

Зміст

До обрання Георгієвського В.П. членом-кореспондентом Національної академії наук України	3
<u>До запровадження Державної Фармакопеї України</u>	
<i>Гризодуб О.І., Архіпова Н.М., Кожушко Г.І., Зволінська Н.М., Леонтьєв Д.А.</i> Атестація промислових таблеток як тестових зразків для професійного тестування лабораторій з контролю якості лікарських засобів: урахування факторів неоднорідності	5
<u>Фітохімічні дослідження</u>	
<i>Литвиненко В.І., Попова Н.В., Кожух І.О.</i> Вивчення фенольного складу листків бадану товстолистого	19
<u>Синтез та вивчення фармакологічної дії</u>	
<i>Безуглий П.О., Українець І.В., Скаїф Нікола, Горохова О.В., Сигоренко Л.В.</i> Етилові ефіри 1R-2-оксо-4-алкіламінохінолін-3-карбонових кислот. Синтез, фізико-хімічні властивості та протизапальна активність	23
<i>Георгіянець В.А.</i> Протисудомна активність та кількісні співвідношення «структура - активність» N,N'-добензил-N''-ариламідів 2-феніл-1,1,3-пропантрикарбонової кислоти	30
<u>Синтез</u>	
<i>Мерзлікін С.І., Черних В.П.</i> Термографічні дослідження діакамфу та напівпродукту його синтезу	34
<u>Готові лікарські засоби</u>	
<i>Жемерова К.Г., Ляпунов М.О., Дунай О.В., Ляпунова О.О., Фадєєвіна А.Г.</i> Вивчення ефективності консервуючої дії в кремні "Акрідерм ГК"	37
<u>Стандартизація лікарських засобів</u>	
<i>Дашутіна С.А.</i> Стандартизація препаратів на основі діючих речовин чистотілу	41
<u>Міжнародні конференції, семінари, виставки</u>	
Матеріали міжнародної науково-практичної конференції "Сучасний стан та напрямки розвитку розробок готових лікарських засобів" <i>Георгієвський В.П., Казарінов М.О., Новік І.І., Маслово Н.Ф., Суховерхівка Л.Ф., Пашнєва Р. О., Сліпченко Г.Д., Кошель Л.О.</i> Основні напрямки, підсумки та перспективи створення залізовмісних антианемічних препаратів у вигляді таблеток	47
<i>Андрюкова Л.М.</i> Актуальні питання створення та виробництва очних крапель в Україні	50
<i>Ляпунов М.О., Воловик Н.В., Безугла О.П., Зінченко О.А., Лібінна В.В., Орлова І.М.</i> Вплив деяких розчинників та карбомерів на властивості гелів	55
<i>Григорчук О.Ю., Тихонов О.І., Грошовий Т.А.</i> Вибір допоміжних речовин із метою одержання таблеток на основі густих екстрактів валеріани та хмелю	61
<i>Пашнєв П.П., Казарінов М.О.</i> Технологічні аспекти створення комбінованого препарату на основі панкреатину та силібору	66
<i>Сліпченко Г.Д., Казарінов М.О., Пашнєва Р.О.</i> Оптимізація складу та параметрів виробництва таблетованого препарату на основі фітопорошку з вітамінами	70
<i>Ведмеденко Ю.В., Лаптева Л.М., Штейнгарт М.В.</i> Дослідження методу пошарового таблетування для одержання таблеток підтримуючої дії	72
<i>Хохленкова Н.В., Ярних Т.Г., Чушенко В.М.</i> Дослідження мазі з фенольним гідрофобним препаратом прополісу	75
До відома авторів журналу "Фармаком"	79

Содержание

К избранию Георгиевского В.П. членом-корреспондентом Национальной академии наук Украины	3
<u>К введению в действие Государственной Фармакопеи Украины</u>	
<i>Гризодуб А.И., Архипова Н.Н., Кожушко Г.И., Зволинская Н.Н., Леонтьев Д.А.</i> Аттестация промышленных таблеток в качестве тестовых образцов для профессионального тестирования лабораторий по контролю качества лекарственных средств: учет факторов неоднородности	5
<u>Фитохимические исследования</u>	
<i>Литвиненко В.И., Попова Н.В., Кожух И.О.</i> Изучение фенольного состава листьев бадана толстолистого	19
<u>Синтез и изучение фармакологического действия</u>	
<i>Безуглый П.А., Украинец И.В., Скаиф Никола, Горохова О.В., Сигоренко Л.В.</i> Этиловые эфиры 1R-2-оксо-4-алкиламинохинолин-3-карбоновых кислот. Синтез, физико-химические свойства и противовоспалительная активность	23
<i>Георгиянц В.А.</i> Противосудорожные свойства и количественные соотношения «структура-активность» N,N'-дибензил-N''-ариламинов 2-фенил-1,1,3-пропантрикарбоновой кислоты	30
<u>Синтез</u>	
<i>Мерзликин С.И., Черных В.П.</i> Термографические исследования диакамфа и полупродукта его синтеза	37
<u>Готовые лекарственные средства</u>	
<i>Жемерова Е.Г., Ляпунов Н.А., Дунай Е.В., Ляпунова О.А., Фадейкина А.Г.</i> Изучение эффективности консервирующего действия в креме «Акридерм ГК»	37
<u>Стандартизация лекарственных средств</u>	
<i>Дашутина С.Л.</i> Стандартизация препаратов на основе действующих веществ чистотела	41
<u>Международные конференции, семинары, выставки</u>	
Материалы международной научно-практической конференции «Современное состояние и направления развития разработок готовых лекарственных средств» <i>Георгиевский В.П., Казаринов Н.А., Новик И.И., Маслова Н.Ф., Суховецкая Л.Ф., Пашнева Р.А., Слипченко Г.Д., Кошель Л.А.</i> Основные направления, итоги и перспективы создания железосодержащих антианемических препаратов в форме таблеток	47
<i>Андрюкова Л.Н.</i> Актуальные вопросы создания и производства глазных капель в Украине	50
<i>Ляпунов Н.А., Воловик Н.В., Безуглая Е.П., Зинченко А.А., Либина В.В., Орлова И.Н.</i> Влияние некоторых растворителей и карбомеров на свойства гелей	55
<i>Григорчук О.Ю., Тихонов А.И., Грошовый Т.А.</i> Выбор вспомогательных веществ с целью получения таблеток на основе густых экстрактов валерианы и хмеля	61
<i>Пашнев П.П., Казаринов Н.А.</i> Технологические аспекты создания комбинированного препарата на основе панкреатина и силибора	66
<i>Слипченко Г.Д., Казаринов Н.А., Пашнева Р.А.</i> Оптимизация состава и параметров производства таблетированного препарата на основе фитопорошка с витаминами	70
<i>Ведмеденко Ю.В., Лаптева Л.Н., Штейнгарт М.В.</i> Исследования метода послойного таблетирования для получения таблеток поддерживающего действия	72
<i>Хохленкова Н.В., Ярных Т.Г., Чушенко В.Н.</i> Исследования мази с фенольным гидрофобным препаратом прополиса	75
К сведению авторов журнала "Фармаком"	79

**Обрання в члени-кореспонденти Національної академії наук України
директора Державного підприємства «Державний науковий центр
лікарських засобів» МОЗ та НАН України,
доктора фармацевтичних наук, Заслуженого діяча науки і техніки України,
професора**

Георгієвського Віктора Петровича



Президією НАН України Георгієвський В.П. був обраний в члени-кореспонденти НАН України за спеціальністю "аналітична хімія".

Віктор Петрович Георгієвський – відомий вчений у галузі аналітичної хімії лікарських засобів, засновник найбільшої в Україні і країнах СНД школи аналізу та стандартизації лікарських засобів у ДП ДНЦЛЗ МОЗ та НАН України.

У його творчій діяльності можна виділити такі наукові напрямки:

- розробка фундаментальних питань хіміко-фармацевтичного аналізу біологічно активних речовин та методів аналізу сировини, напівпродуктів, субстанцій і лікарських форм;

- аналітичне забезпечення технологічних досліджень зі створення на їхній основі лікарських засобів та стандартизація лікарських засобів;

- розробка загальної концепції створення лікарських засобів на основі біологічно активних субстанцій у різних лікарських формах.

Розробка фундаментальних досліджень хіміко-фармацевтичного аналізу спрямована на вивчення впливу неводних розчинників на силу кислот, основ і їхніх солей із метою обґрунтування створення оптимальних умов кількісного кислотно-основного титрування. Встановлені лінійні залежності між кислотністю або основністю органічних сполук у неводних розчинниках та у воді, що дозволило розрахунковим шляхом одержати величини pK_a у спиртах, ацетоні, диметилформаміді, диметилсульфоксиді, кислоті оцтовій та оцтовому ангідридi. Розраховані показники констант титрування, що дозволило доповнити теорію впливу неводних розчинників Бренстеда-Ізмайлова на кислотні й основні властивості досліджуваних класів сполук та обрати оптимальні умови їхнього аналізу.

Досить великі дослідження В.П. Георгієвського в галузі хроматографії. Цьому сприяв той факт, що фахівцям ДП ДНЦЛЗ МОЗ та НАН України належить пріоритет відкриття тонкошарової хроматографії.

Вивчені хроматографічні рухливості флавоноїдів, кумаринів, антрахінонів, алкалоїдів і карденолідів у тонкому шарі сорбенту. Встановлено, що хроматографічна рухливість агліконів залежить від кількості, місця знаходження та відносної кислотності оксигрупи, а у глікозидів – від кількості та природи цукрових компонентів. Це покладено в основу вибору оптимальних умов проведення хроматографічного аналізу в тонкому шарі сорбенту.

Під керівництвом В.П. Георгієвського теоретично обґрунтована і сформульована оптимальна схема газохроматографічного кількісного аналізу лікарських засобів, яка характеризується найбільшою надійністю і найменшою похибкою.

Значні дослідження в галузі оптимізації умов хроматографування у рідинній хроматографії із багатоконпонентними рухомими фазами. Були одержані нові лінійні залежності у рідинній хроматографії з бінарними рухомими фазами, що запропоновані для оп-

тимізації умов розділення. Сформульовано поняття функціональної стійкості бінарних рухомих фаз, що має важливе значення для характеристики відтворюваності величин утримування. Особливо важливим є розвиток моделі єдиного адсорбційного центру та концепції багатокомпонентних рухомих фаз, що дозволяє створити єдиний елюотропний ряд багатокомпонентних рухомих фаз і кількісно охарактеризувати хроматографічну гетерогенність сорбентів. Проведені також дослідження з метрологічного забезпечення хроматографічного аналізу та питань використання у ньому стандартів, що дозволило обґрунтувати межі застосовності хроматографії для контролю лікарських засобів.

Ще одним важливим науковим напрямком школи В.П. Георгієвського є багатокомпонентна спектрофотометрія лікарських засобів. Під його керівництвом виконані фундаментальні дослідження, в результаті яких вирішені основні теоретичні питання багатокомпонентної спектрофотометрії для визначення лікарських засобів.

Цікавим напрямком, що розвивається у цей час, є використання апріорної інформації при контролі якості лікарських засобів.

Під керівництвом В.П. Георгієвського також проведені значні дослідження в області флуоресцентного і люмінесцентного аналізу лікарських засобів.

Усі перелічені методи широко застосовні для контролю якості лікарських засобів. Практично всі методики, засновані на цих методах, включені до аналітично-нормативної документації (АНД) на лікарські засоби колишнього Радянського Союзу і тепер України.

Школою В.П. Георгієвського вперше у вітчизняному фармацевтичному аналізі сформульоване поняття «аналітичне забезпечення технологічних досліджень зі створення лікарських засобів».

Незважаючи на свою простоту, цей підхід дозволив створити нову концепцію створення лікарських засобів. Особливо значний ефект вона дає при розробці препаратів-генериків. У поєднанні з розробленими під керівництвом В.П. Георгієвського новими принципами стандартизації лікарських засобів, це дозволило різко (у 5-10 разів) скоротити терміни створення препаратів-генериків. Саме завдяки даній концепції в 1992-2002 рр. ДП ДНЦЛЗ МОЗ та НАН України створено 55 нових препаратів і 142 препарата-генерика.

Одним із найважливіших напрямків наукової діяльності В.П. Георгієвського є контроль якості та стандартизація лікарських засобів. Перша в СРСР лабораторія стандартизації лікарських засобів була створена у 1972 році під його керівництвом. Він є одним із засновників системи стандартизації лікарських засобів у колишньому СРСР, ним створена найбільша в Україні та країнах СНД школа стандартизації та контролю якості лікарських засобів.

Розроблена під керівництвом В.П. Георгієвського вітчизняна система стандартизації лікарських засобів, яка враховувала національні особливості України, дозволила за 5 років істотно підвищити вимоги до якості вітчизняних препаратів. Свідченням цього є досить високий авторитет українських препаратів на фармацевтичному ринку СНД.

Після проголошення незалежної України В.П. Георгієвський був призначений Головою Фармакопейного комітету МОЗ України (зараз Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр"). Під його керівництвом у найкоротший термін був розроблений пакет нормативних документів, що регламентує практично всі аспекти вимог до якості лікарських засобів.

Особливою заслугою В.П. Георгієвського є формування найбільшої в Україні і СНД школи фармацевтичного аналізу, яка під його керівництвом на базі власних фундаментальних і прикладних досліджень з аналізу та стандартизації ліків і узагальнення міжнародного досвіду створила Державну Фармакопею України, яка повністю гармонізована з Європейською Фармакопеєю.

Багатогранна творчість В.П. Георгієвського знайшла відображення у 351 наукових публікаціях (у тому числі 108 охоронних документів, 10 монографіях) і 223 аналітичних нормативних документах на лікарські засоби, розроблених безпосередньо під його керівництвом. Під його науковим керівництвом захищено 3 докторські та 12 кандидатських дисертацій.

Він неодноразово представляв вітчизняну хімічну і фармацевтичну науку на міжнародних конгресах, симпозіумах, з'їздах, конференціях.

В.П. Георгієвський – видатний організатор науки. Під його керівництвом ДП ДНЦЛЗ МОЗ та НАН України перетворився у найбільший центр фармацевтичної науки в СНД. За участю Центру розробляється більшість

лікарських засобів в Україні. Тривалий час В.П. Георгієвський був заступником Голови концерну «Укрмедбіопром» із наукової роботи — першого в незалежній Україні науково-виробничого об'єднання виробників лікарських засобів. Під його науковим керівництвом була розроблена перша програма створення лікарських засобів у незалежній Україні, реалізована постановою Кабінету Міністрів України № 573 від 08.10.1992 р.

В.П. Георгієвський — голова спеціалізованої Вченої ради при ДП ДНЦЛЗ МОЗ та НАН України із захисту дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук. Він є також членом Президії Державного Фармакологічного центру МОЗ України, членом Правління Асоціації хроматографістів України, Головним редактором журналу „Фармаком“, членом редколегій багатьох інших наукових журналів.

В.П. Георгієвський нагороджений медаллю „За доблестный труд“, медаллю «За трудовую доблесть», орденом «За заслуги» III ступеня, орденом «За заслуги» II ступеня, Знаком ордена «Святий Дмитро Солунський», Знаком ордена «Святий князь Володимир» IV ступеня, визнаний кращим винахідником НАН України.

Міжнародним біографічним центром (Кембрідж, Англія) В.П. Георгієвський визнаний Людиною року (1997, 1998) та Людиною тисячоліття (2000), удостоєний Міжнародної нагороди «Мальтійський хрест» у номінації «Керівник XXI століття» (2002).

В.П. Георгієвський один із тих вчених, які мали і мають значний вплив на розвиток вітчизняної науки та виробництва лікарських засобів в Україні. Спостережуваний за останні роки підйом фармацевтичної промисловості в Україні тісно пов'язаний із реалізацією його наукових концепцій.

В.П. Георгієвський відомий не тільки як видатний вчений і талановитий організатор, але і як людина різнобічних захоплень і здібностей.

Колективи ДП „Державний науковий центр лікарських засобів“ МОЗ та НАН України та ДП „Науково-експертний фармакопейний центр“ щиро поздоровляють Георгієвського Віктора Петровича з обранням в члени-кореспонденти НАН України та бажають йому міцного здоров'я, щастя, творчих успіхів у наукових дослідженнях, впровадження нових розробок та гідних учнів.

До запровадження Державної Фармакопеї України

УДК 543.544.615.01

Гризодуб А.И., Архипова Н.Н., Кожушко Г.И., Зволинская Н.Н., Леонтьев Д.А.
Государственное предприятие «Научно-экспертный фармакопейный центр»
Государственная инспекция по контролю качества лекарственных средств МЗ Украины

Аттестация промышленных таблеток в качестве тестовых образцов для профессионального тестирования лабораторий по контролю качества лекарственных средств: учет факторов неоднородности

Рассмотрены теоретические и практические вопросы использования промышленных таблеточных препаратов в качестве тестовых образцов для профессионального тестирования лабораторий по контролю качества лекарственных средств. Показано, что основной проблемой при аттестации и использовании таких тестовых образцов являются технологические факторы неоднородности таблеток и таблеточной массы. Предложены критерии допустимой неоднородности и принципы ее учета. Показано, что в общем случае более надежные результаты дает пересчет содержания действующего вещества на 1 г таблеточной массы, а не на среднюю массу таблетки. Аттестовано для метода титрования 2 тестовых образца (таблетки кальция глюконата двух разных производителей) для проведения 3 раунда Программы профессионального тестирования лабораторий. Разработанные подходы могут быть использованы также в ОТК предприятий, производящих лекарственные средства.

В соответствии с разработанной концепцией программы профессионального тестирования (ППТ) лабораторий по контролю качества лекарственных средств (ЛС) [1, 2] основной задачей при проверке таких лабора-

торий на профессиональную пригодность является выяснение их умения контролировать качество ЛС в соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи Украины (ГФУ) и основанных на ней аналитических

нормативных документов (АНД). Из данной концепции вытекают требования к тестовым образцам (TS) и к результатам анализа лабораторий-участниц ППТ.

Одним из важнейших моментов при проведении ППТ является аттестация тестовых образцов (TS) [1-2]. Требования и порядок проведения аттестации TS для различных методов анализа могут значительно различаться. Представляет интерес изучение вопросов аттестации TS для одного из самых распространенных фармакопейных методов - титриметрического анализа.

В качестве TS для ППТ в системе государственного контроля качества ЛС используют модельные образцы ЛС [1-2], которые готовят организаторы ППТ, что вносит определенный элемент субъективизма. Представляет значительный интерес исследование возможности применения для этой цели промышленно выпускаемых ЛС.

Особый интерес представляют дозированные лекарственные формы, в частности, таблетки, поскольку вопросы их аттестации в качестве TS прямо связаны с проблемой воспроизводимости результатов количественного определения в различных лабораториях. При этом для таблеток [3] и других дозированных лекарственных средств на первый план выходит учет факторов неоднородности, регламентируемых в ГФУ тестами «Однородность содержания действующего вещества в единице дозированного лекарственного средства» [4] и «Однородность массы для единицы дозированного лекарственного средства» [5].

Отличительной особенностью этих факторов является то, что они обусловлены не аналитическими причинами, а технологическими, и поэтому их влияние на результаты количественного определения в других лабораториях не может быть нивелировано аналитическими средствами. При аттестации это можно сделать увеличением объема эксперимента по сравнению с АНД. Но в лабораториях-участницах ППТ анализ должен делаться строго по представленной методике [2], что не позволяет нивелировать факторы неоднородности. Влияние этих факторов на воспроизводимость результатов анализа дозированных лекарственных средств изучено недостаточно и может быть очень значительным [6]. Отметим, что такие же проблемы, как и при аттестации TS, стоят перед ОТК предприятий при выходном анализе лекарственных

средств: с какой точностью надо получать результаты анализа и какова должна быть точность аналитической методики, чтобы качественный препарат не забраковали в контрольных лабораториях (с вероятностью, например, 95%). Учитывая, что большую часть участников ППТ представляют именно контрольные лаборатории, задачи ОТК предприятий такие же, как и у организаторов ППТ.

Изучение этих вопросов и является целью данной статьи.

Данная работа проводилась в рамках подготовки 3 раунда ППТ лабораторий в системе Государственной инспекции по контролю качества лекарственных средств.

1 ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Разработка требований к TS и к интерпретация результатов участников ППТ проводится в рамках концепции создания системы ППТ, сформулированной ранее [2].

При рассмотрении используются доверительные интервалы (Δ). Если особо не оговаривается, то предполагаются относительные доверительные интервалы среднего значения для вероятности 95 % в процентах к среднему значению.

1.1 Требования к неопределенности приписного значения и к максимально допустимому отклонению результатов анализа лабораторий-участниц от приписного значения TS

Основную задачу при проведении организаторами ППТ аттестации TS, являющихся промышленно выпускаемыми ЛС (или при выходном анализе ЛС на предприятиях), можно сформулировать так: суммарная неопределенность (Δ_{Sum}) результатов анализа в лаборатории-участнице ППТ (или в контролирующей лаборатории) должна быть незначимой по сравнению с допусками (по АНД) содержания анализируемого вещества в данном ЛС. Только в этом случае эта неопределенность значимо не влияет на принятие решений о качестве данного ЛС.

Если содержание анализируемого компонента в таблетках регламентируется АНД в пределах ($100 \pm B$) % от номинального содержания, то принцип незначимости [7] означает, что предельно допустимая суммарная неопределенность результатов анализа Δ_{Sum} (выраженная как доверительный интервал) должна отвечать требованиям [7]:

$$\Delta_{Sum}\% \leq 0.32 \cdot B. \quad (1)$$

Суммарная неопределенность результатов анализа Δ_{Sum} состоит из двух составляющих: неопределенности результатов самой лаборатории-участницы ППТ (Δ_{As}) и неопределенности концентрации приписного значения (Δ_{Att}), т.е. [8]:

$$\Delta_{Sum} = \Delta_{As}^2 + \Delta_{Att}^2 \leq 0.32 \cdot B. \quad (2)$$

При оценке результатов анализа лаборатории-участницы ППТ невозможно выделить в чистом виде неопределенность анализа самой лаборатории Δ_{As} (что и является целью ППТ), поскольку на нее всегда накладывается (уменьшая или увеличивая результат) неопределенность аттестованного значения Δ_{Att} . Поэтому для объективной оценки результатов анализа лаборатории-участницы необходимо, чтобы неопределенность приписного значения Δ_{Att} значимо не влияла на принятие решений, т.е. была незначимой по сравнению с суммарной неопределенностью Δ_{Sum} . Поэтому, с учетом (2), должно выполняться соотношение [7]:

$$\Delta_{Att}^2 \leq 0.32 \cdot \Delta_{Sum}^2 \leq 0.1 \cdot B. \quad (3)$$

Если выполняется соотношение (3), то выражение (2) принимает вид [7]:

$$\Delta_{As}\% \leq 0.32 \cdot B. \quad (4)$$

Максимально допустимое отклонение (*bias*) результатов анализа лабораторий-участниц от приписного значения TS не должно превышать максимально допустимой неопределенности анализа Δ_{As} из соотношения (4), т.е.

$$bias \leq \Delta_{As}\% \leq 0.32 \cdot B. \quad (5)$$

Следует отметить, что обоснование требований к неопределенности результатов количественного определения готовых ЛС в ОТК предприятий сходно с обоснованием требований к неопределенности аттестованного значения TS. Если эта неопределенность (ОТК) не будет удовлетворять требованиям (3) незначимости, то, в соответствии с (2), это приведет к значимому увеличению суммарной неопределенности анализа Δ_{Sum} , что может оказывать влияние на принятие решений в контрольных лабораториях. Данный вопрос напрямую связан с необходимостью использования на предприятиях более жестких, по сравнению с АНД, внутриваровских спецификаций.

1.2 Влияние факторов неоднородности

Основной проблемой, затрудняющей использование таблеток (и других дозированных лекарственных форм) в качестве TS, является неоднородное распределение содержания анализируемого компонента по индивидуальным таблеткам. Так, в соответствии с требованиями ГФУ к однородности содержания таблеток [4], относительное стандартное отклонение при анализе содержания первых 10 индивидуальных таблеток не должно превышать $RSD = 6.0\%$, что соответствует двустороннему доверительному интервалу, равному [8] $2.262 \cdot 6.0 = 13.6\%$.

Неоднородность содержания таблеток (Δ_{Unif}) связана с двумя факторами: неоднородностью массы таблеток ($\Delta_{m,t}$) и неоднородностью самой таблеточной массы (Δ_{BU}). В том случае, когда эти факторы независимы, имеет место соотношение [8]:

$$\Delta_{Unif}^2 = \Delta_{m,t}^2 + \Delta_{BU}^2. \quad (6)$$

Количественное определение, в соответствии с требованиями ГФУ [3], проводится из порошка не менее 20 таблеток с последующим пересчетом полученного содержания на среднюю массу таблеток. Нетрудно заметить, что при этом включаются оба фактора неоднородности содержания. Поэтому, если таблетки удовлетворяют требованиям ГФУ по однородности содержания [4], то двусторонний доверительный интервал, связанный только с неоднородностью содержания, удовлетворяет соотношению:

$$\Delta_{unif} \leq 13.6 / \sqrt{20} = 3.0\%. \quad (7)$$

На такую величину только за счет неоднородности может статистически незначимо (на уровне 5 %) отклоняться от истинного содержания результат количественного определения из порошка 20 таблеток. Статистически незначимое различие между результатами анализа из порошка двух разных партий из 20 таблеток будет в $\sqrt{2}$ раз больше, т.е. 4.3 % (только за счет неоднородности).

Хотя реальные величины Δ_{Unif} могут быть гораздо меньше, приведенные оценки иллюстрируют то большое влияние, которое допустимая фармакопейная неоднородность содержания может оказывать на результаты количественного определения в пересчете на среднюю массу одной таблетки в разных лабораториях и, соответственно, на принятие решений. Для того чтобы этот фактор не влиял на принятие решение, он должен быть незначим по сравнению с допусками содержа-

ния. Используя принцип незначимости [7], можно показать, что $\Delta_{Unif} = 3.0\%$ является незначимой только при допусках содержания 10% и более. В соответствии с национальной частью общей статьи ГФУ [4] (требования которой эквивалентны требованиям Фармакопеи США), неоднородность содержания является заметной (и ее надо контролировать) для дозировок менее 50 мг/таблетку. Общая статья ГФУ «Таблетки» [3] регламентирует для таких таблеток допуски содержания $\pm 7.5\%$. Как видно, эти допуски вступают в противоречие с тестом на однородность содержания и явно нуждаются в расширении до $\pm 10\%$.

Таким образом, без оценки, учета и нивелирования факторов неоднородности невозможно аттестация таблеток в качестве TS. Отметим, что точно также невозможно и корректное сведение материального баланса при производстве таблеток, а также прогноз вероятности брака в контрольных лабораториях препарата, который в ОТК соответствовал АНД.

1.3 Требования к содержанию анализируемого вещества в TS-таблетках

Из соотношения (6) видно, что неоднородность содержания таблеток (Δ_{Unif}) определяется двумя факторами: неоднородностью массы таблеток ($\Delta_{m,t}$) и неоднородностью самой таблеточной массы (Δ_{BU}). Влияние этих факторов в TS можно уменьшить разными способами: повышением массовой доли анализируемого вещества в таблеточной массе (Δ_{BU}) и пересчетом не на среднюю массу одной таблетки, а на 1 г таблеточной массы ($\Delta_{m,t}$). Найдем ту минимальную массовую долю анализируемого вещества в таблеточной массе, начиная с которой неоднородность таблеточной массы становится незначимой.

