекарственные средства. Руководства по качеству. Рекомендации PIC/S // Под ред. Н.А. Ляпунова, В.А. Загория, В.П. Георгиевского, Е.П. Безуглой. — К.: МОРИОН, 2001. — С. 171.

Резюме

Юдіна І.І., Коваленко А.І., Піотровська А.Г.

Вимоги до матеріалів і контейнерів відповідно до Доповнення 1 до Державної Фармакопеї України

У статті узагальнено вимоги Доповнення 1 до Державної Фармакопеї України 1-го видання до матеріалів, використовуваних для виробництва контейнерів, призначених для пакування фармацевтичної продукції. Стисло викладено вимоги до скляних контейнерів для фармацевтичного застосування. Для пластмасових контейнерів і закупорювальних засобів для фармацевтичного застосування зазначено необхідність вивчення сумісності пластмасового контейнера та його вмісту, охарактеризовано вимоги до окремих видів пластмасових контейнерів. Наведено вимоги ДФУ до гумових закупорювальних засобів для контейнерів із водними лікарськими засобами для парентерального застосування, для порошків і ліофілізованих порошків, а також перелічено методи їх контролю.

Summary

Yudina I.I., Kovalenko A.I., Piotrovskaya A.G.

Requirements to materials and containers according to Supplement 1 to SPU

In the article the summarizing of requirements of Supplement 1 to SPU to materials used for manufacture of containers for pharmaceutical preparations was given. The summary of requirements to glass containers for pharmaceutical use was represented. For plastic containers and closures for pharmaceutical use the necessity of the study of compatibility of plastic container and its content was shown, requirements to individual sort of plastic containers were characterized. It was given the SPU requirements to rubber closures for containers for aqueous parenteral preparations, for powders and frozen – dried powders, and also methods of their control were given.

Югіна Ірина Іванівна. Окончила Харківський фармацевтичний інститут (1977). Работает в ГП НЭФЦ (с 1992). Зав. сектором научно-технической экспертизы субстанций, вспомогательных веществ, фитохимических и гомеопатических препаратов (2004).

Коваленко Алла Іванівна. Окончила химический факультет Харьковского государственного университета. Работает в ГП ГНЦЛС (с 1971), в ГП НЭФЦ (с 1993). Главный специалист отдела научно-технической экспертизы ГП НЭФЦ (1998).

Піотровська Алла Григорівна. Окончила Харьковский государственный университет (1977). Ученый секретарь ГП НЭФЦ (1992). Член Редакционной коллегии Государственной Фармакопеи Украины.

УДК 543.544.615.01

Леонтьев Д.А.

Государственное предприятие «Научно-экспертный фармакопейный центр»

Валидация аналитических методик и испытаний и система фармакопейных стандартных образцов в Дополнении 1 к Государственной Фармакопее Украины

Обсуждены дополнения, введенные в общую статью «Валидация аналитических методик и испытаний^N». Рассмотрена концепция ЕФ/ГФУ в отношении принятия решения по результатам анализа. Получение корректного результата невозможно без установления требований к мерной посуде, взвешиванию, а также к неопределенности результата анализа, в связи с чем данные требования разработаны и введены в национальную часть ГФУ в качестве рекомендательных. В Дополнение 1 также включена процедура для прогноза неопределенности результата анализа. Рассмотрена взаимосвязь между валидацией и прогнозом неопределенности. Проведение межлабораторного тестирования «Фарма-Тест» в системе Государственной инспекции по контролю качества лекарственных средств МЗ Украины позволило оценить реальное значение неопределенности результатов анализа для фармацевтических лабораторий всех уровней. На настоящий момент, в среднем, реальные погрешности для пробоподготовки в несколько раз превышают максимально допустимые Фармакопеей. Высокий процент АНД в Украине метрологически несостоятельны, и данный вопрос не контролируется большинством разработчиков АНД. Контроль за неопределенностью при рутинном выполнении анализа является обязательным элементом GLP. Отмечено лидерство ГФУ среди всех Фармакопей в решении метрологических проблем анализа. Рассмотрены итоги работы системы ФСО ГФУ. В настоящее время ФСО ГФУ используются в Украине практически всеми производителями ЛС, а также лабораториями Госинспекций и Уполномоченными лабораториями для контроля качества ЛС на рынке страны и в предрегистрационных исследованиях. ФСО ГФУ используются также в странах СНГ. На настоящий момент аттестовано около 200 ФСО ГФУ. Номенклатура ФСО ГФУ продолжает расширяться. Большое внимание уделяется аттестации примесей действующих веществ и веществам растительного происхождения.

Все методики и испытания, используемые для контроля качества лекарственных средств (ЛС), должны быть валидированы. Помимо требований, предъявляемых при регистрации ЛС (обязательно — в Европейском Союзе, США и Японии [1]), валидация является также обязательным требованием надлежащей производственной практики (GMP) [2]. В связи с активной сертификацией украинских производителей на соответствие требованиям GMP валидация аналитических методик и испытаний приобретает особую актуальность.

Государственная Фармакопея Украины (ГФУ) уделяет большое внимание теоретическим и методологическим аспектам проведения аналитической валидации. В ГФУ 1-го издания (ГФУ 1) была введена национальная общая статья «Валидация аналитических методик и испытаний» (статья «Валидация») [3]. В Дополнении 1 к ГФУ 1-го издания (ГФУ 1.1) данная статья была существенно дополнена.

Целью настоящей статьи является обсуждение данных дополнений. В статье также кратко рассмотрены итоги работы системы ФСО ГФУ.

В статью «Валидация» были введены следующие дополнения:

Раздел С. Валидация аналитических методик: особенности использования для фармакопейных методов

3. Неинструментальные испытания на чистоту и предельное содержание примесей.

2.2. Кислотность и щелочность.

6. Определение воды полумикрометодом (2.5.12).

Раздел D. Критерии проведения валидации для методик количественного определения.

Кислотность и щелочность. Дополнение представляет собой перевод соответствующего раздела документа ЕФ «Техническое руководство по разработке монографий» [4]. Представлена методология выбора показателей рН или кислотность/щелочность для контроля качества субстанций.

Определение воды полумикрометодом (2.5.12). Дополнение представляет собой перевод соответствующего раздела из документа ЕФ «Техническое руководство по разработке монографий». Данный раздел был введен в 4-е издание «Технического руководства» и, соответственно, введен в ГФУ 1.1.

Критерии проведения валидации для методик количественного определения. Раздел является национальным и введен в качестве рекомендательного. Необходимость введения данного раздела обусловлена следующим.

Во вводной части ГФУ [5] (как и ЕФ) относительно допусков содержания указано следующее (1.4. Монографии. Испытания и количественное определение. Допуски) [5].

Приведенные в монографии допуски содержания основываются на результатах, полученных в рамках обычной аналитической практики. Допуски включают:

- обычные аналитические погрешности,
- допустимое варьирование при производстве и приготовлении,
- ухудшение качества в процессе хранения в пределах, которые считаются приемлемыми.

При анализе продукта на соответствие требованиям монографии к указанным допускам не должны добавляться какие-либо дополнительные допуски (т.е. результаты анализа принимаются «как есть»).

Таким образом, в допусках учитываются и аналитические факторы, и технологические. Однако если не определено, что же следует считать обычной аналитической практикой, выполнение анализа превращается в гадание: если получен положительный результат, то это еще не означает, что при повторном анализе не будет получен отрицательный результат.

В связи с вышеизложенным, в статью «Валидация» были введены требования к максимально допустимой неопределенности весов и мерной посуды. Необходимо подчеркнуть, что для выполнения фармацевтических анализов должна использоваться только посуда класса А (первого класса). Это заявлено во вводной части ЕФ (и, соответственно, ГФУ — 1.2. Общие положения, распространяющиеся на общие статьи и монографии. Оборудование и аналитические операции [5]). В статье «Валидация» приводится расшифровка данных требований. Сами требования взяты из документа ЕФ «Техническое руководство по разработке монографий» (для весов и мерных колб) и из соответствующего ГОСТ (который, в свою очередь, гармонизирован с документами ISO) для пипеток [6].

Как это соотносится с «обычной аналитической практикой» в других отраслях? Необходимо отметить, что в «ГОСТированных» (метрологически аттестованных) методиках требования к мерной посуде и весам указываются непосредственно в методике. (При этом для взвешивания предъявляются те же самые требования — 0.2 мг — см., например, [7]). Таким образом, требования Госстандарта к методикам выполнения измерений были гораздо ближе к требованиям ISO и GMP, чем требования к фармацевтическим методикам. Заявление таких требований в Фармакопее является обязательной предпосылкой для выполнения фармацевтических анализов в соответствии с той самой «обычной аналитической практикой».

Однако для оценки метрологической корректности методики недостаточно знать по-

грешность отдельных операций методики. Практический интерес представляет неопределенность конечного результата анализа. В настоящее время это требование является обязательным для всех официальных результатов анализа [8, 9]. Результат в сертификате анализа должен обязательно сопровождаться указанием неопределенности для указываемого значения.

Хотя в фармацевтической отрасли не принято приводить неопределенность непосредственно в сертификате, без оценки неопределенности нельзя говорить о метрологической состоятельности методики. Отделом ГФУ была разработана методология оценки суммарной неопределенности для результата фармацевтического анализа, которая в качестве рекомендательной была введена в дополнение к статье «Валидация». Отметим, что рекомендации по оценке неопределенности конечного результата анализа были разработаны всеми крупнейшими международными и национальными (в том числе отраслевыми) организациями по стандартизации [8, 10, 11, 12].

Таким образом, рекомендации, включенные в дополнение к статье «Валидация» дали инструмент для оценки неопределенности результата анализа. Однако *какая неопределенность является приемлемой для фармацевтического анализа?* Это чрезвычайно важный вопрос, который непосредственно связан с материальными затратами при производстве ЛС: чем больше варьирование, связанное с результатом анализа, тем меньше максимально допустимое варьирование, связанное с технологией и стабильностью. Если учесть, что на настоящий момент требования к качеству ЛС зачастую определяются возможностями технологии (в качестве такого примера можно рассматривать, например, требования к допускам для ГЛС при выпуске $\pm 5\%$ в ЕС), а не требованиями безопасности/эффективности ЛС. Улучшение технологических параметров (начиная с определенного порога) является чрезвычайно дорогостоящим мероприятием. Естественно, в большинстве случаев эффективнее оптимизировать методику анализа, а не технологию/стабильность ЛС. Таким образом, в большинстве случаев варьирование аналитического результата должно быть незначимо по сравнению с допусками содержания (которые учитывают и анализ, и технологию, и стабильность).

Однако фармацевтические методики имеют свою специфику — требования к допустимой неопределенности анализа (к ее незначимости) определяются:

- объектом анализа (субстанция или ГЛС),
- допусками содержания для определяемого вещества.

Таким образом, *требования к неопределенности фармацевтического анализа не могут быть перенесены из другой отрасли аналитической химии, а должны быть разработаны исходя из специфики фармацевтического анализа.*

В связи с этим были разработаны критерии незначимости неопределенности результатов анализа для фармацевтических методик количественного определения [13]. Данные критерии в качестве рекомендательных введены в дополнение к статье «Валидация»:

Объект анализа	Требования к неопределенности результата анализа
субстанции	$\Delta_{As} \leq B_H - 100\%$
готовые лекарственные средства	$\Delta_{As} \leq \frac{B_H - B_L}{2} \cdot 0.32$

Примечания:

- B_H — верхний предел содержания по спецификации, в процентах;
- B_L — нижний предел содержания по спецификации, в процентах.

Эти критерии в настоящий момент широко используются в Украине при аттестации фармацевтических стандартных образцов [14], при валидации фармацевтических методик [15] и при проведении межлабораторного тестирования [16]. Необходимо отметить, что ЕФ также уделяет большое внимание разработке критериев для неопределенности результатов анализа [17]. Так, в ЕФ 4-го изд. вошли критерии для количественного определения в субстанциях (в неявном виде — только для метода жидкостной хроматографии) [18]. В ГФУ эти требования сформулированы в явном виде для количественного определения и субстанций, и ГЛС. Отметим, что *критерии неопределенности результата анализа являются ключом для решения фактически всех задач фармацевтического анализа, связанных с метрологией*, начиная от выбора аналитического оборудования, отвечающего требованиям фармацевтического анализа [21], и до процедур контроля качества в аналитической лаборатории.

Необходимо отметить, что *валидация — это экспериментальное изучение корректности методики, которое не может быть заменено никаким теоретическим обоснованием.* В связи с этим возникает вопрос, как соотносятся между собой валидация и прогноз неопределенности результата анализа, о котором шла

речь? Ведь прогноз делается на основании спецификаций — на весы, мерные колбы, исходя из требования RSD в пригодности хроматографической системы, но не на основании экспериментальных данных.

Необходимость прогноза неопределенности анализа вызвана тем, что источники неопределенности, учитываемые прогнозом, присутствуют всегда, при каждом выполнении анализа в любой лаборатории. Собственно говоря, прогноз неопределенности делается исходя из расчетной формулы. Однако даже самый лучший аналитик при разработке методики не застрахован от дополнительных (и зачастую неожиданных) источников неопределенности. Таким образом, *задачей валидации является экспериментальное выявление (и оценка) всех источников неопределенности, влияющих на конечный результат.* Валидационные характеристики (точность, правильность, линейность) являются инструментом, позволяющим выявлять источники неопределенности. При этом интерес представляет уже не изучение отдельных метрологических характеристик методики (ее линейности, правильности и др.), а оценка их совместного влияния на неопределенность конечного результата. Собственно говоря, прогноз неопределенности является конечным этапом (результатом) валидации. Можно провести параллель с технологической валидацией: оценка устойчивости технологии делается исходя из «наихудшего случая». Прогноз неопределенности и моделирует такой «наихудший случай» для анализа — когда погрешности от отдельных операций методики (взвешивание, доведение до объема, взятие аликвот, RSD параллельных измерений для прибора) равны максимально допустимым фармакопейным требованиям.

Однако изучение валидационных характеристик само по себе не дает ответа на вопрос о полной неопределенности результата анализа. Связь между результатами валидации и интегральной неопределенностью результата анализа неоднозначна и достаточно сложна. Решению вопроса оценки неопределенности из результатов валидации посвящены многочисленные публикации [19, 20]. Подходы к решению данной проблемы для фармацевтических методик рассматривались в [21, 22].

Насколько отсутствие критериев и контроля за неопределенностью результатов анализа является проблемой для фармации Украины? Может быть, реальные погрешности гораздо меньше максимально допустимых Фармакопеей, и все эти построения не имеют ни-

какого отношения к фактическим аналитическим проблемам?

Прямой ответ на данный вопрос был получен при проведении 3 и 4 раундов межлабораторного тестирования по линии Государственной инспекции по контролю качества лекарственных средств МЗ Украины (специалисты ГП НЭФЦ входили в организационный комитет данных раундов).

Результаты межлабораторного тестирования показали, что *реальные погрешности (а именно для операций пробоподготовки) в несколько раз (3 - 8 раз) превышают максимально допустимые Фармакопеей* [23, 24]. Данная проблема имела место и в лабораториях Госинспекции, и в уполномоченных лабораториях, сотрудничающих с Госинспекцией (в лабораториях первого уровня), и в лабораториях контроля качества на предприятиях. На момент проведения 3 и 4 раундов *большинство лабораторий Украины были не в состоянии проводить корректный анализ ГЛС с допусками содержания $\pm 5\%$, если в пробоподготовке имелось два разведения* (типичная ситуация для анализа ГЛС методом спектрофотометрии). Таким образом, даже использование самого современного аналитического оборудования не решает автоматически проблему получения корректного результата анализа. В лаборатории должны действовать специфические процедуры контроля качества.

В каком «метрологическом» состоянии находятся АНД отечественных производителей? Еще в 1999 году в Фармакопейном центре была проведена систематическая метрологическая экспертиза всех АНД, поступающих на регистрацию (в течение 2 мес.). Результаты показали, что 20% АНД метрологически несостоятельны (используются некорректные навески, разведения, требования к пригодности хроматографической системы). Учитывая, что по результатам межлабораторного тестирования реальные погрешности существенно превосходят максимально допустимые Фармакопеей (на основании которых проводилась метрологическая экспертиза), наличие таких методик однозначно ставит под сомнение контроль качества этих препаратов. Поскольку данные вопросы фактически не контролируются большинством разработчиков АНД, ситуация в настоящее время мало изменилась.

Решением данной проблемы является внедрение системы качества (в отношении результатов анализа) в фармацевтических лабораториях. Необходимость таких мероприятий фактически предписывается требованиями

GLP. В первую очередь, это касается ситуации при получении *результата, не выдерживающего требований спецификации или любых других критериев* (т.е. когда «бракуется» либо препарат, либо результат анализа). Анализ нельзя просто повторить, отбросив предыдущий результат. Отклонение от спецификаций должно быть исследовано и объяснено. Естественно, вразумительного объяснения не может быть, если нет оценки метрологической корректности методики и полученного результата. Отметим, что *такие процедуры разработаны и используются при аттестации фармакопейных стандартных образцов ГФУ*.

Таким образом, дополнение к общей статье «Валидация» имеет принципиальное значение для решения всех метрологических задач фармацевтического анализа. Государственная Фармакопея Украины является первой Фармакопеей в мире, которая предложила систематическое решение проблемы метрологической корректности результатов анализа для всех ЛС (субстанций и ГЛС).

Система фармакопейных стандартных образцов ГФУ

Система ФСО является необъемлемым элементом любой современной Фармакопеи. В настоящее время ФСО ГФУ используются в Украине практически всеми производителями ЛС, а также лабораториями Госинспекций и Уполномоченными лабораториями для контроля качества ЛС на рынке страны и в предрегистрационных исследованиях. ФСО ГФУ используются также в странах СНГ. ФСО ГФУ в среднем в 5 раз дешевле соответствующих ФСО ведущих Фармакопей. На настоящий момент аттестовано около 200 ФСО ГФУ. Номенклатура ФСО ГФУ продолжает расширяться. Большое внимание уделяется аттестации примесей действующих веществ и веществам растительного происхождения (которые не являются коммерчески доступными реактивами).

Информация об аттестованных ФСО ГФУ публикуется в журнале «Фармаком», а также размещена в интернете на сайтах ГФУ (<http://phukr.kharkov.ua>) и журнала «Фармаком» (<http://farmacomua.narod.ru>).

Для получения ФСО ГФУ необходимо обращаться в ГП НЭФЦ по адресу: 61085, м. Харків - 85, вул. Астрономічна, 33, тел. (057) 719-06-01, e-mail ogf@phukr.kharkov.ua

По вопросам аттестации ФСО ГФУ, а также их корректного использования рекомендуется обращаться на этапе разработки аналитической нормативной документации.

ЛИТЕРАТУРА

1. The rules governing medicinal products in the European Union. Volume 2B // European Commission Directorate General III: Industry. Pharmaceuticals and cosmetics. — 1998.
2. Настанова: 42-01-2001. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. — Київ: МОРІОН, 2001. - 82 с.
3. Валідація аналітичних методик і випробувань^N // Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр» 1-е вид. — Харків: PIPEГ, 2001. — С. 58-67. — Доповнення 1. — 2004. — С. 2-4.
4. Technical Guide for the elaboration of monographs. - 3rd ed. // Pharmeuropa. - 1999. - December. - 88 p.
5. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: PIPEГ, 2001. — С. 4, 6.
6. ГОСТ 29228-91 (ИСО 835/2-81). Посуда лабораторная стеклянная. Пипетки градуированные. Часть 2. Пипетки градуированные без установленного времени ожидания. — М.: Из-во стандартов, 1992. — 9 с.
7. ТУ 113-04-146-84. Этилендиаминтетрауксусная кислота «техническая». — 11 с.
8. Guide to the expression of uncertainty in measurement. — Geneva: ISO, 1993.
9. EN 45001:1989. General criteria for the operation of testing laboratories.
10. EURACHEM/CITAC Guide. Quantifying uncertainty in analytical measurement. - London: EURACHEM, 1995. - 105 p.
11. Guidelines for evaluating and expressing the uncertainty of NIST measurement results // NIST Technical Note 1297. — 1994.
12. DWI 70/2/107. Guidelines for calibration in laboratories. Prepared for the Drinking Water Inspectorate by LGC (Teddington) Ltd.: Drinking Water Inspectorate. - December 2000.
13. Гризодуб А.И., Леонтьев Д.А., Левин М.Г. Метрологические аспекты официальных методик контроля качества лекарственных средств. 1. Методики ВЭЖХ // Физиологично активні речовини. - 2001. - № 1 (31). - С. 32-44.
14. Аттестация стандартных образцов. Сообщение 1. Аттестация вторичных стандартных образцов для количественного хроматографического анализа лекарственных средств / Гризодуб А.И., Левин М.Г., Леонтьев Д.А., Вырова Е.В., Доценко Т.Н., Георгиевский В.П. // Фармаком. — 1999. - № 2. - С. 46-51.
15. Стандартизована процедура валідації методик кількісного аналізу лікарських засобів методом стандарту / Гризодуб О.І., Леонтьев Д.А., Денисенко Н.В., Підпруджников Ю.В. // Фармаком. — 2004. - № 3. - С. 3-17.
16. Воспроизводимость фармакопейных спектрофотометрических методик количественного определения лекарственных средств в разных лабораториях / Гризодуб А.И., Зволинская Н.Н., Архипова Н.Н., Леонтьев Д.А., Денисенко Н.В., Доценко Т.Н. // Фармаком. — 2004. - № 2. - С. 20-34.
17. A.G.J. Daas, J.H.McB. Miller. Relationship between content limits, system suitability for precision and acceptance/rejection criteria for assays using chromatographic methods // Pharmeuropa. — 1999. - V.11, No. 4. - P. 571-577.
18. 2.2.46. Chromatographic separation techniques // European Pharmacopoeia. - 4th ed. - 4.5. - Electronic version.
19. EURACHEM Guide. A laboratory guide to method validation and related topics. The fitness for purpose of analytical methods. - English Edition 1.0. — 1998. (<http://www.measurementuncertainty.org>).
20. S. Ellison. Uncertainty from validation studies (<http://www.measurementuncertainty.org>).
21. Гризодуб А.И. Валідація спектрофотометрических методик количественного анализа лекарственных средств в соответствии с требованиями ГФУ // Фармаком. — 2002. - № 3. — С. 42-50.
22. Стандартизована процедура валідації методик кількісного аналізу лікарських засобів методом стандарту / Гризодуб О.І., Леонтьев Д.А., Денисенко Н.В., Підпруджников Ю.В. // Фармаком. — 2004. - № 3. - С. 3-17.
23. Воспроизводимость фармакопейных спектрофотометрических методик количественного определения лекарственных средств в разных лабораториях / Гризодуб А.И., Зволинская Н.Н., Архипова Н.Н., Леонтьев Д.А., Денисенко Н.В., Доценко Т.Н. // Фармаком. — 2004. - № 2. - С. 20-34.
24. Воспроизводимость фармакопейных методик ВЭЖХ при количественном определении лекарственных средств в разных лабораториях: роль неопределенности пробоподготовки / Леонтьев Д.А., Гризодуб А.И., Архипова Н.Н., Зволинская Н.Н., Доценко Т.Н., Денисенко Н.В. // Фармаком. — 2003. - № 4. - С. 4-12.

Резюме

Леонтьев Д.А.

Валідація аналітичних методик і випробувань та система фармакопейних стандартних зразків у Доповненні 1 до Державної Фармакопеї України

Обговорено додатки, що введено у загальну статтю «Валідація аналітичних методик і випробувань^N». Розглянуто концепцію ЄФ/ДФУ щодо прийняття рішення з результатів аналізу. Одержання конкретного результату неможливо без встановлення вимог до мірного посуду, зважування, а також невизначеності результатів аналізу, у зв'язку з чим дані вимоги введено у національну частину ДФУ як ті, що рекомендуються. У Доповненні 1 також введено процедуру для прогнозування невизначеності результатів аналізу. Розглянуто взаємозв'язок між валідацією та прогнозом невизначеності. Проведення міжлабораторного тестування «Фарма-Тест» у системі Державної інспекції з контролю якості лікарських засобів МОЗ України дозволило оцінити реальне значення невизначеності результатів аналізу для фармацевтичних лабораторій усіх рівнів. У цей час, у середньому, реальні похибки для пробопідготовки у декілька разів перевищують максимально припустимі Фармакопеею. Високий відсоток АНД в Україні метрологічно неспроможні, і дане питання не контролюється більшістю розробників АНД. Контроль за невизначеністю за рутинного виконання аналізу є обов'язковим елементом GLP. Відзначено лідерство ДФУ серед усіх Фармакопей у рішеннях метрологічних проблем аналізу. Розглянуто підсумки роботи системи ФСЗ ДФУ. Тепер ФСЗ ДФУ використовуються в Україні практично всіма виробниками ЛЗ, а також лабораторіями Держінспекції та Уповноваженими лабораторіями для контролю якості ЛЗ на ринку країни та у передреєстраційних дослідженнях. ФСЗ ДФУ використовуються також у країнах СНД. На даний момент атестовано близько 200 ФСЗ ДФУ. Номенклатура ФСЗ ДФУ продовжує розширюватися. Велика увага приділяється атестації домішок діючих речовин та речовинам рослинного походження.

Summary

Leontyev D.A.

Validation of analytical methods and tests and the system of Chemical Reference Substances in the Supplement 1 to the State Pharmacopoeia of Ukraine

The additions, which are introduced in general chapter «Validation of analytical methods and tests^N» were discussed. The conception of EP/SPU regarding to making of the decision to results of analysis was considered. Obtaining

of correct result is impossible without the establishment of requirements to volumetric laboratory glassware, to the weighing, and also to the uncertainty of analysis result; in this connection present requirements were developed and introduced as recommendation in SPU national part. In the Supplement 1 also the procedure for the prognosis of analysis result uncertainty was included. The relationship between the validation and the prognosis of the uncertainty was considered. Conducting of interlaboratory testing in the system of «Pharma-Test» the State Inspection for Medicine Quality Control of the Ministry of Public Health of Ukraine allowed to evaluate real importance of the uncertainty of analysis result for pharmaceutical laboratories of all levels. At present on average real inaccuracies for sample preparation stage at several times maximum allowed by the Pharmacopoeia exceeded. It was recorded that high rate of specifications in Ukraine are metrological inconsistent, and that this matter by the majority of analyst is uncontrolled. It was recorded that control of the uncertainty for routine analysis is GLP obligatory element. SPU leadership among all Phar-

macopoeias in solving of analysis metrological problems was recorded. Overall results of the work of SPU CRS system were discussed. At present in Ukraine SPU CRS is using by almost all medicine manufacturers, and also by laboratories of the State Inspection and by Authorized laboratories for medicine quality control in country market and in fore-registration studies. In CIS countries SPU CRS is also used. At present approximately 200 SPU CRS are certified. SPU CRS nomenclature is continuing to expand. Great attention to the attestation of active substances impurities and to substances of herbal origin is devoting.

Леонтьев Дмитрий Анатольевич (р. 1963). Окончил биологический факультет Харьковского государственного университета (1986). Работает в лаборатории хроматографии ГП ГНЦЛС (с 1993). Ст. науч. сотр. Руководитель группы «Валидация методик, стандартные образцы и метрология» отдела ГФУ ГП НЭФЦ. К.фарм.н. (1997).

УДК 615.2/3.07

Гризодуб А.И., Леонтьев Д.А., Доценко Т.Н., Загорий В.А.
Государственное предприятие «Научно-экспертный фармакопейный центр»
Закрытое акционерное общество «Фармацевтическая фирма «Дарница»

Стандартизованная процедура валидации методик контроля содержания примесей в готовых лекарственных средствах методом жидкостной хроматографии

Предложена статистически обоснованная стандартизованная процедура валидации методик количественных испытаний на примеси. Схема апробирована на примере валидации методики определения сопутствующих примесей методом ВЭЖХ в порошке цефуроксима натриевой соли для приготовления раствора для инъекций.

В соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи Украины (ГФУ) [1] и [2] методики определения сопутствующих примесей при исследованиях стабильности лекарственных средств (ЛС) в процессе хранения являются количественными испытаниями и должны быть валидированы.

Контроль содержания примесей в ЛС сочетает признаки предельного и количественного испытаний. В случае контроля готового продукта в ОТК предприятий и контрольных лабораториях на соответствие аналитической нормативной документации (АНД) мы имеем дело с предельным испытанием, поскольку исследуется вопрос лишь о том, превышает ли содержание примесей пределы указанные в АНД или нет. В то же время методика контроля содержания примесей, описанная в АНД, применяется также для изучения стабильности и контроля производства ЛС. В этом случае важным является не только соответствие содержания примесей требованиям АНД, но и само содержание примесей. Т.е. мы имеем дело с количественным испытанием. Валида-

ционные критерии для обоих случаев, вообще говоря, разные.

Валидационными характеристиками количественных методик являются линейность, правильность и точность в диапазоне применения методики, специфичность, предел количественного определения (ПКО), робастность, а для хроматографических методик — еще и пригодность хроматографической системы.

В ГФУ [1] описан общий подход, который необходимо использовать при проверке перечисленных валидационных характеристик.

1. Диапазон аналитической методики должен иметь нижнюю границу, соответствующую концентрации примеси, в которой данная примесь обычно обнаруживается, и верхнюю границу — 120 % от предельно допустимой концентрации данной примеси по аналитической нормативной документации (АНД) [1]. Если для определения примесей используется метод внутренней нормализации в условиях количественного определения, диапазон должен охватывать концентрацию от нормированного содержания примеси до 120 % от

номинального содержания основного вещества в ЛС.

2. Линейность — не менее 5 концентраций, охватывающих диапазон аналитической методики.

3. Правильность — не менее 9 определений для трех разных концентраций, охватывающих диапазон методики.

4. Точность. Для сходимости — не менее 9 определений, охватывающих диапазон применения методики (три концентрации/три повтора), или не менее 6 определений для образцов с содержанием анализируемого вещества, близким к номинальному.

5. На уровне ПКО методика должна быть линейной, правильной и точной.

ГФУ рекомендует так планировать эксперимент, чтобы валидационные характеристики определять одновременно [1], однако как это делать на практике и какими критериями приемлемости при этом руководствоваться — неясно.

Вопросы валидации методик количественного определения ЛС достаточно подробно были обсуждены ранее [3-5]. В то же время систематическое рассмотрение вопросов валидации методик контроля содержания примесей в ЛС с обоснованием используемых критериев, учитывающих специфику ЛС, в научной литературе по разным причинам встречается достаточно редко. Это вызывает определенные трудности у предприятий, формирующих регистрационные досье. Особенно серьезной данная проблема стоит перед предприятиями, которые переходят на требования GMP, поскольку валидация аналитических методик — одно из обязательных условий такого перехода.

Важнейшим методом контроля примесей в субстанциях и готовых ЛС является высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), которая постепенно вытесняет в этом тесте все другие методы. Поэтому разработка и стандартизация процедуры проведения валидации ВЭЖХ-методик контроля содержания примесей сегодня является важной проблемой для всех отечественных предприятий и разработчиков АНД.

Данная проблема многопланова и достаточно сложна. Поэтому в данной статье рассматривается самый распространенный случай — валидация методики контроля примесей в готовом ЛС (ГЛС), сделанном на основе субстанции, описанной в Фармакопее и соответствующей ей. Далее предполагается также, что валидируемая методика введена в АНД, в кото-

рой установлено предельное содержание примесей. Отметим, что в качестве данной методики целесообразно использовать методику, описанную в монографии Фармакопее на субстанцию, или непосредственно методику, описанную в монографии Фармакопее на ГЛС. Однако, поскольку вспомогательные вещества, входящие в состав ГЛС, в Фармакопее не указываются, методика все равно нуждается в валидации. В принципе, данные методики могут применяться и для гораздо меньших или больших концентраций примесей, однако в этом случае требования к их валидации, вообще говоря, могут быть совершенно другими.

Исследованию этих вопросов и посвящена данная статья.

Если нет особых указаний, то используются односторонние доверительные интервалы для вероятности 95 %.

1. Теоретическая часть

1.1. Предел обнаружения (ПО)

Данная величина является важной при использовании контроля примесей в качестве предельного испытания, т.е. при контроле примесей на соответствие АНД.

При валидации методик контроля содержания примесей в ЛС по АНД возникает проблема с требованиями к пределу обнаружения (ПО), поскольку из ГФУ [1] неясно, какое же значение ПО (назовем его *тахПО*) является достаточным (максимально допустимым) для проведения корректного контроля примесей по АНД.

Например, при проведении предельного теста максимальное содержание некой конкретной примеси по АНД составляет $ImL = 1.0\%$. Использование различных условий анализа позволяет получить значения ПО, равные соответственно 0.1 %, 0.2 %, 0.3 % и 0.4 %. Какие из этих значений ПО являются (и являются ли) достаточными для корректного контроля примесей по АНД?

Не вносит ясности по данному вопросу и Техническое Руководство Европейской Фармакопее [6], которое в качестве диапазона при контроле конкретной примеси рекомендует использовать область от ПКО или 50 % ImL (большую из этих величин) до 120 % ImL . Поскольку никаких требований к ПКО при этом не предъявляется, то, соответственно, открытым остается вопрос о диапазоне и предельно допустимой величине ПКО или ПО (учитывая соотношение между ПО и ПКО [1]).

Исходя из развитого ранее подхода [5], ПО является достаточным для анализа по АНД и

значимо не влияет на принятие решений о качестве для предельных испытаний, если он является незначимым по сравнению с предельным по АНД содержанием примеси ImL , т.е. [5]:

Предельные тесты:

$$\begin{aligned} PO &\leq \max PO = 0.32 \cdot ImL, \\ PO(\%) &= 3.3 \cdot s_a = 100 \cdot \frac{PO}{ImL} \leq \\ &\leq \max PO(\%) = 32\%. \end{aligned} \quad (1)$$

$PO(\%)$ — предел обнаружения в нормализованных координатах. Он находится из стандартного отклонения (s_a) свободного члена (a) линейной зависимости [1, 5].

В нашем случае ($ImL = 1.0\%$) получим $PO \leq 0.32\%$. Таким образом, приведенные выше $PO = 0.1\%$, 0.2% и 0.3% являются достаточными для контроля примесей по АНД, а $PO = 0.4\%$ — недостаточным.

Таким образом, в процессе валидации методики контроля примесей нет необходимости находить истинное значение PO — достаточно лишь доказать, что PO удовлетворяет соотношению (1). Это существенно упрощает задачу, поскольку истинное значение PO может быть в десятки и даже сотни раз меньше $\max PO$ из соотношения (1), и для его нахождения, в соответствии с требованиями ГФУ [1], необходимо проводить исследования в области концентраций, близкой к этому PO , но не представляющей интереса для контроля примесей по АНД.

Следует отметить еще один важный аспект. Как правило, мы не можем получить абсолютно чистое основное вещество (без продуктов разложения). При контроле примесей нередко приходится считаться с неизбежным разложением основного вещества при пробоподготовке, хранении испытуемого и стандартного растворов и хроматографировании, что приводит, соответственно, к увеличению содержания обнаруживаемых примесей. При этом, в зависимости от условий, содержание примесей может увеличиваться во много раз по сравнению с исходным (такая ситуация характерна, например, для рассмотренного в экспериментальной части цефуроксима). Поэтому в некоторых случаях в монографиях указывается на необходимость анализа свежеприготовленного раствора (см., например, Табл. 1 — Cefoxitin sodium, Cefuroxime axetil). Это приводит к тому, что для каждого образца существует некоторая предельная минимальная концентрация, ниже которой мы уже обна-

руживаем не реальное содержание примесей в исходном испытуемом образце, а то, которое образовалось в процессе пробоподготовки, хранения и хроматографирования. Поэтому работа в области очень малых концентраций примесей чревата большими систематическими погрешностями. Этим недостатком лишен подход, основанный на соотношении (1).

PO находится из параметров линейной зависимости [1, 5].

1.2. Предел количественного определения

Аналогично предельным испытаниям, предел количественного определения (PKO) является достаточным для анализа по АНД и значимо не влияет на принятие решений о качестве для количественных испытаний, если он является незначимым по сравнению с предельным по АНД содержанием примеси ImL , т.е. [5]:

Количественные испытания:

$$\begin{aligned} PKO &\leq \max PKO = 0.32 \cdot ImL, \\ PKO(\%) &= 10 \cdot s_a = 100 \cdot \frac{PKO}{ImL} \leq \\ &\leq \max PKO(\%) = 32\%. \end{aligned} \quad (2)$$

$PKO(\%)$ — предел количественного определения в нормализованных координатах (т.е. в процентах к ImL) [5]. Он находится из стандартного отклонения (s_a) свободного члена (a) линейной зависимости [1, 5].

Учитывая соотношение между PO и PKO [1], можно показать, что требование (2) к PKO отвечает следующему требованию к PO :

Количественные испытания:

$$\begin{aligned} PO &\leq \max PO = 0.10 \cdot ImL, \\ PO(\%) &\leq \max PO(\%) = 10\%. \end{aligned} \quad (3)$$

Соотношения (2) и (3) эквивалентны. На практике проще оперировать с одной величиной PO , чем с двумя (PO и PKO), поэтому уравнение (3) удобнее, чем (2).

1.3. Диапазон

Поскольку, как следует из п. 1.1, при контроле примесей по АНД нас не интересуют значения их концентраций ниже $\max PO$, то и диапазон исследуемых концентраций необходимо выбирать таким образом, чтобы нижняя его граница была не намного ниже $\max PO$ (т.е. находилась в области $\max PO$, который мы и ищем).

Учитывая соотношение (1), для предельных тестов можно предложить следующий диапа-

зон в нормализованных координатах [5]: 25-125 % от предельно допустимой по АНД концентрации примеси (ImL).

Для методики количественного контроля примесей, учитывая соотношение (2), диапазон исследуемых концентраций в нормализованных координатах будет тем же, только требования к линейности более жесткие.

Предельные тесты, количественные испытания:

$$\text{Диапазон: } 25\text{-}125\% \text{ от } ImL. \quad (4)$$

Отметим, что предлагаемый диапазон несколько шире рекомендуемого Техническим Руководством Европейской Фармакопеи [6], которое в качестве диапазона при контроле конкретной примеси рекомендует использовать область от ПКО или 50 % ImL (большую из этих величин) до 120 % ImL . Однако предлагаемый диапазон представляется более обоснованным.

1.4. Требования к неопределенности аналитической методики

Для количественных испытаний требования к неопределенности методики анализа определяются допусками содержания анализируемого компонента ($\pm B\%$ от номинального значения) [1, 3-5]. Однако в случае контроля примесей в ЛС их номинальное содержание и допуски отсутствуют — в АНД указывается только верхний предел (не более ...%). Это затрудняет установление требований к максимально допустимой неопределенности анализа и делает их не столь однозначным, как в случае методик количественного определения [5]. Для выработки требований к неопределенности результатов контроля примесей можно предложить несколько подходов.

1.4.1. Подход, основанный на погрешностях округления

В соответствии с общей статьей ГФУ «1.4. Монографии» [14], полученный при анализе результат необходимо округлять до указанного в допуске количества значащих цифр. Например, в методике нормируется содержание отдельной примеси на уровне не более 0.2 % и суммы примесей — не более 0.5 %. Это означает, например, что экспериментально найденные содержания индивидуальной примеси 0.1501 % и 0.2499 % должны округляться одинаково — до 0.2 %, а найденные содержания суммы примесей 0.4501 % и 0.5499 % — до 0.5 %. Как видно, выводы о качестве в данном случае не меняются, если содержание примесей различается на $\pm 0.05\%$ абсолютных. Данная величина и представляет собой предельно

допустимую неопределенность результатов определения индивидуальной примеси или суммы примесей (Δ_{Imp}), выраженную как односторонний доверительный интервал для вероятности 95 %, т.е.:

$$\Delta_{Imp} \leq 0.05\% \text{ абс.} \quad (5)$$

Недостатком данного подхода является отсутствие его связи с ПО или ПКО и требованиями к предельным значениям метрологических характеристик линейной зависимости [4, 5]. Кроме того, ошибки или неточности в АНД (в количестве значащих цифр) автоматически приводят к ошибкам и неточностям допустимой величины Δ_{Imp} . Поэтому в некоторых случаях данный подход может приводить к неоправданно большому или малому допустимым величинам Δ_{Imp} . В качестве примера можно привести монографию на *Dequalinium Chloride* [7], в соответствии с которой примесь А регламентируется на уровне не выше 1 % (а не 1.0 %, что было бы естественно). Это соответствует предельно допустимой неопределенности округления (и, соответственно, Δ_{Imp}) 0.5 % абс. или 50 % отн., что явно слишком много для Δ_{Imp} .

Недостатком данного подхода является также его статистическая некорректность. Действительно, в ципрофлоксацина гидрохлориде, например, каждая из примесей *B, C, D, E* регламентируется на уровне не выше 0.2 %, а сумма примесей — на уровне не выше 0.5 % [8]. Если считать, что для каждой примеси $\Delta_{Imp} = 0.05\%$, то для суммы примесей мы получим [9] величину $\sqrt{(4 \cdot 0.05^2)} = 0.1\%$, но не 0.05 %, как следовало бы, исходя из правил округления для величины 0.5 % (суммы примесей). Следует отметить, что данный недостаток, в той или иной мере, характерен и для всех остальных подходов, что связано со сложением площадей пиков примесей.

Таким образом, данный подход может применяться в каких-то конкретных случаях, но его нельзя рекомендовать как общий принцип установления предельной неопределенности контроля примесей Δ_{Imp} .

1.4.2. Подход, основанный на допустимых значениях корректирующих коэффициентов

Корректирующий коэффициент — это отношение чувствительности детектора к стандартному веществу и к исследуемому веществу [10].

В соответствии с подходом Европейской Фармакопеи [6, 10], в том случае, когда корректирующий коэффициент выходит за пределы 0.8-1.2, его необходимо учитывать при контро-

ле примеси со стандартизацией по основному веществу. Отсюда видно, что допустимая относительная неопределенность анализа конкретной примеси не должна превышать 20 %, т.е.:

$$\Delta_{Imp}(\text{относ.}) \leq 20\% . \quad (6)$$

Отметим, что в этом случае существенно нивелируется статистическая некорректность, указанная в п. 1.4.1. В частности, для той же субстанции ципрофлоксацина гидрохлорида [8] (см. п. 1.4.1) каждая из примесей *B*, *C*, *D*, *E* регламентируется на уровне не выше 0.2 %, а сумма примесей — на уровне не выше 0.5 %. Исходя из соотношения (6), получим, что неопределенность содержания каждой примеси равна 0.04 %. Учитывая правила сложения неопределенностей [9], получим, что неопределенность суммы равна $\sqrt{4 \cdot 0.04^2} = 0.08\%$. В то же время, для предельной суммы примесей 0.5 % соотношение (6) дает предельную неопределенность 0.1 %. Как видно, соотношение (6), в целом, выдерживается.

Недостатком данного подхода является то, что он никак не связан с *ПКО ImL* и устанавливает одинаковую относительную неопределенность контроля примесей, независимо от их концентрации (например, определение концентраций 100 % *ImL* и 10 % *ImL* имеют одинаковую относительную неопределенность), что не всегда корректно.

1.4.3. Подход, основанный на использовании порога неучитываемой площади пика

Во многих монографиях Европейской Фармакопеи (Табл. 1) указывается минимальная площадь пика (disregard limit — *DRL*) по отношению к площади пика стандарта, которая не учитывается при контроле примесей методом ВЭЖХ. Исходя из общих соображений, очевидно, что нижняя граница величины *DRL* не может быть меньше *ПО* для предельных тестов и меньше *ПКО* для количественных испытаний. В некоторых случаях регламентируется и верхнее значение отношения сигнал/шум (*S/N*), что позволяет, учитывая связь этого отношения с *ПО* ($ПО = 2 \cdot S/N$ или $ПО = 3 \cdot S/N$) и *ПКО* ($ПКО = 10 \cdot S/N$) [1], проследить и соотношение между *DRL* и этими величинами.

Связь *DRL* с *ПО* и *ПКО* наглядно видна на примерах Ramipril, Sodium fusidate ($DRL = ПО$), Neomycin sulphate и Netilmicin sulphate ($DRL = ПКО$). Таким образом, нижний предел *DRL* действительно определяется *ПО*. Поэтому, учитывая соотношения (1-3), получим в нормализованных координатах.

Предельные тесты:

$$DRL = ПО \leq 32\% . \quad (7)$$

Количественные тесты:

$$DRL = ПО \leq 10\% . \quad (8)$$

Требования (7-8) являются достаточными. Однако значения *DRL* определяются не только чувствительностью методики, но и условиями задачи (например, необходимостью не учитывать площади пиков, начиная не с *ПО* или *ПКО*, а с какой-то другой величины). Поэтому, как видно из Табл. 1, величина *DRL* колеблется в довольно широких пределах — от 3.3 % (Cefuroxime axetil) до 100 % (Esketamine hydrochloride) по отношению к площади пика единичной регламентируемой примеси, устанавливая обычно более жесткие требования. При этом, например, для Naloxone hydrochloride dihydrate величина *DRL* в 2.5 раза превосходит *ПКО* (это подтверждает, что *DRL* определяется не только чувствительностью, но и другими соображениями). В целом, как видно из Табл. 1, соотношения (7-8) выполняются. Для количественных испытаний значение величины *DRL* в % к *ImL* конкретной примеси составляет обычно 5-10 %, т.е. выполняется соотношение (8). Более высокие значения *DRL* (например, $DRL = 50\%$ для Ciprofloxacin hydrochloride) говорят о предельных испытаниях и соотношении (7).

Учитывая соотношения (7-8), можно оценить и требования к неопределенности методики контроля примесей (Δ_{Imp}). Прямо о взаимосвязи *ПО* с D_{Imp} в ГФУ [1] не говорится, однако ее можно оценить. В соответствии с ГФУ [1],

$$ПО = 3.3 \cdot \sigma / b . \quad (9)$$

$$ПКО = 10 \cdot \sigma / b = 3 \cdot ПО , \quad (10)$$

где:

b — тангенс угла наклона калибровочной прямой;

σ — стандартное отклонение сигнала, в качестве которого может быть использовано стандартное отклонение сигнала контрольного опыта или свободного члена (*a*) калибровочной прямой.

Учитывая, что коэффициент Гаусса для вероятности 95 % (принятой для расчета Δ_{Imp}) равен 1.645 [9], из соотношений (9-10) нетрудно видеть, что

$$\Delta_{Imp} = 0.5 \cdot ПО = 0.5 \cdot DRL = 0.17 \cdot ПКО \quad (11)$$

Учитывая соотношения (7-8, 11), получим:

Предельные тесты:

$$\Delta_{Imp} \leq 16\% . \quad (12)$$

Таблица 1

Пределы неучитываемой площади пика (DRL) для некоторых субстанций [8]

№	Название субстанции	Номер страницы [8]	Disregard limit		S/N (<)	
			в % к площади пика стандарта	в % к ImL пика одной примеси	значение S/N	в % к площади пика стандарта
1.	Amoxicillin sodium	990	10	3.3-5		
2.	Cefaclor	1198	10	20		
3.	Cefadroxil monohydrate	1200	5	5	10=ПКО	4
4.	Cefalexin monohydrate	1202	5	5		
5.	Cefalotin sodium	1203	10	10		
6.	Cefamandole nafate	1204	10	10		
7.	Cefapirin sodium	1206	5	5 - 16.7		
8.	Cefatrizine propylene glycole	1207	5	5		
9.	Cefazolin sodium	1209	5	5		
10.	Cefixim	1211	10	20		
11.	Cefoperazone sodium	1212	10	6.7		
12.	Cefoxitin sodium*	1215	5	10		
13.	Ceftazidime	1218	10	20		
14.	Ceftriaxone sodium	1220	10	10		
15.	Cefuroxime axetil*	1222	5	3.3-10		
16.	Cefuroxime sodium	1223	5	5		
17.	Ciprofloxacin hydrochloride	1302	25	50		
18.	Dalteparin sodium	1387			5	100
19.	Dextropropoxyphene hydrochloride	1414			5	100
20.	Esketamine hydrochloride	1533	20	50-100	3 = ПО	4
21.	Isoprenaline hydrochloride	1839	5	5	3 = ПО	5
22.	Ketotifen hydrogen fumarate	1875	25	25		
23.	Naloxone hydrochloride dihydrate	2080	10	10	10=ПКО	4
24.	Netilmicin sulphate	2089			10=ПКО = DRL	
25.	Neomycin sulphate	2086	20 %	6.7-33	10=ПКО = DRL	20
26.	Pentoxiverine hydrogen citrate	2204	10 %	30	100	10
27.	Pethidine hydrochloride	2216	10 %	10		
28.	Phenylbutazone	2229	25 %	10-25		
29.	Primaquine diphosphate	2308			5 = DRL	
30.	Ramipril	2355			3 = ПО = DRL	
31.	Sodium fusidate	2433			3 = ПО = DRL	

Примечание.

* Раствор готовят непосредственно перед использованием.

Количественные тесты:

$$\Delta_{Imp} \leq 5\% . \quad (13)$$

Требования (12-13) к неопределенности методики контроля примесей (Δ_{Imp}) основаны на соотношениях (7-8) и являются достаточными. Более жесткие требования к требованиям к DRL вряд ли целесообразны.

Отметим, что реальные величины DRL в монографиях Европейской Фармакопеи (Табл. 1) не соответствуют требованиям к пригодности системы общей статьи ЕФ «Методы хроматографического разделения» [10]. В соответствии с [10] должны выполняться соотноше-

ния: $ПО < DRL$, $ПКО \leq DRL$. Мало того, что эти требования противоречат друг другу (учитывая, что $ПКО = 3 \cdot ПО$ — см. (10)), но они еще и могут привести к неоправданно жестким требованиям к точности анализа.

Действительно, в случае $DRL = 5\%$ (например, для Cefazolin sodium, Cefuroxime sodium и др. (Табл. 1)) соотношение (11) дает $\Delta_{Imp} = 2.5\%$. Еще более непонятны жесткие требования к ПКО для Cefadroxil monohydrate ($ПКО = 4\%$ от ImL). Из соотношения (11) в этом случае получим $\Delta_{Imp} = 0.68\%$. В то же время, обычная неопределенность хроматографических методик количественного определения суб-

станций в Европейской Фармакопее и ГФУ составляет 2 % [8], а неопределенность методик количественного определения готовых лекарственных средств с допусками содержания $\pm 10\%$ (один из наиболее распространенных случаев) составляет 3.2 % [11]. Отметим, что неопределенность 5 % соответствует точности количественного определения готовых лекарственных средств с допусками содержания $\pm 15\%$ [5], т.е. вполне достаточной для контроля примесей.

Следует отметить, что при контроле летучих органических растворителей парофазной газовой хроматографией ГФУ допускает стандартное отклонение 15 % для трех параллельных разностей пиков испытуемого и стандартного растворов [12], что соответствует доверительному интервалу среднего значения, равному 25 %. На этом фоне неопределенности контроля примесей методом ВЭЖХ для предельного теста не более 16 %, а для количественного испытания не более 5 %, выглядят вполне приемлемыми.

Преимуществом данного подхода является его четкая связь с *ПО*, *ПКО* и *ImL*, что позволяет связать его и с параметрами линейной зависимости. Кроме того, соотношения (12-13) устанавливают неопределенность в процентах к *ImL* примеси, независимо от концентрации этой примеси. Поэтому, например, для концентрации примеси $0.5ImL$ относительная неопределенность количественного испытания будет равна, в соответствии с (13), не 5 %, а 10 %. Т.е. меньшие концентрации имеют большую относительную неопределенность, что является естественным и выгодно отличает данный подход от других.

Таким образом, можно сказать, что требования к неопределенности методики контроля примесей, основанные на соотношениях (11-13), представляются наиболее обоснованными, и будут использоваться нами далее.

1.5. Специфичность

При контроле примесей в ГЛС обычно регламентируется содержание каких-то конкретных примесей, содержание любых других примесей и сумма всех примесей.

Как уже говорилось выше, предполагается, что методика контроля примесей в ГЛС является фармакопейной - т.е. или та же, что и для субстанции, или описанная в монографии Фармакопее на ГЛС. Это означает, что данная методика валидирована и, при условии выполнения теста на пригодность хроматографической системы, обеспечивает необходимый

контроль примесей субстанции. Следовательно, при проверке специфичности данной методики для ГЛС необходимо доказать отсутствие эффектов матрицы (вспомогательных веществ), т.е. доказать, что:

- пики всех возможных примесей раствора ГЛС в условиях АНД отделяются от основного пика (т.е. содержание примесей не занижается);
- пики вспомогательных веществ или продуктов их взаимодействия с субстанцией значимо не влияют на пики конкретно регламентируемых примесей.

Одним из способов такого доказательства является сравнение профилей примесей «стрессовых» растворов и исходных растворов плацебо ГЛС, субстанции и ГЛС [6].

«Стрессовые» растворы можно получить путем деградации ГЛС, субстанции, плацебо ГЛС в ходе щелочного и/или кислотного гидролиза, нагревания, окисления, УФ-облучения.

Специфичность методики можно считать доказанной если:

- на всех хроматограммах «стрессовых» растворов плацебо отсутствует пик примеси со временем удерживания, совпадающим с таковым для пиков конкретно регламентируемых примесей или основного вещества на хроматограммах растворов субстанции; если такие примеси присутствуют, их содержание не должно превышать неопределенности результата определения индивидуальной примеси (Δ_{Imp}). Это означает, что вспомогательные вещества данного ГЛС значимо не сказываются на результатах контроля примесей по АНД;
- на хроматограммах ГЛС в «стрессовых» условиях пики всех примесей отделяются от пика основного вещества, а пик основного вещества выдерживает испытание на хроматографическую чистоту.

1.6. Робастность, пригодность хроматографической системы

Специфичность должна быть подтверждена на разных колонках (варьируется серия колонки, размер колонки, фирма-производитель данной марки сорбента). Для этого выбирают «стрессовый» раствор ГЛС, представляющий «наихудший» случай. Аналогично выбирают «наихудший» случай для «стрессового» раствора плацебо. На всех изученных колонках должны выполняться требования к специфичности п. 1.5.

1.6.1. Стабильность исследуемых растворов

Проверка стабильности исследуемого раствора и раствора сравнения является одним из элементов изучения робастности методики [1] и должна проводиться перед началом всех других валидационных исследований. Для методик количественного определения данный вопрос обсуждался в [5]. При проверке стабильности растворов для методики определения сопутствующих примесей используется «подтверждающий» подход [11]: раствор считают устойчивым, если найденное в нем содержание любой из индивидуальных примесей или суммы примесей через выбранный промежуток времени отличается от содержания данной примеси или суммы примесей в свежеприготовленном растворе не более чем на $\sqrt{2} \cdot D_{Imp}$ (как различие двух средних [9]), т.е.:

$$|Dif(stab)| \leq \sqrt{2} \cdot \Delta_{Imp} \quad (14)$$

1.7. Линейность

Данные характеристики изучаются в пределах диапазона (см. п. 1.3) [1].

В соответствии с развитым ранее подходом [5], изучение линейности и других метрологических характеристик целесообразно проводить в нормализованных координатах (т.е. линейная зависимость $Y_i = b \cdot X_i + a$). В данном случае это означает, что концентрации X_i берутся в процентах к предельной концентрации по АНД (ImL), а площади пиков (Y_i) берутся в процентах к площади пика, отвечающей 100 % ImL . Как следует из соотношения (4), валидационные исследования достаточно проводить в диапазоне 25-125 % от ImL — как для предельных тестов, так для количественных испытаний.

Для предельных испытаний проверка линейности не требуется [1]. Однако необходимо показать, что чувствительность и точность методики достаточна для решения поставленной задачи (предельного теста). Это означает, что нужно найти $ПО$ или $ПКО$ и проверить по уравнениям (1-3) их незначимость по сравнению с ImL . Проще всего такие результаты получить из исследований линейности [5].

В соответствии с требованиями ГФУ [1], для исследования линейности достаточно 5 концентраций (25 %, 50 %, 75 %, 100 % и 125 %). В случае предельных испытаний этого достаточно для расчетов $ПО$ или $ПКО$ и подтверждения необходимой правильности и точности. Однако обычно методики контроля примесей валидируют и как количественные испытания — для исследований стабильности. В этом

случае, как показано ранее [5], целесообразно проводить исследования на 9 концентрациях, поскольку из этих данных затем можно рассчитать и характеристики правильности и точности в соответствии с требованиями ГФУ [1].

В то же время, учитывая гораздо более либеральные (по сравнению с количественным определением [5]) требования к точности контроля примесей (соотношения (12-13)), исследовать 9 точек, распределенных равномерно по всему диапазону (как в случае количественного определения [5]), представляется слишком сложным. Более целесообразно получить по 2 точки для каждой из 5 концентраций в интервале 25-125 % (25 %, 50 %, 75 %, 100 % и 125 %). При этом одна из точек, отвечающая концентрации 100 %, принимается за стандарт для получения нормализованных координат [5]. В итоге, у нас остается $g = 9$ точек (25 %, 25 %, 50 %, 50 %, 75 %, 75 %, 100 %, 125 %, 125 %), т.е. столько же, сколько для количественного определения [5].

Учитывая соотношения (12-13) и ранее развитый нами подход [5], критическое значение остаточного стандартного отклонения линейной зависимости (RSD_o) находится из соотношения:

Предельные тесты:

$$RSD_o (\%) \leq \Delta_{Imp} (\%) / t(95\%, g - 2) = 16 / 1.8946 = 8.4\% \quad (15)$$

Количественные испытания:

$$RSD_o (\%) \leq \Delta_{Imp} (\%) / t(95\%, g - 2) = 5 / 1.8946 = 2.6\% \quad (16)$$

Для наших 9 точек (25 %, 25 %, 50 %, 50 %, 75 %, 75 %, 100 %, 125 %, 125 %) величина $SD_x = RSD_{range} = 38.41\%$. Критические значения коэффициента корреляции R_c для нашего случая, учитывая соотношения (15-16), равны [5]:

Предельные тесты:

$$R_c \geq \sqrt{1 - \frac{RSD_o^2}{RSD_{range}^2}} = 0.9755. \quad (17)$$

Количественные испытания:

$$R_c \geq 0.9976. \quad (18)$$

Требования к свободному члену a [5]:

1) статистически незначимое отличие от нуля, т.е.

$$a \leq t(95\%, g - 2) \cdot s_a = 1.89 \cdot s_a. \quad (19)$$

2) при невыполнении соотношения (19) (т.е. a — статистически значимо отличается от

нуля) — практическая незначимость; в нашем случае, учитывая (12-13), получим в нормализованных координатах [5]:

Количественные испытания:

$$|a| \leq \frac{0.32 \cdot \Delta_{Imp} (\%) }{1 - (25/100)} = 2.1\%. \quad (20)$$

Предельные тесты:

$$|a| \leq \frac{0.32 \cdot \Delta_{Imp} (\%) }{1 - (25/100)} = 6.8\%. \quad (21)$$

1.8. Правильность и точность

Данные характеристики находятся точно так же, как и для количественного определения [5].

2. Экспериментальная часть

В качестве объекта исследования для проверки предложенной схемы использовали порошок цефуроксима натриевой соли (ЦН) для приготовления раствора для инъекций.

При проведении исследований использовался сам препарат и стандартный образец цефуроксима натриевой соли Европейской Фармакопеи [13]. Используемые реактивы и титрованные растворы отвечали требованиям ГФУ [15].

Аналитическое оборудование: поверенный хроматограф жидкостный «Agilent 1100 3D LC System», фирмы «Agilent Technologies»; поверенные весы AG 204, фирмы «Mettler Toledo». Для работы использовалась мерная посуда класса А (первого класса) фирмы «Simax», Чехия, отвечающая требованиям ГФУ [1].

2.1. Валидируемая методика анализа

В рассмотренном нами случае для расчета содержания сопутствующих примесей используется ВЭЖХ-методика в условиях количественного определения цефуроксима натриевой соли, в соответствии с монографией ЕФ на субстанцию цефуроксима натриевой соли [13]. Учитывая специфику анализа в каждой конкретной аналитической лаборатории, Европейская Фармакопея допускает варьирование указанных в монографии хроматографических условий в ограниченных пределах [10]. Если варьирование выходит за указанные пределы, необходимо проводить валидацию методики, но не в полном объеме в соответствии с установленными требованиями, а по наиболее критическим валидационным характеристикам, которые отражают реальные изменения.

Сопутствующие примеси

Испытание проводят методом жидкостной хроматографии в соответствии с требованиями [15, 16].

По 50 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (с), приготовленных в разделе «Количественное определение», попеременно хроматографируют на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в условиях, описанных в разделе «Количественное определение».

Время хроматографирования испытуемого раствора должно быть в четыре раза больше времени удерживания основного пика.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси А, а также площадь пика любой другой примеси не должны превышать площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с) (не более 1.0 %), сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать более чем в 3.0 раза площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с) (не более 3.0 %), не учитывают пики с площадью менее 5 % от площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с) (0.05 %).

Результаты анализа считаются достоверными, если выполняются условия проверки пригодности хроматографической системы, описанные в разделе «Количественное определение».

Количественное определение

Испытание проводят методом жидкостной хроматографии в соответствии с требованиями [15, 16].

Испытуемый раствор. Около 0.04 г (точная навеска) содержимого флакона растворяют в воде Р и доводят объем раствора водой Р до 100.0 мл.

Для теста «Сопутствующие примеси» раствор готовят непосредственно перед хроматографированием.

Для теста «Количественное определение» раствор используют не позже, чем через 6 ч после приготовления.

Раствор сравнения (а). Около 0.04 г (точная навеска) стандартного образца (СО) цефуроксима натриевой соли (ЕР CRS или ФСО ГФУ) растворяют в воде Р и доводят объем раствора водой Р до 100.0 мл. Раствор используют свежеприготовленным.

Раствор сравнения (b). 20 мл раствора сравнения (а) помещают в водяную баню, предварительно нагретую до температуры 80 °С, и выдерживают в течение 15 мин, после чего не-

медленно охлаждают. Срок годности раствора 1 сут. при температуре от 8 °С до 15 °С.

Раствор сравнения (с). 1.0 мл испытуемого раствора доводят *водой Р* до объема 100.0 мл. Раствор используют свежеприготовленным.

Хроматографируют 5 мкл раствора сравнения (b).

По 5 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (a) хроматографируют на жидкостном хроматографе с УФ-детектором, получая по 3 хроматограммы для каждого из растворов в следующих условиях:

- колонка размерами 150 мм × 4.6 мм, заполненная сорбентом Lichrospher 60 RP-select B с размером частиц 5 мкм (колонка 1) или аналогичная;
- подвижная фаза — смесь *ацетонитрил Р* - ацетатный буферный раствор pH 3.4, полученный растворением 6.01 г *кислоты уксусной ледяной Р* и 0.68 г *натрия ацетата Р* в *воде Р* и доведением объема полученного раствора *водой Р* до 1000.0 мл (8:92);
- скорость подвижной фазы 2 мл/мин;
- детектирование при длине волны 273 нм;
- температура термостатирования автосамплера 10 °С;
- температура термостатирования колонки 25 °С.

Хроматографическая система считается пригодной, если:

- коэффициент разделения пиков, рассчитанный для двух основных пиков цефуроксима и примеси А цефуроксима из хроматограмм раствора сравнения (b), составляет не менее 2.0;
- относительное стандартное отклонение, рассчитанное для площадей пика цефуроксима из трех хроматограмм раствора сравнения (a), составляет не более 1.30 %;
- эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику цефуроксима на хроматограммах раствора сравнения (a), составляет не менее 2500 теоретических тарелок;
- коэффициент симметрии пика, рассчитанный по пику цефуроксима из хроматограмм раствора сравнения (a), составляет не более 2.0.

В фармакопейную методику были внесены изменения:

- заменен сорбент хроматографической колонки силикагель гексилсилильный для хроматографии на силикагель октадецилсилильный для хроматографии, что повлекло за собой корректировку хроматографи-

ческих условий: увеличение содержания ацетонитрила в подвижной фазе;

- оптимизирована пробоподготовка с целью уменьшения неопределенности пробоподготовки, но при этом количество хроматографируемого вещества осталось таким же, как в монографии ЕФ;
- установлена температура термостатирования автосамплера 10 °С, что связано с нестабильностью цефуроксима при комнатной температуре и выше (разлагается с образованием преимущественно примеси А).

Учитывая перечисленные изменения, а также то, что методика определения сопутствующих примесей будет использоваться и для контроля количественного содержания примесей при изучении стабильности препарата, методика требует валидации по наиболее критичным валидационным характеристикам: специфичность, робастность, линейность, правильность, точность (сходимость), предел количественного определения (ПКО) и предел обнаружения (ПО).

Неопределенность результата определения индивидуальной примеси и суммы примесей (Δ_{Imp}), выраженная как односторонний доверительный интервал для вероятности 95 %, должна удовлетворять соотношению (13), т.е. не должна превышать 5 % от предельного содержания примеси (ImL), что в абсолютных единицах для содержания примеси А и другой индивидуальной примеси составит $\Delta_{Imp} \leq 0.05 \%$, а для суммы примесей $\Sigma \Delta_{Imp} \leq 0.15$.

2.2. Специфичность и робастность

2.2.1. Специфичность

Приготовили и подвергли следующим «стрессовым» воздействиям испытуемый раствор: кислотный гидролиз, щелочной гидролиз, нагревание, УФ-облучение.

Хроматографировали полученные «стрессовые» растворы. Для получения «представительного» раствора смешали в равных объемах «стрессовые» растворы, полученные при щелочном гидролизе и УФ-облучении.

Для выбора оптимальных хроматографических условий хроматографировали «представительный» раствор в условиях методики, изменяя содержание ацетонитрила от 4 % до 10 %.

В выбранных оптимальных условиях хроматографировали «представительный» раствор на другой колонке (колонка 2): размером 4.6 мм × 150 мм, заполненной сорбентом Symmetry C-18 с размером частиц 5 мкм.

2.2.2. Изучение стабильности растворов

Время, в течение которого растворы стабильны, должно быть достаточным при использовании в рутинном анализе автосамплера хроматографа, то есть должно составлять не менее 6 ч. Для проверки этого хроматографировали испытуемый раствор сразу после приготовления и через 6 ч.

Раствор цефуроксима натриевой соли нестабилен, при гидролизе образуется примесь А цефуроксима (дескарбамоилцефуроксим) [13], интенсивное накопление этой примеси отмечается уже при комнатной температуре раствора и повышается с ростом температуры. Чтобы замедлить образование примеси А в растворе в методику ввели термостатирование автосамплера хроматографа при температуре 10 °С (Табл. 2).

Были также смоделированы «наихудшие» хроматографические условия, способствующие накоплению примеси А в растворе (комнатная температура автосамплера, температура термостатирования колонки 35 °С, содержание ацетонитрила в подвижной фазе 3 %), и получены результаты проверки стабильности испытуемого раствора (Табл. 3).

В п. 2.1 показано, что $\Delta_{imp} \leq 0.05$ % абс., а $\Sigma\Delta_{imp} \leq 0.15$ % абс. В соответствии с соотношением (14), при изучении стабильности отличие содержания индивидуальной примеси от исходного значения не должно превышать $Dif(stab) \leq \sqrt{2} \cdot 0.05 = 0.07$ % абс, а для суммы — $\Sigma Dif(stab) \leq \sqrt{2} \cdot 0.15 = 0.21$ % абс.

2.3. Модельные растворы, выполнение измерений и расчеты

В Табл. 5 приведены теоретические $X_{i, теор.}$ и фактические величины $X_{i, факт.}$ (нормализованные) содержания цефуроксима натриевой соли в модельных растворах. Модельные растворы и раствор сравнения готовили из отдельных навесок весовым методом.

Измерения выполняли в следующем порядке: 3 измерения модельного раствора 1 — 3 измерения модельного раствора 2 — ... — 3 измерения модельного раствора i — ... — 3 измерения модельного раствора 9. Между модельными растворами хроматографировали раствор сравнения, получая в сумме не менее 3 параллельных хроматограмм.

Рассчитывали отношение средних значений площадей пиков цефуроксима из хроматограмм каждого из 9 растворов к среднему значению площадей пиков цефуроксима из хроматограмм раствора сравнения, получая величины $Y_i = (S_i/S_{st}) \cdot 100$. Находили также ве-

личину $Z = 100 \cdot (Y_i/X_i)$, представляющую собой найденную концентрацию в процентах к введенной. Результаты расчетов представлены в Табл. 5. Критерии рассчитаны на основании подхода [4, 5].

Расчеты параметров линейной зависимости $Y = b \cdot X + a$ проводили методом наименьших квадратов [9]. Результаты расчетов — величины b , s_b , a , s_a , s_r (остаточное стандартное отклонение) и r (коэффициент корреляции) — представлены в Табл. 4, полученная в нормализованных координатах прямая — на Рис. 6.

3. Результаты и их обсуждение

3.1. Пригодность хроматографической системы

Оптимальным выбрано содержание ацетонитрила в подвижной фазе 8 %, так как при этом время хроматографирования существенно сокращается, пик цефуроксима разделяется с ближайшими пиками примесей, пики примесей отделяются друг от друга (Рис. 1).

3.2. Специфичность

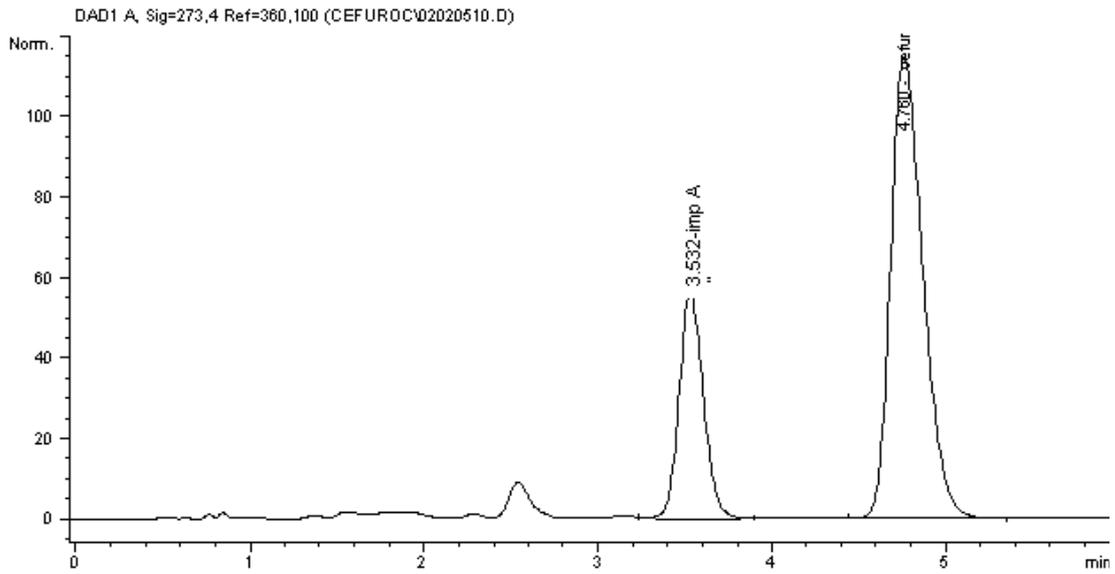
Как видно из Рис. 2-3, профиль примесей на хроматограммах «представительного» раствора, полученных на разных колонках, совпадает, пики примесей отделяются от пика цефуроксима и пика примеси А (конкретно указываемой в АНД), для пика цефуроксима на хроматограммах «представительного» раствора выполняется требование теста на чистоту пика. Методика специфична.

3.3 Стабильность растворов во времени

Расчет содержания примесей в свежеприготовленном испытуемом растворе и через 6 ч после приготовления представлен в Табл. 2. Типичная хроматограмма представлена на Рис. 4.

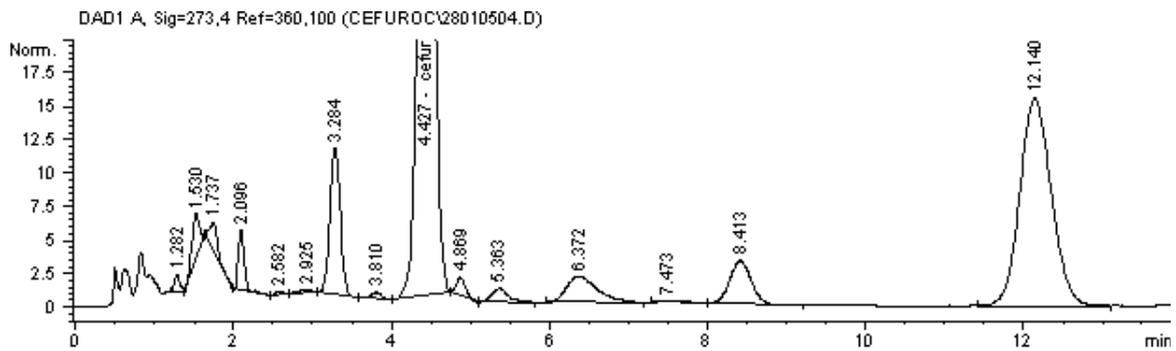
Как видно, содержание индивидуальных примесей и их суммы в испытуемом растворе через 6 ч изменяется в допустимых пределах, т.е. удовлетворяет соотношению (14). Исключение составляет примесь А цефуроксима (время удерживания 3.3 мин), для которой соотношение (14) не выполняется. Однако при этом ее содержание остается менее критического значения соотношения (2) предела количественного определения ($PKO \leq 0.32$ %). Сумма примесей через 6 ч также остается в допустимых пределах АНД (≤ 3.0 %), поэтому увеличение содержания примеси А в испытуемом растворе за исследованный промежуток времени не могло бы повлиять на положительное заключение о качестве препарата при рутин-

Рисунок 1



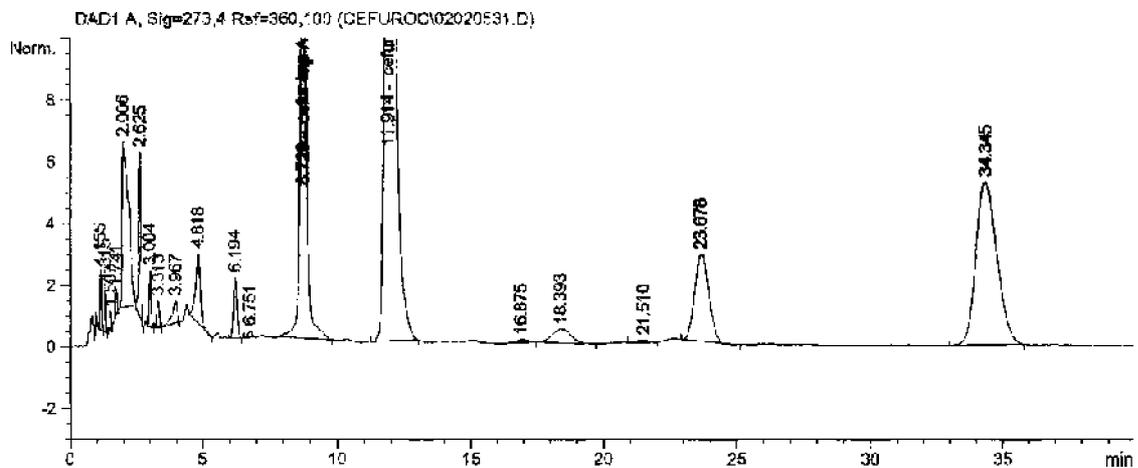
Типичная хроматограмма раствора сравнения (b) при содержании ацетонитрила в подвижной фазе 8 %

Рисунок 2



Хроматограмма «представительного» раствора на колонке 1

Рисунок 3



Хроматограмма «представительного» раствора на колонке 2

Таблица 2

Результаты изучения стабильности испытуемого раствора в условиях АНД (средняя площадь пика цефуроксима из хроматограмм раствора сравнения (с) = 230.1)

<i>Испытуемый раствор свежеприготовленный</i>			
Время удерживания примеси, мин	Средняя площадь пика примеси	Содержание примеси, % к средней площади пика цефуроксима из хроматограмм раствора сравнения	
1.1	1.48	0.01	
1.3	1.32	0.01	
1.7	0.64	0.00	
1.9	4.06	0.02	
2.3	3.22	0.01	
2.8	8.06	0.04	
3.3 (примесь А)	14.59	0.06	
5.7	10.34	0.04	
8.9	9.42	0.04	
10.2	2.95	0.01	
12.3	30.74	0.13	
14.4	3.66	0.02	
сумма примесей	89.75	0.39	
<i>Испытуемый раствор через 6 ч после приготовления</i>			
Время удерживания примеси, мин	Средняя площадь пика примеси	Содержание примеси, % к средней площади пика цефуроксима из хроматограмм раствора сравнения	$ Dif(stab) \leq 0.07\%$ $ \Sigma Dif(stab) \leq 0.21\%$
1.1	1.40	0.01	0.00
1.3	1.71	0.01	0.00
1.7	0.54	0.00	0.00
1.9	4.02	0.02	0.00
2.3	10.91	0.05	0.04
2.8	8.79	0.04	0.00
3.3 (примесь А)	42.82	0.19	$0.13 \geq 0.07$
5.7	9.47	0.04	0.00
8.9	9.73	0.04	0.00
10.2	2.56	0.01	0.00
12.3	31.59	0.14	0.01
14.4	3.80	0.02	0.00
сумма примесей	126.30	0.55	$0.16 \leq 0.21$

ном контроле. Но если бы в препарате содержание примеси А превышало 0.32 %, то не исключено, что через 6 ч после приготовления раствора, препарат бы не соответствовал требованиям спецификации.

На основании изложенного в методику АНД было внесено указание готовить испытуемый раствор для теста на сопутствующие примеси непосредственно перед хроматографированием, чтобы исключить возможность накопления примеси А в растворе.

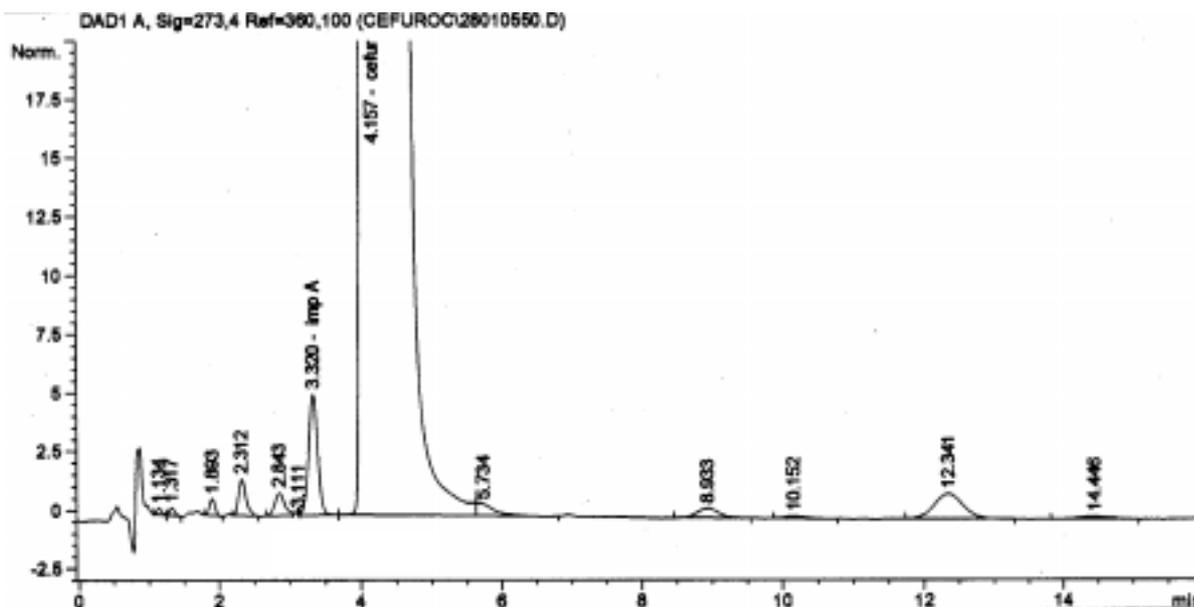
Результаты исследования стабильности свидетельствуют о значительной опасности получения отрицательных по содержанию примеси А результатов за счет разложения препарата в процессе анализа.

Для того, чтобы выяснить, может ли это привести к неправильному заключению о качестве препарата, нами были смоделированы условия, при которых идет интенсивное накопление примеси А цефуроксима: комнатная температура автосамплера, температура колонки 35 °С, содержание ацетонитрила в подвижной фазе 3 %.

В Табл. 3 представлен расчет содержания примесей в испытуемом растворе свежеприготовленном и через 2.5 ч после приготовления. Типичная хроматограмма представлена на Рис. 5.

Как видно из Табл. 3, изменение содержания индивидуальных примесей в испытуемом растворе через 2.5 ч находится в допустимых

Рисунок 4



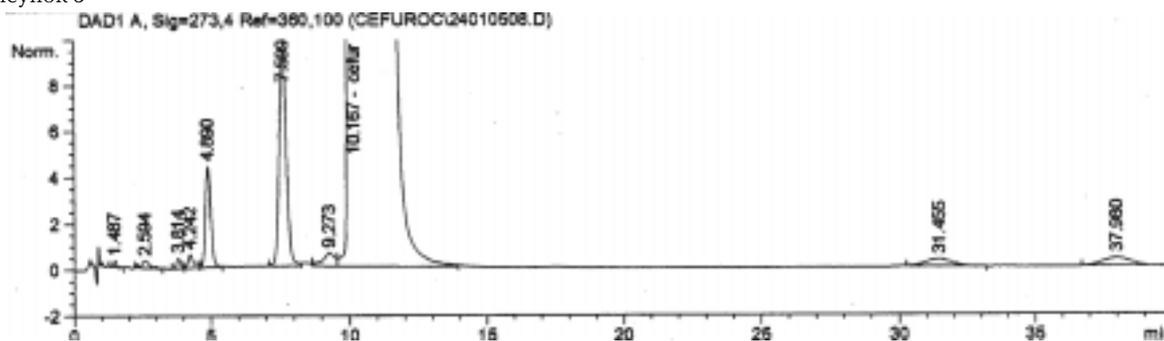
Типичная хроматограмма испытуемого раствора, полученная при проверке стабильности испытуемого раствора в условиях методики АНД

Таблица 3

Результаты изучения стабильности испытуемого раствора в условиях интенсивного накопления примеси А (средняя площадь пика цефуроксима из хроматограмм раствора сравнения (с)= 218.5)

<i>Испытуемый раствор свежеприготовленный</i>			
Время удерживания примеси, мин	Средняя площадь пика примеси	Содержание примеси, % к средней площади пика цефуроксима из хроматограмм раствора сравнения (с)	
1.5	2.00	0.01	
2.6	6.67	0.03	
3.8	4.91	0.02	
4.2	9.67	0.04	
4.9	49.55	0.23	
7.6 (примесь А)	145.84	0.67	
9.3	18.82	0.09	
31.5	23.21	0.11	
38.0	27.04	0.12	
сумма примесей	274.24	1.26	
<i>Испытуемый раствор через 2.5 ч после приготовления</i>			
Время удерживания примеси, мин	Средняя площадь пика примеси	Содержание примеси, % к средней площади пика цефуроксима из хроматограмм раствора сравнения	$ Dif(stab) \leq 0.07\%$ $ \Sigma Dif(stab) \leq 0.21\%$
1.5	3.87	0.02	0.01
2.6	11.02	0.05	0.02
3.8	4.93	0.02	0.00
4.2	8.54	0.04	0.00
4.9	91.67	0.42	0.19 \geq 0.07
7.6 (примесь А)	247.59	1.13	0.46 \geq 0.07
9.3	18.28	0.08	0.01
31.5	22.20	0.10	0.01
38.0	26.98	0.12	0.00
сумма примесей	421.45	1.93	0.67 \geq 0.21

Рисунок 5



Типичная хроматограмма испытуемого раствора, полученная при проверке стабильности испытуемого раствора при комнатной температуре автосамплера и температуре термостатирования колонки 35 °С

пределах соотношения (14) для большинства примесей, кроме примеси А цефуроксима (время удерживания 7.6 мин) и примеси со временем удерживания 4.9 мин. При этом изменение суммы примесей за 2.5 ч также выходит за требования соотношения (14), т.е. испытуемый раствор неустойчив в течение 2.5 ч в выбранных хроматографических условиях.

Содержание примеси А уже в свежеприготовленном растворе превышает критическое значение (0.32 %) соотношения (2) для ПКО. По истечении 2.5 ч после приготовления содержание примеси А превышает предельно допустимое содержание по спецификации (не более 1.0 %), т.е. в ходе рутинного анализа при контроле качества препарата стоял бы вопрос о несоответствии требованиям спецификации.

Результаты исследования стабильности (Табл. 2-3) наглядно показывают бессмысленность нахождения в данном случае истинных значений ПО и ПКО — эти величины недостижимы из-за разложения цефуроксима и накопления примеси в условиях анализа. В то же время предложенный подход, основанный на подтверждении соответствия ПО и ПКО предельно допустимым значениям (соотношения

(1-2)), позволяет корректно оценить качество продукции.

3.4. Линейность

Оценка линейности проводится в соответствии со схемой, описанной ранее [5]. Результаты представлены в Табл. 4, регрессионная прямая — на Рис. 6. Как видно из Табл. 4, в нашем случае выполняются требования к параметрам линейной зависимости, т.е. линейность методики подтверждается во всем диапазоне концентраций 25-125 %.

3.5. Точность и правильность

3.5.1. Сходимость и правильность

Оценка сходимости и правильности проводится в соответствии со схемой, описанной ранее [5] и соотношением (13). Результаты представлены в Табл. 5.

Из Табл. 5 видно, что методика анализа характеризуется приемлемой сходимостью и правильностью во всем диапазоне концентраций 25-125 %.

3.6. Предел количественного определения и предел обнаружения

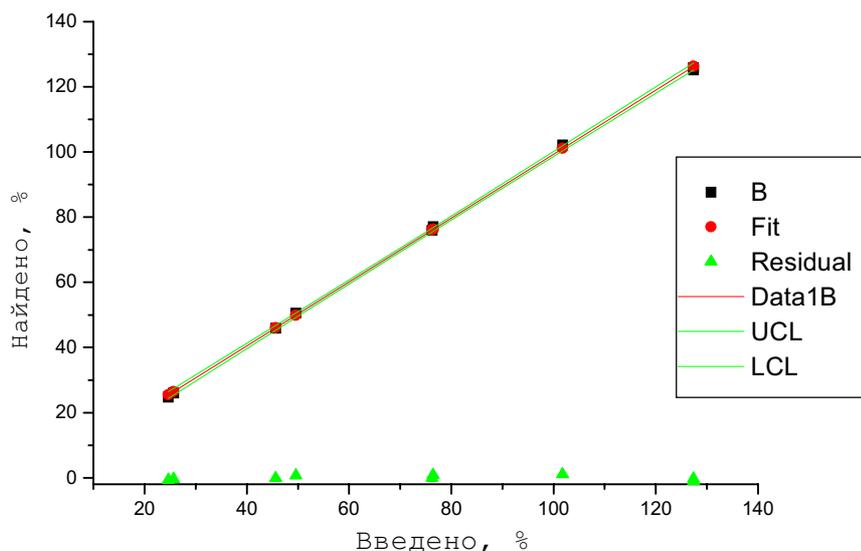
Расчет предела количественного определения и предела обнаружения представлен в

Таблица 4

Метрологические характеристики линейной зависимости

Наименование величины	Значение	Критерии (максимально допустимая неопределенность результатов анализа 5 %, число точек 9 в диапазоне 25-125 %)	Вывод (соответствует или нет)
b	0.981	-	-
s_b	0.0069	-	-
a	1.28	1) $\leq 1.8946 \cdot s_a = 1.07$; 2) если не выполняется 1), то ≤ 2.1 ;	соответствует по критерию 2)
s_a	0.57	-	-
s_r	0.78	≤ 2.6	соответствует
r	0.9998	≥ 0.9976	соответствует

Рисунок 6



Линейная зависимость площадей пиков цефуроксима гидрохлорида (найдено в % к отклику цефуроксима в растворе сравнения) от концентраций модельных растворов (введено в % к концентрации раствора сравнения) в нормализованных координатах

Таблица 5

Результаты анализа модельных смесей цефуроксима натриевой соли и их статистическая обработка (использованы критерии [5])

№ модельного раствора	Теоретические концентрации растворов $X_{i, теор.} \%$	Концентрация растворов, мг/г раствора ($C_i^{ст} = 0.3952$)	Введено в % к концентрации раствора сравнения – $X_{i, факт.} \%$	Средние площади пиков ($S_i^{ст} = 212.95$)	Найдено в % к отклику цефуроксима в растворе сравнения – $Y_i \%$	Найдено в % к введенному $Z_i = 100 \cdot (Y_i / X_i) \%$
1	25	0.1012	25.66	55.50	26.06	101.81
2	25	0.0971	24.62	52.70	24.75	100.77
3	50	0.1804	45.66	97.85	45.95	100.64
4	50	0.1955	49.59	107.78	50.61	102.32
5	75	0.3006	76.44	164.23	77.12	101.39
6	75	0.3005	76.21	161.81	75.98	99.95
7	100	0.4002	101.77	217.63	102.19	100.92
8	125	0.5045	127.33	268.23	125.96	98.67
9	125	0.5048	127.41	266.60	125.19	98.02
среднее, $\bar{Z} \%$						100.50
относительное стандартное отклонение, $s_z \%$						1.41
относительный доверительный интервал $\Delta \% = t(95\%, 8) \cdot s_z = 1.860 \cdot s_z =$						2.62
критическое значение для сходимости результатов $\Delta_{Imp} \% \leq$						5.0
систематическая погрешность $\delta = \bar{Z} - 100 $						0.50
критерий незначимости систематической погрешности						выполняется
1) $\delta = \Delta/3 = 2.62/3 = 0.87;$						выполняется
2) если не выполняется 1), то $\delta = 5 \cdot 0.32 = 1.6$						
общий вывод о методике						корректна

Таблиця 6

Расчет предела количественного определения и предела обнаружения

s_a	ПКО, %	Критическое значение ПКО, %	ПО, %	Критическое значение ПО, %
0.5652	5.7	32	1.9	10

Табл. 6. Оценку проводили в соответствии с соотношениями (9-10) и критериями (1-2).

Как видно, рассчитанные значения ПО и ПКО гораздо ниже критических значений ПО и ПКО, что является доказательством корректности контроля примесей с помощью данной методики.

Выводы

Предложена статистически обоснованная стандартизованная процедура валидации методики количественных испытаний на примеси. Схема апробирована на примере валидации методики определения сопутствующих примесей методом ВЭЖХ в порошке цефуроксима натриевой соли для приготовления раствора для инъекций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Валидація аналітичних методик і випробувань^N // Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: РІРЕГ, 2001. — С. 58-67. — Доповнення 1. — 2004. — С. 2-4.
2. Настанова 42-01-2001. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. — Київ: МОРІОН, 2001. — 82 с.
3. Гризодуб А.И. Валидация спектрофотометрических методик количественного анализа лекарственных средств в соответствии с требованиями ГФУ // Фармаком. — 2002. - № 3. — С. 42-50.
4. Критерии для параметров линейной зависимости при проведении валидации аналитических методик по ГФУ / Гризодуб А.И., Леонтьев Д.А., Доценко Т.Н., Денисенко Н.В. // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки і практики: Зб. наук. ст. — Запоріжжя: Видавництво ЗДМУ, 2003. - Випуск X. - С. 30-32.
5. Стандартизованная процедура валидации методик количественного определения лекарственных средств методом стандарта / Гризодуб А.И., Леонтьев Д.А., Денисенко Н.В., Подпрудничков Ю.В. // Фармаком. - 2004. - № 3. — С. 3-17.
6. Technical Guide for the Elaboration of Monographs. - 3rd ed. // Pharmeuropa. - 1999. - December. - P. 1-89.
7. Dequalinium Chloride // European Pharmacopoeia. - 5th ed. - Electronic version. — P. 1394-1395.
8. European Pharmacopoeia. - 5th ed. - Electronic version. - 2779 p.
9. Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту // Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр» - 1-е вид. — Харків: РІРЕГ, 2001. — Доповнення 1. — 2004. - С. 187-214.
10. 2.2.46. Chromatographic separation techniques // European Pharmacopoeia. - 5th ed. - Electronic version. - P. 69-73.
11. Гризодуб А.И., Леонтьев Д.А., Левин М.Г. Метрологические аспекты официальных методик контроля качества лекарственных средств. 1. Методики ВЭЖХ // Фізіологічно активні речовини. — 2001. - № 1 (31). - С. 32-44.
12. 2.4.24. Ідентифікація залишкових розчинників і контроль їх кількостей // Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармако-

пейний центр» - 1-е вид. — Харків: РІРЕГ, 2001. — Доповнення 1. — 2004. - С. 27-33.

13. Cefuroxime sodium // European Pharmacopoeia. - 5th ed. - Electronic version. — P. 1223-1224.

14. 1.4. Монографії // Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр» - 1-е вид. — Харків: РІРЕГ, 2001. — С. 5-7.

15. 2.2.29. Рідинна хроматографія / Там же. — С. 47-49.

16. European Pharmacopoeia. — 4th ed. — Strasbourg: Council of Europe, 2002. — 2416 p.

Резюме

Гризодуб А.И., Леонтьев Д.А.,

Доценко Т.М., Загорій В.А.

Стандартизована процедура валидації методик контролю вмісту домішок у готових лікарських засобах методом рідинної хроматографії

Запропоновано статистично обґрунтовану процедуру валидації методик кількісних визначень на домішки. Схема апробована на прикладі валидації методики визначення супровідних домішок методом ВЕРХ у порошку цефуроксиму натрієвої солі для приготування розчину для ін'єкцій.

Summary

Gryzodub A.I., Leontyev D.A., Dotsenko T.N., Zagoriy V.A.

Standardized procedure of the validation of methods of impurities content control in preparations by liquid chromatography

Statistically valid standardized procedure of the validation of methods of quantitative tests to impurities was suggested. The plan was approved by the example of the validation of the method of related substance HPLC control procedure in Cefuroxime sodium for injection.

Гризодуб Александр Иванович. Окончил химический факультет Харьковского государственного университета (1971). Зав. лабораторией хроматографии ГП ГНЦЛС. Зам. директора ГП «Научно-экспертный фармакопейный центр» по научной работе (1992). Д.х.н. (1990). Профессор (1996). Действительный член Нью-Йоркской Академии Наук (1994). Член Международной ассоциации официальных аналитических химиков (1997).

Леонтьев Дмитрий Анатольевич (р. 1963). Окончил биологический факультет Харьковского государственного университета (1986). Работает в лаборатории хроматографии ГП ГНЦЛС (с 1993). Ст. науч. сотр. Руководитель группы «Валидация методик, стандартные образцы и метрология» отдела ГФУ ГП «Научно-экспертный фармакопейный центр». К.фарм.н. (1997).

Доценко Татьяна Николаевна. Окончила Харьковский государственный университет (1997). Руководитель валидационной группы по направлению «Валидация аналитических методов» ЗАО «Фармацевтическая фирма «Дарница».

Загорий Владимир Антонович. Генеральный директор ЗАО «Фармацевтическая фирма «Дарница». Д.фарм.н. Профессор.

УДК 615.2/3.076:615.11(477)

Меркулова Ю.В.

Государственное предприятие «Научно-экспертный фармакопейный центр»

Контроль бактериальных эндотоксинов в соответствии с требованиями Дополнения 1 к Государственной Фармакопее Украины

Проведен анализ общих статей и монографий, включенных в Дополнение 1 к Государственной Фармакопее Украины, в отношении регламентации и контроля содержания бактериальных эндотоксинов в лекарственных субстанциях и дозированных лекарственных формах.

Пирогенная загрязненность лекарственных средств до настоящего времени остается серьезной проблемой их качества.

Государственная Фармакопея Украины 1-го издания (ГФУ 1) включает две общие статьи, которые позволяют контролировать пирогенную загрязненность лекарственных средств принципиально отличающимися по своей методологии тестами [1]. В ГФУ 1 (статья 2.6.8. «Пирогены») представлен давно и хорошо знакомый специалистам контролирующим лабораториям тест на пирогены на кроликах. Принцип метода, лежащий в основе данного теста, который как фармакопейный существует уже более 60 лет, — сравнительный анализ температуры тела как минимум у трех кроликов до и после введения препарата.

В ГФУ 1 включен также новый на тот момент в Украине метод — определение содержания бактериальных эндотоксинов или ЛАЛ-тест (статья 2.6.14. «Бактериальные эндотоксины»). В сравнении с тестом на кроликах, ЛАЛ-тест отличается высокой чувствительностью, простотой выполнения, надежностью, хорошей воспроизводимостью, возможностью получения количественного ответа.

Дополнение 1 к Государственной Фармакопее Украины 1-го издания (ГФУ 1.1) расширяет сферу влияния ЛАЛ-контроля. Целый ряд общих статей на лекарственные формы и монографий на субстанции содержат регламентацию уровня бактериальных эндотоксинов, тем самым повышая планку требований к качеству продукции отечественных фармацевтических предприятий [2].

Цель данной статьи — провести анализ требований, содержащихся в ГФУ 1.1, в отношении контроля пирогенной загрязненности лекарственных средств.

Так, общая статья «Лекарственные средства для орошения» имеет указание на необходимость контроля уровня бактериальных эндотоксинов в соответствующих готовых лекарственных формах, устанавливая его менее 0.5 МЕ/мл. Данный предел эндотоксинов

(0.5 МЕ/мл) принят в ведущих Фармакопеях мира практически для всех, за небольшим исключением, препаратов, назначаемых человеку парентерально в больших объемах, или субстанций для их изготовления. При определении величины предела эндотоксинов исходили из максимально допустимого объема лекарственного средства, вводимого пациенту массой тела 70 кг в течение 1 ч, который составляет 700 мл или 10 мл/кг в час. Учитывая, что максимально допустимая доза бактериальных эндотоксинов, которая при парентеральном введении не вызывает пирогенной реакции, равна 5 МЕ/кг в час, лекарственные средства, применяемые в больших объемах, в том числе и средства для орошения, должны содержать не более 5 МЕ в 10 мл, или 0.5 МЕ/мл бактериальных эндотоксинов [2].

Лекарственные средства для орошения, для которых невозможно провести валидированное испытание на бактериальные эндотоксины, согласно общей статье ГФУ 1.1, должны выдерживать тест на кроликах при максимально допустимом объеме введения — 10 мл/кг массы тела животного.

Согласно [2], изменились требования и к контролю пирогенной загрязненности субстанций. В общей монографии на *субстанции для фармацевтического применения* указано, что если для данной субстанции введено испытание на бактериальные эндотоксины, испытание на пирогены на кроликах не проводят.

Из 129 монографий на субстанции, включенных в ГФУ 1.1, для 13, т.е. для 10 % от общего числа, содержится ссылка на раздел «Бактериальные эндотоксины». Это, в основном, субстанции антибиотиков, относящихся к различным группам: аминогликозид — стрептомицин, антибиотик пенициллинового ряда — ампициллин, тетрациклиновый антибиотик — доксициклин, антибиотик цефалоспоринового ряда — цефотаксим и противоопухолевый антибиотик — доксорубицин.

Важно отметить, что установленное в ГФУ нормирование уровня бактериальных эндо-

токсина является обязательным только для лекарственных субстанций, из которых в процессе производства готовых препаратов эндотоксины не удаляются. Если технологический процесс предусматривает процедуру депирогенизации, то содержание их в субстанции может быть выше предельного (фармакопейного) уровня.

Становится понятно, почему содержание эндотоксинов жестко регламентируется, в первую очередь, в субстанциях антибиотиков. Фармацевтические предприятия, выпускающие антибиотики в виде порошков или порошков лиофилизированных для приготовления растворов для инъекций, как правило, получают готовые лекарственные препараты методом обычной распылки стерильной субстанции, что, не только не снижает пирогенную загрязненность самой субстанции, но и может привести к ее увеличению в готовой лекарственной форме.

Согласно информации, которая содержится в национальной части монографий на субстанции, использование альтернативной методики, т.е. определение уровня пирогенной загрязненности в тесте на кроликах, допускается только для одной из них — антибиотика пенициллинового ряда — бензилпенициллина натриевой соли. Обусловлено это следующим: в европейской части монографии на бензилпенициллина натриевую соль указана ЛАЛ-методика, иная, чем базовый основной метод (гель-тромб тест), и предложено анализировать бензилпенициллина натриевую соль с помощью метода Е — метода конечной точки с использованием хромогенного пептида. Выполнение этого метода требует не только дорогостоящих реактивов, но и специального приборного оснащения. По-видимому, такой подход Европейской Фармакопеи к методике контроля бактериальных эндотоксинов обусловлен специфическими физико-химическими свойствами бензилпенициллина.

Согласно данным, представленным в Табл. 1, бензилпенициллин обладает значительной ингибирующей активностью в отношении ЛАЛ-реактива для гель-тромб теста и для ки-

нетического турбидиметрического метода, угнетающая реакция свертывания в концентрациях больших, чем 12500 ЕД/мл и 1000 ЕД/мл, соответственно. Только при использовании ЛАЛ-реактива для хромогенного метода ингибирующее влияние данного антибиотика устраняется при незначительном разведении бензилпенициллина (концентрация 20000 ЕД/мл).

Следует обратить внимание, что приведенный в ГФУ показатель содержания бактериальных эндотоксинов в субстанции не освобождает аналитиков и экспертов от проведения расчета допустимого уровня эндотоксинов для соответствующей готовой лекарственной формы. Возможно, высокие разовые дозы, указанные в инструкции для медицинского применения, потребуют ужесточения предельного уровня эндотоксинов по сравнению с указанным в Фармакопее.

Примером может служить такой широко применяемый в клинической практике антибиотик, как ампициллина натриевая соль. Согласно рекомендациям [3], при расчете предельного уровня эндотоксинов необходимо исходить из дозировок, указанных в инструкции к медицинскому применению данного препарата, а также учитывать данные информационно-справочной литературы, традиционно используемой клиницистами при назначении лекарственных средств. Как видно из Табл. 2, в Украине и Российской Федерации препараты ампициллина назначают в дозировках (50-57 мг/кг) почти в 2 раза превышающих дозу (33.3 мг/кг), используемую в странах Европы и, следовательно, взятую за основу для расчета предельного уровня эндотоксинов для субстанции ампициллина натриевой соли в Европейской Фармакопее [4]. Причем, в [5] содержится информация, что дозировки 50 мг/кг рекомендованы для применения у детей, включая новорожденных, что требует особой тщательности при определении показателей качества, а, следовательно, безопасности препарата. Инструкции к медицинскому применению препаратов ампициллина, выпускаемых в Украине, предлагают назначать его в педиатрии в еще более высокой разовой до-

Таблица 1

Влияние банзилпенициллина (200 000 ЕД/мл) на ЛАЛ-реактив при выполнении ЛАЛ-теста различными методиками [13]

Методика ЛАЛ-теста	Минимальный коэффициент разведения бензилпенициллина, при котором устраняется ингибирующее влияние
хромогенный метод	1:10
гель-тромб тест	1:16
кинетический турбидиметрический метод	1:200

Таблица 2

Предельное содержание эндотоксинов (ПСЭ) для субстанции и препаратов ампициллина натриевой соли, установленное в ГФУ и рассчитанное согласно литературным данным

Литературный источник	Доза, мг/кг в ч	ПСЭ, МЕ/мл
[2]	33.33	0.15
[5]	57.14	0.08
[14]	50.0	0.10
[6]	100.0	0.05
	50.0	0.08

зе — 100 мг/кг [6]. Кроме того, согласно [7, 8], ампициллин можно вводить взрослым в виде инфузий с использованием разбавителя, что дополнительно увеличивает пирогенную загрязненность препарата. Таким образом, предел эндотоксинов, указанный в ГФУ для субстанции ампициллина натриевой соли (0.15 МЕ/мл), вряд ли может быть использован фармацевтическими предприятиями Украины для включения в АНД на препараты ампициллина.

В то же время, в тесте на пирогены на кроликах, который используют для контроля ампициллина и по сей день, тест-доза для кролика составляет лишь 1/5 от вводимой человеку — 20 мг/кг, что еще раз свидетельствует о некорректности контроля многих препаратов, в том числе антибиотиков, в тесте на животных.

В ГФУ 1.1 включены монографии на воду для фармацевтического применения, которые содержат требования к допустимому уровню бактериальных эндотоксинов (Табл. 3). Для *Воды очищенной* предел эндотоксинов составляет менее 0.25 МЕ/мл, в случае, если субстанция предназначена для диализа без дальнейшей процедуры удаления бактериальных эндотоксинов. *Вода для инъекций* и *вода высокоочищенная*, согласно ГФУ, должны содержать бактериальных эндотоксинов строго менее 0.25 МЕ/мл. Указанный для воды для фармацевтического применения допустимый уровень эндотоксинов был установлен не расчетным путем, а принят декларативно специали-

стами, представляющими ведущие Фармакопеи мира [9,10]. Данный предел (менее 0.25 МЕ/мл) является в 2 раза более жестким, чем указанный для препаратов, вводимых парентерально в больших объемах (0.5 МЕ/мл). Это объясняется тем, что вода как лекарственное средство используется в клинической практике в качестве растворителя для большого числа препаратов в лиофилизированной форме и в форме порошков для инъекций, а также в качестве разбавителя для разведения концентратов, которые сами по себе уже содержат определенный уровень пирогенной загрязненности.

Следует обратить внимание, что рутинный контроль эндотоксинов в воде для фармацевтического применения требует предварительной разработки методики ЛАЛ-контроля и валидационных исследований как для любого другого лекарственного препарата. Не верно полагать, что вода для фармацевтического применения по своим физико-химическим свойствам является нейтральной средой и не может стать помехой для реакции гелеобразования. Интересно, что в начале развития ЛАЛ-методик специалисты США, ошибочно полагая, что вода не обладает ингибирующими ЛАЛ-реакцию свойствами, исключили требования контроля образцов воды на мешающие факторы.

В последующем практика показала, что вода для фармацевтического применения может ингибировать ЛАЛ-реакцию, угнетая образование геля. Высока вероятность, что от-

Таблица 3

Предельное содержание эндотоксинов (ПСЭ) для воды для фармацевтического применения, установленное в ГФУ 1.1

Субстанция	Бактериальные эндотоксины, ПСЭ
вода высокоочищенная	менее 0.25 МЕ/мл
вода для инъекций: вода для инъекций «in bulk» вода для инъекций стерильная	менее 0.25 МЕ/мл
вода очищенная: вода очищенная «in bulk» вода очищенная в контейнерах	менее 0.25 МЕ/мл, если субстанция предназначена для производства растворов для диализа без дальнейшей процедуры удаления бактериальных эндотоксинов

существовании глубоких экспериментальных исследований на этапе разработки методики ЛАЛ для воды для фармацевтического применения приведет к получению ложноотрицательных реакций на стадии рутинного контроля. В этом случае, вода, содержащая запредельный уровень эндотоксинов, аналитиками заводских отделов контроля качества не будет забракована.

Известно несколько потенциальных источников ингибирующей активности воды для фармацевтического применения [9,10]:

- следовые количества трехвалентных катионов, например, ионов железа;
- следовые количества окислителей, дезинфицирующих материалов;
- экстракция веществ с ингибирующими свойствами с поверхности изделий из пластика.

В настоящее время установлено, что образцы воды могут проявлять не только ингибирующее влияние, но и усиливающие, активирующие свойства. В этом случае образцы воды при проведении ЛАЛ-испытания будут давать гель, т.е. демонстрировать высокий уровень эндотоксинов при их отсутствии. Причиной этого феномена являются (1→3)-β-D-глюканы. Источником глюканов в образцах воды являются целлюлозосодержащие фильтры.

Однако присутствие в воде молекул глюканов является большой редкостью, и основной проблемой остается бактериальная контаминация лекарственных средств. Бактериальные эндотоксины - липополисахаридные осколки клеточной оболочки грамотрицательных бактерий. Пирогенную реакцию вызывает липидная часть липополисахарида (ЛПС). Липид, входящий в состав ЛПС, является очень консервативной частью данной молекулы, и, не претерпев никаких изменений в процессе эволюции, по своей химической структуре и биологической активности совершенно идентичен у огромного числа грамотрицательных бактерий различных видов. Молекулярная масса липополисахаридного хвоста каждой молекулы различна — от 3000 дальтон до 25000 дальтон. В водной среде может наблюдаться агрегация липополисахаридных осколков. Размеры образующегося комплекса во многом зависят от рН среды, концентрации в ней солей, присутствия сурфактантов и других причин. В воде очищенной молекулярная масса агрегирующих эндотоксинов может равняться миллиону дальтон. Таким образом, ультрафильтрация с размером пор в фильтре 20000-100000 дальтон часто используются для

успешного удаления эндотоксинов из жидких сред [11].

В то же время фильтры сами могут являться серьезными источниками эндотоксинов, т.к. способны к ассоциации с живыми грамотрицательными бактериями и фрагментами погибших бактерий. Кроме того, ЛПС могут находиться на фильтрах в виде свободных молекул.

Специалисты совершенно обосновано считают, что сделать раствор стерильным намного проще, чем сделать его апирогенным, то есть «свободным от бактериальных эндотоксинов». Факторы, которые могут вызвать разрушение липидной части ЛПС, и, следовательно, снизить пирогенную загрязненность лекарственного средства, в настоящее время хорошо известны:

- сухой жар;
- обработка щелочью;
- окисление (например, с помощью раствора водорода пероксида) [12].

В настоящее время идет подготовка к включению в Дополнение 2 к Государственной Фармакопее Украины 1-го издания новой редакции общей статьи 2.6.14. «Бактериальные эндотоксины». Новая статья 2.6.14. не только регламентирует иные, более жесткие, условия для проведения процедуры депирогенизации, но и включает дополнительную информацию о ТАЛ-реактиве, приготовленном с использованием амебоцитов краба *Tachypleus tridentatus*. В статье впервые вводится требование валидации фильтров с целью выявления производных целлюлозы — глюканов и упоминается о необходимости контроля ЛАЛ-тестом смывов с приборов медицинского назначения. Представленные в новой редакции статьи 2.6.14. в виде таблиц подробные схемы проведения рутинного контроля являются весьма информативным и значительно облегчают выполнение ЛАЛ-теста в контролирующих лабораториях.

Выводы

На основании проведенного анализа общих статей и монографий, включенных в Дополнение 1 к Государственной Фармакопее Украины 1-го издания, можно сделать вывод о теоретической обоснованности требований к содержанию бактериальных эндотоксинов в лекарственных средствах. Наряду с этим, применение в отечественной клинической практике целого ряда препаратов в иных, более высоких максимальных разовых дозах, чем за рубежом, диктует пересмотр и ужесточение до-

пустимого уровня бактериальных эндотоксинов для готовых лекарственных форм. Согласно ГФУ 1.1 необходимо включение раздела «Бактериальные эндотоксины» в АНД на воду для фармацевтического применения, что требует предварительной разработки методик контроля эндотоксинов и соответствующих валидационных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – Доповнення 1. – 2004. – 520 с.
3. Cooper J.F. Validation of bacterial endotoxins test methods // LAL Times. - 1991. - V. 6, No. 2. – P. 1-5.
4. Ampicillin sodium // European Pharmacopoeia. – 5.1 ed. – Strasbourg: Council of Europe, 2004. – P. 998-999.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. – Изд. 14-е, новое. – Харьков: Торсинг, 2005. – Т. 1. - 560 с.
6. Компендиум. 2004. Лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. – К.: МОРИОН, 2003. – 1388 с.
7. Энциклопедия лекарств. 2004 / Гл. ред. Г.Л. Вышковский. - М., 2004. – 1440 с.
8. Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник // М.: АстраФармСервис, 2005. – 1536 с.
9. Cooper J.F., Polk C.S. Monitoring water systems for endotoxin / LAL Times. - 1998. – V. 5, No. 2. – P. 1-5.
10. Guide to Inspection of High Purity Water System (A Guide for FDA Inspectors of High Purity Water System) // www.pipingnews.com
11. Dawson M.E., Novitsky Th. J., Gould M.J. Microbes, Endotoxins and Water / Pharmaceutical Engineering. - 1988. – V. 8, No. 2. – P. 12-18.
12. Validating high-purity Water Systems // www.mediabrain.com
13. Материали семинара-презентації Associated of Cape Cod Incorporated «ЛАЛ-тест: прошлое, настоящее, будущее», 5-6 декабря 2002 года. – Falmouth, MA USA: Cape Cod Printing, 2002. – 68 с.
14. Информация о лекарственных средствах для специалистов здравоохранения. Выпуск 3: Пер. с англ. / Под ред. М.Д. Машковского, Ю.Б. Белоусова. – М.: РЦ «Фарммединфо», 1998. – 457 с.

Резюме

Меркулова Ю.В

Контроль бактериальных эндотоксинов відповідно до вимог Доповнення 1 до Державної Фармакопеї України

Проведено аналіз загальних статей і монографій Доповнення 1 до Державної Фармакопеї України щодо регламентації та контролю вмісту бактериальних ендотоксинів в лікарських субстанціях та дозованих лікарських формах.

Summary

Merkulova Yu.V.

Control of bacterial endotoxins in accordance with the Supplement 1 to the State Pharmacopoeia of Ukraine

The analysis of general monographs and monographs of the Supplement 1 to the State Pharmacopoeia of Ukraine concerning to regulation and control of bacterial endotoxins content in substances and dosage forms was conducted.

Меркулова Юлія Вагімовна. Окончила Харківський державний університет (1983). К.б.н. (2001). Ст. науч. сотр. лабораторії фармакопейного аналізу Государственного предприятия «Научно-експертний фармакопейний центр».

До видання Доповнення 2 до Державної Фармакопеї України

Монографії Государственной Фармакопеи Украины на готовые лекарственные средства

Гриздуб А.И., Пиотровская А.Г., Боярская В.А.,
Георгиевский Г.В., Тихоненко Т.М., Георгиевский В.П.

Монографії на готові лікарські засоби (ГЛЗ) не були включені ні в ГФУ 1-го видання (ГФУ 1), ні в Доповнення 1 к ГФУ 1-го видання (ГФУ 1.1). Це викликане рядом причин. Головна з них — в ГФУ неможливо описати монографію на ГЛЗ, поки в ГФУ не описані монографії на відповідні субстанції і не приведені загальні статті на готові лікарські форми, методи аналізу і фармако-технологічні тести. В наші часи, коли введені в дію ГФУ 1 і ГФУ 1.1, дана проблема в значній мірі знята. Однак існує цілий ряд інших проблем, що потребують розв'язання.

Відміння від субстанцій, монографії на ГЛЗ не надані в Європейській Фармакопеї (ЕФ), з якою ГФУ гармонізована. Це означає, що монографії на ГЛЗ можуть бути тільки національними. Розробка національних монографій потребує вироблення концепції їх побудови і функціонування.

При цьому виникають наступні питання:

1. Чи повинні монографії на ГЛЗ тільки обобщати існуючі в Україні аналітичні нормативні документи (АНД) або враховувати і міжнародний досвід? В першому випадку необхідно провести аналіз всіх існуючих на ринку АНД, що во многих случаях невозможно, поскольку они имеют конфиденциальный характер. Во втором случае возникают проблемы с авторскими правами других Фармакопей. Отметим, что в случае монографий на субстанции таких проблем не возникает — Украина, как наблюдатель ЕФ, имеет право использовать монографии ЕФ в своей Фармакопее.

2. Який статус монографій ГФУ на ГЛЗ? Монографії на субстанції, во многом, имеют прямое действие — по ним можно контролировать качество субстанций. Кроме того, субстанции, в отличие от ГЛЗ, не используют-

ся потребителями непосредственно. Качество субстанций проверяет изготовитель ГЛЗ перед использованием в производстве. Поэтому срок годности для субстанций имеет совсем другой смысл, чем для ГЛЗ (в частности, он не указывается в фармакопейных монографиях). В то же время, ГЛЗ имеют срок годности, который зависит от упаковки, вспомогательных веществ и др. Естественно, что вся эта важная информация, являющаяся обязательной для АНД, не может быть приведена в монографиях на ГЛЗ. В зависимости от состава вспомогательных веществ, упаковки и условий хранения, ГЛЗ могут иметь разные сроки годности. Следовательно, фармакопейные монографии на ГЛЗ не могут быть статьями прямого действия. В то же время, они являются основой регистрационных АНД, которые должны выдерживать их требования. Это отображает концепцию применения монографий на ГЛЗ в ведущих Фармакопеях — эти монографии должны не подтверждать качество препарата (это может сделать только регистрационная АНД), а обнаруживать брак. Поскольку, в отличие от регистрационных АНД, фармакопейные монографии являются общедоступными документами, это обуславливает широкое применение их для контроля ГЛЗ на рынке.

3. Важным является вопрос формата монографий на ГЛЗ.

В качестве первых проектов монографий выбраны наиболее простые и широко применяемые ГЛЗ. При разработке монографий были учтены требования ведущих Фармакопей и обобщены отечественные АНД, которые не менялись, как правило, еще со времен СССР.

Фармакопейный центр продолжит публикацию проектов монографий на ГЛЗ и приглашает всех заинтересованных лиц принять участие в их обсуждении и доработке.

Вниманию читателей предлагаются проекты монографий Государственной Фармакопеи Украины на готовые лекарственные средства, предполагаемые для включения в Доповнення 2 к ГФУ: *Борной кислоты раствор спиртовой, Йода раствор спиртовой, Спирт камфорный и Салициловой кислоты раствор спиртовой.*

ПРОЕКТ**БОРНОЇ КИСЛОТИ РОЗЧИН
СПИРТОВИЙ**

Solutio Acidi borici spirituosa

Склад

Борна кислота	3 г
Спирт етиловий 96 %	65 г
Вода очищена	до 100 мл

Розчин має відповідати вимогам статті «Рідкі лікарські засоби для зовнішнього застосування» та наведеним нижче вимогам.

Вміст кислоти борної (H_3BO_3). Не менше 28.5 мг/мл і не більше 31.5 мг/мл.

Опис. Прозора, безбарвна рідина.

ІДЕНТИФІКАЦІЯ

А. Препарат горить полум'ям, облямованим зеленим кольором.

В. До 1 мл препарату додають 5 мл розчину натрію гідроксиду Р, 2 мл 0.05 М розчину йоду Р і перемішують; з'являється запах йодоформу й поступово утворюється жовтий осад.

ВИПРОБУВАННЯ

Етанол (2.9.10, N, пікнометричний метод). Від 67 % до 73 %.

25 мл препарату поміщають у круглодонну колбу місткістю 200-250 мл, додають 10 мл розчину натрію гідроксиду розведеного Р, додають воду Р до об'єму 75 мл і проводять визначення вмісту етанолу.

Прозорість (2.2.1). Препарат має бути прозорим.

Кольоровість (2.2.2, метод II). Препарат має бути безбарвним.

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

2.0 мл препарату поміщають у колбу місткістю 100 мл, додають 20.0 мл гліцерину Р, попередньо нейтралізованого за розчином фенолфталеїну Р1 (0.75 мл), перемішують і титрують 0.1 М розчином натрію гідроксиду до рожевого забарвлення. Потім до розчину додають ще 10.0 мл нейтралізованого гліцерину Р і, якщо

забарвлення при цьому зникає, знову титрують 0.1 М розчином натрію гідроксиду до рожевого забарвлення. Додавання гліцерину і титрування 0.1 М розчином натрію гідроксиду продовжують, доки забарвлення не перестане зникати.

1 мл 0.1 М розчину натрію гідроксиду відповідає 6.183 мг H_3BO_3 .

ЗБЕРІГАННЯ

При температурі від 15 °С до 25 °С.

МАРКУВАННЯ

На етикетці зазначають:

— препарат призначений для зовнішнього застосування.

ПРОЕКТ**ЙОДУ РОЗЧИН СПИРТОВИЙ**

Solutio Iodi spirituosa

Склад

Йод	5 г
Калію йодид	2 г
Спирт етиловий 96 %	41 г
Вода очищена	до 100 мл

Вміст йоду (I). Не менше 47.5 мг/мл і не більше 52.5 мг/мл.

Вміст калію йодиду (KI). Не менше 19 мг/мл і не більше 21 мг/мл.

Опис. Прозора у тонкому шарі рідина червоно-бурого кольору.

ІДЕНТИФІКАЦІЯ

А. До 0.05 мл препарату додають 10 мл води Р, 1 мл розчину крохмалю, вільного від йодидів, Р і перемішують; з'являється синьо-фіолетове забарвлення.

В. 2 мл препарату поміщають у діляльну лійку місткістю 25 мл, додають 5 мл води Р і витягають йод хлороформом Р, порціями по 10 мл, до знебарвлення водного шару. Водний шар відділяють. 2 мл одержаного розчину дають реакцію (а) на калій (2.3.1).

С. 0.2 мл розчину, приготованого у випробуванні В, дають реакцію (b) на йодиди (2.3.1).

Д. До 2 мл препарату додають 4 мл розчину натрію гідроксиду розведеного Р і перемішують; рідина каламутніє і з'являється запах йодоформу.

ВИПРОБУВАННЯ

Етанол (2.9.10, N, пікнометричний метод). Від 46 % до 52 %.

50 мл препарату поміщають у колбу місткістю 250 мл, додають при постійному збовтуванні невеликими порціями цинку порошок Р до знебарвлення розчину, потім додають 25 мл води Р і проводять визначення вмісту етанолу.

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Йод. 2.0 мл препарату поміщають у конічну колбу місткістю 100 мл із притертою пробкою і титрують 0.1 М розчином натрію тіосульфату до знебарвлення розчину.

Вміст йоду, у міліграмах, обчислюють за формулою:

$$\frac{V_1 \cdot K_1 \cdot 12.69}{2},$$

де:

V_1 — об'єм 0.1 М розчину натрію тіосульфату, витрачений на титрування препарату, у мілілітрах,

K_1 — поправковий коефіцієнт до молярності 0.1 М розчину натрію тіосульфату,

12.69 — кількість І (йоду атомарного), що відповідає 1 мл 0.1 М розчину натрію тіосульфату, у міліграмах.

Калію йодид. До розчину, одержаного після кількісного визначення йоду, додають 25 мл води Р, 2 мл кислоти оцтової Р, 0.2 мл розчину 1 г/л еозину Н Р^N і титрують 0.1 М розчином срібла нітрату до переходу забарвлення осаду від жовтого до рожевого.

Вміст калію йодиду, у міліграмах, обчислюють за формулою:

$$\frac{(V_2 \cdot K_2 - V_1 \cdot K_1) \cdot 16.6}{2},$$

де:

V_2 — об'єм 0.1 М розчину срібла нітрату, витрачений на титрування суми йоду і калію йодиду, у мілілітрах,

V_1 — об'єм 0.1 М розчину натрію тіосульфату, витрачений на титрування йоду у препараті, у мілілітрах,

K_2 — поправковий коефіцієнт до молярності 0.1 М розчину срібла нітрату,

K_1 — поправковий коефіцієнт до молярності 0.1 М розчину натрію тіосульфату,

16.6 — кількість калію йодиду, що відповідає 1 мл 0.1 М розчину срібла нітрату, у міліграмах.

ЗБЕРІГАННЯ

При температурі від 8 °С до 15 °С, у захищеному від світла місці.

ПРОЕКТ

САЛІЦИЛОВОЇ КИСЛОТИ РОЗЧИН СПИРТОВИЙ

Solutio Acidi salicylici spirituosa

Склад

Кислота саліцилова	1 г
Спирт етиловий 70 %	до 100 мл

Розчин має відповідати вимогам статті «Рідкі лікарські засоби для зовнішнього застосування» та наведеним нижче вимогам.

Вміст саліцилової кислоти (C₇H₆O₃). Не менше 9.5 мг/мл і не більше 10.5 мг/мл.

Опис. Прозора, безбарвна рідина.

ІДЕНТИФІКАЦІЯ

А. 5.0 мл препарату розчиняють у 96 % спирті Р і доводять об'єм розчину тим же самим розчинником до 100.0 мл. 2.0 мл одержаного розчину поміщають у мірну колбу місткістю 100 мл, додають 0.5 мл 1 М розчину кислоти хлористоводневої і доводять об'єм розчину 96 % спиртом Р до позначки.

Ультрафіолетовий спектр поглинання (2.2.25) одержаного розчину в області від 220 нм до 350 нм повинен мати два максимуми за довжин хвиль 236 нм і 304 нм.

В. До 0.5 мл препарату додають 1 мл води Р, 0.05 мл розчину заліза(III) хлориду РЗ і перемішують; з'являється фіолетове забарвлення, що зникає при додаванні 0.5 мл хлористоводневої кислоти розведеної Р.