Из общих соображений ясно, что с ростом массовой доли анализируемого компонента в таблеточной массе величина Δ_{BU} его RSD_{BU} уменьшается (при 100 % массовой доле $\Delta_{BU} = 0$). Поэтому в качестве TS необходимо выбирать таблетки с достаточно большой массовой долей анализируемого компонента. Для таких таблеток [3]:

$$B = 5\% \quad (8)$$

Тогда уравнение (5) дает:

$$bias \leq \Delta_{As} \leq 1.6\% \quad (9)$$

Для TS доверительный интервал, связанный с неоднородностью (Δ_{Unif}), должен быть незначимым по сравнению с предельно допу-

стимой неопределенностью анализа (Δ_{As}), т.е., учитывая (9) [7]:

$$TS: \quad \Delta_{Unif} \leq 0.32 \cdot \Delta_{As} = 0.5\% \quad (10)$$

Из соотношений (7) и (10) видна сложность использования таблеток в качестве TS для случая, когда пересчет делается на среднюю массу таблетки. Однако если пересчет делать на 1 г таблеточной массы (g/g), то исключается фактор, связанный с неоднородностью массы таблеток, который может быть очень значительным [7]. В этом случае, учитывая уравнение (6), Δ_{Unif} обусловлена только фактором, связанным с неоднородностью самой таблеточной массы, т.е.

$$TS(g/g): \quad \Delta_{Unif} = \Delta_{BU} \leq 0.5\% \quad (11)$$

В соответствии с требованиями FDA [9-10], относительное стандартное отклонение неоднородности содержания анализируемого компонента в таблеточной массе (RSD_{BU}) не должно превышать 5.0 %, т.е.

$$RSD_{BU} \leq 5.0\% \quad (12)$$

При оценке RSD_{BU} анализ проводится из образцов таблеточной массы, эквивалентной массе одной таблетки [9-10]. Учитывая, что количественное определение, в соответствии с общей статьей «Таблетки» ГФУ [3], проводится из 20 таблеток, доверительный интервал, связанный с неоднородностью таблеточной массы, при количественном определении таблеток по ГФУ равен:

$$\Delta_{BU} = \frac{1.96 \cdot RSD_{BU}}{\sqrt{20}} \leq 2.2\% \quad (13)$$

В том случае, когда массовая доля анализируемого компонента ($X_{AC}\%$) существенно превышает 50 %, правильнее говорить уже не о неоднородности содержания данного компонента, а неоднородности содержания вспомогательных веществ в данной таблеточной массе (массовая доля $X_{Ex}\%$). Между массовыми долями анализируемого компонента и вспомогательных веществ имеет место соотношение:

$$X_{AC} + X_{Ex} = 100.0\% \quad (14)$$

Естественно считать, что неоднородность содержания вспомогательных веществ (Δ_{BU-Ex}) также подчиняется соотношению (13), т.е.

$$\Delta_{BU-Ex} \leq 2.2\% \quad (15)$$

Тогда, дифференцируя уравнение (14) и учитывая (11), получим [8]:

$$\Delta_{unif} = \Delta_{BU} = \Delta_{BU-Ex} \cdot \frac{X_{Ex}}{X_{AC}} \quad (16)$$

Отсюда, учитывая соотношения (5, 11), получим:

$$\frac{X_{Ex}}{X_{AC}} = \frac{\Delta_{BU}}{\Delta_{BU-Ex}} \leq 0.228. \quad (17)$$

Учитывая (14), получим

$$X_{AC} \geq 81.4\%. \quad (18)$$

Соотношение (18) устанавливает требования к массовой доле анализируемого вещества в таблетках, используемых в качестве TS.

1.4 Расчет приписного значения TS ($\Delta_{Att} \%$)

Требования к неопределенности приписного значения TS определяются соотношением (3), которое при выполнении соотношения (8) принимает вид:

$$\Delta_{Att}^2 \leq 0.5\%. \quad (19)$$

Важным вопросом является способ определения приписного значения TS. Его можно определять несколькими путями.

Первый подход – по ГФУ [3], проводя анализ (с пересчетом на 1 г) необходимого числа параллельных навесок из порошка 20 растертых таблеток (с последующим усреднением результатов) по той методике, по которой будут анализировать участники ППТ. При этом получают величину $\overline{X_{g/g}(powder)}$.

Второй подход (см. ниже) – анализ 20 (потому что анализ по ГФУ делается из порошка 20 таблеток [3]) индивидуальных взвешенных таблеток с соответствующим пересчетом результатов каждого анализа на 1 г таблеточной массы, с последующим усреднением и получением величины $\overline{X_{g/g}(tab)}$. Этот подход отличается от той схемы, по которой проводится анализ участниками ППТ, однако такой анализ все равно проводится для контроля однородности таблеточной массы, и полученные результаты нельзя игнорировать. С другой стороны, необходимость первого подхода также не вызывает сомнения, поскольку именно так будут анализировать участники ППТ.

Поэтому в качестве приписного значения содержания действующего вещества в TS в пересчете на 1 г массы таблеток (индекс "г/г") $X_{g/g}(Att)$ целесообразно брать взвешенную сумму величин $\overline{X_{g/g}(tab)}$ и $\overline{X_{g/g}(powder)}$, т.е. [8]:

$$X_{g/g}(Att) = \frac{\overline{X_{g/g}(tab)} + \overline{X_{g/g}(powder)}}{\frac{1}{\Delta_{g/g}^2(tab)} + \frac{1}{\Delta_{g/g}^2(powder)}} \quad (20)$$

где: $\Delta_{g/g}(tab)$ и $\Delta_{g/g}(powder)$ – относительные доверительные интервалы, в процентах, для величин $\overline{X_{g/g}(tab)}$ и $\overline{X_{g/g}(powder)}$, соответственно.

Относительный доверительный интервал для аттестованного значения (Δ_{Att}), в процентах, находят по соотношению [8]:

$$\Delta_{Att}(g/g) = \sqrt{\frac{1}{\frac{1}{\Delta_{g/g}^2(tab)} + \frac{1}{\Delta_{g/g}^2(powder)}} + \Delta_{st}^2}. \quad (21)$$

Величина Δ_{st} представляет собой постоянную (в условиях анализа) погрешность, связанную с неопределенностью концентрации стандартного образца для непрямых методов или титранта (который фактически выступает как стандартный образец) для титрования. Эта постоянная погрешность должна быть незначима [7] по сравнению с неопределенностью приписного значения Δ_{Att} , т.е., с учетом (3):

$$\Delta_{st}(\%) \leq 0.32 \cdot \Delta_{Att} \leq 0.16\%. \quad (22)$$

При выполнении соотношения (22), неопределенность концентрации титранта незначима по сравнению с Δ_{Att} , и не влияет на результаты определения этой величины. Отметим, что данные требования не превышают требования обычной аналитической практики, которая рекомендует, чтобы неопределенность титра не превышала 0.1 % [11].

Необходимо отметить, что обе величины $\overline{X_{g/g}(tab)}$ и $\overline{X_{g/g}(powder)}$ отягощены неопределенностью концентрации титра, которая выступает как некоторый неизвестный множитель. Поэтому любая неопределенность анализа не может, в принципе, стать меньше величины Δ_{st} . Учитывая это, величина Δ_{st} должна учитываться и в величинах $\Delta_{g/g}(tab)$ и $\Delta_{g/g}(powder)$, если они являются конечными величинами. Однако в нашем случае это лишь промежуточные величины в расчете конечной величины Δ_{Att} , поэтому Δ_{st} проще учитывать в конечном выражении (21).

Аналогично образом, можно получить и аттестованное значение в пересчете на среднюю массу одной таблетки (индекс "г/т") $X_{g/t}(Att)$. В этом случае формулы (20-21) имеют тот же вид с заменой индекса "г/г" на ин-

декс "g/t". При этом следует учесть, что величина $\Delta_{g/t}(powder)$ не может быть определена экспериментально. Она включает в себя две составляющие - величину $\Delta_{g/g}(powder)$ и неопределенность средней массы $\Delta_{m,t}$, т.е. [8]:

$$\Delta_{g/t}^2(powder) = \Delta_{g/g}^2(powder) + \Delta_{m,t}^2. \quad (23)$$

Отметим, что для уменьшения $\Delta_{m,t}$ на стадии аттестации TS (или в ОТК предприятий) целесообразно брать выборку не из 20 таблеток, как требует ГФУ [5] для обычного рутинного анализа, а существенно больше (например, 60).

1.5 Требования к однородности TS

Выше уже говорилось (см. уравнение (18)), что при правильном выборе TS и при пересчете не на среднюю массу таблетки, а на 1 г таблеточной массы, неоднородность таблеточной массы (т.е. величина Δ_{BU}) незначима. Однако выполнение соотношения (11) все-таки необходимо контролировать.

В том случае, когда анализируется каждая из 20 таблеток, и результат анализа каждой таблетки пересчитывается на 1 г массы таблеток с последующим усреднением, неопределенность ($\Delta_{g/g}(tab)$) полученной величины $\bar{X}_{g/g}(tab)$ имеет две составляющие - неопределенность Δ_{BU} , связанную с неоднородностью таблеточной массы, и неопределенность $\Delta_{an}(tab)$ собственно анализа этих таблеток (неопределенностью взвешивания таблеток можно пренебречь, поскольку массы их достаточно велики - более 0.5 г). Для оценки Δ_{BU} необходимо из $\Delta_{g/g}(tab)$ вычесть неопределенность, связанную с анализом этих таблеток [12]. Однако нахождение $\Delta_{an}(tab)$ нередко осложняется тем, что из одной таблетки делается только один анализ (например, титрование). Для нахождения $\Delta_{an}(tab)$ можно было бы использовать результаты, полученные при параллельных титрованиях из навесок при определении $\bar{X}_{g/g}(powder)$. Однако число степеней свободы здесь обычно существенно меньше, чем при определении $\Delta_{g/g}(tab)$, что завышает доверительный интервал неопределенности анализа и, соответственно, занижает Δ_{BU} .

Поэтому в данном случае целесообразно применить другой подход, который состоит в пренебрежении величиной $\Delta_{an}(tab)$ по сравнению с Δ_{BU} . Учитывая, что величина $\Delta_{g/g}(tab)$ имеет два вклада - Δ_{BU} и $\Delta_{an}(20)$, соотношение (11) можно записать тогда в виде:

$$\Delta_{BU} \leq \Delta_{g/g}(tab) \leq 0.5\%. \quad (24)$$

Требование (24) более жесткое, чем (11), однако проверить его выполнение в данном случае гораздо проще, корректнее и надежнее, чем в обычном подходе [12] с вычитанием неопределенности анализа. Уравнение (24) соответствует подтверждающему подходу [13] - мы не выделяем саму неопределенность Δ_{BU} , а лишь убеждаемся, что она находится в допустимых пределах.

1.6 Стабильность

В случае использования в качестве TS промышленно выпускаемых готовых ЛС (таблеток) в промышленной упаковке, в изучении стабильности TS нет необходимости. Время проведения ППТ (2-3 недели) не сравнимо со сроком годности готовых ЛС (обычно более 2 лет), поэтому, при соблюдении указанных в АНД условий хранения, такие TS могут считаться стабильными. Данное обстоятельство является одним из преимуществ использования промышленных ЛС в качестве TS перед модельными смесями ЛС, где проблемы обеспечения стабильности TS являются достаточно сложными [1, 2].

1.7 Прогноз неопределенности анализа участников ППТ

Возникает закономерный вопрос: а в состоянии ли участники ППТ обеспечить точность, необходимую для выполнения соотношений (5, 9)? Для этого при проведении аттестации TS (а также на стадии валидации методики на предприятии) необходимо сделать прогноз относительной неопределенности результатов количественного определения (Δ_{As}). Без такого прогноза нельзя приступать к проведению ППТ (а также нельзя быть уверенным, что продукцию не забракует в контрольных лабораториях, хотя ОТК предприятия дало положительный результат). При этом мы будем предполагать, что количественное определение таблеток проводится по ГФУ [3] - из порошка 20 таблеток с последующим пересчетом на 1 г таблеточной массы (g/g) или на среднюю массу 1 таблетки (g/t). В случае ОТК предприятий следует предполагать, что анализ проводится в полном соответствии с АНД.

В случае пересчета на 1 г таблеточной массы (g/g) у нас имеется 3 случайных составляющих неопределенности величины Δ_{As} : неопределенность собственно анализа (вместе с пробоподготовкой) Δ_{an} (в случае анализа таблеток кальция глюконата - титрование), неопределенность концентрации стандарта Δ_{st} (в

случае титрования — это неопределенность концентрации титранта) и неопределенность, связанная с неоднородностью таблеточной массы Δ_{BU} , т.е., учитывая (9), должно выполняться соотношение [8]:

$$\Delta_{As}^2(g/g) = \Delta_{an}^2 + \Delta_{st}^2 + \Delta_{BU}^2 \leq 1.6\% \quad (25)$$

В случае пересчета на среднюю массу 1 таблетки у нас добавляется еще одна составляющая — неопределенность средней массы 20 таблеток ($\Delta_{m,t}(20)$), взятых для количественного определения по ГФУ [3]. Поэтому, аналогично соотношению (23) для приписного значения [8]:

$$\Delta_{As}^2(g/t) = \Delta_{As}^2(g/g) + \Delta_{m,t}^2(20) \leq 1.6\% \quad (26)$$

Из соотношений (25-26) видно, что неопределенность пересчета на среднюю массу таблетки $\Delta_{As}(g/t)$ всегда выше неопределенности пересчета на 1 г таблеточной массы $\Delta_{As}(g/g)$ на величину неопределенности средней массы таблетки $\Delta_{m,t}(20)$, поэтому в общем случае при использовании таблеток в качестве TS пересчет на 1 г таблеточной массы дает меньшую неопределенность результатов, чем пересчет на среднюю массу таблетки. Однако составляющие уравнений (24-25) в конкретном случае могут быть достаточно малыми, что позволит выполняться не только требованию (25) для $\Delta_{As}(g/g)$, но и требованию (26) для $\Delta_{As}(g/t)$. В этом случае при проведении ППТ можно использовать пересчет не только на 1 г таблеточной массы, но и на среднюю массу 1 таблетки. При этом неопределенность аттестованного значения $\Delta_{Att}\%$ должна в обоих случаях удовлетворять требованию (19).

В уравнениях (25-26) величины Δ_{st} и $\Delta_{m,t}(20)$ являются экспериментальными. Величина Δ_{BU} может быть оценена из соотношения (24). Величина Δ_{an} может быть рассчитана из $\Delta_{g/g}(powder)$ путем внесения поправки на разное число параллельных определений при аттестации и ППТ. Если из каждой навески делается одинаковое число параллельных титрований, а число навесок при аттестации и ППТ равно соответственно N_{Att} и $N_{PPТ}$, то получим [4]:

$$\Delta_{an}^2 = \frac{N_{Att}}{N_{PPТ}} \cdot \Delta_{g/g}^2(powder). \quad (27)$$

2 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

2.1 Выбор объекта для TS

В качестве TS были выбраны таблетки кальция глюконата 0.5 г.

Таблетки № 1: с. 181202 производства ООО "Агрофарм" (удовлетворяют требованиям ФС 42У-290-917-00);

Таблетки № 2: с. 1011202 производства ЗАО "Фармацевтическая фирма "Дарница" (удовлетворяют требованиям ФС 42У-1-122-96).

Данные таблетки имеют состав: кальция глюконата (КГ) — 0.5 г, вспомогательных веществ — до 0.53 г. Номинальное содержание КГ в таблеточной массе составляет $100 \cdot 0.5 / 0.53 = 94.34\%$, что гораздо выше требований соотношения (18) для минимальной массовой доли анализируемого компонента в таблетках, используемых в качестве TS.

Использование в качестве TS таблеток двух производителей, существенно различающихся по технологическим параметрам [6], позволяет проследить влияние факторов неоднородности на аттестацию TS и воспроизводимость результатов количественного определения в разных лабораториях.

2.2. Определение средней массы и однородности массы

Для более точного определения средней массы и однородности массы исследования проводили не на 20 таблетках, как требует ГФУ [5], а на 60 таблетках каждого производителя - 3 выборках по 20 таблеткам каждой серии (по одной из этих выборок в дальнейшем используют для определения однородности содержимого). Определяли массу и среднюю массу таблеток (m_i) взвешиванием с точностью до 0.0001 г, а также однородность массы (характеризуемую относительным стандартным отклонением $RSD(60)\%$ от среднего значения) для каждого образца таблеток. Каждая партии из 20 таблеток соответствовала требованиям ГФУ [5] по однородности массы.

Полученные результаты опубликованы нами ранее [6]:

Таблетки № 1: $m_i(1) = 0.5341$ г,
 $RSD(60) = 2.29\%$; доверительные интервалы среднего значения массы 60 и 20 таблеток соответственно равны:
 $\Delta_{m,t}(1)(60) = 0.59\%$,
 $\Delta_{m,t}(1)(20) = 1.02\%$. (28)

Таблетки № 2: $m_t(2) = 0.5308$ г,
 $RSD(60) = 1.67$ %;
 $D_{m,t}(2)(60) = 0.43$ %,
 $D_{m,t}(2)(20) = 0.75$ %.

Величины $\Delta_{m,t}(i)(60)$ используются для расчета неопределенности приписного значения в г/таблетку (соотношение (23)), а величины $\Delta_{m,t}(i)(20)$ — для прогноза неопределенности анализа участниками ППТ в г/таблетку (соотношение (26)).

Отметим, что средняя масса для таблеток № 2 (0.5308 г) практически совпадает с номинальной массой (0.53 г, см. п. 2.1), а для таблеток № 1 (0.5341 г.) — выше номинального значения, что может свидетельствовать о большем количестве вспомогательных веществ по сравнению с номинальным значением.

2.3 Количественное определение КГ

В качестве методики количественного определения КГ было выбрано комплексометрическое титрование 0.05 М раствором натрия эдетата, описанное для таблеток КГ в ГФ Х, ФС 42У-290-917-00, ФС 42У-1-122-96. Реактивы, титрованные растворы и индикаторы соответствовали требованиям ГФ Х и ГФУ. Поскольку методика количественного определения КГ является фармакопейной, валидация ее не проводилась.

2.3.1 Установление титра 0.05 М раствора натрия эдетата

Определение проводят на трех навесках цинка металлического, для каждой из которых проводят по три параллельных титрования 20 мл полученного раствора цинка сульфата.

Около 3.27 г (точная навеска) цинка металлического помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в 40 мл кислоты серной разведенной и доводят объем раствора водой до метки.

Точно отмеряют с помощью пипетки 20.0 мл полученного раствора цинка сульфата, прибавляют 5 мл аммиачного буферного раствора pH 10.0, около 0.1 г индикаторной смеси кислотного хрома черного специально, 70 мл воды и титруют 0.05 М раствором натрия эдетата до перехода окрашивания от фиолетового к ярко-синему (без фиолетового оттенка).

Поправочный коэффициент к титру 0.05 М раствора натрия эдетата (K) рассчитывают для каждой аликвоты по формуле:

$$K = \frac{20 \cdot a}{1000 \cdot 0.003269 \cdot V} = \frac{6.118 \cdot a}{V},$$

где:

a — масса навески цинка, г;

V — объем 0.05 М раствора натрия эдетата, израсходованный на титрование, мл.

Рассчитывают среднее значение для K и относительное стандартное отклонение ($RSD(K)$ %) по всем 9 аликвотам [4]. При этом принимают, что неопределенность взвешивания (0.0002 г · $100/3.27 = 0.0061$ %) незначима по сравнению с критической величиной (0.16 %) из уравнения (22), поэтому все 9 аликвот являются выборками из одной генеральной совокупности и могут использоваться при расчете $RSD(K)$ %.

Относительный доверительный интервал среднего значения (Δ_{st}) рассчитывают по формуле ($t(95\%, 8) = 2.309$) [8]:

$$\Delta_{st} = \frac{2.306 \cdot RSD(K)}{\sqrt{9}} = 0.769 \cdot RSD(K).$$

Полученные результаты представлены в Табл. 1.

2.3.2 Определение содержания КГ в порошке таблеток

Исследования проводили на 4 навесках каждого образца таблеток, для каждой навески проводили по 3 титрования.

Около 2.4 г (точная навеска) порошка растертых таблеток помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 10 мл кислоты хлористоводородной разведенной, 50 мл воды и нагревают на кипящей водной бане в течение 10 мин. После охлаждения объем раствора доводят водой до метки, перемешивают и фильтруют, отбрасывая первые 10 мл фильтрата. 20.0 мл фильтрата помещают в коническую колбу вместимостью 200 мл, прибавляли 10 мл аммиачного буферного раствора pH 10.0, 0.1 г индикаторной смеси кислотного хрома темно-синего и титруют 0.05 М раствором натрия эдетата до сине-фиолетового окрашивания. 1 мл 0.05 М раствора натрия эдетата соответствует 0.02242 г $C_{12}H_{22}CaO_{14} \cdot H_2O$ (КГ).

Содержание КГ в г/г ($X_{g/g}(powder)$) и в г/таблетку ($X_{g/t}(powder)$) рассчитывают по формулам:

$$X_{g/g}(powder) = \frac{V \cdot K \cdot 0.02242 \cdot 100}{m \cdot 20} = \frac{V \cdot K \cdot 0.1121}{m},$$

$$X_{g/t}(powder) = X_{g/g}(powder) \cdot m_t.$$

где: m – масса навески порошка растертых таблеток, г;

V - объем 0.05 М раствора натрия эдетата, израсходованный на титрование, мл;

m_t - средняя масса таблетки, г.

Полученные результаты усредняют, считывая средние значения $\overline{X_{g/g}(powder)}$ и $\overline{X_{g/t}(powder)}$, относительные стандартные отклонения RSD (которые одинаковы для $X_{g/g}(powder)$ и $X_{g/t}(powder)$), относительные доверительные интервалы среднего $\Delta_{g/g}(powder)$ и $\Delta_{g/t}(powder)$.

Полученные данные представлены в Табл. 2 и Табл. 3.

2.3.3 Определение однородности содержания КГ в отдельных таблетках

Для оценки однородности содержания КГ в исследуемых образцах таблеток определяют содержание КГ в каждой из 20 предварительно взвешенных таблеток по следующей методике.

1 таблетку помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 2.5 мл кислоты хлористоводородной разведенной, 20 мл воды и нагревают на кипящей водной бане в течение 10 мин. После охлаждения раствор доводят водой до метки, перемешивают и фильтруют в коническую колбу вместимостью 200 мл. 20.0 мл фильтрата помещают в коническую колбу вместимостью 200 мл, прибавляют 10 мл аммиачного буферного раствора рН 10.0, 0.1 г индикаторной смеси кислотного хрома темно-синего и титруют 0.05 М раствором натрия эдетата до сине-фиолетового окрашивания. 1 мл 0.05 М раствора натрия эдетата соответствует 0.02242 г $C_{12}H_{22}CaO_{14} \cdot H_2O$.

Рассчитывают для каждой таблетки содержание КГ в одной таблетке в г/таблетку ($X_{g/t}(tab)$) и в г/г ($X_{g/g}(tab)$) по формулам:

$$X_{g/t}(tab) = \frac{V \cdot K \cdot 0.02242 \cdot 25}{20} = 0.02803 \cdot V \cdot K,$$

$$X_{g/g}(tab) = \frac{X_{g/t}(tab)}{m},$$

где: m – масса таблетки, г;

V - объем 0.05 М раствора натрия эдетата, израсходованный на титрование, мл.

Полученные результаты усредняют, считывая средние значения $\overline{X_{g/t}(tab)}$ и $\overline{X_{g/g}(tab)}$, относительные стандартные отклонения $RSD(g/t)$ и $RSD(g/g)$, относительные доверительные интервалы среднего $\Delta_{g/t}(tab)$ и $\Delta_{g/g}(tab)$.

Полученные данные представлены в Табл. 4 и Табл. 5.

2.4 Расчет приписных значений

Расчеты приписных значений и их неопределенностей проводился в г/г массы таблеток и в г/таблетку. При этом использовали данные Табл. 2-5 и соотношения (20-23). Результаты расчетов представлены в Табл. 6.

3 РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Неопределенность титра

В Табл. 1 представлены результаты определения поправочного коэффициента к титру 0.05 М раствора натрия эдетата.

Как видно, выполняются требования (22) незначимости неопределенности титра по сравнению допустимым значением (0.5 %) неопределенности приписного значения. Фактическое значение Δ_{st} (0.08 %) вдвое ниже критического (0.16 %) и ниже рекомендованного (0.1 %) для обычной аналитической практики [11], что говорит о высокой сходимости метода трилонометрии.

3.2 Содержание КГ в порошке растертых таблеток

В Табл. 2 и Табл. 3 приведены результаты анализа порошка растертых таблеток № 1 и № 2. Отметим, что это лишь данные сходимости результатов без учета неопределенности титра, которая учитывается в соответствии с соотношением (21) лишь в конечном расчете неопределенности приписного значения.

Как видно из Табл. 2 Табл. 3, величины $\overline{X_{g/g}(powder)}$ для таблеток № 2 (0.9413 г) близки к номинальным значениям (0.9434 г, см. п. 2.1), в то время как для таблеток № 1 они существенно ниже (0.9388 г). Это свидетельствует о большем количестве вспомогательных веществ по сравнению с их номинальным содержанием. Это подтверждает и большая средняя масса таблеток № 1 (см. п. 2.2). При этом содержание же КГ в обеих сериях таблеток (0.5030 г и 0.4998 г) близко к номинальному значению (0.5 г).

Величины RSD для таблеток № 2 (0.11 %) в 5 раз меньше, чем для таблеток № 1 (0.51 %). Учитывая, что методика анализа одна и та же, и анализ обеих серий проводился параллельно, это свидетельствует о значительно большей неоднородности таблеточной массы таблеток № 1 даже внутри растертой партии из 20 таблеток. Соответственно, и доверительный интервал сходимости среднего содержа-

Таблица 1

Установление поправочного коэффициента (K) к титру 0.05 М раствора натрия эдетата

№ п/п	Навеска цинка металлического, a , г	Объем 0.05 М раствора натрия эдетата, V , мл	K
1.	3.2690	19.80	1.0101
		19.80	1.0101
		19.80	1.0101
2.	3.2697	19.85	1.0078
		19.85	1.0078
		19.85	1.0078
3.	3.2151	19.50	1.0087
		19.50	1.0087
		19.50	1.0087
Среднее значение K			1.0089
$RSD(K)$, %			0.0995
Δ_{st} , %			0.08
Соответствие требованиям (22) ($\leq 0.16\%$)			соответствует

Таблица 2

Результаты определения содержания КГ в порошке растертых таблеток № 1

№ п/п	Масса навески, m , г	Объем раствора натрия эдетата, V , мл	Содержание КГ, $X_{g/g}(powder)$, г/г	Содержание КГ, $X_{g/t}(powder)$, г/таб.
1.	2.4330	20.30	0.9436	0.5056
		20.30	0.9436	0.5056
		20.25	0.9413	0.5044
		Среднее значение	<i>0.9428</i>	<i>0.5052</i>
2.	2.4137	20.15	0.9442	0.5059
		20.10	0.9418	0.5046
		20.10	0.9418	0.5046
		Среднее значение	<i>0.9426</i>	<i>0.5050</i>
3.	2.4031	19.8	0.9319	0.4993
		19.8	0.9319	0.4993
		19.8	0.9319	0.4993
		Среднее значение	<i>0.9319</i>	<i>0.4993</i>
4.	2.4140	20.05	0.9394	0.5033
		20.00	0.9370	0.5021
		20.00	0.9370	0.5021
		Среднее значение	<i>0.9378</i>	<i>0.5025</i>
		$\overline{X_{g/g}}(powder)$	0.9388	
		$\overline{X_{g/t}}(powder)$		0.5030
		RSD , %	0.51	0.51
		$\Delta_{g/g}(powder)$, %	0.32	
		$\Delta_{g/t}(powder)$, % (уравнение (23))		1.07

ния КГ в пересчете на 1 г таблеточной массы ($\Delta_{g/g}(powder)$) для таблеток № 1 (0.32 %) существенно выше, чем для таблеток № 2 (0.07 %). При пересчете на среднюю массу одной таблетки оба доверительных интервала ($\Delta_{g/t}(powder)$), в соответствии с уравнением (23), существенно вырастают, однако и в этом случае для таблеток № 1 (1.07 %) он заметно больше, чем для таблеток № 2 (0.75 %). Это

связано, как с большей неоднородностью таблеточной массы (что подтверждают большие величины $\Delta_{g/g}(powder)$), так и с большей неопределенностью средней массы таблеток № 1 по сравнению с таблетками № 2 (соотношения (28)).

В целом, сравнивая величины $\Delta_{g/g}(powder)$ и $\Delta_{m,t}(1)(20)$ (соотношения (28)), можно сде-

Таблица 3

Результаты определения содержания КГ в порошке растертых таблеток № 2

№ п/п	Масса навески, <i>m</i> , г	Объем раствора натрия эдетата, <i>V</i> , мл	Содержание КГ, $X_{g/g}(powder)$, г/г	Содержание КГ, $X_{g/t}(powder)$, г/таб.
1.	2.3907	19.90	0.9414	0.4998
		19.90	0.9414	0.4998
		19.90	0.9414	0.4998
		Среднее значение	0.9414	0.4998
2.	2.3848	19.85	0.9414	0.4998
		19.85	0.9414	0.4998
		19.80	0.9390	0.4985
		Среднее значение	0.9406	0.4994
3.	2.4368	20.30	0.9422	0.5002
		20.30	0.9422	0.5002
		20.30	0.9422	0.5002
		Среднее значение	0.9422	0.5002
4.	2.3812	19.80	0.9404	0.4993
		19.80	0.9404	0.4993
		19.85	0.9428	0.5005
		Среднее значение	0.9412	0.4997
$\overline{X_{g/g}}(powder)$			0.9413	
$\overline{X_{g/t}}(powder)$				0.4998
<i>RSD</i> , %			0.11	0.11
$\Delta_{g/g}(powder)$, %			0.07	
$\Delta_{g/t}(powder)$, % (уравнение (23))				0.75

лать вывод, что основной вклад в неопределенность содержания ($\Delta_{g/t}(powder)$) в пересчете на среднюю массу одной таблетки в нашем случае вносит неопределенность средней массы. Это подтверждает сделанный нами ранее вывод [6] о существенном влиянии неопределенности средней массы на результаты количественного определения таблеток в соответствии с требованиями ГФУ [3], а также целесообразность при проведении ППТ пересчета на 1 г таблеточной массы (см. обсуждение к формуле (10)).