С. До 0.5 мл препарату додають 5 мл розчину натрію гідроксиду розведеного Р, 2 мл 0.05 М

розчину йоду і перемішують; з'являється запах йодоформу й поступово утворюється жовтий осад.

ВИПРОБУВАННЯ

Прозорість (2.2.1). Препарат має бути прозорим.

Кольоровість (2.2.2, метод II). Препарат має бути безбарвним.

Етанол (2.9.10, N, пікнометричний метод). Від 67 % до 73 %.

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

10.0 мл препарату поміщають у колбу місткістю 50 мл і титрують 0.1 М розчином натрію гідроксиду до рожевого забарвлення, використовуючи як індикатор 0.5 мл розчину фенолфталеїну Р1.

1 мл 0.1 М розчину натрію гідроксиду відповідає 13.81 мг $C_7H_6O_3$.

ЗБЕРІГАННЯ

При температурі від 8 °С до 15 °С, у захищеному від світла місці.

МАРКУВАННЯ

На етикетці зазначають:
— препарат призначений для зовнішнього застосування.

ПРОЕКТ

СПИРТ КАМФОРНИЙ

Spiritus camphoratus

Склад

Камфора рацемічна 10 г
Спирт етиловий 70 % до 100 мл

Розчин має відповідати вимогам статті «Рідкі лікарські засоби для зовнішнього застосування» та наведеним нижче вимогам.

Вміст камфори ($C_{10}H_{16}O$). Не менше 95 мг/мл і не більше 105 мг/мл.

Опис. Прозора, безбарвна рідина.

ІДЕНТИФІКАЦІЯ

А. Ультрафіолетовий спектр поглинання (2.2.25) випробовуваного розчину, приготованого для кількісного визначення, в області від 240 нм до 340 нм повинен мати максимум за довжини хвилі (290 ± 2) нм.

В. До 1 мл препарату додають 1 мл розчину 10 г/л ваніліну Р у кислоті сірчаній Р; з'являється червоне забарвлення.

ВИПРОБУВАННЯ

Густина (2.2.5 N, метод 1). Від 0.886 г/см³ до 0.895 г/см³.

Етанол (2.9.10, N, пікнометричний метод). Від 60 % до 65 %.

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Випробовуваний розчин. 1.0 мл препарату розчиняють у 96 % спирті Р і доводять об'єм розчину 96 % спиртом Р до 50.0 мл.

Розчин порівняння. 0.20 г ФСЗ камфори рацемічної розчиняють у 96 % спирті Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл.

Оптичну густина (2.2.25) випробовуваного розчину та розчину порівняння вимірюють у максимумі за довжини хвилі 290 нм, використовуючи як компенсаційний розчин 96 % спирт Р.

Вміст камфори, у міліграмах, обчислюють за формулою:

$$\frac{A_T \cdot m_S}{A_R \cdot 2 \cdot 1000}$$

де:

A_T — оптична густина випробовуваного розчину,

A_S — оптична густина розчину порівняння,
 m_S — маса наважки ФСЗ камфори рацемічної, у грамах.

ЗБЕРІГАННЯ

У захищеному від світла місці, при температурі від 8 °С до 15 °С.

МАРКУВАННЯ

На етикетці зазначають:
— препарат призначений для зовнішнього застосування.

УДК 615.11(477):615.014

Терно И.С., Тихонов А.И., Гризодуб А.И., Ярных Т.Г., Георгиевский В.П.
Государственное предприятие «Научно-экспертный фармакопейный центр»
Национальный фармацевтический университет

Государственная Фармакопея Украины в системе контроля качества экстемпоральных лекарственных средств

Проанализированы аспекты производства и контроля качества экстемпоральных препаратов в Европейских странах (членах ЕС) и в Украине, разработана концепция совершенствования системы контроля качества экстемпоральных лекарственных средств в Украине путем расширения и совершенствования базовой научно-технической документации, имеющей законодательный характер, в частности статей Государственной Фармакопеи Украины (ГФУ). Обоснована необходимость разработки единых стандартов контроля качества препаратов для парентерального применения (монографий ГФУ) и общегосударственной программы перехода производства основной номенклатуры стерильных жидких лекарственных средств, в частности инфузионных препаратов, на заводское производство при условии полного удовлетворения их спроса практической медициной.

Несмотря на наблюдаемую в Украине устойчивую тенденцию увеличения ассортимента реализуемых через аптечную сеть готовых лекарственных средств (ГЛС), которая наблюдалась как минимум два десятилетия, вопрос приготовления и контроля качества экстемпоральных лекарственных препаратов остается актуальным и на сегодняшний день. Так, ограниченный срок годности применяемых лекарственных средств (группа нестабильных и быстропортящихся препаратов), необходимость, в связи с состоянием больного или характером заболевания, принимать лекарственные препараты без красителей и консервантов, при отсутствии в настоящее время соответствующих научных разработок, не позволяют производить такие ГЛС в заводских условиях.

Решение сложной и многоплановой проблемы сохранения экстемпоральной рецептуры в Украине и контроля качества экстемпоральных препаратов на современном уровне возможно только при совместном сотрудничестве специалистов в области организации экономики фармации, фармацевтического анализа, аптечной технологии лекарств, стандартизации, фармакологии.

Целью настоящей работы является:

- сравнительный анализ нормативной базы контроля качества экстемпоральных препаратов в международной фармацевтической практике и в Украине;
- изучение целесообразности и перспективы сохранения экстемпоральной рецептуры в аптеках Украины;
- анализ материалов по контролю качества экстемпоральных лекарственных средств, включенных в Фармакопею европейских стран;
- рассмотрение основной номенклатуры стерильных и нестерильных экстемпоральных

препаратов, и сравнительный анализ контроля качества данных препаратов, произведенных в аптеках и в заводских условиях;

- поиск и обоснование методологии совершенствования системы контроля качества экстемпоральных лекарственных средств путем разработки нормативно-технической документации общегосударственного уровня.

1. Экстемпоральная рецептура в международной фармацевтической практике

По данным Международной фармацевтической федерации (FIP), экстемпоральная рецептура существует во всех странах, в том числе в странах с высокоразвитой фармацевтической промышленностью, таких как Швеция, Франция, Великобритания, Германия (общий объем продаж готовых лекарственных средств которых составляет 75 % от фармацевтического рынка ЕС), а также Венгрия, Чехия, Польша и др. [1].

Например, Центральная больничная аптека Парижа приготавливает и распределяет лекарства по больницам города, а также снабжает лаборатории больниц реактивами для клинических анализов.

В Швеции на долю экстемпоральных препаратов приходится около 20 % от препаратов, отпускаемых по рецептам [2]. При этом каждая аптека должна быть оснащена оборудованием для получения экстемпоральных препаратов. Фармацевт, имеющий лицензию, имеет право на приготовление любого экстемпорального препарата. Большую долю среди них занимают галеновые препараты по индивидуальным прописям. Галеновые же препараты, имеющие стандартизованные составы с продолжительным сроком хранения (85 % рецептурных препаратов), производятся на связан-

ных с центральными аптеками и районными лабораториями мини-производства, которые оборудованы в соответствии с промышленными критериями.

В Польше 99 % аптек производят экстемпоральные препараты [3].

В Венгрии и Чехии, как и в Украине, вся работа в аптеках по приему рецептов, приготовлению лекарств и по их отпуску выполняется высококвалифицированными магистрами фармации.

Довольно большой удельный вес экстемпоральной рецептуры в развитых европейских странах отражает гибкую систему ликвидации дефицита редких, нерентабельных для массового производства, сложных по составу и технологии лекарственных форм, свободу выбора врача и пациента и индивидуальный подход к лечению в зависимости от особенностей организма и заболевания.

Вопросы контроля качества экстемпоральных лекарственных препаратов в европейских странах активно обсуждаются, их решение находится в динамичном развитии в соответствии с последними тенденциями совершенствования фармацевтической отрасли. На Совещании группы экспертов по вопросам госпитальной фармации в рамках работы Конвенции Фармацевтических инспекций, которое состоялось в Лондоне в октябре 2002 года, в обсуждении проектов документов, касающихся производства лекарственных средств во внутрибольничных аптеках, участвовало 14 европейских стран [4].

Анализ положения приготовления экстемпоральных препаратов в мировой практике свидетельствует о том, что наблюдаемая в Украине тенденция сокращения производственных аптек и отделов и массовое превращение аптек в торговые точки не является прогрессивным направлением развития фармации.

2. Нормативная база контроля качества экстемпоральных препаратов в международной практике

Европейская Фармакопея [5], являясь межгосударственным стандартом качества, не содержит в действующих изданиях частных монографий на лекарственные средства как таковые. Общие статьи на лекарственные формы Европейской Фармакопеи содержат унифицированные требования ко всем лекарственным формам, как правило, без уточнения характера их производства. Лишь общая статья «Capsules» содержит технологическое указание относительно приготовления соот-

ветствующей лекарственной формы «ex tempore».

Материалы, касающиеся контроля качества экстемпоральных лекарственных средств, включены в Фармакопеи многих стран. В частности, такие материалы содержат Фармакопеи развитых Европейских стран (членов ЕС), такие как Великобритания [6], Чехия [7], Франция [8].

В Швеции при контроле экстемпоральных препаратов большое значение придается контролю исходного сырья в соответствии с требованиями Шведской Фармакопеи. Фармацевтическими инспекторами регулярно проводятся проверки условий аптечного производства и хранения, запрашиваются документы, гарантирующие отсутствие ошибок при приготовлении и безопасность готовых экстемпоральных препаратов. Межаптечные мини-производства галеновых препаратов контролируются районными лабораториями, подчиненными Лаборатории Шведского Фармацевтического общества. Готовый препарат при этом контролируется как непосредственно после его производства, так и через регулярные интервалы времени после его производства [2].

В Британскую Фармакопею включены около 120 монографий на экстемпоральные лекарственные средства, что составляет около 20 % от общего количества монографий на лекарственные средства. Перечень включает пасты, капли, растворы (водные, спиртовые, коллоидные) для внутреннего и наружного применения, микстуры, воды, кремы, настойки, мази, средства для ингаляции, примочки, воски, эликсиры, суппозитории, экстракты, припарки, сиропы, гранулы, глазные капли, линименты, порошки и др. Большую часть монографий на экстемпоральные препараты составляют монографии на мягкие лекарственные средства (кремы, мази, линименты, пасты и др.). При этом представлено большое количество гидрофильных и гидрофобных мазевых основ, что при необходимости дает возможность расширения номенклатуры экстемпоральных мягких лекарственных форм. Этот перечень включает также 3 монографии на экстемпоральные инъекционные препараты: Digoxin Injection, Paediatric Digoxin Injection, Dimercaprol Injection.

Детские (педиатрические) экстемпоральные лекарственные средства представлены отдельными монографиями.

Без исключения, все экстемпоральные лекарственные средства, в соответствии с Бри-

танской Фармакопеей, должны соответствовать общим требованиям соответствующей общей статьи на конкретную лекарственную форму, при наличии таковой.

Содержание монографий на экстемпоральные лекарственные средства имеет некоторые отличия от монографий на готовые лекарственные средства, предназначенные для контроля качества препаратов заводского производства (Табл. 1).

Принципиальными отличительными особенностями монографий на экстемпоральные лекарственные средства является наличие полного качественного и количественного состава компонентов (включая вспомогательные вещества), описание технологии приготовления препарата, а также отсутствие дополнительных фармако-технологических тестов и только в некоторых случаях — наличие испытаний на идентификацию и содержание примесей.

Следует отметить, что подавляющая часть монографий на экстемпоральные препараты включает сравнительно простые, выполнимые в условиях аптеки, не требующие сложного инструментального оборудования методы, в частности титриметрические и гравиметри-

ческие методы (Табл. 2). Хроматографические и спектрофотометрические методы включены, в основном, в отдельные монографии на препараты, содержащие сильнодействующие и токсические компоненты: опиаты, кодеин, дигоксин, хлороформ. Методы идентификации (их включают только около 30 % монографий) в основном представлены качественными реакциями, и в очень редких случаях - хроматографическими (в основном ТСХ) и спектрофотометрическими методами.

Британская Фармакопея также содержит указания по технологии приготовления соответствующих лекарственных форм «ex tempore» в общих статьях на лекарственные формы «Capsules» и «Oral liquids». В разделе «Общие замечания» [6] регламентируются условия приготовления экстемпоральных препаратов: указание, что препарат должен быть свежеприготовленным, предполагает необходимость его приготовления не более, чем за 24 ч до его отпуска. Инструкция о том, что препарат должен быть недавно приготовлен, указывает на то, что есть вероятность его порчи при хранении более 4 недель при температуре 15-25 °С.

Таблица 1

Разделы монографий на готовые лекарственные средства Британской Фармакопеи [6]

Разделы монографий на лекарственные средства заводского производства	Разделы монографии на экстемпоральные лекарственные средства
Краткая характеристика	
-	Название-синоним (в некоторых случаях)
Указание основного ингредиента (как правило) В некоторых случаях при наличии нескольких основных компонентов указываются их количества	Качественный и количественный состав всех ингредиентов
-	Указание на экстемпоральный характер лекарственной формы
-	Описание технологии приготовления
Пределы содержания основного вещества	Пределы содержания основного действующего вещества
Ссылка на соответствие требованиям общей статьи на конкретную лекарственную форму	Ссылка на соответствие требованиям общей статьи на конкретную лекарственную форму (при наличии таковой)
Описание внешнего вида (в некоторых случаях)	-
Идентификация	Идентификация (в некоторых случаях)
Примеси	Примеси (в некоторых случаях)
Дополнительные фармако-технологические испытания (в некоторых случаях)	-
Специфические испытания	Специфические испытания (индекс рефракции, содержание растворителя и др.)
Количественное определение	Количественное определение
Хранение	Хранение (при необходимости)
Маркировка	Маркировка
-	Действие и применение (в некоторых случаях)

Таблица 2

Методы количественного определения действующих веществ в монографиях на экстемпоральные препараты, описанные в Британской Фармакопее [6]

Методы количественного определения	Количество монографий
Титриметрические методы	57
Гравиметрические методы	7
Спектрофотометрические методы	7
Жидкостная хроматография	5
Газовая хроматография	3
Отсутствие количественного определения	41

3. Основная нормативная база контроля качества экстемпоральных лекарственных средств в Украине

Закон Украины «Про лікарські засоби» [9] не выделяет экстемпоральные лекарственные средства в отдельную группу (термин «экстемпоральные» не упоминается вовсе, термин «аптека» упоминается один раз в конце документа), что по умолчанию унифицирует требования к производству и контролю качества препаратов промышленного и аптечного производства. Теоретически это могло быть положительным (хотя и не реальным) положением закона в условиях Украины, если бы не абзац раздела II «Создание лекарственных средств», в статье 9 «Государственная регистрация лекарственных средств»: «Не подлежат государственной регистрации лекарственные средства, приготавливаемые в аптеках по рецептам врачей и по заказу лечебно-профилактических учреждений из разрешенных к применению действующих и вспомогательных веществ». Данное заключение ставит указанные группы препаратов в неравноценные категории (что вполне реально), из него закономерно следует множество вопросов, ответы на которые в законе не обозначены.

В соответствии с требованиями ГФУ 1-го изд., введенной в действие 1 октября 2001 года [10] и Дополнения 1 к ГФУ 1-го изд., введенного в действие 1 апреля 2004 года [11], разработанных на основе Европейской Фармакопее (ЕФ), существенно возросли требования к контролю качества как готовых лекарственных средств, так и фармацевтических субстанций, в том числе вспомогательных веществ; на более высокий уровень поднялась методология фармацевтического анализа, возросли требования к аппаратурному и приборному обеспечению, реактивам, обработке результатов химических и биологических испытаний.

В ГФУ 1-го изд. и в Дополнение 1, по аналогии с Европейской Фармакопеей, на сегодняшний день не включены частные монографии на готовые лекарственные средства. Не содержала частных статей на готовые лекарственные средства и Фармакопеея СССР XI изд. [12, 13]. Гармонизованная с Европейской Фармакопеей общая статья ГФУ «Капсулы» содержит краткое указание относительно приготовления мягких капсул «ex tempore». В национальную часть статьи «Порошки для орального применения» включен небольшой раздел «Приготовление порошков «ex tempore», дающий общие рекомендации приготовления данной лекарственной формы, в частности, по использованию тритурационных смесей.

Приказом Министерства охраны здоровья Украины от 15 декабря 2004 года № 626 утверждены «Правила производства (приготовления) лекарственных средств в условиях аптеки» (далее Правила) [14]. Данный документ вместе с нормативными ссылками на ряд нормативных актов, в числе которых есть ГФУ 1-го изд. и Дополнение 1, регламентирует основные аспекты производства и контроля качества экстемпоральных препаратов. В Правилах сделана попытка объединения возросших требований ГФУ, правил «Надлежащей аптечной практики» (НАП) [15] и устоявшихся правил производства и контроля качества экстемпоральных препаратов в аптеках Украины, которые действуют уже не один десяток лет в соответствии с устаревшими инструкциями и приказами. Несмотря на относительный прогресс, некоторые положения данного документа либо требуют конкретизации, либо являются продекларированными, но не реальными на сегодняшний день для практического осуществления. Такая ситуация вызывает много вопросов как у контролирующих органов, так и у аптечных работников [16]. Важной задачей является пересмотр номенклатуры экстемпоральных лекарственных препаратов, повышение качества и безопасности препаратов, производимых «ex tempore» [17]. В дан-

нышний день не включены частные монографии на готовые лекарственные средства. Не содержала частных статей на готовые лекарственные средства и Фармакопеея СССР XI изд. [12, 13]. Гармонизованная с Европейской Фармакопеей общая статья ГФУ «Капсулы» содержит краткое указание относительно приготовления мягких капсул «ex tempore». В национальную часть статьи «Порошки для орального применения» включен небольшой раздел «Приготовление порошков «ex tempore», дающий общие рекомендации приготовления данной лекарственной формы, в частности, по использованию тритурационных смесей.

ном аспекте, согласно приказу № 637 от 31 декабря 2003 года МЗ Украины, в НФаУ разработаны проекты двух руководств «Вимоги виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек» и «Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек».

Расширение и совершенствование базовой нормативно-технической документации, имеющей законодательный характер, в частности статей Государственной Фармакопеи Украины (ГФУ), позволит сократить разрыв между уровнем контроля качества выпускаемых препаратов на промышленных предприятиях и в аптеках, сделать материалы ГФУ более востребованными для производственных аптек, работающих в режиме «ex tempore».

4. Совместимость ингредиентов экстемпорального лекарственного средства и готовых лекарственных средств при их совместном применении

При приготовлении экстемпорального препарата в аптеке проверяется, в частности, совместимость ингредиентов. В случае отпуска лекарственного средства, приготовленного по несовместимой прописи (будь то физические, физико-химические, химические или фармакологические несовместимости), либо с завышенной дозировкой ядовитых и сильнодействующих веществ, ответственность в случае тяжелых последствий несет провизор, наряду с врачом, выписавшим рецепт.

4.1. Фармакологическая совместимость

Фармакологическая (фармакокинетическая и фармакодинамическая) совместимость ингредиентов препарата [18, 19] должна учитываться врачом при назначении препаратов и выписывании рецептов и далее подлежать мониторингу путем внутриаптечного контроля. Поэтому эта информация крайне важна для врачей, выписывающих индивидуальные прописи и назначающих комбинированную терапию; специалистов в области клинической фармации; а также для провизоров, дополнительно контролирующих возможные ошибки и неточности в индивидуальных рецептах или требованиях лечебно-профилактических учреждений и оказывающих консультативную помощь врачам и пациентам при необходимости комбинированной терапии. В Правилах (пункт 3.9.2.) указано, что в условиях аптеки должно обеспечиваться «...здійснення постійного контролю ... сумісності інгредієнтів, що входять до складу лікарських засобів...». Одна из ведущих Фармакопей, Фран-

цузская Фармакопея, которая в своей основе гармонизована с Европейской Фармакопей, содержит, в качестве дополнительных национальных материалов информационные данные по фармакологической совместимости лекарственных препаратов (раздел VIII.A. INTERACTIONS MEDICAMENYEUSES), который опубликован в соответствии с Editions du Vidal (Dictionnaire Vidal). Данный раздел включает рекомендации для семейных врачей, что очень актуально в связи с последней тенденцией развития института семейных врачей в Украине.

В связи с вышеизложенным, планируется включение информационных материалов по фармакологической совместимости лекарственных веществ, в качестве национальных, в раздел «Общие тексты» текущих дополнений к ГФУ. Многие материалы раздела «Общие тексты» ГФУ, по аналогии с ЕФ, носят справочный и рекомендационный характер, при этом дается ссылка на источник информации.

4.2. Химическая и физико-химическая совместимость

Данные по физической, физико-химической и химической совместимости лекарственных веществ отсутствуют в материалах доступных зарубежных фармакопей, а также Фармакопей СССР X [20] и XI изданий [12, 13]. В связи с этим выносятся на обсуждение прецедент включения в текущие дополнения к ГФУ информационных материалов по химической и физико-химической совместимости лекарственных веществ, наиболее часто встречающихся в экстемпоральных прописях.

Таким образом, включение информационных материалов по совместимости ингредиентов экстемпорального лекарственного средства и готовых лекарственных средств при их совместном применении позволит придать им фармакопейный статус, а также сделать Фармакопею более востребованной для производственных аптек и врачей, выписывающих индивидуальные прописи.

5. Дозировка и режим хранения

Проверка правильности дозировки при приготовлении экстемпоральных препаратов также является исключительно важной для предотвращения возможных ошибок и гарантии безопасности предлагаемого препарата. В Правилах (пункт 3.9.2.) указано, что в условиях аптеки должно обеспечиваться «...здійснення постійного контролю ... сумісності інгре-

дієнтів, що входять до складу лікарських засобів; відповідності прописаних доз віку хворого...»; в пункті 3.5.3. підкреслюється: «...на штангліазах, що вміщують наркотичні, отруйні та сильнодіючі речовини, необхідно вказувати вищі разові та добові дози». В Государственную Фармакопею Х издания [20] были включены списки ядовитых и сильнодействующих веществ (списки А и Б), а также информационные таблицы: «Высшие разовые и суточные дозы ядовитых и сильнодействующих лекарственных средств для взрослых» и «Высшие разовые и суточные дозы ядовитых и сильнодействующих лекарственных средств для детей». В Государственную Фармакопею СССР XI изд. [12, 13] такие материалы включены не были.

Приказом МЗ Украины № 233 от 25.07.97 утверждено шесть перечней лекарственных средств, зарегистрированных в Украине, в том числе Перечни сильнодействующих, ядовитых, наркотических и психотропных препаратов.

В 2004 году изданы Приказы МЗ Украины № 344 «Об утверждении перечней сильнодействующих и ядовитых лекарственных средств» и № 440 «О внесении изменений в приказ № 344 «Об утверждении перечней сильнодействующих и ядовитых лекарственных средств». Данные приказы изданы с целью упорядочить предметно-количественный учет готовых лекарственных препаратов, отнесенных к сильнодействующим и ядовитым, в аптеках и лечебно-профилактических учреждениях и вызывают много вопросов [21, 22].

Поскольку при приготовлении экстемпоральных препаратов важна информация об исходных лекарственных веществах, в текущее Дополнение к ГФУ в раздел «Общие тексты» предполагается введение, после согласования с МЗ Украины, списков ядовитых, наркотических и сильнодействующих веществ, а также таблицы высших суточных и разовых доз лекарственных средств для детей и взрослых. Следует отметить, что Чешская Фармакопея [7], близкая к ГФУ по концепции построения, в разделе «Narodní část», включающем национальные статьи и информационные материалы, также содержит таблицы высших разовых и суточных доз лекарственных средств для детей и взрослых и списки наркотических, ядовитых, сильнодействующих веществ.

б. Вопросы контроля качества нестерильных лекарственных средств, изготовленных в условиях аптеки

Сократившаяся номенклатура нестерильных лекарственных форм включает, в основ-

ном, жидкие формы для внутреннего и наружного применения и мягкие лекарственные формы (в основном мази) по стандартным прописям, например, растворы протаргола 1 % и 2 %, растворы водорода перекиси 3 % и 6 %, эмульсия бензилбензоата 20 % (жидкие формы для наружного применения), раствор калия йодида 3 %, раствор натрия бромида 3 % (для внутреннего применения); фурацилиновую и салициловую мази на вазелиновой основе и др. В номенклатуре внутрибольничных аптек существует более широкий перечень нестерильных растворов для физиотерапевтических процедур, растворов для кишечного диализа, обработки раневых поверхностей, гортани, гайморовых пазух и др. Индивидуальные прописи на сегодняшний день составляют небольшой процент препаратов, производимых в режиме «ex tempore».

В соответствии с Правилами для контроля качества обычной номенклатуры остаются традиционные для аптечных производственных отделов виды контроля: письменный, опросный, органолептический, физический, полный (идентификация и количественный анализ) химический контроль.

Наиболее важным видом контроля экстемпоральных лекарственных средств в условиях аптеки является химический контроль, позволяющий установить соответствие лекарственного средства выписанному рецепту и доброкачественность его приготовления. Экстемпоральные лекарственные формы, как правило, содержат две-четыре и более лекарственных субстанции из различных групп химических соединений. Экстемпоральные лекарственные формы могут содержать антибиотики, витамины, алкалоиды и их синтетические аналоги, барбитураты, сульфаниламиды, производные нитрофурана, аминокислоты жирного ряда; соли натрия, калия, кальция, магния, препараты серебра и ртути, а также нестойкие препараты с ограниченным сроком хранения и концентрированные растворы. При этом для разделения, идентификации и количественного определения компонентов необходимы быстро выполнимые и валидированные методики анализа. Внутриаптечный химический контроль заключается в определении подлинности, а также их количественного содержания в лекарственных формах с использованием различных методов, как правило, это титриметрические, рефрактометрические, колориметрические и нефелометрические методы, то есть такие методы, которые позволяет осуществить аптечная приборная база [23]. Как пра-

вило, многие методики лишь частично содержатся в Фармакопее СССР X изд., они разбросаны по многочисленным пособиям, методическим рекомендациям, справочникам; устарели и не имеют законодательного характера. Кроме того, разрыв приборного и аппаратного обеспечения в производственных отделах аптек и на фармацевтических предприятиях на сегодняшний день огромен, и вряд ли возможно решить эту проблему в ближайшее время в силу, прежде всего, экономических и организационных причин. Даже при самых благоприятных условиях производственные аптеки смогут быть обеспечены более современным технологическим оборудованием, но не смогут быть обеспечены и содержать современное оборудование, например для газовой или высокоэффективной жидкостной хроматографии, приборы для ИК- и атомно-абсорбционной спектрометрии, да это и нецелесообразно. Поэтому актуальным остается вопрос разработки и стандартизации микро- и полумикрометодов анализа экстемпоральных лекарственных препаратов, а также экспресс-методик количественного анализа, возможных в условиях аптечного производства с целью включения в проекты монографий на нестерильные экстемпоральные препараты.

Проверка однородности содержания (которая, вероятно, по ошибке попала в раздел 6.3. «Органолептический контроль» Правил) проводится в соответствии с ГФУ 1-го изд., что представляется довольно проблематичным при контроле экстемпоральных лекарственных форм по индивидуальным прописям с небольшим количеством дозированных единиц. К контролю качества экстемпоральных препаратов (иногда приготавливаемых по одной или несколько упаковок) часто невозможно применить подходы посерийного контроля качества готовой продукции промышленного производства. Поэтому актуальным является обеспечение качества экстемпоральных препаратов путем внедрения правил Надлежащей аптечной практики [15].

7. Вопросы контроля качества экстемпоральных лекарственных средств, к которым предъявляются требования по стерильности

7.1. Препараты для парентерального применения

Особое место среди препаратов, производимых «ex tempore», занимают инъекционные формы: около 1 % — в рецептуре хозрасчетных аптек; более 40 % — в рецептуре меж-

больничных аптек и аптек лечебно-профилактических учреждений. Поскольку за инфузионными растворами сохраняется значительный удельный вес в структуре экстемпоральной рецептуры в Украине (в основном внутрибольничные аптеки), очень остро стоит вопрос контроля их качества. Инфузионные растворы аптечного приготовления (в соответствии с Правилами) должны регламентироваться ГФУ (в которой на сегодняшний день есть общая статья «Лекарственные средства для парентерального применения» с обобщенными требованиями к данной группе препаратов), а также, теоретически, технологическими инструкциями на каждый серийно выпускаемый препарат. Фактически контроль качества таких препаратов на сегодняшний день, как правило, проводится в соответствии с Информационными письмами и Методическими указаниями, утвержденными на уровне областных Государственных инспекций по контролю качества лекарственных средств, в которых фигурируют ссылки, в частности, на Фармакопее СССР X и XI изданий, а также на устаревшие приказы МЗ СССР и МЗ Украины. При этом, в отличие от произведенных в заводских условиях, они не требуют государственной регистрации (часть 15 ст. 9 Закона Украины «О лекарственных средствах»). Интересно, что в Великобритании (по данным Британского национального формуляра) экстемпорально разрешается отпускать препараты, зарегистрированные аналоги которых на рынке отсутствуют [24]. При этом из 120 монографий на экстемпоральные лекарственные препараты Британской Фармакопее нет ни одной на инфузионный препарат. Следует также отметить, что требования упомянутого выше проекта европейского документа по производству лекарственных средств в аптеках (PIC/S) распространяются на лекарственные средства, которые не подлежат официальной регистрации для оборота на рынке [4].

Приготовленные в аптеках средства для парентерального применения должны отвечать требованиям ГФУ. Вода, используемая в производстве лекарственных средств для парентерального применения в асептических условиях в аптеках, в соответствии с п. 3.4.3. Правил должна отвечать требованиям, предъявляемым к стерильной воде для инъекций (следует отметить, что, в соответствии с требованиями ГФУ, при приготовлении лекарственных средств парентерального применения используется вода для инъекций «in bulk»).

В соответствии с требованиями ГФУ к стерильной воде для инъекций предъявляются высокие требования по результатам испытаний на нитраты, алюминий, тяжелые металлы, хлориды, сульфаты, соли аммония, кальций и магний, сухой остаток, удельную электропроводность, механические включения (невидимые частицы), стерильность, бактериальные эндотоксины. Для получения воды такого качества необходимо современное оборудование, произведенное из соответствующих материалов, обеспеченное необходимыми устройствами для предотвращения попадания пирогенов в процессе технологического процесса. Для производства инфузионных препаратов и других инъекционных препаратов в асептических условиях в аптеках используют, как правило, воду очищенную и воду для инъекций собственного приготовления. Поэтому качество инфузионных препаратов напрямую зависит от качества получаемой воды. В соответствии с п. 3.4.4. Правил «Вода очищена кожного дня (з кожного балона, а при поданні води трубопроводом — на кожному робочому місці); вода, призначена для виробництва парентеральних лікарських засобів ... перевіряється за всіма показниками відповідно до ДФУ...». Следует отметить, что ряд испытаний требует наличия соответствующего приборного обеспечения, например, для определения алюминия (флуориметр), удельной электропроводности (кондуктометр); механические включения (прибор для регистрации невидимых частиц), достаточного времени, соответствующего оборудования и условий проведения, а также высококвалифицированного персонала при проведении испытаний на стерильность и бактериальные эндотоксины. Внутрибольничные аптеки, как правило, не обеспечены необходимым для этого технологическим и контрольно-аналитическим оборудованием, что делает невозможным осуществление постоянного мониторинга качества инфузионных препаратов по жизненно важным показателям. В Правилах (п. 3.9.7.) указано: «Контроль воды для инъекций, внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів на бактеріальні ендотоксини або пірогенність повинен здійснюватися на постійній основі акредитованими або атестованими лабораторіями». Процедура «контроля на постоянной основе» не конкретизируется. По данным за 2003 год в 58 % аптек помещение для получения воды для инъекций отсутствует или не отвечает установленным требованиям, также выявлены многочисленные нарушения требований к

производственному и контрольному оборудованию, к контролю качества сырья и инфузионных растворов [25, 26].

Из Табл. 3 видно, что, наряду с внутрибольничными аптеками, основная номенклатура инфузионных растворов параллельно производится в Украине в условиях промышленного фармацевтического производства в режиме государственной регистрации. Кроме того, первые три препарата в заводском варианте поступают в Украину по импорту из России и Европейских стран. При общем подходе к производству и контролю качества инфузионных препаратов независимо от производителя, т.е. при фактическом выполнении всех этапов контроля себестоимость мелкосерийных стерильных лекарственных средств аптечного производства теоретически должна быть гораздо выше, чем препаратов промышленного производства. Из-за использования в аптечном производстве исходных субстанций и воды без проведения их полного входного контроля; часто повторного использования посуды и пробок, не отвечающих фармакопейным требованиям [26]; не проведения в полном объеме контроля качества готовой продукции, отсутствия затрат на проведение государственной регистрации и др. цена инфузионных растворов аптечного приготовления сегодня зачастую ниже цены аналогичной продукции промышленного производства [27], а их качество и безопасность вызывают серьезное беспокойство. Поэтому, фактически, мы имеем параллельно выпускаемые препараты априори разного качества, к тому же соизмеримые по цене.

Исходя из основной потребности в инфузионных растворах, в первом ряду находятся: раствор натрия хлорида 0.9 % (47 %) и растворы глюкозы 5 %, 10 %, 20 %, 40 % (26 %), что в сумме составляет 73 % [28]. В Чешскую Фармакопею [7], включены национальные частные монографии на указанные препараты: *Ringeri infusio*; *Natrii chloridi infusio isotonica*; *Glucosi infusio* и др.. Следует отметить, что в соответствии с указанными монографиями, контроль качества препаратов проводится с использованием современных дорогостоящих или энергоемких методов анализа, например испытания на бактериальные эндотоксины (все инфузионные растворы), некоторые испытания требуют наличия современного оборудования, например атомно-абсорбционная спектрометрия и потенциометрическое определение концентрации ионов с использованием ионселективных электродов (*Ringeri*

Таблица 3

Основная номенклатура парентеральных лекарственных средства, производимых в заводских и аптечных условиях в Украине

Номенклатура (основная) парентеральных препаратов, которые приготавливаются в условиях аптек	Наличие (+) или отсутствие (-) заводских аналогов (количество предприятий)	Наличие (+) или отсутствие (-) аналогов, поступающих в Украину по импорту (количество фирм)
Растворы глюкозы 5 %; 10 %; 20 %	+ (17)	+ (4)
Раствор натрия хлорида 0.9 %	+ (10)	+ (5)
Раствор Рингера	+ (9)	+ (2)
Растворы новокаина 0.25 % и 0.5 %	+ (15)	-
Раствор Рингера-Локка	+ (4)	-
Раствор димедрола 1 %	+ (7)	-
Раствор «Хлосоль»	+ (2)	-
Раствор «Трисоль»	+ (6)	-
Раствор «Дисоль»	+ (2)	-
Раствор «Ацесоль»	+ (2)	-
Раствор кислоты аминапроновой 5 %	+ (6)	-
Раствор натрия гидрокарбоната 4 %	+ (1)	-
Раствор натрия бромиды 10 %	-	-
Раствор калия хлорида 7.5 %	+ (1)	-
Раствор магния сульфата 25 %	+ (2)	-

infusio), УФ-спектрофотометрия (Glucosi infusio). Такой подход позволяет провести контроль качества инфузионных препаратов на высоком уровне и является, на наш взгляд, правильным и единственно возможным для данной группы препаратов. Обоснованным является наличие единых стандартов качества для инъекционных и инфузионных лекарственных средств аптечного и заводского производства. Такими стандартами могут стать частные монографии на инфузионные лекарственные средства Государственной Фармакопеи Украины.

При наличии государственного заказа, обоснованного расчетом минимальной потребности в основной номенклатуре инфузионных растворов, ужесточении государственного контроля качества выпускаемых в режиме «ex tempore» инфузионных препаратов при единых государственных стандартах качества,

включенных в Государственную Фармакопею, снабжение стационарных больных данными препаратами заводского производства — решаемый уже в ближайшем будущем вопрос.

Возможно, следует обсудить вопрос о создании или реконструкции производственных отделов крупных межбольничных аптек в мелкотоннажное производство экстенпоральных препаратов по аналогии с таковыми в Швеции, Польше, Дании. Решение данной проблемы находится в большой степени в области экономической и социальной политики и, возможно, требует организации системы налоговых и организационных мероприятий и дотаций на государственном уровне [28, 29], однако экономические аспекты обсуждаемого вопроса выходят за рамки данной статьи. Что же касается повышения контроля качества инфузионных растворов законодательно, путем создания общегосударственных нормативных

документов, то в ГП НЭФЦ проводятся работы по разработке монографий на инфузионные препараты, которые пользуются наибольшим спросом, с целью включения в Государственную Фармакопею Украины, в частности, монографий на растворы глюкозы, раствор натрия хлорида и раствор Рингера.

7.2. Офтальмологические препараты и препараты для новорожденных

Растворы для внутреннего применения для новорожденных готовятся на стерильной воде очищенной или воде для инъекций в асептических условиях; жидкие глазные лекарственные средства — на воде очищенной. Вопросы контроля такой воды аналогичны указанным выше.

Необходимость производства экстемпоральных препаратов для новорожденных обусловлена возможностью получения их без добавления консервантов и стабилизаторов. Что касается контроля качества готовых лекарственных средств для новорожденных, то в Правилах приведено «архаичное» допущение: «...виробництво лікарських форм для новонароджених дітей, складних за складом, які не мають методик ідентифікації і кількісного аналізу, проводиться у присутності (під наглядом) провізора-аналітика або провізора». Для современной педиатрической практики, по нашему мнению, пригодны лишь экстемпоральные препараты с отработанной технологией получения и стандартизованными, валидированными методиками качественного и количественного анализа.

Выводы

1. Экстемпоральная рецептура существует во всех странах, в том числе в странах с высоко развитой фармацевтической промышленностью. Вопросы контроля качества экстемпоральных лекарственных препаратов в европейских странах активно обсуждаются, их решение находится в динамичном развитии в соответствии с последними тенденциями развития фармации. Анализ положения производства экстемпоральных препаратов в мировой практике свидетельствует о том, что наблюдаемая в Украине тенденция сокращения производственных аптек и их отделов является регрессивным направлением развития фармации.

2. Материалы, касающиеся контроля качества экстемпоральных лекарственных средств, включены в Фармакопею развитых Европейских стран (членов ЕС). При этом:

- подавляющая часть монографий на экстемпоральные препараты включает сравнительно простые, выполнимые в условиях аптеки, не требующие сложного оборудования методы;
- материалы зарубежных Фармакопей не содержат монографий на экстемпоральные инфузионные препараты.

3. Аптечное производство должно не конкурировать с промышленным производством, а дополнять его номенклатуру. В условиях аптек, как правило, должны производиться нестойкие при длительном хранении, имеющие сложный состав препараты, составы с индивидуальными дозировками, препараты, предназначенные для редких категорий больных и в небольшом количестве, т.е. те препараты, которые в условиях фармацевтических предприятий производить невозможно либо затруднительно по техническим или экономическим причинам. Для таких препаратов актуальным является:

- обеспечение их качества путем внедрения правил Надеждающей аптечной практики;
- разработка и стандартизация микро-, полумикрометодов, экспресс-методик анализа, которые возможны в условиях аптечного производства, с целью включения в проекты монографий ГФУ на экстемпоральные лекарственные средства.

4. Наряду с внутрибольничными аптеками основная номенклатура инфузионных растворов параллельно производится в Украине в условиях промышленного фармацевтического производства в режиме государственной регистрации. Снабжение стационарных больных инфузионными препаратами заводского производства — уже в ближайшем будущем решаемый вопрос, для чего необходимо обеспечить:

- наличие единого государственного стандарта качества при контроле инфузионных препаратов аптечного и заводского производства;
- наличие госзаказа, обоснованного расчетом минимальной потребности в основной номенклатуре инфузионных растворов.

5. Законодательная база контроля качества экстемпоральных лекарственных средств в Украине нуждается в развитии и совершенствовании. Один из способов решения этого вопроса — расширение и совершенствование базовой нормативно-технической документации, имеющей законодательный характер, в частности общих статей и монографий на го-

товые лекарственные средства ГФУ. Первым этапом может быть разработка единых государственных стандартов качества на наиболее часто используемые инфузионные растворы, а также выпускаемые фармацевтической промышленностью традиционные препараты экстенпоральной рецептуры (например, раствор йода спиртовой, салициловый спирт, раствор перекиси водорода и др.) в виде монографий Государственной Фармакопеи Украины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дж.В.Фоппе ван Міл, Т.Ф.Дж. Тромп, Дж.Мак Елні. Громадська фармація у світі // Фармацевтичний журнал. — 2001. - № 6. — С. 27-32.
2. Leonard Goldberg, Junnar Lindren. Drug control in Sweden // United Nations office of drugs and crime. - 2005. — July. — P. 7-15.
3. Авдеев И., Буньковская О., Бенюх Н. Торговать или лечить: современная этимология аптечного бизнеса // Провизор. — 2000. - № 2. - С. 4-6.
4. Виробництво лікарських засобів в аптеках: Проекти документів PIC/S // Ежедневник Аптека. — 2003. - № 11(382). — С. 81-83.
5. European Pharmacopoeia. — 5th ed. — Electronic version. - 2779 p.
6. British Pharmacopoeia. — London: NMSO, 2001. - V. 1,2.
7. Český Lékopis 2002.- Dopl. 2003. — Praha: Grada Publishing, spol. s.r.o., 2003. - S. 7108-7155.
8. Pharmacopée Française. - X ed. — Paris, 1995.
9. Закон України «Про лікарські засоби» // Нормативні акти органів законодавчої та виконавчої влади України: Інформаційний збірник. — К.: УДЦПІ, 1996. — Вип. 10 (78).
10. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
11. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: РІРЕГ, 2001. — Доповнення 1. — 2004. - 520 с.
12. Государственная фармакопея СССР: Вып. 1. Общие методы анализа / МЗ СССР. - 11-е изд., доп. — М.: Медицина, 1987. — 336 с.
13. Государственная фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. - 11-е изд., доп. — М.: Медицина, 1989. — 400 с.
14. Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптеки: Наказ МОЗ України від 15.12.2004 р., № 626 // Провизор. — 2005. - № 2. — С. 4-10.
15. Good Pharmacy Practices // WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fifth Report. — Geneva: World Health Organization, 1999, - P. 14-59.
16. Первым делом — профессионализм // Ежедневник Аптека. - 2005. - № 10 (481). — С. 84.
17. Тихонов О.І, Ярних Т.Г., Сучасний стан і перспективи екстенпорального приготування ліків в умовах аптек // Фармацевтичний журнал. - № 5. - 2004. - С. 40-46.
18. Максимович Я.Б., Гайдено А.И. Прописывание, несовместимость, и побочное действие лекарственных средств. - М.: Медицина, 1990.-224 с.
19. Балткайс Я.Я., Фатеев В.А. Взаимодействие лекарственных веществ. - М.: Медицина, 1991. - 304 с.
20. Государственная Фармакопея СССР. — 10-е изд. — М.: Медицина, 1968. - 1079 с.
21. Печеный О.П. Приказ изменили. Проблемы остались: практические аспекты применения Перечня сильнодействующих и ядовитых лекарственных препаратов // Провизор. — 2004. - № 19. — С. 5-6.
22. Чумак В.Т. Об утверждении списков ядовитых и сильнодействующих лекарств // Провизор. — 2004. - № 16. — С. 5-7.
23. Кулешова М.И., Гусева Л.Н., Сивицкая О.К. Анализ лекарственных форм, изготавливаемых в аптеках: Пособие. - 2-е изд., перераб. и доп. - М.: Медицина, 1989. - 288 с.
24. British National Formulary 49 // www.who.int
25. Варченко В., Кравчук С. Інфузійні розчини: минуле та сучасне // Вісник фармакології і фармації. - 2002. - № 2. — С. 28-37.
26. Варченко В.Г., Кравчук С.А. Современные проблемы и перспективы развития аптечного и промышленного производства инфузионных растворов в Украине // Провизор. — 2002. - № 5. — С. 3-7.
27. Урсол Г. Производство растворов для инфузий в аптечных условиях: взгляд на проблему // Провизор. — 2002. - № 110. — С. 11-12.
28. Немченко А.С., Печеный О.П. НДС и акциз: проблемы фармынка 2004 г. // Провизор. — 2004. - № 1. — С. 3-4.
29. Немченко А.С., Гавриленко А.Н. Организационно-экономические аспекты изготовления лекарственных средств в аптеках // Провизор. — 2002. - № 10. — С. 5-10.

Резюме

Терно І.С., Тихонов О.І., Гризодуб О.І., Ярних Т.Г., Георгієвський В.П.

Державна Фармакопея України в системі контролю якості екстенпоральних лікарських засобів

Проаналізовано аспекти виробництва та контролю якості екстенпоральних препаратів в Європейських країнах (членах ЄС) та в Україні, розроблено концепцію удосконалення системи контролю якості екстенпоральних лікарських засобів шляхом розширення та удосконалення базової науково-технічної документації, що має законодавчий характер, зокрема Державної Фармакопеї України (ДФУ). Обґрунтовано необхідність розробки єдиних стандартів контролю якості препаратів для парентерального застосування (монографій ДФУ) та загальнодержавної програми переходу виробництва основної номенклатури стерильних рідких лікарських засобів, зокрема інфузійних препаратів, на заводське виробництво за умови повного задоволення їх попиту практичною медициною.

Summary

Terno I.S., Tikhonov A.I., Gryzodub A.I., Yarnikh T.G., Georgiyevskiy V.P.

The State Pharmacopoeia of Ukraine in the system of quality control of extemporaneous preparations

Aspects of manufacture and quality control of extemporaneous preparations in European countries (members of EU) and in Ukraine were analyzed, the conception of perfecting of quality control of extemporaneous preparations in Ukraine by means of extension and perfecting of base scientific and technical documentation, which is legislative, particularly monographs of the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPU) was developed. The necessity of the development of quality control common standards for parenteral preparations (SPU monographs) and the State program for transition of the manufacturing of base nomenclature of sterile liquid preparations, particularly infusion preparations, to factory manufacturing at the condition of full satisfaction of their need by applied medicine was founded.

Терно Ірина Станиславовна. Окончила Харківський фармацевтичний інститут (1985).

К.х.н.(1992). Ст. науч. сотр. отдела ГФУ ГП НЭФЦ (1998). Руководитель направления «Общие статьи на методы анализа и реактивы» отдела ГФУ ГП НЭФЦ.

Тихонов Александр Иванович. Окончил Харьковский фармацевтический институт (1961). Академик АН технологической кибернетики Украины. Заслуженный деятель науки и техники Украины. Зав. каф. аптечной технологии лекарств НФаУ. Д.фарм.н. Профессор.

Гризодуб Александр Иванович. Окончил химический факультет Харьковского государственного университета (1971). Зав. лабораторией хроматографии ГП ГНЦЛС. Зам. директора ГП «Научно-экспертный фармакопейный центр» по научной работе (1992). Д.х.н. (1990). Профессор (1996). Дей-

ствительный член Нью-Йоркской Академии Наук (1994). Член Международной ассоциации официальных аналитических химиков (1997).

Ярных Татьяна Григорьевна. Окончила Харьковский фармацевтический институт (1985). Зав. кафедрой технологии лекарств (2004). Д.фарм.н. Профессор. Засл. деятель науки и техники Украины.

Георгиевский Виктор Петрович. Окончил фармацевтическое отделение 1-го Московского медицинского института (1959). Работает в ГП ГНЦЛС (с 1958). Д.фарм.н. (1980). Чл.-корр. НАН Украины. Директор ГП ГНЦЛС. Директор ГП НЭФЦ. Засл. деятель науки и техники Украины. Руководитель работ по созданию Государственной Фармакопеи Украины.

УДК 615.07

Гризодуб А.И., Товмасян Е.К.

Государственное предприятие «Научно-экспертный фармакопейный центр»

О проекте общей статьи Государственной Фармакопеи Украины «2.9.40. Однородность дозированных единиц»

Общая статья ГФУ «2.9.40. Однородность дозированных единиц», представляющая собой адаптированный перевод соответствующей статьи Европейской Фармакопеи, является новым этапом в развитии испытания на однородность содержания дозированных лекарственных средств. Анализ показывает, что требования ее, в целом, либеральнее требований национальной части общей статьи ГФУ 2.9.6., поэтому отечественные производители могут без каких-либо трудностей сразу перейти на требования статьи 2.9.40.

Общая статья «2.9.40. Однородность дозированных единиц» [1] вводится в Европейскую Фармакопею (ЕФ) впервые и, соответственно, планируется к введению в Дополнение 2 к Государственной Фармакопее Украины 1-го издания (ГФУ 1.2) взамен двух общих статей:

«2.9.5. Однородность массы для единицы дозированного лекарственного средства» [2] (2.9.5. Uniformity of mass of single-dose preparations [3]),

«2.9.6. Однородность содержания действующего вещества в единице дозированного лекарственного средства» [4] (2.9.6. Uniformity of content of single-dose preparations [5]).

Данные статьи пока будут действовать для уже зарегистрированных лекарственных средств, хотя, при желании, производители могут сразу перейти на требования статьи 2.9.40.

При этом из статьи ГФУ «2.9.6. Однородность содержания действующего вещества в единице дозированного лекарственного средства» исключается национальная часть, что отражает концепцию ГФУ — постепенную замену национальных требований европейскими.

В связи с введением статьи 2.9.40. в ЕФ 5.2 практически все общие статьи на дозированные лекарственные формы, для контроля качества которых требовалось испытание однородности содержания и однородности массы действующих веществ в единице дозированного лекарственного средства, пересмотрены. Изменения в них на данном этапе можно рассматривать как редакционные, т.е. наряду с испытаниями 2.9.5. [3] и 2.9.6. [5] введено испытание 2.9.40. [1] в следующей редакции:

«**Однородность дозированных единиц** ... (название лекарственной формы) в однодозовых контейнерах должны выдерживать испытание однородности дозированных единиц (2.9.40.) или, в обоснованных и разрешенных случаях, испытание однородности содержания действующего вещества и/или однородности массы в единице дозированного лекарственного средства, как указано ниже. Данное испытание не распространяется на лекарственные средства, содержащие растительные лекарственные средства и сырье».

Приведенное изменение появилось в общих статьях на капсулы, жевательные резинки медицинские, глазные (порошки для при-

готовления глазных капель и лосьонов, глазные вставки), ушные лекарственные средства, гранулы, жидкие лекарственные средства для орального применения (растворы, эмульсии и суспензии, порошки и гранулы для приготовления оральных растворов и суспензий, капель и сиропов), парентеральные лекарственные средства (суспензии, порошки для приготовления инъекций или инфузий), трансдермальные пластыри, порошки для наружного и орального применения, ректальные и вагинальные лекарственные средства (твердые формы: суппозитории и пессарии, капсулы, порошки и таблетки для приготовления растворов и суспензий), таблетки.

Общая статья 2.9.40. введена в Дополнение 5.2 ЕФ [1] и вступает в действие в странах Европейского Союза (ЕС) с 1 июля 2005 года. Решением регулирующих органов ЕС данную статью следует применять для новых лекарственных средств, которые будут представлены к регистрации к указанной дате ввода в действие статьи 2.9.40. Ссылка на старые статьи, т.е. статьи 2.9.5. [3] и 2.9.6. [5] допустима для уже лицензированных препаратов. Целью введения статьи 2.9.40. [1] является постепенный переход на ее требования с последующим исключением статей 2.9.5. [3] и 2.9.6. [5].

Следует, однако, отметить, что отечественным производителям целесообразно сразу полностью перейти на требования статьи 2.9.40. [1], поскольку требования ее, в целом, более либеральны, чем требования национальной части статьи 2.9.6. ГФУ [4]. Это связано с историей возникновения и развития данного испытания.

1. Причины введения испытания на однородность содержания

Испытания 2.9.6. [4-5] и 2.9.40. [1] обеспечивают контроль однородного распределения действующего вещества по единицам дозированного лекарственного средства (ЛС).

Ранее считалось, что контроль однородности содержания вполне обеспечивается контролем однородности массы дозированных единиц (прежде всего таблеток), который был введен во все ведущие Фармакопеи.

Однако, нашумевшие исследования Фузари (1973 г.) [6] о межтаблеточной миграции и вариации содержания нитроглицерина в сублингвальных таблетках (доза 0.5 мг/таб.) изменили эту точку зрения. Им было показано, что уже через месяц относительное стандартное отклонение содержания нитроглицерина в разных таблетках может достигать 20 % и

более, хотя среднее содержание по 20 таблеткам остается в пределах нормы. Основной причиной столь большой неоднородности содержания в данном случае была неоднородность распределения нитроглицерина в точной массе, а не неоднородное распределение отдельных таблеток по массе.

Проведенные соответствующие исследования для отечественных тритурационных сублингвальных таблеток [7] показали, что данный процесс для них осложняется еще и значительными (величины *RSD* до 8.7 %) колебаниями в массе самих таблеток. Все это не позволяет гарантировать больному терапевтическую дозу (содержание нитроглицерина в таблетках может отличаться в несколько раз, в то время как среднее содержание остается в норме [6-7]) и может привести (учитывая, что таблетки нитроглицерина применяются для купирования острых сердечных приступов) к печальным последствиям.

Стало очевидно, что контроль однородности массы дозированных единиц не позволяет для малых дозировок контролировать однородность содержания — необходимо прямое определение содержания в индивидуальных дозированных единицах.

Первой ввела в Фармакопею требования по однородности содержания Фармакопея США (1975 г.). Вскоре после этого данное испытание было введено во все ведущие Фармакопеи (в том числе и в Государственную Фармакопею СССР XI издания) для таблеток и других дозированных ЛС. В настоящее время испытание однородности содержания является одним из важнейших показателей качества дозированных ЛС.

Контроль однородности содержания решался по-разному в Фармакопее США (USP) и Европейской Фармакопее, которая является выразителем подхода Британской Фармакопеи (BP).

2. Поход Фармакопеи США

Уже в 1975 году USP XIX [12] ввела общую статью «Content uniformity», которая контролировала однородность содержания в дозированных единицах. Испытание было двухуровневым — проводился анализ 10 дозированных единиц (таблеток) и, если критерий не выполняется, еще 20 единиц. В качестве критерия однородности использовалась так называемая «регламентация по пределам»: ни одна единица не должна выходить за пределы 75-125 % от номинального содержания (указанного в разделе «Состав»), и определенное количество

единиц (в зависимости от лекарственной формы) должно находиться в пределах 85-115 % от номинального значения.

При этом сохранялась общая статья, посвященная однородности массы, критерии которой отличались от критериев статьи «Content uniformity».

Статья <681> «Content uniformity» сохранилась и в USP XX [13], однако в USP XXI [14] концепция контроля однородности содержания изменилась. Учитывая, что однородность массы также является одной из характеристик однородности содержания, общие статьи, посвященные контролю однородности массы и однородности содержания, объединили в одну общую статью <905> USP XXI «Uniformity of dosage units» («Однородность дозированных единиц») [14], которая с небольшими изменениями действует до сих пор. При этом произошли изменения в критериальной части статьи — к регламентации по пределам добавилась еще и регламентация по относительному стандартному отклонению (*RSD*), а критерии однородности содержания стали одинаковыми, независимо от дозировки.

2.1. Основные принципы общей статьи <905> USP

1. Требования однородности содержания статьи <905> должны выдерживать абсолютно все дозированные ЛС, на что прямо указано в статье.

2. Для контроля однородности содержания могут применяться два подхода, условия применимости которых непосредственно указаны в общей статье <905>.

2.1. Расчетно-весовой метод (РВМ) — если доза действующего вещества составляет 50 мг (или 50 % по массе) и более. При этом проводится определение однородности массы с пересчетом массы каждой единицы на содержание активного компонента (с использованием результатов, полученных в разделе «Количественное определение»).

2.2. Метод прямого количественного определения (МПО) содержания активного компонента в дозированной единице — если доза действующего вещества составляет менее 50 мг (или 50 % по массе), а также для некоторых лекарственных форм.

2.3. Поскольку для обоих подходов происходит расчет содержания активного компонента в дозированной единице, то критерии однородности содержания для обоих подходов одинаковы, что формируют единые требования к контролю однородности содержания, независимо от дозировки.

3. Исследование однородности содержания проводится в два этапа:

1 этап — исследуются 10 единиц, которые должны удовлетворять критериям.

2 этап — если не выполняются критерии для 1 этапа, то, при определенных условиях, дополнительно исследуется еще 20 единиц; проверяют выполнение критериев для всех 30 исследованных единиц.

4. Критерии однородности:

4.1. Регламентация по пределам.

4.1.1. Содержание действующего компонента на каждом этапе ни в одной из исследованных единиц (10 или 30) не должно выходить за пределы 75-125 % от номинального содержания (указанного в разделе «Состав»).

4.1.2. Определенное количество (в зависимости от лекарственной формы) исследованных единиц на каждом этапе должны иметь содержание действующего компонента в пределах 85-115 % от номинального содержания.

4.2. Регламентация по *RSD*.

4.2.1. Относительное стандартное отклонение (*RSD*) содержания действующего компонента на 1 этапе (10 исследованных единиц) не должно превышать 6.0 %. Для 2 этапа (30 исследованных единиц) *RSD* не должно превышать 7.8 %.

5. В случае несимметричных допусков содержания (например, для некоторых антибиотиков, где сознательно прибавляется избыток действующего вещества), в качестве опорных значений используется не 100 %, а полу-сумма верхнего и нижнего пределов с соответствующей корректировкой критериев.

2.2. Недостатки подхода USP

1. Статистические аспекты критериев однородности достаточно подробно рассмотрены нами ранее [8]. Недостатком их является то, что допуски по пределам (4.1.2.) противоречат допускам по *RSD* (4.2.1.) [8].

2. Кроме того, допуски по пределам (4.1.2.) различны для различных лекарственных форм (например, для прессованных таблеток и капсул), в то время как допуски по *RSD* для них одинаковы, что также является противоречием.

3. Недостатком является и само различие допусков по пределам (4.1.2.) для различных лекарственных форм — получается, что критерии связаны не с физиологией человека, а только с возможностями промышленности.

4. Использование в случае несимметричных допусков содержания в качестве опорного значения полусуммы верхнего и нижнего

пределов является не совсем корректным для препаратов, для которых сознательно прибавляется избыток действующего вещества. Например, если прибавляется 5 % избыток и допуски содержания составляют 95-110 %, то их полусумма составляет 102.5 %. В то же время в качестве опорного значения правильнее (особенно при выпуске) брать величину 105 %. В противном случае происходит ужесточение требований к данному ЛС.

3. Подход Европейской Фармакопеи

Подход Европейской Фармакопеи представляет собой подход Британской Фармакопеи.

Впервые контроль однородности содержания в ВР появился в 1980 году в частных статьях. В ВР 88 данный контроль был введен в общие статьи на соответствующие лекарственные формы. Затем контроль однородности содержания был введен в общие статьи на соответствующие лекарственные формы ЕФ (2-е изд.), на которую с 1993 года ссылается ВР. В 1997 году ЕФ (3-е издание) ввела общую статью «2.9.6. Uniformity of content of single-dose preparations», которая, с небольшими изменениями, действует до сих пор [5].

3.1. Основные принципы общей статьи 2.9.6. ЕФ

1. Общая статья регламентирует только процедуру проведения испытания на однородность содержания. В ней не указывается, на какие ЛС (и формы) распространяются ее требования. Исключения составляют поливитаминные лекарственные средства и препараты, содержащие микроэлементы, для которых исследование однородности содержания не проводится. Этим 2.9.6. ЕФ [5] отличается от общей статьи <905> USP, где четко указано, что ее требования распространяются на все дозированные ЛС.

2. Для контроля однородности содержания применяется только один подход — метод прямого количественного определения (МПО).

2.1. Требования общей статьи 2.9.6. [5] распространяются только на те дозированные ЛС, у которых доза действующего вещества составляет менее 2 мг (или 2 % по массе). Данное требование не указано в самой статье (как в общей статье <905> USP), а содержится в общих статьях на готовые лекарственные формы. Это затрудняет понимание статьи.

2.2. Для всех остальных ЛС (с дозировкой 2 мг (2 % по массе) и более) однородность содержания контролируется только общей ста-

теей «2.9.5. Однородность массы» [3] (хотя об этом в 2.9.6. не указано).

2.3. Для дозировок менее 2 мг (2 %) применяется испытание на однородность содержания 2.9.6. [5], а для дозировок 2 мг (2 %) и более — испытание на однородность массы 2.9.5. [3]. Критерии приемлемости для данных испытаний разные.

3. Исследование однородности содержания проводят в 2 этапа — точно так же, как и в USP.

4. Критерии однородности.

4.1. Регламентация по пределам.

4.1.1. Содержание действующего компонента на каждом этапе ни в одной из исследованных единиц (10 или 30) не должно выходить за пределы 75-125 % от среднего содержания (указанного в разделе «Состав»).

4.1.2. Определенное количество (в зависимости от лекарственной формы) исследованных единиц на каждом этапе должны иметь содержание действующего компонента в пределах 85-115 % от среднего содержания.

4.2. Регламентация по RSD — отсутствует.

5. Особый случай несимметричных пределов — отсутствует.

3.2. Недостатки подхода общей статьи 2.9.6. ЕФ

1. В отличие от USP, нет единого подхода к контролю однородности содержания — критерии приемлемости разные для ЛС с дозировкой менее 2 мг (2 %) (используется статья 2.9.6. [5], регламентирующая однородность содержания) и для ЛС с дозировкой 2 мг (2 %) и более (используется статья 2.9.5. [3], регламентирующая однородность массы).

2. Для ЛС с дозировкой 2 мг (2 % по массе) и более предполагается, что неоднородность распределения в них действующего вещества по таблеточной (капсульной, суппозиторной и др.) массе является незначимой по сравнению с вариацией массы дозированных единиц. Поэтому считается, что однородность содержания для таких ЛС вполне контролируется однородностью массы (2.9.5. [3]). Это достаточно спорное предположение основывается на том, что все лекарственные средства должны изготавливаться в условиях GMP, в которых требуется обязательная валидация технологического процесса (в том числе, и однородности содержания). Это, однако, никак не учитывает возможного изменения однородности содержания в процессе хранения (как, например, в случае таблеток нитроглицерина). Кро-

ме того, такой подход, фактически, не дает возможности забраковать фальсифицированную или некачественную (по однородности содержания) продукцию с дозировкой 2 мг (2 %) и выше — поскольку данный тест для них не требуется.

3. Используется регламентация только по пределам — фактически так же как в USP XIX [12]. В то же время статистически более корректной является регламентация *RSD*, которая гораздо более устойчива к случайным выбросам.

4. Пределы 85-115 % и 75-125 % считаются в процентах от *среднего* (\bar{X}), а не от номинального содержания. Однако величина \bar{X} может находиться достаточно далеко (обычно в меньшую сторону) от номинального содержания (100 %). В условиях отсутствия *GMP* (а также для фальсифицированных и бракованных препаратов) это провоцирует производителей на «экономия» действующих веществ. Кроме того, это не ограничивает и создание неустойчивых лекарственных средств: даже если среднее содержание упадет до нижнего предела, препарат все равно может соответствовать требованиям по однородности содержания. При этом доза в индивидуальной единице лекарственного средства может далеко выходить за пределы 75-125 % от номинального значения, которые являются критическими при проверке однородности содержания. Особенно наглядно это видно на примере таблеток нитроглицерина 0.5 мг, для которых допуски количественного содержания, в соответствии с ВР, составляют 85-115 %. Если количественное содержание находится на нижнем пределе (85 %), то разрешенные предельные допуски (75-125 % от 85 %) для однородности содержания будут 63.8-106.3 %. Как видно, нижний предел (63.8 %) находится достаточно от далеко от предельного значения 75 %, т.е. теряется смысл самого теста.

5. Недостатком, также как и для USP, является и различие допусков по пределам (4.1.2.) для различных лекарственных форм — получается, что критерии связаны не с физиологией человека, а только с возможностями промышленности.

6. Статья 2.9.6. ЕФ [5] не применима к ЛС, в которых сознательно прибавляется избыток действующего вещества (например, для антибиотиков).

4. Подход ГФУ

Первая часть общей статьи ГФУ 2.9.6. [4], введенной в 2001 году и пересмотренной в

2004 году (Дополнение 1), представляет собой адаптированный перевод соответствующей общей статьи 2.9.6. ЕФ [5]. Поскольку статья 2.9.6. ЕФ [5] предназначена для предприятий, работающих в условиях *GMP*, введение ее для отечественных предприятий, большинство из которых пока еще не работают в условиях *GMP*, означало бы снижение требований к качеству препаратов. В этой связи статья была дополнена большой национальной частью, в которой использованы подход и более жесткие требования Фармакопеи США [9]. Данные требования более устойчивы к выявлению бракованной и фальсифицированной продукции. Дальнейшее развитие требований ЕФ показало правильность такого подхода в ГФУ.

Главным отличием требований национальной части общей статьи 2.9.6. ГФУ [4] от общей статьи <905> USP является то, что она не охватывает все ЛС, разрешая применять для некоторых из них только требования однородности массы (например, для таблеток, не покрытых оболочкой, с дозировкой 50 мг и выше).

5. Подход статьи 2.9.40.

Как видно из сравнения изложенных выше подходов USP и ЕФ, между ними имеются существенные различия. В целом, подход USP более отвечает защите интересов потребителей, а подход ЕФ — защите интересов производителей.

Для сглаживания этих различий в течение нескольких лет в рамках работ по гармонизации требований ЕФ, Фармакопей США и Японии велась работа по созданию единой концепции контроля качества лекарственных средств по данному показателю. В итоге, победила концепция USP с определенным компромиссом — пороговое значение дозировки было уменьшено с 50 мг/50 % (подход USP) до 25 мг/25 %. Разработанная гармонизированная общая статья 2.9.40. [1] введена в ЕФ 5.2 и вступает в действие в странах ЕС с 1 июля 2005 года.

Таким образом, можно отметить, что в национальную часть статьи 2.9.6. ГФУ [4] были стратегически правильно введены более жесткие требования Фармакопеи США [9]. Это позволяет отечественным предприятиям без каких-либо затруднений сразу перейти на требования общей статьи 2.9.40. ЕФ [1].

5.1. Основные принципы гармонизированной общей статьи 2.9.40. ЕФ

1. Однородность дозирования и отклонение от средней массы (в редакции ЕФ и ГФУ

«однородность массы») представляют собой частные случаи одного и того же теста «Однородность дозированных единиц». Как и в национальной части действующей статьи 2.9.6. ГФУ [4], в проекте общей статьи 2.9.40. [1] предлагается определять однородность содержания одним из двух методов: расчетно-весовым (РВМ) и методом прямого определения (МПО). Пригодность того или иного метода четко оговаривается в статье и зависит как от формы дозированного лекарственного средства, так и от содержания в ней действующего вещества (Табл. 2.9.40-1). Как правило, РВМ определяют однородность содержания растворов в однократном контейнере, мягких капсул, содержащих растворы, лиофилизированных препаратов (одно- и многокомпонентных), для которых неоднородность дозы практически полностью определяется колебаниями в массе дозированного лекарственного средства. МПО применим во всех случаях. Он более точен, однако гораздо более трудоемкий.

2. По сравнению с ЕФ увеличен пороговый предел содержания действующего вещества, диктующий непрямое проведение МПО — с 2 мг/2 % до 25 мг/25 %, тем самым ужесточая требования. В то же время, эти требования все равно остаются менее жесткими по сравнению с Фармакопеей США и национальной частью общей статьи 2.9.6. ГФУ [4], где пороговое значение МПО равно 50 мг/50 %. Как правило, все ЛС с содержанием действующего вещества менее 25 мг/25 % должны выдерживать испытание на однородность содержания действующего вещества с помощью МПО. Это таблетки, не покрытые оболочкой и покрытые оболочкой (независимо от содержания действующего вещества), капсулы, многокомпонентные твердые лекарственные формы.

3. Существенно изменены критерии приемлемости, что заслуживает отдельного рассмотрения.

5.2. Критерии приемлемости общей статьи 2.9.40.

Критериальная часть общей статьи 2.9.40. [1] существенно отличается от европейской части общей статьи 2.9.6. ГФУ [4-5], но во многом аналогична национальной части этой статьи. В целом, статья 2.9.40. [1] устанавливает требования более жесткие, чем европейская, но менее жесткие, чем национальная часть статьи 2.9.6. ГФУ [4].

Основные особенности критериальной части общей статьи 2.9.40. [1].

1. Требования однородности дозированных единиц (ОДЕ) применяется для *всех дозированных лекарственных средств, независимо от дозировки*. Для контроля однородности содержания, в зависимости от дозировки (используется пороговый предел 25 мг/25 %) и вида лекарственной формы, применяется метод прямого определения (МПО) и расчетно-весовой метод (РВМ) (Табл. 2.9.40.-1).

Данный подход заимствован из Фармакопеи США и не является неожиданным для отечественных производителей, поскольку применяется с 2001 года в национальной части общей статьи 2.9.6. ГФУ. Поскольку пороговый предел в национальной части статьи 2.9.6. ГФУ равен 50 мг/50 %, то требования статьи 2.9.40. являются менее жесткими, чем национальная часть статьи 2.9.6. ГФУ. С другой стороны, пороговый предел европейской части общей статьи 2.9.6. ГФУ составляет 2 мг/2 %, т.е. гораздо ниже требований статьи 2.9.40. (25 мг/25 %).

2. Статья 2.9.40. [1] устанавливает *одинаковые критерии для всех лекарственных форм*.

Этим она отличается как от европейской, так и от национальной части статьи 2.9.6. ГФУ [4] (и, соответственно, USP), где критерии для капсул, порошков не для парентерального применения, гранул, суппозиторияев, пессариев, формованных таблеток существенно более либеральны, чем, например, для таблеток.

3. В статье 2.9.40. [1] для характеристики однородности содержания вводятся *приемочное число AV, максимально допустимый предел отклонений L2 и опорное значение M*.

3.1. *Максимально допустимый предел отклонений L2* равен 25.0 %, если нет других указаний в частных статьях. Он требует, чтобы все исследованные единицы имели содержание анализируемого компонента в пределах $\pm 25\%$ от опорного значения *M*. Как видно, требования *L2* совпадают с требованиями статьи 2.9.6. ГФУ [4], с тем изменением, что в ГФУ опорное значение равно среднему содержанию (европейская часть) или 100 % (национальная часть) номинального содержания (т.е. значения, указанного в разделе «Состав»), а в статье 2.9.40. [1] опорное значение *M* может быть и не равным среднему содержанию или 100 %.

3.2. Основным критерием проверки приемлемости однородности содержания в статье 2.9.40. [1] является *приемочное число AV*, которое не должно превышать максимально допустимое значение *L1*. Приемочное число вычисляют по формуле:

$$AV = |M - \bar{X}| + ks \leq L1 = 15.0 \quad (1)$$

Оно является, фактически, доверительным интервалом, учитывающим сдвиг распределения ($|M - \bar{X}|$) относительно опорного значения M . Действительно, значения коэффициента k равны, соответственно, 2.4 (1 этап: $n = 10$ единиц) и 2.0 (2 этап: $n = 30$ единиц), что близко к значениям соответствующих коэффициентов Стьюдента для доверительной двусторонней вероятности 95 %: $t(95\%, 9) = 2.262 \approx 2.3$ и $t(95\%, 29) = 2.045 \approx 2.0$ [10]. Учитывая, что все концентрации рассчитываются в процентах к номинальному значению (т.е. значению, указанному в разделе «Состав»), величина s является, фактически, относительным стандартным отклонением (по отношению не к среднему, а к номинальному значению).

Концепция доверительного интервала в статье 2.9.40. ЕФ [1] заменила использование критерия соответствия по пределам в европейской части статьи 2.9.6. ГФУ (например, в случае таблеток не менее 29 единиц из 30 должны были быть в пределах 85-115 % от номинального значения и только одна таблетка может выходить за эти пределы, но не должна выходить за пределы 75-125 %) и соответствия по пределам и по относительному стандартному отклонению (RSD) в национальной части статьи 2.9.6. ГФУ [4]. Как показано [8], критерии соответствия по пределам и по RSD противоречат друг другу. Концепция доверительного интервала статьи 2.9.40. [1] является статистически более корректной, непротиворечивой и устойчивой к случайным выбросам.

3.3. Характерной особенностью статьи 2.9.40. [1] является введение понятия опорного значения M .

Введение его связано с несколькими факторами, главным из которых является закладываемый в некоторых случаях по технологии избыток действующего компонента. Это связано как с необходимостью обеспечить дозу не менее определенного значения (характерно для антибиотиков), так и с возможными технологическими потерями или разложением препарата.

В европейской части статьи 2.9.6. ГФУ [4] пределы 85-115 % и 75-125 % считаются в процентах от среднего содержания (\bar{X}). Недостатки такого подхода рассмотрены выше (п. 3.2.).

Поэтому в национальной части статьи 2.9.6. ГФУ [4] использован подход Фармакопеи США, в котором допустимые пределы содержания (85-115 % и 75-125 %) рассчитываются от номинального содержания. В случае несимметричных пределов содержания использует-

ся подход, учитывающий эту несимметричность. Дальнейшим развитием подхода Фармакопеи США и является подход общей статьи 2.9.40. ЕФ [1] с использованием опорного значения M .

При расчете величины M рассматриваются два случая:

1) избыток действующего вещества по технологии отсутствует или не превышает 1.5 %, т.е. целевое значение (T) содержания не превышает 101.5 % ($T \leq 101.5\%$);

2) избыток действующего вещества по технологии превышает 1.5 %, т.е. целевое значение содержания превышает 101.5 % ($T > 101.5\%$).

Таким образом, избыток (а также, как будет видно ниже, и недостаток) действующего вещества до 1.5 % считается незначимым. Нетрудно видеть, что данный избыток (или недостаток) составляет 10 % от пределов $\pm 15\%$ (85-115 %), т.е. соответствует предельно допустимой величине систематической погрешности при данных пределах [11]. Поэтому в том случае, когда фактическое значение среднего содержания \bar{X} находится в пределах 98.5-101.5 %, нельзя говорить о существенном отклонении от номинального значения, и в качестве опорного значения M в обоих случаях ($T \leq 101.5\%$ и $T > 101.5\%$) используется само значение \bar{X} , т.е. $M = \bar{X}$. В этом случае распределение считается несмещенным, и приемочное число AV равно просто доверительному интервалу $k \cdot s$, т.е. $AV = k \cdot s$.

Если фактическое значение среднего содержания \bar{X} меньше 98.5 % (т.е. снижение содержания от номинального значения 100 % превышает предел незначимости 1.5 %), то распределение считается смещенным в обоих случаях ($T \leq 101.5\%$ и $T > 101.5\%$). В качестве опорного значения берется минимально возможное (при незначимом отклонении 1.5 %) значение 98.5 %, т.е. $M = 98.5\%$. Величина смещения $(M - \bar{X}) = (98.5 - \bar{X})$ вводится в расчет приемочного числа AV по соотношению (1). Это автоматически ужесточает требования к максимально возможной величине s .

Если фактическое значение среднего содержания \bar{X} больше 101.5 % (т.е. превышение содержания по сравнению с номинальным значением 100 % превышает предел незначимости 1.5 %), возможны два случая:

1) прибавляемый избыток анализируемого компонента не превышает 1.5 % (т.е. целевое значение содержания $T \leq 101.5\%$);

2) прибавляемый избыток анализируемого компонента превышает 1.5 % (т.е. целевое значение содержания $T > 101.5\%$).

В первом случае распределение считается смещенным по сравнению с максимально возможным (при незначимом отклонении 1.5 %) значением 101.5 %, т.е. $M = 101.5\%$. Величина смещения $(M - \bar{X}) = (101.5 - \bar{X})$ вводится в расчет приемочного числа AV по соотношению (1). Это автоматически ужесточает требования к максимально возможной величине s .

Во втором случае в качестве опорного значения принимается целевое содержание T (т.е. $M = T$), по отношению к которому и считается величина смещения $|M - \bar{X}|$, которая вводится в расчет приемочного числа AV . При этом также ужесточаются требования к максимально возможной величине s .

6. Примеры применения статьи 2.9.40.

Рассмотрим конкретные примеры применения статьи 2.9.40. и сравним полученные результаты с требованиями национальной части статьи 2.9.6. [4] (которые значительно строже, чем требования европейской части).

1. Случай 1 ($T < 101.5\%$)

1.1. $98.5\% \leq \bar{X} \leq 101.5\%$.

Тогда $M = 100\%$, $AV = ks$.

$s = 15/2.4 = 6.25\%$ к номинальному значению ($n = 10$). Ранее было 6.0 %.

$s = 15/2.0 = 7.50\%$ к номинальному значению ($n = 30$). Ранее было 7.8 %.

Ни одно значение X для 10 (или 30) единиц не должно выходить за пределы 75-125 %. Ранее еще регламентировалось, что только одна единица может быть в интервалах 75-85 % и 115-125 %.

1.2. $\bar{X} \leq 98.5\%$. Пусть $\bar{X} = 95.0\%$.

Тогда $M = 98.5\%$, $AV = (98.5 - 95.0) + ks = 3.5 + ks$.

$s = (15-3.5)/2.4 = 4.79\%$ к номинальному значению ($n=10$). Ранее было 6.0 %.

$s = (15-3.5)/2.0 = 5.75\%$ к номинальному значению ($n = 30$). Ранее было 7.8 %.

Ни одно значение X для 10 (или 30) единиц не должно выходить за пределы 73.9-123.1 %. Ранее были пределы 75-125 % и, кроме того, регламентировалось, что только одна единица может быть в интервалах 75-85 % и 115-125 %.

1.3. $\bar{X} \geq 101.5\%$. Пусть $\bar{X} = 105.0\%$.

Тогда $M = 101.5\%$, $AV = (105.0 - 101.5) + ks = 3.5 + ks$.

$s = (15-3.5)/2.4 = 4.79\%$ к номинальному значению ($n=10$). Ранее было 6.0 %.

$s = (15-3.5)/2.0 = 5.75\%$ к номинальному значению ($n = 30$). Ранее было 7.8 %.

Ни одно значение X для 10 (или 30) единиц не должно выходить за пределы 76.1-126.9 %. Ранее были пределы 75-125 % и, кроме того, регламентировалось, что только одна единица может быть в интервалах 75-85 % и 115-125 %.

2. Случай 2 ($T > 101.5\%$)

2.1. $98.5\% \leq \bar{X} \leq 101.5\%$. Пусть $\bar{X} = 99.0\%$.

Тогда $M = 99.0\%$, $AV = ks$.

$s = 15/2.4 = 6.25\%$ к номинальному значению ($n = 10$). Ранее было 6.0 %.

$s = 15/2.0 = 7.50\%$ к номинальному значению ($n = 30$). Ранее было 7.8 %.

Ни одно значение X для 10 (или 30) единиц не должно выходить за пределы 74.3-123.8 %. Ранее были пределы 75-125 % и, кроме того, регламентировалось, что только одна единица может быть в интервалах 75-85 % и 115-125 %.

2.2. $\bar{X} \leq 98.5\%$. Пусть $\bar{X} = 95.0\%$.

Тогда $M = 98.5\%$, $AV = (98.5 - 95.0) + ks = 3.5 + ks$.

$s = (15-3.5)/2.4 = 4.79\%$ к номинальному значению ($n=10$). Ранее было 6.0 %.

$s = (15-3.5)/2.0 = 5.75\%$ к номинальному значению ($n = 30$). Ранее было 7.8 %.

Ни одно значение X для 10 (или 30) единиц не должно выходить за пределы 73.9-123.1 %. Ранее были пределы 75-125 % и, кроме того, регламентировалось, что только одна единица может быть в интервалах 75-85 % и 115-125 %.

Совпадает со случаем 1.1.

2.3. $\bar{X} \geq 101.5\%$. Пусть $T = 105.0\%$. $\bar{X} = 103.0\%$.

Тогда $M = T = 103.0\%$, $AV = (105.0 - 103.0) + ks = 2.0 + ks$.

$s = (15-2.0)/2.4 = 5.42\%$ к номинальному значению ($n=10$). Ранее было 6.0 %.

$s = (15-2.0)/2.0 = 6.50\%$ к номинальному значению ($n = 30$). Ранее было 7.8 %.

Ни одно значение X для 10 (или 30) единиц не должно выходить за пределы 77.3-128.8 %. Ранее были пределы 75-125 % и, кроме того, регламентировалось, что только одна единица может быть в интервалах 75-85 % и 115-125 %.

Выводы

Общая статья ГФУ «2.9.40. Однородность дозированных единиц», представляющая собой адаптированный перевод соответствующей статьи Европейской Фармакопеи, является новым этапом в развитии испытания на однородность содержания дозированных лекарственных средств. Анализ показывает, что требования ее, в целом, либеральнее требований национальной части общей статьи ГФУ

2.9.6., поэтому отечественные производители могут без каких-либо трудностей сразу перейти на требования статьи 2.9.40.

Приглашаем всех заинтересованных лиц принять участие в обсуждении представленного проекта статьи.

Обращаем внимание читателей, что замечания и предложения по статьям на фармако-технологические испытания можно направлять в адрес ГП «Научно-экспертный фармакопейный центр» (отдел ГФУ) или журнала «Фармаком».

ЛИТЕРАТУРА

1. 2.9.40. Uniformity of dosage units // European Pharmacopoeia 5.2. — Electronic version. — P. 3117-3120.
2. 2.9.5. Однорідність маси для одиниці дозованого лікарського засобу // Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр» — 1-е вид. — Харків: ПІРЕГ, 2001. — С. 157-158. — Доповнення 1. — Харків: ПІРЕГ, 2004. — С. 70-71.
3. 2.9.5. Uniformity of mass of single-dose preparations // European Pharmacopoeia. - 5th ed. - Electronic version. — P. 233.
4. 2.9.6. Однорідність вмісту діючої речовини для одиниці дозованого лікарського засобу // Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр» — 1-е вид. — Харків: ПІРЕГ, 2001. — С. 158-160. — Доповнення 1. — Харків: ПІРЕГ, 2004. — С. 71-73.
5. 2.9.6. Uniformity of content of single-dose preparations // European Pharmacopoeia. - 5th ed. - Electronic version. — P. 234.
6. Fusari S. Nitroglycerin sublingual tablets. 1. Stability of conventional tablets // J. of Pharm. Sci. — 1973. - V. 62, No. 1. - P. 122-129.
7. Гризодуб А.И., Казаринов Н.А. Вопросы контроля качества таблеток нитроглицерина // Хим.-фармац. журн. — 1979. - Т. 13, № 9. - С. 105-109.
8. Гризодуб А.И., Леонтьев Д.А., Левин М.Г., Асмолова Н.М., Вырова Е.В. Выполнение тестов «Однородность содержания» и «Растворение» хроматографическими методами при серийном контроле качества лекарственных средств. 1. Общая схема эксперимента // Журн. органічної та фармацевтичної хімії. — 2004. — Том 2. — Вип. 1(5). — С. 24-34.
9. Гризодуб А.И. О проекте общей фармакопейной статьи «Однородность дозирования лекарственных средств» // Фармаком. - 1996. - № 1/2. - С. 2-5.
10. Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту // Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: ПІРЕГ, 2001. - Доповнення 1. — 2004. — С. 187-214.
11. Гризодуб А.И., Леонтьев Д.А., Денисенко Н.Н., Подпругников Ю.В.. Стандартизованная процедура валидации методик количественного анализа лекарственных средств методом стандарта // Фармаком. — 2004. - № 3. — С. 3-17.
12. The United State Pharmacopeia. — XIX ed. — Rockville: The United State Pharmacopeial Convention, Inc., 1974. — 824 p.
13. The United State Pharmacopeia. — XX ed. — Rockville: The United State Pharmacopeial Convention, Inc., 1979. — 1453 p.
14. United State Pharmacopeia. — XXI ed. — Rockville: The United State Pharmacopeial Convention, Inc., 1984. — 1683 p.

Резюме

Гризодуб О.И., Товмасын Е.К.

Про проект загальної статті Державної Фармакопеї України «2.9.40. Однорідність дозованих одиниць»

Загальна стаття ДФУ «2.9.40. Однорідність дозованих одиниць», що є адаптованим перекладом відповідної статті Європейської Фармакопеї, — новий етап у розвитку випробування на однорідність вмісту дозованих лікарських засобів. Аналіз показує, що її вимоги, в цілому, ліберальніше за вимоги національної частини загальної статті ДФУ 2.9.6., тому вітчизняні виробники можуть без будь-яких труднощів відразу перейти на вимоги статті 2.9.40.

Summary

Gryzodub A.I., Tovmasyan E.K.

On the draft of general chapter of the State Pharmacopoeia of Ukraine «2.9.40. Uniformity of dosage units»

General chapter «2.9.40. Uniformity of dosage units» of the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPU), which was adapted translation of appropriate general chapter of the European Pharmacopoeia, is new stage of the development of single-dose preparations content uniformity test. The analysis shows that its requirements, in general, are more mild than requirements of national part of SPU general chapter 2.9.6., that is why domestic producers can proceed to the requirements of general chapter 2.9.40. at once without any difficulties.

Гризодуб Александр Иванович. Окончил химический факультет Харьковского государственного университета (1971). Зав. лабораторией хроматографии ГП ГНЦЛС. Зам. директора ГП «Научно-экспертный фармакопейный центр» по научной работе (1992). Д.х.н. (1990). Профессор (1996). Действительный член Нью-Йоркской Академии Наук (1994). Член Международной ассоциации официальных аналитических химиков (1997).

Товмасын Ерануи Карапетовна. Окончила Ереванский государственный университет (1984). К.б.н. Ст. науч. сотр. отдела ГФУ ГП НЭФЦ. Руководитель направления «Общие статьи на дозированные лекарственные средства и фармако-технологические испытания» отдела ГФУ ГП НЭФЦ.

ПРОЕКТ**2.9.40. ОДНОРІДНІСТЬ ДОЗОВАНИХ ОДИНИЦЬ**

Для забезпечення однорідності дозованих одиниць (ОДО) вміст діючої речовини в кожній дозованій одиниці в серії має знаходитися у вузьких межах від номінального вмісту (тобто зазначеного в розділі «Склад»). Дозованими одиницями називають дозовані форми, що містять одиницю дози або частину дози діючої речовини в кожній одиниці дозованого лікарського засобу. Характеристика ОДО не призначена для застосування до суспензій, емульсій або гелів в однодозових контейнерах для зовнішнього застосування.

Термін «Однорідність дозованих одиниць» визначається як ступінь однорідності розподілу діючої речовини серед дозованих одиниць. Отже, якщо немає інших зазначень у Фармакопеї, вимоги даної статті поширюються на кожну діючу речовину, що входить до складу дозованих одиниць лікарського засобу, що містить одну або більше діючих речовин.

Для визначення ОДО можна використовувати один із двох методів: метод прямого визначення однорідності вмісту та розрахунково-ваговий метод (див. Табл. 2.9.40.-1).

Метод прямого визначення заснований на кількісному визначенні вмісту діючої речовини в кожній із декількох одиниць дозованого лікарського засобу з метою встановлення, чи

знаходяться вони усередині встановлених меж. Метод прямого визначення застосовний у всіх випадках.

Розрахунково-ваговий метод застосовний для таких дозованих лікарських форм:

- 1) розчинів в однодозових контейнерах і м'яких капсулах;
- 2) твердих лікарських форм (зокрема порошків, гранул і стерильних розсіпів) в однодозових контейнерах, що не містять інших діючих і допоміжних речовин;
- 3) твердих лікарських форм (зокрема стерильних розсіпів) в однодозових контейнерах, що містять або не містять інших діючих і допоміжних речовин, приготованих зі справжніх розчинів і ліофілізованих у кінцевому контейнері, маркованих із зазначенням методу приготування;
- 4) твердих капсул, таблеток, не вкритих оболонкою або вкритих плівковою оболонкою, які містять 25 мг або більше діючої речовини, що становить 25 % або більше маси дозованої одиниці або вмісту твердої капсули - окрім тих випадків, коли однорідність вмісту інших присутніх діючих речовин, що знаходяться в менших пропорціях, контролюється методом прямого визначення.

Метод прямого визначення ОДО є обов'язковим для всіх дозованих форм, що не відповідають наведеним вище умовам застосування розрахунково-вагового методу. Крім того, для

Таблиця 2.9.40.-1

Застосування методу прямого визначення (МПВ) і розрахунково-вагового методу (РВМ) випробування ОДО для дозованих лікарських форм

Дозована лікарська форма	Вид	Підвид	Доза та співвідношення діючої речовини	
			>25 мг або >25 %	<25 мг або <25 %
Таблетки	не вкриті оболонкою		РВМ	МПВ
	вкриті оболонкою	вкриті плівковою оболонкою	РВМ	МПВ
		інші	МПВ	МПВ
Капсули	тверді		РВМ	МПВ
	м'які	суспензії, емульсії, гелі	МПВ	МПВ
		розчини	РВМ	РВМ
Тверді лікарські форми в однодозових контейнерах	однокомпонентні		РВМ	РВМ
	багатокомпонентні	розчини, ліофілізовані в кінцевому контейнері	РВМ	РВМ
		інші	МПВ	МПВ
Розчини в однодозових контейнерах			РВМ	РВМ
Інші			МПВ	МПВ

препаратів, які не задовольняють вимог порогової межі 25 мг/25 %, випробування на ОДО за допомогою розрахунково-вагового методу замість методу прямого визначення може бути, із дозволу уповноваженого органу, застосовано також у тому разі, коли відносне стандартне відхилення (*RSD*) концентрацій діючої речовини в кінцевих дозованих одиницях не перевищує 2 %, що підтверджується результатами валідації процесу виробництва та фармацевтичної розробки лікарського засобу. *RSD* концентрацій є *RSD* концентрацій (м/м або м/об) діючої речовини в дозованих одиницях, де концентрація діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу дорівнює результату кількісного визначення діючої речовини в одиниці дозованого засобу, що ділиться на масу індивідуальної дозованої одиниці. Див. формулу *RSD* у Табл. 2.9.40.-2.

МЕТОД ПРЯМОГО ВИЗНАЧЕННЯ

Відбирають не менше 30 одиниць лікарського засобу і проводять визначення, як зазначено для даної дозованої форми. Там, де використовують різні методики для кількісного визначення лікарського засобу і випробування однорідності вмісту, для результатів останнього тесту може знадобитися застосування коригуючого коефіцієнта.

Тверді дозовані форми. У кожній із 10 відібраних одиниць визначають кількісний вміст діючої речовини, використовуючи підходящий аналітичний метод. Розраховують приймальне число (див. Табл. 2.9.40.-2).

Рідкі дозовані форми. У кожній із 10 відібраних одиниць визначають кількісний вміст діючої речовини, використовуючи відповідний аналітичний метод. Кількісне визначення проводять для добре перемішаного матеріалу, витягнутого з індивідуального контейнера в умовах звичайного застосування. Результати виражають як витягнуту дозу. Розраховують приймальне число (див. Табл. 2.9.40.-2).

Розрахунок приймального числа

Приймальне число (*AV*) обчислюють за формулою:

$$|M - \bar{X}| + ks .$$

Розшифровка позначень формули наведена в Табл. 2.9.40.-2.

РОЗРАХУНКОВО-ВАГОВИЙ МЕТОД

Кількісне визначення діючої речовини або речовин проводять на репрезентативному зразку серії, використовуючи підходящий аналітичний метод. Отримують значення *A*, виражене у відсотках від номінального вмісту (див. Розрахунок приймального числа). Припускають, що концентрація (маса діючої речовини на масу дозованої одиниці) однакова для всіх дозованих одиниць. Відбирають не менше 30 дозованих одиниць і проводять випробування як зазначено для кожної дозованої лікарської форми.

Таблетки, не вкриті оболонкою, або вкриті плівковою оболонкою. Точно зважують кожну з 10 відібраних таблеток. Розраховують вміст діючої речовини в кожній таблетці у відсотках від номінального вмісту, виходячи з індивідуальної маси таблетки та результату кількісного визначення. Розраховують приймальне число.

Тверді капсули. Точно зважують кожну з 10 відібраних капсул, ретельно стежачи за їх цілісністю. Витягують вміст кожної капсули підходящим способом. Точно зважують кожну зі спорожнених оболонок і розраховують для кожної капсули чисту масу вмісту, віднімаючи масу оболонки від відповідної загальної маси. Розраховують вміст діючої речовини в кожній капсулі, виходячи з витягнутої з капсули індивідуальної маси і результату кількісного визначення. Розраховують приймальне число.

М'які капсули. Точно зважують кожну з 10 відібраних неушкоджених капсул для одержання їх бруто-мас, ретельно стежачи за їх цілісністю. Розрізають капсули за допомогою підходящого сухого і чистого інструмента, що ріже, наприклад, ножиць або скальпеля, і вимивають вміст підходящим розчинником. Дають можливість розчиннику випаритися при кімнатній температурі з поверхні оболонок протягом 30 хв, уникаючи поглинання або втрати вологи. Кожну оболонку окремо зважують і розраховують масу вмісту в кожній капсулі (нетто-масу). Розраховують вміст діючої речовини в кожній капсулі, виходячи з витягнутої з капсули індивідуальної маси та результату кількісного визначення. Розраховують приймальне число.

Інші тверді дозовані форми, відмінні від таблеток і капсул. Випробування проводять так

Таблиця 2.9.40.-2

Змінна	Визначення	Умови	Значення
\bar{X}	середній результат одиничного визначення (x_1, x_2, \dots, x_n), виражений у відсотках від номінального значення		
x_1, x_2, \dots, x_n	індивідуальні значення вмісту, одержані для випробовуваних дозованих одиниць, виражені у відсотках від номінального значення		
n	об'єм вибірки (число випробовуваних дозованих одиниць)		
k	константа прийнятності	якщо $n=10$, тоді	2.4
		якщо $n=30$, тоді	2.0
s	вибіркове стандартне відхилення		$\left[\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{X})^2}{n-1} \right]^{1/2}$
RSD	відносне стандартне відхилення (вибіркове стандартне відхилення, виражене у відсотках до середнього результату)		$\frac{100s}{\bar{X}}$
M (випадок 1) застосовується, якщо $T \leq 101.5$	опорне значення	якщо $98.5\% \leq \bar{X} \leq 101.5\%$, тоді	$M = \bar{X}$ ($AV=ks$)
		якщо $\bar{X} < 98.5\%$, тоді	$M = 98.5\%$ ($AV=98.5 - \bar{X} + ks$)
		якщо $\bar{X} > 101.5\%$, тоді	$M = 101.5\%$ ($AV = \bar{X} - 101.5 + ks$)
M (випадок 2) застосовується, якщо $T > 101.5$	опорне значення	якщо $98.5\% \leq \bar{X} \leq 101.5\%$, тоді	$M = \bar{X}$ ($AV=ks$)
		якщо $\bar{X} < 98.5\%$, тоді	$M = 98.5\%$ ($AV=98.5 - \bar{X} + ks$)
		якщо $\bar{X} > 101.5\%$, тоді	$M = T$ ($AV = \bar{X} - T + ks$)
Приймальне число (AV)			загальна формула: $ M - \bar{X} + ks$, розрахунок наведений у тексті для кожного конкретного випадку
$L1$	максимально припустиме приймальне число		$L1=15.0$, якщо немає інших зазначень
$L2$	максимально припустима межа відхилення для кожної випробовуваної дозованої одиниці від розрахованого значення M	На нижній межі результат жодної дозованої одиниці не має бути менше $0.75 M$, тоді як на верхній межі результат жодної дозованої одиниці не має перевищувати $1.25 M$ (засновано це на значенні $L2$ 25.0)	$L2=25.0$, якщо немає інших зазначень
T	цільове значення вмісту випробовуваного компонента у випробовуваному зразку, у відсотках до номінального значення, у момент виробництва		

само, як для твердих капсул, обробляючи кожну одиницю, як зазначено в даному розділі. Розраховують приймальне число.

Рідкі дозовані форми. Точно зважують кількість рідини, витягнуту з кожного з 10 відібраного індивідуального контейнера в умовах нормального застосування. Якщо необхідно, розраховують еквівалентний об'єм після визначення густини. Розраховують вміст діючої речовини в кожному контейнері, виходячи з витягнутої з контейнера індивідуальної маси та результатів кількісного визначення. Розраховують приймальне число.

Розрахунок приймального числа. Розраховують приймальне число (AV) так само, як і для методу прямого визначення, замінюючи індивідуальний вміст в одиницях на розрахунковий вміст, одержаний як зазначено нижче.

x_1, x_2, \dots, x_n = індивідуальний розрахунковий вміст у випробовуваних дозованих одиницях,

$$x_i = w_i \times \frac{A}{\bar{W}},$$

де

w_1, w_2, \dots, w_n — індивідуальні маси випробовуваних дозованих одиниць,

A — вміст діючої речовини (у відсотках до номінального значення), одержаний із використанням підхожої аналітичної методики,
 \bar{W} — середнє значення індивідуальних мас (w_1, w_2, \dots, w_n).

КРИТЕРІЇ

Застосовують такі критерії, якщо немає інших зазначень в окремій статті.

Тверді та рідкі дозовані форми. Вимоги ОДО вважаються виконаними, якщо приймальне число для перших 10 одиниць менше або дорівнює $L1$. Якщо приймальне число більше $L1$, випробуванню піддають наступні 20 одиниць і обчислюють приймальне число. Вимоги ОДО виконуються, якщо кінцеве приймальне число, розраховане із 30 одиниць, менше або дорівнює $L1$ і жоден індивідуальний вміст у дозованій одиниці не є меншим за $(1 - L2 \times 0.01)M$ і не більшим за $(1 + L2 \times 0.01)M$ при обчисленні приймального числа методом прямого визначення або розрахунково-ваговим методом. Якщо немає інших зазначень в окремій статті, $L1$ дорівнює 15.0, а $L2$ дорівнює 25.0.

УДК 615.11:615.322

Котов А.Г., Котова Э.Э., Тихоненко Т.М., Воловик В.Г.

Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств»

Государственное предприятие «Научно-экспертный фармакопейный центр»

Вопросы введения в Государственную Фармакопею Украины монографии «Ноготков цветки»

Проведен сравнительный анализ показателей качества ноготков цветков, регламентируемых ЕФ и ГФ XI. Существенные отличия в описании и макроскопических характеристиках делают невозможным безоговорочное принятие монографии ЕФ к введению в ГФУ. Показано, что отечественное лекарственное растительное сырье соответствует требованиям ЕФ по идентификации методом ТСХ и количественному определению. Показана необходимость дополнительных исследований различных образцов сырья. Предложено включить в национальные требования монографии ГФУ описание растения, а также разделы «Внешние признаки» и «Посторонние примеси», приведенные в ГФ XI. К обсуждению предлагается вопрос о введении в национальную часть монографии идентификации календулозидов методом ТСХ.

Как было сказано в [1], объектом исследований по введению в Государственную Фармакопею Украины нами выбрано лекарственное растительное сырье, стандартизация которого проводится по фенилпропаноидам.

Ноготки лекарственные — *Calendula officinalis* L., сем. Астровые — Asteraceae, известно также под названиями календула, крокос польный. Однолетнее травянистое растение высотой до 75 см со стержневым ветвистым корнем. Стебель прямостоячий, иногда ветвящийся от основания, ребристый, опушенный. Листья очередные, длиной до 13 см; нижние листья черешковые, продолговато-обратнояйцевидные, верхние — сидячие, продолговато-ланцетные. Цветки желтые или оранжевые, собраны в соцветия крупные корзинки (до 8 см в диаметре), расположены одиночно на концах побегов. Плоды — согнутые семянки длиной до 30 мм, бугорчатые или шиповатые со спинки. Цветет с июня до глубокой осени, плоды созревают в конце июля - августе.

Родина — Южная и Центральная Европа, Малая Азия. Культивируется в Европейской части России, в Украине, Белоруссии, на Северном Кавказе. Собирают соцветия (корзинки) с начала цветения вручную или машинами. Выборочный сбор производят периодически в течение всего лета через каждые 2-5 дней. Проводят до 20 ручных сборов [2].

Основными биологически активными веществами цветков ноготков являются тритерпеновые сапонины — производные олеаноловой кислоты (календулозиды), содержание которых в данном сырье находится в пределах от 2 % до 10 %. Среди тритерпеноидов отмечают также присутствие α - и β -амирина, тараксастерола, арнидиола. Содержание олеаноловой кислоты после гидролиза может составлять более 4 % [3, 4].

Кроме того, цветки ноготков содержат от 0.3 % до 0.8 % флавоноидов, среди которых, в первую очередь, выделяют изорамнетин, изорамнетина глюкопиранозид, кверцетин и его глюкозид, кверцитрин, астрагалин, гиперозид, изокверцитрин и рутин [3, 4, 5].

В ряде работ показано, что биологическое действие препаратов календулы обусловлено суммарным действием флавоноидно-сапониновых комплексов [6, 7].

Химический состав цветков ноготков представлен также дубильными веществами (около 6.4 %), эфирными маслами (от 0.02 % до 0.12 %), сесквитерпеновыми лактонами горького вкуса (календин), смолами (около 3.4 %), а также полисахаридами — от 2.5 % до 4 % (результаты химических исследований полисахаридов календулы показали, что они содержат 7 моносахаридов, причем основным компонентом является D-галактуроновая кислота [8]).

Кроме того, цветки ноготков известны как сырье, содержащее значительное количество (до 3 % и более) каротиноидов, среди которых идентифицированы α - и β -каротины, ликопин, лютеин, виолаксантин, цитраксантин, рубиксантин и др. [3, 4, 9].

Стандартизация сырья в ведущих нормативных документах проводится по количественному содержанию суммы флавоноидов, в пересчете на гиперозид, с регламентацией не менее 0.4 % [3, 10, 11].

Стандартизация препаратов, изготовленных на основе данного вида сырья, зависит от того, какие именно вещества, содержащиеся в данном лекарственном растительном сырье, являются действующими в том или ином препарате. Так например, «Карофилен», который содержит сумму каротиноидов цветков ноготков стандартизован по количественному со-

держанию суммы каротиноидов, препарат, представляющий собой сумму водорастворимых полисахаридов цветков ноготков, стандартизуют по содержанию моно- и полисахаридов [8], флавоноидный препарат «Калефлон» стандартизован по количественному содержанию флавоноидов.

Целью настоящей работы является исследование возможности гармонизации национальной законодательной базы (ГФУ) по контролю качества лекарственного растительного сырья, в частности монографии на ноготков цветки, с Европейской Фармакопеей (ЕФ).

Для достижения данной цели были поставлены следующие задачи: провести сравнительный анализ показателей качества цветков ноготков, регламентируемых монографией ЕФ «*Calendula flower*» и статьей ГФ XI «Цветки ноготков» [12], исследовать цветки ноготков отечественного производства на соответствие требованиям данных документов.

При сравнении требований к качеству цветков ноготков, описанных в ЕФ и ГФ XI, выяснено следующее.

Описание. Как в ЕФ, так и в ГФ XI описан один и тот же культивируемый вид ноготков — *Calendula officinalis* L., однако по ЕФ лекарственным сырьем являются цветки без

цветоложа, а по ГФ XI — цветочные корзинки (соцветия) (Табл. 1).

Макроскопия (Внешние признаки). Соответственно описанию ЕФ и ГФ XI дают сведения об основных признаках сырья. ЕФ описывает язычковые и трубчатые цветки, их цвет, размер и др. ГФ XI, кроме цветков, описывает обвертку и цветоложе. ЕФ допускает сбор цветков, расположенных в два ряда (по ГФ XI — не махровая форма), ГФ XI — также использование махровых форм, цветки у которых расположены в 10-15 рядов.

Микроскопия. Отличительной частью ЕФ от ГФ XI является, в первую очередь, проведение эксперимента. В ЕФ исследования проводят на измельченном порошке цветков, а в ГФ XI — на микропрепаратах цветка. В ЕФ при данном исследовании больше внимания уделяется различным включениям (капельки масла, кристаллы кальция оксалата, зерна пыльцы, фрагменты рылец), а в ГФ XI - характерным фрагментам язычковых и трубчатых цветков, листочков обвертки и др. (Табл. 2).

Идентификация. Метод тонкослойной хроматографии (Качественные реакции). В ЕФ идентификация проводится методом тонкослойной хроматографии (2.2.27). Приведен полный хроматографический профиль испы-

Таблица 1

Сравнительные данные по описанию и макроскопическим характеристикам цветков ноготков по монографии ЕФ и статье ГФ XI

	ЕФ «<i>Calendula flower</i>»	ГФ XI «Цветки ноготков»
Описание	Цельные или измельченные, высушенные, полностью распустившиеся цветки, без цветоложа, разновидности, у которой цветки расположены в два ряда, культивируемого растения <i>Calendula officinalis</i> L.	Собранные в начале распускания трубчатых цветков и высушенные цветочные корзинки культивируемого однолетнего травянистого растения ноготков лекарственных (календулы лекарственной) — <i>Calendula officinalis</i> L., сем. астровых — Asteraceae.
Макроскопия (Внешние признаки)	Язычковые цветки желтые или оранжево-желтые, шириной около от 3 мм до 5 мм, срединные – около 7 мм, с трехзубчатым отгибом и опушенной частично серповидной трубкой от желтовато-коричневого до оранжево-коричневого цвета, с выступающими столбиками и двулопастным рыльцем иногда с частично изогнутой завязью от желтовато-коричневого до оранжево-коричневого цвета. Трубчатые цветки около 5 мм длиной, имеют желтый, оранжево-красный или красно-фиолетовый пятизубчатый венчик и желтовато-коричневую или оранжево-коричневую трубку, опушенную в нижней части, обычно с частично изогнутой завязью от желтовато-коричневого до оранжево-коричневого цвета.	Цельные или частично осыпавшиеся корзинки диаметром до 5 см, без цветоносов или с остатками цветоносов длиной не более 3 см. Обвертка серозеленая, одно-двухрядная; листочки ее линейные, заостренные, густоопушенные. Цветоложе слегка выпуклое, голое. Краевые цветки язычковые, длиной 15—28 мм, шириной 3—5 мм с изогнутой короткой опушенной трубкой, трехзубчатым отгибом, вдвое превышающим обвертку, и 4—5 жилками. Цветки расположены в 2—3 ряда у немахровых и в 10—15 рядов у махровых форм. Пестик с изогнутой нижней одногнездной завязью, тонким столбиком и двулопастным рыльцем. Срединные цветки трубчатые с пяти-зубчатым венчиком. Цвет краевых цветков красновато-оранжевый, оранжевый, ярко- или бледно-желтый, срединных — оранжевый, желтовато-коричневый или желтый. Запах слабый. Вкус солоновато-горький.

Таблица 2

Сравнительные данные по микроскопическим характеристикам и идентификации цветков ноготков по монографии ЕФ и статье ГФ XI

	ЕФ « <i>Calendula flower</i> »	ГФ XI «Цветки ноготков»
Микроскопия	<p>Сырье измельчают в порошок (355). Порошок желто-коричневого цвета. Просматривают под микроскопом, используя <i>раствор хлоралгидрата Р</i>. Видны фрагменты венчиков, содержащие светло-желтые капельки масла, некоторые с довольно крупными устьичными аппаратами аномоцитного типа (2.8.3), другие содержат призмы и очень маленькие группы кристаллов кальция оксалата; покровные трихомы двухрядные, многоклеточные и конические, железистые трихомы одно- или двухрядные с многоклеточной двухрядной ножкой и большой овальной двухрядной многоклеточной головкой; округлые зерна пыльцы около 40 мкм в диаметре с жесткими колючими экзинами и тремя зачаточными порами; редко встречаются фрагменты рыльцев с короткими выпуклыми сосочками.</p>	<p>При рассмотрении язычковых цветков с поверхности видны удлиненные клетки эпидермиса с оранжевыми округлыми хроматопластами, на зубчиках эпидермиса с сосочками, иногда с устьицами, трубка венчика густо опушена простыми и железистыми одно-двухрядными волосками; завязь также опушена: с выпуклой стороны железистыми, по краям вогнутой стороны — простыми двухрядными волосками. Головка железистых волосков состоит из 2, 4 или 8 клеток. Эпидермис трубчатых цветков такой же, как у язычковых, но у зубчиков он с более вытянутыми сосочками, нижняя часть трубки венчика и завязь густо опушены одно-двухрядными железистыми, реже двухрядными простыми волосками. Складчатость кутикулы, обычно маскируемая хроматопластами, просматривается только на отдельных участках. Пыльца округлая, шиповатая. Эпидермис листочков обертки по краю представлен удлиненными клетками с прямыми стенками, в средней части — извилистыми стенками и устьицами, листочки обертки густо опушены: по краю — длинными одно-двухрядными простыми, железистыми двухрядными и ветвистыми волосками, в средней части — только железистыми волосками.</p>
ТСХ	<p>На хроматограмме испытуемого раствора должна обнаруживаться зона желтовато-коричневой флуоресценции на уровне зоны, соответствующей рутину на хроматограмме раствора сравнения; ниже и непосредственно выше ее должны обнаруживаться зона желтовато-зеленой флуоресценции и зона светло-голубой флуоресценции, которая соответствует зоне кислоты хлорогеновой на хроматограмме раствора сравнения; выше ее — зона желтовато-зеленой флуоресценции и зона светло-голубой флуоресценции немного ниже зоны, соответствующей кислоте кофейной на хроматограмме раствора сравнения. Присутствуют также другие зоны.</p>	

туемого раствора, полученный в условиях определения и состоящий из флавоноидов (рутин), фенилкарбоновых кислот (хлорогеновая и кофейная кислоты), а также близлежащих родственных соединений. В ГФ XI какие-либо методики идентификации отсутствуют (Табл. 2).

Посторонние примеси. Так как ЕФ допускает сбор только цветков, в данном разделе монографии регламентируется содержание прицветников (не более 5 %), а также минеральной и органической примеси (не более 2 %). ГФ XI, соответственно, дополнительно регламентирует количество остатков цветоносов, побуревших корзинок, других частей ра-

стения и других примесей (минеральной и органической) (Табл. 3).

Как в ЕФ, так и в ГФ XI приведены показатели «Общая зола», «Потеря в массе при высушивании», однако нормирование разное (Табл. 3).

Количественное определение. ГФ XI регламентирует содержание экстрактивных веществ, извлекаемых 70 % спиртом. ЕФ регламентирует содержание флавоноидов, в пересчете на гиперозид (не менее 0.4 %).

Таким образом, сравнительный анализ монографий показал, что при кажущейся простоте решаемой задачи (обе анализируемые статьи называются «Цветки ноготков») мы

сталкиваемся с несколько разными подходами. Прежде всего, в ЕФ в качестве лекарственного растительного сырья описаны цветки, а в ГФ XI — корзинки (соцветия). При соотношении (м/м) цветков к цветоносу с оберткой около 3:2 нетрудно посчитать, во сколько раз вырастет цена данного сырья и препаратов на его основе, приняв в ГФУ без изменений монографию ЕФ. Следует сказать и о том, сколько изменений и какого рода при этом повлечет за собой пересмотр существующих АНД на препараты, в состав которых входят цветки ноготков. Кроме того, на территории Украины культивируются также и махровые формы ноготков.

Сравнение показателей качества действующей на территории Украины статьи ГФ XI «Цветки ноготков» и одноименной монографии ЕФ показало, насколько сложно и небезболезненно может произойти гармонизация с требованиями ЕФ без проведения фармакогностических исследований отечественного лекарственного растительного сырья на соответствие этим требованиям.

Экспериментальная часть

В качестве объектов исследования использованы образцы имеющихся на сегодняшний день цветочных корзинок ноготков, собранные в 2003-2004 гг. поставщиками лекарственного растительного сырья в АР Крым (1), Кировоградской (2), Харьковской (3) областях. Данные образцы представляют собой немахровые формы.

Товароведческий (отбор проб, содержание примесей, степень измельчения, поражение амбарными вредителями, содержание влаги и

зола), макроскопический, микроскопический анализ проводили в соответствии с требованиями ГФ XI, фитохимический анализ — по методикам, описанными в ЕФ и ГФ XI [10, 12]

Результаты анализа образцов цветков ноготков в соответствии с требованиями ГФ XI представлены в Табл. 4. Все проанализированные образцы удовлетворяли требованиям данной статьи по всем показателям.

В связи с тем, что исследуемые образцы сырья представляют собой цветочные корзинки не описанные в ЕФ, они не удовлетворяли требованиям ЕФ по описанию и макроскопическим характеристикам, а также требованиям раздела «Посторонние примеси» из-за наличия прицветников свыше регламентируемой нормы. Кроме того, все три образца не выдерживают требования по такому показателю как «Потеря в массе при высушивании». Результаты анализа приведены в Табл. 5.

При проведении микроскопических исследований во всех образцах были обнаружены характерные диагностические признаки. Исследования проводили как и в [1].

При проведении исследований, связанных с идентификацией сырья по методике ТСХ, описанной в ЕФ, были использованы хроматографические пластинки «Сорбфил» ПТСХ-АФ-В-УФ. На пластинах отмечалось хорошее разделение веществ, входящих в состав раствора сравнения, а также разделение компонентов испытуемого раствора.

В монографии ЕФ на цветки ноготков проводится количественное определение флавоноидов, в пересчете на гиперозид (не менее 0.4 %).

Таблица 3

Сравнительные данные по числовым показателям цветков ноготков по монографии ЕФ и статье ГФ XI

Показатели	ЕФ « <i>Calendula flower</i> »	ГФ XI «Цветки ноготков»
прицветники	не более 5 %	
остатки цветоносов, в том числе отделенные при анализе		не более 6 %
корзинки с полностью осыпавшимися язычковыми и трубчатými цветками		не более 20%
побуревшие корзинки		не более 3%
другие части растения (стебли, листья)		не более 3%
органическая примесь	не более 2 %	не более 0.5 %
минеральная примесь		не более 0.5 %
потеря в массе при высушивании (влажность)	не более 12 %	не более 14 %
общая зола	не более 10 %	не более 11 %
количественное определение	0.4 % флавоноидов, в пересчете на гиперозид	
экстрактивные вещества (70 % спирт)		не менее 35 %

Таблица 4

Результаты анализа образцов цветков ноготков в соответствии с требованиями ГФ XI

Показатели	Нормирование	1	2	3
описание	в соответствии с данными Табл. 1	+	+	+
внешние признаки	в соответствии с данными Табл. 1	+	+	+
микроскопия	в соответствии с данными Табл. 2	+	+	+
влажность	не более 14 %	13.75	13.2	12.46
остатки цветоносов, в том числе отделенные при анализе	не более 6 %	0.5	0.8	0.6
корзинки с полностью осыпавшимися язычковыми и трубчатыми цветками	не более 20 %	не обнаруж.	не обнаруж.	не обнаруж.
побуревшие корзинки	не более 3 %	не обнаруж.	не обнаруж.	не обнаруж.
другие части растения (стебли, листья)	не более 3 %	0.2	0.6	0.4
органическая примесь	не более 0.5 %	0.1	0.1	0.1
минеральная примесь	не более 0.5 %	0.05	0.05	0.05
общая зола	не более 11 %	9	8	8.5
экстрактивные вещества (70 % спирт)	не менее 35 %	38.6	39.2	39.0

Примечание.

+ — соответствует требованиям.

Таблица 5

Результаты анализа образцов цветков ноготков в соответствии с требованиями ЕФ

Показатели	Нормирование	1	2	3
описание	в соответствии с данными Табл. 1	-	-	-
макроскопия	в соответствии с данными Табл. 1	-	-	-
микроскопия	в соответствии с данными Табл. 2	+	+	+
ТСХ	в соответствии с данными Табл. 2	+	+	+
прицветники	не более 5 %	-	-	-
органическая примесь	не более 2 %	0.1	0.1	0.1
минеральная примесь		0.05	0.05	0.05
потеря в массе при высушивании	не более 12 %	13.75	13.2	12.46
общая зола	не более 10 %	9.0	8.0	8.5
количественное определение	не менее 0.4 % флавоноидов, в пересчете на гиперозид	0.49	0.47	0.34

Примечания:

+ — соответствует требованиям;

- — не соответствует требованиям.

Методика определения флавоноидов заключается в следующем: проводится кислотный гидролиз сырья в среде ацетона при нагревании, затем с аликвотой полученного раствора проводят экстракцию этилацетатом, с аликвотой этилацетатного экстракта проводят реакцию с раствором алюминия хлорида, получая окрашенные комплексы. Измеряют оптическую плотность окрашенных растворов при длине волны 425 нм. Расчет количественного содержания проводят, используя значение удельного показателя поглощения гиперозиды, который при измеряемой длине волны равен 500.

Как видно из Табл. 5, в одном образце цветочных корзинок ноготков (**3**) содержание флавоноидов ниже регламентируемого значения, т.е. данный образец не удовлетворяет требованиям ЕФ.

Как было сказано выше, одними из основных биологически активных веществ цветков ноготков являются тритерпеновые сапонины (календулозиды). Эти соединения цветков календулы достаточно изучены [13, 14]. В аналитической нормативной документации на настойку календулы некоторых производителей проводится идентификация календулозидов. В связи с этим представляется целесообразным

разработка методики идентификации календулозидов методом ТСХ для включения в национальную часть монографии ГФУ «Ноготков цветки». Этот вопрос требует дополнительного изучения и обсуждения и является предметом отдельной научной публикации.

Выводы

1. Сравнительный анализ показателей качества цветков ноготков в соответствии с требованиями ЕФ и ГФ XI показал, что в анализируемых документах характер и набор показателей качества отличаются. Существенные различия в описании и макроскопических характеристиках делают невозможным безоговорочное принятие статьи ЕФ к включению в ГФУ.

2. Проведенные исследования показали, что по таким показателям качества как идентификация сырья методом ТСХ и «Количественное определение» отечественное лекарственное растительное сырье, которое имелось в нашем распоряжении, соответствует требованиям ЕФ. Фенольный состав проанализированных образцов по методике ТСХ соответствует требованиям ЕФ, а оценка содержания флавоноидов требует дополнительных исследований различных образцов.

3. При введении в ГФУ монографии ЕФ на цветки ноготков в национальную часть необходимо включить описание растений, а также разделы «Внешние признаки» и «Посторонние примеси», приведенные в ГФ XI.

Для окончательного решения вопроса о соответствии данного вида сырья требованиям ЕФ и возможном введении национальной части в монографию ГФУ необходимо участие заинтересованных лиц в предоставлении образцов для анализа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вопросы введения в Государственную Фармакопею Украины монографии «Плоды боярышника»/Котов А.Г., Котова Э.Э., Тихоненко Т.М., Товмасын Е.К., Хованская Н.П., Воловик В.Г., Георгиевский В.П. // Фармаком. — 2004. - № 4. - С. 27-35.
 2. Зинченко Т.В., Стахив И.В., Мякушко Т.Я. Лекарственные растения в гастроэнтерологии / Отв. ред. Заверуха Б.В. — Киев: Наук. думка, 1990. — 240 с.
 3. WHO monographs on selected medicinal plants. — Geneva: World Health Organization, 2002. — Volume 2. — 357 p.
 4. Ковальов В.М., Павлій О.І., Усакова Т.І. Фармакогнозія з основами біохімії рослин. - Харків: «Прапор», 2000. - 740 с.
 5. Растения для нас / Под ред. Г.П. Яковлева и К.Ф. Блиновой. - СПб: Учебная книга, 1996. - 654 с.
 6. Природные комплексы флавоноидов и сапонинов. Сообщение 1. Некоторые аналитические аспекты создания препаратов на основе флавоноидов и сапонинов / Сам-

пиев А.М., Литвиненко В.И., Попова Т.П., Аммосов А.С. // Фармаком. — 1998. - № 6. — С. 46-51.
 7. Природные комплексы флавоноидов и сапонинов. Сообщение 2. Особенности извлечения из растительного сырья / Сампиев А.М., Литвиненко В.И., Попова Т.П., Аммосов А.С. // Фармаком. — 1999. - № 1. — С. 36-40.
 8. Яковлев А.И., Конопля А.И., Яковлев Ф.А. Исследование полисахаридов лекарственного сырья *Calendula officinalis* // Бюл. «Новые технологии». - 1999. - № 3. - С. 60-61.
 9. Северцева О.В. Изучение каротиноидов бархатца крупноцветного и календулы лекарственной / Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: Материалы 4 Международного съезда. - СПб: «Дизайн», 2000. - С. 318-320.
 10. European Pharmacopoeia. - 4th ed. - Strasbourg: Council of Europe, 2002. — 2416 p.
 11. Ringelblumenbluten // DAB 1997.
 12. Государственная фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. — 11-е изд., доп. — М.: Медицина, 1989. — 400 с.
 13. Kasprzyk Z., Wojciechowski Z. The structure of triterpenic glycosides from the flowers of *Calendula officinalis* L. // Phytochemistry. — 1967. — V. 6, No. 1. — P. 69-75.
 14. Деркач А.И. Флавоноиды и тритерпеноиды некоторых видов рода чистец и календулы лекарственной: Автореф. дис. ... к.фарм.н. — Харьков, 1989. — 24 с.

Резюме

Котов А.Г., Котова Е.Е., Тихоненко Т.М., Воловик В.Г.

Питання введення в Державну Фармакопею України монографії «Нагідок квітки»

Наведено порівняльний аналіз показників якості нагідок квіток, що регламентуються ЄФ та ГФ XI. Суттєві відмінності в описі та макроскопічних характеристиках унеможливають беззаперечне прийняття монографії ЄФ до введення у ДФУ. Показано, що вітчизняна лікарська рослина сировина відповідає вимогам ЄФ з ідентифікації методом ТШХ і кількісного визначення. Показано необхідність додаткових досліджень різних зразків сировини. Запропоновано включити до національних вимог монографії ДФУ опис рослин, а також розділи «Зовнішні ознаки» та «Сторонні домішки», наведені в ГФ XI. До обговорення пропонується питання щодо введення у національну частину монографії ідентифікації календулозидів методом ТШХ.

Summary

Kotov A.G., Kotova E.E., Tichonenko T.M., Volovic V.G.

Matters of «Calendula flower» monograph introduction to the State Pharmacopoeia of Ukraine

The comparative analysis of calendula flower quality indices, regulated by EP and SP XI, was conducted. Essential distinctions in the description and macroscopic characteristics make impossible implicit accept of EP monograph for introduction to SPU. It was shown that domestic herbal drugs by the identification by thin-layer chromatography method and the assay satisfied EP requirements. The necessity of additional studies of different samples of herbal drugs was shown. It was suggest to include in national requirements of SPU monograph plant description, and also the sections «External characters» and «Foreign matter», which are given in SP XI. To the discussion the matter of the introduction in national part of the monograph of the identification of calendulazide by thin-layer chromatography method was suggested.

Котов Андрей Георгиевич (р. 1960). Окончил Харьковский фармацевтический институт (1982).

Ст. науч. сотр. сектора природных гетероциклических соединений ГП ГНЦАС (2001). К.фарм.н. (1996). Ст. науч.сотр. (2004).

Котова Элина Эдуардовна. Окончила Харьковский государственный университет (1983). Науч.сотр. лаборатории фармакопейного анализа ГП НЭФЦ.

Тихоненко Татьяна Михайловна. Окончила Харьковский государственный университет (1989)

и Национальную фармацевтическую академию Украины. Работает в ГП НЭФЦ (с 1997). Науч. сотр. группы «Монографии на лекарственные субстанции» отдела ГФУ ГП НЭФЦ. Ответственный редактор журнала «Фармаком».

Воловик Виктор Григорьевич. Окончил Харьковский государственный университет. Науч. сотр. сектора химии и технологии фенольных препаратов ГП ГНЦАС.

УДК 615.322.07:582.675.5

Дашутина С.Л., Котов А.Г., Георгиевский В.П.
Государственное предприятие «Научно-экспертный фармакопейный центр»

К вопросу о стандартизации травы *Chelidonium majus* L.

Проведен сравнительный анализ показателей качества травы чистотела большого, регламентируемых ЕФ 5-го изд. и ГФ XI. Показано, что по всем показателям качества, за исключением теста по идентификации алкалоидов методом ТСХ, отечественное лекарственное сырье соответствует требованиям ЕФ 5-го изд.

Чистотел большой (*Chelidonium majus* L.) сем. Маковые (*Papaveraceae*) — многолетнее травянистое растение, произрастающее в разреженных хвойных и смешанных лесах, просеках, парках, садах, предпочитая влажные и богатые почвы; образует редкие заросли.

По литературным данным, трава чистотела содержит разнообразные биологически активные соединения: алкалоиды, гидроксикоричные кислоты, флавоноиды, полифенольные соединения. Применение чистотела в народной и научной медицине обусловлено, в основном, алкалоидами, обладающими антимикробным, спазмолитическим, желчегонным, противовирусным, иммуномодулирующим действием [1, 2].