3.3 Содержание КГ в индивидуальных таблетках

В Табл. 4 и Табл. 5 представлены результаты определения содержания КГ в индивидуальных таблетках № 1 и № 2.

Сравнение данных Табл. 4-5 с данными Табл. 2-3 показывает, что результаты расчетов содержания КГ в пересчете на среднюю массу одной таблетки (величины $\overline{X_{g/t}}(powder)$ (Табл. 2-3)) и среднего содержание в одной таблетке (величины $\overline{X_{g/t}}(tab)$ (Табл. 4-5)) статистически не различаются для обоих типов таблеток (0.5057 г и 0.5030 г для таблеток № 1 и 0.5005 г и 0.4998 г для табле-

ток № 2). При этом однородность содержания таблеток № 2 существенно лучше, чем таблеток № 1 – величина $\Delta_{g/t}(tab)$ для таблеток № 2 (0.50 %) более чем в 2 раза меньше, чем для таблеток № 1 (1.17 %). В совокупности с данными (28) по однородности массы таблеток ($RSD(60) = 2.29\%$ и 1.67% для таблеток № 1 и № 2, соответственно), это свидетельствует о более совершенной технологии таблеток № 2.

Для таблеток № 2 выдерживаются требования (24) по однородности таблеточной массы: $\Delta_{g/g}(tab), \% = 0.38 \leq 0.5\%$. Для таблеток № 1 эти требования не выдерживаются $\Delta_{g/g}(tab), \% = 0.59 \geq 0.50\%$. Это означает, что неоднородность таблеточной массы таблеток № 1 является значимой.

Для таблеток № 2 статистически не различаются результаты определения содержания КГ в пересчете на 1 г таблеточной массы (0.9413 г/г и 0.9458 г/г) для обоих подходов (из порошка растертых таблеток (Табл. 3) и индивидуальных таблеток (Табл. 5)). В то же время, для таблеток № 1 имеется статистически значимое различие между двумя подходами – 0.9388 г/г (Табл. 2) и 0.9559 г/г (Табл. 4). Эта разница (1.82 %) больше суммы доверительных интервалов для двух подходов –

Таблица 4

Результаты определения содержания КГ в индивидуальных 20 таблетках № 1

№	Объем титранта	Масса таблетки, г	$X_{g/g}(tab)$, г/г	$X_{g/t}(tab)$, г/таб	№	Объем титранта	Масса таблетки, г	$X_{g/g}(tab)$ г/г	$X_{g/t}(tab)$ г/таб
1	17.95	0.5263	0.9643	0.5075	11	17.30	0.5123	0.9548	0.4891
2	17.60	0.5161	0.9642	0.4976	12	17.50	0.5270	0.9389	0.4948
3	17.50	0.5190	0.9534	0.4948	13	18.10	0.5505	0.9296	0.5118
4	17.50	0.5180	0.9552	0.4948	14	17.85	0.5292	0.9537	0.5047
5	18.40	0.5494	0.9469	0.5202	15	18.40	0.5449	0.9548	0.5202
6	18.20	0.5388	0.9551	0.5146	16	17.40	0.5150	0.9553	0.4920
7	18.45	0.5471	0.9535	0.5217	17	17.90	0.5247	0.9646	0.5061
8	17.20	0.5096	0.9543	0.4863	18	18.55	0.5383	0.9743	0.5245
9	18.30	0.5431	0.9527	0.5174	19	17.60	0.5215	0.9542	0.4976
10	17.50	0.5213	0.9492	0.4948	20	18.50	0.5294	0.9881	0.5231
Соответствие требованиям ДФУ [3]					Соответствуют				
$\overline{X}_{g/t}(tab)$, г/таб = 0.5057					$\overline{X}_{g/g}(tab)$, г/г = 0.9559				
RSD(g/t), % = 2.50					RSD(g/g), % = 1.25				
$\Delta_{g/t}(tab)$, % = 1.17					$\Delta_{g/g}(tab)$, % = 0.59 > 0.50%				
Выполнение требования (24) по однородности для $\Delta_{g/g}(tab)$ ($\leq 0.5\%$)					Не соответствует				

Таблица 5

Результаты определения содержания КГ в индивидуальных 20 таблетках № 2

№	Объем титранта	Масса таблетки, г	$X_{g/g}(tab)$, г/г	$X_{g/t}(tab)$, г/таб	№	Объем титранта	Масса таблетки, г	$X_{g/g}(tab)$, г/г	$X_{g/t}(tab)$, г/таб
1	17.45	0.5204	0.9481	0.4934	11	17.85	0.5417	0.9317	0.5047
2	17.50	0.5152	0.9604	0.4948	12	17.65	0.5298	0.9419	0.4990
3	17.75	0.5257	0.9547	0.5019	13	17.75	0.5276	0.9512	0.5019
4	17.95	0.5327	0.9527	0.5075	14	17.70	0.5318	0.9411	0.5005
5	17.81	0.5320	0.9466	0.5036	15	17.40	0.5190	0.9479	0.4920
6	17.65	0.5239	0.9526	0.4990	16	17.75	0.5308	0.9455	0.5019
7	17.95	0.5447	0.9318	0.5075	17	17.35	0.5176	0.9478	0.4906
8	17.70	0.5296	0.9450	0.5005	18	17.80	0.5292	0.9510	0.5033
9	17.50	0.5217	0.9484	0.4948	19	17.90	0.5372	0.9421	0.5061
10	18.00	0.5459	0.9323	0.5089	20	17.65	0.5292	0.9430	0.4990
Соответствие требованиям ДФУ [3]					Соответствуют				
$\overline{X}_{g/t}(tab)$, г/таб = 0.5005					$\overline{X}_{g/g}(tab)$, г/г = 0.9458				
RSD(g/t), % = 1.06					RSD(g/g), % = 0.81				
$\Delta_{g/t}(tab)$, % = 0.50					$\Delta_{g/g}(tab)$, % = 0.38 < 0.5%				
Выполнение требования (24) по однородности для $\Delta_{g/g}(tab)$ ($\leq 0.5\%$)					Соответствует				

$1.07 + 0.59 = 1.66\%$. Дело в том, что величины, получаемые с использованием этих двух подходов, вообще говоря, разные. Первый подход (из порошка таблеточной массы) дает среднюю концентрацию КГ в таблеточной массе. Второй подход (из индивидуальных таблеток) дает среднюю концентрацию КГ в индивидуальных таблетках. Эти два подхода строго совпадают только в том случае, когда или неоднородность таблеточной массы (вы-

раженная как доверительный интервал), или неоднородность массы таблеток (или и то и другое) равны нулю. По мере роста обеих неоднородностей различие между обоими подходами возрастает. Как уже отмечалось выше, таблетки № 1 по сравнению с таблетками № 2 имеют существенно худшую неоднородность массы таблеток, а неоднородность таблеточной массы даже является значимой. Это и объясняет, почему для таблеток

Таблица 6

Расчет приписных значений в г/г массы таблеток и в г/среднюю массу таблеток

Величины	Таблетки № 1		Таблетки № 2	
	Анализ порошка	Анализ 20 таблеток	Анализ порошка	Анализ 20 таблеток
$\Delta_{m,t}(60)\%$	0.59		0.43	
$\Delta_{m,t}(20)\%$	1.02		0.75	
$\Delta_{st}\%$	0.08 < 0.16			
в г/г массы таблеток				
$\overline{X}_{g/g}(powder)$, г/г	0.9388		0.9414	
$\overline{X}_{g/g}(tab)$, г/г		0.9559		0.9458
$\Delta_{g/g}(powder)$, %	0.32		0.07	
$\Delta_{g/g}(tab)$, %		0.59		0.38
$X_{g/g}(Att)$, г/г	0.9428		0.9416	
$\Delta_{Att}(g/g)$, %	0.29 < 0.5		0.10 < 0.5	
Соответствие требованиям (19)	Соответствует		Соответствует	
в г/среднюю массу таблеток				
$\overline{X}_{g/t}(powder)$, г/таб.	0.5030		0.4998	
$\overline{X}_{g/t}(tab)$, г/таб.		0.5057		0.5005
$\Delta_{g/t}(powder)\%$	0.67		0.44	
$\Delta_{g/t}(tab)\%$		1.17		0.50
$X_{g/t}(Att)$, г/таб.	0.5042		0.5001	
$\Delta_{Att}(g/t)$, %	0.58 > 0.5		0.33 < 0.5	
Соответствие требованиям (19)	Не соответствует		Соответствует	

Таблица 7

Прогноз неопределенности анализа участников ППТ

Величины	Таблетки № 1	Таблетки № 2
$\Delta_{st}\%$	0.0765	0.0765
N_{Att}	4	4
N_{PPT}	3	3
$\Delta_{m,t}(20)\%$	1.02	0.75
$\Delta_{g/g}(powder)$, %	0.32	0.07
$\Delta_{an}\%$	0.37	0.08
$\Delta_{BU}\% = \Delta_{g/g}(tab)\%$	0.59	0.38
$\Delta_{As}(g/g)\%$	0.70 < 1.6	0.40 < 1.6
Соответствие требованиям (9)	Соответствует	Соответствует
$\Delta_{As}(g/t)\%$	1.24 < 1.6	0.85 < 1.6
Соответствие требованиям (9)	Соответствует	Соответствует
<i>Суммарная прогнозируемая неопределенность (соотношения (1, 2, 8))</i>		
$\Delta_{Sum}(g/g\%)$	0.76 < 1.6	0.41 < 1.6
Соответствие требованиям (1, 8)	Соответствует	Соответствует
$\Delta_{Sum}(g/t\%)$	1.37 < 1.6	0.91 < 1.6
Соответствие требованиям (1, 8)	Соответствует	Соответствует

№ 2 нет значимых различий между двумя подходами, а для таблеток № 1 — есть.

3.4 Расчет приписных значений

В Табл. 6 представлены результаты расчета приписных значений и соответствующих им неопределенностей по соотношениям (20-23). Как видно, для таблеток № 1 и таблеток № 2 неопределенность приписного значения КГ в г/г таблеточной массы соответствует требованиям соотношения (19). Для таблеток № 2 требования соотношения (19) выдерживаются и для неопределенности приписного значения КГ в пересчете на среднюю массу таблетки. Однако для таблеток № 1 эти требования не выдерживаются, т.е. для них неопределенность приписного значения является значимой. Поэтому для решения вопроса о возможности использования этих таблеток в качестве ТS необходимо обратиться к выполнению в данном случае исходных общих уравнений (1-2), регламентирующих суммарную неопределенность результатов анализа Δ_{sum} .

3.5 Прогноз неопределенности анализа участников ППТ

Расчеты проводили по уравнениям (25-27) с использованием данных Табл. 6.

Из Табл. 7 видно, что прогнозируемая неопределенность анализа участников ППТ, как при пересчете на 1 г таблеточной массы, так и на среднюю массу таблетки, соответствует требованиям (9), т.е. является для них вполне достижимой.

Выше (Табл. 4) уже говорилось, что таблетки № 1 не соответствуют требованиям (24), предъявляемым к ТS по однородности таблеточной массы. Не соответствуют они и требованию (19) по неопределенности приписного значения. Это означает, что эти факторы могут оказывать влияние на принятие решений организаторов ППТ о качестве работы лабораторий-участниц. Однако в нашем конкретном случае точность анализа (трилометрия) столь велика, что суммарная прогнозируемая неопределенность результатов анализа (Δ_{sum}) соответствует требованиям (1, 2, 8) — как при пересчете на 1 г таблеточной массы, так и на среднюю массу таблетки. Поэтому можно сделать вывод, что в данном конкретном случае и таблетки № 1, и таблетки № 2 могут использоваться в качестве ТS с пересчетом и на 1 г таблеточной массы, и на среднюю массу таблетки.

Из Табл. 7 видно, что прогнозируемая суммарная неопределенность результатов анали-

за таблеток № 1 в 1.5 раза больше, чем для таблеток № 2. Это означает [6], что у лабораторий-участниц вероятность отклонений (*bias*), превышающих требованиям (9), для таблеток № 1 больше, чем для таблеток № 2. Иными словами, количество лабораторий, не прошедших ППТ, для таблеток № 1 должно быть больше, чем для таблеток № 1 [6] как при пересчете на 1 г таблеточной массы, так и на среднюю массу таблетки. Действительно, количество участников, не прошедших ППТ по таблеткам № 1, в два раза больше, чем по таблеткам № 2. Детальный разбор результатов ППТ требует, однако, отдельного рассмотрения.

ВЫВОДЫ

1. Предложен и развит подход, позволяющий использовать промышленные таблетки в качестве тестовых образцов для профессионального тестирования лабораторий по контролю качества лекарственных средств.

2. Показано, что основной проблемой при аттестации и использовании тестовых образцов в этом случае являются технологические факторы неоднородности таблеток и таблеточной массы.

3. Предложены критерии допустимой неоднородности и принципы ее учета.

4. Показано, что в общем случае более надежные результаты дает пересчет содержания на 1 г таблеточной массы, а не на среднюю массу таблетки.

5. Аттестовано 2 тестовых образца — таблетки кальция глюконата — для проведения профессионального тестирования лабораторий по методу титрования.

6. Разработанные подходы могут быть использованы также в ОТК предприятий, производящих лекарственные средства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сур С.В., Архипова Н.Н., Зволинская Н.Н. Результаты второго экспериментального раунда Программы профессионального тестирования лабораторий «Фарма-тест» в системе Государственной инспекции по контролю качества лекарственных средств // Фармация Казахстана. — 2003. - № 2. — С. 13–20.
2. Сур С.В., Архіпова Н.М., Зволінська Н.М. Створення системи професійного тестування лабораторій в системі державної інспекції з контролю якості лікарських засобів МОЗ України // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики: Зб. наук. ст. ЗДМУ. - 2003.- Вип. X. - С. 102-105.
3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Харків: РІПЕГ, 2001. - С. 527-531.
4. Там же. — С. 158-160.
5. Там же. — С. 157-158.

6. Гризодуб А.И., Архипова Н.Н., Зволинская Н.Н., Леонтьев Д.А. Воспроизводимость испытания на однородность массы дозированного лекарственного средства в разных лабораториях // Фармаком. - 2003. - № 2. - С. 3-10.
7. Гризодуб А.И., Левин М.Г., Леонтьев Д.А., Вырова Е.В., Доценко Т.Н., Георгиевский В.П. Аттестация стандартных образцов. Сообщение 1. Аттестация вторичных стандартных образцов для количественного хроматографического анализа лекарственных средств // Фармаком. - 1999. - № 2. - С. 46-51.
8. Проект общей статьи Государственной Фармакопеи Украины «Статистический анализ результатов химического эксперимента^н» // Фармаком. - 2003. - № 1. - С. 19-53.
9. ANDAs: Blend Uniformity Analysis. Guidance for Industry. Draft. - FDA. - August 3, 1999. - 7 p.
10. Boehm G., Clark J., Dietrick J., Garcia T. Results of Statistical Analysis of Blend and Dosage Unit Content Uniformity Data Obtained from the Product Quality Research Institute Blend Uniformity Working Group Data-Mining Effort. - March 28, 2002. - 37 p.
11. Дюерфель К. Статистика в аналитической химии. - М.: Мир, 1969. - 267 с.
12. International Harmonized Protocol for Proficiency Testing of (Chemical) Analytical Laboratories (prepared by Thompson M., Wood R.)//Journal of AOAC International. - 1993. - Vol. 76, No. 4. - P. 926-940.
13. 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.

Резюме

Гризодуб О.І., Архіпова Н.М., Кожушко Г.І., Зволинська Н.М., Леонтьєв Д.А.

Атестация промышленных таблеток как тестовых образцов для профессионального тестирования лабораторий с контролем качества лекарственных средств: учета факторов неоднородности

Розглянуто теоретичні та практичні питання використання промислових таблеткових препаратів як тестових зразків для професійного тестування лабораторій з контролем якості лікарських засобів. Показано, що основною проблемою при атестації та використанні таких тестових зразків є технологічні фактори неоднорідності таблеток і таблеткової маси. Запропоновано критерії припустимої неоднорідності та принципи її урахування. Показано, що в загальному випадку більш надійні результати дає перерахування вмісту діючої речовини на 1 г таблеткової маси, а не на середню масу таблетки. Аттестовано для методу титрування 2 тестових зразки (таблетки кальцію глюконату двох різних виробників) для проведення 3 раунду Програми професійного тестування лабораторій. Розроблені підходи можуть бути використані також у ВТК підприємств, що виробляють лікарські засоби.

Summary

Gryzodub O.I., Arkhipova N.N., Kozhushko G.I., Zvolinskaya N.N., Leontiev D.A.

Attestation of industrial tablet medicines as test samples for professional testing of medicine quality control laboratories: taking into account of non-uniformity factors

The theoretical and practical problems of industrial tablet medicines use as the test samples for professional testing of medicine quality control laboratories are considered. It is demonstrated that technological factors of tablets and tablet blend non-uniformity are the main problems of such test samples attestation and use. Criteria of acceptable non-uniformity and principles of taking into account of one are suggested. It is shown that in general the calculation of concentration of active substance content per 1 g of tablet blend gives more reliable results in comparison with calculation per average tablet mass. Two test samples (Calcium Gluconate tablets of two different manufacturers) were attested for titration method for 3rd round of laboratory Professional Testing Program. The quality control subunits of medicine manufacturers may use the approaches developed.

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).

Архипова Надежда Николаевна. Мл. науч. сотр. Международной объединенной лабораторной группы (UPAL).

Кожушко Галина Ильинична. Ведущий инженер Международной объединенной лабораторной группы (UPAL).

Зволинская Наталья Николаевна. Инженер 1 кат. Центральной лаборатории по анализу качества лекарственных средств МЗ Украины.

Леонтьев Дмитрий Анатольевич (р. 1963). Окончил биологический факультет Харьковского государственного университета (1986). Работает в лаборатории хроматографии 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).

Фітохімічні дослідження

УДК 615.32:579:615.012

Литвиненко В.І., Попова Н.В., Кожух І.О.

Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів»

Національний фармацевтичний університет

Вивчення фенольного складу листків бадану товстолистого

У статті викладені результати досліджень з технології виділення суми екстрактивних речовин та їх окремих компонентів. При хімічному вивченні встановлено, що флавоноїди представлені апігеніном, лютеоліном, кемпферолом та кверцетином, а також їх глікозидами: космосіном, цинарозидом, 3-глюкозидами кверцетину та кемпферолу та бензоїдами – рутином і нікотифлорином.

Великий інтерес серед лікарської рослинної сировини представляють джерела фенольних сполук. Однією з рослин, для якої характерний високий вміст фенольних сполук, є бадан товстолистий (*Bergenia crassifolia* (L.) Fritsch), родини ломикаменеві (*Saxifragaceae*) [1, 2].

Кореневище бадану є офіційним і використовується в медицині як в'язучий, кровоспинний і протизапальний засіб. При заготівлі сировини у бадан майже цілком видаляються пагони, і заготівля кореневищ у промислових масштабах спричиняє знищення його заростей. Листки бадану залишаються невикористаними для медичної промисловості, хоча за попередніми даними містять значну кількість різних класів фенольних

сполук, таких як дубильні речовини та прості феноли. Щодо флавоноїдних сполук листків бадану товстолистого, то їх склад вивчено недостатньо, тому нами було проведено дослідження флавоноїдних сполук листків бадану товстолистого [1, 2, 3].

Матеріали та методи

Об'єктом дослідження були листки бадану товстолистого, вирощені у м. Харкові у ботанічному саду ХНУ, на фармакопейних ділянках НФаУ і ДП ДНЦЛЗ. Аналіз біологічно активних речовин проводили за допомогою фармакопейних методів [4], а також із використанням паперової хроматографії. Вихід екстрактивних речовин досліджували в екстрактах, які були одержані двома способами

Таблиця 1

Вміст екстрактивних речовин у різних екстрактах із листків бадану товстолистого

Спосіб екстракції	Вміст екстрактивних речовин, %	
	вакуум фільтраційним методом (1:5)	фармакопейним методом (1:50)
екстрагування холодною водою	25.37	16.60
екстрагування гарячою водою	26.02	20.98
екстрагування спиртом етиловим 40%	22.81	19.08
екстрагування спиртом етиловим 70%	19.00	16.34
екстрагування спиртом етиловим 96%	16.08	14.34

Таблиця 2

Кількісний вміст фенольних сполук у листках бадану товстолистого

Метод кількісного визначення	Кількісний вміст, %
<i>дубильні речовини, %</i>	
фармакопейна методика	23.52 ± 0.45
комплексометричний метод	19.23 ± 0.32
<i>арбутин, %</i>	
фармакопейна методика	6.43 ± 0.11
метод Браїловської-Лук'янчикової	7.48 ± 0.10
спектрофотометричний метод	7.70 ± 0.07
<i>сума флавоноїдів, у перерахунку на рутин, %</i>	
спектрофотометричний метод	0.13 ± 0.01

Таблиця 3

Фізико-хімічні властивості флавоноїдів, виділених із листків бадану

№	Назва речовини	Температура плавлення, °С	λ_{max} , нм	Величина R_f
<u>Флавоноїдні аглікони</u>				
1.	Лютеолін <i>5,7,3'4'-тетрагідроксифлаво</i>	329-330	350,265,255	0.84 –В; 0.05-А; 0.82-Б
2.	Апігенін <i>5,7,4'-тригідроксифлаво</i>	257-258	335, 270	0.90 –В; 0.07-А
3.	Кверцетин <i>3,5,7,3'4'-пентагідроксифлаво</i>	311-313	375,270,255	0,77 –В; 0,07-А
4.	Кемпферол <i>3,5,7,4'-тетрагідроксифлаво</i>	275-277	370,265	0.85 –В; 0.05 - А
<u>Флавоноїдні глікозиди</u>				
5.	Цинарозид <i>7-О-β-D-глюкопіранозид лютеоліну</i>	257-258	350,265,255	0.22-А; 0.49-Б
6.	Космосїн <i>7-О-β-D-глюкопіранозид апігеніну</i>	226-228	335, 270	0.26-А
7.	<i>3-О-β-D-глюкопіранозид кверцетину</i>	аморф.	360, 257	0.57-А
8.	<i>3-О-β-D-глюкопіранозид кемпферолу</i>	аморф.	345, 265	0.43-А
9.	Рутин <i>3-О-β-D-рутинозид кверцетину</i>	189-190	360, 257	0.61-В; 0.51-А; 0.50-Б
10.	Нікотифлорин <i>3-О-β-D-рутинозид кемпферолу</i>	224-225	345, 265	0.43-В; 0.54-А

Системи для хроматографування:

А - кислота оцтова 15%;

Б – н-бутанол – кислота оцтова - вода (БОВ) (4:1:2);

В - БОВ (4:1:5);

Г - етилацетат - кислота оцтова - вода (3:1:3).

ми: вакуум-фільтраційним та за фармакопейною методикою.

Визначення кількісного вмісту дубильних речовин, арбутину, флавоноїдів встановлювали хімічними та фізико-хімічними методами [4-8].

Для виділення фенольних сполук сировину попередньо обробляли петролейним ефіром для очищення від ліпофільних речовин. Хроматографічно встановлювали, що фенольні сполуки, у тому числі флавоноїди, петролейним ефіром не витягалися. Далі сировину екстрагували 70 % спиртом. Одержаний спиртовий екстракт концентрували при нагрівання під вакуумом до густого водного залишку. Отриманий водний концентрат фракціонували за розчинністю в ряді розчинників: діетиловий ефір, етилацетат, н-бутанол до і після підкислення. Кожну фракцію аналізували хроматографією на папері різних сортів Filtrak FN-1, FN-4, FN-14. Хроматографічний розподіл фенольних сполук проводили в системах бутанол – кислота оцтова – вода (БУВ) (4:1:2, 4:1:5), а також кислота оцтова 2 %, 5 %, 15 % в однірному та двірному напрямку. Локалізацію флавоноїдів на хроматог-

рамах визначали за характерним забарвленням у фільтрованому УФ-світлі ($\lambda = 366$ нм) і після обробки парами аміаку. Для виділення фенольних сполук із рослинної сировини використовували колонкову хроматографію на поліаміді, а також препаративну хроматографію на папері. Структуру виділених сполук встановлювали за допомогою спектральних, фізичних і хімічних методів аналізу в порівнянні з достовірними зразками [9, 10]. Для вивчення флавоноїдних глікозидів проводили кислотний гідроліз фракцій. Гідроліз проводили у м'яких та жорстких умовах – кислотою хлористоводневою 0.5 % та кислотою хлористоводневою 10 % у кислоті оцтовій 50 %, відповідно. Ферментний гідроліз проводили естеразами виноградного равлика. Лужний гідроліз проводили з 0.5 % водним розчином калію гідроксиду, проби для аналізу відбирали через 5, 10, 20, 50, 60 і 120 хв, підкисляли і хроматографували в системах відповідних розчинників [9-11].

Спектри виділених речовин записували за допомогою спектрофотометрів СФ-26, СФ-46 в області довжин хвиль від 200 нм до 650 нм та UR-10, Carl Zeiss в області довжин хвиль

(700-4000) cm^{-1} , положення гідроксигруп виявляли за даними УФ-спектрального аналізу із застосуванням іонізуючих і комплексоутворюючих реагентів [11]. Температуру плавлення фенольних сполук визначали на блоці Кофлера.

Результати досліджень та їх обговорення

Результати досліджень зі встановлення вмісту екстрактивних речовин в екстрактах із листків бадану товстолистого різними методами: вакуум-фільтраційним та за фармакопейною методикою із застосуванням різних екстрагентів представлені у Табл. 1.

Якісними реакціями та хроматографічним аналізом було визначено, що в екстрактах бадану міститься 43 речовини фенольної природи. 14 речовин за хроматографічною рухливістю, флуоресценцією в УФ-світлі та забарвленням зі специфічними реактивами можна віднести до флавоноїдів; 14 речовин - до похідних кислоти галової, 5 - до похідних оксикоричних кислот, 5 - до флавоноїдних агліконів. Листки бадану містять значну кількість дубильних речовин, що гідролізуються. Це дозволило нам провести кількісний аналіз суми дубильних речовин фармакопейним і комплексометричним методом [4,5]. Кількісне визначення арбутину проводили фармакопейними методами [4], спектрофотометричним методом та методом, який розроблений В.А. Брайловською і Т.І. Лук'янчиковою [7]. У досліджуваних зразках бадану за допомогою якісних реакцій та хроматографічного аналізу був ідентифікований рутин, тому був проведений кількісний аналіз вмісту суми флавоноїдів, у перерахунку на рутин [8]. Результати досліджень наведені у Табл. 2.

Якісними реакціями та хроматографією на папері екстрактів із листків бадану товстолистого встановлено, що після фракціонування флавоноїди містяться у розчинах ефіру (флавоноїдні аглікони), етилацетату (флавоноїдні аглікони та моноглікозиди), бутанолу (моноглікозиди та біозиди), бутанолу після підкислення (біозиди), у водній фракції (біозиди флавоноїдів). Сполуки кожної фракції наносили на колонку з поліамідним сорбентом. Десорбцію проводили сумішшю етилацетат-етанол у різних співвідношеннях, поступово збільшуючи концентрацію етанолу. Кожну фракцію аналізували хроматографічно. За результатами хроматографічного аналізу фракції об'єднували, концентрували та кристалізували з розчинників. Методом хрома-

тографії на поліамідному сорбенті з листків бадану виділили 10 флавоноїдних сполук: флавоноїдні аглікони, моноглікозиди та біозиди. Було встановлено структуру 6 флавоноїдних глікозидів, таких як цинарозид, космосіїн, рутин, 3-О- β -D-глюкопіранозид кемпферолу, 3-О- β -D-глюкопіранозид кверцетину, нікотифлорин; 4 флавоноїдних агліконів: лютеолін, апігенін, кверцетин, кемпферол. Фізико-хімічні властивості виділених флавоноїдних сполук наведені в Табл. 3.

Висновки

1. Вміст екстрактивних речовин в екстрактах із листків бадану товстолистого, одержаних вакуум-фільтраційним методом вищий порівняно із вмістом екстрактивних речовин в екстрактах, отриманих за фармакопейною методикою.