Алкалоиды чистотела относятся к группе бензилизохинолина, их содержание в корнях и корневище чистотела достигает 4 %, в траве около — 1 %. Бензилизохинолиновая группа алкалоидов насчитывает около двадцати соединений и разделена на три основные подгруппы: протобербериновые, протопиновые и бензофенантрединовые соединения. Алкалоиды находятся в свободном или в связанном с хелидоновой или янтарной кислотой состоянии [1, 3, 4, 5].

Существующие препараты чистотела стандартизованы по содержанию алкалоидов, только в соке чистотела определяются одновременно алкалоиды и флавоноиды [6]. В литературе описано несколько методик, используемых для количественного определения алкалоидов в препаратах чистотела: прямая спектрофотометрия, неводное потенциомет-

рическое титрование, алкалометрическое титрование, экстракционная спектрофотометрия [4, 7, 8, 9].

В качестве лекарственного сырья используются различные части растения. Фармакопейным сырьем является трава чистотела, собранная во время цветения растения.

Целью нашей работы является сравнительный анализ показателей качества статьи Государственной фармакопеи СССР XI изд. (ГФ XI) «Трава чистотела» и монографии Европейской Фармакопеи 5-го изд. (ЕФ 5) «Greater celandine», контроль качества травы чистотела на соответствие требованиям ГФ XI и ЕФ 5 и выяснение возможности принятия требований монографии ЕФ 5 к введению в Государственную Фармакопею Украины (ГФУ).

Стандартизованным сырьем, описанным в ГФ XI и ЕФ 5, являются надземные части чистотела большого.

По описанию (Табл. 1) существенных различий в монографии ЕФ 5 и статье ГФ XI нет, поскольку сырьем являются надземные части растения, собранные во время цветения.

Для идентификации сырья как в ЕФ 5, так и в ГФ XI используются макроскопические (Табл. 2) и микроскопические (Табл. 3) характеристики.

Макроскопия. Результаты сравнения макроскопических характеристик свидетельствуют, что существенных различий между требованиями статьи ГФ XI и монографии ЕФ 5 нет.

Однако, согласно статье ГФ XI, исследуют отдельно как цельное так и измельченное сы-

Таблица 1

Сравнительные данные по описанию травы чистотела по статье ГФ XI и монографии ЕФ 5

Показатель	ГФ XI «Трава чистотела»	ЕФ 5 «Greater celandine»
описание	Собранная в фазу цветения трава многолетнего травянистого растения чистотела большого - <i>Chelidonium majus</i> L., сем. маковых - Papaveraceae.	Высушенные цельные или измельченные надземные части <i>Chelidonium majus</i> L., собранные в фазу цветения.

Таблица 2

Сравнительные данные по макроскопическим характеристикам травы чистотела по статье ГФ XI и монографии ЕФ 5

Показатель	ГФ XI «Трава чистотела»	ЕФ 5 «Greater celandine»
макроскопия (внешние признаки)	<p><u>Цельное сырье.</u> Цельные или часто измельченные олиственные стебли с цветками и плодами разной степени развития, кусочки стеблей, листья, цветки и плоды. Стебли слегка ребристые, иногда ветвистые, в междоузлиях полые, слабоопушенные, длиной до 50 см. Листья очередные, черешковые, в очертании широкоэллиптические, пластинки непарноперисторассеченные с 3-4 парами городчатолопастных сегментов. Бутоны обратно-яйцевидные с двумя опушенными чашелистиками, опадающими при распускании цветка. Цветки по 4-8 в пазушных зонтиковидных соцветиях на цветоносах, удлинняющихся в период плодоношения. Венчик из 4 обратнойяйцевидных лепестков, тычинок много. Плод – продолговатая, стручковидная двустворчатая коробочка. Семена многочисленные, мелкие, яйцевидные с ямчатой поверхностью (под лупой), с мясистым белым придатком.</p> <p>Цвет стеблей светло-зеленый, листьев – с одной стороны зеленый, с другой – сизоватый, венчика – ярко-желтый, плодов – серовато – зеленый и семян – от буроватого до черного. Запах своеобразный. Вкус не определяется.</p> <p><u>Измельченное сырье.</u> Кусочки листьев, стеблей, цветков и плодов различной формы, проходящие сквозь сито с отверстиями диаметром 7 мм. Цвет серовато-зеленый с желтыми вкраплениями. Запах своеобразный. Вкус не определяется.</p>	<p>Стебли закругленные, ребристые, от желтоватого до зеленовато-коричневого цвета, частично опушенные, около 3-7 мм в диаметре, полые и обычно сплюснутые. Листья тонкие, непарноперисторассеченные. Сегменты листьев от овальных до вытянутых, с крупнозубчатыми краями. Конечные сегменты листа часто трехлопастные; верхняя поверхность голубовато-зеленая и голая, нижняя – бледнее и опушенная, с выступающими жилками. Цветки имеют 2 глубоких вогнуто-выпуклых, быстро опадающих чашелистика и 4 желтых широкоовальных раскидистых лепестка длиной около 8-10 мм; тычинки многочисленные, желтые, столбик короткий, завязь верхняя; изредка встречаются незрелые плоды – удлиненная коробочка.</p>

Таблица 3

Сравнительные данные по микроскопическим характеристикам травы чистотела по статье ГФ XI и монографии ЕФ 5

Показатель	ГФ XI «Трава чистотела»	ЕФ 5 «Greater celandine»
микроскопия	<p>При рассмотрении листа с поверхности видны клетки эпидермиса с извилистыми стенками. Устьица только на нижней стороне листа с 4-7 околоустьичными клетками (аномоцитный тип). На нижней стороне листа по жилкам встречаются редкие, длинные простые волоски с тонкими стенками, часто оборванные, состоящие из 7-20 клеток, иногда перекрученные или с отдельными спавшимися члениками. На верхушках городчатых зубцов при схождении жилок расположена гидатода с сосочковидным эпидермисом и 2-5 крупными водяными устьицами. Клетки губчатой паренхимы с крупными водяными устьицами. Клетки губчатой паренхимы с крупными межклетниками (аэренхима). Жилки сопровождаются млечными трубками с темно-бурым зернистым содержимым (после кипячения в щелочи).</p>	<p>Сырье измельчают в порошок (355). Порошок от темно-серовато-зеленого до коричневатого-зеленого цвета. Просматривают под микроскопом, используя <i>раствор хлоральгидрата Р</i>. Видны многочисленные фрагменты листьев: клетки эпидермы с извилистыми стенками; устьичные аппараты аномоцитного типа встречающиеся только на нижней поверхности листа; длинные, однорядные с тонкими стенками и часто оборванные трихомы; сосудистая ткань листьев и стеблей с группами волокон, сосуды пористые и спиральные с утолщенными оболочками, связанные с млечными трубками с содержимым желтовато-коричневого цвета. Иногда видны фрагменты венчиков с тонкостенными изредка бородавчатыми клетками, содержащими многочисленные светло-желтые капельки масла; сферические зерна пыльцы около 30-40 мкм в диаметре с 3 порами и мелкоямчатой экзиной.</p>

Таблица 4

Сравнительные данные по числовым показателям и количественному определению травы чистотела по статье ГФ XI и монографии ЕФ 5

Показатели	ГФ XI «Трава чистотела» (цельное сырье)	ЕФ 5 «Greater celandine»
потеря в массе при высушивании (влажность)	не более 14 %	не более 10 %
общая зола	не более 15 %	не более 13 %
зола, нерастворимая в 10 % растворе HCl	не более 2 %	-
побуревшие и потемневшие части травы	не более 3 %	-
органическая примесь	не более 1 %	-
минеральная примесь	не более 0.5 %	-
посторонние примеси	-	не более 10 %
количественное содержание суммы алкалоидов, в пересчете на хелидонин и сухое сырье	не менее 0.2 %	не менее 0.6 %

рье; по ГФ XI, в отличие от ЕФ 5, допускается наличие бутонов: обратнойцевидных с двумя опушенными чашелистиками, опадающими при распускании цветка; по ЕФ 5 допускается наличие незрелых плодов.

Микроскопия. Различие наблюдается в проведении эксперимента: по ЕФ 5 исследование проводят с использованием сырья, измельченного в порошок, по ГФ XI — характерных микроскопических признаков из цельного сырья.

Идентификация методом ТСХ. Дополнительным требованием монографии ЕФ 5, по сравнению со статьей ГФ XI, является идентификация алкалоидов методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) (2.2.27).

Потеря в массе при высушивании. Влажность сырья по монографии ЕФ 5 определяют

путем высушивания в сушильном шкафу при температуре 100-105 °С в течение 2 ч [9], а по статье ГФ XI — до постоянной массы [10].

Посторонние примеси. Монографией ЕФ 5 регламентировано суммарное содержание посторонних примесей не более 10 % [9], в статье ГФ XI определяются отдельно минеральные примеси не более 0.5 %, органические примеси — не более 1 %, побуревшие и потемневшие части травы — не более 3 % [11].

Количественное определение. Определение количественного содержания суммы алкалоидов, в пересчете на хелидонин и сухое сырье, проводится методом неводного титрования по статье ГФ XI (не менее 0.2 %) и экстракционно-спектрофотометрическим методом по монографии ЕФ 5 (не менее 0.6 %).

Таблица 5

Результаты анализа образцов травы чистотела в соответствии с требованиями статьи ГФ XI

Показатели	Нормирование	1	2	3	4	5	6	7
описание	в соответствии с данными Табл. 1	+	+	+	+	+	+	+
внешние признаки	в соответствии с данными Табл. 2	+	+	+	+	+	+	+
микроскопия	в соответствии с данными Табл. 3	+	+	+	+	+	+	+
влажность	не более 14 %	8.51	9.59	11.26	8.31	9.32	10.54	10.80
общая зола	не более 15 %	6.12	8.10	8.56	6.20	7.89	8.92	8.80
зола, нерастворимая в 10 % растворе HCl	не более 2 %	1.16	1.32	1.40	1.12	1.18	1.36	1.42
побуревшие и потемневшие части травы	не более 3 %	1.0	1.8	3.0	0.2	0.6	1.2	1.8
органическая примесь	не более 1 %	не обн.	не обн.	не обн.	не обн.	2.1	не обн.	1.2
минеральная примесь	не более 0.5 %	0.1	не обн.	не обн.	не обн.	не обн.	0.2	0.4
количественное содержание суммы алкалоидов, в пересчете на хелидонин и сухое сырье	не менее 0.2 %	0.290	0.30	0.352	0.420	0.386	0.329	0.393

Примечания:

+ — соответствует требованиям;

- — не соответствует требованиям.

Таблица 6

Результаты анализа образцов травы чистотела в соответствии с требованиями монографии ЕФ 5

Показатели	Нормирование	1	2	3	4	5	6	7
описание	в соответствии с данными Табл. 1	+	+	+	+	+	+	+
макроскопия	в соответствии с данными Табл. 2	+	+	+	+	+	+	+
микроскопия	в соответствии с данными Табл. 3	+	+	+	+	+	+	+
ТСХ	в соответствии с Рис. 1	-	-	-	-	-	-	-
посторонние примеси, в т.ч. посторонние части растений и минеральные примеси	не более 10 %	+	+	+	+	+	+	+
потеря в массе при высушивании	не более 10.0 %	7.52	8.25	9.76	7.16	7.76	9.31	9.80
общая зола	не более 13.0 %	6.12	8.10	8.56	6.20	7.89	8.92	8.80
количественное содержание	не менее 0.6 % суммы алкалоидов, в пересчете на хелидонин и сухое сырье	0.698	0.733	0.710	0.795	0.735	0.777	0.797

Примечания:

+ — соответствует требованиям;

- — не соответствует требованиям.

Экспериментальная часть

В качестве объектов исследования использованы образцы травы чистотела большого, собранные во время цветения в Полтавской (1), Днепропетровской (2), Луганской (3), Винницкой (4), Харьковской (5), Киевской (6) и Львовской (7) областях.

Объекты исследования проанализированы на соответствие требованиям по статье ГФ XI и монографии ЕФ 5. Результаты анализа представлены в Табл. 5 и 6.

Из Табл. 5 следует, что по разделам *описание*, *внешние признаки* и *микроскопия* трава чистотела соответствует требованиям статьи ГФ XI.

Результаты, полученные при определении *влажности сырья*, *общей золы*, *золы, нерастворимой в 10 % растворе кислоты хлористоводородной* также удовлетворяют требованиям, регламентируемым в статье ГФ XI. Контролируемые примеси, такие как *побуревшие и потемневшие части растений* (не более 3 %), *органические* (не более 1 %), *минеральные примеси* (не более 0.5 %) не превышают допустимого количества.

Количественное содержание суммы алкалоидов, в пересчете на хелидонин и сухое сырье, в траве чистотела составляет более регламентируемого нижнего предела 0.2 %.

Как следует из Табл. 6, трава чистотела большого по *описанию*, *макроскопии* и *микроскопии* соответствует требованиям ЕФ 5.

Идентификация. Исследование проводили на хроматографических пластинках фирмы «Мерск» и пластинках, приготовленных согласно [10]. Для приготовления раствора сравнения использованы вещества-свидетели *папаверина гидрохлорид Р* (П) и *метилловый красный Р* (МК). После прохождения фронта растворителей *кислота муравьиная безводная Р-вода Р-пропанол Р* (1:9:90) 10 см от линии старта хроматограмму сушат на воздухе, затем проявляют последовательно *раствором калия йодовисмутата Р2* и *раствором натрия нитрита Р*. На хроматограмме испытуемого раствора должны обнаруживаться зоны, указанные на Рис. 1. Допускается наличие дополнительных, менее интенсивных зон.

На хроматограммах испытуемого раствора, полученных нами, обнаруживается 5 зон (Рис. 2), как и на схеме, приведенной в ЕФ 5, однако расположение зон на хроматограмме раствора сравнения (Рис. 3) не совпадает с расположением зон на схеме ЕФ 5. Обнаруживаемые нами зоны на хроматограмме испытуемого раствора не соответствуют по положению зонам на хроматограмме раствора сравнения, указанные на схеме ЕФ 5.

В связи с этим мы сравнили расположение зон на полученной нами хроматограмме со схемой хроматограммы, приведенной в ЕФ 4 (Рис. 4) [12].

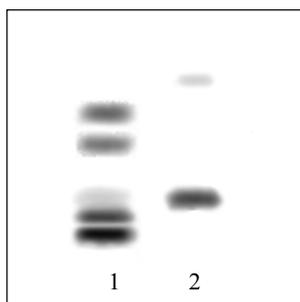
Зоны папаверина гидрохлорида и метилового красного на хроматограмме, полученной

Рисунок 1

Верхняя часть пластинки	
МК : красная зона	коричневая зона коричневая зона
П: серовато-коричневая зона	серовато-коричневая зона
	коричневая зона коричневая зона
Раствор сравнения	Испытуемый раствор

Схема хроматограммы из ЕФ 5

Рисунок 2



ТСХ хроматограмма испытуемого раствора (1) и раствора сравнения (2)

Рисунок 3

Верхняя часть пластинки	
МК: красная зона	коричневая зона коричневая зона
П: серовато-коричневая зона	серовато-коричневая зона
	коричневая зона коричневая зона
Раствор сравнения	Испытуемый раствор

Типичная схема хроматограммы, полученной в условиях определения

нами, по положению не совпадают с зонами раствора сравнения, приведенными на схеме ЕФ 4 (Рис. 4). В то же время на полученной нами хроматограмме испытуемого раствора также обнаруживается 5 зон, 3 из которых (коричневого цвета) находятся в нижней части пластинки и 2 — в верхней части пластинки.

Ввиду несоответствия расположения зон растворов сравнения и испытуемых растворов на хроматограммах, представленных в ЕФ 4 и ЕФ 5, представлялось целесообразным провести сравнение полученной нами хроматограммы с данными, приведенными в [13] (Рис. 5) и [14] (Рис. 6). Как видно из Рис. 5, однозначно-

Рисунок 4

Верхняя часть пластинки	
МК : красная зона	коричневая зона коричневая зона (хелидонин) серовато-коричневая зона (сангвинарин)
П: серовато-коричневая зона	
	коричневая зона (хелеритрин) коричневая зона (коптизин)
Раствор сравнения	Испытуемый раствор

Схема хроматограммы из ЕФ 4

Рисунок 5

Верхняя часть пластинки	
МК: красная зона	коричневая зона коричневая зона (хелидонин)
П: серовато-коричневая зона	серовато-коричневая зона (сангвинарин)
	коричневая зона (хелеритрин) коричневая зона (коптизин)
Раствор сравнения	Испытуемый раствор

Схема хроматограммы из [13]

Рисунок 6

Верхняя часть пластинки	
МК: красная зона	коричневая зона коричневая зона коричневая зона
П: серовато-коричневая зона	
	коричневая зона
	коричневая зона коричневая зона коричневая зона
Раствор сравнения	После проявления

Схема хроматограммы из [14]

го вывода о соответствии обнаруживаемых нами зон на хроматограмме испытуемого раствора зонам метилового красного и папаверина гидрохлорида на хроматограмме раствора сравнения сделать нельзя.

В [14] для идентификации зон алкалоидов используют три режима просмотра хроматографической пластинки: в УФ-свете при длинах волн 366 нм, 254 нм и при дневном свете после проявления раствором калия йодовисмутата, а затем раствором натрия нитрита. Поскольку в указанных изданиях ЕФ и в [13] предложено просматривать пластинки после проявления вышеуказанными реактивами, предлагаем не принимать во внимание описание зон при просмотре хроматографической пластинки в УФ-свете при длинах волн 366 нм и 254 нм.

При сопоставлении схем хроматограмм также обнаруживаем несоответствие расположения зон.

Таким образом, из результатов эксперимента невозможно сделать однозначный вывод о соответствии отечественного сырья не только требованиям ЕФ 5, но и более ранним требованиям ЕФ, а также требованиям [14] по идентификации методом ТСХ.

В результате проведенных исследований нами обнаружены расхождения в описании [9], [12], [13], [14] как зон на хроматограмме раствора сравнения, так и зон обнаруживаемых алкалоидов на хроматограмме испытуемого раствора.

По разделу *идентификация* методом ТСХ, как уже было сказано, сырье не соответствует требованиям ЕФ 5.

О несоответствии хроматографического профиля, полученного нами в условиях *идентификации* алкалоидов, подан запрос в Европейскую Фармакопею.

По содержанию суммы *посторонних примесей* (посторонние части растений и минеральные примеси) и *сульфатной золе* отечественное сырье выдерживает регламентируемые ЕФ 5 требования.

Количественное содержание алкалоидов, в пересчете на хелидонин и сухое сырье, в траве чистотела находится выше регламентируемого нижнего предела 0.6 %.

Выводы

1. Проведен сравнительный анализ показателей качества травы чистотела большого в соответствии с требованиями статьи ГФ XI и монографии ЕФ 5. Не выявлено существенных различий в требованиях к качеству сырья, за исключением теста *идентификация* алкалоидов методом ТСХ.

2. По показателям качества: описание, макроскопия, микроскопия, посторонние примеси, потеря в массе при высушивании, общая зола, количественное определение отече-

ственная трава чистотела большого соответствует требованиям монографии ЕФ 5.

3. По идентификации методом ТСХ ни один из семи анализируемых образцов травы чистотела не выдерживает требованиям ЕФ 5.

4. После получения от Европейской Фармакопеи разъяснений по вопросу о несоответствии хроматографического профиля, полученного нами в условиях определения алкалоидов, будет решен вопрос о принятии требований монографии ЕФ 5 на траву чистотела к введению в ГФУ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дашутіна С.Л. Стандартизація препаратів на основі діючих речовин чистотілу // Фармаком. – 2003. - № 3. – С. 41-45.
2. Соболева В.А., Клименко Л.Ю. Сравнительный анализ применения чистотела большого в научной, народной и гомеопатической медицине // Провизор. – 2001. - № 17. – С. 24-26.
3. Количественное определение суммы алкалоидов в лекарственном растительном средстве «Настойка чистотела» / Первушкин С.В., Сохина А.А., Куркин В.А. и др. // Растительные ресурсы. – 1991. – Т. 35. – Вып. 1. – С. 123-127.
4. Сохина А.А. Трава чистотела большого: новые подходы к стандартизации и разработка лекарственных средств на основе данного сырья // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: Материалы VII Междунар. съезда «Фитофарм 2002». - СПб, 2002. - С. 303-306.
5. Некоторые аналитические и технологические аспекты исследования лекарственного растительного сырья *Chelidonium majus* L. / Первушкин С.В., Сохина А.А., Куркин В.А. и др. // Растительные ресурсы. - 1998. - Т. 34. - Вып.1. - С. 97-103.
6. Исследования по разработке лекарственной формы с соком чистотела / Оганесян Э.Т., Саушкина А.С., Шаталова Т.А. и др. // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: Материалы VII Междунар. съезда «Фитофарм 2002». - СПб, 2002. - С. 116-118.
7. Государственная фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. - 11-е изд., доп. - М.: Медицина, 1989. – 400 с.
8. Pharmacopoe Française. – X ed. - Paris, 1989.
9. European Pharmacopoeia. - 5th ed. – Electronic version. - 2779 p.
10. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». - 1-е вид. – Харків: ПІРЕГ, 2001. – 556 с.
11. Государственная фармакопея СССР: Вып. 1. Общие методы анализа / МЗ СССР. - 11-е изд., доп. - М.: Медицина, 1987. – 336 с.
12. European Pharmacopoeia. - 4th ed. – Strasbourg: Council of Europe, 2002. - 2416 p.
13. Greater Celandine // Pharmeuropa. – 2000. – V. 12, No. 1.- P. 161-162.
14. Schollkraut // Deutsches Arzneibuch 2000. - Stuttgart: Govi-Verlag GmbH Frankfurt, 1992.

Резюме

Дашутіна С.Л., Котов А.Г., Георгієвський В.П.

До питання про стандартизацію трави *Chelidonium majus* L.

Наведено порівняльний аналіз показників якості трави *Chelidonium majus* L., що регламентуються ЄФ 5-го

вид, та ГФ XI. Показано, що за всіма показниками якості, за винятком тесту з ідентифікації алкалоїдів методом ТШХ, вітчизняна лікарська сировина відповідає вимогам ЄФ 5-го вид.

Summary

Dashutina S.L., Kotov A.G., Georgiyevsky V.P.

To the matter of the standardization of *Chelidonium majus* L. herb

Comparative analysis of *Chelidonium majus* L. herb quality indices, regulated by EP 5 and SP XI has been conducted. It was shown, that by all quality indices, except for the test of alkaloids identification by TLC method, domestic herbal drugs conform to EP 5 requirements.

Дашутіна Светлана Леонидовна. Законила Українську фармацевтичну академію (1996). Мл. науч. сотр. лабораторії фармакопейного аналізу ГП НЭФЦ (1996).

Котов Андрей Георгиевич (р. 1960). Окончил Харьковский фармацевтический институт (1982). Ст. науч. сотр. сектора природных гетероциклических соединений ГП ГНЦЛС (2001). К.фарм.н. (1996). Ст. науч. сотр. (2004).

Георгиевский Виктор Петрович. Окончил фармацевтическое отделение 1-го Московского медицинского института (1959). Работает в ГП ГНЦЛС (с 1958). Д.фарм.н. (1980). Чл.-корр. НАН Украины. Директор ГП ГНЦЛС. Директор ГП НЭФЦ. Засл. деятель науки и техники Украины. Председатель Бюро Редакционной Коллегии Государственной Фармакопеи Украины. Рук. работ по созданию ГФУ.

Проблеми. Пошук. Рішення.

УДК 615.457.07

Андрюкова Л.М., Піотровська А.Г., Крупа Н.О., Матвієнко Т.М., Юдіна І.І.
Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів»

Питання контролю очних крапель за показником «Механічні вклучення»: стан і проблеми

Розглянуто та проаналізовано проблеми контролю якості очних крапель за показником «Механічні вклучення» на прикладі нормативної документації країн близького та далекого зарубіжжя з метою розробки нового вітчизняного документа з даного питання.

Керівні документи, відповідно до яких працює фармацевтична промисловість в Європейському Союзі, містять високі вимоги до забезпечення якості лікарських засобів при їхній розробці, виробництві та контролі. Стратегія інтеграції України в Європейський Союз вимагає здійснення заходів щодо застосування цих вимог до усіх лікарських препаратів, що виробляються фармацевтичними підприємствами України.

Очні краплі — лікарська форма з високими вимогами до складу та умов виробництва. Одним із показників її якості є чистота розчину, що визначається вмістом механічних часток (вклучень). Згідно [1], механічні вклучення — це сторонні рухомі нерозчинні частки, за винятком бульбашок газу, випадково присутні у розчинах.

Відповідно до положення ДФУ, очні краплі, що представляють собою розчини, у відповідних умовах спостереження мають бути практично вільними від часток. Це досить високі вимоги до даної лікарської форми, які сформульовані аналогічно вимогам до препаратів для парентерального застосування.

На даний час 5 підприємств України виробляють очні краплі в контейнерах із різних матеріалів. Контроль очних крапель за показником «Механічні вклучення» проводиться згідно РД 64-076-89 «Інструкція. Контроль готових лікарських засобів в формі глазних крапель на отсутствие в них механических включений» [2]. Даний документ передбачає первинний 100 % візуальний контроль при виробництві очних крапель і вторинний - вибірковий у залежності від розміру серії при проведенні повного аналізу препарату. Цей документ поширюється на очні краплі, що пакуються в первинну упаковку із прозорого скла або поліетиленові тубик-крапельниці.

Сучасний рівень виробництва в Україні очних крапель у контейнерах, виготовлених із різних матеріалів, висуває необхідність розробки нового документа з контролю на механічні вклучення. Техніка та норми контролю також потребують перегляду.

Мета даної статті — узагальнити дані інформаційного пошуку та проаналізувати вимоги щодо контролю очних крапель за показником «Механічні вклучення» у зарубіж-

них нормативних документах для подальшого використання цих результатів при розробці ДП ДНЦЛЗ нового документа з контролю лікарських засобів у вигляді очних крапель за показником «Механічні включення».

Розглянуто діючі фармакопейні вимоги щодо вмісту механічних включень (невидимих та видимих (більше 50 мкм) часток) в очних краплях.

Європейська Фармакопея [3] зазначає, що очні краплі, що являють собою розчини, у відповідних умовах експерименту мають бути практично прозорими і практично вільними від часток. При цьому Фармакопея не наводить методик контролю та тлумачення терміну «практично вільні від часток».

Японська Фармакопея [4] містить вимоги тільки до інструментального мембранно-мікроскопічного методу випробування, призначеного для дослідження характеру та можливих причин забруднення офтальмологічних розчинів: водних офтальмологічних розчинів; офтальмологічних розчинів, що підлягають розчиненню перед застосуванням; офтальмологічних розчинів типу суспензій; офтальмологічних розчинів в однодозових контейнерах. За допомогою цього методу контролюють кількість часток розміром ≥ 300 мкм. Норми контролю не наведено.

Міжнародна Фармакопея [5] також не містить вимог щодо норм контролю очних крапель на вміст механічних включень. Наведено тільки, що при контролі проводиться візуальне спостереження.

Згідно *Фармакопеї США* [6] механічні включення являють собою рухомі сторонні частки за виключенням бульбашок газу, що випадково присутні у розчинах. Офтальмологічні розчини мають бути практично вільними від часток, що можуть виявлятися візуальним контролем.

Згідно даних інформаційного пошуку [7, 8] Фармакопея США розробляє проект статті «Механічні включення в офтальмологічних розчинах». У проекті статті передбачено візуальний та інструментальний методи контролю механічних включень. Для візуального методу норми контролю не наведені. Основна увага надана інструментальному методу, що включає підрахунок механічних включень невидимого діапазону (≥ 10 мкм і ≥ 25 мкм) методом світлоблокування та мікроскопічним методом. Ці методи ідентичні методам, що застосовують для контролю ін'єкційних розчинів.

Наведені вимоги не стосуються офтальмологічних препаратів, що являють собою суспензії, емульсії або гелі.

На засіданні робочої групи Європейської Фармакопеї 8-9 квітня 2003 року було прийнято рішення про направлення запитів до національних фармакопейних органів щодо використання фірмами-виробниками випробувань очних крапель на механічні включення згідно проекту статті Фармакопеї США та щодо реалістичності меж вмісту механічних включень, запропонованих цим проектом. На даний час стаття «Механічні включення в офтальмологічних розчинах» так і не з'явилася в останньому виданні Фармакопеї США.

Вимоги щодо контролю очних крапель на механічні включення, виконувані зарубіжними фірмами

Зарубіжні фірми, у залежності від матеріалу контейнера, застосовують візуальний неруйнівний або візуальний руйнівний контроль очних крапель на механічні включення.

Візуальний неруйнівний контроль застосовують для зразків препаратів, первинна упаковка яких прозора, безбарвна і досить вільна від маркування, для того, щоб можна було провести таке випробування. Для інших випадків застосовують візуальний руйнівний контроль.

Умови проведення контролю. Якщо оцінка зразка не проводиться в первинному контейнері, флакони розкривають у витяжній шафі з ламінарним потоком. Очищають шийку флакона та гвинтове різьблення вологою тканиною. Видаляють пробку за допомогою пінцета так, щоб вона виймалася за вертикальною віссю контейнера. Виливають вміст кожного контейнера в одну або декілька чистих пробірок, що не містять часток. Для підготовки пробірок, що не містять часток, їх промивають водою, вільною від часток [1] і проводять випробування на наявність часток за допомогою води, вільної від часток. Повторюють цю операцію доки механічні включення перестануть виявлятися. Воду виливають безпосередньо перед наповненням пробірки зразком.

Під час візуального перегляду в освітленій камері на білому та чорному фонах пробірки зі зразками розчинів обертають круговими рухами.

Якщо зразок містить частки, що не є бульбашками газу, а є сторонніми включеннями (пил, пластмасові кусочки, волокна), підраховують кількість сторонніх часток.

Приготування випробовуваного зразка. Для проведення випробування на механічні включення беруть не менше 5 мл випробовуваного розчину, за винятком тих випадків, коли випробування проводять у первинній упаковці.

Якщо об'єм наповнення дорівнює 5 мл або більше 5 мл, переносять увесь вміст одного контейнера у чисту циліндричну скляну пробірку (діаметром від 16 мм до 19 мм), вільну від видимих часток.

Для великих об'ємів наповнення замість проведення випробування всього вмісту декілька разів перевертають контейнер для ретельного перемішування зразка і для проведення випробування переносять у пробірку близько 10 мл розчину.

Для об'ємів наповнення менше 5 мл, але не більше 2.5 мл, об'єднують вміст двох контейнерів і проводять випробування як для одного зразка.

Якщо об'єм наповнення менше 2.5 мл, використовують вміст одного контейнера на одну пробірку для випробування. Проводять випробування трьох зразків у пробірках для випробувань (розміром 10 мм × 75 мм), що не містять механічних включень.

Подання результатів випробувань. Записують у протоколі «практично вільний від механічних включень», якщо проведено оцінку тільки одного зразка і виявлено не більше 3 часток на 5 мл.

Якщо спостерігаються чотири або більше часток на 5 мл, необхідно провести оцінку додаткових зразків.

Записують у протоколі «практично вільний від механічних включень», якщо проведено оцінку декількох зразків і виконуються такі обидві умови:

Якщо об'єм наповнення більше 2.5 мл і менше 5 мл:

(а) не більше одного зразка містить більше 5 часток на 5 мл

ТА

(б) середнє число часток становить ≤ 0.6 часток/мл (3.0 частки на 5 мл).

Якщо об'єм наповнення менше 2.5 мл:

(а) не більше одного зразка містить більше 3 часток на контейнер

ТА

(б) середнє число часток становить ≤ 2 частки на контейнер.

Якщо будь-яка умова не виконується, проводять повторне випробування додаткових 10 зразків. Якщо кількість зразків обмежена, кількість зразків для повторного випробування має бути вдвічі більша за кількість зразків для першого випробування. Принаймні проводять випробування двох додаткових зразків.

Якщо одержані при повторному випробуванні результати не відповідають критеріям, описаним вище, у протоколі зазначають «ме-

ханічні включення», «частки» або інший відповідний результат.

Вимоги до контролю очних крапель на механічні включення, виконувани в Росії та Белорусі

Розглянуто нормативні документи, що розроблено в Росії та Белорусі на заміну РД 64-076-89 [9, 10]. Такими документами є РДИ 42-504-00 «*Инструкция по контролю на механические включения глазных капель*» Російської Федерації, що затверджена МОЗ Росії 01.10.2000, та «*Инструкция по контролю на механические включения глазных капель*», прийнята Постановою МОЗ Республіки Беларусь від 20.12.01 за № 74.

Ці нормативні документи ідентичні за змістом та містять основні вимоги, що відповідають РД 64-076-89. У той же час в них розширено сферу застосування документу, наведено додаткові вимоги щодо умов проведення контролю та встановлено більш жорсткі вимоги щодо показників, що регламентуються.

Розглянемо деякі з цих положень.

Сфера застосування. У цьому розділі документів Росії та Белорусі додатково зазначено, що використовується упаковка зі скла та прозорих полімерних матеріалів, а також що дія документа поширюється на очні краплі, виготовлені в аптеках за індивідуальними прописами.

Дані інструкції не поширюються на контроль очних крапель в ємностях із непрозорих матеріалів. Такі лікарські засоби оцінюються відповідно до вимог окремих фармакопейних статей.

Уточнено визначення механічних включень: «Під механічними включеннями розуміють сторонні нерозчинні частки у вигляді ворсинок (крім бульбашок газу), випадково присутні в очних краплях».

У документах конкретизовано, що вимоги встановлено тільки до візуального методу контролю.

Умови проведення контролю. У документі Росії зазначений клас чистоти приміщення (клас Д відповідно до ОСТ 42-510-98), де проводять контроль очних крапель. У документі Белорусі зазначено, що контроль проводять у приміщенні відповідного класу чистоти (максимально припустиме число часток розміром 0.5-5 мкм - 3 500 000 в 1 м³, часток розміром більше 5 мкм - 20 000 в 1 м³, максимальна припустиме число життєздатних мікроорганізмів в 1 м³ повітря робочої зони — 500).

У документах передбачено, що зона контролю при перегляданні має бути освітлена

електричною лампою розжарювання або лампою денного світла відповідної потужності в залежності від ступеня забарвлення розчинів або матеріалів упаковки згідно наведеної таблиці. Таблиця передбачає залежність такого показника як забарвлення розчинів від потужності джерела світла (електрична лампа розжарювання та лампа денного світла).

Визначений термін «забарвлені». До категорії «забарвлені» відносяться безбарвні розчини в ємностях зі світлозахисного скла і забарвлені розчини у ємностях із безбарвного скла, а також у ємностях із прозорих полімерних матеріалів та розчини, що опалесціують.

Змінено, порівняно із РД 64-076-89, вимоги щодо освітленості зони контролю (було зазначено не менше 2500 лк, стало - 2000 лк).

В умовах проведення контролю додатково зазначено, що допускається використання різних типів спеціальних установок для переглядання, що забезпечують якість контролю згідно даної інструкції.

Додатково зазначено вимоги щодо перевірки стану зору контролера лікарем-окулістом. Стан зору контролера має перевірятися не рідше одного разу у 6 місяців, про що має бути відмітка у медичній картці (книжці).

Проведення аналізу. Основні вимоги щодо проведення аналізу, надані у наведених документах, співпадають із вимогами РД 64-076-89. Додатково зазначено, що час контролю складає 40-60 % від загального часу, витраченого на переглядання з урахуванням допоміжних операцій, а за механізованої подачі ємностей у зону контролю — близько 70 %. Час контролю очних крапель в ємностях зі світлозахисного скла і прозорих полімерних матеріалів, забарвлених розчинів та розчинів з опалесценцією збільшується на 20 %.

Порядок контролю очних крапель на механічні включення на підприємстві. Основні вимоги щодо проведення аналізу, надані у наведених документах, співпадають із вимогами РД 64-076-89. При цьому встановлено більш жорсткі вимоги щодо коефіцієнта дефектності та загальної кількості забракованих одиниць продукції у тубік-крапельницях.

Серія очних крапель у флаконах вважається придатною, якщо коефіцієнт дефектності не перевищує 1.5 (було — 3.5).

У взятій на переглядання кількості тубік-крапельниць допускається не більше 4 % одиниць продукції, що містять механічні включення (було — 6 %).

Контроль очних крапель на механічні включення органами державного контролю. У на-

ведених документах передбачено кількість зразків, що направляють на арбітражний контроль. Вона має складати подвійну кількість ємностей, відібраних при вторинному контролі. За необхідності органи державного контролю можуть запросити додаткову кількість зразків.

Для вирішення питання про вміст механічних включень в очних краплях представляло також інтерес з'ясування, частки якого розміру і в якій кількості не викликають подразнюючої дії на око. Із цією метою було розглянуто вимоги щодо вмісту часток в інших очних лікарських засобах — суспензіях та мазах.

Згідно [1], в очних суспензіях та очних м'яких лікарських засобах контролюють розмір видимих та невидимих часток за допомогою мікроскопа: для кожного зразка, що містить 10 мкг твердої діючої речовини, має бути не більше двох часток із максимальним розміром 50 мкм. Не допускається наявність часток розміром більше 90 мкм. В очних м'яких лікарських засобах контролюють також наявність металевих часток: вимоги вважаються виконаними, якщо у 10 тубах (вміст туби має бути не більше 5 г) кількість металевих часток розміром більше 50 мкм не перевищує 50 і лише в одній тубі допускається більше 8 таких часток.

Також слід відзначити, що для лікарської форми у вигляді порошку для приготування очних крапель, нами не були знайдені норми контролю на вміст механічних часток. Відправною крапкою у вирішенні цього питання будуть вимоги, застосовувані при візуальному контролі порошоків для ін'єкційних або внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів [11].

Висновки

1. Вивчення матеріалів різних інформаційних джерел показало відсутність чіткої стандартизації в методах контролю та нормуванні механічних часток в очних краплях. Однак інформація, що з'явилася в останній час, показує, що за рубежом це питання сьогодні також висунуте на порядок денний.

2. Фармакопеї провідних країн світу для очних крапель, на відміну від препаратів для парентерального застосування, не містять вимог контролю на вміст невидимих часток. На даний час це питання є питанням обговорення світової фармацевтичної громадськості. Контроль очних крапель здійснюється тільки на наявність видимих часток.

3. Основним методом контролю очних крапель на вміст механічних часток є візуальний метод.

4. У залежності від ступеня прозорості матеріалу контейнера для очних крапель здійснюється або 100 % візуальний неруйнівний контроль, або вибірковий руйнівний контроль.

5. Із метою допомоги виробникові вжити заходи для запобігання забруднень для включення у стандарт з контролю якості очних крапель на вміст механічних часток плануються: візуальний метод контролю як основний метод (100 % візуальний контроль — для очних крапель у контейнерах із прозорих матеріалів, вибірковий візуальний руйнівний контроль — для очних крапель у контейнерах із непрозорих матеріалів і порошоків для приготування очних крапель), інструментальний мікроскопічний — як уточнюючий для встановлення природи часток, що можуть бути присутні у розчині.

ЛІТЕРАТУРА

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: РІРЕГ, 2001. — С. 515-517.
2. Инструкция. Контроль готовых лекарственных средств в виде глазных капель на отсутствие в них механических включений: РД 64-076-89. — М., 1989.
3. European Pharmacopoeia. - 4th ed. — Strasbourg: Council of Europe, 2002. - 2416 p.
4. Pharmacopoeia of Japan. - XIV ed. - Tokyo, 2001. - P. 47-48.
5. The International Pharmacopoeia. - 3rd ed. - P. 7-11.
6. United States Pharmacopoeia. - XXIV ed. - Rockville, 2000. - 2570 p.
7. <http://www.usppf.com>
8. <http://www.usp.org>
9. Инструкция по контролю на механические включения глазных капель: РДИ 42-504-00. — М., 2000. — 6 с.
10. Инструкция по контролю на механические включения глазных капель: Утв. Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь 20.12.2001, № 74.
11. Инструкция. Контроль лікарських засобів для парентерального застосування на механічні включення: КД 42 У-001-93: Затв. МОЗ України 23.12.1993.

Резюме

Андрюкова Л.Н., Пиотровская А.Г., Крупа Н.А., Матвиенко Т.Н., Юдина И.И.

Вопросы контроля глазных капель по показателю «Механические включения»: состояние и перспективы

Рассмотрены и проанализированы проблемы контроля качества глазных капель по показателю «Механические

включения» на примере нормативной документации стран ближнего и дальнего зарубежья с целью разработки нового отечественного документа по данному вопросу.

Summary

Andryukova L.N., Piotrovskaya A.G., Krupa N.A., Matvienko T.N., Yudina I.I.

Matters of eye-drops control by the quality index «Particulate contamination»: state and prospects

Problems of eye-drops quality control by the quality index «Particulate contamination» by the example of normative documentation of near and remote foreignness with the purpose of development of new domestic document on the matter have been examined and analyzed.

Андрюкова Лариса Миколаївна. Закінчила Харківський політехнічний інститут (1982) і Національний аерокосмічний університет «ХАІ» (2002). Зав. лабораторії очних, вушних і назальних лікарських форм (1996). К.фарм.н. (1994). Ст. наук. співр. (2000). Член Редакційної Ради Державної Фармакопеї України.

Пиотровська Алла Григорівна. Закінчила Харківський державний університет (1972). Учений секретар Державного підприємства «Науково-експертний фармакопейний центр» (ДП НЕФЦ) (1992). Член Редакційної Колегії Державної Фармакопеї України.

Крупа Наталія Олександрівна. Закінчила Харківський державний університет (1978). Працює в ДП НЕФЦ (від 1992). Зав. сектором науково-технічної експертизи нормативної документації на хімічні фармацевтичні препарати.

Матвиенко Тетяна Микитівна. Закінчила Харківський державний університет (1973). Працює в ДП НЕФЦ (від 1993). Зав. сектором науково-технічної експертизи нормативної документації на антибіотики, вітаміни та органічні препарати.

Юдіна Ірина Іванівна. Закінчила Харківський фармацевтичний інститут (1977). Працює в ДП НЕФЦ (від 1992). Зав. сектором науково-технічної експертизи нормативної документації на субстанції, допоміжні речовини, фітохімічні та гомеопатичні препарати.

Фітохімічні дослідження

УДК 615.32:579:615.012

Попова Н.В., Литвиненко В.И., Павлова И.А., Сластья Е.А.

Национальный фармацевтический университет

Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств»

С-гликозиды галловой кислоты в растениях рода бадан

Из листьев бадана толстолистного с помощью хроматографии выделены бергенин и новое природное вещество – бергеновая кислота. Структура нового соединения установлена с помощью хроматографических, спектральных методов анализа и химических превращений. ВЭЖХ-анализ показал, что в листьях бадана толстолистного содержание бергеновой кислоты в 3 раза выше, чем содержание бергенина. Наибольшее содержание бергеновой кислоты отмечается в листьях б.тихоокеанского, б.Делава и б.толстолистного, в то время как в листьях б.реснитчатого это соединение отсутствует.

Бергенин представляет собой производное галловой кислоты со структурой С-арилгликозидов, которые распространены в ряде семейств и представляют интерес для медицины как вещества, проявляющие противовоспалительную, противогерпетическую, противовоспалительную, гепатопротекторную, антиаритмическую и другие виды активности [1, 2, 3, 4].

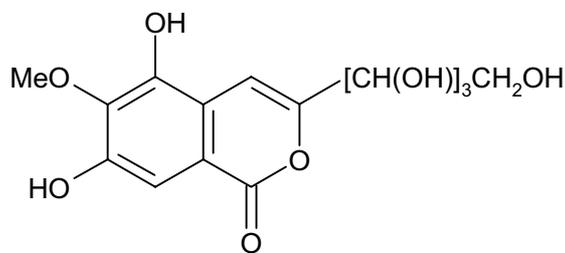
Листья бадана толстолистного богаты фенольными соединениями, такими как фенологликозиды, в частности арбутин и метиларбутин, дубильные вещества, флавоноиды [14]. Среди фенольных веществ преобладают производные галловой кислоты, к которым принадлежит бергенин. Для наземных и подземных органов растений рода *Bergenia* бергенин является специфическим фенольным соединением [2, 4].

Целью настоящей работы явилось выделение, установление структуры и определение количественного содержания С-гликозидов галловой кислоты в листьях различных видов бадана.

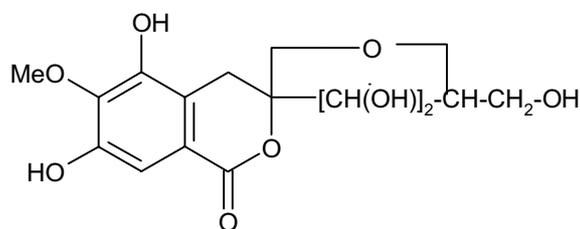
Впервые вещество, названное бергенином, было выделено из корневищ растений рода *Saxifraga* (*Bergenia*) в 1880 году [5, 6].

До 1930 года это соединение исследовалось, но представления о нем носили дискуссионный характер. Чичибабин А.Е. с сотр. повторно исследовали соединение, выделенное из корневищ *Bergenia saxifraga*. Авторы охарактеризовали его как 1,2,3,4-тетрагидроксипентил-4,6-диокси-5-метоксиизокумарин (1.1). Наличие шести гидроксильных групп авторами было установлено с помощью реакции Церевитинова, но при ацетилировании исследователи получали только пентаацетат. Авторы доказывали, что из 6 гидроксильных групп 2 являются фенольными гидроксильными группами, 4 — спиртовыми группами. Кроме того,

в структуре бергенина обнаруживали метоксильную группу и лактонную группировку [5, 6].



(1.1)



(1.2)

Позже Shimokoriyama, объясняя образование пентаацетата вместо гексаацетата, предположил, что один гидроксил в боковой цепочке образует циклическую форму как в (1.2), поэтому бергенин должен иметь 5 гидроксильных групп [5, 6].

Чичибабин А.Е. сознавая, что структура бергенина несовершенна, обратил внимание на исследования производных галловой кислоты в турецких галлах и сделал предположение, что галловая кислота может конденсироваться с глюкозой, образуя соединение, подобное бергенину (он его называл глюкогалловая кислота). Однако, последующие работы не подтвердили этого предположения, т.к в галлах

были выявлены только сложные эфиры галловой кислоты и глюкозы [5, 6].

В 1958 году Нау J.F. с сотр. высказали мысль и в дальнейшем привели доказательства, что бергенин, подобно С-гликозидам флавоноидов, представляет собой С-гликозид метоксигалловой кислоты, где глюкоза находится в пиранозной форме, при этом вторая гидроксильная группа глюкозы образует лактон с карбоксильной группой метоксигалловой кислоты [5, 6].

В 1991-92 гг. L. Jahodag и др. [7, 8] провели повторное исследование структурных особенностей бергенина. В ЯМР-спектре ими показано, что две ароматические гидроксильные группы имеют химические сдвиги 9.76 ppm и 8.50 ppm, три спиртовые группы — 5.71 ppm, 5.45 ppm и 5.00 ppm (Табл. 1). Так как глюкозный остаток находится в молекуле в пиранозной форме и ее атом С-1 конденсирован с ароматическим кольцом (положение С-10а), протон Н (10б) находится в экваториальном положении и обнаруживается по сигналу с величиной сдвига 5.01 ppm в виде дуплета. Протон у С-2 глюкозы (или у С-4а в бергенине) находится в аксиальном положении и обнаруживается по сигналу с величиной сдвига 4.04 ppm dd. Протоны у С-3 глюкозы (С-4 — у бергенина) идентифицированы по сигналу с величиной сдвига 3.7 ppm dd, протон у С-4 глюкозы (С-3 — у бергенина) — по сигналу с величиной сдвига 3.26 ppm dd, протон у С-5 глюкозы (С-2 — у бергенина) — по сигналу с величиной сдвига 3.62 ppm dd. Два протона у С-6 (С-11 —

у бергенина) регистрируются по сигналу с величиной сдвига 3.89 ppm dd и 3.39 ppm dd. Метоксильная группа (три протона у С-12) идентифицируется по синглету 3.82 ppm.

С-гликозидная природа бергенина и другие его структурные особенности подтверждена ^{13}C -ЯМР — спектром и др. авторами [7, 8, 9].

Материалы и методы

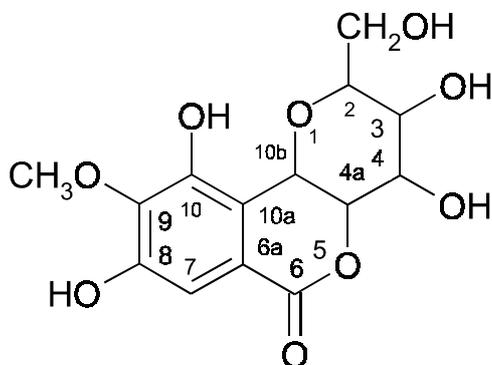
Объектом исследования были листья, корни и корневища ряда видов рода бадан (*Bergenia pacifica*, *Bergenia stracheyi*, *Bergenia crassifolia*, *Bergenia delavayi*, *Bergenia gorbunovii*, *Bergenia himalaica*, *Bergenia cordifolia*, *Bergenia ciliata*), заготовленные в ботаническом саду ХГУ, а также на коллекционных участках НФаУ и ГП ГНЦЛС.

Для хроматографического анализа использовали бумагу «Filtrak»: FN-1, FN-4, FN-14, пластинки «Silufol» со слоем силикагеля для тонкослойной хроматографии (Чехия).

Для разделения смесей веществ использовали одно- и двумерную хроматографию при одно-, дву- и многократном прохождении растворителей.

Хроматографический анализ фенольных соединений проводили в системах: 15 % раствор кислоты уксусной (хроматография на бумаге), бутанол - кислота уксусная - вода (4:1:2) (хроматография на бумаге и тонкослойная хроматография на пластинках «Silufol»), этилацетат - кислота уксусная - вода (3:1:3) (хроматография на бумаге), этилацетат - кислота муравьиная - вода (10:2:3) (хроматогра-

Таблица 1
ЯМР-анализ бергенина



Положение Н в молекуле бергенина	^1H ppm	J(H,H)б	^{13}C ppm
2	3.62 ddd	9.1; 7.6; 1.6	81.93
3	3.26 dd	9.1; 9.1	70.88
4	3.70 dd	9.3; 9.1	73.89
4a	4.04 dd	10.5; 9.3	79.97
6	-		163.60 ^c
6a	-		118.26
7	7.04 s		109.70
8	-		151.15
9	-		140.80 ^c
10	-		148.24 ^d
10a	-		116.14 ^{c,d}
10b	5.01 d	10.5	72.32
11	3.89 dd 3.49 dd	11.8; 1.6 11.8; 7.6	61.30
12	3.82 s		60.50

фия на бумаге), хлороформ - метанол (8:2) (тонкослойная хроматография на пластинках «Silufol») [10, 11, 12, 13].

Для выделения бергенина сырье предварительно обрабатывали петролейным эфиром для очищения от липофильных веществ. Далее вещества экстрагировали 70 % спиртом. Полученный спиртовой экстракт концентрировали при нагревании под вакуумом до густого водного остатка. Полученный водный концентрат фракционировали по растворимости в ряде растворителей (диэтиловый эфир, этилацетат, н-бутанол) до и после подкисления. Каждую фракцию анализировали с помощью хроматографии на бумаге в системах растворителей бутанол - кислота уксусная - вода (БУВ) (4:1:2, 4:1:5) а также в 2 %, 5 %, 15 % растворах кислоты уксусной в одно- и двумерном направлении. Для выделения бергенина из листьев и корневищ бадана использовали колоночную хроматографию на полиамиде, а также препаративную хроматографию на бумаге. Структуру бергенина устанавливали с помощью физических и химических методов анализа. Температуру плавления определяли на блоке Кофлера, нагревание проводили со скоростью 4 °С/мин, повторяя измерения не менее 3 раз.

Щелочное расщепление лактона: бергенин (1.0 г) растворяли в 10 % растворе натрия гидроксида в соотношении 1:10, полученный раствор нейтрализовывали раствором кислоты хлористоводородной до слабокислой среды, затем полученный продукт кристаллизовали.

УФ-спектр записывали на спектрофотометре СФ-48 (в качестве растворителя использовали безводный этанол или метанол), ИК-спектр — на спектрофотометре «Spectord M80» (в таблетках с калия бромидом).

Анализ методом ВЭЖХ проводили на хроматографе «Милихром А-02» (Россия) с использованием хроматографической колонки размером (82×2) мм, заполненной сорбентом Нуклеосил С18 с размером частиц 5 мкм и размером пор 100 Å. Хроматографирование проводили в градиентном режиме. Подвижная фаза А: 0.03 М раствор калия дигидрофосфата, подкисленный кислотой фосфорной до рН 2.5. Подвижная фаза В: ацетонитрил - метанол (1:1). Программа градиента: 0-20 мин — от 5 % до 25 % подвижной фазы В, 20-50 мин — от 25 % до 50 % подвижной фазы В, 50-60 мин — от 50 % до 100 % подвижной фазы В, 60-70 мин — 100 % подвижной фазы В. Скорость подвижной фазы 30 мкл/мин, предельное давление 5.0 мПа, температура колонки

25 °С. Объем вводимой пробы 1 мкл. Детектирование при длине волны 280 нм, спектральные данные получены методом остановки потока по поглощению в диапазоне 190-360 нм.

Воздушно-сухое растительное сырье экстрагировали 40 % спиртом в соотношении сырье — экстрагент 1:5. Полученные экстракты фильтровали через фильтр с размером пор 0.45 мкм. В некоторых случаях получали сухой экстракт методом лиофильной сушки. Сухие экстракты, а также чистые вещества перед ВЭЖХ-анализом растворяли в 40 % спирте и фильтровали.

Идентификацию пиков проводили методом добавок чистых веществ, а также по спектральным характеристикам и времени удерживания. Количественное определение массовой концентрации исследованных соединений проводилась с использованием градуировки по чистым веществам, которые были ранее выделены из сырья бадана толстолистного [4].

Результаты и их обсуждение

Из листьев бадана в результате хроматографии на полиамиде из этилацетатной фракции выделены вещества Б-1 и Б-2, которые легко растворимы в спирте и мало растворимы в воде.

Температура плавления вещества Б-1 составляет (131-132) °С, после высушивания при температуре 90 °С в течение 6 ч температура плавления вещества повысилась до (234-235) °С, (по-видимому, вещество Б-1 находилось в гидратной форме). Вещество Б-1 на хроматограммах не имело специфической флуоресценции, выявлялось по реакции азосочетания (розово-красное окрашивание) и по реакции с раствором железа(III) хлорида. Установлено, что вещество Б-1 не подвергается кислотному и ферментативному гидролизу. В продуктах расщепления вещества Б-1, проведенного по методу Киллиани, с помощью качественных реакций и хроматографического анализа были обнаружены глюкоза и метоксигалловая кислота. Максимумы поглощения УФ-спектра вещества Б-1 наблюдались при длинах волн 220 нм и 275 нм. Таким образом, по физико-химическим свойствам и в сравнении с достоверным образцом вещество Б-1 можно охарактеризовать как бергенин или С-глюкопиранозил-4-метоксигалловой кислоты.

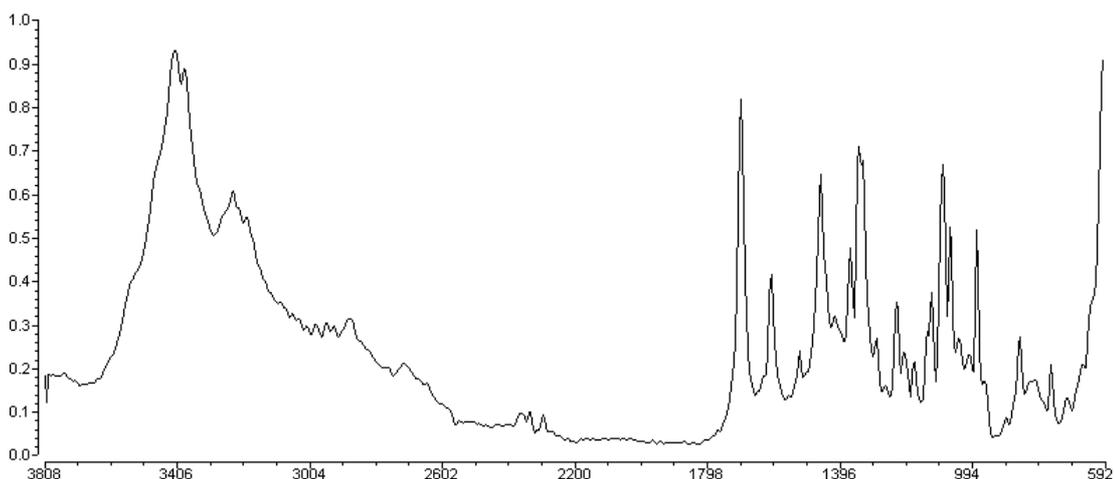
Вещество Б-2 было получено в виде аморфного порошка кремового цвета, оно отличалось от вещества Б-1 хроматографической подвижностью (Табл. 2). Вещество Б-2 также

Таблица 2

Хроматографические характеристики веществ Б-1 и Б-2

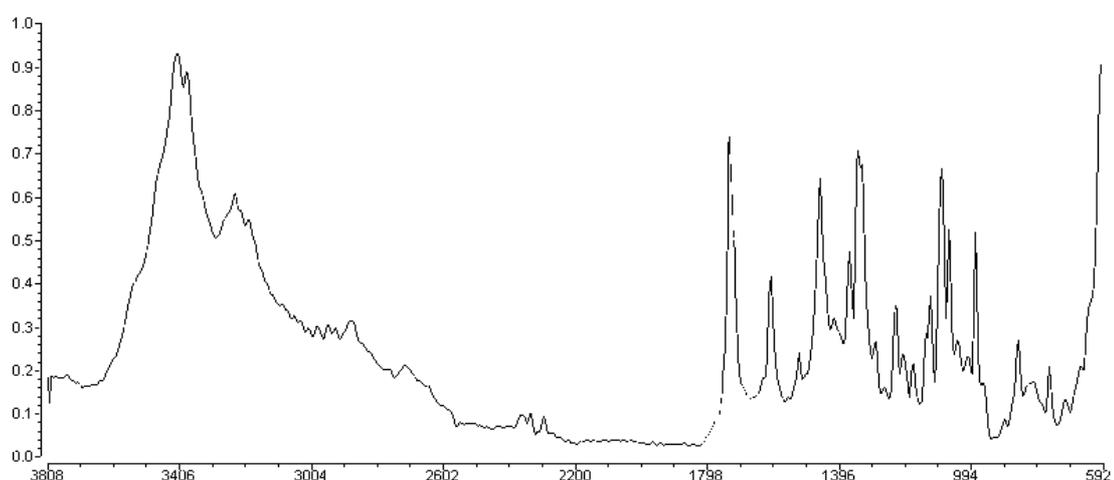
Вещество	Флуоресценция	Хроматографическая подвижность, R_f		
		15 % раствор кислоты уксусной	БУВ (4:1:2)	этилацетат – кислота уксусная - вода (3:1:3)
Б-1 (бергенин)	-	0.43	0.58	0.50
Б-2 (бергеновая кислота)	-	0.85	0.15	0.23

Рисунок 1



ИК-спектр вещества Б-1

Рисунок 2



ИК-спектр вещества Б-2

вступало в реакции азосочетания и в реакцию с раствором железа(III) хлорида. Кислотные свойства вещества Б-2 были выявлены с помощью реакции с метиленовым красным, бромкрезоловым зеленым, бромтимоловым синим и сульфамидным реактивом по Шмидту.

Максимум поглощения УФ-спектра для вещества Б-2 наблюдался при длинах волн 220 нм и 275 нм, что совпадает с УФ-спектром вещества Б-1. ИК-спектральный анализ подтвердил наличие свободной карбоксильной

группы в веществе Б-2 по полосе поглощения при длине волны 1720 см^{-1} , которая отсутствует у вещества Б-1, для которого характерна полоса поглощения при длине волны 1700 см^{-1} (карбонил лактонной группы) (Рис.1, 2). Предполагая, что вещество Б-2 является карбоновой кислотой, было проведено химическое превращение бергенина в кислоту (Рис. 3) [15].

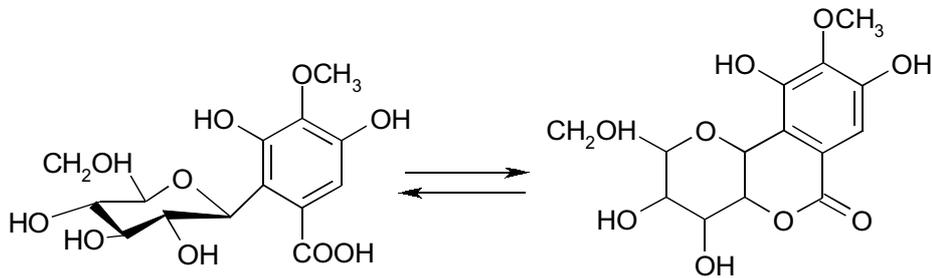
После проведения химического превращения бергенина полученное вещество нейтра-

Рисунок 3



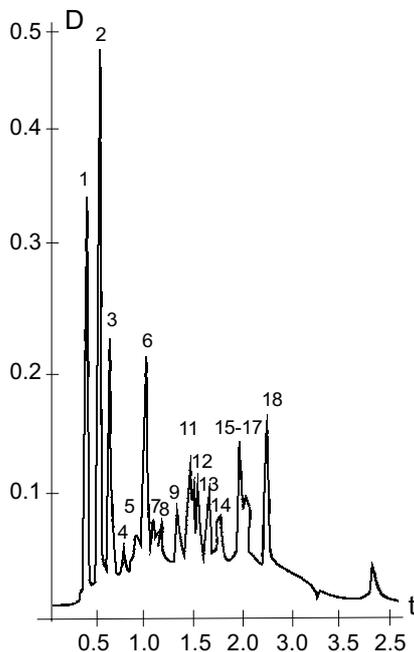
Схема химического превращения бергерина

Рисунок 4



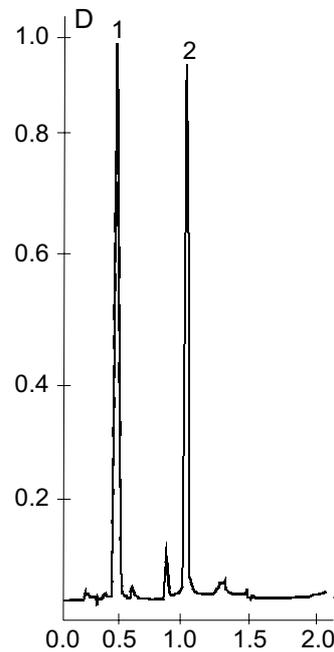
С-β-D-глюкопиранозид 4-метоксигалловой кислоты и ее лактон бергерин

Рисунок 5



ВЭЖХ-анализ экстракта бадана
2 — бергеновая кислота; 6 — бергерин.

Рисунок 6



ВЭЖХ-анализ бергеновой кислоты (1) и бергерина (2)

лизовали, кристаллизовали и изучали его физико-химические свойства. Установлено, что хроматографические характеристики и результаты УФ и ИК-спектров синтезированного вещества и вещества Б-2 идентичны.

С целью идентификации вещества Б-2 и его синтетического аналога был проведен, наряду с хроматографическим анализом на бумаге и ТСХ, также ВЭЖХ-анализ, который позволил определить, что синтетический аналог и веще-

Таблица 3

Содержание бергенина и бергеновой кислоты в экстрактах из листьев различных видов бадана

Вид бадана	Содержание бергенина, %	Содержание бергеновой кислоты, %
<i>B. pacifica</i>	8.52	23.66
<i>B. stracheyi</i>	6.09	11.52
<i>B. crassifolia</i>	6.14	19.90
<i>B. delavayi</i>	1.44	24.32
<i>B. gorbunovii</i>	18.48	2.19
<i>B. gymalaica</i>	11.25	2.63
<i>B. cordifolia</i>	12.44	2.94
<i>B. ciliata</i>	5.96	-

ство Б-2 имеют одинаковое время удерживания (Рис. 5, 6). Таким образом, вещество Б-2 можно охарактеризовать как С-глюкопиранозид метоксигалловой кислоты, который оказался новым природным соединением, названным бергеновой кислотой. Структуру выделенных соединений можно представить, как показано на Рис. 4 [15].

С целью определения содержания нового вещества Б-2 (бергеновой кислоты) в различных видах бадана был проведен ВЭЖХ-анализ полученных экстрактов. По результатам анализа (Табл. 3) можно утверждать, что содержание бергеновой кислоты в листьях бадана толстолистного превышает содержание бергенина почти в 3 раза. Высокая концентрация бергеновой кислоты отмечается в листьях б. Делаво, б. тихоокеанского и б. толстолистного, в то время как она отсутствует в листьях б. реснитчатого.

Выводы

1. Из листьев бадана толстолистного с помощью хроматографии выделили бергенин и новое природное вещество — бергеновую кислоту, структура которого установлена с помощью хроматографических, спектральных методов анализа и химических превращений.

2. Методом ВЭЖХ показано, что в листьях бадана толстолистного бергеновой кислоты содержится в 3 раза больше, чем бергенина. Наибольшее содержание бергеновой кислоты отмечается в листьях б. Делаво.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pu H.-L. Bergein is the antiarrhythmic principle of *Flugga virosa* // *Planta Med.* — 2002. - V. 68. - P. 372-374.
2. The Merck Index. - 20 ed. - NJ: Merck and Co., 1998. - P. 194.
3. Lim. H K. Effects of bergein, the major constituent of *Mallotus japonicus* against D-galactosamine-induced hepatotoxicity in rats // *Pharmacology.* — 2001. - V. 63. - P. 71-75.
4. Кожух І.О. Фармакогностичне дослідження рослин роду бадан: Автореф. дис. ... к.фарм.н. — Харків, 2002. — 19 с.
5. Hay J.F., Haynes L.J. Bergein and C-glycosyrutanosyl derivative of 4-O-methylgallic acid // *J. Chem. Soc.* - 1958. — P. 2231-2238.

6. Über nichtgerbende Substanzen des Extractes aus dem Wurzelstock des Badian (Saxifraga crassifolia). 1. Bergein. / Tschitschibabin A.E., Kirsanov A.W., Korolev A.J Woroschilow jun N.N. // *Liebigs Ann. Chem.* - 1929. - Bd. 469. - S. 93-127.

7. The structure of bergein / Frick W., Hofmann J., Fischer H. Schmidt R.R. // *Carbohydr. Res.* — 1991. - V. 210, No. 3. — P. 71-77.

8. Jahodar L, Kolb I., Lycka A. NMR spectral analysis of bergein // *Fitoterapia.* — 1992. - V. 63, No 3. - P. 260-261.

9. Rousseau C., Martin O.R. Synthesis of bergein-related natural products by the way of an intramolecular C-glycosylation reaction // *Tetrahedron.* — 2000. — No. 11. - P. 409-412.

10. Хроматография на бумаге / Под ред. И.М. Хайса и К. Мацека. - М.: Иностран. лит-ра, 1962. — 851 с.

11. Шаршунова М., Шварц В., Михалец Ч. Тонкослойная хроматография в фармации и клинической биохимии: В 2 ч. - М.: Мир, 1980. — 622 с.

12. Шталь Э. Хроматография в тонких слоях. — М.: Мир, 1965. — 507 с.

13. Георгиевский В.П., Комиссаренко Н.Ф., Дмитрук С.Е.. Биологически активные вещества лекарственных растений. — Новосибирск: «Наука», 1990. — 336 с.

14. Федосеева Л.М, Малолеткина Т.С. Выделение некоторых фенольных соединений и идентификация арбутина из листьев бадана // *Химия растительного сырья.* — 1999. - № 2. - С. 109-111.

15. Литвиненко В.И., Попова Т.П., Аммосов А.С. Гликофлавоноиды // *Технология и стандартизация лекарств.* - Т. 2. - Харьков: РИРЕГ, 2000. - С. 81-176.

Резюме

Попова Н.В., Литвиненко В.І., Павлова І.О., Сластия Є.А.

С-глікозиди галлової кислоти у рослинах роду бадан

Із листя бадану товстолистого за допомогою хроматографії виділено бергенин, а також нову природну сполуку — бергенову кислоту. Структуру нової сполуки встановлено за допомогою хроматографічних, спектральних методів аналізу, а також хімічних перетворень. ВЕРХ-аналіз показав, що вміст бергенової кислоти в листі бадану товстолистого у 3 рази вище, ніж вміст бергенину. Найбільший вміст бергенової кислоти — в листі б.тихоокеанського, б.Делаво, б.товстолистого, у той же час у листі б.війчастого ця сполука відсутня.

Summary

Popova N.V., Litvinenko V.I., Pavlova I.A., Slastya E.A.

C-glycosides of gallic acid in *Bergenia* genus plants

Using chromatography from *Bergenia crassifolia* leaves bergein and new natural substance — bergenic acid have been isolated. The structure of new compound using chromatographic, spectral analysis and chemical transformations

has been established. HPLC-analysis shows that in *Bergenia crassifolia* leaves the content of bergenic acid 3 times as much as bergenin. Highest content of bergenic acid is in *Bergenia pacifica*, *Bergenia delavayi* and *Bergenia crassifolia* leaves, while in *Bergenia ciliata* this compound is absent.

Литвиненко Василій Іванович (р. 1932). Окончил Харьковский фармацевтический институт (1959). Работает в ГП ГНЦЛС (с 1958). Д.х.н. (1990). Профессор (1991). Академик ИА Украины (2000). Зав. сектором химии и технологии фенольных соединений ГП ГНЦЛС.

Попова Наталия Вячеславовна. Окончила Харьковский фармацевтический институт (1981).

К.фарм.н. (1986). Доцент кафедры фармакогнозии НФаУ (1991).

Павлова Ирина Александровна. Окончила Национальную фармацевтическую академию (1997). К.фарм.н. (2003). Ассистент кафедры фармакогнозии НФаУ (2002).

Сластья Евгений Анатольевич. Окончил Донецкий государственный университет (1997). К.б.н. (2002). Химик Института винограда и вина «Магарач» УААН.

УДК 615.322:581.45:582.883.4

Кошовий О.М., Комісаренко А.М., Ковальова А.М., Малоштан Л.М., Мудрик І.М.
Національний фармацевтичний університет

Дослідження фенольних сполук листя евкаліпта

Із листя *Eucalyptus viminalis* Labill. виділено та ідентифіковано 5 гідроксикоричних кислот: п-кумарову, кавову, ферулову, хлорогенову, неохлорогенову та 2 флавоноїдних аглікони: кемпферол і кверцетин. Встановлено вміст фенольних сполук у листі *Eucalyptus viminalis* Labill.: гідроксикоричні кислоти — (0.338±0.022) %, флавоноїди — (0.469±0.019) %, поліфенольні сполуки — (2.167±0.026) %.

Рід евкаліпт *Eucalyptus* L'Heritier налічує близько 500 видів, які широко розповсюджені у тропіках та субтропіках і складають три чверті флори Австралії [8].

Офіційним видом в Україні є *E.viminalis* Labill. [5]. У ГФ Х описані *E.globulus* Labill., *E.cinerea* F.Muell. [4], у Європейській Фармакопеї — *E.globulus* Labill. [17].

Насадження *Eucalyptus* знаходяться на узбережжі Середземного та Чорного морів, на Кавказі, в Африці, Індії, Індонезії, Новій Зеландії, Південній Америці та Чилі. На території колишнього СРСР культивують близько 50 видів евкаліпта. Врожайність листя на промислових плантаціях становить від 80 ц/га до 150 ц/га, вихід ефірної олії — від 100 кг/га до 200 кг/га [8, 9].

Лікарською сировиною є листя (*Folia Eucalypti*), із якого одержують ефірну олію евкаліпта (*Oleum Eucalypti*) та хлорофіліпту екстракт густий [5, 9, 17, 27].

Дослідження евкаліптів дозволили фітохімікам встановити такі класи БАП: терпеноїди [10]; фенольні сполуки: стільбени, флавоноїди, поліфеноли [13–27]; полісахариди; смоли та воски [8, 21] (Табл. 1). В листі *E.rostrata* виявлено флавоноли: 4-О-D-галактозид генкваніну; та флавоноли: кемпферол, кверцетин, гіперозид, кверцимеритрин, рутин та 3'-О-глюкозид рамнетину [23].

До складу ефірної олії евкаліпта входять ациклічні, моно-, бі-, трициклічні моно- та сесквітерпеноїди та фенолпропаноїди.

В *E.viminalis* були виявлені сапоніни три-терпенової групи, в *E.muscogoyus* — циклоартановий тритерпеноїд — циклосукаленол [10]. Із листя *E.camadulensis* виділена евкаліптано-ва кислота — похідна олеанолової кислоти [25].

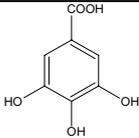
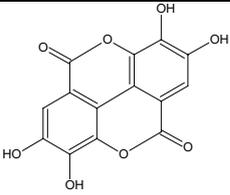
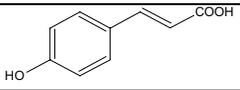
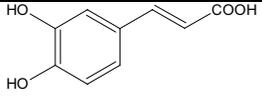
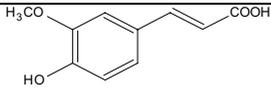
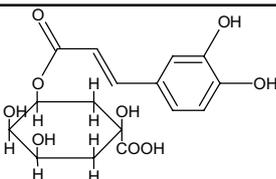
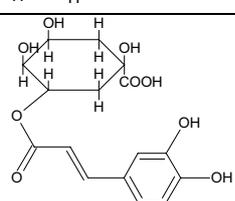
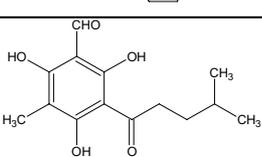
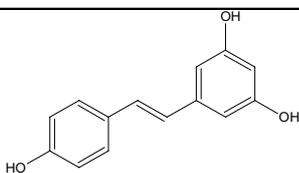
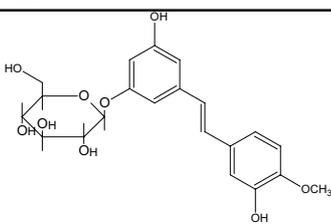
Як видно з Табл. 1, із фенольних сполук в різних видах евкаліпта було виділено та ідентифіковано флавоноїди (генкванін, кемпферол, кверцетин, рамнетин та їх глікозиди), встановлено структуру стільбенів, евгобалів. Виділено галову та елагову кислоти у вільному стані та як компоненти поліфенольних сполук [6, 9, 11-13, 15, 16, 18, 20, 22-24, 26].

У пилку евкаліпта виявлено білки, амінокислоти, вуглеводи, вітаміни В₁, В₂, РР, С, біотин, фолієву кислоту, рутин, антибіотики та стимулятор росту [8].

Зі стародавніх часів евкаліпт широко застосовується в медичній практиці. Основна терапевтична активність евкаліпта — антисептична. Із листя евкаліпта виробляють протистафілококовий препарат хлорофіліпт, який випускають у вигляді 0.25 %, 1 % спиртового та 2 % олійного розчинів. Зовнішньо галенові препарати евкаліпта використовують як антисептичні засоби у хірургічній та гінекологічній практиці, стоматології, оториноларингології,

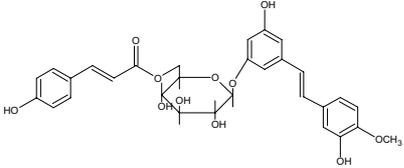
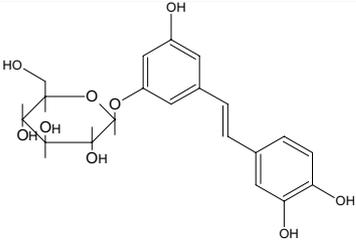
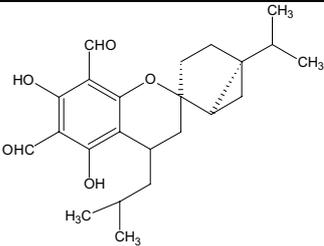
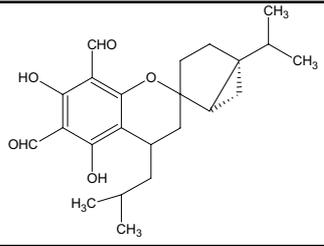
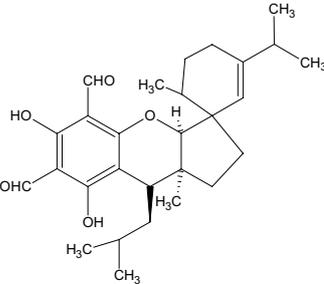
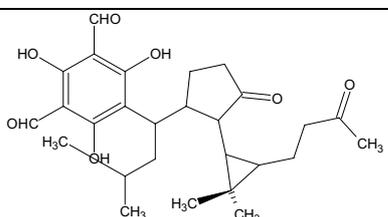
Таблиця 1

Фенольні сполуки представників роду *Eucalyptus* L'Heritier

Назва	Структурна формула	Вид	Література
галова кислота*		<i>E.globulus</i> <i>E.viminalis</i> *	9
елагова кислота*		<i>E.globulus</i> <i>E.viminalis</i> *	9
п-кумарова кислота*		<i>E.viminalis</i> *	—
кавова кислота*		<i>E.viminalis</i> *	—
ферулова кислота*		<i>E.viminalis</i> *	—
хлорогенова кислота*		<i>E.viminalis</i> *	—
неохлорогенова кислота*		<i>E.viminalis</i> *	—
грандіол		<i>E.perriniana</i>	13
развератрол		<i>E.ssp.</i>	6
рапонтицин		<i>E.rubida</i>	22



Таблиця 1 (продовження)

Назва	Структурна формула	Вид	Література
рапонтицин-6"-о-п-кумарат		E.rubida	22
полідатин		E.rubida	24
евгобаль В ₁ , 1b		E.blakelyi	18
евгобаль 1c, 11a		E.blakelyi	18
евгобаль-1n-1		E.incrassata	16
евкаліптон		E.globulus	15



дерматології та офтальмології. У вигляді інгаляцій галенові препарати евкаліпта використовують при гострих респіраторних захворюваннях, трахеїтах і ларингітах. Препарати евкаліпта виявляють антисептичну дію по відношенню до стрептококів і стафілококів, палич-

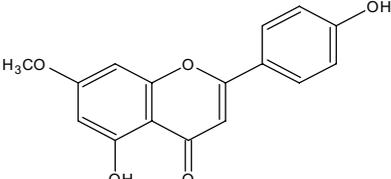
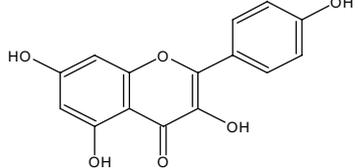
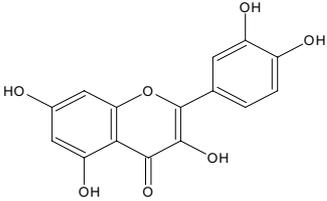
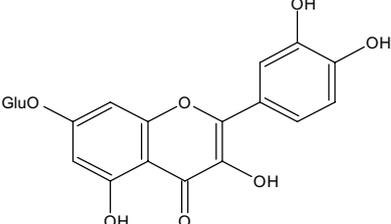
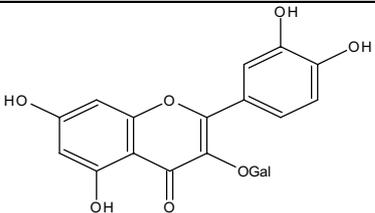
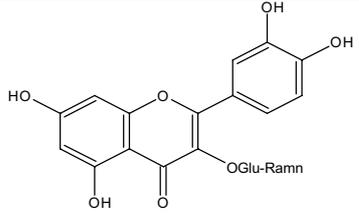
ки черевного тифу та паратифів А і В, кишкової палички, гнійних й анаеробних збудників, пригнічують ріст дизентерійної амеби та трихомонад; мають виражені протизапальні властивості, сприяють швидкому загоєнню ран; виявляють болезаспокійливу, слабку седатив-

Таблиця 1 (продовження)

Назва	Структурна формула	Вид	Література
евгобаль G ₁		<i>E. grandis</i>	26
евгобаль G ₂		<i>E. grandis</i>	26
евгобаль G ₃		<i>E. grandis</i>	26
евгобаль G ₄		<i>E. grandis</i>	26
евгобаль G ₅		<i>E. grandis</i>	26
макрокарпал А		<i>E. macrocarpa</i>	20
сидероксилін		<i>E. ssp.</i>	6



Таблиця 1 (продовження)

Назва	Структурна формула	Вид	Література
генкванін		<i>E. rostrata</i>	23
кемпферол*		<i>E. rostrata</i> <i>E. viminalis</i> *	23 11, 12
кверцетин*		<i>E. rostrata</i> <i>E. Юмана</i> <i>E. globulus</i> <i>E. viminalis</i> *	23 23 15 11, 12
кверцимеритрин		<i>E. rostrata</i>	23
гіперозид		<i>E. rostrata</i>	23
рутин		<i>E. rostrata</i> <i>E. Юмана</i>	23 23



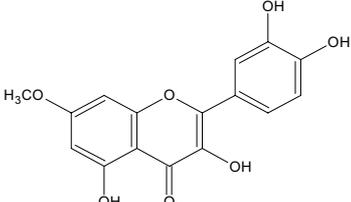
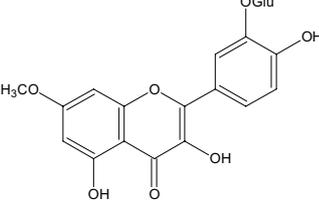
ну та незначну відхаркувальну дію. Пилок евкаліпта має жарознижувальні, антибіотичні, тонізуючі властивості, стимулює діяльність шлунка [8].

В Україні та Російській Федерації зареєстровано близько 50 комплексних препаратів (інгаліпт, каметон, евкатол, ефкамон, інгакамф, алором, біокаліптол, бромгексин, бронхікум, бронхосан, гевкамен, гексапневмін, камфомен, пектусин та ін.), до складу яких

входить ефірна олія евкаліпта, основний компонент якої — 1,8-цинеол (евкаліптол) [1, 7, 8].

Приведений стислий огляд сучасного стану дослідження видів роду *Eucalyptus* L'Heritier та їх медичного застосування показує, що з усього комплексу біологічно активних речовин, що містяться в листі евкаліпта, використовують, в основному, ефірну олію та хлорофільну фракцію (хлорофіліпт), тобто речовини з гідروفобними властивостями.

Таблиця 1 (продовження)

Назва	Структурна формула	Вид	Література
рамнетин		E. rostrata	23
3'-О-глюкозид рамнетину		E.rostrata	23

Примітка.

* — речовини, виділені нами з E.viminalis.

Таблиця 2

Якісний аналіз фенольних сполук листя евкаліпта

Група БАР	Методика	Спостереження	Висновок
гідроксикоричні кислоти	ТШХ етилацетатної фракції	у фільтрованому УФ-світлі (354 нм) блакитна флуоресценція	присутні
кумарини	лактонна проба зі спиртовим розчином етилацетатної фракції	осад не утворюється	не виявлені
	ПХ етилацетатної фракції після реакції з йодистоводневою кислотою в системі хлороформ-формамід (9:1) з достовірним зразком кумарину	порівняння значення R_f випробовуваного зразка зі стандартом	
флавоноїди	ціанідинова реакція в модифікації Бріанта [3, 6]	жовтогарячо-червоне забарвлення водної фази, та жовтогаряче – октанольної.	аглікони представлені переважно групою флавону, глікозиди - сумішшю похідних флавону та флавонолу
	реакція із 2 % спиртовим розчином алюмінію хлориду	жовте забарвлення розчину та яскраво-жовта флуоресценція в УФ-світлі	присутні
поліфенольні сполуки	реакція з розчином заліза(III) хлориду	чорно-синє забарвлення розчину	таніни групи, що гідролізується

Метою нашого дослідження стало вивчення фенольного складу листя евкаліпта.

Експериментальна частина

Об'єктом дослідження стало листя евкаліпта (*Folia E.viminalis* Labill) із Грузії, надане Дочірнім підприємством «Дослідний завод ДНЦЛЗ» ДАК «Укрмедпром». Аналіз даної сировини проводився відповідно [5, 28, 29].

Виділення та якісний аналіз груп БАР із листя евкаліпта

Екстрагування суми БАР із листя евкаліпта проводили водою очищеною. Для цього 50.0 г подрібненої повітряно-сухої сировини поміщали в колбу зі шліфом, заливали порціями,

по 150 мл кожна, води та екстрагували (п'ятикратно) на киплячій водянній бані протягом 10 год. Витяг випарювали до 200-250 мл, охолоджували до кімнатної температури, фільтрували крізь паперовий фільтр у мірну колбу місткістю 250 мл і доводили об'єм розчину водою очищеною до позначки (розчин А).

В результаті попереднього хімічного дослідження фенольного складу одержаного витягу встановлено наявність таких груп фенольних сполук: похідні гідроксикоричної кислоти, флавоноїди та поліфенольні сполуки. Похідні α -пірону відсутні (Табл. 2).

Для виділення та ідентифікації наведених сполук використовували фракціонування у

системі рідина-рідина, паперову хроматографію (ПХ) та хроматографію в тонкому шарі сорбенту (ТШХ).

Гідроксикоричні кислоти. Одержаний із листя евкаліпта витяг обробляли етилацетатом. Етилацетатну фракцію упарювали та хроматографували на папері з достовірними зразками гідроксикоричних кислот у системах: I — н-бутанол - кислота оцтова - вода (4:1:2) і II — 15 % розчин кислоти оцтової з наступною обробкою хроматограм парами аміаку та діазо-реактивом. Встановили, що в листі евкаліпту містяться п-кумарова (I — $R_f=0.90$; II — $R_f=0.60$), кавова (I — $R_f=0.80$; II — $R_f=0.50$), ферулова (I — $R_f=0.88$; II — $R_f=0.55$), хлорогенова (I — $R_f=0.62$; II — $R_f=0.70$) та неохлорогенова кислоти (I — $R_f=0.64$; II — $R_f=0.75$). У подальшому ці сполуки було виділено в індивідуальному стані методом препаративної ТШХ та ідентифіковано на основі фізичних, хімічних властивостей та їх УФ-спектральної характеристики.

Флавоноїди. Етилацетатно-спиртову фракцію (8:2) розчину А вивчали за допомогою двомірної ПХ (Filtrak № 4) у системах: I — н-бутанол - кислота оцтова - вода (4:1:2); II — 2 % розчин кислоти оцтової. Хроматографічно було виявлено не менше 8 флавоноїдних сполук.

Для встановлення аглікону, що входить до складу цих сполук, після сумарного гідролізу досліджуваної фракції 5 % розчином кислоти сірчаної методом ПХ із достовірними зразками агліконів у системах н-бутанол - кислота оцтова - вода (4:1:2), 30 % розчин кислоти оцтової та 60 % розчин кислоти оцтової, хлороформ - кислота оцтова - вода (13:6:2) були ідентифіковані кемпферол, кверцетин та рамнетин. Продукти сумарного гідролізу було розділено методом колонкової хроматографії

(сорбент — поліамід). У результаті було одержано кемпферол та кверцетин, які ідентифікували за температурою плавлення та характеристикою УФ-спектрів (λ_{max} 368 нм, 267 нм та λ_{max} 372 нм, 256 нм, відповідно).

Поліфенольні сполуки. В результаті хроматографічного вивчення розчину А та продуктів його гідролізу (5 % розчин кислоти сірчаної) за допомогою ПХ в системах: I — н-бутанол - кислота оцтова - вода (4:1:2), II — 5 % розчин кислоти оцтової, III — 30 % розчин кислоти оцтової та IV — 60 % розчин кислоти оцтової із використанням 1 % спиртового розчину заліза(III) хлориду як хромогенного реактиву, встановили наявність галової та елагової кислот та гало-, елаготанінів.

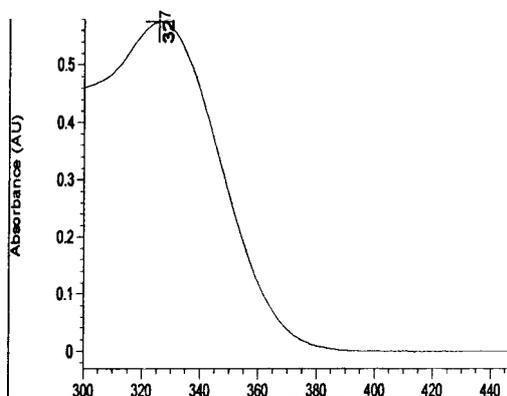
Кількісне визначення груп БАР в листі евкаліпта

Кількісне визначення гідроксикоричних кислот, флавоноїдів та поліфенольних сполук проводили спектрофотометричним методом. Оптичну густину вимірювали у кюветі з товщиною шару 10 мм на спектрофотометрі «Hewlett Packard 8453» (США) за відповідної довжини хвилі [2, 3].

Гідроксикоричні кислоти. Вміст гідроксикоричних кислот визначали спектрофотометричним методом, у перерахунку на кислоту хлорогенову, тому що її концентрація з усіх виділених кислот — найбільша. Максимум поглинання РСЗ кислоти хлорогенової спостерігається за довжини хвилі 327 нм, тому вимірювання проводили за цієї довжини хвилі (Рис. 1).

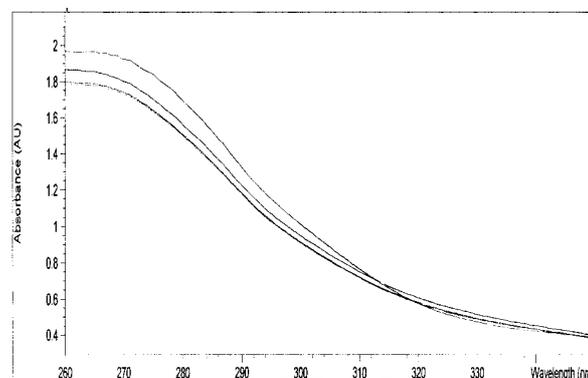
1.0 мл розчину А перенесли в мірну колбу місткістю 200 мл, доводили об'єм розчину 20 % спиртом до позначки та перемішували. Вимірювали оптичну густину одержаного розчину

Рисунок 1



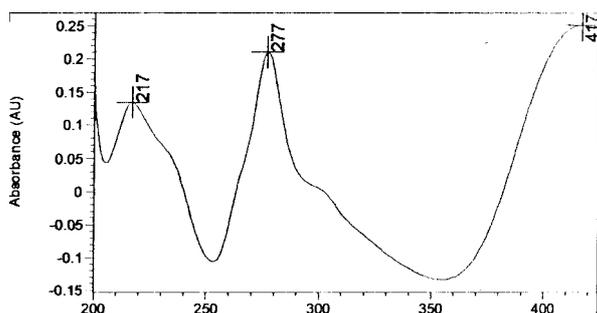
Спектр поглинання розчину РСЗ кислоти хлорогенової

Рисунок 2



Спектр поглинання випробовуваного розчину при визначенні суми гідроксикоричних кислот

Рисунок 3



Спектр поглинання розчину РСЗ рутину

на спектрофотометрі за довжини хвилі 327 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм (Рис. 2). Паралельно близько 0.05 г (точна наважка) кислоти хлорогенової поміщали у мірну колбу місткістю 100 мл, розчиняли у 20 % спирті, доводили об'єм тим же розчинником до позначки. 1.0 мл одержаного розчину поміщали в мірну колбу місткістю 50 мл, доводили об'єм розчину 20 % спиртом до позначки, перемішували та вимірювали оптичну густину в таких самих умовах, що і для досліджуваного розчину. Як компенсаційний розчин використовували 20 % спирт.

Вміст суми гідроксикоричних кислот в листі евкаліпта, у відсотках, у перерахунку на кислоту хлорогенову та повітряно-суху сировину, обчислювали за формулою:

$$X = \frac{D_1 \cdot a_0 \cdot 1 \cdot 250 \cdot 200 \cdot 100 \cdot 100}{D_0 \cdot a_1 \cdot 1 \cdot 50 \cdot 100 \cdot (100 - W)}$$

де:

D_1 — оптична густина випробовуваного розчину;

D_0 — оптична густина розчину РСЗ кислоти хлорогенової;

a_1 — наважка сировини, у грамах;

a_0 — наважка РСЗ кислоти хлорогенової, у грамах;

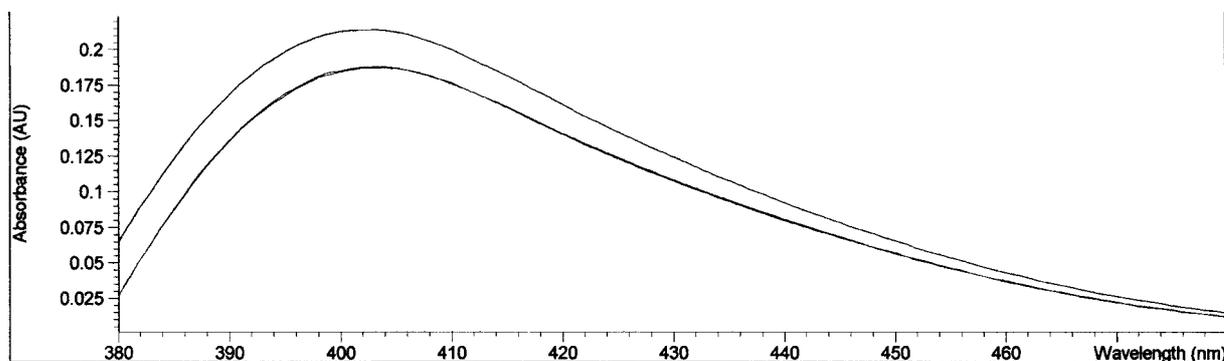
W — втрата в масі при висушуванні, у відсотках.

Флавоноїди. Вміст суми флавоноїдів визначали спектрофотометричним методом, у перерахунку на рутин, тому що попередні дослідження показали наявність в листі евкаліпта флавоноїдних сполук, переважно похідних кверцетину. Рутин має три максимуми поглинання: за довжин хвиль 217 нм, 277 нм та 417 нм (Рис. 3). Вимірювання доцільніше проводити за довжини хвилі 417 нм, тому що інші БАР, які містяться в гідрофільній фракції листа евкаліпта, менше впливають на результати вимірювання.

2.0 мл розчину А поміщали у мірну колбу місткістю 25 мл, додавали 2.0 мл 3 % розчину алюмінію хлориду у 96 % спирті, доводили об'єм розчину 70 % спиртом до позначки і перемішували. Через 30 хв вимірювали оптичну густину одержаного комплексу за довжини хвилі 417 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм (Рис. 4). Як компенсаційний розчин використовували розчин, що містить 2.0 мл розчину А, доведений у мірній колбі місткістю 25 мл 70 % спиртом до позначки.

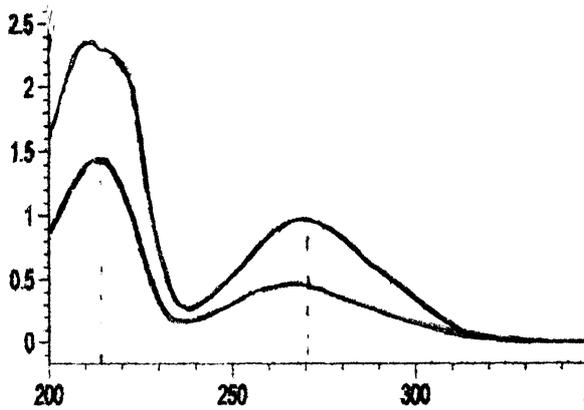
Паралельно в тих самих умовах проводили дослід із РСЗ рутину: 0.01 г (точна наважка) рутину (ФС 42-2508-87), висушеного при температурі 135 °С до постійної маси, поміщали у мірну колбу місткістю 25 мл, розчиняли у 96 % спирті, доводили об'єм розчину 96 % спиртом до позначки та перемішували. До 1 мл одержаного розчину додавали 2.0 мл 3 % розчину алюмінію хлориду у 96 % спирті та доводили об'єм розчину 70 % спиртом до 25.0 мл. Як компенсаційний розчин використовували розчин, що містить 1 мл розчину РСЗ рутину, доведеного у мірній колбі місткістю 25 мл 70 % спиртом до позначки. Перед вимірюванням оптичної густини розчини фільтрували крізь паперовий

Рисунок 4



Спектр поглинання випробовуваного розчину при визначенні суми флавоноїдних сполук

Рисунок 5



Спектр поглинання розчину РСЗ кислоти галової

фільтр «синя стрічка», відкидаючи перші порції фільтрату.

Вміст суми флавоноїдів у сировині, у перерахунку на рутин, у відсотках, обчислювали за формулою:

$$X = \frac{D_1 \cdot a_0 \cdot 250 \cdot 1 \cdot 25 \cdot 100 \cdot 100}{D_0 \cdot a_1 \cdot 2 \cdot 25 \cdot 25 \cdot (100 - W)}$$

де:

D_1 — оптична густина випробовуваного розчину;

D_0 — оптична густина комплексу розчину РСЗ рутину з алюмінію хлоридом;

a_1 — наважка сировини, у грамах;

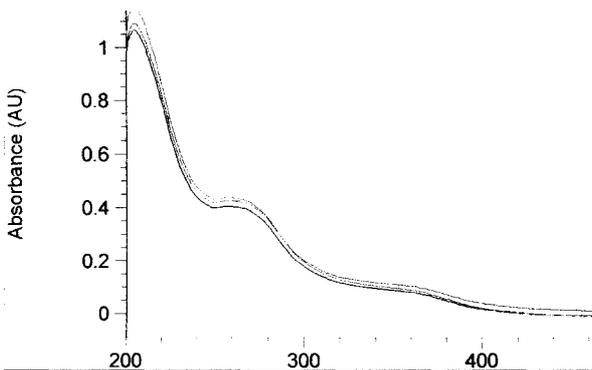
a_0 — наважка РСЗ рутину, у грамах;

W — втрата в масі при висушуванні, у відсотках.

Поліфенольні сполуки. Вміст суми поліфенольних сполук визначали спектрофотометричним методом, у перерахунку на кислоту галову, тому що вона є їх основним компонентом. Максимум поглинання РСЗ кислоти галової спостерігається за довжин хвиль 214 нм та 270 нм (Рис. 5). Вимірювання доцільніше проводити за довжини хвилі 270 нм, тому що при цьому вплив супутніх речовин на результати вимірювання найменший.

1.0 мл розчину А поміщали у мірну колбу місткістю 25 мл, доводили об'єм розчину 40 % спиртом до позначки та перемішували. 1.0 мл одержаного розчину поміщали у мірну колбу місткістю 25.0 мл і доводили тим же розчинником до позначки. Вимірювали оптичну густину одержаного розчину на спектрофотометрі за довжини хвилі 270 нм у кюветі з товщиною

Рисунок 6



Спектр поглинання випробовуваного розчину при визначенні суми поліфенольних сполук

Таблиця 3

Метрологічні характеристики визначення кількісний вмісту фенольних сполук в листі евкаліпта

Група БАР	m	v	X_i	X_{cp}	S^2	S_{cp}	P	t(P, v)	Кількісний вміст, %	$\epsilon, \%$
гідроксикоричні кислоти	5	4	0.354	0.338	0.0003	0.008	0.95	2.78	0.338 ± 0.022	6.62
			0.325							
			0.330							
			0.360							
			0.320							
флавоноїди	5	4	0.465	0.469	0.0002	0.0069	0.95	2.78	0.469 ± 0.019	4.08
			0.452							
			0.480							
			0.460							
			0.490							
поліфенольні сполуки	5	4	2.175	2.167	0.0004	0.0094	0.95	2.78	2.167 ± 0.026	1.21
			2.200							
			2.150							
			2.160							
			2.150							

шару 10 мм (Рис. 6). Як компенсаційний розчин використовували 40 % спирт.

Вміст суми поліфенольних сполук у повітряно-сухому листі евкаліпта, у перерахунку кислоти галову, у відсотках, обчислювали за формулою:

$$X = \frac{D \cdot 250 \cdot 25 \cdot 25 \cdot 100}{540 \cdot m \cdot 1 \cdot 1 \cdot (100 - W)},$$

де:

D — оптична густина випробуваного розчину;

m — маса наважки сировини, у грамах;

540 — питомий показник поглинання розчину кислоти галової у 40 % спирті за довжини хвилі 270 нм [30];

W — втрата в масі при висушуванні, у відсотках.

Метрологічні характеристики кількісного визначення БАР представлені в Табл. 3.

Висновки

В результаті вивчення фенольного складу листя евкаліпта встановили, що в листі евкаліпта містяться такі класи біологічно активних речовин: гідроксикоричні кислоти (0.338±0.022 %), флавоноїди (0.469±0.019 %) та поліфенольні сполуки (2.167±0.026 %).

ЛІТЕРАТУРА

1. Видадь. Лекарственные препараты в России: Справочник. — 5-е изд. — М.: АстраФармСервис, 1999. — 1520 с.
2. Георгиевский В.П., Гризодуб А.И. Стандартизация и контроль качества лекарственных средств // Технология и стандартизация лекарств. — Т.1. — Харьков: ООО «РИРЕГ», 1996. — С. 412-519.
3. Георгиевский В.П., Комиссаренко Н.Ф., Дмитрук С.Е. Биологически активные вещества лекарственных растений — Новосибирск: Наука, 1990. — 333 с.
4. Государственная фармакопея СССР. — 10-е изд. — М.: Медицина, 1968. — С. 300 - 301.
5. Государственная фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. — 11-е изд., доп. — М.: Медицина, 1989. — С. 257.
6. Гудвин Т., Мерсер Э. Введение в биохимию растений — М.: Мир, 1986. — 312 с.
7. Компендиум. 2000/2001. Лекарственные препараты / Под редакцией В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. — К.: МОРИОН, 2000. — 1200 с.
8. Лікарські рослини. Енциклопедичний довідник / За редакцією Л.М. Гродзинського. — К.: Українська радянська енциклопедія імені Н.П. Бажана, 1992. — С. 148-149.
9. Муравьева Д.А. Тропические и субтропические лекарственные растения — 2-е изд. — М.: Медицина, 1983. — С. 187.
10. Сур С.В. Состав эфирных масел лекарственных растений // Растительные ресурсы. — 1993. — Т. 29, № 1. — С. 109-110.
11. Савина А.А., Сокольская Т.А., Захаров В.Ф. Лактон 11,12 — дигидроурсоловой кислоты из листьев *Eucalyptus viminalis* // Химия природных соединений. — 1998. — № 2. — С. 295—296.
12. Савина А.А., Сокольская Т.А., Захаров В.Ф. Маслиновая кислота из листьев *E. viminalis* // Химия природных соединений — 1983. - № 1. — С. 113—114.
13. Antibacterial compounds from *E.perriniana* / Nakapana Reiko, Murata Masatsune, Homma Seiichi, Alda Koh // Agr. and Biol. Chem. — 1990. — V. 54, No. 1. — P. 231-232.
14. Eschler Bart M., Foley William S. A new sideroxylonal from *E. melliodora* // Austral. S. Chem. — 1999. — V. 52, No. 2. — P. 157-158.
15. Eucalyptone from *Eucalyptus globulus* / Osowa Kenji, Yasuda Hideyuki, Marita Hiroshi, Takeya Koichi, Itakawa Hideji // Phytochemistry. — 1995. — V. 40, No. 1. - P. 183—184.
16. Euglobal—ln—1, a new euglobal from *E. incrassata* / Takasaki Midori, Ronojhima Takao, Kozuka Mutsuo Haruna, Mitsumasa Ifo Kazuo, Crow Wijrid B., Paton Dugald // Chem. and Pharm. Bull. — 1994. — V. 42., No. 10. — P. 2113—2116.
17. European Pharmacopoeia. - 4th ed. — Strasbourg: Council of Europe, 2002. — P. 1162-1163.
18. Four euglobals from *E.blakelyi* / Takasaki Midori, Konoshima Takao, Kozuka Mutsuo, Haruna Mitsumasa, Ifo Kozuo // Chem. and Pharm. Bull. — 1994. — V. 42, No. 10. — P. 2177-2179.
19. Harborne J. B., Mabry T.J. The flavonoids. Advances in research — London — N-Y: Chapman and Hall, 1994. — 885 p.
20. Macrocarpal A, a novel antibacterial compound from *E. macrocarpa* / Murate Masatsune, Yamakoshi Youko, Homma Selichi, Aidakoh, Hori Koyako, Ohoshi Yuji // Agr. And Biol. Chem. — 1990. — V. 54, No. 12. — P. 3221-3226.
21. Osawa Toshihiko, Namiki Mitsuo. Natural antioxidants isolated from *Eucalyptus* leaf waxes // I. Agr. and Food Chem. — 1985. — V. 33, No. 5. — P. 777-780.
22. New acylated rhaponticin isolated from *E. rubida*, as a repellent against the blue messel *Mytilus edulis* / Yamashita Noriyuki, Etoh Hideo, Sakata Kanzo, Ina Hiroji, Ina Rozuo // Agr. And Biol. Chem. — 1989. — V. 53, No. 10. — P. 2827-2829.
23. Michael H.W., Salib I.V., Ishak M.S. New genkwanin glycoside from *E. rostrata* leaves // Pharmazie. — 1998. — V. 53, No. 2. — P. 145-146.
24. Stelbene glucosides isolated from *E.rubida* as repellent against the blue messel *Mytilus edulis* / Etoli Hideo, Yamashita Noriyuki, Sarate Kauzo, Ina Hirou, Ina Kouzuo // Agr. and Biol. Chem. — 1990. — V. 54, No. 9. — P. 2443-2444.
25. Structure and spasmolytic activity of eucalyptanoic acid from *Eucalyptus camadulensis* var *obtusa* and synthesis of its active derivative from oleanolic acid / Begum Sabira, Sultana Ishrat, Siddiqui Bina S., Shaheen Farhana, Gilani Anwar H. // I. Natur. Prod. — 2002. — V. 65, No. 12. - P.1939-1941.
26. Structures of euglobals G₁, G₂, G₃, G₄, G₅ from *E.grandis* / Takasaki Midori, Konoshima Takao, Kozuka Mutsuo, Haruna Mitsumasa, Ifo Kozuo // Chem. and Pharm. Bull. — 1994. — V. 42, No. 12. - P. 2591-2597.
27. WHO monographs on selected medicinal plants. — Geneva: World Health Organization, 2002. — V. 2. - P. 77-78.
28. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
29. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: РІРЕГ, 2001. — Доповнення 1. — 2004. — 520 с.
30. Розробка метода стандартизації нового лікарського засобу піфламін / Ковальова А.М., Георгієвський Г.В., Ковальов В.М., Комісаренко А.М., Тимченко М.М. // Фармаком. - 2002. - № 2. — С. 92-97.

Резюме

Кошевой О.Н., Комиссаренко А.Н., Ковалева А.М., Малоштан Л.Н., Мудрик И.М.

Исследование фенольных соединений листьев эвкалипта

Из листьев *Eucalyptus viminalis* Labill. выделены и идентифицированы 5 гидроксикоричных кислот: п-кумаровая, кофейная, феруловая, хлорогеновая, неохлорогеновая и 2 агликона: кемпферол и кверцетин. Установлено содержание фенольных соединений в листьях *Eucalyptus viminalis* Labill.: гидроксикоричные кислоты — (0.338±0.022) %, флавоноиды — (0.469±0.019) %, полифенольные соединения — (2.167±0.026) %.

Summary

Koshevoy O.N., Komissarenko A.N., Kovalyova A.M., Maloshtan L.M., Mudrik I.M.

Study of eucalyptus leaves phenol compounds

5 hydroxycinnamic acids were isolated and identified from *Eucalyptus viminalis* Labill. leaves: n-coumaric, coffee, ferulic, chlorogenic and neochlorogenic and 2 flavonoidic aglycons: kaempferol and quercetin. It has been determined the content of phenolic compounds in *Eucalyptus viminalis* Labill. leaves: hydroxycinnamic acids — (0.338±0.022) %,

flavonoids — (0.469±0.019) %, polyphenol compounds — (2.167±0.026) %.

Кошовий Олег Миколайович (н. 1981). Закінчив Національний фармацевтичний університет НФаУ (2003). Аспірант кафедри «Хімія природних сполук».

Комісаренко Андрій Миколайович (н. 1962). Закінчив Харківський фармацевтичний інститут (1984). Д.фарм.н. (2000). Професор кафедри «Хімія природних сполук» НФаУ.

Ковальова Алла Михайлівна. Закінчила Харківський фармацевтичний інститут. Д.фарм.н. Професор кафедри фармакогнозії Національного фармацевтичного університету.

Малоштан Людмила Миколаївна. Д.б.н. Професор. Завідувачка кафедри фізіології НФаУ. Вчений секретар Спеціалізованої Ради НФаУ.

Мудрик Ірина Михайлівна. Закінчила НФаУ (2003). Аспірант кафедри фізіології НФаУ.

Аналіз

УДК 546.72+544.226

Левитин Е.Я., Оноприенко Т.А., Коваль А.А., Цихановская И.В.
Национальный фармацевтический университет
Институт электрофизики и радиационных технологий НАН Украины

Физико-химическое исследование синтетических ферритов

Предложен простой, экономически и технологически доступный способ получения синтетических медь- и кобальт-содержащих ферритов ($\text{CuO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$ и $\text{CoO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$) для использования их в качестве основных веществ в магнитных лекарственных формах. Определен элементный состав полученных веществ методом рентгенофлуоресцентного анализа. Проведено физико-химическое исследование методами ИК-, ЭПР-спектроскопии и рентгенофазового анализа. Исследованы магнитные характеристики синтезированных медь- и кобальтсодержащих ферритов ($J_s = 225$ кА/м для $\text{CuO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$, $J_s = 390$ кА/м для $\text{CoO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$). Изученные параметры предложены в качестве основных при оценке фармацевтической пригодности синтетических ферритов.

Одними из наиболее перспективных форм бактерицидных и бактериостатических фармацевтических препаратов являются магнитные лекарственные формы (МЛФ), содержащие ферриты. Такие препараты не зарегистрированы в Украине, однако активно изучаются в настоящее время [4, 13, 14, 15]. Основным компонентом МЛФ служит мелкодисперсный магнитный материал, чаще всего феррит, в состав которого могут входить ионы двухвалентных металлов: Cu^{2+} , Co^{2+} , Fe^{2+} , Mn^{2+} , Ni^{2+} и др. Феррит — вещество, обладающее рядом интересных свойств, придающих ему особую ценность в качестве компонента МЛФ. Ферриты имеют удовлетворительные магнитные характеристики и высокие значения температуры Кюри [9], что обуславлива-

ет эффективность их действия даже в малых количествах в широком температурном интервале. Кроме того, этот материал экономически доступен — содержится в горных породах, а также может быть получен синтетическим путем. Уникальные специфические свойства ферритов исследованы американскими учеными [8]. В [8] приводятся экспериментальные данные, которые подтверждают наличие ферритов разного состава в организмах различных представителей животного мира, в том числе и человека. Например, наличие магнетита ($\text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$) обуславливает существование в большинстве организмов «магнитной стрелки», которая играет роль компаса для перелетных птиц, почтовых голубей. Установлен факт образования магниточувствительны-

ми бактериями кристаллов магнетита размером до 0.01 мкм, которые соответствуют супермагнитному состоянию вещества. Данные, которые приводятся в литературе, подтверждают биологическую совместимость ферритов с живым организмом.

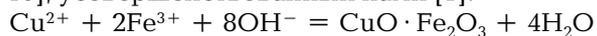
В [2, 3, 11] подтверждается низкая токсичность $\text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$ ($\text{LD}_{50} = 10$ г/кг), высокий уровень его мутагенной безопасности, отсутствие негативных реакций организма при внутривенных, внутриартериальных, внутримышечных введениях магнитного коллоида. Результаты исследований подтверждают наличие бактерицидных [2] и бактериостатических [3, 6] свойств ферритов.

Полученные к настоящему времени результаты исследований микробиологических и магнитных характеристик ферритов позволяют сделать вывод о том, что ферриты являются наиболее пригодными материалами для использования их в качестве основного компонента при создании новых МЛФ.

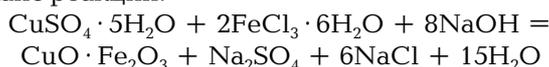
Целью данной работы был синтез мелкодисперсных медь- и кобальтсодержащих ферритов, предназначенных для создания фармацевтических препаратов, а также физико-химическое исследование синтезированных материалов ($\text{CuO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$ и $\text{CoO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$).

Экспериментальная часть

Одним из основных требований, предъявляемых к ферритам, которые используются в качестве компонента МЛФ, является их мелкодисперсность. Из существующих методов синтеза мелкодисперсных ферритов [5, 10] более доступным является метод осаждения из растворов солей различных металлов [1, 10], усовершенствованный нами [1]:



В качестве исходных веществ были использованы кристаллогидраты $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$; $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ и раствор NaOH ; все реактивы квалификации «ч.д.а.». Для получения продукта, отвечающего по относительному содержанию ионов Cu^{2+} и Fe^{3+} составу феррита, предварительно был рассчитан материальный баланс реакции:



Синтез осуществлялся путем постепенного прибавления раствора, содержащего навески $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ и $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ к нагретому до температуры 90 °С раствору NaOH при постоянном перемешивании с последующим выдерживанием полученного осадка $\text{CuO} \cdot 2\text{Fe}(\text{OH})_3$ в течении 1 сут для завершения процессов седиментации и старения, а также сушкой про-

дукта в разных температурных режимах для превращения продукта в феррит типа шпинели по реакции:



Полученный в данных условиях осадок темно-коричневого цвета ($\text{CuO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$) обладает ферромагнитными свойствами и представляет собой феррит типа шпинели [5].

Аналогично осуществляли синтез кобальтсодержащего феррита ($\text{CoO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$).

С целью определения содержания в образцах полученного материала разного рода примесей, присутствие которых влияет на чистоту феррита и возможность использования данного вещества в фармацевтических целях, был применен метод рентгенофлуоресцентного анализа, который характеризуется экспрессностью, достоверностью результатов и детально был рассмотрен нами в [1]. Анализ проводили на кристаллдифракционном сканирующем рентгенофлуоресцентном анализаторе «Спектроскан» с кристалланизатором Li-F 2000 и энергодисперсионном анализаторе «Quan X» (TN Spectrace) [1]. Было произведено определение интенсивности характеристического излучения образца в геометрии под углом 45 градусов сверху - вниз, время измерения одного образца не более 100 с. Количественное определение компонентов проводили по методу фундаментальных параметров с помощью программы аналитического комплекса «Quan X». При исследовании магнитных характеристик синтезированных ферритов была исследована зависимость намагниченности полученных образцов от напряженности внешнего магнитного поля. Кривые намагничивания были получены на образцах приблизительно сферической формы (диаметром ~2 мм), приготовленных прессованием мелкодисперсного феррита индукционным методом. В экспериментах фиксировалось изменение магнитного потока $\Delta\Phi$ в индукционной катушке при извлечении образца из межполюсного пространства электромагнита ФЛ-1. Изменение магнитного потока производилось микроверметром Ф-190. Напряженность магнитного поля в зазоре электромагнита определялась измерителями магнитной индукции Ш-1-1 и Ш-1-8. Величина изменения потока $\Delta\Phi$ пропорциональна магнитному моменту образца. Монтаж установки проводили в соответствии с ГОСТ 8.377-80. Калибровка устройства производилась с помощью сферического образца феррита $\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19}$ с известным магнитным моментом.

Физико-химические исследования полученных материалов были проведены методами ЭПР-, ИК-спектроскопии; рентгенофазового и рентгенофлуоресцентного анализа, а также определялась зависимость намагниченности образцов от величины внешнего магнитного поля. При этом были использованы следующие приборы. Для снятия ЭПР-спектров — спектрометр электронного парамагнитного резонанса JES-Me-3x(JEOL). Условия регистрации: усиление 90, модуляция 0.8 кА/м, ток 0.5 мА, температура 293 К, объем кварцевой ампулы 0.1 см³, длина волны 3.2 см. ИК-спектры были получены на спектрофотометре «Spesord» в области 4000-400 см⁻¹. Образцы готовились по стандартной методике: для твердофазных материалов — таблетки КВг с содержанием исследуемого вещества 2 мг на 100 г. Рентгенофазовый анализ проводили на приборе «Siemens D500» с графитовым монохроматором. Условия съемки: K α , Cu-излучение, длина волны равна 1.54060 · 10⁻¹⁰ м, кювета из оргстекла объемом ~0.5 см³.

Результаты и их обсуждение

На Рис. 1, 2 приведены примеры полученных рентгенофлуоресцентных спектров медь- и кобальтсодержащих ферритов в диапазоне длин волн от 1450 мÅ до 2050 мÅ, в котором находятся характеристические длины волн рентгенофлуоресцентного излучения Zn, Cu, Ni, Co, Fe, Mn.

Спектр медьсодержащего феррита содержит три основных пика: Fe — K α = 1936 мÅ и K β = 1757 мÅ; Cu — K α = 1540 мÅ.

Спектр кобальтсодержащего феррита содержит три основных пика: Fe — K α = 1936 мÅ и K β = 1757 мÅ; Co — K α = 1690 мÅ.

В Табл. 1, 2 представлены результаты анализа элементного состава синтезированных медь- и кобальтсодержащих ферритов (средние из трех измерений).

Проведенные исследования элементного состава синтетических медь- и кобальтсодержащих ферритов показывают, что полученные материалы можно отнести к IV классу безопасности [7] и могут быть использованы при производстве МЛФ для внешнего применения.

Основной характеристикой материалов, используемых при создании МЛФ, является значение их магнитного насыщения J_s [10]. С целью определения этой величины для синтезированных образцов и сравнения с аналогичной характеристикой других магнитных материалов были получены и проанализированы кривые намагничивания (зависимость намаг-

ниченности (J) от напряженности магнитного поля (H)) (Рис. 3, 4).

Анализ экспериментальных данных (Рис. 3, 4) показал, что техническое насыщение синтетических образцов медь- и кобальтсодержащих ферритов достигается в полях H > 1194 кА/м. Величина намагниченности насыщения медьсодержащего феррита составила ~220 кА/м, а кобальтсодержащего феррита — 390 кА/м (причем при сушке образцов при комнатной температуре намагниченность насыщения (J_s) имеет минимальное значение; при увеличении температуры сушки до 873 К J_s увеличивается; следует отметить, что для образца CoO · Fe₂O₃, прокаленного при температуре 1373 К намагниченность насыщения осталась практически без изменения по сравнению с J_s кобальтсодержащего феррита, прокаленного при более низких температурах: 1073 К, 873 К). Выявленная нами температурная зависимость J_s мелкодисперсных медь- и кобальтсодержащих ферритов связана, по-видимому, с реструктурированием синтезированных материалов, происходящем при разных температурах сушки образцов и приводящем к изменению влияния на J_s доминирующего фактора, в качестве которого в порошковых материалах выступают магнитная анизотропия кристалла, анизотропия формы и анизотропия напряжений [5]. Увеличение J_s вызвано, вероятно, влиянием кристаллографической магнитной анизотропии и анизотропии напряжений, влекущих за собой ослабление коэрцитивной силы. При уменьшении J_s, следует ожидать влияние на магнитные свойства анизотропии формы наряду с другими факторами. Вопрос этот детально не изучен из-за недостатка экспериментального материала [5, 9].

Несмотря на уменьшение намагниченности насыщения порошкового материала по сравнению с соответствующими монокристаллическими образцами [12] на 25 %, она достаточно велика, что свидетельствует о пригодности синтезированных ферритов для использования в качестве одного из компонентов МЛФ и о возможности их получения методом химической конденсации.

Уменьшение намагниченности насыщения обусловлено, вероятно, наличием в синтезированных ферритах значительных площадей открытых поверхностей в мелкодисперсных образцах, что приводит к возрастанию вероятности возникновения внутренних размагничивающих полей.

Для определения содержания парамагнитных ионов: Fe³⁺, Cu²⁺, Co²⁺ в синтезирован-

Рисунок 1

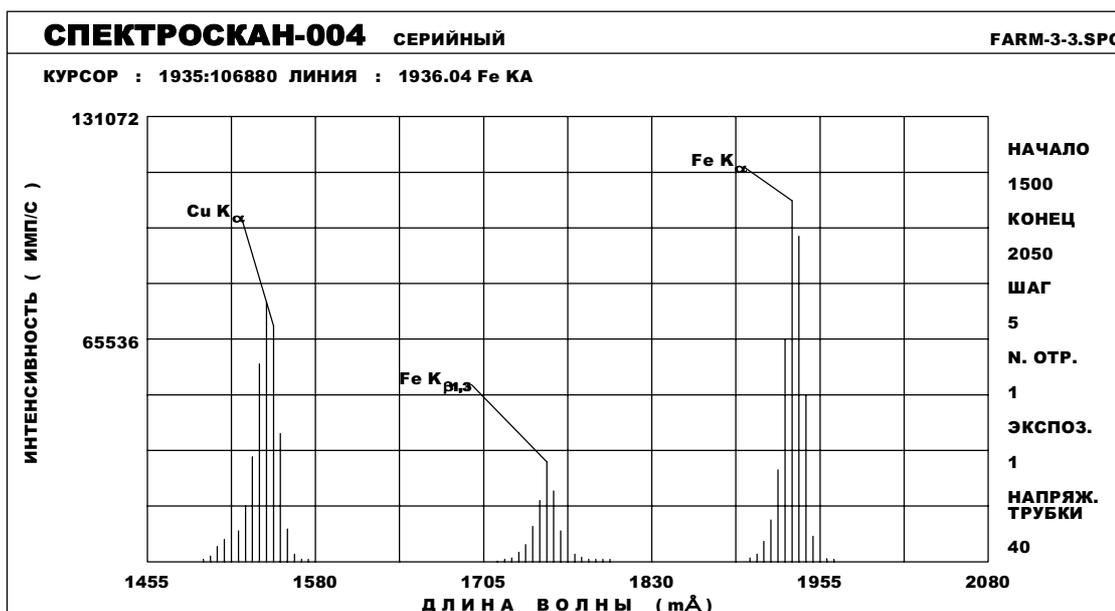
Рентгенофлуоресцентный спектр синтетического феррита ($\text{CuO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$)

Рисунок 2

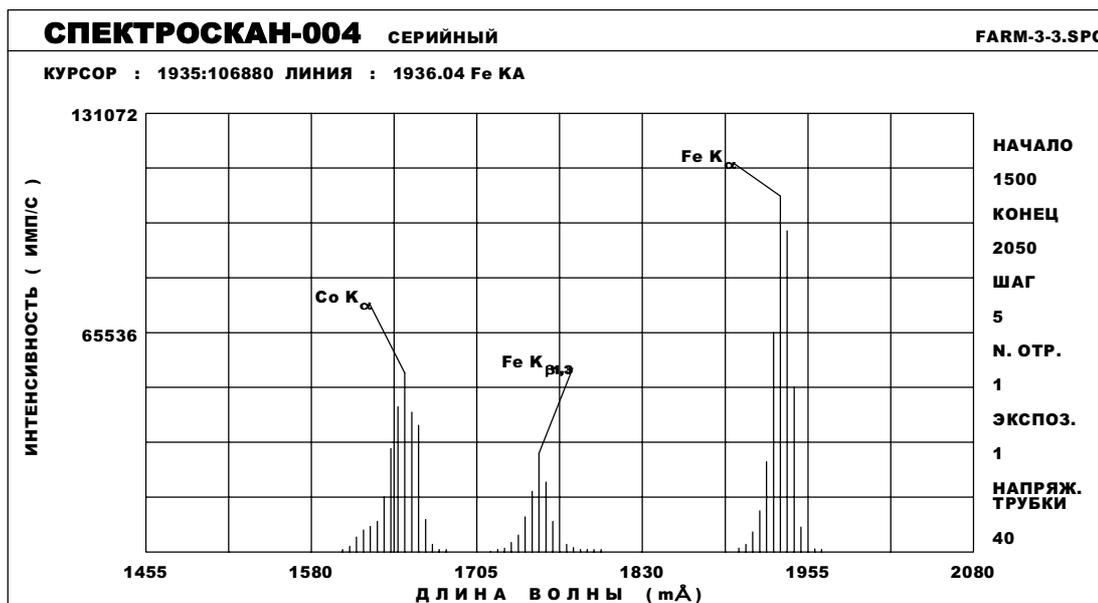
Рентгенофлуоресцентный спектр синтетического феррита ($\text{CoO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$)

Таблица 1

Элементный состав медьсодержащего феррита (анализатор «Quan X»)

Элемент	Cu	Fe	Ca	K	S	Si
массовая доля элемента (ω), %	25.07	44.72	0.58	–	0.02	0.07
Элемент	Al	Mg	Cr	Mn	Ni	Br
массовая доля элемента (ω), %	0.07	0.07	0.06	0.07	–	–

ных образцах был использован метод ЭПР-спектроскопии. ЭПР-спектры медь- и кобальтсодержащих ферритов (Рис. 5, 6) получены в сантиметровом диапазоне длин волн на ЭПР-

спектретре.