2. Препаративною хроматографією на папері, ТШХ, методами колонкової хроматографії на поліаміді з листків бадану товстолистого в індивідуальному стані виділено й встановлено структуру 6 флавоноїдних глікозидів: цинарозида, космосіїну, рутину, 3-О- β -D-глюкопіранозиду кемпферолу, 3-О- β -D-глюкопіранозиду кверцетину, нікотифлорину; 4 флавоноїдних агліконів: лютеоліну, апігеніну, кверцетину, кемпферолу.

3. Були виділені нові речовини для досліджуваної сировини: 3-О- β -D-глюкопіранозид кемпферолу, 3-О- β -D-глюкопіранозид кверцетину, нікотифлорин, цинарозид, космосіїн.

4. Встановлено кількісний вміст фенольних речовин (фенологлікозиду арбутину, дубильних речовин, флавоноїдів) різними хімічними та фізико-хімічними методами.

ЛІТЕРАТУРА

1. Попова Н.В., Литвиненко В.И., Кожух И.А. Качественный и количественный анализ листьев бадана толстолистного / Достижения современной фармації та перспективи її розвитку у новому тисячолітті: Матеріали V національного з'їзду фармацевтів України. - Харків, 1999. - С. 321-322.
2. Федосеева Л.М., Малолеткина Т.С. Выделение некоторых фенольных соединений и идентификация арбутинина из листьев бадана // Химия растительного сырья. - 1999. - № 2. - С. 109-111.
3. Федосеева Л.М. Фитохимический анализ листьев бадана толстолистного, произрастающего на Алтае // Актуальные вопросы фармації на современном этапе: Межрегиональная фармацевтическая конференция. - Новосибирск, 1998. - С. 49-50.
4. Государственная фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. - 11-е изд., доп. - М.: Медицина, 1989. - 400 с.
5. Беликов В.В., Точкова Т.В., Шатунова Л.В. Количественное определение основных действующих веществ у видов *Hypericum L.* // Растительные ресурсы - 1990. - Т. 26. - Вып. 4. - С. 571-573.

6. Шнякина Г.П., Седельникова В.А., Цыганкова Н.Б. О содержании арбутина в листьях некоторых растений советского Дальнего Востока // Там же. - 1981. - Т. 17. - Вып. 3. - С. 568-571.
7. Брайлоская Н.Н., Лукьянчикова Г.И. Фотоколориметрическое определение арбутина в листьях толокнянки // Фармация. - 1971. - № 3. - С. 31-33.
8. Лубсандоржиева П.Б., Даргаева Т.Д., Патудин А.В., Бадаев А.В. Количественное определение суммы флавоноидов в черных листьях *Bergenia crassifolia* (L.) Fritsch. // Растельные ресурсы. - 1996. - № 3. - С. 92-95.
9. Максютин Н.П., Литвиненко В.И. Методы выделения и исследования флавоноидных соединений // Фенольные соединения и их биологические функции. - М.: Наука, 1968 - С. 7-26.
10. Там же. - С. 27-28.
11. Harborne J.B., Mabry T.J The flavonoids. Advances in research - London - N-Y: Chapman and Hall, 1994. - 885 p.

Резюме

Литвиненко В.И., Попова Н.В., Кожух И.О.

Изучение фенольного состава листьев бадана толстолистого

В статье изложены результаты исследований по технологии выделения суммы экстрактивных веществ и их отдельных компонентов. При химическом изучении установлено, что флавоноиды представлены апигенином, лутеолином, кемпферолом и кверцетином, а также их гликозидами: космосином, цинарозидом, 3-глюкозидами кверцетина и кемферола и биозидами — рутином и никотинофлорином.

Summary

Litvinenko V.I., Popova N.V., Kojukh I.O.

Study of phenolic composition of *Bergenia crassifolia* leaf

In this article the results of study of extractive substances technology and their individual components isolation are given. When studying the chemistry it was established that the flavonoids are presented by apigenin, luteolin, kaempferol and quercetin, as well as by their glycosides: kosmosiyin, cynaroside, quercetin and kaempferol 3-glycosides and benzoides — rutin and nicotinflorin.

Литвиненко Василь Иванович (н. 1932). Закінчив Харківський фармацевтичний інститут (1959). Д.х.н. (1990). Професор (1991). Академік інженерної академії України (2000). Зав. сектором хімії та технології фенольних препаратів ДП ДНЦЛЗ.

Попова Наталія Вячеславівна. Закінчила Харківський фармацевтичний інститут (1981). К.фарм.н. Доцент кафедри фармакогнозії Національного фармацевтичного університету.

Кожух Ірина Олександрівна. Закінчила Харківську фармацевтичну академію (1997). Асистент кафедри фармакогнозії Національного фармацевтичного університету.

Синтез та вивчення фармакологічної дії

УДК 615.276:54.057:54.03/.04:547.272:547.831.6:547.831.9

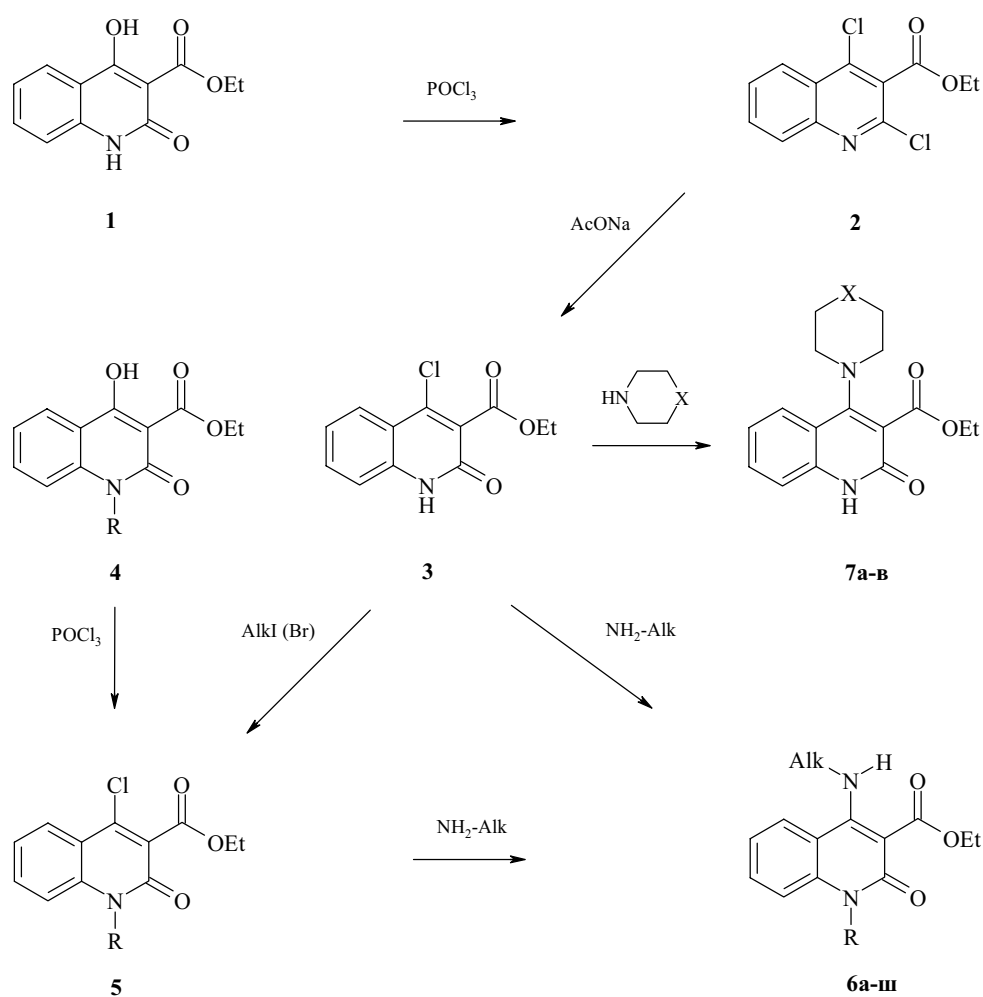
Безуглый П.А., Украинец И.В., Скаиф Никола, Горохова О.В., Сидоренко Л.В.
Национальный фармацевтический университет

Этиловые эфиры 1R-2-оксо-4-алкиламинохинолин-3-карбоновых кислот. Синтез, физико-химические свойства и противовоспалительная активность

Предложен препаративный метод получения и осуществлен синтез этиловых эфиров 1R-2-оксо-4-алкиламинохинолин-3-карбоновых кислот. Обсуждаются спектры ПМР синтезированных соединений. Приводятся результаты изучения противовоспалительной активности.

Современные противовоспалительные препараты — стероидные и нестероидные — представляют собой средства неспецифической терапии воспалительных заболеваний, так как они действуют в основном на симптоматику процесса, не влияя на ведущие звенья его патогенеза, в частности в соединительной ткани. Поэтому в последние годы все большее внимание привлекают так называемые препараты базисной терапии воспалительных заболеваний, представляющие собой средства второго рода, поскольку их лечебный эффект наступает лишь после достаточно продолжительного применения [1].

В группу средств базисной терапии входят и производные 4-аминохинолина — хингамин (хлорохин) и гидроксихлорохин (плаквенил) [2]. Противовоспалительные свойства этих антималярийных препаратов известны давно, однако своего значения в лечении ревматоидных полиартритов они не утратили и до настоящего времени [3-5]. Несмотря на это, проблема изыскания новых высокоэффективных противовоспалительных средств остается весьма актуальной, и одним из перспективных направлений исследований в этой области были и остаются производные 4-аминохинолинов [6-10].



6: R = H

a R = CH₂CH₂OH; **б** Alk = C₃H₇; **в** Alk = *i*-C₃H₇; **г** Alk = C₄H₉;
д Alk = *i*-C₄H₉; **е** Alk = C₅H₁₁; **ж** Alk = *i*-C₅H₁₁; **з** Alk = C₆H₁₃;
и Alk = C₇H₁₅; **к** Alk = C₈H₁₇; **л** Alk = C₉H₁₉; **м** Alk = C₁₀H₂₁;
н Alk = C₁₁H₂₃; **о** Alk = *цикло*-C₅H₉; **п** Alk = CH₂C₆H₅;
р Alk = CH₂CH₂C₆H₅; **с** Alk = CH(CH₃)C₅H₅; **т** Alk = CH₃-C₆H₄-Cl (2);
у Alk = пиперонил; **ф** Alk = фурфурил; **х** Alk = тетрагидрофурфурил;
ц Alk = C₄H₉; **ч** Alk = CH₂C₆H₅;
ш Alk = CH₂C₆H₅;

7: **a** X = O; **б** X = NH; **в** X = CH₂

Исходя из этого, данное сообщение посвящено синтезу и изучению биологических свойств этиловых эфиров 1-N-алкил-2-оксо-4-алкиламинохинолин-3-карбоновых кислот. Исходные 1R-2-оксо-3-карбэтокси-4-хлорхинолины в зависимости от строения могут быть получены различными путями. Так, 1H-производное (**3**) образуется в результате реакции 1H-2-оксо-3-карбэтокси-4-гидроксихинолина (**1**) с фосфора окситрихлоридом и последующей обработки промежуточного дихлорзамещенного продукта (**2**) ацетатом натрия в ле-

дней уксусной кислоте. При синтезе этиловых эфиров 1-N-алкил-2-оксо-4-хлорхинолин-3-карбоновых кислот (**5**) из соответствующих 4-гидроксипроизводных (**4**) достаточной первой стадии — обработки POCl₃, хотя успешно можно использовать и альтернативный метод, то есть прямое алкилирование 1H-2-оксо-3-карбэтокси-4-хлорхинолина (**3**) алкилгалогенидами.

Полученные 4-хлорхинолины (**3** и **5**) в кипящем этаноле легко реагируют с первичными и вторичными алкаминами, образуя це-

Таблица 1

Характеристики этиловых эфиров 1R-2-оксо-4-алкиламинохинолин-3-карбоновых кислот (6 и 7)

Соединение	Брутто-формула	Т.пл, °С	Вычислено, %			Найдено, %			Выход, %
			С	Н	N	С	Н	N	
6а	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₄	230-232	60.86	5.84	10.14	60.71	5.92	10.02	92
6б	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₃	169-171	65.68	6.61	10.21	65.79	6.74	10.10	85
6в	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₃	176-178	65.68	6.61	10.21	65.81	6.78	10.14	80
6г	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₃	185-187	66.65	6.99	9.72	66.70	6.80	9.83	82
6д	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₃	180-182	66.65	6.99	9.72	66.76	6.83	9.65	88
6е	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₃	183-185	67.53	7.33	9.26	67.44	7.55	9.30	79
6ж	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₃	176-178	67.53	7.33	9.26	67.60	7.52	9.38	84
6з	C ₁₈ H ₂₄ N ₂ O ₃	162-164	68.33	7.65	8.85	68.21	7.56	8.89	77
6и	C ₁₉ H ₂₆ N ₂ O ₃	155-157	69.06	7.93	8.48	69.19	7.87	8.56	79
6к	C ₂₀ H ₂₈ N ₂ O ₃	133-135	69.74	8.19	8.13	69.88	8.28	8.05	81
6л	C ₂₁ H ₃₀ N ₂ O ₃	128-130	70.36	8.44	7.81	70.50	8.40	7.90	80
6м	C ₂₂ H ₃₂ N ₂ O ₃	111-113	70.94	8.66	7.52	70.77	8.59	7.64	75
6н	C ₂₃ H ₃₄ N ₂ O ₃	102-104	71.47	8.87	7.25	71.56	8.78	7.33	73
6о	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₃	194-196	67.98	6.71	9.33	67.81	6.77	9.26	86
6п	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₃	140-142	70.79	5.63	8.69	70.65	5.74	8.79	90
6р	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₃	203-205	71.41	5.99	8.33	71.50	5.83	8.24	87
6с	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₃	122-124	71.41	5.99	8.33	71.55	5.85	8.21	74
6т	C ₁₉ H ₁₇ ClN ₂ O ₃	180-182	63.96	4.80	7.85	63.80	4.91	7.94	91
6у	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₅	196-198	65.57	4.95	7.65	65.42	4.90	7.60	92
6ф	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₄	153-155	65.38	5.16	8.97	65.49	5.22	8.83	94
6х	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₄	147-149	64.54	6.37	8.85	64.65	6.80	8.96	83
6ц	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₃	97-99	67.53	7.33	9.26	67.68	7.37	9.18	85
6ч	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₃	108-110	71.41	5.99	8.33	71.30	5.86	8.24	85
6ш	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₃	121-122	72.51	6.64	7.69	72.62	6.60	7.52	72
7а	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₄	267-269	63.57	6.00	9.27	63.48	6.07	9.39	98
7б	C ₁₆ H ₁₉ N ₃ O ₃	206-208	63.77	6.36	13.94	63.60	6.42	13.80	90
7в	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₃	210-212	67.98	6.71	9.33	67.80	6.79	9.20	87

левые этиловые эфиры 1R-2-оксо-4-алкиламинохинолин-3-карбоновых кислот (6 и 7) с высокими выходами (Табл. 1), причем для связывания выделяющегося хлористого водорода можно использовать как триэтиламин, так и двойной избыток соответствующего алкиламина, поскольку сложноэфирная группа в таких условиях амидированию не подвергается. Исключение составляет только реакция с пиперазином. В данном случае для предотвращения образования нежелательных 1,4-дизамещенных пиперазинов следует использовать пятикратный избыток этого вторичного амина.

Все синтезированные 4-алкиламинохинолины (6 и 7) представляют собой бесцветные кристаллические вещества с четкими температурами плавления, легко растворимые в ДМФА и ДМСО, растворимые в спиртах и практически нерастворимые в воде. Их химическое строение подтверждено данными элементного анализа и спектроскопии ПМР (Табл. 1 и 2).

Интерпретация спектров ПМР этиловых эфиров 1R-2-оксо-4-алкиламинохинолин-3-карбоновых кислот (6 и 7) осложнений, как правило, не вызывает. Так, например, протоны хинолонового кольца дают типичную для ABCD-систем [11] картину в „ароматической“ области спектра: Н-5 – дублет при 8.06 м.д.; Н-7 – триплет при 7.47 м.д.; Н-8 – дублет при 7.22 и Н-6 – триплет при 7.12 м.д. Лишь в случае 4-арилакиламинопроизводных (6п-у, ч, ш) интерпретировать протоны Н-8 и Н-6 хинолона не удается, поскольку они образуют с протонами арильных заместителей один сложный мультиплет (Табл. 2). Как отличительную особенность „алифатической“ части спектров 4-аминохинолинов (6 и 7) прежде всего можно отметить характеристические для сложноэфирной этоксигруппы квартет (2Н, ОСН₂) и триплет (3Н, СН₃) при 4.19 и 1.27 м.д., соответственно. В длинноцепочных 4-N-алкильных заместителях нормального строения отнесению поддаются (по соответствующей интенсивности и мульти-

Таблица 2

Спектры ПМР синтезированных соединений, δ , м.д. (ДМСО - D_6)

Соединение	1-NR	H аром. хинолона				4-NH (1H)	COOC ₂ H ₅		Alk
		H-5 (1H, д)	H-7 (1H, т)	H-8 (1H, д)	H-6 (1H, т)		CH ₂ (2H, к)	CH ₃ (3H, т)	
ба	11.07 (1H, с, NH)	8.03	7.49	7.22	7.13	6.70, т	4.19	1.27	4.84 (1H, т, OH); 3.52 (2H, к, OCH ₂); 3.24 (2H, к, NCH ₂)
бб	11.04 (1H, с, NH)	8.06	7.48	7.20	7.11	6.83, т	4.18	1.26	3.10 (2H, к, NCH ₂); 1.62 (2H, кв, NCH ₂ CH ₂); 0.86 (3H, т, Me)
бв	11.09 (1H, с, NH)	8.12	7.50	7.22	7.13	6.41, д	4.19	1.27	3.71 (1H, м, CH); 1.18 (1H, д, Me x 2)
бг	11.02 (1H, с, NH)	8.06	7.47	7.21	7.10	6.77, т	4.19	1.27	3.15 (2H, к, NCH ₂); 1.61 (2H, кв, NCH ₂ CH ₂); 1.27 (2H, м, CH ₂ Me); 0.87 (3H, т, Me)
бд	11.04 (1H, с, NH)	8.08	7.49	7.22	7.12	6.85, т	4.20	1.27	2.96 (2H, т, NCH ₂); 1.99 (1H, м, CH); 0.87 (6H, д, Me x 2)
бе	11.03 (1H, с, NH)	8.07	7.49	7.23	7.13	6.79, т	4.18	1.27	3.15 (2H, к, NCH ₂); 1.62 (2H, кв, NCH ₂ CH ₂); 1.27 (4H, м, (CH ₂) ₂ Me); 0.86 (3H, т, Me)
бж	11.01 (1H, с, NH)	8.06	7.46	7.21	7.12	6.70, т	4.19	1.27	3.16 (2H, к, NCH ₂); 1.55 (3H, м, NCH ₂ CH ₂ CH); 0.85 (6H, д, Me x 2)
бз	11.04 (1H, с, NH)	8.07	7.48	7.22	7.13	6.80, т	4.19	1.27	3.13 (2H, к, NCH ₂); 1.62 (2H, кв, NCH ₂ CH ₂); 1.27 (6H, м, (CH ₂) ₃ Me); 0.85 (3H, т, Me)
би	11.03 (1H, с, NH)	8.06	7.48	7.22	7.13	6.79, т	4.17	1.27	3.14 (2H, к, NCH ₂); 1.61 (2H, кв, NCH ₂ CH ₂); 1.27 (8H, м, (CH ₂) ₄ Me); 0.84 (3H, т, Me)
бк	11.03 (1H, с, NH)	8.06	7.48	7.21	7.11	6.79, т	4.20	1.26	3.13 (2H, к, NCH ₂); 1.62 (2H, кв, NCH ₂ CH ₂); 1.26 (10H, м, (CH ₂) ₅ Me); 0.84 (3H, т, Me)
бл	11.04 (1H, с, NH)	8.06	7.46	7.22	7.11	6.79, т	4.18	1.23	3.13 (2H, к, NCH ₂); 1.63 (2H, кв, NCH ₂ CH ₂); 1.23 (12H, м, (CH ₂) ₆ Me); 0.84 (3H, т, Me)
бм	11.03 (1H, с, NH)	8.05	7.47	7.21	7.12	6.79, т	4.19	1.22	3.14 (2H, к, NCH ₂); 1.63 (2H, кв, NCH ₂ CH ₂); 1.22 (14H, м, (CH ₂) ₇ Me); 0.84 (3H, т, Me)
бн	11.03 (1H, с, NH)	8.06	7.48	7.21	7.11	6.79, т	4.18	1.21	3.12 (2H, к, NCH ₂); 1.59 (2H, кв, NCH ₂ CH ₂); 1.21 (16H, м, (CH ₂) ₈ Me); 0.84 (3H, т, Me)
бо	11.07 (1H, с, NH)	8.12	7.50	7.24	7.15	6.52, д	4.20	1.28	3.91 (1H, м, CH); 1.69 (8H, м, (CH ₂) ₄)
бп	11.05 (1H, с, NH)	8.21	7.68	7.55 – 7.10 (7H, м)		7.02, т	3.93	1.07	4.44 (2H, д, CH ₂); Ph см. Н-8,6 хинолона
бр	11.10 (1H, с, NH)	8.03	7.50	7.40 – 7.10 (7H, м)		7.00, т	4.14	1.18	3.40 (2H, к, NCH ₂); 2.94 (2H, т, NCH ₂ CH ₂); Ph см. Н-8,6 хинолона
бс	11.14 (1H, с, NH)	8.30	7.51	7.40 – 7.12 (7H, м)		6.90, д	3.98	1.05	4.81 (1H, м, CH); 1.55 (3H, д, Me); Ph см. Н-8,6 хинолона
бт	11.21 (1H, с, NH)	8.16	7.57	7.45 – 7.12 (6H, м)		7.03, т	3.87	0.95	4.55 (2H, д, CH ₂); Ph см. Н-8,6 хинолона
бу	11.06 (1H, с, NH)	8.09	7.49	7.38 – 6.82 (5H, м)		6.80, т	4.04	1.11	5.97 (2H, с, OCH ₂ O); 4.36 (2H, д, NCH ₂); Ph см. Н-8,6 хинолона

Таблица 2 (Продолжение)

Соединение	1-NR	H аром. хинолона				4-NH (1H)	COOC ₂ H ₅		Alk
		H-5 (1H, д)	H-7 (1H, т)	H-8 (1H, д)	H-6 (1H, т)		CH ₂ (2H, κ)	CH ₃ (3H, τ)	
6ф	11.15 (1H, с, NH)	8.07	7.44	7.25	7.13	7.04, τ	4.13	1.19	7.58 (1H, д, H-3'); 6.42 (1H, т, H-4'); 6.26 (1H, д, H-5'); 4.40 (2H, д, NCH ₂)
6х	11.08 (1H, с, NH)	8.03	7.49	7.24	7.13	6.88, τ	4.18	1.27	4.02 (1H, кв, OCH); 3.71 (2H, т, OCH ₂); 1.80 (4H, м, CH ₂ CH ₂);
6ц	3.49 (3H, с, Me)	8.15	7.62	7.41	7.13	6.78, τ	4.18	1.26	3.16 (2H, κ, NCH ₂); 1.60 (2H, кв, NCH ₂ CH ₂); 1.26 (2H, м, CH ₂ Me); 0.87 (3H, т, Me)
6ч	3.48 (3H, с, Me)	8.21	7.66	7.50 – 7.20 (7H, м)		7.08, τ	3.96	0.98	4.48 (2H, д, CH ₂); Ph см. H-8,6 хинолона
6ш	4.07 (2H, т, NCH ₂); 1.55 (2H, м, NCH ₂ CH ₂); 0.96 (3H, т, Me)	8.22	7.64	7.40 – 7.12 (7H, м)		7.04, τ	3.93	1.11	4.47 (2H, д, CH ₂); Ph см. H-8,6 хинолона
7а	11.71 (1H, с, NH)	7.80	7.45	7.30	7.11	—	4.31	1.39	3.80 (4H, м, CH ₂ OCH ₂); 3.14 (4H, м, CH ₂ NCH ₂);
7б	11.82 (1H, с, NH)	7.79	7.52	7.29	7.20	—	4.27	1.31	4.96 (8H, м, (CH ₂) ₄)
7в	11.66 (1H, с, NH)	7.72	7.51	7.28	7.19	—	4.24	1.29	3.05 (4H, м, CH ₂ NCH ₂); 1.64 (6H, м, (CH ₂) ₃)

Таблица 3

**Противовоспалительная активность этиловых эфиров
1R-2-оксо-4-алкиламинохинолин-3-карбоновых кислот (6 и 7)**

Соединение	Противовоспалительная активность, %	Коэффициент Стьюдента	P
ортофен	60	5.8	< 0.002
6а	59	4.9	< 0.01
6б	2	0.15	> 0.05
6г	9	2.7	< 0.05
6д	- 75	2.8	< 0,05
6е	- 20	1.1	> 0.1
6ж	- 36	2.2	< 0.05
6з	- 10	0.9	> 0.05
6и	9	2.7	< 0.05
6к	- 33	2.2	< 0.05
6л	- 36	2.2	< 0.05
6м	13	0.9	> 0.05
6н	16	1.4	> 0.05
6о	- 38	2.3	< 0.05
6п	12	0.9	< 0.05
6р	4	2.2	< 0.05
6с	- 36	2.2	< 0.05
6т	- 36	2.2	< 0.05
6у	- 36	2.2	< 0.05
6ф	- 38	2.3	< 0.05
6ц	13	0.9	> 0.05
6ч	- 36	2.2	< 0.05
6ш	- 38	2.3	< 0.05
7а	- 36	2.2	< 0.05
7в	- 38	2.3	< 0.05

плетности) только сигналы протонов первых двух метиленовых групп (NCH_2CH_2). Остальные звенья этих углеводородных цепей образуют один общий мультиплет, который маскируется триплетом этоксигруппы. Исключение составляют только концевые метильные группы: сигналы их протонов в виде триплетов смещены в наиболее сильное поле спектра и находятся в среднем при 0.85 м.д.

Исследование противовоспалительное активности синтезированных соединений проведено по известной методике [12] на белых беспородных крысах обоого пола массой (160.0 ± 20.0) г. Воспаление вызывали путем субплантарного введения в одну из лапок 0.1 мл 0.1 % раствора гистамина. Изучаемые вещества и препарат сравнения (ортофен) вводили внутривенно в дозе 8 мг/кг за 1 ч до инъекции гистамина. На максимуме развития отека (через 40 мин после введения гистамина) онкометрически определяли объем обеих лапок.

Процент угнетения отека рассчитывали по формуле:

$$\% \text{ ингибирования} = (V_k - V_o / V_k) \cdot 100,$$

где:

V_k — разница объема обеих лап в контроле;

V_o — разница объема обеих лап подопытных животных.

Полученные результаты экспериментов обработаны методом вариационной статистики с учетом критерия Стьюдента [13] и представлены в Табл. 3. При этом установлено, что из всех изученных соединений выраженный антиэкссудативный эффект присущ только 4-N-оксиалкильным производным, в частности, этиловый эфир 4-N-оксиэтил-1Н-2-оксохинолин-3-карбоновой кислоты (**6a**) по уровню противовоспалительной активности не уступает ортофену. В тоже время, остальные вещества с 4-N-алкильными, арилалкильными и гетерилалкильными заместителями практически не проявляют никаких свойств при гистаминовом остром воспалении, а в некоторых случаях даже усиливают действие флоггенного агента.

Экспериментальная часть

Спектры ПМР синтезированных веществ записаны на приборе Varian Mercury-VX-200 в растворе ДМСО- D_6 или CDCl_3 , рабочая частота 199.97 МГц, внутренний стандарт — ТМС. Исходные 1R-2-оксо-3-карбэтокси-4-гидроксихинолины (**1** и **4**) получены по методике [14].

Этиловый эфир 2,4-дихлорхинолин-3-карбоновой кислоты (2)

Раствор 2.33 г (0.01 моль) эфира **1** в 15 мл POCl_3 кипятят в течение 3 ч. Избыток POCl_3 отгоняют при пониженном давлении, к остатку прибавляют 20 мл ледяной воды и затем нейтрализуют раствором Na_2CO_3 . Осадок эфира **2** отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 2.62 г (97 %). Тпл 85-86 °С (этанол). Спектр ПМР (CDCl_3): 8.23 (1H, д.д., J = 7.0 и 1.5 Гц, 5-H), 8.05 (1H, д.д., J = 7.2 и 1.8 Гц, 8-H), 7.84 (1H, т.д., J = 6.5 и 1.8 Гц, 7-H), 7.68 (1H, т.д., J = 7.0 и 1.5 Гц, 6-H), 4.55 (2H, к, J = 7.0 Гц, COOCH_2), 1.46 м.д. (3H, т, J = 7.0 Гц, CH_3). Найдено, %: С 53.30; Н 3.42; Cl 26.05; N 5.21. $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{NO}_2$. Вычислено, %: С 53.36; Н 3.36; Cl 26.25; N 5.19.

Этиловый эфир 2-оксо-4-хлорхинолин-3-карбоновой кислоты (3)

К раствору 2.7 г (0.01 моль) эфира **2** в 15 мл ледяной уксусной кислоты прибавляют 0.82 г (0.01 моль) безводного ацетата натрия и кипятят 10 ч. Охлаждают, добавляют 100 мл воды. Осадок эфира **3** отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход 2.41 г (96 %). Тпл 194-196 °С (этанол). Спектр ПМР (DMCO-D_6): 12.44 (1H, с, NH), 7.88 (1H, д, J = 8.0 Гц, 5-H), 7.68 (1H, т.д., J = 7.8 и 1.2 Гц, 7-H), 7.35 (2H, м, 6,8-H), 4.34 (2H, к, CH_2CH_3), 1.31 м.д. (3H, т, CH_2CH_3). Найдено, %: С 57.30; Н 4.08; Cl 14.11; N 5.53. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClNO}_3$. Вычислено, %: С 57.27; Н 4.01; Cl 14.09; N 5.57.

Этиловый эфир 1-метил-2-оксо-4-хлорхинолин-3-карбоновой кислоты (5, R = CH_3)

Смесь 2.51 г (0.01 моль) этилового эфира 2-оксо-4-хлорхинолин-3-карбоновой кислоты (**2**), 1.5 г безводного поташа и 0.7 мл (0.011 моль) метилиодида в 15 мл ДМСО перемешивают при 60 °С в течение 15 ч. Охлаждают, прибавляют 100 мл воды. Выделившийся осадок эфира **5** отфильтровывают, промывают водой, высушивают. Выход 93%. Тпл 87-88 °С (этанол). Спектр ПМР (DMCO-D_6): 8.07 (1H, д, 5-H), 7.79 (2H, м, 7.8-H), 7.47 (1H, т, 6-H), 4.40 (2H, к, OCH_2), 3.63 (3H, с, CH_3), 1.36 м.д. (3H, т, OCH_2CH_3). Найдено, %: С 58.65; Н 4.66; N 5.35. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClNO}_3$. Вычислено, %: С 58.77; Н 4.55; N 5.27.

Смешанная проба с образцом, полученным обработкой эфира **4** ($\text{R} = \text{Me}$) хлорокисью фосфора по методике первого опыта, не дает депрессии температуры плавления. Спектры ПМР этих соединений идентичны.

Этиловый эфир 1-пропил-2-оксо-4-хлорхинолин-3-карбоновой кислоты (5, R = C₃H₇)

Получен из 1-пропил-2-оксо-3-карбэтокси-4-гидроксихинолина (**4**, R = C₃H₇) по методике первого опыта. Выход 90%. Тпл 75-77°C (этанол). Спектр ПМР (ДМСО-D₆): 8.01 (1H, д, 5-H), 7.75 (2H, м, 7,8-H), 7.42 (1H, т, 6-H), 4.38 (2H, к, ОСН₂), 4.20 (2H, т, NCH₂); 1.63 (2H, м, NCH₂СН₂); 1.31 (3H, т, ОСН₂СН₃); 0.94 м.д. (3H, т, NCH₂СН₂СН₃). Найдено, %: С 61.20; Н 5.68; N 4.54. С₁₅H₁₆ClNO₃. Вычислено, %: С 61.33; Н 5.49; N 4.77.

Этиловые эфиры 1-R-2-оксо-4-алкиламинохинолин-3-карбоновых кислот (6, 7)

К раствору 0.01 моль 1R-2-оксо-3-карбэтокси-4-хлорхинолина (**3** или **5**) в 20 мл этанола прибавляют 0.011 моль соответствующего алкиламина, 0.01 моль триэтиламина и кипятят 2-3 ч. В случае дешевых и доступных алкиламинов возможно использование двукратного (0.02 моль) избытка амина. При получении этилового эфира 1H-2-оксо-4-(пиперазин-1-ил)-хинолин-3-карбоновой кислоты (**7б**) применяют пятикратный избыток (0.05 моль) пиперазина. Затем реакционную смесь охлаждают и разбавляют холодной водой. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Кристаллизуют из пропанола-2 или из его смеси с гексаном.

Выводы

Реакцией 1-R-2-оксо-3-карбэтокси-4-хлорхинолинов с первичными и вторичными алкиламинами получены этиловые эфиры 1-R-2-оксо-4-алкиламинохинолин-3-карбоновых кислот.

Изучено влияние синтезированных соединений на воспаление, вызванное введением гистамина. Отмечен выраженный антиэкссудативный эффект 4-N-оксиалкильных производных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сигидин Я.А., Шварц Г.Я., Арзамасцев А.П., Либман С.С. Лекарственная терапия воспалительного процесса: экспериментальная и клиническая фармакология противовоспалительных препаратов. — М.: Медицина, 1988. — 240 с.
2. Руководство по медицине: Диагностика и терапия: в 2-х т. / Под ред. Р.Беркоу, Э. Флетчера; Пер. с англ. — М.: Мир, 1997. — Т. 1. — С. 887-907.
3. Ghigo D., Aldieri E., Todode R., Costamagna C., Garbarino G., Pescarmona G., Bosia A. Chloroquine stimulates nitric oxide synthesis in murine, porcine and human endothelial cells // J. Clin. Invest. — 1998. — Vol. 102, No. 3. — P. 595-605.
4. Jajic Z., Vuksic D., Jajic I. The effect of an antimalarial agent (chloroquine) on acute phase reactants in patients

with rheumatoid arthritis // Reumatizam. — 1994. — Vol. 41, No. 2. — P. 5-7.

5. Ornstein M.H., Sperber K. The antiinflammatory and antiviral effects of hydroxychloroquine in two patients with acquired immunodeficiency syndrome and active inflammatory arthritis // Arthritis Rheum. — 1996. — Vol. 39, No. 1. — P. 157-161.
6. Bethegnies G., Dupuis M.H., Marcincal-Lefebvre A., Trupin N., Brunet C. 7-Chloro(phenylthio)-4-phenylaminoquinolines. Study of its anti-inflammatory and analgesic activity // Pharmacology. — 1986. — Vol. 41, No. 6. — P. 471-477.
7. Pellerano C., Savini L., Massarelli P., Bruni G., Fiaschi A.I. New quinoline derivatives: synthesis and evaluation for antiinflammatory and analgesis properties. Note I. // Pharmacology. — 1990. — Vol. 45, No. 3. — P. 269-284.
8. Savini L., Massarelli P., Pellerano C., Bruni G. New quinoline derivatives: synthesis and evaluation for antiinflammatory and analgesis properties. Note II. // Pharmacology. — 1993. — Vol. 48, No. 6. — P. 805-825.
9. Savini L., Chiasserini L., Pellerano C., Filippelli W., Falcone G. Synthesis and pharmacological activity of 1,2,4-triazolo[4,3-a]quinolines // Pharmacology. — 2001. — Vol. 56, No. 12. — P. 939-945.
10. Shinkai H., Ito T., Iida T., Kitao Y., Yamada H., Uchida I. 4-Aminoquinolines: novel nociceptin antagonists with analgesic activity // J. Med. Chem. — 2000. — Vol. 43, No. 24. — P. 4667-4677.
11. Гюнтер Х. Введение в курс спектроскопии ЯМР. — М.: Мир, 1984. — 478 с.
12. Тринус Ф.П., Клебанов Б.М., Мохорт Н.А. Методы скрининга и фармакологического изучения противовоспалительных, анальгезирующих и жаропонижающих средств: Методические указания. — К., 1974. — 27 с.
13. Минцер О.П., Угаров Б.Н., Власов В.В. Методы обработки медицинской информации. — К.: Вища школа, 1982. — 158 с.
14. Украинец И.В., Горохова О.В., Таран С.Г., Безуглый П.А., Туров А.В., Марусенко Н.А., Евтифеева О.А. 4-Оксихинолоны-2. 22. Синтез и биологические свойства 1-алкил(арил)-2-оксо-3-карбэтокси-4-гидроксихинолинов и их производных // Химия гетероциклических соединений. — 1994. — № 7. — С. 958-966.

Резюме

Безуглый П.О., Українець І.В., Скаіф Нікола, Горохова О.В., Сидоренко Л.В.

Етилові ефіри 1R-2-оксо-4-алкіламінохінолін-3-карбонових кислот. Синтез, фізико-хімічні властивості та протизапальна активність

Запропоновано препаративний метод одержання та здійснено синтез етилових ефірів 1R-2-оксо-4-алкіламінохінолін-3-карбонових кислот. Обговорюються спектри ПМР синтезованих сполук. Наведені результати дослідження протизапальної активності.

Summary

Bezugly P.A., Ukrainetz I.V., Skaif Nicola, Gorokhova O.V., Sidorenko L.V.

Ethyl ethers of 1R-2-oxo-4-alkylaminoquinoline-3-carboxylic acid. Synthesis, physical, chemical properties and inflammatory activity

A preparative method for ethyl 1R-2-oxo-4-alkylaminoquinoline-3-carboxylate obtaining has been suggested and the synthesis of one has been performed. The PMR spectra of the compounds synthesized are being discussed. The results of the anti-inflammatory activity research are given.

Безуглый Петр Авксентиевич (р. 1939). Окончил Харьковский фармацевтический институт

(1966). Зав. кафедрой фармацевтической химии НФаУ (с 1985). Д.фарм.н. (1981). Профессор (1982).

Украинец Игорь Васильевич (р. 1960). Окончил Харьковский фармацевтический институт (1982). Работает в НФаУ (с 1984). Д.х.н. (1992). Профессор (1995).

Скаиф Никола (р. 1976). Окончил Национальную фармацевтическую академию Украины (2000). Аспирант кафедры фармацевтической химии НФаУ.

Горохова Ольга Викторовна. Окончила Харьковский фармацевтический институт (1989). Работает на кафедре фармацевтической химии НФаУ (с 1981). К.х.н. (1993). Доцент (1996).

Сигоренко Людмила Васильевна. Окончила Харьковский фармацевтический институт (1994). Работает на кафедре фармацевтической химии НФаУ (с 1997). К.фарм. н. (1998). Доцент (2002).

УДК 615.015:547.298.1

Георгянц В.А.

Національний фармацевтичний університет

Протисудомна активність та кількісні співвідношення «структура - активність» N,N'-добензил-N''-ариламідів 2-феніл-1,1,3-пропантрикарбонової кислоти

Проведено ресинтез, вивчено протисудомну активність та обчислено параметри молекул N,N'-добензил-N''-ариламідів 2-феніл-1,1,3-пропантрикарбонової кислоти: молекулярну масу, коефіцієнт розподілу, молекулярну рефракцію, молярний об'єм, парахор, індекс рефракції, поверхневий натяг, густину та здатність до поляризації. Протисудомну активність розраховано в балах відносно контролю та препарату порівняння – фенобарбіталу. Показниками активності були: тривалість латентного періоду, важкість судом, сумарна активність. Одержані результати піддані кореляційному аналізу. Статистична обробка одержаних результатів показала, що важкість судом не корелює з жодним із обчислених параметрів, сумарна активність значною мірою залежить від ліпофільності, а тривалість латентного періоду, крім ліпофільності, корелює з показниками: молекулярна рефракція та здатність до поляризації.

Проблема надійного купірування судом залишається актуальною для неврологічної практики. Кількість пацієнтів, які страждають на епілепсію, становить близько 1 % населення світу [14]. За даними вчених, у США із 100000 випадків епілептичного статусу 20 % закінчується летально [6].

В нинішній час лікарями обговорюється вже третє покоління протисудомних засобів, до якого належать такі препарати, як ламотрижин, габапентин, топірамат, тіагабін, зонізіамід, фелбамат, леветірацетам, окскарбазепін [7,21]. Ламотрижин та окскарбазепін зареєстровано як препарати монотерапії, а вігабатрин – як засіб для лікування дитячої епілепсії [9]. Проте близько 20-30 % хворих залишаються резистентними до медикamentозної терапії [13]. Зазначається [14], що препарати нового покоління є значно дорожчими, ніж попередники, що може обмежити їх використання. До того ж, ряд із цих засобів, зокрема фелбамат та вігабатрин, є досить токсичними, тому їх слід призначати тільки при резистентності до інших антиконвульсантів [15]. А з урахуванням того, що вивчення ефективності нових лікарських засобів для лікування епілепсії є досить тривалим та до-

рогим процесом, говорити про дію нових ліків можна буде через кілька років [17], тому дослідження цих засобів продовжується вже при клінічному застосуванні в різних країнах [12,16,20,22]. Вчені виділяють три основні механізми дії протисудомних засобів: блокада вольтаж-залежних натрієвих каналів, прямий або непрямий вплив на нейротрансмісію ГАМК, інгібування збуджувачої глутамергічної нейротрансмісії [18,19].

Оскільки протисудомна дія здебільшого має рецепторний механізм, стає зрозумілим, що будь-які структурні компоненти в молекулі речовини можуть покращити або погіршити зв'язування [10]. Наприклад, для 2,3-бенздіазепінів від особливостей будови залежить взаємодія із глутаматними рецепторами [11]. Для метаболітів відомого в останні роки антиконвульсанта другого покоління – вальпроєвої кислоти встановлена залежність їх активності від особливостей будови. Програмне моделювання за допомогою пакета програм CAShe показало, що протисудомні властивості добре корелюють із ліпофільністю [8], а активність метаболітів, що містять в бічному ланцюжку подвійний зв'язок або кисень, значно відрізняється.

Як видно, створення нових протисудомних засобів не втрачає своєї актуальності, тому ми в продовження досліджень похідних маленової кислоти для вивчення залежності активності від структури синтезували N,N'-добензил-N''-ариламідів 2-феніл-1,1,3-пропантрикарбонової кислоти (1-8).



1-8

Експериментальна частина

Синтез N,N'-добензил-N''-ариламідів 2-феніл-1,1,3-пропантрикарбонової кислоти (1-8) здійснено взаємодією N,N'-добензиламідів маленової кислоти з анілідами коричної кислоти [5] в умовах реакції Міхаєла [4].

Фізико-хімічні параметри синтезованих речовин було розраховано за наведеними раніше методиками [3] (Табл. 1).

Вивчення фармакологічної активності проводилося на білих щурах. Дослідні та контрольна група налічували по 6 тварин вагою 165-190 г. Досліджувані речовини та препарат порівняння фенобарбітал (Усоль-Сибірський ХФК, Росія) вводили внутрішньошлунково у вигляді суспензії, солюбілізованої твином-80, коразол – внутрішньоочередово через 30 хв після введення досліджуваних речовин. Результати фармакологічних досліджень оброблено статистично з урахуванням критерію Стюдента [1]. Фармакологічна активність синтезованих речовин на коразоловій моделі судом розраховувалася у балах віднос-

но контролю (0 балів) та препарату порівняння (10 балів) за такими параметрами протисудомної активності: тривалість латентного періоду (L), важкість судомної реакції (B) та сумарна активність (A).

Залежність протисудомної активності від параметрів молекул розраховано за допомогою програми STATISTIKA [1, 2].

Результати досліджень та їх обговорення

Як видно з Табл. 2, усі синтезовані сполуки певною мірою захищають тварин від судом, викликаних коразолом, і полегшують перебіг судомної реакції у порівнянні з контролем. Сполуки 2 та 6, що містять в молекулі анілідного залишку галогени, за активністю наближаються до препарату порівняння, а нафтиламід (8), навіть дещо його перевищує.

Кореляційний аналіз залежності параметрів активності показав, що сумарна активність добре корелює лише з показником ліпофільності, що однак, є досить очікуваним. Кращі результати спостерігаються при логарифмуванні показників. Коефіцієнт кореляції при цьому становить 0.75 при статистичній значущості 0.03 (Табл. 3), графік залежності наближається до прямої (Рис. 1).

На жаль, не виявлено жодної кореляції важкості судом із параметрами молекул синтезованих речовин. Щодо тривалості латентного періоду, знайдено кілька значущих кореляцій (Табл. 4). Із коефіцієнтом значущості близько 0.02 цей показник корелює з коефіцієнтом розподілу, молярною рефракцією та здатністю до поляризації. Найкраща кореляція – з молекулярною рефракцією дозволяє передбачити активність з майже 80 % вірогідністю (Рис. 2).

Таблиця 1

Фізико-хімічні параметри N,N'-добензил-N''-ариламідів 2-феніл-1,1,3-пропантрикарбонової кислоти

Сполука	R	Молекулярна маса	Log P	Молярна рефракція, см ³	Молярний об'єм, см ³	Парахор, см ³	Індекс рефракції	Поверхневий натяг, дин/см	Густина, г/см ³	Здатність до поляризації, *10 ²⁴ см ³
1	C ₆ H ₅	505.614	5.32	148.99	416.6	1128.2	1.633	53.7	1.213	59.06
2	C ₆ H ₄ -Cl (2)	540.059	5.52	153.88	428.6	1164.1	1.637	54.4	1.260	61.00
3	C ₆ H ₄ -CH ₃ (4)	519.641	5.78	153.81	432.9	1165.8	1.628	52.5	1.200	60.97
4	C ₆ H ₄ -OCH ₃ (4)	535.640	5.34	155.67	440.6	1184.9	1.624	52.2	1.215	61.71
5	C ₆ H ₄ -OH(4)	521.613	4.58	150.87	415.0	1143.2	1.647	57.5	1.256	59.81
6	C ₆ H ₄ -Br(4)	584.510	6.53	156.68	432.8	1178.7	1.643	54.9	1.350	62.11
7	C ₆ H ₃ -CH ₃ (2,4)	533.668	6.24	158.64	449.2	1203.5	1.624	51.5	1.188	62.89
8	-C ₁₀ H ₇	555.674	6.55	166.83	450.7	1232.0	1.662	55.8	1.232	66.13

Таблиця 2

Фармакологічна активність N,N'-добензил-N''-ариламідів 2-феніл-1,1,3-пропантрикарбонової кислоти

	Тривалість латентного періоду (L)			Важкість судом (B)			Сумарна активність (A)	
	с	бали	log L	%	бали	log B	бали	log A
1	489*	5.03	0.7021	3.7	7.5	0.8751	12.54	1.0982
2	524*	5.88	0.7693	3.4	10	1	15.88	1.2008
3	511*	5.57	0.7456	4.1	4.17	0.6199	9.73	0.9882
4	437*	3.78	0.5779	4.2	3.33	0.5229	7.12	0.8523
5	397*	2.82	0.4501	4.3	2.5	0.3979	5.32	0.7259
6	589*	7.45	0.8719	3.6	8.33	0.9208	15.78	1.1980
7	476*	4.72	0.6742	4	5	0.6989	9.72	0.9878
8	740*	11.08	1.0447	3.4	10	1	21.08	1.3239
контроль	280	0		4.6	0		0	
фенобарбітал	695	10	1	3.4	10	1	20	1.301

* - вірогідно у порівнянні з контролем (p<0.05)

Таблиця 3

Кореляції логарифму активності (log A) із фізико-хімічними властивостями сполук

Параметр	Коефіцієнт кореляції	t – критерій Стьюдента	Статистична значущість
молекулярна маса (MM)	0.523139	1.503583	0.183383
log MM	0.520381	1.492702	0.186122
log P	0.747904	2.759812	0.032862
молярна рефракція (MP)	0.542504	1.581875	0.164764
log MP	0.538277	1.564492	0.168737
молярний об'єм (MO)	0.363046	0.954394	0.376737
log MO	0.364652	0.959261	0.374470
парахор (П)	0.426149	1.153867	0.292437
log П	0.421927	1.139944	0.297763
індекс рефракції (IP)	0.455673	1.253910	0.256515
log IP	0.455317	1.252677	0.256934
поверхневий натяг (ПН)	0.051547	0.126433	0.903520
log ПН	0.064961	0.159459	0.878540
густина (Г)	0.298873	0.767151	0.472090
log Г	0.297728	0.763925	0.473872
здатність до поляризації (ЗП)	0.541970	1.579669	0.165263
log ЗП	0.537723	1.562228	0.169261

Висновки

1. Здійснено ресинтез та обчислено параметри молекул N,N'-добензил-N''-ариламідів 2-феніл-1,1,3-пропантрикарбонової кислоти.

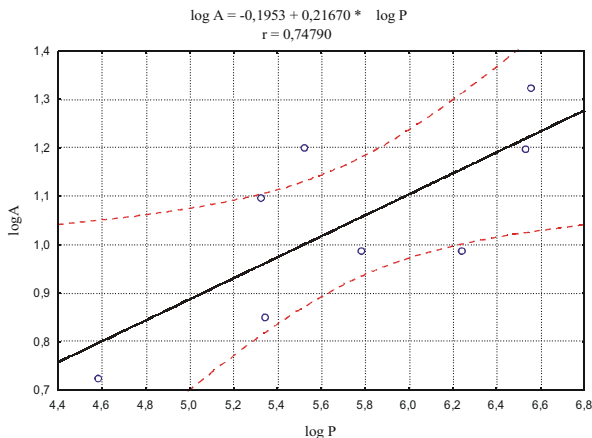
2. Протисудомну активність вивчено на коразоловій моделі судом і розраховано в балах.

3. Статистична обробка одержаних результатів показала, що важкість судом не корелює з жодним із обчислених параметрів, сумарна активність значною мірою залежить від ліпофільності, а тривалість латентного періоду, крім ліпофільності, корелює з показниками молярна рефракція та здатність до поляризації.

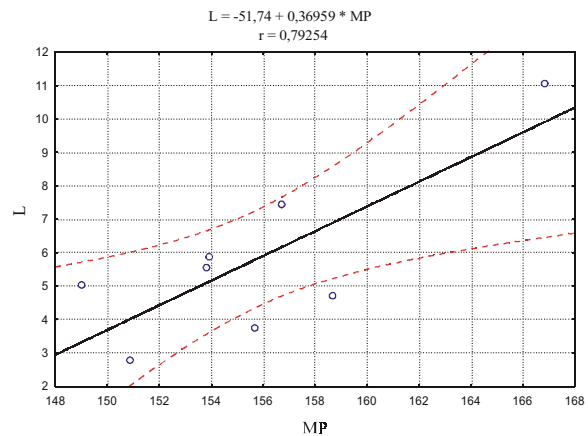
ЛІТЕРАТУРА

1. Боровиков В.П. Популярное введение в программу STATISTICA. – М.: Компьютер-Пресс, 1998. – 267 с.
2. Боровиков В.П. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов. – СПб: Питер, 2001. – 656 с.
3. Георгіянц В.А. Кількісні співвідношення структура-протисудомна активність в ряду N,N'-добензиламідів алкілмалонових кислот // Клінічна фармація. – 2002. – Т.6, № 1. – С. 61-65.
4. Нові перспективні протисудомні засоби – похідні малонової та коричної кислот / Безуглий П.О., Георгіянц В.А., Перехода Л.О. та ін. // Лекарства-человеку: Мат. науч.-практ. конф. – 2001. – Т.15, № 1-2. – С. 86-89.
5. Синтез, фізико-хімічні та фармакологічні властивості арил- та алкіламідів коричної кислоти / Безуглий П.О., Георгіянц В.А., Перехода Л.О. та ін. // Фармац. журн. – 2001. - № 6. – С. 45-48.

Рисунок 1



Залежність протисудомної активності (log A) від коефіцієнта розподілу (log P)



Залежність тривалості латентного періоду (log L) від молярної рефракції (MP)

Таблиця 4

Кореляції логарифму тривалості латентного періоду (log L) із фізико-хімічними властивостями сполук

Параметр	Коефіцієнт кореляції	t –критерій Стьюдента	Статистична значущість
молекулярна маса (ММ)	0.592847	1.803237	0.121407
log ММ	0.593438	1.806009	0.120942
log P	0.788970	3.145304	0.019933
молярна рефракція (MP)	0.792542	3.183447	0.018993
log MP	0.786503	3.119456	0.020599
молярний об'єм (МО)	0.531267	1.536032	0.175438
log МО	0.530594	1.533321	0.176089
парахор (П)	0.662353	2.165568	0.073510
log П	0.656715	2.133050	0.076885
Індекс рефракції (IP)	0.676438	2.249733	0.065465
log IP	0.675102	2.241564	0.066205
поверхневий натяг (ПН)	0.209390	0.524525	0.618719
log ПН	0.218813	0.549292	0.602633
густина (Г)	0.250102	0.632732	0.550246
log Г	0.249828	0.631992	0.550698
здатність до поляризації (ЗП)	0.792046	3.178099	0.019122
log ЗП	0.785995	3.114176	0.020738

6. Bassin S., Smith T.L., Bleck T.P. Clinical review: status epilepticus // Crit. Care. - 2002. - Vol. 6, No.2. - P. 137-142.
 7. Bazil C.W. New antiepileptic drugs // Curr. Neurol. Neurosci. Rep. - 2001. - Vol. 1, No. 4. - P. 369-375.
 8. Bello-Ramirez A.M., Carren-Garabito B.Y., Nava-Ocampo A.A. Do structural properties explain the anticonvulsant activity of valproate metabolites? A QSAR analysis // Epilepsia. - 2002. - Vol. 43, No. 5. - P. 475-481.
 9. Duncan J.S. The promise of new antiepileptic drugs // Br. J. Clin. Pharmacol. - 2002. - Vol. 53, No. 2. - P. 123-131.
 10. Gàlvez J., de Juliàñ-Ortiz J.V., Garcia-Domenech R. General topological patterns of known drugs // J. Mol. Graph. and Modell. - 2001. - Vol. 20, No. 1. - P. 84-94.
 11. Gitto R., Zappal M., De S.G., Chimirri A. Design and development of 2,3-benzodiazepine (CFM) noncompetitive

AMPA receptor antagonists // Farmaco. - 2002. - Vol. 57, No. 2. - P. 129-134.
 12. Hachad H., Ragueneau-Majlessi I., Levy R.H. New antiepileptic drugs: review on drug interactions // Ther. Drug. Monit. - 2002. - Vol. 24, No. 1. - P. 91-103.
 13. Loscher W. Animal models of drug-resistant epilepsy // Novartis Found. Symp. - 2002. - Vol. 243. - P. 149-59.
 14. Nassiri R., Stelmasiak Z. Pharmacotherapy of epilepsy // Neurol. Neurochir. Pol. - 2000. - Vol. 34, No. 8. - P. 47-58.
 15. Perucca E. Clinical pharmacology and therapeutic use of the new antiepileptic drugs // Fundam. Clin. Pharmacol. - 2001. - Vol. 15, No. 6. - P. 405-417.
 16. Perucca E. Marketed new antiepileptic drugs: are they better than old-generation agents? // Ther. Drug. Monit. - 2002. - Vol. 24, No. 1. - P. 74-80.

17. Schwabe S.K. Challenges in the clinical development of new antiepileptic drugs // Ther. Drug Monit. — 2002. — Vol. 24, № 1. — P. 81-84.
18. Selderpalm B. Anticonvulsants: aspects of their mechanisms of action // Eur. J. Pain. — 2002. — Vol. 6, Suppl. A. — P. 3-9.
19. Sills G.J., Brodie M.J. Update on the mechanisms of action of antiepileptic drugs // Epileptic Disord. — 2001. — Vol. 3, No. 4. — P. 165-172.
20. Shorvon S.D., Tallis R.C., Wallace H.K. Antiepileptic drugs: coprescription of proconvulsant drugs and oral contraceptives: a national study of antiepileptic drug prescribing practice // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 2002. — Vol. 72, No. 1. — P. 114-115.
21. Yatham L.N., Kusumakar V., Calabrese J.R. et al. Third generation anticonvulsants in bipolar disorder: a review of efficacy and summary of clinical recommendations // Clin. Psychiatry. — 2002. — Vol. 63, No. 4. — P. 275-283.
22. Vogt H. New anticonvulsants // Ther. Umsch. — 2001. — Vol. 58, No. 11. — P. 660-667.

Резюме

Георгіянець В.А.

Противосудорожные свойства и количественные соотношения «структура-активность»

N,N'-дибензил-N''-ариламидов 2-фенил-1,1,3-пропантрикарбоновой кислоты

Проведен ресинтез, изучена противосудорожная активность и рассчитаны параметры молекул N,N'-дибензил-N''-ариламидов 2-фенил-1,1,3-пропантрикарбоновой кислоты: молекулярная масса, коэффициент распределения, молекулярная рефракция, молярный объем, паракор, индекс рефракции, поверхностное натяжение, плотность и поляризуемость. Противосудорожная активность рассчитана в балах по отношению к контролю и препарату сравнения — фенобарбиталу. Показателями активности стали: продолжительность латентного периода, тяжесть судорожной реакции и суммарная активность. Полученные результаты были

подвергнуты корреляционному анализу. Статистическая обработка полученных результатов показала, что тяжесть судорог не коррелирует ни с одним из рассчитанных параметров, суммарная активность в значительной степени зависит от липофильности, а продолжительность латентного периода, кроме липофильности, коррелирует с показателями: молекулярная рефракция и поляризуемость.