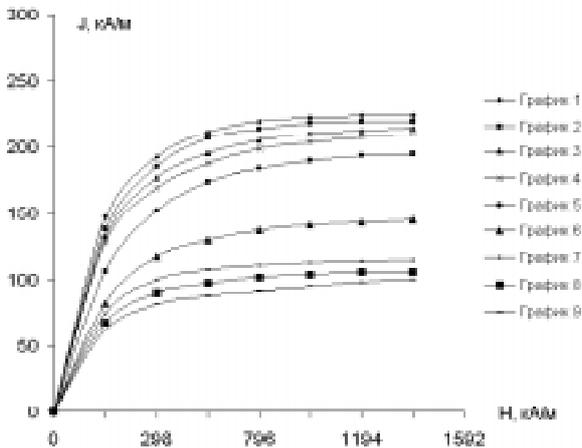
ЭПР-спектры представляет собой одиночную широкую бесструктурную линию (ширина линии на полувысоте $\Delta H \approx 67.66$ кА/м для

Таблица 2

Элементный состав кобальтсодержащего феррита (анализатор «Quan X»)

Элемент	Cu	Fe	Ca	K	S	Si
массовая доля элемента (ω), %	24.96	47.25	0.58	–	0.02	0.03
Элемент	Al	Mg	Cr	Mn	Ni	Br
массовая доля элемента (ω), %	0.03	0.04	0.05	0.05	<0.02	<0.02

Рисунок 3



Кривые намагничивания синтетического мелкодисперсного медьсодержащего феррита (CuO · Fe₂O₃), высушенного при различных температурах

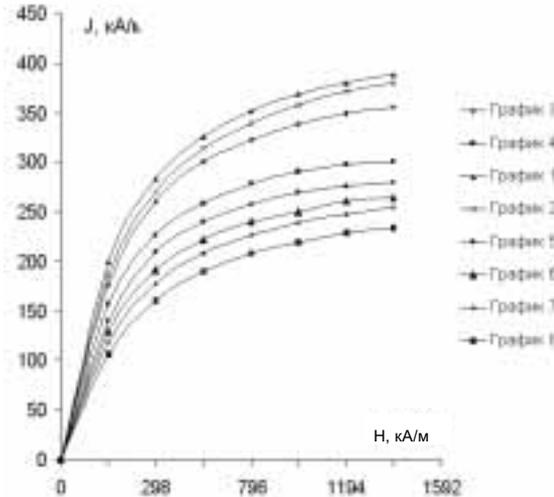
Примечания:

- график 2 — при температуре 293 К;
- график 8 — при температуре 373 К;
- график 9 — при температуре 473 К;
- график 7 — при температуре 573 К;
- график 6 — при температуре 623 К;
- график 5 — при температуре 673 К;
- график 4 — при температуре 773 К;
- график 3 — при температуре 873 К;
- график 1 — при температуре 1073 К.

CuO · Fe₂O₃ и ΔH ≈ 69.80 кА/м для CoO · Fe₂O₃) с g-фактором, характеризующим структуру парамагнитных центров, близким к значению g = 2.0-2.1, характерным для ионов 3d-элементов периодической системы [8, 13]. Широкая линия на ЭПР-спектрах синтезированных ферритов связана с сильным диполь-дипольным и обменным взаимодействиями между парамагнитными центрами.

Спектры ЭПР обусловлены наличием в образцах ионов железа, меди и кобальта, находящихся в парамагнитном состоянии, соответствующем ионам: Fe³⁺, Cu²⁺, Co²⁺. Высокая суммарная концентрация этих ионов (которую оценивали по площади под кривыми поглощения) в медьсодержащем феррите составила ~68 %; а в кобальтсодержащем феррите ~72 %. Она обусловлена малыми расстояниями между парамагнитными центрами. Форма ли-

Рисунок 4



Кривые намагничивания синтетического мелкодисперсного кобальтсодержащего феррита (CoO · Fe₂O₃), высушенного при различных температурах

Примечания:

- график 8 — при температуре 300 К;
- график 7 — при температуре 373 К;
- график 6 — при температуре 423 К;
- график 5 — при температуре 473 К;
- график 4 — при температуре 573 К;
- график 3 — при температуре 673 К;
- график 2 — при температуре 873 К;
- график 1 — при температуре 1373 К.

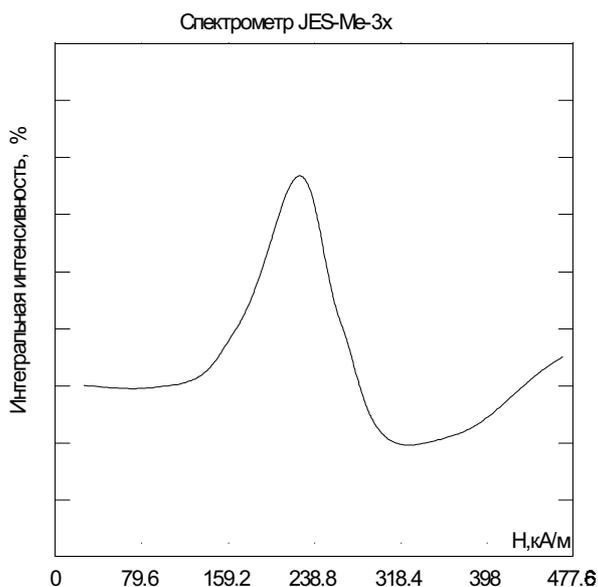
ний ЭПР-спектров является слабо асимметричной и характерной для полидисперсных образцов. Полученные данные согласуются с результатами рентгенофлуоресцентного анализа (Табл. 1, 2).

С целью идентификации состава и характера взаимодействия в синтезированных материалах были исследованы ИК-спектры разных образцов медь- и кобальтсодержащих ферритов (Рис. 7).

В Табл. 3 представлены параметры ИК-спектров.

Анализ ИК-спектров показал, что в медь- и кобальтсодержащих ферритах полосы поглощения CuO (636 см⁻¹, 580 см⁻¹, 536 см⁻¹) и CoO (658 см⁻¹, 566 см⁻¹) перекрыты более широкими полосами поглощения Fe₂O₃ (640 см⁻¹, 544 см⁻¹, 472 см⁻¹). В образцах ферритов CoO · Fe₂O₃ с увеличением температуры суш-

Рисунок 5

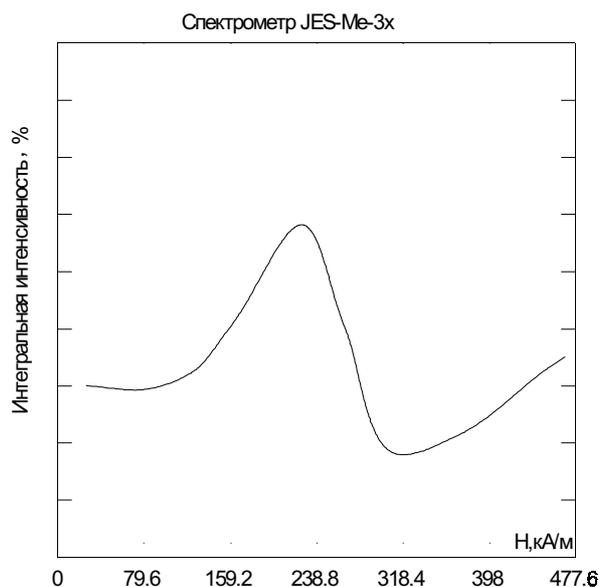
ЭПР-спектр синтетического медьсодержащего феррита ($\text{CuO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$)

ки появляются новые полосы, не отмеченные в спектрах исходных Fe_2O_3 и CoO : 1486 см^{-1} , 1447 см^{-1} ($T_{\text{сушки}} = 373 \text{ K}$); 1618 см^{-1} ($T_{\text{сушки}} = 473 \text{ K}$); 1579 см^{-1} ($T_{\text{сушки}} = 673 \text{ K}$). Это связано, по-видимому, с реструктурированием образцов за счет перехода кубической модификации в ромбоэдрическую (выделение) и возникающей при этом деформацией решетки, влекущей за собой изменение коэрцитивной силы и намагниченности насыщения, что нами экспериментально подтверждено (Рис. 3, 4). Авторы [5] полагают, что данные фазовые превращения имеют место в «японских» магнитах из кобальтового феррита, однако, существующие экспериментальные данные в литературе отсутствуют.

Полосы поглощения CoO в образцах ферритов с повышением температуры остаются практически неизменными: 1382 см^{-1} (CoO); 1322 см^{-1} ($\text{CoO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$, $T_{\text{сушки}} = 373 \text{ K}$); 1368 см^{-1} ($\text{CoO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$, $T_{\text{сушки}} = 473 \text{ K}$); 1329 см^{-1} ($\text{CoO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$, $T_{\text{сушки}} = 673 \text{ K}$).

С целью определения фазового состава синтезированных ферритов был проведен рентгенофазовый анализ. Рентгенограммы мелкодисперсных медь- и кобальтсодержащих ферритов были получены по методу Брэгга-Брэнтона и представлены на Рис. 8, 9, соответственно. Откуда видно что, медьсодержащий феррит является двухфазным. Основная фаза — купрошпинель типа CuFe_2O_4 (a_1) с частичным обращением и некоторыми отклонениями от стехиометрии, что приводит также к уменьшению параметра решетки (8.352 \AA , а

Рисунок 6

ЭПР-спектр синтетического кобальтсодержащего феррита ($\text{CoO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$)

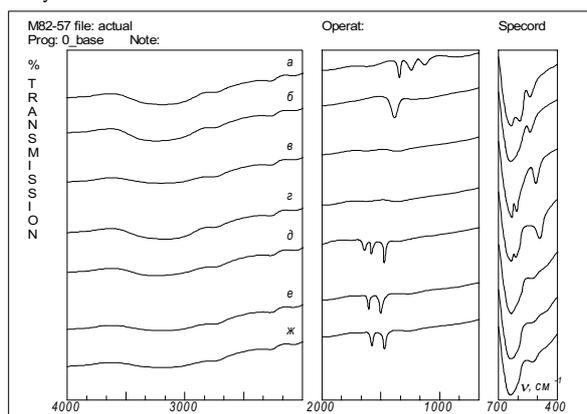
по литературным данным параметр решетки равен 8.41 \AA [5]). Весовой процент этой фазы (расчет по методу Ритвельда) равен $(85 \pm 2) \%$. По результатам расчета дисперсность этой фазы высокая (в связи с этим на рентгенограмме наблюдается уширение линий), что связано с наличием в образце микронапряжений; средний размер частиц составляет 65 \AA . Вторая фаза — CuO (α_2), ее в образце 15% ; средний размер частиц равен 71 \AA .

Образец кобальтошпинели (CoFe_2O_4) является однофазным. Параметр решетки для этой фазы является уменьшенным и составляет 8.355 \AA (по данным литературы он заметно выше и для различных образцов кобальтсодержащего феррита составляет $8.39\text{--}8.40 \text{ \AA}$ [5]). Причиной такого отклонения может быть дефектность структуры: по результатам расчета октаэдрические пустоты в этой шпинели заняты только на 87% . На рентгенограмме наблюдается уширение линий, вызванное как дисперсностью образца, так и наличием в нем микронапряжений. Последние, скорее всего, обусловлены именно дефектностью структуры. Размер кристаллитов составляет 80 \AA .

Выводы

1. Полученные магнитные материалы обладают удовлетворительными магнитными характеристиками ($J_s = 225 \text{ кА/м}$ для $\text{CuO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$, $J_s = 390 \text{ кА/м}$ для $\text{CoO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$) и степенью дисперсности, позволяющими рекомендовать их для использования в качестве основного компонента МЛФ.

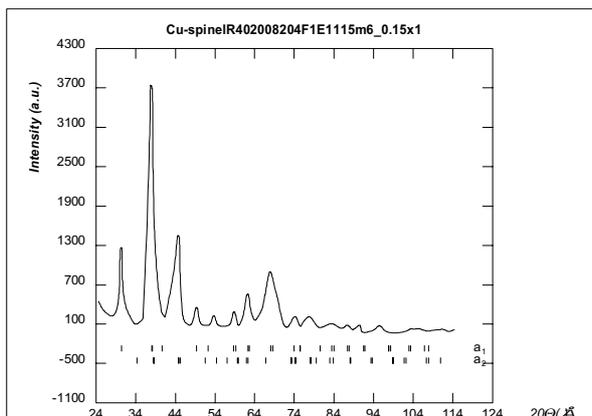
Рисунок 7



ИК-спектры поглощения

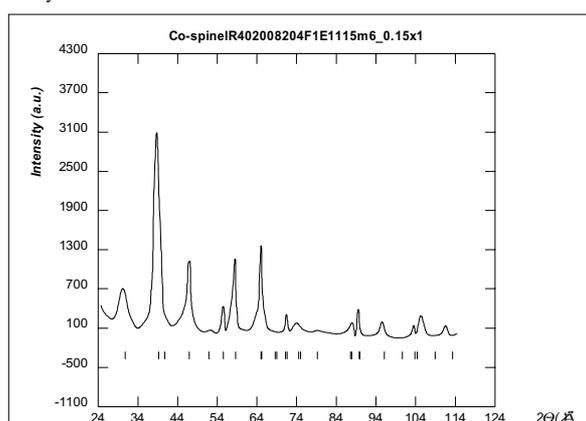
- а) оксида меди (II);
- б) оксида кобальта (II);
- в) оксида железа (III);
- г) медьсодержащего феррита ($\text{CuO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$);
- д) кобальтсодержащего феррита ($\text{CoO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$), высушенного при температуре 373 К;
- е) $\text{CoO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$, высушенного при температуре 473 К;
- ж) $\text{CoO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$, высушенного при температуре 673 К.

Рисунок 8



Рентгенограмма медьсодержащего феррита ($\text{CuO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$)

Рисунок 9



Рентгенограмма кобальтсодержащего феррита ($\text{CoO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$)

2. Впервые экспериментально установлена температурная зависимость намагниченности насыщения мелкодисперсных медь- и кобальтсодержащих ферритов.

3. Синтезированные в Украине ферриты исследованы методами ИК-, ЭПР-спектроскопии, рентгенофлуоресцентного и рентгенофазового анализа.

4. ИК-исследование полученных материалов, подвергшихся различной температурной обработке, выявило влияние температурного режима сушки на их ферромагнитные свойства.

5. Предложенные методы исследования магнитных свойств и определения элементного и фазового состава могут быть использованы для проверки качества и подтверждения фармацевтической пригодности синтезированных ферритов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Синтез, исследование состава и свойств мелкодисперсного медьсодержащего феррита / Александров А.В., Коваль А.А., Левитин Е.Я. и др. // Восточно-европейский журнал передовых технологий. — 2003. — №1 (7). — С. 76-78.
2. Влияние электромагнитных полей на организм человека / Байрутский Ф.С., Брусенцов Н.А., Лопатин П.В. и др. — М.: Фонд «Новое тысячелетие», 1998. — 193 с.

Таблица 3

Параметры расшифровки ИК-спектров медь- и кобальтсодержащих ферритов

Колебательные частоты: $\nu=1/\lambda, \text{ см}^{-1}$						
CuO	CoO	Fe ₂ O ₃	CuO·Fe ₂ O ₃ T _{сушки} = 373 К, 473 К, 673 К	CoO·Fe ₂ O ₃ T _{сушки} составляет		
				373 К	473 К	673 К
1228	1382	640	624	1486	1618	1579
1168	658	544	584	1447	1368	1329
1056	566	472	476	1322	600	605
636				600		566
580						
536						

3. Превращение частиц ультрадисперсного порошка железа в организме / Байтукалов Т.А., Глущенко Н.Н., Ольховская И.П. и др. // Труды XI Международной Плесской конференции по магнитным жидкостям. — Иваново: ИГЭУ, 2004. — С. 276-280.
4. Беликов В.Г., Курегян А.Г. Получение и медико-биологическое использование магнитных полей и носителей // Хим.-фармац. журнал. — 2001. — № 2. — С. 27-34.
5. Бозорт Р. Ферромагнетизм: Пер. с англ. / Под ред. Е.И. Кондорского и Б.Г. Лившица. — М.: Иностран. литер., 1986. — 778 с.
6. Вольтер Е.Р., Глущенко Н.Н. Физико-химические аспекты применения магнитных жидкостей в экспериментальной медицине // Труды IX Международной Плесской конференции по магнитным жидкостям. — Иваново: ИГЭУ, 2000. — С. 349-351.
7. ДСТ 12.1.007-76 ССБТ. Шкідливі речовини. Класифікація і загальні вимоги безпеки.
8. Киришвинк Д.Д. Биогенный магнетит и магниторецепция. — М.: Мир, 1989. — Т. 1. — 352 с.
9. Розенцвейг Р. Феррогидродинамика. — М.: Мир, 1989. — 356 с.
10. Такетоми С., Тикадзума С. Магнитные жидкости: Пер. с яп. / Под ред. В.Е. Фертмана. — М.: Мир, 1989. — 238 с.
11. Черкасова О.Г. Мелкодисперсный магнетит — магнитный наполнитель лекарственных средств // Хим.-фармац. журнал. — 1992. — Т. 26, № 7-8. — С. 84-88.
12. Яковлев Ю.М., Генделев С.Ш. Монокристаллы ферритов в радиоэлектронике. — М.: Сов. лит., 1978. — 360 с.
13. Donia B. Preparation of magnetic fluids for various applications // Rom. Rep. Phys. — 1995. — V. 47, No. 3-5. — P. 265-272.
14. Kotaro O., Yuki T. Preparation and characterization of liposomes containing magnetic particle for magnetic targeting // Drug Delivery Syst. — 1997. — V. 12, No. 1. — P. 43-48.
15. Pauser S., Reszka R. Superparamagnetic iron oxide particles as marker substances for searching tumor specific liposomes with magnetic resonance imaging // Proc. conf. on scientific and clinical applications of magnetic carriers. — New York: Plenum Press, 1997. — P. 561-568.

Резюме

Левітін Є.Я., Онопрієнко Т.О., Коваль А.О., Цихановська І.В.

Фізико-хімічні дослідження синтетичних феритів

Запропоновано простий, економічно та технологічно доступний спосіб одержання синтетичних мідь- та ко-

бальтвмісних феритів ($\text{CuO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$ і $\text{CoO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$) для використання в якості основних речовин у магнітних лікарських формах. Визначено елементний склад одержаних речовин методом рентгенофлуоресцентного аналізу. Проведено фізико-хімічне дослідження методами ІЧ-, ЕПР-спектроскопії та рентгенофазового аналізу. Досліджено магнітні характеристики синтетичних феритів ($J_s = 225 \text{ кА/м}$ для $\text{CuO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$, $J_s = 390 \text{ кА/м}$ для $\text{CoO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$). Вивчені параметри запропоновано як основні при оцінюванні фармацевтичної придатності синтетичних феритів.

Summary

Levitin Ye.Ya., Onoprienko T.A., Koval A.O., Tsikhanovskaya I.V.

Physicochemical investigation of synthetic ferrites

Simple, economically and technologically accessible method of obtaining of synthetic copper - and cobalt - bearing ferrites ($\text{CuO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$ and $\text{CoO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$) for using them as basic substances in magnetic drug dosage forms was proposed. Element composition of obtained substances by roentgen fluorescent analysis was determined. Physicochemical investigation by IR - and EVR - spectroscopy and roentgenophase analysis was conducted. Magnetic properties of synthesized ferrites ($J_s = 225 \text{ кА/м}$ for $\text{CuO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$, $J_s = 390 \text{ кА/м}$ for $\text{CoO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$) were studied. Investigated parameters as basics at the estimate of synthetic ferrites pharmaceutical suitability were proposed.

Левитин Евгений Яковлевич. К.фарм.н. Доцент. Зав. кафедрой неорганической химии Национального фармацевтического университета (НФаУ).

Оноприенко Татьяна Алексеевна. К.х.н. Доцент кафедры неорганической химии НФаУ.

Коваль Алла Александровна. Ассистент кафедры неорганической химии НФаУ.

Цихановська Ирина Васильевна. К.х.н. Ст. науч. сотр. института электрофизики и радиационных технологий НАН Украины.

Синтез

УДК 547. 856:616.211-002

Шевцов Г.М.

Відкрите акціонерне товариство «Фармак»

Синтез 2-[4-(1,1-диметилетил)-2,6-диметилбензил]-4,5-дигідро-1H-імідазолу

Розроблено технологію одержання 2-[4-(1,1-диметилетил)-2,6-диметилбензил]-4,5-дигідро-1H-імідазолу (ксилометазоліну) і його солі, що є судинозвужувальними речовинами, які широко застосовуються у виробництві назальних препаратів. Спосіб включає конденсацію 2,6-диметил-4-трет-бутилбензилнітрилу й етилендіаміну, виділення ксилометазоліну й одержання його солі. Підібрано оптимальні умови проведення процесу.

Синусити та риніти відносяться до найпоширеніших захворювань лор-органів. Ці захворювання, як правило, носять сезонний характер. Ріст захворюваності спостерігається звичайно восени та навесні, а також у період епідемії грипу. У зв'язку з цим однією із актуальних задач оториноларингології є підвищення ефективності лікування хворих із захворюваннями носа та носових пазух [1-3]. Першорядне значення мають заходи щодо зниження набрякості слизової оболонки носа і відновлення носового дихання. Ефективність лікування більшою мірою залежить від вибору судинозвужувальних засобів для носа, що призначають як місцево у вигляді крапель або аерозолів, так і перорально.

Найбільш перспективними в оториноларингології вважаються препарати ксилометазоліну та оксиметазоліну [4]. Ці препарати відносяться до групи імідазолінів і є α -адреноміметиками. При закапуванні в ніс вони стимулюють α -рецептори гладкої мускулатури кровоносних судин слизової оболонки носа, що призводить до звуження їхнього просвіту, нормалізує кровотік; зменшують реактивний набряк слизової оболонки та патологічну секрецію, тобто усуваються два головних симптоми нежиті. У даний час в Україні зареєстровано ряд препаратів, що можуть усунути зазначені симптоми [5].

Широке використання субстанції ксилометазоліну гідрохлориду обумовлено не тільки його тривалим судинозвужувальним ефектом, але і тим, що, на відміну від нафазоліну та оксиметазоліну, тривалість застосування цього препарату без розвитку побічних ефектів може складати до 2 тижнів. Це має важливе значення при застосуванні ксилометазоліну в лікуванні синуситів, а також ринітів, що носять алергійний характер. Використання препаратів нафазоліну понад один тиждень викликає вторинний набряк слизової оболонки

носа [6, 7]. У міжнародній практиці не рекомендується користуватися препаратами оксиметазоліну та нафазоліну понад три доби, що обумовлено швидким звиканням до цих препаратів і розвитком медикаментозної ринопатії. Із огляду на це, однією із актуальних задач сучасної медицини є поповнення арсеналу лікарських засобів новими препаратами, особливо такими, що наперед виключають небажані побічні ефекти [8].

Вітчизняними виробниками уже виробляються судинозвужувальні препарати на основі ксилометазоліну у формі крапель і спреїв для носа (Таблиця), що поступово витісняють судинозвужувальні препарати закордонних фармацевтичних компаній. Незважаючи на зростання асортименту вітчизняних готових лікарських засобів ксилометазоліну, субстанція для цих препаратів закуповується за кордоном. Таким чином, розробка вітчизняної технології для виробництва субстанції ксилометазоліну гідрохлориду є актуальною задачею.

Ксилометазолін (2-[4-(1,1-диметилетил)-2,6-диметилбензил]-4,5-дигідро-1H-імідазол) є похідним 2-імідазоліну.

Способи одержання імідазолінів різноманітні. Імідазоліни можуть утворюватися за рахунок циклізації 1,2-діамідів, а також шляхом взаємодії:

- 1,2-діамінів та органічних кислот;
- нітрлів органічних кислот і 1,2-діамінів;
- ефірів органічних кислот і 1,2-діамінів;
- хлоргідратів аміноефірів органічних кислот і 1,2-діамінів;
- хлоргідратів амідінів органічних кислот і 1,2-діамінів;
- етиленсечовин і етилентіосечовин з органічними кислотами;
- нітрогуанідінів і етилендіаміну [9].

Для одержання 2-імідазолінів найбільш ефективним методом вважається взаємодія

Таблиця

Назальні препарати на основі ксилометазоліну гідрохлориду, що представлені на ринку України

Назва препарату	Виробник
КСИЛОМЕТАЗОЛІН А, краплі назальні 0.1% у флаконах скляних по 10 мл	ВАТ «Фітофарм» (Україна, Артемівськ)
РИНАЗАЛ, краплі назальні 0.05 % у флаконах-крапельницях по 10 мл	ЗАТ «ФФ «Дарниця» (Україна, Київ)
РИНАЗАЛ, краплі назальні 0.1 % у флаконах-крапельницях по 10 мл	ЗАТ «ФФ «Дарниця» (Україна, Київ)
ФАРМАЗОЛІН [®] , краплі назальні 0.05 % у флаконах п/е по 10 мл	ВАТ «Фармак» (Україна, Київ)
ФАРМАЗОЛІН [®] , краплі назальні 0.05 % у флаконах п/е по 10 мл, із контролем першого розкриття	ВАТ «Фармак» (Україна, Київ)
ФАРМАЗОЛІН [®] , краплі назальні 0.1 % у флаконах п/е по 10 мл	ВАТ «Фармак» (Україна, Київ)
ФАРМАЗОЛІН [®] , краплі назальні 0.1 % у флаконах п/е по 10 мл, із контролем першого розкриття	ВАТ «Фармак» (Україна, Київ)
ФАРМАЗОЛІН [®] Н, спрей назальний 0.1 % у флаконах по 15 мл	ВАТ «Фармак» (Україна, Київ)
ЕВКАЗОЛІН [®] , спрей назальний дозований у флаконах із насосом-дозатором по 10 мл	ВАТ «Фармак» (Україна, Київ)
ЕВКАЗОЛІН [®] , краплі назальні у флаконах скляних зі вставкою-крапельницею по 10 мл	ВАТ «Фармак» (Україна, Київ)

нітрильних похідних з етилендіаміном у присутності кислот. Як вихідний нітрил у синтезі ксилометазоліну використовують 2,6-диметил-4-трет-бутилбензилнітрил. Конденсація нітрилу з етилендіаміном проходить у широкому інтервалі температур (від 100 °С до 260 °С) із високими виходами [10-11]. Взаємодію 2,6-диметил-4-трет-бутилбензилнітрилу і *p*-толуолсульфонату етилендіаміну проводять при температурі 235 °С. Одержану масу розчиняють у воді та за допомогою розчину натрію гідроксиду виділяють ксилометазолін. Вихід складає 62 %. У разі взаємодії 2,6-диметил-4-трет-бутилбензилнітрилу з етилендіаміном у середовищі сірковуглецю при більш низькій температурі (100 °С), але із тривалим витриманням (48 год), процес проходить більш селективно. У даному разі вихід збільшується до 75 %. 2,6-диметил-4-трет-бутилбензилнітрил може взаємодіяти з *N,N,N'*-діацетилетилендіаміном або з 2-меркаптоїмідазоліном при температурі 250 °С протягом 3 год, із наступною обробкою маси 10 % розчином натрію гідроксиду. Виходи складають до 33 %.

Вище описані методи мають такі недоліки як низькі виходи та тривале витримання.

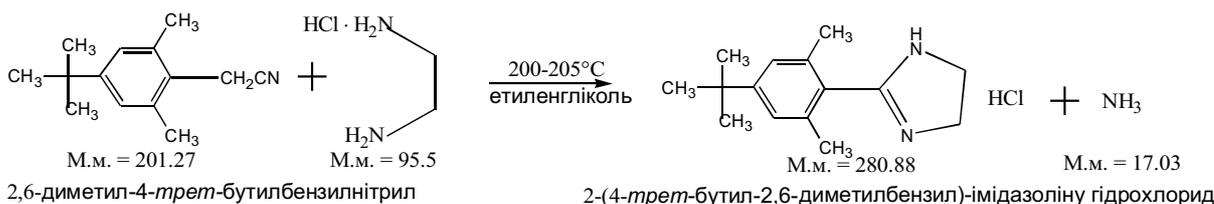
Метою даної роботи є одержання ксилометазоліну належної якості, що відповідає вимогам Європейської Фармакопеї, із максимальним виходом шляхом підбору оптимальних параметрів технологічного процесу.

Як вихідну сировину обрано 2,6-диметил-4-трет-бутилбензилнітрил. Етилендіамін використовувався у вигляді монохлористоводневої солі, що одержували змішуванням еквімолекулярних кількостей етилендіаміну й етилендіаміну дигідрохлориду.

1. Одержання ксилометазоліну

У реактор місткістю 1000 мл, споряджений мішалкою, зворотним холодильником і термометром, послідовно поміщають 380 мл етиленгліколю, 49.57 г (0.37 Моль) етилендіаміну дигідрохлориду, 100.6 г (0.5 Моль) 2,6-диметил-4-трет-бутилбензилнітрилу, перемішують і додають 24.7 мл (22.26 г, 0.37 Моль) етилендіаміну. Реакційну масу при перемішуванні нагрівають до слабкого кипіння (200-205 °С) і при цій температурі витримують протягом 8 год. По закінченні витримання масу охолоджують до кімнатної температури і вивантажують при перемішуванні в реактор, що містить 1500 мл

Рисунок



Одержання 2-[4-(1,1-диметилетил)-2,6-диметилбензил]-4,5-дигідро-1H-імідазолу гідрохлориду

води. Масу перемішують протягом 15-20 хв і відстоюють протягом 5-6 год. Осад не прореагованого 2,6-диметил-4-трет-бутилбензилнітрилу, що випав, відфільтровують і промивають 60 мл води. До фільтрату при перемішуванні додають 53-55 мл 40 % розчину натрію гідроксиду (до рН 12). Реакційну масу перемішують протягом 1 год, відстоюють протягом 6 год і фільтрують. Осад на фільтрі промивають 700 мл води, ретельно віджимають і сушать при температурі 80-90 °С до остаточної вологості не більш 0.5 %.

Вихід ксилометазоліну складає 103.2 г (85 % від теоретично можливого, у перерахунку на 2,6-диметил-4-трет-бутилбензилціанід).

2. Одержання ксилометазоліну гідрохлориду

У реактор місткістю 2000 мл поміщають 80.0 г (0.327 Моль) ксилометазоліну і 1500 мл ацетону безводного, перемішують до повного розчинення, додають 6.0 г вугілля активованого та перемішують протягом 1 год. По закінченні витримування масу фільтрують, вугілля на фільтрі промивають 50 мл ацетону. Фільтрат при перемішуванні охолоджують до температури 5-10 °С і краплями додають 35.3 мл (0.35 Моль) 37 % кислоти хлористоводневої з такою швидкістю, щоб температура реакційної суміші не перевищувала 10 °С. Одержану реакційну масу перемішують при температурі 5-15 °С протягом 4 год і фільтрують. Осад на фільтрі промивають 100 мл ацетону, вивантажують і сушать при температурі 50-60 °С до остаточної вологості не більш 0.5 %. Вихід складає 80.0 г (87 % від теоретично можливого, у перерахунку на ксилометазолін).

Реактиви:

- 2,6-диметил-4-трет-бутилбензилнітрил, 99.5 % (синтезують із 2,6-диметил-4-трет-бутилбензилхлориду);
- етилендіаміну дигідрохлорид, («Мегск», 2002, № 800948);
- етилендіамін, («Мегск», 2002, № 800947);
- натрію гідроксид, х.ч. (ГОСТ 4328-77);
- етиленгліколь («Мегск», 2002, № 109621);
- ацетон («Мегск», 2002, №100014);
- кислота хлористоводнева, х.ч. (ГОСТ 3118-77);
- вугілля активоване (СХВ, Франція)

Результати та їх обговорення

Як видно із вищенаведеного, для проведення процесу необхідна достатньо висока температура, тому що при нижчій температурі утворення 2-імідазоліну протікає повільно. Однак при нижчій температурі селективність процесу вище. Щоб масу після конденсації можна

було розчинити у воді для виділення ксилометазоліну, процес конденсації необхідно проводити у середовищі інертного розчинника. Якщо не використовувати розчинник, після вистигання маса перетворюється на густу, щільну смоловидну масу, із якою надалі працювати важко. Для зручності як реакційне середовище використаний етиленгліколь, що дозволяє підтримувати температуру реакційної маси близько 200 °С (температура кипіння етиленгліколю — близько 198 °С). Така температура хоча і збільшує тривалість процесу до 8 год, проте дозволяє збільшити вихід і якість ксилометазоліну за рахунок селективності процесу. Одночасно легка розчинність кінцевого та вихідного продуктів дозволяє мати рухому масу після її вистигання. Легка розчинність етиленгліколю у воді дозволяє розчинити реакційну масу у воді. Так як 2,6-диметил-4-трет-бутилбензилнітрил не розчинний у воді, відбувається його виділення з розчину. Нітрил, що виділився, фільтрують і після сушіння повертають до циклу виробництва. Визначено, що присутність вологи при конденсації викликає небажані процеси осмолювання, виходи знижуються, якість кінцевого продукту погіршується, тому необхідно використовувати етиленгліколь із мінімальним вмістом вологи. Через те, що процес утворення 2-імідазоліну ендотермічний і реакція цілком не проходить, слід було змістити рівновагу на бік утворення 2-імідазоліну. Для цього нами використано надлишок етилендіаміну. Оптимальне співвідношення 2,6-диметил-4-трет-бутилбензилнітрилу до етилендіаміну моногідрохлориду підібрано експериментально і становить 1:1.5 (Рисунок).

Дослідним шляхом встановлено, що в основному конденсація закінчується через 8 год. Витримування менше 8 год призводить до зниження виходів кінцевого продукту. Збільшення витримування до 10 год не призводить до збільшення виходу, а подальше збільшення витримування збільшує кількість смолистих домішок, що позначається на якості кінцевого продукту.

Найкращим середовищем для проведення реакції утворення хлористоводневої солі ксилометазоліну є безводний ацетон. Саме ацетон є розчинником, що добре утримує всі домішки і з якого добре виділяється ксилометазоліну гідрохлорид. Кількість ацетону підібрана експериментально і відповідає можливості розчинення ксилометазоліну і проведенню таких процесів, як обробка вугіллям активованим і фільтрація. Зменшення кількості ацето-

ну призводить до збільшення втрат ксилометазоліну за рахунок його кристалізації, а використання великих кількостей ацетону економічно не доцільне. Як джерело хлороводню використана концентрована кислота хлористоводнева. Температура реакційної маси має бути в межах від 5 °С до 15 °С. В іншому разі погіршується кольоровість субстанції у процесі зберігання.

Ідентифікацію ксилометазоліну проведено методом ІЧ-спектрометрії. Спектри синтезованої сполуки і стандартний спектр, наведений у Британській Фармакопеї [12], ідентичні. УФ-спектр 0.1 % розчину ксилометазоліну в 0.1 М розчині кислоти хлористоводневої має мінімум за довжини хвилі 257 нм, максимум за довжини хвилі 265 нм, із двома модуляціями за довжин хвиль 270 нм і 275 нм. Оптична густина одержаного розчину, виміряна в максимумі за довжини хвилі 265 нм, становить близько 1.0.

Одержані зразки ксилометазоліну гідрохлориду відповідають вимогам Європейської Фармакопеї [13].

Висновки

Розроблено технологію одержання 2-[4-(1,1-диметилетил)-2,6-диметилбензил]-4,5-дигідро-1H-імідазолу та його солі з виходами 85 % і 87 %, відповідно. Одержані зразки ксилометазоліну гідрохлориду відповідають вимогам Європейської Фармакопеї.

ЛІТЕРАТУРА

- Окунь О.С., Колесникова А.Г. Эпидемиологический анализ хронического гнойного гайморита // Вестник оториноларингологии. — 1997. - № 1. — С. 17-26.
- Тарасов Д.И., Морозов А.Б. Частота и структура хронических заболеваний уха, горла, носа среди населения и их динамика // Там же. — 1991. - № 2. — С. 1-14.
- Гаращенко Т.И. Рациональная антибиотикотерапия острых синуситов и тонзиллофарингитов у детей // Медицина для всех. — 1998. - № 2. — С. 28-30.
- Усова Н.И. Таточенко В.К. Лечебная тактика при острых заболеваниях носоглотки // Русский медицинский журнал. — 1999 — Т. 7, № 11. - С. 8-12.
- Компендіум. 2003. Лікарські препарати. — К., МОРИОН, 2003. — 1388 с.
- Бурмейстер Л.К. Медикаментозная ринопатия (нафтизинизм) // Труды 5-й науч.-практ. конф. оториноларингологов. — 1973. - С. 85-86.
- Гаудинь Э.П. Побочное действие нафтизина на слизистую оболочку носа // Вестник оториноларингологии. - 1973. - № 3. — С. 57-59.
- Болезни органов дыхания у детей: Руководство для врачей / Под ред. С.В. Рачинского, В.К. Таточенко. - М.: Медицина, 1987. — 496 с.
- Гетероциклические соединения // Под ред. Эльдерфилда Р. — М.: Химия, 1969. — Т. 8. — С.190-195.
- Пат. 357401 Швейцария. Verfahren zur Herstellung einer neuen stickstoffhaltigen, heterocyclischen Verbindung. — Оpubл. 30.11.1961.
- Пат. 1117588 ФРН. Verfahren zur Herstellung eines neuen Imidazolinderivates / Merck AG (ФРН). — Оpubл. 30.05.1962.
- British Pharmacopoeia. — V. 2. — London: HMSO, 2003. — P. 109.
- European Pharmacopoeia. — 5th ed. — Strasbourg: Council of Europe, 2004. — V. 2. — 2719 p.

Резюме

Шевцов Г.Н.

Синтез 2-[4-(1,1-диметилэтил)-2,6-диметилбензил]-4,5-дигидро-1H-имидазола

Разработана технология получения 2-[4-(1,1-диметилэтил)-2,6-диметилбензил]-4,5-дигидро-1H-имидазола (ксилометазолина) и его соли, которые являются сосудосуживающими веществами, широко применяемые в производстве назальных препаратов. Способ включает конденсацию 2,6-диметил-4-трет-бутилбензилнитрила и этилендиамина, выделение ксилометазолина и получение его соли. Подобраны оптимальные условия проведения процесса.

Summary

Shevcov G.M.

The synthesis of 2-[4-(1,1-dimethylethyl)-2,6-dimethylbenzyl]-4,5-dihydro-1H-imidazole

The technology of obtaining of 2-[4-(1,1-dimethylethyl)-2,6-dimethylbenzyl]-4,5-dihydro-1H-imidazole (xylometazoline hydrochloride) and its salt, which are vasoconstrictive substances, widely used in nasal preparations manufacture, was developed. The method includes 2,6-dimethyl-4-tert-butylbenzyl nitrile and ethylenediamine condensation, xylometazoline hydrochloride isolation and obtaining its salt. Optimum conditions of conducting process were selected.

Шевцов Геннадій Миколайович. Закінчив Київський політехнічний інститут (1992). Працює на ВАТ «Фармак». Інженер ЦЗЛ.

Будова та властивості

УДК 615.211:542.91:547
782.1:547.461.2

Дроздова О.О., Георгіянц В.А., Архіпова Н.В.
Національний фармацевтичний університет
Луганський державний медичний університет

Залежність діуретичної активності від хімічної будови похідних 7-заміщених-8-ацилгідразино-3-метилксантину

Розраховано параметри молекул раніше синтезованих похідних 7-заміщених-8-ацилгідразино-3-метилксантину: молекулярна маса, коефіцієнт розподілу, молекулярна рефракція, молярний об'єм, парахор, індекс рефракції, поверхневий натяг, густина, поляризованість. Одержані результати та встановлені раніше показники діуретичної активності були піддані кореляційному аналізу. Найкращою є кореляція логарифму діуретичної активності із логарифмом густини.

Діуретичні лікарські засоби займають чільне місце в арсеналі сучасних лікарських засобів при лікуванні різноманітних захворювань. Набряки будь-якого походження, гіперволемічні стани, судинна, ниркова або печінкова гіпертензії — це далеко не повний перелік патологічних станів, що потребують призначення сечогінних засобів [7, 12]. Номенклатура сучасних діуретичних засобів достатньо широка, але лишається актуальною проблема їх побічної дії на організм людини. У зв'язку з цим фармакологічна наука приділяє багато уваги пошуку нових засобів із сечогінним ефектом.

Похідні ксантину мають широкий спектр фармакологічної активності, зокрема й діуретичні властивості, порівняно низьку ток-

сичність, вони давно використовуються у медичній практиці, що обумовлює постійний інтерес науковців до цієї групи сполук [4, 7, 8]. Зокрема, цікавими є дослідження, що стосуються кількісних співвідношень структура-активність нових синтезованих похідних ксантину, які дозволяють за допомогою комп'ютерних програм прогнозувати біологічну активність хімічної сполуки ще до її синтезу [5, 6, 9-11].

Синтезовані раніше в ЗДМУ похідні 7-заміщених-8-ацилгідразино-3-метилксантину в експерименті на лабораторних тваринах виявили значну діуретичну активність. Експеримент проводився на білих безпородних щурах масою 120-180 г за методом Берхіна. Речовини, що досліджуються, вводили внутрішньо-

Таблиця 1

Фізико-хімічні властивості похідних 7-заміщених-8-ацилгідразино-3-метилксантину

Сполука	Молекулярна маса	Молекулярна рефракція, см ³	Молярний об'єм, см ³	Парахор, см ³	Індекс рефракції	Поверхневий натяг, дин/см	Густина, г/см ³	Здатність до поляризації, см ³
1	252.231	61.23	151	441.5	1.744	72.9	1.66	24.27
2	268.23	62.27	149.2	454.6	1.774	86.1	1.79	24.68
3	266.258	65.84	167.1	480.1	1.717	68	1.59	26.1
4	266.258	65.65	166.3	472.6	1.719	65.2	1.6	26.02
5	280.285	70.45	183.2	518.7	1.695	64.1	1.52	27.93
6	294.311	75.06	199.3	557.3	1.676	61	1.47	29.75
7	308.338	79.67	215.4	595.9	1.661	58.5	1.43	31.58
8	322.365	84.28	231.5	634.5	1.648	56.4	1.39	33.41
9	350.419	93.5	263.6	711.7	1.627	53.1	1.32	37.06
10	314.302	81.91	203.8	587.2	1.736	68.8	1.54	32.47
11	328.329	86.52	219.9	625.8	1.716	65.5	1.49	34.3
12	264.242	65.84	167.1	480.1	1.717	68	1.58	26.1
13	312.714	75.05	192.5	547.5	1.707	65.3	1.62	29.75
14	419.35	99.03	244.9	734.8	1.742	80.9	1.71	39.26

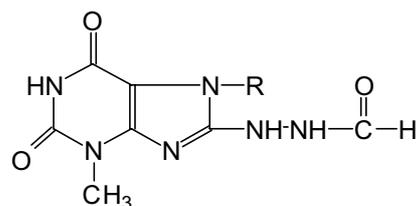
Таблиця 2

Діуретична активність похідних 7-заміщених-8-ацилгідразино-3-метилксантину

Сполука	R	LD ₅₀	Доза мг/кг	Діурез	
				(M ± m), мл	% до контролю
1.	C ₂ H ₅	1250	25.0	5.49 ± 0.24	214.4
2.	CH ₂ CH ₂ OH	1375	27.5	6.24 ± 0.14	243.7
3.	C ₃ H ₇ – н	1120	22.4	5.28 ± 0.22	206.2
4.	C ₃ H ₇ – ізо	1095	21.9	5.16 ± 0.19	201.6
5.	C ₄ H ₉ – н	925	18.5	3.82 ± 0.27	149.2
6.	C ₅ H ₁₁ – н	575	17.5	3.28 ± 0.25	128.1
	Контроль	-	-	2.56 ± 0.21	100
7.	C ₆ H ₁₃ – н	420	16.4	3.24 ± 0.17	120.4
8.	C ₇ H ₁₅ – н	268	15.4	3.48 ± 0.31	129.4
9.	C ₉ H ₁₉ – н	225	12.5	2.22 ± 0.11	82.5
10.	CH ₂ C ₆ H ₅	685	13.7	4.18 ± 0.28	155.4
11.	(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	610	12.2	4.36 ± 0.24	162.8
12.	CH ₂ CH=CH ₂	580	11.6	3.54 ± 0.17	131.6
13.	CH ₂ CH=(Cl)CH ₃	345	6.5	6.97 ± 0.29	259.1
	Контроль	-	-	2.69 ± 0.24	100
14.	CH ₂ CH(OH)CH ₂ OC ₆ H ₄ NO ₂ – п	320	5.9	4.57 ± 0.22	176.4
	Контроль	-	-	2.59 ± 0.14	100

шлунково в дозі 1/50 LD₅₀. Через 30 хв шурам внутрішньошлунково вводили воду з розрахунку 3 мл на 100 г маси тварини. Кількість сечі реєстрували кожну годину на протязі 4 год.

Метою даної роботи є визначення параметрів молекул синтезованих раніше похідних 7-заміщених-8-ацилгідразино-3-метилксантину (1-14) та вивчення залежності від них діуретичної активності.



Сполуки 1-14

Таблиця 3

Кореляція діуретичної активності з фізико-хімічними властивостями сполук

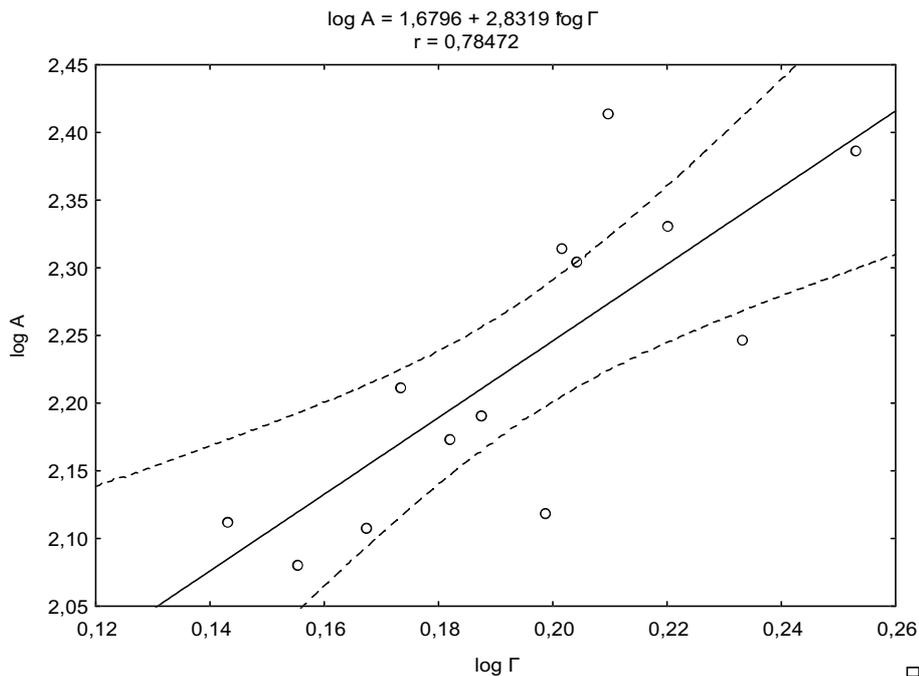
Параметр	Коефіцієнт кореляції	t – критерій Стьюдента	Статистична значущість
молекулярна маса (ММ)	-0.187412	-0.63279	0.539804
log ММ	-0.214409	-0.72805	0.481795
молекулярна рефракція (МР)	-0.382678	-1.37377	0.196861
log МР	-0.409505	-1.48872	0.164660
молярний об'єм (МО)	-0.505509	-1.94314	0.078024
log МО	-0.523310	-2.03677	0.066472
парахор (П)	-0.412922	-1.50369	0.160818
log П	-0.439945	-1.62482	0.132482
індекс рефракції (ІР)	0.649933	2.83633	0.016188
log ІР	0.649803	2.83534	0.016216
поверхневий натяг (ПН)	0.577086	2.34360	0.038924
log ПН	0.588047	2.41131	0.034534
густина (Г)	0.764699	3.93586	0.002329
log Г	0.767106	3.96589	0.002212
здатність до поляризації (ЗП)	-0.382688	-1.37381	0.196849
log ЗП	-0.409550	-1.48892	0.164609

Таблиця 4

Кореляція логарифму діуретичної активності з фізико-хімічними властивостями сполук

Параметр	Коефіцієнт кореляції	t – критерій Стьюдента	Статистична значущість
молекулярна маса (ММ)	-0.170485	-0.57384	0.577623
log ММ	-0.201580	-0.68258	0.508993
молекулярна рефракція (МР)	-0.365001	-1.30028	0.220088
log МР	-0.395182	-1.42681	0.181397
молярний об'єм (МО)	-0.500910	-1.91951	0.081221
log МО	-0.520269	-2.02053	0.068354
парахор (П)	-0.400595	-1.45006	0.174950
log П	-0.430946	-1.58391	0.141521
індекс рефракції (ІР)	0.690489	3.16309	0.009029
log ІР	0.690489	3.16598	0.008983
поверхневий натяг (ПН)	0.603479	2.51012	0.028981
log ПН	0.617800	2.60577	0.024441
густина (Г)	0.780687	4.14331	0.001635
log Г	0.784724	4.19884	0.001488
здатність до поляризації (ЗП)	-0.364900	-1.30024	0.220103
log ЗП	-0.395208	-1.42692	0.181367

Рисунок



Залежність логарифму діуретичної активності (log A) від логарифму густини (log Γ)

Методи дослідження

Фізико-хімічні параметри речовин, що досліджуються (молекулярна маса, коефіцієнт розподілу, молекулярна рефракція, молярний об'єм, парахор, індекс рефракції, поверхневий натяг, густина і здатність до поляризації), наведені у Табл. 1, розраховано за відомими методиками [13].

Залежність діуретичної активності від параметрів молекул розраховано за допомогою програми STATISTICA [1].

Результати досліджень та їх обговорення

При проведенні статистичної обробки нами не враховувався результат сполуки 9, що виявила антидіуретичний ефект (Табл. 2).

Аналіз результатів кореляційного аналізу даних (Табл. 3) свідчить, що найкраща кореляція діуретичної активності спостерігається із густиною та її логарифмом (коефіцієнт кореляції 0.5848 та 0.5885, відповідно, при статистичній значущості 0.0023 та 0.0022, відповідно). При статистичній обробці результатів медико-біологічних досліджень при аналізі вибірки довжиною у 14 випадків статистично достовірними вважаються показники коефіцієнта кореляції, більші за 0.426 ($p \geq 0.05$) [3].

Логарифмування показників у цілому покращує кореляційні залежності, зокрема, для логарифму густини коефіцієнт кореляції становить 0.7847 при статистичній значущості 0.0015 (Табл. 4).

Залежність логарифму діуретичної активності ($\log A$) від логарифму густини ($\log \Gamma$) наведена на Рисунку.

Висновки

1. Обчислено параметри молекул похідних 7-заміщених-8-ацилгідразино-3-метилксантину та встановлено, що показник діуретичної активності найкраще корелює з логарифмом густини.

2. Логарифмування зазначених показників покращує коефіцієнт кореляції та значущість кореляції.

ЛІТЕРАТУРА

- Боровиков В.П. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов. — СПб.: Питер, 2001. — 656 с.
- Дроздова Е.А. Фармакологическая активность производных 7-замещенных-8-гидразино-3-метилксантина: Автореф. дис. ... к.фарм.н. — Купавна, 2002. — 24 с.
- Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. - Л.: Медицина, 1973. — 141 с.
- Крылов Ю.Ф., Карамышева Е.И. Лекарственные средства — производные ксантина // Фармакология и токсикология. — 1991. - № 5. — С. 72-77.
- Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. - К.: МОРИОН, 2000. - 320 с.
- Раевский О.А. Моделирование связи структура-активность. Системный физико-химический подход к конструированию биологически активных веществ // Хим.-фармац. журн. - 1990. - № 1. - С. 43-46.
- Самура И.Б., Лакина О.К., Карамышева Е.И. Действие конденсированных производных имидазо(1,2-f)ксантина на деятельность почек // Лекарство — человеку. - 1998. - Т. VII. - С. 233-237.
- Danielsova V., Chavko M., Schubert P.H. Effect of propentophylline (HWA 285) on metabolic and functional recovery in spinal cord after ischemia // Neuropharmacology. - 1994. — No. 2. - P. 199-204.
- Debnath A.K. Quantitative structure - activity relationship (QSAR) paradigm - Hansch era to new millennium // Mini Rev. Med. Chem. — 2001. — V. 1, No. 2. — P. 187-195
- Garg R., Kurup A., Hansch C. Comparative QSAR: on the toxicology of the phenolic OH moiety // Crit. Rev. Toxicol. — 2001. — No. 2 — P. 223-245.
- Structure - activity relationships of 1,3-dialkylxanthine derivatives at rat A₃ adenosine receptors / Kim H.O., Ji X.D., Melman N. et al. // J. Med. Chem. - 1994. - V. 20. - P. 3373-3382.
- Knauf H., Mutschler E. Diuretic effectiveness of hydrochlorothiazide and furosemide, alone and in combination in chronic renal failure // J. Cardiovascul. Pharmacol. - 1995. - V. 26, No. 3. - P. 394-400.
- Molecular electronegative distance vector (MEDV) related to 15 properties of alkanes / Liu S., Cai S., Cao C., Li Z. // J. Chem. Inf. Comput. Sci. — 2001. — V. 40, No. 6. — P. 1337-1348.

Резюме

Дроздова Е.А., Георгиянц В.А., Архипова Н.В.

Зависимость диуретической активности от химического строения производных 7-замещенных-8-ацилгидразино-3-метилксантина

Рассчитаны параметры молекул ранее синтезированных производных 7-замещенных-8-ацилгидразино-3-метилксантина: молекулярная масса, коэффициент распределения, молекулярная рефракция, молярный объем, парачор, индекс рефракции, поверхностное натяжение, плотность и поляризуемость. Полученные результаты и установленные ранее показатели диуретической активности были подвергнуты корреляционному анализу. Наилучшей является корреляция логарифма диуретической активности с логарифмом плотности.

Summary

Drozдова E.A., Georgiyants V.A., Arkhipova N.V.

Dependence of diuretic activity from chemical structure of 7-substituted-8-acylhydrazine-3-methylxanthine derivatives

Parameters of molecules of earlier synthesized 7-substituted-8-acylhydrazine-3-methylxanthine derivatives, such as molecular weight, distribution coefficient, molecular refractivity, molar volume, parachor, refractive index, surface tension, density and polarizability were calculated. Obtained results and earlier established diuretic activity indices were subjected to the correlation analysis. The correlation of diuretic activity logarithm with density logarithm is the best.

Дроздова Олена Олексіївна. К.фарм.н. Доцент кафедри якості, стандартизації та сертифікації ліків Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації НФаУ.

Георгіянц Вікторія Аковівна. Д.фарм.н. Професор. Завідувач кафедри якості, стандартизації та сертифікації ліків Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації НФаУ.

Архипова Наталя Вікторівна. К.мед.н. Доцент кафедри фармацевтичної хімії і фармакогнозії Луганського державного медичного університету.

Готові лікарські засоби

УДК 54.062:547.972.35

Блажеєвський М.Є., Бондаренко Н.Ю.
Національний фармацевтичний університет

Кількісне визначення флавоноїдів в лікарських засобах методом хемілюмінесценції

Розроблено методики хемілюмінесцентного визначення рутину, кверцетину та дигідрокверцетину в субстанціях та лікарських формах, що ґрунтуються на інгібуванні реакції хемілюмінесцентного окиснення люмінолу гідроген пероксидом у присутності каталізатора — гемоглобіну. Відносне стандартне відхилення не перевищує $\pm 2.4\%$. Нижня межа визначуваних концентрацій становить: для рутину — $5.5 \cdot 10^{-7}$ М, для кверцетину — $7.7 \cdot 10^{-6}$ М, для дигідрокверцетину — $3.0 \cdot 10^{-8}$ М.

Рутин (**P**), кверцетин (**KB**) та дигідрокверцетин (**ДКВ**) належать до вітамінів групи Р. Вони мають здатність зменшувати проникність та ламкість капілярів, виявляють антиоксидантні властивості [1]. Для кількісного визначення цих об'єктів у лікарських формах, лікарській рослинній сировині та біологічних рідинах у теперішній час застосовують такі фізико-хімічні методи аналізу як високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ) [2, 3], вольтамперометрія [4], капілярний електрофорез [5], полярографія [6, 7] тощо [8]. Особливу увагу, на наш погляд, привертає високочутливий хемілюмінесцентний метод аналізу. Так, кількісне визначення **P** пропонується виконувати за ефектом інгібування хемілюмінесцентної (**ХЛ**) реакції окиснення люмінолу (H_2L) вільним йодом [9], періодатом [10] або гексаціанофератом (III) калію [11, 12]. Межа виявлення рутину становить 0.5 мкг/мл, 0.03 нг/мл та 13.3 нг/мл, відповідно.

Метою даної роботи є дослідження можливості здійснення кількісного визначення **P**, **KB** та **ДКВ** у лікарських препаратах кінетичним методом за ефектом інгібування **ХЛ** нової аналітичної системи $H_2L - H_2O_2 - Hb$ (гемоглобін) [13].

Об'єкти та методи

Для досліджень використовували субстанції кверцетину дигідрату (99.6 %) (фірма «Мегск»), рутину тригідрату (98 %) (фірма «Fluka»), дигідрокверцетину (99.2%) (ФС 42-3853-99, ТОВ «Флавир», Росія) кислоти аскорбінової (99.1%) (ФС 42-2668-95), лікарські форми, що містять рутин: таблетки «Аскорутин» (АТ «Київський вітамінний завод», Україна, серія 430803) та Гранули кверцетину (НВЦ „Борщагівський ХФЗ”, Україна, серія 30303).

Вихідний 0.001 М розчин люмінолу (5-аміно-2,3-дигідро-1,4-фталазиндіону, H_2L) (фірма

«Хемапол», Чехія)) готували з очищеного комерційного препарату перекристалізацією з кислоти оцтової льодяної у присутності вугілля активованого, а відтак — із насиченого розчину луґу за точною наважкою у 0.01 М розчині натрію гідроксиду. У роботі використовували розчини луґу, вільні від карбонатів.

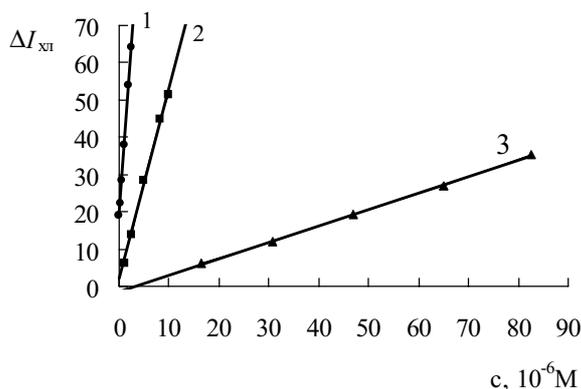
Для створення та підтримки необхідного рН середовища використовували 0.1 М розчин натрію гідроксиду, рН розчинів контролювали за допомогою скляного індикаторного електрода ЭСЛ-43-07 та йономіра лабораторного И-130. Усі розчини готували на бідистильованій воді.

Розчин гідроген пероксиду 5 % (м/м) готували із 50 % препарату ос.ч. розведенням його водою з наступним контролем концентрації 0.01 М розчином калію перманганату.

Застосовували гемоглобін крові людини виробництва фірми «Simko Ltd», м. Львів, Україна. Вихідний розчин гемоглобіну 75 мкг/мл готували розчиненням 7.5 мг гемоглобіну в 75 мл бідистильованої води при нагріванні на водяній бані та додаванні 0.5 г натрію дигідроген фосфату. Об'єм розчину доводили бідистильованою водою до позначки при температурі 20 °С і перемішували. Робочий розчин гемоглобіну готували розведенням вихідного розчину бідистильованою водою точно у 100 разів. Розчин придатний до застосування протягом доби.

Інтенсивність хемілюмінесценції вимірювали на Хемілюмінометрі — 0.1 із фотоелектронним помножувачем ФЭУ-84-А, вимірювачем малих струмів ИМТ-0.5 і швидкодіючим (постійна часу 0.1 с) потенціометром-самописцем. Реакцію, що супроводжується хемілюмінесценцією, проводили у кварцовій кюветі циліндричної форми діаметром 30 мм із робочим об'ємом 10 мл. При проведенні дослідів зберігали такий порядок змішування реагентів: до

Рисунок



Залежність $\Delta I_{xл}$ в системі $H_2L - H_2O_2 - Hb - Inh$ від концентрації флавоноїдів

1 — ДКВ; 2 — P; 3 — KB.

суміші індикатора люмінолу в розчині луку та гідроген пероксиду (із розчинами досліджуваних речовин або без них) додавали за допомогою піпеткового дозатора П-1 0.50 мл розчину гемоглобіну та реєстрували кінетичну криву: інтенсивність хемілюмінесценції ($I_{xл}$) — час (хв). Дозатор убудований у зйомний три-мач, що ізолює фотокатод фотоелектронного помножувача від стороннього світла, а відтак дозволяє працювати при звичайному освітленні. Усі досліди виконували при температурі від 18 °С до 20 °С.

Інгібуючий вплив P, KB та ДКВ оцінювали за величиною зменшення (депресією) максимальної інтенсивності ХЛ $\Delta I_{xл} = I_0 - I_{xл}$, де I_0 (відн. од.) — максимальна інтенсивність ХЛ у відсутності P, KB та ДКВ, $I_{xл}$ (відн. од.) — максимальна інтенсивність ХЛ у присутності P, KB та ДКВ.

Результати досліджень та їх обговорення

Експериментально встановлено, що наявність досліджуваних флавоноїдів у ХЛ-системі $H_2L - H_2O_2 - Hb$ призводить до зменшення максимальної інтенсивності світіння. Опти-

мальним для виявлення ефекту інгібування є порядок змішування компонентів хемілюмінесцентної композиції, за якого останнім додається Hb. Зменшення інтенсивності ХЛ пропорційне концентрації інгібіторів. На Рисунок представлено залежність $\Delta I_{xл}$ від концентрації флавоноїдів.