Summary

Georgiyants V.A.

Anticonvulsant activity and quantitative structure-activity relationships of N,N'-dibenzyl-N''-arylamides of 2-phenyl-1,1,3-propanetricarboxylic acid

The resynthesis of N,N'-dibenzyl-N''-arylamides of 2-phenyl-1,1,3-propanetricarboxylic acid was carried out, their anticonvulsant activity was studied and parameters of their molecules, such as molecular weight, coefficient of partition, molar refractivity, molar volume, parachor, index of refraction, surface tension, density and polarizability were calculated. Anticonvulsant activity was calculated in points according to control and reference preparation - Phenobarbital. The latent period duration, severity of convulsions and the total activity were the parameters of activity. The results obtained were subjected to the correlation analysis. Statistical calculations of the results obtained shows that the severity of convulsions doesn't correlate with any of calculated parameters. Total anticonvulsant activity of compounds synthesized depends on lipophilicity to a great extent, and latent period durations, besides the lipophilicity, correlates with molar refraction and polarizability parameters.

Георгіянець Вікторія Акіпівна. К.фарм.н. (1990). Доцент кафедри фармацевтичної хімії (1995) Національного фармацевтичного університету.

Синтез

УДК 615.015.4.668.53:547.298

Мерзлікін С.І., Черних В.П.

Національний фармацевтичний університет

Термографічні дослідження діакамфу та напівпродукту його синтезу

Термографічним методом досліджено характер термічного розкладу діакамфу та напівпродукту його синтезу — амід. Визначені термоаналітичні критерії утворення побічних продуктів діакамфу.

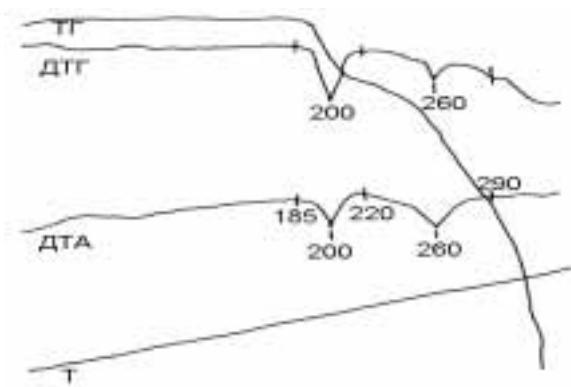
Діакамф — цис-(±)-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонова кислота (Схема IV) є діючою речовиною нового перорального антидіабетичного засобу, розробленого в Національному фармацевтичному університеті [1,2,9-11].

Напівпродуктом синтезу діакамфу є α-2'-амінофеніламід-(±)-камфорної кислоти (III), одержаний при ацилюванні о-фенілендіаміну (II) англідридом вищезазначеної кислоти (I).

Внаслідок циклодегідратації амід (III) утворюється діакамф (IV) [3].

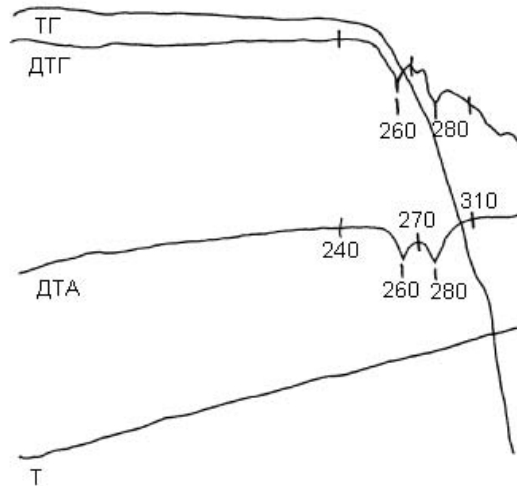
При одержанні останнього методом сплавлення вихідних сполук I та II з реакційного середовища нами виділено дві технологічні домішки: продукт циклодегідратації молекули діакамфу — лактам (V) і продукт ізомеризації цис-форми діакамфу (IV) у транс-діакамф (VI). Зазначені речовини одержані також за індивідуальними методиками [7], а їх

Рисунок 1



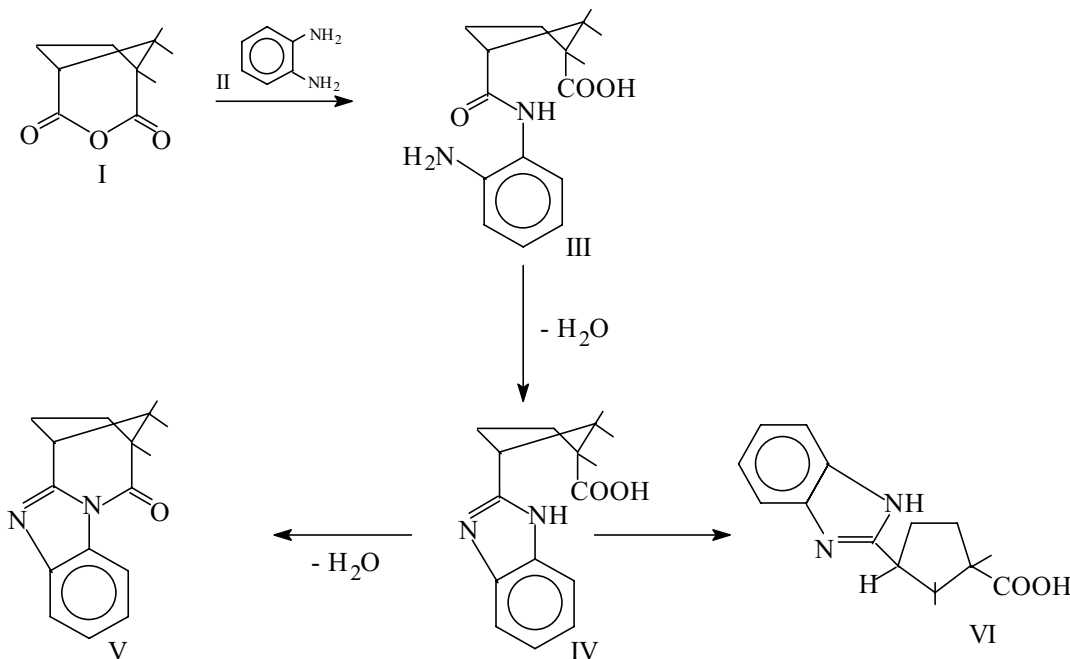
Дериватограма зразка аміду (III)

Рисунок 2



Дериватограма зразка діакамфу (IV)

Схема



Синтез діакамфу та його технологічних домішок

структура та чистота підтверджені фізико-хімічними методами [4,6].

Метою роботи є термогравіметричні дослідження діакамфу та напівпродукту його синтезу – аміду (III) для підтвердження утворення побічних речовин V і VI, а також для оптимізації технології одержання діакамфу (IV).

Результати досліджень та їх обговорення

Метами диференційно-термічного та диференційно-термогравіметричного аналізу вивчено характер деструктивних перетворень у молекулі діакамфу (IV) та аміду (III), що відбуваються під впливом високої температури.

Одержані дериватограми оцінювали за характером та інтенсивністю термічних пере-

творювань, які спостерігали на кривих ДТГ, ТГ і ДТА. На кривих ТГ і ДТГ реєстрували втрату досліджуваним зразком маси та швидкість процесу нагрівання, а на кривій ДТА — зміну температури.

Як впливає з дериваторами амідів (III) (Рис. 1) процес термічного розкладу досліджуваного зразка проходить у температурному інтервалі 185-290 °С та характеризується двома чіткими ендотермічними максимумами (крива ДТГ), що обумовлені деструктивними змінами.

Перша стадія термічного розкладу амідів (III) проходить в досить вузькому температурному інтервалі — 185-220 °С (крива ДТА) і співпадає з його температурою плавлення (210-212 °С). Максимальна швидкість процесу спостерігається при температурі 200 °С (крива ДТГ), а втрата маси зразком дорівнює 5 % (крива ТГ). При температурі 210-220 °С швидкість процесу знижується, а втрата маси становить близько 8 %. Це обумовлено втратою досліджуваним зразком молекули води, що утворюється внаслідок перегрупування зв'язків в елементарних ланках молекули амідів (III), тобто відбувається циклодегідратації останньої в діакамф (IV).

Друга стадія термічного розкладу досліджуваного зразка проходить у температурному інтервалі 220-290 °С. Дана стадія також проходить із поглинанням тепла, але з більш значним у порівнянні з попередньою стадією. Як впливає з площ піків на кривій ДТГ, швидкість розкладу на другій стадії значно нижча порівняно з першою стадією. Максимальна швидкість процесу спостерігається при температурі 260 °С, що співпадає з температурою плавлення зразка діакамфу (IV) (254-256 °С) і проходить із сумарною втратою маси до 15 %. Тобто молекула діакамфу (IV), що утворилася внаслідок циклодегідратації амідів (III), також втрачає молекулу води і перетворюється в лактам V за аналогією з реакцією циклодегідратації моноамідів камфорої кислоти у відповідні N-іміди [3,5].

На дериватограмі (Рис. 2) зразка діакамфу (IV) також спостерігаються дві стадії його термічного розкладу. Перша стадія проходить при температурі 240-270 °С, що співпадає з його температурою плавлення (254-256 °С) і відбувається за аналогією до другої стадії розкладу амідів (III). Температурний максимум дорівнює 260 °С, а втрата маси зразком становить до 8 %. Тобто молекула діакамфу (IV) внаслідок циклодегідратації перетворюється в лактам (V).

Друга стадія розкладу зразка діакамфу (IV) перебивається з першою стадією. Ці дві стадії проходять із приблизно однаковим поглинанням тепла і приблизно однаковими швидкостями розкладу. Втрата в масі досліджуваного зразка дорівнює близько 15 %, а максимальну швидкість процесу набуває при температурі 280 °С, що свідчить про ізомеризацію цис-діакамфу (IV) у транс-діакамф (VI) ($T_{пл}$ 276-278 °С). Літературною аналогією такого перетворення є ізомеризація камфорої кислоти у присутності сильних мінеральних кислот в ізо-камфору, яка відноситься до транс-ряду [8].

Нагрівання зразків до температури більше 310 °С призводить до їх активного випаровування.

Експериментальна частина

Термографічне дослідження зразків проводили в динамічному режимі на дериватограмі Q-1000 фірми МОМ (Угорщина) у повітряній атмосфері при швидкості нагрівання 5 °/хв. Чутливість дослідів становила: ТГ — 50 мГ, ДТГ — 2,5 мВ, ДТА — 250 мкВ. Еталон — порошок Al_2O_3 , прожарений при температурі 1200 °С.

Висновки

1. Термографічним методом досліджено характер термічного розкладу діакамфу та напівпродукту його синтезу — амідів.

2. Визначені термоаналітичні критерії утворення побічних продуктів діакамфу, а також циклодегідратації його напівпродукту.

ЛІТЕРАТУРА

1. Боднар П.М., Кононенко Л.О., Мерзлікін С.І. Застосування препарату діакамф у лікуванні хворих на інсулінонезалежний цукровий діабет // Ендокринологія. — 1999. — Т. 4, № 1. — С. 110-111.
2. Боднар П.М., Мерзлікін С.І., Кононенко Л.О. Клінічне випробування цукрознижуючої та антиоксидантної дії діакамфу — нового фармакологічного засобу // Клінічна фармація. — 2001. - № 3 (5). — С. 46-48.
3. Мерзликін С.И. Синтез, реакционная способность и биологическая активность функциональных производных (\pm)-камфораминных кислот: Автореф. дисс. ... к.х.н. — Х., 1991. - 23 с.
4. Мерзлікін С.І., Боднар В.С., Болотов В.В. Застосування хроматографії в тонких шарах сорбенту для ідентифікації субстанції діакамфу та її технологічних домішок // Вісник фармації. - 2002. - № 2 (29). - С.14-16.
5. Мерзлікін С.І., Черних В.П., Гладких О.І. Синтез та цукрознижуюча активність N- гетеріламідів і N- гетерілімідів (\pm) — 1,2,2- триметилциклопентан - 1,3- дикарбонової кислоти // Вісник фармації. - 2000. - № 2 (22). - С. 3-6.
6. Мерзликін С.И., Черных В.П., Яременко Ф.Г. Спектроскопия в идентификации побочных продуктов диакамфа // Физиологично активні речовини. — 2000. - № 2 (30). — С. 45-47.

7. Мерзликін С.И., Черных В.П., Яременко Ф.Г. Синтез диакамфа и установление структуры его примесей // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики. — 2001. — Вип. VII. — С. 66-71.
8. Чугаев Л.А. Избранные труды. — М.: Ан СССР, 1995. — Т. 2. — С. 17-255.
9. Poltorak V., Merzlikin S., Gladkikh A. et al. Antidiabetogenic effect of diacamph on the animals with heterogenous insulin insufficiency // Can. J. of Physiol. and Pharmacol. — 1994. - Vol. 72. - Suppl. 1. — P. 229.
10. Poltorak V., Merzlikin S., Gladkikh A. et al. Novel non-sulfanylurea hypoglycemic agent Diacamph with protective effect on experimental diabetes development // Abstr. XVth International Diabetes Federation Congress. - Kobe, Japan, 1994. - P.107.
11. Poltorak V., Merzlikin S., Gladkikh A. et al. Diacamph, a new compound for the protection of the absolute insulin insufficiency development // Horm. and Metabolic. Res. Abstr. — Athens, Greece, 1995. - Suppl. 1. — P.182.

Резюме

Мерзликін С.И., Черных В.П.

Термографические исследования диакамфа и полупродукта его синтеза

Термографическим методом исследован характер термического разложения диакамфа и полупродукта

его синтеза — амида. Определены термоаналитические критерии образования побочных продуктов диакамфа.

Summary

Merzlikin S.I., Chernykh V.P.

Thermographic investigation of diacamph and its synthesis semiproduct

The character of thermic destruction of diacamph and semiproduct of its synthesis — amide, has been investigated by thermographic method. The thermoanalytical criteria of diacamph by-products formation have been determined.

Мерзлікін Сергій Іванович (н. 1958). Закінчив Харківський фармацевтичний інститут (1986). Доцент кафедри токсикологічної хімії НФаУ (2002). К.х.н. (1991).

Черних Валентин Петрович (н. 1941). Д.фарм.н. (1977). Д.х.н. (1990). Чл.-кор. НАН України (1997). Професор (1979). Ректор Національного фармацевтичного університету (1980).

Готові лікарські засоби

УДК 615.076

Жемерова Е.Г., Ляпунов Н.А., Дунай Е.В., Ляпунова О.А., Фадейкина А.Г.
Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств»
Национальная фармацевтическая академия Украины

Изучение эффективности консервирующего действия в креме «Акридерм ГК»

Приведены результаты изучения эффективности антимикробных консервантов в креме «Акридерм ГК». Проведенные экспериментальные исследования показали, что наличие в препарате гентамицина сульфата и клотримазола, а также пропиленгликоля и трилона Б обеспечивает эффективность антимикробного консервирующего действия, соответствующую требованиям ГФУ (критерий А).

Микробиологическая чистота мягких лекарственных средств является одним из показателей качества этих препаратов. В соответствии с национальной частью раздела 5.1.4 Государственной Фармакопеи Украины (ГФУ) [1] в лекарственных средствах для местного применения допускается не более 100 жизнеспособных аэробных микроорганизмов (бактерий и грибов суммарно), не допускается наличие энтеробактерий и некоторых других грамотрицательных бактерий, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*. Микробное загрязнение выше допустимого уровня может приводить к риску инфицирования пациента или порче лекарственного средства. С целью предотвращения возрастания микробной загрязненности в процессе

хранения или использования мягкие лекарственные средства должны обладать эффективным консервирующим действием. Это достигается либо за счет введения в состав лекарственного средства антимикробных консервантов, либо за счет антимикробной активности действующих и/или вспомогательных веществ. На стадии разработки лекарственного средства необходимо доказать, что антимикробная активность лекарственного средства обеспечивает надлежащую защиту от нежелательных эффектов, которые могут возникнуть в результате микробной загрязненности лекарственного средства или увеличения в нем числа жизнеспособных микроорганизмов в процессе хранения и использования.

При разработке мягких лекарственных средств в Государственном предприятии "Государственный научный центр лекарственных средств" особое внимание уделяется выбору и научному обоснованию состава препаратов. В связи с этим важным обязательным этапом исследований является изучение эффективности антимикробных консервантов.

Научные исследования эффективности антимикробных консервантов проводятся в лабораториях микробиологических исследований и мягких лекарственных средств ГП ГНЦЛС и направлены на создание конкурентоспособных мягких лекарственных средств, соответствующих современным требованиям, принятым в Европейском Сообществе.

В ГП ГНЦЛС проводилась разработка крема «Акридерм ГК» — аналога крема «Тридерм», производства фирмы «Шеринг-Плау», Бельгия. В состав крема «Тридерм» входит антимикробный консервант спирт бензиловый. Вместе с тем, препарат содержит в качестве действующих веществ, кроме бетаметазона дипропионата, гентамицина сульфат и клотримазол, обладающие выраженным антибактериальным (гентамицина сульфат) и антифунгальным (клотримазол) действием, что позволяло предположить нецелесообразность введения антимикробного консерванта в состав лекарственного средства. В связи с этим, на этапе разработки состава препарата-аналога было проведено изучение антимикробного консервирующего действия крема «Акридерм ГК», не содержащего дополнительных антимикробных консервантов.

Материалы и методы

Исследование эффективности консервирующего действия крема «Акридерм ГК» проводили биологическим методом, описанным в ГФУ (5.1.3).

Использовали следующие тест-штаммы микроорганизмов:

Staphylococcus aureus ATCC 6538 P,
Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027,
Candida albicans ATCC 885-653,
Aspergillus niger ВКПГf-156/7813.

Бактерии выращивали при температуре от 30 °С до 35 °С в течение 18-24 ч на питательной среде № 1 (ГФУ, 2.6.13), *S. albicans* - при температуре от 20 °С до 25 °С в течение 48 ч на среде № 2 (ГФУ, 2.6.13) без добавления антибиотика, *A. niger* - в течение 7 сут на среде № 2 без антибиотика.

В четыре тубы дозировали по 15 г крема; содержимое каждой тубы контаминировали монокультурой одного из тест-микроорганизмов, обеспечивая микробную нагрузку в пределах от 10⁵ КОЕ/г до 10⁶ КОЕ/г препарата. В каждой тубе контаминированный препарат тщательно перемешивали для обеспечения однородного распределения микроорганизмов в образце. Затем каждую тубу герметично закрывали и хранили в течение 28 сут при температуре от 20 °С до 25 °С в защищенном от света месте.

Для определения исходной микробной нагрузки готовили контрольную группу из четырех флаконов, содержащих по 15 мл стерильного 0.9 % раствора натрия хлорида. Каждый из флаконов контрольной группы контаминировали монокультурой одного из тест-микроорганизмов. В каждый флакон вносили такой же объем суспензии тест-микроорганизма, что и во флаконы с испытуемыми образцами. Из каждого флакона делали высевы на плотные питательные среды для определения исходной микробной нагрузки.

Для определения числа жизнеспособных клеток тест-микроорганизмов в 1 г препарата из каждого контаминированного образца проводили высевы на плотные питательные среды через 2, 7, 14 и 28 сут после контаминации.

Достоверность результатов исследования эффективности консервирующего действия зависит от методики, которая используется для определения числа жизнеспособных клеток бактерий и грибов в контаминированных образцах. Методика должна позволять эффективно нейтрализовать антимикробное действие препарата при проведении испытания. Поскольку в состав крема «Акридерм ГК» входят действующие вещества, обладающие выраженной антибактериальной и антифунгальной активностью, не удалось добиться нейтрализации антимикробного действия при использовании метода прямого посева путем разведения препарата в фосфатном буферном растворе pH 7.0, содержащем 4 % неспецифического инактиватора полисорбата-80. Использование высоких (более чем 1:100) разведений при определении числа жизнеспособных клеток тест-микроорганизмов методом прямого посева нецелесообразно, так как ведет к существенному увеличению погрешности определения. В связи с этим, для определения числа жизнеспособных клеток бактерий и грибов в контамини-

рованных образцах был выбран метод мембранной фильтрации с предфильтром.

При определении числа жизнеспособных клеток *S. aureus* и *P. aeruginosa* использовали плотную питательную среду № 1, при определении числа жизнеспособных клеток *C. albicans* и *A. niger* – плотную питательную среду № 2 (ГФУ, 2.6.13).

Для определения числа жизнеспособных клеток каждого из тест-микроорганизмов использовали по 2 чашки Петри.

Испытание проводили на мембранных фильтрах производства фирмы «Миллипор» типа НАЕР 047 АW (с гидрофобным ободком 6 мм). В качестве предфильтров были использованы подложки, входящие в комплект указанных мембранных фильтров. Предварительно в экспериментальных исследованиях было установлено, что материал, из которого изготовлены подложки, при использовании его в качестве предфильтра не влияет на результаты определения числа жизнеспособных клеток бактерий и грибов в исследуемых лекарственных средствах [2].

Проверку пригодности методики проводили однократно перед началом испытания эффективности антимикробного консервирующего действия в соответствии с разработанными схемами проверки [3], при использовании тест-микроорганизмов, рекомендованных ГФУ для определения антимикробного консервирующего действия. Проведенные исследования показали, что разработанная методика соответствует критерию пригодности, приведенному в ГФУ (2.6.12) и позволяет полностью нейтрализовать антимикробное действие препаратов в условиях испытания.

Результаты исследований и их обсуждение

Критерием оценки эффективности консерванта в лекарственной форме служит снижение числа жизнеспособных клеток тест-микроорганизмов в препарате за определенный период времени после его контаминации. В соответствии с требованиями ГФУ для препаратов местного применения существует два критерия оценки эффективности антимикробных консервантов – критерий А и критерий В. В соответствии с критерием А в препаратах для местного применения через 2 сут логарифм снижения числа жизнеспособных клеток бактерий должен составлять не менее 2, через 7 сут – не менее 3, через 28 сут число жизнеспособных клеток бактерий не должно увеличиваться. Логарифм снижения числа жизнеспособных клеток грибов через 14 сут должен составлять не менее 2 и в дальнейшем число жизнеспособных клеток грибов не должно увеличиваться. Критерий А соответствует рекомендуемой эффективности. В тех случаях, когда критерий А не может быть достигнут, например, по причине возможных неблагоприятных воздействий на пациента или химическую стабильность лекарственной формы при увеличении концентрации консерванта, может быть использован критерий В. В соответствии с критерием В логарифм снижения числа жизнеспособных клеток бактерий через 14 сут должен составлять не менее 3, в дальнейшем число жизнеспособных клеток бактерий не должно увеличиваться; логарифм снижения числа жизнеспособных клеток грибов через 14 сут должен составлять не менее 1, в дальнейшем число жизнеспособных клеток грибов не должно увеличиваться.

Таблица

Эффективность антимикробного консервирующего действия в креме «Акридерм ГК»

Экспозиция	Требования ГФУ (критерий А)		Число микроорганизмов, КОЕ/мл (log снижения)			
	Число бактерий КОЕ/мл (log снижения)	Число грибов КОЕ/мл (log снижения)	<i>S. aureus</i> ATCC 6538 P	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027	<i>C. albicans</i> ATCC 885-653	<i>A. niger</i> ВКПГf-156/7813
Исходная нагрузка	1×10 ⁶	1×10 ⁵	1.17×10 ⁶	1.19×10 ⁶	7.73×10 ⁵	3.43×10 ⁵
2 сут	1×10 ⁴ (2)	-	1.00×10 ¹ (5.07)	НО	НО	5.43×10 ⁴ (0.80)
7 сут	1×10 ³ (3)	-	НО	НО	НО	1.25×10 ⁴ (1.44)
14 сут	-	1×10 ³ (2)	НО	НО	НО	1.92×10 ³ (2.25)
28 сут	НУ	НУ	НО	НО	НО	1.20×10 ² (3.46)

НО – жизнеспособные клетки микроорганизмов не обнаружены

НУ – число жизнеспособных клеток не превышает уровня, определенного на 7 сут (для бактерий) или на 14 сут (для грибов)

Результаты изучения эффективности консервирующего действия крема «Акридерм ГК» приведены в таблице.

Из данных, представленных в таблице, видно, что в креме «Акридерм ГК», логарифм снижения числа жизнеспособных клеток *S. aureus* через 2 сут составил 5.07, при последующих высевах жизнеспособные клетки этого тест – микроорганизма не обнаруживались. Жизнеспособные клетки *P. aeguginosa* и *C. albicans* не обнаруживались через 2 сут и при последующих высевах. Логарифм снижения числа жизнеспособных клеток *A. niger* через двое суток составил 0.8, через 7 сут – 1.44, через 14 суток – 2.25, через 28 суток – 3.46. Полученные данные свидетельствуют о том, что по эффективности консервирующего действия препарат «Акридерм ГК» соответствует требованиям ГФУ (критерий А).

Из данных, представленных в таблице, видно, что консервирующая система препарата наиболее эффективна в отношении *P. aeguginosa* и *C. albicans*, высокая эффективность наблюдается также в отношении *S. aureus*. Наименее выраженная активность наблюдается в отношении *A. niger*, однако эффективность антифунгального действия в отношении этого тест-микроорганизма соответствует требованиям критерия А, приведенным в ГФУ.

Таким образом, проведенные экспериментальные исследования показали, что наличие в препарате гентамицина сульфата и клотримазола, а также пропиленгликоля и трилона Б, обеспечивает требуемую эффективность антимикробного консервирующего действия, что позволяет не включать в состав препарата дополнительный антимикробный консервант спирт бензиловый и устранить свойственные ему побочные эффекты [4].

Выводы

1. По эффективности консервирующего действия крем «Акридерм ГК» соответствует требованиям критерия А ГФУ (5.1.3).

2. Наличие в креме «Акридерм ГК» гентамицина сульфата и клотримазола, а также пропиленгликоля и трилона Б, обеспечивает требуемую эффективность антимикробного консервирующего действия, в связи с чем введение в состав препарата дополнительно антимикробного консерванта нецелесообразно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
2. Жемерова Е.Г., Деркач Н.З., Дунай Е.В., Литкевич С.А., Мирошниченко А.П., Шермухамедова О.Г., Поддубная Т.Л. Изучение пригодности метода мембранной фильтрации с использованием предфильтра для контроля микробиологической чистоты нестерильных лекарственных средств // Фармаком. – 2002. - № 4. – С. 22-30.
3. Жемерова Е.Г., Кобзарь А.И., Хованская Н.П. К вопросу контроля микробиологической чистоты лекарственных средств в соответствии с требованиями ГФУ. Сообщение 1. Проверка пригодности методик определения общего числа жизнеспособных аэробных микроорганизмов // Фармаком. – 2002. - № 3. – С. 51-55.
4. Handbook of Pharmaceutical Excipients: Second Edition. - Ed. By Anley Wade and Paul J. Weller. – Washington/London: Amer. Pharm. Association/The Pharm. Press, 1994. – 651 p.

Резюме

Жемерова К.Г., Ляпунов М.О., Дунай О.В., Ляпунова О.О., Фадейкина А.Г.

Вивчення ефективності консервуючої дії в кремі "Акрідерм ГК"

Наведені результати вивчення ефективності антимікробних консервантів у кремі "Акрідерм ГК". Проведені експериментальні дослідження показали, що наявність в препараті гентаміцину сульфату та клотримазолу, а також пропиленгліколю та трилону Б забезпечує ефективність антимікробної консервуючої дії, що відповідає вимогам ДФУ (критерій А).

Summary

Gemerova E.G., Lyapunov N.A., Dunay E.V., Lyapunova O.A., Fadeykina A.G.

Study of preservation effectiveness in Acryderm GK cream

The results of of antimicrobial preservatives effectiveness study in Acryderm GK cream are given. The experimental investigations carried out demonstrated that the presence of gentamycin sulphate and clotrimazole, as well as that of propylene glycol and trilon B in this drug provides the effectiveness of antimicrobial preservative action, corresponding to GFU requirements (criterion A).

Жемерова Екатерина Георгиевна. Окончила Харьковский государственный университет (1985). Работает в ГП ГНЦЛС (с 1989). И.о. зав. лабораторией микробиологических исследований ГП ГНЦЛС (2002). Вед. науч. сотр. лаборатории фарманализа ГП «Науково-експертний фармакопейний центр».

Ляпунов Николай Александрович. Окончил Харьковский фармацевтический институт. Работает в ГП ГНЦЛС (с 1972). Зав. лабораторией жидких и мягких лекарственных средств ГП ГНЦЛС. Д.фарм.н. (1990). Профессор (1993). Член Редакционного совета Государственной Фармакопеи Украины (ГФУ).

Дунай Елена Вячеславовна. Окончила Харьковский государственный университет (1996). Работает в ГП ГНЦЛС (с 1996). Мл. науч. сотр. лабо-

ратории микробиологических исследований ГНЦЛС.

Ляпунова Оксана Алексеевна. Окончила Харьковский фармацевтический институт. Работает в НФаУ (с 1982). Доцент кафедры заводской технологии лекарств. К.фарм.н. (1986).

Фадейкина Алевтина Григорьевна. Окончила Харьковский государственный университет. Ст. науч. сотр. лаборатории жидких и мягких лекарственных средств ГП ГНЦЛС. К.фарм.н. (2002).

Стандартизація лікарських засобів

УДК 615.322:582.682].07

Дашутіна С.Л.

Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів»

Стандартизація препаратів на основі діючих речовин чистотілу

Стандартизовані нові лікарські форми на основі трави чистотілу - екстракт чистотілу густий і супозиторії «Чистотілін». Розроблені методики контролю якості цих препаратів, які включені до АНД.

Чистотіл є відомою лікарською рослиною, яка широко використовується для приготування ряду лікарських засобів. Препарати виготовляються із коренів та надземної частини. У теперішній час на основі екстракту густого із надземної частини чистотілу створюється новий лікарський засіб – супозиторії "Чистотілін", проводиться розробка методик контролю якості екстракту густого і супозиторіїв та їх стандартизація.

Хімічний склад трави чистотілу представлений алкалоїдами трьох основних підгруп похідних ізохіноліну: протоберберіновими (берберін, коптізин), протопіновими (протопін, алокриптопін) та бензофенантретриновими (хелідонін, хелеритрин, сангвінарин). Алкалоїди в чистотілі знаходяться як у вільному, так і у зв'язаному з кислотою хелідоновому стані. У траві в невеликих кількостях також містяться флавоноїди, кислота аскорбінова, каротин, органічні кислоти та інші біологічно активні речовини (БАР) [1,2,3].

Із літературних даних відомо [1], що основною діючою речовиною чистотілу є комплекс алкалоїдів, що представлений сполуками з різною фармакологічною активністю. Хелідонін діє подібно морфіну, визиваючи спочатку пригнічення, а потім параліч центральної нервової системи (ЦНС). У медицині застосовують солі хелідоніну (солянокислу, фосфорнокислу, сірчанокислу) як знеболювальний і спазмолітичний засіб. Гомохелідонін відомий як сильний місцевий анестетик, однак застосування в медицині не знайшов, так як є судоминою отрутою. Алкалоїди хелідонін, гомо-

хелідонін і метоксихелідонін є митозними отрутами і здатні затримувати ріст пухлин.

Сангвінарин і хелеритрин визивають короткочасне пригнічення ЦНС із подальшим збудженням, яке пов'язане з антихолінергічними властивостями, виявляють антимікробну активність. Сангвінарин посилює перистальтику кишечника і секрецію слини, при місцевому застосуванні викликає подразнення слизової оболонки з подальшою анестезією.

Протопін та алокриптопін знижують реактивність вищої нервової діяльності, виявляють виражену протиаритмічну активність, що перевищує протиаритмічну активність хінідину та новокаїнамідів. Протопін посилює тонус гладкої мускулатури матки. Берберін має жовчогінну дію.

Монографії на траву чистотілу включені до Державної Фармакопеї СРСР XI видання (ГФ XI) [4], Європейської Фармакопеї 4-го видання (EP) [5] та Фармакопеї Німеччини (DAB) [6].

В усіх вищезазначених Фармакопеях трава чистотілу стандартизована за визначенням суми алкалоїдів, у перерахунку на хелідонін. Однак деякі вітчизняні та закордонні автори [7,8] стверджують, що домінуючим алкалоїдом чистотілу є коптізин. Очевидно, це пов'язано із різною сировиною, але це припущення підлягає дослідженню.

Чистотіл великий і його лікарські форми широко використовуються у традиційній медицині, народній медицині, а також у гомеопатії.

В Австрії створений препарат "Україн", який є напівсинтетичною сполукою на основі тіофосфорних похідних алкалоїдів, виділених із чистотілу великого [9].

Первушкіним С.В. та співавторами створено лікарські форми із трави чистотілу: настойку чистотілу на 70 % спирті та супозиторії "Хелідосан", приготовані з водно-спиртового екстракту на ліпофільній та гідрофільній основах. Суму алкалоїдів у настойці та у супозиторіях авторами запропоновано розраховувати у перерахунку на хелідонін [3].

Сохіною А.А. проводилися дослідження з розробки препаратів на основі чистотілу – настойки, гідрофільного гелю, мазі, супозиторіїв та розроблені методики якісного (метод ТШХ, осадові реакції) та кількісного визначення суми алкалоїдів, у перерахунку на коптисин методом хроматоспектрофотометрії [8].

Результати досліджень будови домінуючого алкалоїду трави чистотілу опубліковані Первушкіним С.В. [7]. За результатами ¹H-ЯМР-спектрів домінуючим алкалоїдом трави чистотілу є коптисин у вигляді природної сольової форми. У зв'язку з цим були переглянуті підходи щодо стандартизації сировини й екстрактів чистотілу. Автором вивчені УФ-спектри водно-спиртових розчинів коптисину та настойки чистотілу; суму алкалоїдів у настойці чистотілу запропоновано визначати у перерахунку на коптисин методом прямої спектрофотометрії за довжини хвилі 460 нм, враховуючи питомий показник поглинання коптисину $A_{1\text{см}}^{1\%} = 97$.

У Фармакопеї Франції [10] описано гомеопатичний препарат - настойку чистотілу, якість якої контролюється за такими показниками: опис; ідентифікація (якісні реакції); вміст спирту (40-50 %); сухий залишок після висушування (не менше 1.20 %); ідентифікація (методом тонкошарової хроматографії); кількісне визначення суми алкалоїдів, у перерахунку на хелідонін (метод кислотно-основного титрування).

У Німецькій Гомеопатичній Фармакопеї [11] описані настойки із свіжих квіток чистотілу та із свіжих кореневищ та коренів чистотілу. Контроль якості настоек включає опис, ідентифікацію, визначення вмісту спирту, відносної густини, кількісне визначення суми алкалоїдів, у перерахунку на хелідонін методом екстракційної спектрофотометрії (тільки для настоек із свіжих кореневищ та коренів чистотілу).

Ідентифікацію алкалоїдів трави чистотілу в ЕР і ДАВ проводять мікроскопічним, макроскопічним методами і методом тонкошарової хроматографії (ТШХ) [5,6]. ГФ ХІ контролює лише макро- та мікроскопію сировини.

ГФ ХІ для кількісного визначення суми алкалоїдів пропонує методику потенціометричного неводного титрування і регламентує не менше 0.2 % суми алкалоїдів, у перерахунку на хелідонін. ЕР та ДАВ пропонують екстракційно-спектрофотометричне визначення суми алкалоїдів і регламентують не менше 0.6 % суми алкалоїдів, у перерахунку на хелідонін.

Метою нашої роботи є розробка методик контролю якості та стандартизація лікарських форм чистотілу: екстракту густого і супозиторіїв «Чистотілін».

Експериментальна частина

Об'єктами наших досліджень були гідрофільний екстракт чистотілу густий, виробництва НЛФ "Авіцена" та супозиторії "Чистотілін" на гідрофільній основі, розроблені спільно із сектором супозиторних ЛФ ДНЦЛЗ (зав.сектором к.ф.н. Козлова Н.Г.).

Для ідентифікації алкалоїдів екстракту чистотілу густого, проведені дослідження методом ТШХ на пластинках Silica gel (фірми «MERCK», Німеччина) із товщиною шару 0.25 мм, в системі розчинників: кислота мурашина безводна-вода-пропанол (1:9:90).

Як зовнішні стандартні речовини, відносно яких проводилася оцінка положення зон алкалоїдів, використані барвник метиловий червоний і папаверину гідрохлорид, проявник - реактив Драгендорфа [6,5].

Розраховану наважку препарату розчиняли в кислоті оцтовій розведений, додавали концентрований розчин аміаку до лужного середовища, екстрагували дихлорметаном. Органічний шар, насухо випарений під вакуумом, розчиняли у мінімальній кількості метанолу і одержаний розчин наносили на хроматографічну пластинку у вигляді смуг завширшки 1 см.

Паралельно, в аналогічних умовах, готували витяг із трави чистотілу великого, яка була сировиною для одержання екстракту. На хроматограму наносили витяг із трави чистотілу у вигляді смуг завширшки 1 см. Результати досліджень показали, що на хроматограмі розчину екстракту чистотілу і витягу із трави чистотілу видно однакові зони алкалоїдів, що свідчить про те, що технологія виробництва екстракту чистотілу густого забезпечує

наявність всіх груп алкалоїдів у кінцевому продукті.

Для контролю розташування зон алкалоїдів на хроматограмі та для детального їх опису необхідно мати мітчики із підходящим R_f . Папаверину гідрохлорид, який вибраний як один з мітчиків, відноситься до алкалоїдів, похідних ізохіноліну.

Для ідентифікації зони хелідоніну на хроматограму наносили стандартний зразок хелідоніну (фірма «Fluka»). Дослідження показали, що зона хелідоніну знаходиться між зонами метилового червоного і папаверину гідрохлориду, що суперечить опису хроматограми трави чистотілу в ЕР [12] і співпадає із даними ДАВ [6] і [12].

Проведенні дослідження екстракту чистотілу густого і трави чистотілу дозволяють зробити висновок, що редакція регламентації зон на хроматограмі, приведена в ЕР, некоректна. Зона хелідоніну однозначно знаходиться між зонами метилового червоного і папаверину гідрохлориду, що доказано автором експериментально.

На основі проведених досліджень пропонується такий опис хроматограми.

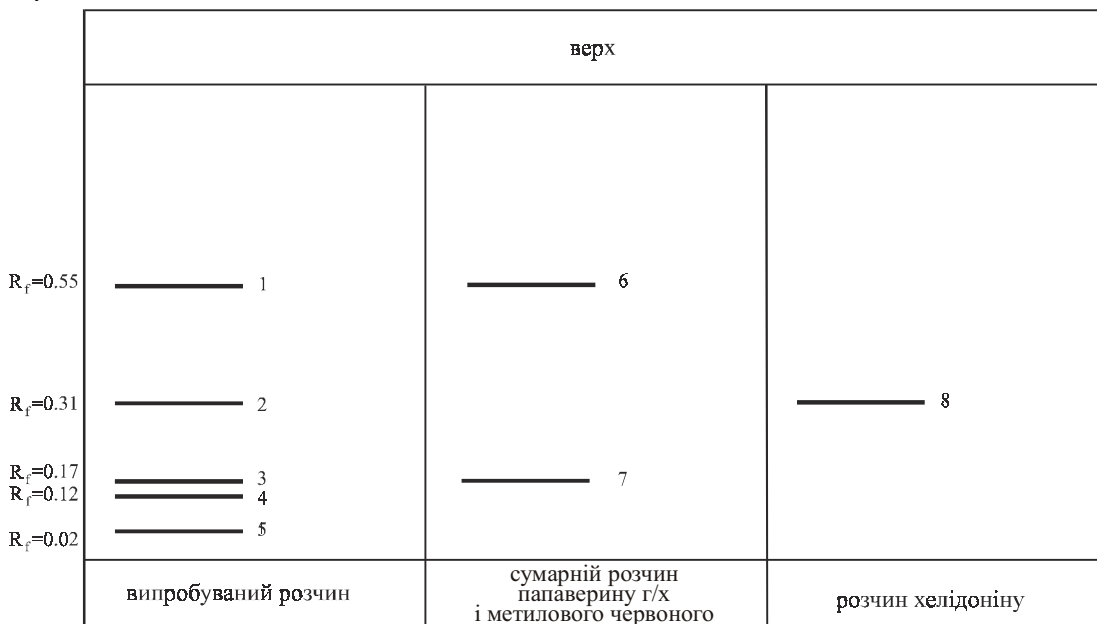
На хроматограмі сумарного розчину папаверину гідрохлориду та метилового червоного у середній третині знаходиться червона зона метилового червоного, в нижній третині - сіро-коричнева зона папаверину гідрохлориду.

На хроматограмі випробовуваного розчину близько рівня зони метилового червоного знаходиться коричнева зона, під нею - коричнева зона (хелідонін), дещо вище зони папаверину гідрохлориду - сіро-коричнева зона (сангвінарин), під нею знаходиться коричнева зона (хелеритрин), дещо вище лінії старту - коричнева зона (коптізин) (Рис. 1).

При розробці методики ідентифікації для препарату екстракт чистотілу густий положення зон хелеритрину і коптізину на хроматограмі випробовуваного розчину наведено із літературних даних [6,5].

Перевірку придатності хроматографічної системи пропонується визначати за сумарним розчином папаверину гідрохлориду і метилового червоного: при перегляді при денному світлі має бути чітко видно 2 зони, різниця величин R_f метилового червоного і папаверину гідрохлориду має бути близько 0.4.

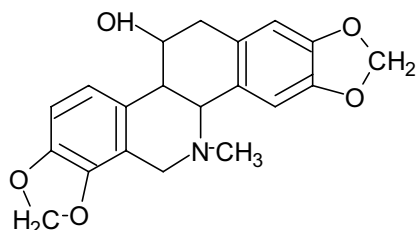
Рисунок 1



Схематичне зображення зон на хроматограмі розчину екстракту чистотілу густого

- 1 - коричнева зона;
- 2 - коричнева зона (хелідонін);
- 3 - сіро-коричнева зона (сангвінарин);
- 4 - коричнева зона (хелеритрин);
- 5 - коричнева зона (коптізин);
- 6 - червона зона (метиловий червоний);
- 7 - сіро-коричнева зона (папаверину гідрохлорид);
- 8 - коричнева зона (хелідонін);

Кількісне визначення суми алкалоїдів. Як показали результати досліджень з ідентифікації екстракту чистотілу густого, технологія виробництва екстракту забезпечує присутність алкалоїдів у кінцевому продукті. Тому, як і в монографіях провідних Фармакопей на траву чистотілу [4,5,6], пропонуємо стандартизувати екстракт чистотілу густий і супозиторії «Чистотілін» за визначенням вмісту суми алкалоїдів, у перерахунку на хелідонін.



Хелідонін ($C_{20}H_{19}NO_5$)

За основу кількісного визначення суми алкалоїдів в екстракті чистотілу густому автором взятий метод, запропонований ЕР для трави чистотілу. Метод представляє собою екстракційне виділення алкалоїдів із сировини, утворення комплексної сполуки із хромotropовою кислотою і вимірювання оптич-

ної густини одержаного розчину за довжини хвилі 570 нм (Рис. 2).

Розрахунок вмісту суми алкалоїдів в екстракті чистотілу густому пропонуємо проводити аналогічно до методики ЕР та ДАВ, у перерахунку на хелідонін, із урахуванням питомого показника поглинання хелідоніну ($A_{1cm}^{1\%} = 933$). Значення питомого показника поглинання перевірено експериментально на стандартному зразку хелідоніну фірми "Fluka".

За класифікацією екстрактів, наведеною у Державній Фармакопеї України [13], густий екстракт має містити до 25 % вологи, тому в екстракті чистотілу густому слід перерахувати суму алкалоїдів на суху речовину.

На основі проведених досліджень на різних серіях екстракту чистотілу густого, одержаного із трави чистотілу різних років збору, встановлено, що вміст суми алкалоїдів у препараті складає близько 0.8 %, тому пропонуємо регламентувати суму алкалоїдів, у перерахунку на хелідонін ($C_{20}H_{19}NO_5$) і суху речовину, не менше 0.75 %.

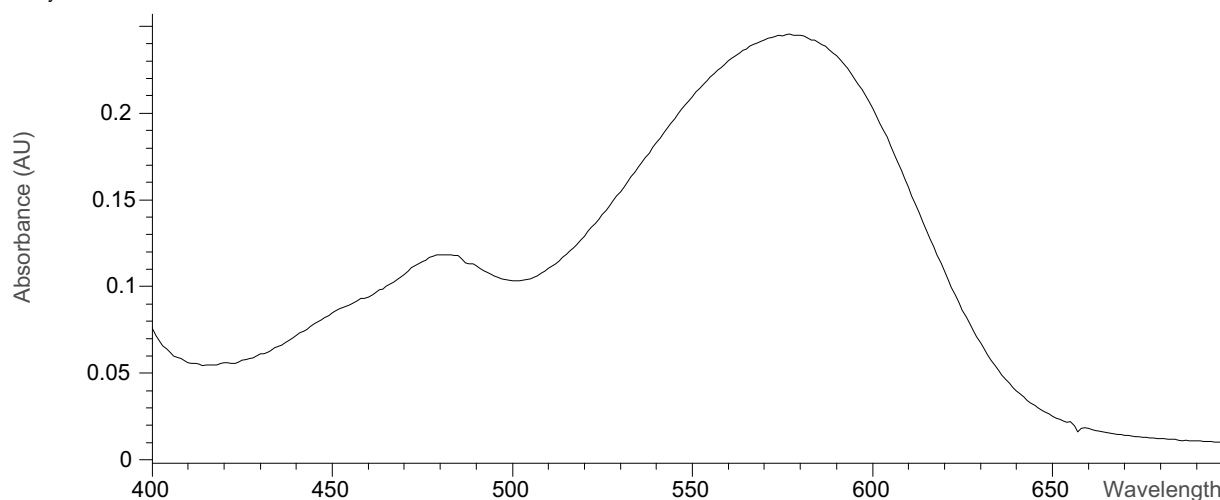
Враховуючи хімічні властивості алкалоїдів, що входять до складу екстракту чистотілу густого, відповідно до вимог ЕР на траву

Таблиця 1

Результати визначення кількісного вмісту суми алкалоїдів в екстракті чистотілу

Номер серії препарату	Сума алкалоїдів, у перерахунку на хелідонін і суху речовину (визначена екстракційною СФ)	Сума алкалоїдів, у перерахунку на хелідонін і суху речовину (визначена методом неводного потенціометричного титрування)
Серія 003	0.85%	0.36%
Серія 004	0.89%	0.30%
Серія 009	0.95%	0.26%

Рисунок 2



УФ - спектр розчину екстракту чистотілу густого в області від 400 нм до 700 нм

чистотілу і за результатами проведених досліджень, на екстракт чистотілу густий нами розроблені методики ідентифікації та кількісного визначення, які внесені до аналітичної нормативної документації (АНД) на чистотілу екстракт густий.

Для ідентифікації алкалоїдів у супозиторіях використана здатність алкалоїдів розчинятися у ефірі. Одержані ефірні розчини мають блакитну флуоресценцію в УФ - світлі за довжини хвилі 366 нм.

Оскільки кількісний вміст суми алкалоїдів в екстракті чистотілу густому стандартизовано за хелідоніном, і в лікарській формі — супозиторіях — пропонуємо також вміст суми алкалоїдів визначати у перерахунку на хелідонін. При цьому за основу взята методика визначення суми алкалоїдів у чистотілу екстракті густому. Вміст суми алкалоїдів, у перерахунку на хелідонін, в одному супозиторії складає від 0.6 мг до 0.9 мг, що становить $\pm 10\%$ від номінального значення.

Аналітичне обґрунтування методик кількісного визначення буде представлено у наступному повідомленні.

Висновки

Проведені дослідження складу екстракту чистотілу густого, який є сировиною для одержання супозиторіїв "Чистотілін", у порівнянні з травою чистотілу. Доказано, що технологія одержання екстракту забезпечує присутність усіх груп алкалоїдів в екстракті чистотілу густому. Розроблені методики ідентифікації алкалоїдів у лікарських формах чистотілу: екстракті та супозиторіях. Вивчена можливість стандартизації екстракту чистотілу густого за вмістом суми алкалоїдів, у перерахунку на хелідонін. Розроблена методика кількісного визначення алкалоїдів у препараті методом екстракційної спектрофотометрії, у перерахунку на хелідонін. Методики включені до АНД на препарати екстракт чистотілу густий та супозиторії "Чистотілін".

ЛІТЕРАТУРА

1. Ерофеева Л.Н., Бубенчикова В.Н., Баркалая Е.В. БАВ чистотела большого и их фармакологические свойства // Фармация. -1997. - № 6. - С. 39-40.
2. Муравьева Д.А. Фармакогнозия. - М.: Медицина, 1981. - С. 359-360.
3. Первушкин С.В., Сохина А.А., Куркин В.А. и др. Некоторые аналитические и технологические аспекты ис-

следования лекарственного растительного сырья *Chelidonium majus* L. // Растительные ресурсы. - 1998. - Т. 34. - Вып.1. - С. 97-103.

4. Государственная фармакопея СССР: Вып. 1. Общие методы анализа / МЗ СССР. - 11-е изд., доп. - М.: Медицина, 1987. - С. 309-311.

5. European Pharmacopoeia, 4th ed. - Strasbourg: Council of Europe, 1997 (Suppl. 2002). - P. 1270-1271.

6. Deutsches Arzneibuch 2000. - Stuttgart: Govi-Verlag GmbH Frankfurt, 1992. - "Schollkraut".

7. Первушкин С.В., Сохина А.А., Куркин В.А. и др. Количественное определение суммы алкалоидов в лекарственном средстве «Настойка чистотела» // Растительные ресурсы. - 1999. - Т. 35. - Вып. 1. - С. 123-127.

8. 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 VI съезда. - СПб, 2002. - С. 303-306.

9. Волчек И.В. Украин — препарат будущего в лечении рака? // Новости фармации. -1995. - С. 24.

10. Pharmacopée Française, 6^e Suppl. // Monographies de souches pour préparations homéopathiques. LA COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOPEE PARIS, 1989. - "Chelidonium Majus Pour Preparations Homeopathiques".

11. German Homoeopathic Pharmacopoeia (GHP) - 5th Suppl. - Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart, 1978. - "Chelidonium". - P. 299-304.

12. Greater Celandine // Pharmeuropa. — 2000. — Vol. 12, No. 1.

13. Державна Фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". - 1-е вид. — Харків: ПІРЕГ, 2001. - С. 338.

Резюме

Дашутина С.Л.

Стандартизация препаратов на основе действующих веществ чистотела

Стандартизованы новые лекарственные формы на основе травы чистотела — экстракт чистотела густой и супозитории "Чистотилин". Разработаны методики контроля качества этих препаратов, которые введены в АНД.

Summary

Dashutina S.L.

Standardization of preparations on a basis of Greater Celandine

The new drug dosage forms on the base of Greater Celandine herb - Celandine extract soft and «Chistotilin» suppositories were standardized. The quality control procedures for these preparations have been developed and into AND included. The stability of preparations during storage were studied.

Дашутина Світлана Леоніівна. Закінчила Українську фармацевтичну академію (1996). Мол. наук. співр. сектору вивчення якості лікарських засобів ДП ДНЦЛЗ (1999).

Міжнародні конференції, семінари, виставки

21-22 квітня 2003 року у м. Харків на базі
Державного підприємства "Державний науковий центр лікарських засобів"
та Національного фармацевтичного університету
була проведена міжнародна науково-практична конференція
«Сучасний стан та напрямки розвитку розробок готових лікарських засобів»

У роботі конференції брали участь провідні вчені України – співробітники Державного підприємства "Державний науковий центр лікарських засобів" (ДП ДНЦЛЗ), Національного фармацевтичного університету (НФаУ), Одеського державного політехнічного університету, Державного департаменту з контролю за якістю, безпекою та виробництвом лікарських засобів та виробів медичного призначення, керівники ВО "Фармація", завідувачі кафедр та декани фармацевтичних факультетів меуніверситетів, спеціалісти практичної фармації – співробітники ЗАТ "ФФ "Дарниця", ТОВ "ФК "Здоров'я", ВАТ "ХФЗ "Червона зірка", ЗАТ "Лекхім-Харків", ВАТ "Фармак", ЗАТ НВЦ "Борщагівський ХФЗ" та ін. – всього близько 300 учасників.

На конференцію були запрошені фахівці фармацевтичної галузі Росії - співробітники ОАО "Акрихин" (м. Москва), ОАО "Нижфарм" (м. Нижній Новгород), АО "Эй Си Эн" (м. Санкт-Петербург).

Конференцію відкрив Голова оргкомітету директор ДП ДНЦЛЗ, чл.-кор. НАН України В.П. - Георгієвський, який підкреслив актуальність проведення міжнародної конференції, відмітив значні успіхи в розробці та впровадженні нових технологій таблеток, мазей, супозиторіїв, гелів, капсул вченими ДП ДНЦЛЗ, НФаУ, фахівцями фармацевтичних підприємств України.

На конференції з доповідями виступили: д.фарм.н., професор Ляпунов М.О., д.фарм.н. Підпружников Ю.В., д.фарм.н. Штейнгарт М.В., к.фарм.н. Алмакаєва Л.Г., к.фарм.н. Андрюкова Л.Н., к.т.н., доцент Зайцев О.І., к.фарм.н. Доля В.Г. та ін.

У рамках конференції відбувся "круглий стіл", де були обговорені питання із проблем розробки та виробництва готових лікарських засобів.

Журнал "Фармаком" починає публікацію матеріалів конференції у вигляді наукових статей.

УДК 615.273:615.453.6

Георгиевский В.П., Казаринов Н.А., Новик И.И., Маслова Н.Ф.,
Суховецкая Л.Ф., Пашнева Р.А., Слипченко Г.Д., Кошель Л.А.
Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств»

Основные направления, итоги и перспективы создания железосодержащих антианемических препаратов в форме таблеток

Показано, что перспективными направлениями в создании препаратов противоанемического действия является разработка комбинированных препаратов на основе сульфата Fe(II) и биологически активных ингредиентов, повышающих биодоступность железа, а также целенаправленный поиск координационных соединений Fe(III), обладающих высокой биодоступностью и низкой токсичностью. Приведены характеристика и особенности производства разработанных в ГП ГНЦЛС антианемических препаратов: таблеток «Феррофол» на основе железа сульфата в комбинации с аскорбиновой и фолиевой кислотами, которые обладают более выраженным антианемическим действием по сравнению с зарубежным аналогом Тардифероном; таблеток «Феррамин-Вита» на основе железа аспарагината в комбинации с витаминами и пролонгированных таблеток «Ферростат» с высокой степенью биодоступности.

Железодефицитная анемия - клинко-гематологический синдром, характеризующийся нарушением синтеза гемоглобина вследствие дефицита железа и проявляющийся анемией и сидеропенией [1].

По данным ВОЗ в настоящее время дефицит

железа в той или иной степени выраженности наблюдается у 20 % населения планеты [2].

Несмотря на широкий и постоянно увеличивающийся ассортимент железосодержащих лекарственных средств (ЛС), как за рубежом так и в Украине продолжают интен-

сивные исследования по созданию новых, более эффективных и безвредных препаратов этой группы.

Данные, полученные в результате фундаментальных исследований метаболизма железа, в настоящее время позволили определить ряд основополагающих критериев оценки взаимосвязи химических превращений железа в организме и лечебно-профилактической эффективности железосодержащих ЛС. К таким критериям в первую очередь относятся достижение оптимального всасывания железа из пероральных лекарственных форм в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и быстрое включение его в процессы гемоглобина и эритропоэза. При этом скорость и степень всасывания железа, влияние ряда веществ на этот процесс, а также фармако- и токсикодинамика железосодержащих препаратов в значительной степени зависят от валентности железа и характера соединений, в виде которых оно применяется.

Наиболее высокой биодоступностью обладают соли двухвалентного железа — Fe (II), однако они довольно часто вызывают раздражение ЖКТ. Побочные эффекты достаточно часты и вынуждают некоторых пациентов прекращать лечение, тогда как удовлетворительные результаты могут быть получены только при длительной терапии [3]. Для снижения частоты побочных эффектов при разработке железосодержащих препаратов на основе Fe (II) необходимо использование активаторов абсорбции железа и его внутриклеточного метаболизма. Такими свойствами обладают некоторые витамины, микроэлементы, аминокислоты и органические кислоты.

Этим требованиям соответствует разработанный в ГП ГНЦЛС новый железосодержащий препарат в форме таблеток — Феррофол, в состав которого входят сульфат закисного железа, аскорбиновая и фолиевая кислоты [4].

Проведенными на стадиях доклинического и клинического изучения исследованиями показано более выраженное антианемическое действие Феррофола в сравнении с широко применяемыми зарубежными препаратами: Тардифероном и Ферроплексом.