Лінійна залежність зменшення максимальної інтенсивності ХЛ ($r = 0.998 - 0.999$) $\Delta I_{xл}$ у присутності флавоноїдів покладена в основу ХЛ-методу їх кількісного визначення в модельних розчинах та лікарських формах. В Табл. 1 наведені результати кількісного визначення флавоноїдів методом ХЛ за ефектом інгібування.

Приготування розчину робочого стандартного зразка рутину 50 мкг/мл.

0.5000 г рутину поміщують у мірну колбу місткістю 1000 мл і розчиняють у 50 мл 0.1 М розчину натрію гідроксиду. Об'єм розчину доводять бідистильованою водою до позначки при температурі 20 °С. 10.00 мл одержаного розчину переносять в мірну колбу місткістю 100 мл, додають 5 мл 0.1 М розчину натрію гідроксиду і доводять об'єм розчину бідистильованою водою до позначки. Розчин придатний до застосування протягом доби.

Методика кількісного визначення рутину в таблетках «Аскорутин»

До близько 300 мг (точна наважка) порошку розтертих таблеток додають 50 мл бідистильованої води, ретельно перемішують протягом 5 хв і фільтрують крізь фільтр «червона стрічка». Осад промивають тричі бідистильованою водою порціями, по 10 мл кожна. Фільтр з осадом переносять у хімічний стакан і додають 50 мл 0.1 М розчину натрію гідроксиду. Одержаний розчин фільтрують і кількісно, за допомогою бідистильованої води, переносять у мірну колбу місткістю 1000 мл та доводять об'єм розчину бідистильованою водою до позначки при температурі 20 °С.

Таблиця 1

Результати кількісного визначення флавоноїдів методом хемілюмінесценції за ефектом інгібування ($n = 5$, $P = 0.95$)

Визначувана речовина	Рівняння градуального графіка	C_{min} , М	Інтервал визначуваних концентрацій	S_r , %
дигідрокверцетин	$\Delta I = 1.8 \cdot 10^7 \cdot c + 18$ ($r = 0.998$)	$1.5 \cdot 10^{-8}$	$3.0 \cdot 10^{-8} - 2.5 \cdot 10^{-6}$ М	± 3.0
кверцетин	$\Delta I = 4.4 \cdot 10^5 \cdot c - 1.4$ ($r = 0.999$)	$3.8 \cdot 10^{-6}$	$7.6 \cdot 10^{-6} - 8.25 \cdot 10^{-5}$ М	± 1.8
рутин	$\Delta I = 5.1 \cdot 10^6 \cdot c + 2$ ($r = 0.998$)	$2.7 \cdot 10^{-7}$	$5.4 \cdot 10^{-7} - 1 \cdot 10^{-5}$ М	± 2.0

Паралельно об'ємно-ваговим методом готують розчин робочого стандартного зразка **P** із концентрацією 50 мкг/мл на бідистильованій воді з додаванням 50 мл 0.1 М розчину натрію гідроксиду.

У кварцову кювету послідовно поміщають 1.5 мл розчину H_2L , 5 мл 0.1 М розчину натрію гідроксиду, 1.5 мл бідистильованої води, 0.5 мл 5 % розчину H_2O_2 та 1 мл розчину рутину, виділеного з водної суспензії таблеток «Аскорутин». Одержану суміш перемішують і встановлюють кювету у світлозахисну камеру. Відкривають шторку і вливають за допомогою піпеткового дозатора 0.5 мл розчину Hb .

Аналогічного порядку додавання розчинів дотримуються при виконанні досліду з розчином робочого стандартного зразка.

В усіх випадках реєструють максимальне значення інтенсивності світіння у порівнянні з його фоновим значенням, ΔI_{xl} .

Вміст рутину в одній таблетці (X), у грамах, обчислюють за формулою:

$$X = \frac{C \cdot \Delta I_{xl} \cdot 1000 \cdot \bar{m}}{\Delta I_{cm} \cdot m_n}$$

де:

C — концентрація розчину робочого стандартного зразка **P**, у грамах на мілілітр;

ΔI_{cm} — зменшення максимальної інтенсивності X_L у досліді з розчином робочого стандартного зразка **P**, у відносних одиницях;

ΔI_{xl} — зменшення максимальної інтенсивності X_L у досліді з розчином досліджуваного зразка **P**, у відносних одиницях;

1000 — об'єм мірної колби, у мілілітрах;

m — середня маса однієї таблетки ($n = 20$), у грамах;

m_n — маса наважки порошку розтертих таблеток, у грамах.

Результати визначення наведено в Табл. 2.

Приготування розчину робочого стандартного зразка кверцетину 80 мкг/мл.

0.8000 г кверцетину поміщають у мірну колбу місткістю 1000 мл і розчиняють у 50 мл 0.1 М розчину натрію гідроксиду. Об'єм розчину доводять бідистильованою водою до позначки при температурі 20 °С. 10.00 мл одержаного розчину переносять у мірну колбу місткістю 100 мл, додають 5 мл 0.1 М розчину натрію гідроксиду і доводять об'єм розчину бідистильованою водою до позначки. Розчин придатний до застосування протягом доби.

Методика кількісного визначення кверцетину в лікарській формі «Гранули кверцетину» в пакетах по 2 г

Близько 2 г (точна наважка) розтертих гранул кверцетину поміщають у мірну колбу місткістю 1000 мл, розчиняють у 250 мл бідистильованої води, додають 50 мл 0.1 М розчину натрію гідроксиду та доводять об'єм розчину бідистильованою водою до позначки при температурі 20 °С.

Паралельно об'ємно-ваговим методом готують розчин робочого стандартного зразка **KB** із концентрацією 80 мкг/мл на бідистильованій воді з додаванням 50 мл 0.1 М розчину натрію гідроксиду.

У кварцову кювету послідовно поміщають 1.5 мл розчину H_2L , 5 мл 0.1 М розчин натрію гідроксиду, 1.25 мл бідистильованої води, 0.25 мл 5 % розчину H_2O_2 та 1.5 мл випробовуваного розчину кверцетину.

Далі виконують аналіз, як при визначенні вмісту рутину.

Вміст кверцетину в одному пакеті (X), у грамах, обчислюють за формулою:

Таблиця 2

Результати кількісного визначення рутину в таблетках «Аскорутин» (n = 5, P = 0.95)

Лікарська форма складу: кислоти аскорбінової 0.05 г рутину 0.05 г	Знайдено, г	Метрологічні характеристики
рутину 0.0475*	0.0465	$\bar{X} = 0.0481$
	0.0474	$S = \pm 1.1 \cdot 10^{-3}$
	0.0494	$S_{\bar{x}} = \pm 0.5 \cdot 10^{-3}$
	0.0484	$\Delta X = \pm 1.4 \cdot 10^{-3}$
	0.0487	$S_r = \pm 2.4 \%$
		$\delta = + 1.2 \%$

Примітка.

* — точний вміст встановлено спектрофотометрично за власним світлопоглинанням за довжини хвилі 375 нм.

Таблиця 3

Результати кількісного визначення кверцетину в гранулах кверцетину (n = 5, P = 0.95)

Лікарська форма Гранули кверцетину	Знайдено, г	Метрологічні характеристики
кверцетину 0.0811*	0.08165	$\bar{X} = 0.0808$
	0.08085	$S = \pm 6 \cdot 10^{-4}$
	0.08025	$S_{\bar{x}} = \pm 2.5 \cdot 10^{-4}$
	0.08035	$\Delta X = \pm 7 \cdot 10^{-4}$
	0.0810	$S_r = \pm 0,7 \%$
		$\delta = -0,4 \%$

Примітка.

* — точний вміст встановлено спектрофотометрично за власним світлопоглинанням за довжини хвилі 374 нм.

Таблиця 4

Результати визначення дигідрокверцетину методом хемілюмінесценції в етанольних розчинах (n = 5, P = 0.95)

Уведено ДКВ, мкг/мл	Знайдено ДКВ, мкг/мл	Метрологічні характеристики
0.1510	0.1510	$\bar{X} = 0.1516$
	0.1510	$S = \pm 1.2 \cdot 10^{-3}$
	0.1510	$S_{\bar{x}} = \pm 0.5 \cdot 10^{-3}$
	0.1510	$\Delta X = \pm 1.5 \cdot 10^{-3}$
	0.1510	$S_r = \pm 0,8 \%$
		$\delta = +0,3 \%$

$$X = \frac{C \cdot \Delta I_{xl} \cdot 1000 \cdot \bar{m}}{\Delta I_{cm} \cdot m_n}$$

де:

C — концентрація розчину робочого стандартного зразка **КВ**, у грамах на мілілітр; ΔI_{cm} — зменшення максимальної інтенсивності ХЛ у досліді з розчином робочого стандартного зразка **КВ**, у відносних одиницях; ΔI_{xl} — зменшення максимальної інтенсивності ХЛ у досліді з розчином випробовуваного зразка **КВ**, у відносних одиницях;

1000 — об'єм мірної колби, у мілілітрах;

 \bar{m} — середня маса вмісту одного пакета (n = 20), у грамах; m_n — маса наважки гранул, у грамах.

Результати визначення наведено в Табл. 3.

Приготування розчину робочого стандартного зразка дигідрокверцетину 3 мкг/мл.

Близько 0.3000 г (точна наважка) дигідрокверцетину поміщають у мірну колбу місткістю 100 мл і розчиняють у 96 % етанолі. Об'єм розчину доводять тим самим розчинником до позначки при температурі 20 °С. Одержаний

розчин точно розбавляють у 1000 разів 96 % етанолом. Розчин придатний до застосування протягом 1 міс.

Методика кількісного визначення дигідрокверцетину в модельних етанольних розчинахУ кварцову кювету послідовно поміщають 1.5 мл розчину H_2L , 5 мл 0.1 М розчину натрію гідроксиду, 2.25 мл бідистильованої води, 0.25 мл 5 % розчину H_2O_2 та 0.5 мл розчину дигідрокверцетину. Аналіз виконують, як при визначенні вмісту рутину.

Вміст дигідрокверцетину в 1 мл модельного етанольного розчину (X), у мікрограмах, обчислюють за формулою:

$$X = \frac{C \cdot \Delta I_{xl}}{\Delta I_{cm}}$$

де:

C — концентрація розчину робочого стандартного зразка **ДКВ**, у мікрограмах на мілілітр; ΔI_{cm} — зменшення максимальної інтенсивності ХЛ у досліді з розчином робочого стандартного зразка **ДКВ**, у відносних одиницях; ΔI_{xl} — зменшення максимальної інтенсивності ХЛ у досліді з розчином випробовуваного зразка **ДКВ**, у відносних одиницях.

Результати визначення наведено в Табл. 4.

Отже, як видно з наведених даних, результати визначення характеризуються задовільною відтворюваністю — відносна похибка не перевищує $\pm 2.4\%$. Нижня межа визначуваних концентрацій C_n становить для **P** — $5.5 \cdot 10^{-7}$ М, для **KB** — $7.7 \cdot 10^{-6}$ М, для **ДКВ** — $3.0 \cdot 10^{-8}$ М. За інгібуючою здатністю досліджувані флавоноїди можна розташувати так: **ДКВ** > **P** > **KB**.

Висновки

1. Вивчено інгібуючий вплив рутину, кверцетину та дигідрокверцетину на хемілюмінесцентну реакцію окиснення люмінолу гідроген пероксидом у лужному середовищі у присутності гемоглобіну.

2. Опрацьовано методики кількісного визначення рутину, кверцетину та дигідрокверцетину в субстанції та лікарських формах методом хемілюмінесценції.

ЛІТЕРАТУРА

1. Особенности хемилуминесценции при ингибированном растительными фенолами окислении органических веществ / Беляя Н.И., Филиппенко Т.А., Николаевский А.Н. и др. // Теорет. и эксперим. химия. — 2003. — Т. 39, № 3. — С. 161–166.
2. Optimization of ASE condition for the HPLS determination of rutin and isoquercitrin in *Sambucus nigra* L. / Dawidowicz Andrzej L., Wianowska Dorota, Gawdijk Jan, Smolarz Danuta H. // J. Liq. Chromatogr. and Relat. Technol. — 2003. — V. 26, No. 14. — P. 2381–2397.
3. Дейнека В.И., Григорьев А.М., Староверов В.М. ВЭЖХ в исследовании флавоноидов. Определение рутина // Хим.-фармац. журн. — 2004. — Т. 38, № 9. — С. 23–25.
4. Electrochemical studies of rutin interacting with hemoglobin and determination of hemoglobin / Bao Xiaoyu, Zhu Zhiwei, Li Nan-Qiang, Chen Jianguo // Talanta. — 2001. — V. 54, No. 4. — P. 591–596.
5. Chen Gang, Zhang Hongwei, Ye Jiannong. Determination of rutin and quercetin in plants by capillary electrophoresis with electrochemical detection // Anal. Chim. Acta. — 2000. — V. 423, No. 1. — P. 69–76.
6. Габричидзе О.А., Шавгулидзе В.В., Нижарадзе Н.М. Полярографическое определение рутина и кверцетина // Georg. Eng. News. — 2002. — № 1. — С. 99–101.
7. Investigation of the electrochemistry of rutin and its analytical application / Kang Jingwan, Lu Xiaoquan, Zeng Hongjuan, Liu Hongde, Lu Baoqiang // Anal. Lett. — 2002. — V. 35, No. 4. — P. 677–686.
8. Максютіна Н.П., Пилипчук Л.Б. Використання методу гель-хроматографії для вивчення взаємодії кверцетину, пектину і глюкози в штучних сумішах // Фармац. журн. — 1992. — № 1. — С. 85–86.
9. Луковская Н.М., Чмиденко Ф.А. Определение микроколичеств тиамин, рибофлавина, фолиевой и аскорби-

новой кислот, рутина, викасола по ингибированию хемилуминесценции // Укр. хим. журн. — 1973. — Т. 39, № 6. — С. 603–609.

10. Song Zhenghua, Hou Shuang. Sensitive determination of sub-nanogram amounts of rutin by its inhibition on chemiluminescence with immobilized reagents // Talanta. — 2002. — V. 57, No. 1. — P. 59–67.

11. Determination of rutin by flow injection with inhibited chemiluminescence detection / He C., Cui H., Zhao X., Zhao H., Zhao G. // Anal. Lett. — 1999. — V. 32, No. 14. — P. 2751–2759.

12. Song Zhenghua, Wang Lin. Chemiluminescence investigation of detection of rutin in medicine and human urine using controlled-reagent-release technology // J. Agr. and Food Chem. — 2001. — V. 49, No. 12. — P. 5697–5701.

13. Блажеєвський М.Є., Бондаренко Н.Ю. Визначення рутину в таблетках «Аскорутин» методом хемілюмінесценції // Матеріали III Міжнар. наук.-практ. конф. «Динаміка наукових досліджень 2004». — Т. 69. — Дніпропетровськ: «Наука і освіта», 2004. — С. 12–14.

Резюме

Блажеєвський Н.Є., Бондаренко Н.Ю.

Количественное определение флавоноидов в лекарственных средствах методом хемилуминесценции

Разработаны методики хемилуминесцентного определения рутина, кверцетина и дигидрокверцетина в субстанциях и лекарственных формах, основанные на ингибировании реакции хемилуминесцентного окисления люминола пероксидом водорода в присутствии гемоглобина. Относительное стандартное отклонение не превышает $\pm 2.4\%$. Нижняя граница определяемых концентраций составляет: для рутина — $5.5 \cdot 10^{-7}$ М, для кверцетина — $7.7 \cdot 10^{-6}$ М, для дигидрокверцетина — $3.0 \cdot 10^{-8}$ М.

Summary

Blazheyevskiy N.Y., Bondarenko N.Yu.

Assay of flavonoids by chemiluminescence method in preparations

Methods of chemiluminescence determination of rutin, quercetin and dihydroquercetin in substances and drug dosage forms, which are based on inhibition of reaction of chemiluminescent oxidation of luminol by hydrogen peroxide over a hemoglobin as catalyst was developed. Relative standard deviation does not more $\pm 2.4\%$. Lower limit of determined concentrations is: for rutin — $5.5 \cdot 10^{-7}$ M, for quercetin — $7.7 \cdot 10^{-6}$ M, for dihydroquercetin — $3.0 \cdot 10^{-8}$ M.

Блажеєвський Микола Євстахійович. К.х.н. (1991). Доцент (1998). Доцент кафедри фізичної та колоїдної хімії Національного фармацевтичного університету.

Бондаренко Наталія Юрївна. Аспірант очної форми навчання в аспірантурі кафедри фізичної та колоїдної хімії Національного фармацевтичного університету.

Фармакологічні дослідження

УДК 615.03

Либина В.В., Орлова И.Н., Иванов Л.В., Харченко О.В.

Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств»

Экспериментальное сравнительное исследование биодоступности магнийсодержащих препаратов Магвит В₆ и Магне-В₆

Проведено экспериментальное сравнительное исследование фармакокинетики препаратов Магвит В₆ и Магне-В₆ в опытах на животных *in vivo* и высвобождения *in vitro*. Установлено, что по показателю биодоступности магния таблетки Магвит В₆ более чем в 2 раза превосходят таблетки Магне-В₆. Полученные результаты подтверждают клинически значимую роль лекарственной формы и состава ее вспомогательных веществ для магнийсодержащих препаратов в отношении их биодоступности при пероральном приеме.

Магний — один из ключевых макроэлементов в организме человека, участвующий в реализации ряда биохимических реакций и физиологических процессов [1, 2]. Дефицит магния в организме ведет к тяжелым функциональным расстройствам различных органов и систем: нервной, сердечно-сосудистой, мышечной, эндокринной, иммунной и др. [2-6].

Высокая биологическая роль магния обуславливает клиническую значимость магнийсодержащих препаратов в фармакотерапии широкого круга неврологических, сердечно-сосудистых, инфекционных заболеваний, а также для обеспечения нормального магниевого гомеостаза у беременных, плода и новорожденных.

Известно, что при пероральном применении всасывание магния происходит, в основном, в подвздошной и толстой кишке. В зависимости от концентрации ионов магния в просвете кишечника, абсорбция его происходит путем активного или пассивного транспорта. Активный транспорт наблюдается при низкой концентрации магния в кишечнике; пассивный транспорт, основанный на диффузии, преобладает при высоких концентрациях [7-10].

Изложенное позволило предположить, что для пероральных магнийсодержащих препаратов ключевым аспектом, имеющим важное клиническое значение, является вид лекарственной формы, в частности, наличие оболочки таблетки, обеспечивающей ее устойчивость в кислой среде желудка и растворимость в кишечнике.

В настоящее время на фармацевтическом рынке Украины зарегистрировано два идентичных по составу действующих веществ препарата магния с витамином В₆ — Магвит В₆, таблетки, покрытые оболочкой, кишечнорастворимые («GlaxoSmithKline») и Магне-В₆,

таблетки, покрытые оболочкой («Sanofi Winthrop Industrie»). Основным отличием таблеток Магвит В₆ является наличие кишечнорастворимой оболочки, которая при приеме данного препарата внутрь обеспечивает полную доставку магния к месту его максимального всасывания — в кишечник, что позволяет ожидать более высокую биологическую доступность магния по сравнению с таблетками Магне-В₆.

Целью настоящей работы явилось сравнительное исследование препаратов Магвит В₆ и Магне-В₆ по основным фармакокинетическим параметрам магния, включая биодоступность, в опытах на животных *in vivo*, а также по его высвобождению *in vitro* в кислой и слабощелочной среде.

Материалы и методы

Объектами исследования являлись таблетки Магвит В₆ и Магне-В₆.

Магвит В₆, таблетки, покрытые оболочкой, кишечнорастворимые, («GlaxoSmithKline»; произведены в Польше; рег. свидетельство № P.07.03/07157; сер. I10010). Состав на одну таблетку: магния лактат дигидрат- 470 мг (магния 48 мг), пиродоксина гидрохлорид (витамин В₆) — 5 мг, вспомогательные вещества (целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид, сахар белый, спирт поливиниловый, тальк, магния стеарат, оидрагит, титана диоксид, полиэтиленгликоль, поливинилпирролидон, кремневая эмульсия и натрия гидроксид). Магне-В₆, таблетки, покрытые оболочкой («Sanofi Winthrop Industrie»; произведены во Франции; рег. свидетельство № P.02.02/04334; сер. 5775). Состав на одну таблетку: магния лактат дигидрат — 470 мг (магния 48 мг), пиродоксина гидрохлорид (витамин В₆) — 5 мг, вспомогательные вещества (сахароза, каолин тяжелый, камедь акациевая, карбоксиполи-

метилен 934, тальк, магния стеарат, карнаубский воск, титана диоксид).

Биодоступность таблеток Магвит В₆ и Магне-В₆ исследовали на 12 ненаркотизированных половозрелых кроликах обоего пола породы шиншилла массой тела 2.9-3.5 кг (в среднем 3.3 кг). При работе с экспериментальными животными руководствовались требованиями Европейской хартии по гуманному обращению с животными, используемыми для экспериментальных и научных целей [11].

Таблетки вводили однократно натошак перорально по одной таблетке (контролируя ее целостность), что соответствовало средней дозе 14.5 мг/кг в расчете по магнию. Данная доза магния обусловлена содержанием действующего вещества в одной таблетке (48 мг) и необходимостью введения препарата без нарушения целостности лекарственной формы.

Кровь для анализа отбирали из краевой вены уха кроликов в предварительно гепаринизированные пробирки до и через 1 ч; 2 ч; 3 ч; 4 ч; 5 ч; 6 ч и 8 ч после введения тестируемых препаратов магния. Определение концентраций магния проводили в плазме крови спектрофотометрическим методом [12] с использованием наборов реактивов для фотометрического определения магния в биологическом материале «Магний FS» («Био-Ла-Тест», «Плива-Лаксма», Чешская Республика, сер. № 10003279).

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с помощью программы MICROCAL ORIGIN® (MicroSoft Inc., США). Фармакокинетические параметры рассчитывали модельно-независимым методом статистических моментов с использованием прикладной программы M-ind [13]: максимальная концентрация C_{max} , время ее достижения T_{max} , время полувыведения $T_{1/2}$, константа элиминации K_{el} , удельный общий клиренс Cl_T , среднее время удерживания препарата в крови MRT, удельный кажущийся объем распределения (V_d), площадь под фармакокинетической кривой в пределах от 0 до ∞ — $AUC^{0 \rightarrow \infty}$, относительная биодоступность f' как $AUC^{0 \rightarrow \infty}_T / AUC^{0 \rightarrow \infty}_R$.

С целью оценки ацидорезистентности и кишечнорастворимости таблеток Магвит В₆ и Магне-В₆ в опытах *in vitro* определяли высвобождение магния из тестируемых лекарственных форм, используя тест «Растворение» для твердых дозированных форм в соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи Украины [14], гармонизированной с Евро-

пейской Фармакопеей [15]. В качестве среды растворения использовали 0.1 М раствор кислоты хлористоводородной, в которой проводили растворение в течение 60 мин при температуре (37 ± 0.5) °С, после чего меняли среду растворения на цитратный буферный раствор pH 6.8 и продолжали проведение растворения еще в течение 60 мин в тех же условиях. Количественное определение магния в среде растворения определяли методом комплексометрического титрования.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты определения концентрации магния при пероральном введении кроликам таблеток Магвит В₆ и Магне-В₆, а также уровни прироста концентрации магния по сравнению с его исходным уровнем (эндогенный магний до введения препаратов) в плазме представлены в Табл. 1 и на Рисунке.

Как видно, исходные уровни магния в плазме кроликов колеблются в пределах 23.7 ± 30.3 мкг/мл, что соответствует физиологической норме для данного вида животных. Средние значения исходного уровня магния в двух группах кроликов не имеют статистически значимых различий.

После однократного внутрижелудочного введения кроликам таблеток Магвит В₆ в течение первых двух часов регистрируется незначительное повышение магния в плазме: через 2 ч его прирост в среднем равен 4.46 мкг/мл. Максимальный прирост концентрации магния в плазме наблюдается через 4-5 ч после введения таблеток и составляет 13.7 мкг/мл. В дальнейшем, начиная с 6-го часа, на фармакокинетической кривой отмечается снижение, что свидетельствует о преобладании скорости процессов распределения в ткани и выведения магния над скоростью его всасывания. К 8 ч плазменное содержание магния практически возвращается к его исходному уровню; прирост его в этот период не превышает 5 % от максимального.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что наиболее интенсивно и полно всасывание магния из таблеток Магвит В₆ происходит через 4-5 ч после введения препарата, т.е. в период перемещения таблетки в кишечник.

Фармакокинетическая кривая магния при введении таблеток Магне-В₆ существенно отличается от кривой, характеризующей кинетику препарата Магвит В₆. В начальный период, в течение первых двух часов после введения Магне-В₆, также наблюдается незначи-

Таблица 1

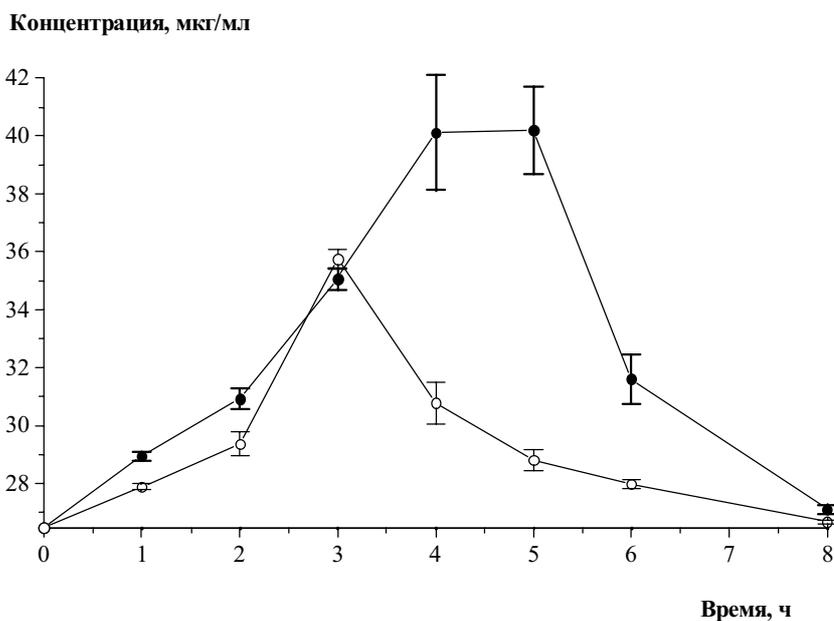
Концентрация магния в плазме крови кроликов после введения таблеток Магвит В₆ и таблеток Магне-В₆

Концентрация (мкг/мл) магния через ... час после введения препаратов															
Исходный уровень	1		2		3		4		5		6		8		
	Таблетки Магвит В ₆ («GlaxoSmithKline»)														
	С	ΔС	С	ΔС	С	ΔС	С	ΔС	С	ΔС	С	ΔС	С	ΔС	
Mean	27.52	29.74**	2.49*	31.98**	4.46*	36.13*	8.61	41.18**	13.66*	41.28**	13.75*	32.65**	5.13*	28.16	0.64*
S.D.	1.564	1.207	0.411	2.271	0.874	1.739	0.904	6.333	4.881	2.740	3.721	1.470	2.127	1.344	0.390
S.E.	0.638	0.493	0.168	0.927	0.357	0.710	0.369	2.585	1.993	1.119	1.519	0.600	0.868	0.549	0.159
CV,%	5.68	4.06	16.51	7.10	19.60	4.81	10.50	15.38	35.73	6.63	27.06	4.51	41.46	4.77	61.42
Таблетки Магне-В ₆ («Sanofi Winthrop Industrie»)															
Mean	25.41	26.83	1.42	28.30*	2.90	34.77*	9.28	29.72*	4.31	27.75*	2.35	26.92	1.51	25.62	0.21
SD.	1.480	1.332	0.242	1.404	1.043	1.334	0.866	1.448	1.746	1.113	0.894	1.360	0.402	1.402	0.156
SE	0.604	0.544	0.099	0.573	0.426	0.545	0.354	0.591	0.713	0.454	0.365	0.555	0.164	0.572	0.064
CV,%	5.82	4.96	17.04	4.96	35.97	3.84	9.33	4.87	40.51	4.01	38.04	5.05	26.62	5.47	74.29

Примечания:

1. С — концентрация Mg²⁺ в плазме крови кроликов;
2. ΔС — прирост концентрации Mg²⁺ после введения таблеток;
3. * — p ≤ 0.05 по сравнению с исходным уровнем;
4. ♦ — p ≤ 0.05 по сравнению с таблетками Магне-В₆.

Рисунок



Фармакокинетические кривые магния в плазме крови кроликов после введения таблеток Магвит В₆ (-•-) и таблеток Магне-В₆ (-o-)

тельный прирост концентрации магния в плазме; кривые при этом практически совпадают. Указанное можно объяснить низкой степенью всасывания магния в желудке, независимо от вида и свойств лекарственной формы. В дальнейшем, к 3-му часу после введения кроликам Магне В₆, плазменный прирост магния статистически достоверно возрастает (до 9.28 мкг/мл), однако при этом его максималь-

ный прирост значительно меньше, чем на фоне таблеток Магвит В₆. Начиная с 4 часа, отмечается резкое снижение фармакокинетической кривой, свидетельствующее о выраженном превышении скорости элиминации магния над его всасыванием.

Как видно, в течение всего периода наблюдения (за исключением третьего часа) прирост концентрации магния на фоне таблеток Маг-

вит В₆ статистически достоверно выше по сравнению с таблетками Магне-В₆. При этом, полученные значения плазменной концентрации магния у кроликов характеризуются низкой индивидуальной вариабельностью: коэффициенты вариации находятся, в основном, в диапазоне от 4 % до 40 %.

Основные фармакокинетические параметры магния в крови кроликов, рассчитанные модельно-независимым методом статистических моментов, представлены в Табл. 2.

Как показывает сравнительный анализ полученных фармакокинетических констант, таблетки Магвит В₆ обеспечивают более полное и продолжительное всасывание магния в кровь ($\Delta C_{max} = 16.6$ мкг/мл и 9.28 мкг/мл; $T_{max} = 4.8$ ч и 3 ч; $AUC^{0 \rightarrow \infty} = 51.89$ мкг · ч/мл и 23.06 мкг · ч/мл, соответственно).

Константы, характеризующие время пребывания магния в крови и кинетику его элиминации (MRT, $T_{1/2}$, K_{el}), имеют для обоих тестируемых препаратов близкие значения. Их незначительные различия не являются статистически значимыми. Удельный кажущийся объем распределения (V_d) свидетельствует о более высоких концентрациях магния в крови при приеме таблеток Магвит В₆.

Относительная биодоступность магния после внутрижелудочного введения таблеток Магвит В₆ составляет 225 % по сравнению с препаратом Магне-В₆.

Таким образом, основным фармакокинетическим преимуществом таблеток Магвит В₆ является существенное увеличение площади под кривой «концентрация-время» (в 2.25 раза) и сдвиг времени достижения максимальной концентрации в плазме (с 3 ч до 5 ч). Данные фармакокинетические особенности препарата Магвит В₆ обусловлены свойствами оболочки таблетки, которая обеспечивает ацидорезистентность таблетки в желудке и выс-

вобождение магния в кишечнике, т.е. именно в месте его максимальной абсорбции.

Полученные данные в опытах *in vivo* коррелируют с результатами оценки высвобождения магния из таблеток Магвит В₆ и Магне-В₆ *in vitro*.

Из таблеток Магвит В₆, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, полное (99.3 %) высвобождение магния происходило в щелочной среде и не наблюдалось в кислой среде. Из таблеток Магне В₆, не покрытых кишечнорастворимой оболочкой, высвобождение магния происходило частично в кислой среде (39.5 %) и частично — в щелочной среде (64.3 %).

В целом, сравнительное исследование высвобождения магния из препаратов Магвит В₆ и Магне В₆, проведенное в соответствии с условиями теста «Растворение» для твердых дозированных форм, свидетельствует, что таблетки Магвит В₆ являются ацидорезистентной кишечнорастворимой лекарственной формой, обеспечивающей полное высвобождение магния в щелочной среде кишечника. В отличие от препарата Магвит В₆, высвобождение магния *in vitro* из таблеток Магне В₆ на 40 % происходит в кислой среде, что в условиях организма приведет к их растворению в желудке.

Выводы

1. При пероральном применении препарата Магвит В₆, таблетки, покрытые оболочкой, кишечнорастворимые («GlaxoSmithKline») наблюдается более полное всасывание магния из желудочно-кишечного тракта в кровь по сравнению с препаратом Магне-В₆ («Sanofi Winthrop Industrie»). По показателю биодоступности таблетки Магвит В₆ более чем в 2 раза превосходят Магне-В₆.

2. Таблетки Магвит В₆ являются ацидорезистентной кишечнорастворимой лекарственной формой, которая *in vitro* обеспечивает

Таблица 2

Фармакокинетические параметры магния после введения препаратов Магвит В₆ и Магне-В₆

Параметры фармакокинетики	Магвит В ₆	Магне-В ₆
ΔC_{max} , мкг/мл	16.60±1.41	9.28±0.35
T_{max} , ч	4.8±0.17	3.0±0
MRT, ч	4.19±0.10	3.56±0.05
$T_{1/2}$, ч	0.67±0.05	0.81±0.13
K_{el} , ч ⁻¹	1.07±0.09	1.10±0.33
Cl_T , л/ч/кг	0.285±0.01	0.656±0.05
V_d , л/кг	0.275±0.02	0.764±0.14
$AUC^{0 \rightarrow \infty}$, мкг · ч/мл	51.89±1.35	23.06±1.72
f^1 , %	225.0	100.0

полное высвобождение магния в щелочной среде, тогда как высвобождение магния из таблеток Магне В₆ на 40 % происходит в кислой среде.

3. Биодоступность и фармакокинетика магнийсодержащих препаратов, предназначенных для перорального применения, существенно зависят от состава вспомогательных веществ лекарственной формы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Magnesium. An update on physiological, clinical and analytical aspects / Saris N.E.L., Mervaala E., Karppanen H. et al. // Clin. Chim. Acta. - 2000. - V. 249. - P. 126.
2. Громова О.А., Кудрин А.В. Нейрохимия макро- и микроэлементов. Новые подходы к фармакотерапии. — М.: ООО «АЛЕВ-В», 2001. — 272 с.
3. Suter P.M. The effects of potassium, magnesium, calcium and fiber on a risk of stroke // Nutr. Rev. - 1999. — V. 57. — P. 84-88.
4. Magnesium and blood pressure. II Clinical studies / Durlach J., Durlach V, Rayssiguier Y. et al. // Mag. Res. - 1992. - V. 2. - P. 147-153.
5. Lech T., Garlicka A. Value of magnesium and calcium in serum and hair of children and adolescents with neurologic diseases // Przegl. Lek. — 2000. — V. 57. — P. 378-381.
6. Seeling M.S. Consequences of magnesium deficiency on the enhancement of stress reactions: Preventive and therapeutic implications (A review) // J. Am. Col. Nutr. - 1994. - V. 13. - P. 429-446.
7. Bioavailability of oral vitamins, minerals, and trace elements in perspective//K. Schumann, H.G. Classen, M. Hages et al. // Arzneimittel-Forsch. - 1997. - V. 47. - P. 369-380.
8. Schaafsma G. Bioavailability of calcium and magnesium // Eur. J. Clin. Nutr. — 1997. — V. 51. - Suppl. 1. — P. 13-16.
9. Benech H., Grognet J.M. Recent data on the evaluation of magnesium bioavailability in humans // Mag. Res. - 1995. — V. 8. - P. 277-284.
10. Schweigel M., Martens H. Magnesium transport in the gastrointestinal tract // Frontiers in Bioscience. - 2000. - V. 5. - P. 666-667.
11. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Кожем'якін Ю.М., Хромов О.С., Філоненко М.А., Сайфетдінова Г.А. — Київ: Авіцена, 2002. — 156 с.
12. Quantitative spectrophotometric analysis of magnesium in biological samples /Gindler E. et al. // Clin. Chem. - 1971. — V. 17. - P. 662.
13. Агафонов А.А., Пиотровский В.К. Программа M-IND оценки системных параметров фармакокинетики моделью-независимым методом статистических моментов // Хим.-фармац. журн. - 1991. - № 10. - С. 16-19.
14. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
15. European Pharmacopoeia. - 4th ed. — Strasbourg: Council of Europe, 2002. — 2416 p.

Резюме

Лібіна В.В., Орлова І.М., Іванов Л.В., Харченко О.В.

Експериментальне порівняльне дослідження біодоступності магнійвмісних препаратів Магвіт В₆ і Магне-В₆

Проведено експериментальне порівняльне дослідження фармакокінетики препаратів Магвіт В₆ і Магне-В₆ у дослідях на тваринах *in vivo* та вивільнення *in vitro*. Встановлено, що за показником біодоступності магнію таблетки Магвіт В₆ більше ніж у 2 рази перевищують таблетки Магне-В₆. Одержані результати підтверджують клінічно значущу роль лікарської форми та складу її допоміжних речовин для препаратів, що містять магній, стосовно їх біодоступності при пероральному прийомі.

Summary

Libina V.V., Orlova I.N., Ivanov L.V., Kharchenko O.V.

Experimental comparative studies of bioavailability of Magvit В₆ and Magne-В₆ - magnesium-bearing preparations

Experimental comparative study of pharmacokinetics of Magvit В₆ and Magne-В₆ preparations in animals *in vivo* and release *in vitro* was conducted. It was established that by the bioavailability index of magnesium of Magvit В₆ tablets more than in 2 times exceeded Magne-В₆ tablets. Obtained results confirmed clinical significant part of dosage form and composition of its excipients for magnesium-bearing preparations with respect to their bioavailability after peroral administration.

Лібіна Вікторія Витальевна. Окончила біологічний факультет Харківського державного університету (1978). Работает в ГП ГНЦЛС (с 1978). Зав. лабораторией експериментальної фармакокінетики, біоеквівалентності і токсикокінетики (1998). К.б.н. (1997). Ст. науч. сотр. (2002).

Орлова Ирина Николаевна. Окончила Харківський державний університет. Науч. сотр. лабораторії експериментальної фармакокінетики, біоеквівалентності і токсикокінетики ГП ГНЦЛС (1997).

Іванов Леонід Вікторович (р. 1947). Окончил Харківський державний університет (1971). К.х.н. (1979). Ст. научн. сотр. лабораторії експериментальної фармакології, біоеквівалентності і токсикокінетики ГП ГНЦЛС.

Харченко Ольга Валерієвна. Окончила хімічний факультет Харківського державного університету (1996). Работает в ГП ГНЦЛС (с 1999). Мл. науч. сотр. лабораторії фізико-хімічних процесів.

Організація діяльності фармацевтичних підприємств

УДК 661.12.000.7

Загорій В.А., Носенко О.А., Хименко С.В., Дьякова Л.Ю.
Київська медична академія післядипломної освіти ім.П.Л. Шупіка
Національний фармацевтичний університет

Концептуальні основи ефективної трудової діяльності персоналу на підприємствах фармацевтичної галузі

Проаналізовано етапи розвитку теорії людських ресурсів і основні напрямки реалізації наукових основ доцільності праці. Викладено сутність організаційно-економічних і соціально-психологічних факторів управління персоналом. Обґрунтовано першорядне значення повного та ефективного використання людського капіталу у підтриманні сучасної системи якості при переході фармацевтичних підприємств до вимог, норм і правил GMP.

В умовах становлення в Україні ринкової економіки, ускладнення економічних зв'язків та організаційно-технічного динамізму виробництва, появи та розвитку нових сфер і видів діяльності роль людського фактору в підвищенні ефективності виробництва та управління значно зростає [7, 21].

Метою даної статті є аналіз наукових основ доцільності праці та визначення напрямків їх реалізації на сучасних фармацевтичних підприємствах.

Формування науки управління персоналом почалося разом із розвитком теорії управління, що відбувся більше ста років тому на самому початку періоду промислової революції. На теперішній час у розвинених країнах світу науковий напрямок «Управління персоналом» формується на межі теорії й організації управління, психології, соціології, конфліктології, етики, економіки праці, трудового права, політики та ін.

Основний постулат теорії людських ресурсів заключається в тому, що праця для більшості індивідів приносить задоволення. Вони прагнуть внести свій вклад у реалізацію цілей, які розуміють і в розробці яких беруть участь. Переважна більшість здатна до самостійності, творчості, відповідальності, а також до особистого самоконтролю на більш високому місці по ієрархії, ніж те, яке вони тепер займають. При цьому головна задача керівника зводиться до кращого використання людських ресурсів. Він повинен створити такі умови, в яких кожна людина може максимально проявити свої здібності, сприяти повній участі персоналу у вирішенні важливих проблем, постійно розширюючи самостійність і самоконтроль у своїх підлеглих [8, 11].

За думкою А.Г. Маслоу, проблема управління заключається зовсім не у винаході нових прийомів менеджменту, не у хитрих вивертах,

за допомогою яких можна буде змусити людей робити те, що їм не потрібно. Вона, наймовірніше у тому, щоб визнати, що людська природа недооцінювалася, оскільки людина має потребу в осмисленій праці, у відповідальності, креативності, потребу займатися вартою увагою справою та виконувати її добре [17].

Тенденції розвитку західних країн переконливо показують, що роль людини у сучасній господарській системі радикально відрізняється від тієї, яку вона відігравала в індустріальній економіці. В останні роки технологічний прогрес призвів до того, що саме творчі можливості особистості, новий характер її мотивів і стимулів, здібність до генерування знань набувають найважливішого значення як для зростання самої людини, так і для розвитку суспільства в цілому. Сучасна система якості у загальноекономічній інтерпретації — це взаємопов'язана праця усього трудового колективу на кожному етапі життя виробу, включаючи маркетинг, проектування, матеріально-технічне забезпечення, підготовку та розробку виробничих процесів, безпосередньо виробництво, контроль, проведення випробувань, пакування, зберігання, реалізацію, монтаж, експлуатацію, післяпродажний супровід [19, 22].

Забезпечення якості у фармацевтичній індустрії має форму всеосяжної концепції, яка охоплює гарантування якості лікарських засобів від етапу їх розробки і дослідження, через виробництво, контроль якості, зберігання, дистрибуцію, до надання інформації лікарю та пацієнту. Належна виробнича практика (GMP) — це частина системи забезпечення якості, її фундаментальний елемент, що гарантує виробництво продукції згідно з міжнародними стандартами і на найближчий час став орієнтиром для розвитку фармацевтичної промисловості України. Правилами GMP перед-

бачений розділ «Персонал», в якому викладені основні організаційні вимоги: кваліфікація, коло обов'язків, індивідуальна відповідальність, первинне і наступне навчання, інструктаж із виконання гігієнічних вимог, порядок передачі службових обов'язків. Але значення персоналу при переході фармацевтичних підприємств до вимог, норм і правил GMP не може обмежуватися наявністю лише організаційної схеми. Кожен етап підтримання безперервної системи якості забезпечують люди, колектив, особистість. Важливо підготувати їх до роботи у нових умовах, до чіткості виконання необхідних вимог. Подолання стереотипів, зміна світогляду - процес значно складніший, ніж введення в дію нового обладнання. Тому найбільш повне та ефективно використання людського капіталу набуває першочергового значення.

Для ефективного використання людських ресурсів в інтересах як підприємства, так і самих працівників, із позиції кращої їх самореалізації на трудовій ниві, необхідно досліджувати питання організації доцільної трудової діяльності кадрового потенціалу підприємства. Якщо працівник отримує задоволення від досягнутих результатів і процесу праці, прагне до самовдосконалення, це приносить користь і йому, й організації [2].

За даними досліджень очікуваний економічний ефект від вкладу в розвиток персоналу значно вищий, ніж у засоби виробництва. Розрахунки показують, що один долар США, вкладений у розвиток персоналу, приносить від трьох до восьми доларів прибутку [9].

Ефективне управління кадровим потенціалом організації базується на реалізації наукових основ доцільної праці. Сучасні теорія та практика управління вимагають нового підходу до управління персоналом. Не можна розглядати взаємозв'язок їх задач (цілей) як просте підпорядкування. Люди - це найцінніший ресурс, а розвиток їх потенціалу — важлива стратегічна задача підприємства для досягнення успіху. Персонал визнається об'єктом корпоративної стратегії, фактором переваги у конкурентній боротьбі. Тому тісний взаємозв'язок управління людськими ресурсами з іншими управлінськими рішеннями має бути постулатом. Яких би галузей функціонування організації не стосувалися управлінські рішення (фінанси, технологія, заміна керівництва, ринкова стратегія), вони у будь-якому разі проходять через відносини людей і виражаються у їх трудовій поведінці: якщо керівництво мислить перспективно, воно повинне

піддавати людському виміру всі свої управлінські рішення [6].

Організація ефективного управління персоналом залежить від умінь керівника відпрацювати на підприємстві систему загальноприйнятих цінностей і, шляхом їх втілення у свідомість працюючих, сформувати корпоративну культуру, яка розвивається за трьома напрямками: загальна атмосфера доброзичливості та діловитості, причетність кожного працівника до кінцевих результатів діяльності, постійна турбота про якість та умови праці [16].

Корпоративна культура має підкріплюватися відповідним механізмом управління персоналом, базованим на використанні інструментів, які могли б забезпечити розвиток доцільної трудової діяльності працівників. Такий механізм управління персоналом має складати суть організаційно-економічних факторів ефективного управління [23].

Організаційно-економічні фактори управління направлені на організацію діяльності людей із різною ментальністю, що проявляється у трудових відносинах. Зміст організаційно-економічних факторів складають системи регламентів і сучасних оціночних технологій, що безпосередньо впливають на поведінку працівників.

Система регламентів представлена відомим і давно апробованим набором основних взаємозв'язаних документів (стандартів), зумовлених орієнтацією діяльності підприємства, його підрозділів і кожного працівника, які містять чітко сформульований перелік дій, їх послідовність при вирішенні певних ситуацій, що можуть виникнути у процесі виконання поточних виробничих обов'язків. Регламенти потребують періодичного перегляду з метою наближення до задач, щоденно вирішуваних на практиці, у тому числі під впливом зовнішніх обставин, що безперервно змінюються. При цьому слід враховувати, що занадто жорстка регламентація дій працюючих сприяє втраті творчої активності, знижуючи привабливість самої праці. Застосовуючи систему регламентів, як один із інструментів формування корпоративної культури, керівник повинен пам'ятати, що її неможливо побудувати без «доцільності в усьому» [4, 24, 27].

Систему жорстких оціночних технологій можна розглядати у трьох аспектах: оцінка результатів праці на базі її самообліку; кваліметрична оцінка (при атестації) персоналу; цілеорієнтоване стимулювання праці.

Систематичний самооблік виконаних робіт відіграє роль постачальника інформації для

удосконалення посадових інструкцій, імпульсатора самоусвідомлення кожним працівником виконаних ним задач із поступовим перенесенням результатів своєї діяльності на досягнення кінцевих результатів підприємства в цілому, а також базису оцінки праці персоналу на основі корисного використання робочого часу [10, 20].

Оцінка поведінки (діяльності) людини - важливий елемент в управлінні персоналом. Вона здатна викликати потребу в самоутвердженні та сприяти задоволенню її за умови, якщо зміст оцінки полягає не лише у результаті роботи групи, в якій особистість здійснює діяльність, а й у порівнянні з досягненнями на національному, державному та міжнародному рівнях у кожній конкретній професії. Важливо, на що орієнтована оцінка: на рівень невеликої групи, в якій іноді діють суперечливі мотиви, які нівелюють якість праці до середнього рівня, або ж на найвищі досягнення у конкретній діяльності. В останньому випадку вона стає фактором не стільки узгодженості у групі, скільки фактором задоволення соціальних потреб особистості [13, 28].

У межах економічних методів управління активно використовується один із них — економічне стимулювання. Головне в ньому те, що всі члени колективу працюють на один і той же кінцевий результат, а матеріальне та моральне стимулювання їх праці здійснюється у відповідності з індивідуальним внеском кожного. При проведенні стимулювання слід враховувати перелічені Е. Демінгом «смертельні хвороби» організації: щорічна оцінка ділових якостей, часта зміна керівництвом вищого рівня місця роботи, орієнтація організації виключно на кількісні показники. Так, щорічні рейтинги (нагороди, почесні грамоти та ін.) протиставляють людей один одному, відбивають бажання працювати спільно, змушують кожного думати передусім про себе, а не про інтереси підприємства [5].

Зростання у сучасних умовах ролі персоналу зумовлює необхідність ретельного та всебічного дослідження соціально-психологічних факторів управління. Оцінка свого становища у системі суспільних відносин і особистих зв'язків породжує почуття більшої або меншої задоволеності собою й іншими. Переживання взаємовідносин відбивається на настрої, викликає покращення або погіршення психологічного самопочуття людини. За допомогою наслідування, вразливості, здивованості, переконливості, застережливості різні настрої в колективі розповсюджуються на усіх праців-

ників і, вторинно відображаючись у їх свідомості, створюють психологічний фон колективного життя [26, 27]. Психологічне самопочуття і настрої, характеризуючи психічний стан людей, свідчать про якість соціально-психологічної атмосфери у колективі.

Самооцінка, самопочуття та настрої — це за походженням соціально-психологічні явища, за вираженням - індивідуально-психічні стани, цілісна реакція на вплив мікросередовища і всього комплексу умов діяльності працівника в колективі. Вони виступають як суб'єктивні форми прояву соціально-психологічного клімату, специфічне переживання сприятливих і несприятливих умов індивідуально-суспільної діяльності у колективі.

Настрої — це не лише наймасовіше явище соціальної психології, а й одна з найзначущих сил, яка спонукає людей до діяльності та накладає відбиток на поведінку різних груп, колективів [15, 25].

Відомо, що соціально-психологічний клімат залежить від виробничих умов (рівня технічного оснащення, ритмічності виробництва, техніки безпеки, гігієнічних умов), особистих властивостей керівника та підлеглих, традицій колективу.

Кожний керівник повинен створювати у колективі нормальну психологічну атмосферу, сприяти його згуртуванню. Для цього він повинен займати місце не над колективом, а всередині та вивчати його неформальну структуру [3].

Удосконалення взаємовідносин між людьми має базуватися на ґрунтовному знанні лінійними керівниками елементарних основ психології людини, особливості її темпераменту, поведінки, прояву комфортності. Мистецтво не доводить стан справ до конфліктних ситуацій або швидко та вдало ліквідувати їх у разі виникнення відшліфовується не лише в результаті досвіду, але й за рахунок постійного збільшення багажу знань у галузі психології [1, 18].

Справедливе відношення керівника до підлеглих означає об'єктивну оцінку ним праці кожного. Слід відзначити, що вона має бути зроблена саме тоді, коли у ній виникає потреба. Будь-яка людина не позбавлена елемента суб'єктивізму, тому невимірно зростає роль інформації в об'єктивності оцінки праці, її достовірності. Відсутність інформації або її спотворення призводить до неправильних висновків та рішень [12].

Таким чином, природа соціально-психологічного клімату передбачає дослідження по-

слідовних психічних явищ і процесів, де кожна нова подія пов'язана з попередньою, але при цьому обов'язково відстежені основні ланки механізму утворення оцінок, емоційних і когнітивних відносин, виникнення конфліктів; прийняті до уваги інтелект, культура, мотиви, потреби, звички, смаки, характер кожної особистості в колективі [14].

Комплекс організаційно-економічних і соціально-психологічних факторів забезпечує діяльність працівників, незалежно від відмінностей у їх ментальності, з урахуванням біосоціальної природи людей і їх схильності до певної поведінки у соціумі.

Висновки

Вивчені літературні джерела переконливо свідчать про велике значення людського фактору в підвищенні ефективності виробництва та підтриманні сучасної системи якості як у загальноекономічній інтерпретації, так і при переході фармацевтичних підприємств до вимог, норм і правил GMP. Сучасні теорія та практика управління визнають персонал найціннішим ресурсом, а розвиток його потенціалу — важливою стратегічною задачею підприємства для досягнення успіху. Тісна взаємодія між підприємством і особистістю вимагає взаємоадаптації їх потреб. Адаптаційні можливості людського організму - найважливіший показник рівня здоров'я як стану повного фізичного, психічного і соціального благополуччя.

ЛІТЕРАТУРА

1. Андреева Г.М. Социальная психология. - М., 1990. - С. 85.
2. Виханский О.С. Стратегическое управление: Учебник. - 2-е изд., перераб. и доп. - М.: Гордарики, 1999. - 296 с.
3. Волков И.П. Руководителю о человеческом факторе: Социально-психологический практикум. - Л.: Лениздат, 1989. - 222 с.
4. Гончаров В.В. Важнейшее понятие и концепции в современном управлении. - М.: МНИИПУ, 1998. - 177 с.
5. Грейсон Д., О'Делл К. Американский менеджмент на пороге XXI века: Пер. с англ. - М.: Экономика, 1991. - 319 с.
6. Громько В.В. План и рынок в воспроизводстве рабочей силы: опыт развитых индустриальных стран. - М., 1992. - С. 61.
7. Дмитренко Г.А. Стратегический менеджмент: целевое управление персоналом организаций. - К.: МАУП, 2002. - 190 с.
8. Журавлев П.В. Менеджмент персонала. - М.: Экзамен, 2004. - 446 с.
9. Кадровый менеджмент: Практическое руководство для руководителей и специалистов кадровых служб / Артемов О.Ю., Архипова Н.И., Ермакова И.Н., Овчинникова Н.В. - М.: Из-во «Приор», 2001. - 448 с.
10. Как добиться успеха: практические советы деловым людям / Под общ. ред. В.С. Хруцкого. - М.: Республика, 1992. - 510 с.
11. Кибанов А.Я., Мамед-Заде, Родкина Т.А. Управление персоналом. Регламентация труда. - М.: Экзамен, 2000. - 574 с.
12. Коваль А.Г. Влияние личности руководителя на социально-психологический климат коллектива // Прикладные исследования психологического воздействия. - Иваново, 1982. - С. 34-52.
13. Контроллинг как инструмент управления предприятием / Ананькина Е.А., Данилочкина С.В. и др. / Под ред. Н.Г. Данилочкиной. - М.: Аудит, ЮНИТИ, 1998. - 279 с.
14. Короленко И.П., Донских Г.А. Семь путей к катастрофе: Деструктивное поведение в современном мире. - Новосибирск: Наука, 1990. - 224 с.
15. Котелова Ю.В. Очерки по психологии труда: Учеб. пособие / Под ред. Е.М. Ивановой. - М.: Изд. Моск. ун-та, 1986. - 120 с.
16. Ладанов Н.Д. Выбор стратегии // Управление персоналом. - 1996. - № 7 - С. 20-21.
17. Маслоу А.Г. Дальние пределы человеческой психики. - СПб: Издательская группа «Евразия», 1997. - 430 с.
18. Немов Р.С. Психологическая теория коллектива и проблемы групповой эффективности // Вопросы психологии. - 1978. - № 6 - С. 53-62.
19. Петров Н.И. Путь к высшему качеству — это путь к экономическому возрождению России. - М.: ИД «XXI век-Согласие», 2001. - 108 с.
20. Попов Э.В., Ойхман Е.Г. Рейнжиниринг бизнеса. - М.: Финансы и статистика, 1997. - 336 с.
21. Скударь Г.М. Управление конкурентоспособностью крупного акционерного общества: проблемы и решения. - К.: Наукова думка, 1996. - 496 с.
22. Сотникова С.И.. Управление карьерой: Учеб. пособие. - М.: Инфра-М, 2001. - 408 с.
23. Спивак В.А. Корпоративная культура. - СПб: Питер, 2001. - 352 с.
24. Старобинский Э.Е. Как управлять персоналом. - М.: АО «Бизнес-школа Интел-Синтез», 1995. - 240 с.
25. Тагунси Д.Г., Мамедов Я.Д. Труд и настроение. - М.: Знание, 1987. - 662 с.
26. Таранов Е.В. Адаптация молодого рабочего на промышленном предприятии / Проблемы психологии личности. - М., 1982. - С. 162-168.
27. Тарасов В.К. Персонал-технология: отбор и подготовка менеджеров — Л., 1989. - С. 59-73.
28. Управление по результатам: Пер. с финск. / Санталайнен Т., Воутилайнен Э. и др. - М.: Прогресс, 1998. - 320 с.

Резюме

Загорий В.А., Носенко А.А., Хименко С.В., Дьякова Л.Ю.

Концептуальные основы эффективной трудовой деятельности персонала на предприятиях фармацевтической отрасли

Проанализированы этапы развития теории человеческих ресурсов и основные направления реализации научных основ целесообразности труда. Изложена сущность организационно-экономических и социально-психологических факторов управления персоналом. Обосновано первостепенное значение полного и эффективного использования человеческого капитала в поддержании современной системы качества при переходе фармацевтических предприятий к требованиям, нормам и правилам GMP.

Summary

Zagoriy V.A., Nosenko A.A., Khimenko S.V., Dyakova L.Yu.

Conceptual basis of effective labour activity of personnel at enterprises of pharmaceutical industries

Stages of the development of human resource theory and base directions of the realization of scientific foundation of

labour expediency have been analyzed. The essence of organizational-economical and social-psychological factors of personnel management has been developed. Fundamental importance of full and effective use of human capital at the maintaining of current quality system in the transition of pharmaceutical enterprises to requirements, standards and regulations of GMP has been proved.

Загорій Володимир Антонович. Генеральний директор ЗАО «Фармацевтична фірма «Дарниця». Д.фарм.н. Професор.

Носенко Олександр Анатолійович (н. 1973). Закінчив Національну фармацевтичну академію

України (НФАУ) (1995). Головний спеціаліст Державної інспекції з контролю якості лікарських засобів у Харківській області.

Хименко Сергій Валентинович (н. 1951). Закінчив Харківський фармацевтичний інститут (1973). Доцент кафедри організації економіки фармації НФАУ. К.фарм.н. (1984).

Дьякова Лариса Юріївна. Закінчила НФАУ (1997). Асистент кафедри організації економіки фармації НФАУ.

У Державному підприємстві «Науково-експертний фармакопейний центр»

24 червня 2005 року ДП НЕФЦ провів Круглий стіл, присвячений проблемам введення в Державну Фармакопею України загальних статей і монографій на лікарську сировину

У засіданні взяли участь представники Національного фармацевтичного університету, ЗАТ «Ліктрави», ТОВ «НВК «ЕЙМ», Дослідної станції лікарських рослин УААН, ДП ДНЦЛЗ, ДП НЕФЦ.

Роботою Круглого столу керував Голова Бюро Редакційної Колегії Державної Фармакопеї України чл.-кор. НАН України, д.фарм.н., засл. діяч науки і техніки України *Георгієвський В.П.*

- На засіданні були заслухані повідомлення:
- Концепція введення в Державну Фармакопею України статей на лікарську сировину (*Гризодуб О.І.* — д.х.н., професор, заст. директора ДП НЕФЦ із наукової роботи).
 - Досвід застосування основних положень концепції: розробка проектів монографій на бузини квітки, глоду плоди, липи квітки, нагідок квітки, глоду листя та квітки (*Котов А.Г.* — ст. наук. співр. сектора природних гетероциклічних сполук ДП ДНЦЛЗ, к.фарм.н.; *Котова Е.Е.* — наук. співр. лабораторії фармакопейного аналізу ДП НЕФЦ).
 - Стан і перспективи введення в ДФУ загальних статей на методи аналізу ЛРС (*Терно І.С.* — керівник напрямку «Загальні статті на методи аналізу та реактиви» відділу ДФУ ДП НЕФЦ, к.х.н.).
 - Формат і зміст монографій на лікарську сировину (*Тихоненко Т.М.* — наук. співр. групи «Монографії на лікарські субстанції» відділу ДФУ ДП НЕФЦ).

В обговоренні концепції введення у Державну Фармакопею України загальних статей і монографій на лікарську сировину взяли участь: *Георгієвський В.П.* — Голова Бюро Редакційної Колегії Державної Фармакопеї України, директор ДП НЕФЦ чл.-кор. НАН України, д.фарм.н., засл. діяч науки і техніки України; *Крисан Ф.В.* — Голова правління ЗАТ «Ліктрави»; *Добровольський С.В.* — гол. інженер ЗАТ «Ліктрави», *Серєга О.В.* — зав. відділу фітохімічних досліджень Дослідної станції лікарських рослин УААН, к.х.н.; *Чистяков О.Г.* — Генеральний директор ТОВ «НВК «ЕЙМ»; *Тихонов О.І.* — зав. кафедри аптечної технології ліків НФАУ, д.фарм.н., професор, засл. діяч науки і техніки України; *Ковальов В.М.* — зав. кафедри фармакогнозії НФАУ, д.фарм.н.; професор; *Сербін А.Г.* — зав. кафедри ботаніки НФАУ, професор; *Кисличенко В.С.* — зав. кафедри хімії природних сполук НФАУ, професор; *Литвиненко В.І.* — зав. сектора хімії та технології фенольних препаратів ДП ДНЦЛЗ, д.х.н., професор; *Рибаченко А.І.* — зав. лабораторії аналітичної хімії ДП ДНЦЛЗ, к.х.н.; *Гризодуб О.І.* — заст. директора ДП НЕФЦ із наукової роботи, д.х.н., професор; *Піотровська А.Г.* — учений секретар ДП НЕФЦ.

Учасниками Круглого столу було, в цілому, схвалено роботу, що проведена ДП НЕФЦ із розробки загальних статей і монографій на ЛРС, гармонізованих з Європейською Фармакопеею, і піднято такі питання:

- забезпечення експериментальної бази розробки загальних статей і монографій на ЛРС;

- можливість фінансування з боку держави та виробників фітопрепаратів робіт із розробки загальних статей і монографій ДФУ на ЛРС;
- необхідність введення у загальні статті та монографії на ЛРС національної частини, що пом'якшує європейські вимоги до ЛРС та відбиває особливості фітохімічного виробництва в Україні;
- надання виробниками до ДП НЕФЦ інформації щодо ЛРС, що культивується в Україні та імпортується виробниками фітопрепаратів, для складання списку монографій для першочергового введення у ДФУ.

Зважаючи на важливість і актуальність піднятих на Круглому столі питань, учасники

засідання вважають за необхідне дану проблему висвітлити на VI Національному з'їзді фармацевтів України та постійно інформувати широку фармацевтичну громадськість про роботи зі створення загальних статей і монографій на ЛРС через публікації в журналі «Фармаком».

ДП НЕФЦ висловлює подяку всім учасникам Круглого столу за співробітництво і сподівається на подальшу плідну співпрацю, що забезпечить сучасний європейський рівень представлених у Державній Фармакопеї України загальних статей і монографій на лікарську рослинну сировину.