Однако наряду с препаратами Fe(II) перспективным является направление по созданию препаратов на основе комплексов Fe(III) с макромолекулярными лигандами (белками, полисахаридами, полигидроксикарбониль-

ными соединениями) и некоторыми низкомолекулярными веществами (глицерофосфатом, оксикислотами, аминокислотами) [5].

Нами разработаны состав и технология производства таблеток «Феррамин-Вита», содержащих аспарагинат железа(III) в комбинации с витаминами, улучшающими биодоступность железа(III).

Для улучшения биодоступности аспарагината железа в состав препарата были введены такие витамины, как рибофлавин, цианкобаламин, никотинамид и кислота фолиевая. Дозы витаминов были обоснованы сотрудниками лаборатории биохимической фармакологии под руководством профессора Масловой Н.Ф. с учетом суточной потребности, а также на основе анализа аналогичных витаминсодержащих препаратов.

Отличительной особенностью производства разработанных таблеток «Феррамин-Вита» является совмещение схем производства субстанции и технологии получения готовой таблетированной лекарственной формы, что позволяет снизить энергоемкость, трудоемкость, продолжительность цикла, сократить число операций, единиц технологического оборудования и производственных площадей.

Изучение технологические свойства рибофлавина и никотинамида, входящих в состав препарата «Феррамин-Вита» (Табл. 1), выявило их неудовлетворительную текучесть. Текучесть порошка аспарагината железа также неудовлетворительна и составляет 0.53 г/с, что обусловлено значительным количеством мелкой фракции (Табл. 2).

При получении лекарственной формы оказалось целесообразным совмещение процесса получения субстанции — аспарагината железа с добавлением к реакционной смеси вспомогательных веществ, улучшающих технологические свойства полученной массы.

С этой целью были изучены различные виды крахмалов — картофельный, кукурузный, пшеничный, а также натрий кроскармеллоза и различное их соотношение с аспарагинатом железа. Проведенные исследования показали, что по разрыхляющим свойствам крахмал картофельный несколько уступает натрий кроскармеллозе, однако, учитывая влияние стоимости этих вспомогательных веществ на цену готового лекарственного средства, был выбран крахмал картофельный, который добавляли в реактор на стадии

получения субстанции для получения аспарагиново-крахмальной смеси. Необходимого содержания влаги в указанной смеси достигали путем отжима реакционной массы на центрифуге до прекращения выделения промывной воды.

Установлено, что содержание влаги от 40 % до 50 % в аспарагиново-крахмальной смеси является оптимальным для проведения процесса влажного гранулирования с последующей сушкой.

Учитывая свойства инактивации витаминов при увлажнении и последующей сушке, кислоту фолиевую, цианокобаламин, никотинамид и рибофлавин добавляли на стадии приготовления таблеточной массы.

Таким образом, в результате проведенных исследований обоснован и экспериментально подтвержден выбор вспомогательных веществ для получения противоанемического препарата – таблеток «Феррамин-Вита».

Препарат внедрен в производство на ОАО «Галичфарм».

Перспективными являются также железо-полисахаридные комплексы, обладающие высокой биодоступностью, низкой токсичностью и хорошей переносимостью [6].

В ГП ГНЦАС синтезирована субстанция на полисахаридной матрице – железа карбоксиметилцеллюлозе - Fe(III), которую получают путем взаимодействия расчетных количеств хлорного железа с натрий-карбоксиметилцеллюлозой.

Исследование фармако-технологических свойств субстанции железа карбоксиметилцеллюлозы показали, что она вполне удовлетворяет требованиям, предъявляемым к субстанциям для прямого прессования по сыпучести и прессуемости. Основные технологические характеристики железа карбоксиметилцеллюлозы – текучесть, прессуемость и сила выталкивания – оптимальные. Однако, время распадаемости запрессовки значительное. Поэтому из арсенала вспомогательных веществ необходимо было выбрать такие, которые бы улучшили этот показатель. Наиболее простым и экономически целесообразным в данном случае является крахмал картофельный.

Известно, что крахмал относится к группе разрыхлителей, действие которых обусловлено не столько набуханием зерен (в воде при температуре 37 °С оно составляет всего 5-10 %), сколько увеличением пористости и созданием условий для проникновения в них

Таблица 1
Технологические свойства рибофлавина и никотинамида

Показатель	Единицы измерения	Объекты	
		Рибофлавин	Никотинамид
текучесть	г/с	0.5 ± 0.019	0.8 ± 0.019
насыпная плотность	г/мл	0.43 ± 0.023	0.51 ± 0.028
прессуемость	Н	50 ± 1.84	20 ± 1.77

Примечание.

Количество измерений n = 5; P = 95%.

Таблица 2
Технологические свойства субстанции аспарагината железа

Показатель	Единица измерения	Номер серии				
		Серия 10399	Серия 20599	Серия 30599	Серия 40699	Серия 50799
текучесть	г/с	0.50 ± 0.024	0.48 ± 0.029	0.51 ± 0.020	0.52 ± 0.020	0.49 ± 0.013
насыпная плотность	г/мл	0.54 ± 0.016	0.53 ± 0.006	0.55 ± 0.014	0.53 ± 0.014	0.54 ± 0.010
сила выталкивания	МПа	24 ± 1.4	22 ± 1.1	25 ± 1.8	24 ± 1.0	24 ± 1.4
угол естественного откоса	град	45 ± 1.4	46 ± 1.4	45 ± 0.5	44 ± 1.4	46 ± 1.6
прессуемость	Н	125 ± 1.4	130 ± 3.5	130 ± 4.3	110 ± 5.5	127 ± 3.2
содержание влаги	%	8.5 ± 1.16	9.0 ± 1,10	8.0 ± 0.98	8.5 ± 0.98	8.0 ± 0.98
время распадаемости запрессовки	мин	30 ± 3.8	28 ± 4.2	32 ± 2.6	30 ± 1.3	31 ± 1.5

Примечание.

Количество измерений n = 5; P = 95%.

жидкости. Поэтому сочетание железа карбоксиметилцеллюлозы, обладающей свойством набухания в воде, с крахмалом картофельным позволило получить оптимальное время распадаемости лекарственной формы.

Были проведены исследования по определению зависимости распадаемости таблеток от содержания в них крахмала, которые позволили установить, что оптимальным количеством крахмала в таблетке является 3 %.

Данный оригинальный препарат обладает пролонгированным действием и не оказывает раздражающего эффекта. Производство лекарственной формы экономично, т.к. она содержит минимум вспомогательных веществ, а ее субстанция может производиться на оборудовании фито-химического производства, что не требует дополнительных капиталовложений для приобретения нового оборудования.

Иммобилизация Fe(III) на полисахаридной матрице обеспечивает его высокую биодоступность благодаря медленному высвобождению и более полной адсорбции в ЖКТ (преимущественно в кишечнике).

Биодоступность разработанных препаратов "Ферростат" и "Феррамин-Вита" была изучена сотрудниками лаборатории фармакологии ферментных препаратов и ингибиторов в сравнении с препаратами "Тардиферон" (Швейцария) и "Ферроплекс" (Венгрия). Исследования показали, что разработанные препараты по ряду показателей соответствуют препаратам сравнения.

Таким образом, внедрение в медицинскую практику отечественных железосодержащих лекарственных препаратов позволит снизить количество закупаемых импортных аналогов и обеспечить население Украины высокоэффективными препаратами по доступным ценам.

ЛИТЕРАТУРА

1. А.В. Пивник. Хроническая железодефицитная анемия // В мире лекарств. - 1999. - № 3-4 (5-6). - С. 7-9.
2. Дворецкий Л. И. Железодефицитная анемия. - М., 1998. - 40 с.
3. Conrad M.E. Iron Overloading Disorders and Iron Regulation // Seminars in Hematology. - W.B. Saunders Company, 1998. - Vol.35, No.№1. - P. 1- 4.
4. Рішення про видачу пат. 97031194, МПК 6 А61К 33/26. Засіб «Феррофол» для лікування залізодефіцитної анемії / Казарінов М.О., Попова Н.О., Толмачева Н.В. та ін.
5. Маслова Н.Ф., Суховецкая Л.Ф. Перспективность использования соединений трехвалентного железа для лечения железодефицитной анемии // Фармацевтический журнал. - 1999. - № 5. - С. 96-98.
6. Суховецкая Л.Ф. Результаты деятельности Государственного научного центра лекарственных средств по обеспечению здравоохранения Украины препаратами

отечественного производства (1992-97 гг.). Сообщение 3. Основные направления, итоги и перспективы создания новых железосодержащих антианемических препаратов // Фармаком - 1998. - № 5. - С. 5-9.

Резюме

Георгієвський В.П., Казарінов М.О., Новік І.І., Маслова Н.Ф., Суховецька Л.Ф., Пашнєва Р. О., Сліпченко Г.Д., Кошель Л.О.

Основні напрямки, підсумки та перспективи створення залізовмістних антианемічних препаратів у вигляді таблеток

Перспективними напрямками у створенні препаратів протианемічної дії є розробка комбінованих препаратів на основі сульфату Fe(II) та біологічно активних інгредієнтів, що підвищують біодоступність заліза, а також цілеспрямований пошук координаційних сполук Fe(III), які мають високу біодоступність та низку токсичність. Наведені характеристика та особливості виробництва розроблених у ДП ДНЦЛЗ протианемічних препаратів: таблеток "Феррофол" на основі заліза сульфату в комбінації з аскорбіною та фолієвою кислотами, що виявляють більш виражену антианемічну дію порівняно із зарубіжним аналогом Тардифероном; таблеток "Феррамін-Віта" на основі заліза аспарагіату в комбінації з вітамінами та пролонгованих таблеток "Ферростат" із високим ступенем біодоступності.

Summary

Georgiyevskiy V.P., Kazarinov N.A., Novik I.I., Maslova N.F., Sukhovetskaya L.F., Pashneva H.A., Slipchenko G.D., Koshel L.A.

Main trends, results and prospects of the creation of antianemic iron-containing drugs in tablet form

It is demonstrated that the promising trends in antianemic drugs creation are the development of combined drugs on a basis of ferrous sulphate and biologically active ingredients enhancing the iron bioavailability, as well as the purposeful searching of Fe(III) coordination compounds with high bioavailability and low toxicity. The characteristics and features of production of antianemic drugs developed by SSCD State Enterprize are given for: the Ferrofol tablets on a basis of ferrous sulphate combined with ascorbic and folic acids, possessing the more expressed antianemic effect in comparison with that of foreign analog Tardiferon; the Ferramin-Vita tablets on a basis of Fe asparaginate combined with vitamins and the Ferrostat tablets with prolonged effect and a high bioavailability are given.

Георгиевский Виктор Петрович (р. 1937). 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. Председатель Редакционной коллегии Государственной Фармакопеи Украины.

Казаринов Николай Александрович (р. 1937). Окончил фармацевтическое отделение 1-го Московского медицинского института (1960). Работает в ГП ГНЦЛС (с 1959). Д.фарм.н. (1989). Профессор. Зав. лабораторией таблетированных лекарственных средств.

Новик Иван Иванович (р.1950). Окончил Харьковский фармацевтический институт (1972). К.фарм.н. (2000). Зав. лабораторией химической технологии лекарственных средств ГП ГНЦЛС.

Маслова Наталья Фегоровна. Окончила Харьковский государственный университет (1971). Работает в ГНЦЛС (с 1972). Д.б.н. (1994). Профессор. Зав. лабораторией биохимической фармакологии. Ученый секретарь ГП ГНЦЛС.

Суховецкая Людмила Фегоровна. Науч. сотр. лаборатории биохимической фармакологии ГП ГНЦЛС.

Пашнева Раиса Александровна. К.фарм.н. Ст. науч. сотр. лаборатории таблетированных лекарственных средств ГП ГНЦЛС.

Слипченко Галина Дмитриевна. И.о. науч. сотр. лаборатории таблетированных лекарственных средств ГП ГНЦЛС.

Кошель Людмила Алексеевна. Мл. науч. сотр. лаборатории химической технологии лекарственных средств ГП ГНЦЛС.

УДК 615.457.012 (427)

Андрюкова Л.Н.

Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств»

Актуальные вопросы создания и производства глазных капель в Украине

Статья посвящена актуальным вопросам создания и производства глазных капель в Украине. Приведены характеристики, которые обеспечивают комфортность при применении данной лекарственной формы. Рассмотрена необходимость определения количества капель в 1 мл препарата из различных флаконов-капельниц.

Гармонизация требований с ЕС в области производства, контроля качества и проведения фармакологического и клинического изучения лекарственных средств выдвигает ряд проблем, учитывать и решать которые необходимо уже сегодня. Эти проблемы касаются не только предприятий, производящих лекарственные средства (ЛС), но и предприятий, их создающих. Число разработчиков ЛС в последнее время значительно возросло. Создавая лекарственную форму (ЛФ) нельзя забывать крылатое выражение «не навреди». Чтобы «не навредить», необходимо не только знать требования к лекарственной форме и условиям ее производства, но и успешно применять их на практике. Все это относится к различным ЛФ, в том числе и к глазным каплям. В настоящее время для данной ЛФ проблемными остаются вопросы, связанные с выбором состава; контролем чистоты растворов и объема наполнения контейнеров, осуществляемым по устаревшим инструкциям; определением количества капель в 1 мл препарата; изучением стойкости материалов первичной упаковки и др.

В Государственном предприятии «Государственный научный центр лекарственных средств» (ГП ГНЦЛС) специалисты лаборатории глазных, ушных и назальных лекарственных форм, являющейся единственным в Украине специализированным научным подразделением такого рода, на протяжении многих лет занимаются изучением вопросов, связанных с созданием, стандартизацией и контролем качества глазных капель.

Затрагиваемые в данной публикации проблемы, являются лишь частью исследований, проводимых ГП ГНЦЛС в этом направлении. Однако, как было сказано выше, по мере гармонизации с требованиями ЕС спектр таких вопросов расширяется и возникают новые для украинских разработчиков и производителей глазных капель проблемы, которые в настоящее время находятся в стадии изучения и разработки в ГП ГНЦЛС.

Препараты для офтальмологии представляют собой особую группу ЛС, применяемых в лекарственной терапии человека. В этой группе глазные капли остаются наиболее широко распространенной в медицинской практике ЛФ [1]. Глазные капли относительно просты в применении, большинство из них хорошо переносится и при применении в соответствии с предписанием врача или с инструкцией по применению вызывают лишь незначительный дискомфорт. Однако глазные капли — одна из тех немногочисленных ЛФ, при применении которой наряду с терапевтическим эффектом практически сразу может проявляться раздражающее и побочное действие. Уже на незначительное раздражение глаз реагирует повышенным слезоотделением, благодаря чему с одной стороны - тормозится зрительная способность, с другой стороны - преждевременно снижается концентрация действующего вещества, что связано с вымыванием лекарственного раствора.

Этим обусловлен целый ряд специфических и необходимых требований к составу,

производству и применению глазных капель. Остановимся более подробно на некоторых составляющих успешного препарата в форме глазных капель.

Согласно Государственной Фармакопее Украины (ГФУ) [2], глазные капли представляют собой стерильные водные или масляные растворы или суспензии, содержащие одно или более действующих веществ. В состав данной ЛФ могут входить вспомогательные вещества в концентрациях, которые не должны отрицательно влиять на действие ЛС и оказывать чрезмерное местное раздражение. Однако раздражающее действие связано не только с присутствием в составе глазных капель тех или иных веществ в определенных концентрациях и их совместимости друг с другом, что в основном учитывается при разработке составов, а и с соответствием растворов определенным физиологическим показателям естественной среды для вносимых в глаз лекарственных препаратов - слезной жидкости. Это такие показатели: объем, осмоляльность (осмолярность), рН, плотность, поверхностное натяжение, вязкость, показатель преломления.

Не все из перечисленных характеристик являются показателями, обязательными для контроля качества препарата. Однако они должны *обязательно* учитываться разработчиками при создании ЛФ. Два из этих показателей — рН и осмоляльность (осмолярность) глазных капель с введением в действие ГФУ, в основном, учитываются. Один из них — рН является *обязательным* для определения, а осмоляльность (осмолярность), согласно ведущим зарубежным Фармакопеям [3], не является обязательным для контроля показателем качества, однако необходимость нормирования этого показателя уже ни у кого не вызывает сомнений.

Осмотические показатели слезной жидкости, плазмы крови и 0.9 % раствора натрия хлорида близки и составляют около 286 мосмоль/кг [4]. Приведенные в АНД различных стран значения осмолярности глазных капель, характеризующие *комфортность* препарата в применении, находятся в пределах осмолярности 0.6 % - 2 % раствора натрия хлорида, что соответствует 220-670 мосмоль/л [3]. На эффективность терапевтического действия офтальмологических растворов тоничность не оказывает особого влияния, это, как уже было подчеркнуто выше, характеристика комфортности. Одна-

ко комфортность предписанного препарата необходима для достижения продолжительного терапевтического эффекта. Неэффективность лечения офтальмологических заболеваний может проявиться в обострении заболевания, ведущем, в конечном счете, к разрушению зрения.

рН слезной жидкости, как и рН крови, составляет 7.4 [5]. Можно выделить два основных аспекта влияния рН. Во-первых, в некоторых случаях рН оказывает решающее влияние на растворимость и стабильность действующего вещества; во-вторых, переносимость и степень действия препарата часто в значительной степени зависят от рН на месте аппликации. Комфортная область для глаза охватывает рН от 7.0 до 9.0 [6]. В национальной части ГФУ, как и в USP 24 [4], допустимый разбег рН составляет от 3.5 до 8.5, что связано с растворимостью и стабильностью действующих веществ. Нужно учитывать, что отклонение рН в кислую сторону более чувствительно для глаза. Экспериментальным путем установлено, что растворы с рН *ниже* 5.8 в 99 % случаев вызывают раздражение глаза [6]. Поэтому, если позволяет стабильность действующих веществ, рН глазных капель не должен отклоняться ниже этого значения.

Рассмотрим влияние таких физических показателей, как вязкость и поверхностное натяжение. Конъюнктивальный мешок может принять только 1/5 капли лекарственного вещества: большая часть раствора в течение 30 с вымывается. Из слезной жидкости в воздух постоянно испаряется вода, ее вязкость не постоянна и может колебаться в пределах 1.02-1.9 сП [6]. Чтобы предупредить вымывание препарата и продлить его контакт с роговицей, повышают вязкость водных растворов глазных капель. Рекомендуемая вязкость глазных капель не должна превышать 30 сП. Показатель преломления вязких водных растворов не должен сильно отличаться от такового слезной жидкости и должен составлять 1.336-1.338 [6].

Чтобы лекарственный раствор равномерно распределялся по роговице, его поверхностное натяжение должно быть в 1.5 раза ниже, чем поверхностное натяжение слезной жидкости. Снижение поверхностного натяжения в водных растворах глазных лекарственных средств является желательным и способствует лучшему и более равномерному распределению раствора по роговице, по-

вышению доли резорбции, лучшей смачиваемости объекта, который наносится на роговицу (контактные линзы, офтальмологические приборы).

Таким образом, если при разработке ЛС не соблюдены все необходимые характеристики глазных капель, то раздражающее действие может быть не только следствием индивидуальной непереносимости препарата, а и возможным несоответствием ЛС ряду показателей качества.

Следующим аспектом, связанным с возможным проявлением раздражающего действия глазных капель, является несоблюдение технологического процесса получения данной ЛФ. Глазные капли – это стерильные водные растворы, практически не содержащие механических включений и имеющие срок хранения после вскрытия упаковки четыре недели. Отклонение от этих требований вследствие несоблюдения технологического процесса может явиться одной из причин отрицательного воздействия препарата на глаз.

Остановимся подробнее на обеспечении *срока хранения глазных капель после вскрытия упаковки*. После вскрытия упаковки с глазными каплями необходимый срок хранения достигается с одной стороны, обеспечением химической стабильности раствора, с другой - введением в состав препарата различных консервантов в допустимых количествах. Оба эти аспекта необходимо учитывать. Необходимый срок хранения после вскрытия упаковки обеспечивается, как указано выше, эффективностью действия консерванта, что определяется микробиологическими тестами для свежеприготовленного препарата и его исследованиями на протяжении срока хранения. Общим недостатком большинства применяемых в фармации консервантов является их раздражающее действие на глаз, поэтому в офтальмологии применяются лишь некоторые из них и в определенных концентрациях. С введением в действие ГФУ и ряда нормативных документов и приказов [7,8] определение консерванта в глазных каплях с указанием его содержания в препарате в маркировке стало обязательным в отличие от требований предыдущих лет, когда консервант оценивался только качественно. Это положение соответствует мировым требованиям, поскольку как избыток консерванта в препарате, так и его недостаток могут привести к отрицательным последствиям при применении лекарственного

средства. Увеличение концентрации консерванта может привести к появлению раздражающего действия, уменьшение – к снижению эффективности действия препарата и, как следствие, несоответствию его требованиям по микробиологической чистоте. Одним из наиболее часто применяемых в глазных каплях консервантов является бензалкония хлорид – четвертичное аммониевое соединение с поверхностно-активными свойствами. Изменение его содержания в препарате может произойти по следующим причинам:

а) адсорбция и десорбция на фильтрующих материалах в результате использования фильтров не по назначению;

б) адсорбция на материалах оборудования в процессе производства;

в) адсорбция на материалах упаковки в процессе хранения;

г) возможность взаимодействия с компонентами препарата. Как ПАВ катионного типа, консервант может взаимодействовать с молекулами, имеющими в своем составе крупные анионы.

д) изменение первоначального объема содержимого упаковки в процессе хранения выше допустимых норм.

Приведенные факторы показывают, насколько сложным и трудоемким является изучение и обеспечение только одного из показателей качества глазных капель: срока хранения препарата после вскрытия упаковки.

Но благополучный препарат обеспечивает не только решение вопросов в области создания и производства глазных капель. Следующий аспект связан с первичной упаковкой препарата и правильностью ее использования пациентами.

Офтальмологические растворы зарубежных производителей представлены в широком ряду стеклянных и гибких пластиковых флаконов-капельниц для одно- и многодозового применения, которые высвобождают капли объемом 25-70 мкл [9,10]. Требования к составу и качеству материала упаковки, методы стерилизации и предотвращения загрязнений, подробно описаны в зарубежных Фармакопеях. Однако руководящие указания, касающиеся систем, высвобождающих капли необходимого объема, отсутствуют. В разъяснении к приказу МОЗ Украины № 163 «Про затвердження вимог до інформації про застосування лікарського засобу» от 03.05.01 [8] подчеркивается необходимость определе-

ния количества капель в одном миллилитре или содержания действующего вещества в одной капле для всех препаратов в форме капель. Это является актуальным вопросом и для глазных капель. Многократно сообщалось о системных побочных эффектах после инстилляций глазных капель: от слабых до жизнеугрожающих, особенно после введения тимолола - β -блокатора для лечения глаукомы, мидриатиков и ряда др. препаратов.

В связи с этим стали рассматривать возможность системной абсорбции глазных капель, так как после их применения только небольшая порция капли большого объема задерживается в глазу. Остатки стекают на щеку или через носослезный канал попадают в системный кровоток. Причем у пациентов различных возрастных групп это проявляется по-разному. У детей системные побочные эффекты встречаются гораздо чаще из-за небольшой массы их тела и низкого метаболизма лекарств. У пожилых людей вытекание из конъюнктивального мешка в носослезный канал происходит быстрее, чем у молодых, потому что с возрастом клапаны в носослезном канале становятся более широкими. Следует учитывать также, что основная часть пациентов, применяющих глазные лекарственные средства, находится в возрасте 50 лет и более, и что такие глазные заболевания, как глаукома чаще всего встречаются у людей пожилого возраста.

Таким образом, определение объема (массы) капли с целью установления вводимой дозы, напрямую связано со снижением побочных эффектов ряда глазных капель.

Нормативные значения объема или массы капли глазных капель не установлены ни одной монографией, в то время как для жидких лекарственных средств для орального применения в Европейской Фармакопее [11] приведен тест по определению дозы и однородности дозирования капель.

Для глазных капель только в Фармакопее Франции X изд. [12] в статье *на пластиковые флаконы для водных глазных капель описан тест определения числа капель в 1 мл*. Число капель в 1 мл, определенное из массы 25 капель, не должно отклоняться более чем на 30 % от указанного номинального значения.

До недавнего времени считалось, что средний объем капли офтальмологических растворов составляет от 50 мкл до 70 мкл [9,10], но в сообщениях последних лет приводятся результаты, показывающие, что средний раз-

мер капли составляет 39 мкл [13]. Такие размеры капли являются до сих пор относительно большими. Нормальный объем слезы человека составляет 7 мкл. Максимальный объем жидкости, который может вместить конъюнктивальный мешок, составляет 30 мкл. Резко увеличенный объем жидкости в глазу вследствие инстилляци глазной капли большого объема быстро уменьшается благодаря моргательному рефлексу и способности продолжительного дренажа. Для восстановления нормального объема слезы требуется около 2-3 мин с потерей основной части объема в течение первых 15-30 с [10, 14, 15]. При более низких объемах капель, инстиллируемых в глаз, снижение концентрации лекарства в слезной пленке происходит медленнее. К преимуществам, получаемым в результате уменьшения объема капли, можно отнести получение эквивалентной или даже улучшенной биодоступности, усиление терапевтического действия ЛС, уменьшение системных побочных эффектов и потерю зачастую дорогостоящего препарата.

Объем (масса) капли зависит от многих факторов и должен устанавливаться конкретно для каждого препарата из конкретного вида флакона-капельницы. В настоящее время этому вопросу посвящено много работ, опубликованных за рубежом [16-17]. Пришло время серьезно подойти к решению данной проблемы и в нашей стране.

Какова ситуация на украинском рынке первичной упаковки и дозирующих устройств глазных капель, выпускаемых отечественными предприятиями. Здесь присутствует четыре вида упаковки:

1. упаковка вместимостью 1 мл из полиэтилена высокого давления с дозирующим устройством, получаемым при вскрытии упаковки (ОАО «Концерн Стирол»);

2. многодозовая упаковка вместимостью 10 мл из полиэтилена высокого давления с дозирующим устройством, получаемым при нарушении герметичности упаковки путем прокручивания защитного колпачка (ОАО «Фармак»);

3. многодозовая упаковка вместимостью 5 мл из нейтрального стекла с прилагаемой крышечкой-капельницей из полиэтилена высокого давления в стерильной вакуумной упаковке (ОЗ ГНЦЛС);

4. многодозовая упаковка вместимостью 10 мл из нейтрального стекла с прилагаемой крышечкой-капельницей из полиэтилена высокого давления в стерильной вакуумной упаковке (ГП «Биофарма», ОАО «Фитофарм»).

Масса и объем капли из таких упаковок определены на примере глазных капель тимолола малеата 0.5 % в соответствии с методикой Фармакопеи Франции X изд.

Полученный объем капли колеблется в интервале 27-40 мкл. Компонентный состав глазных капель тимолола малеата 0.5 %, выпускаемых различными предприятиями, одинаков, концентрация ПАВ, оказывающего существенное влияние на объем капли, одинакова, а выдаваемый объем капель различный, что связано с конструктивными особенностями различных флаконов-капельниц. Отсюда видна необходимость определения объема (массы) капли для различных видов упаковок, чтобы назначаемое количество капель не привело к увеличению дозы и, как следствие, появлению или усилению побочных эффектов.

Вышеизложенное показывает, насколько актуальны затронутые вопросы. Их решение позволит обеспечить пациентов Украины, страдающих офтальмологическими заболеваниями, эффективными и комфортными в применении препаратами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андрюкова Л.Н., Чайка Л.А., Пивень Е.П. Современное состояние и перспективы создания и производства в Украине лекарственных средств для офтальмологии // Фармаком. — 1999. - № 3/4. - С. 96-99.
2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Харків: РІРЕГ, 2001. — С. 515 - 517.
3. Осмоляльность, осмолярность, изотоничность как характеристики осмотического давления растворов / Андрюкова Л.Н., Левин М.Г., Терно И.С. и др. // Фармаком. — 1999. - № 6. - С. 37-39.
4. United States Pharmacopoeia, XXIV ed. — Rockville, 2000. — 2570 p.
5. Морозов В.И., Яковлев А.А. Фармакотерапия глазных болезней: Справочник. - 2-е изд. - М.: Медицина, 1989. - 240 с.
6. Pharmazeutische Technologie / Hrsg. von Sucher M., Fuchs P., Speiser P. Bearb. von W. Becher. — Aufl. 1. — Stuttgart: Thieme, 1978. — 894 S.
7. ГСТУ 64-7-2000. Графічне оформлення лікарських засобів. Загальні вимоги.
8. Про затвердження Вимог до інформації про застосування лікарського засобу // Провізор. Юридичні аспекти фармації. — 2001. - № 24. - С. 13-15.
9. Urtti A., Salminen L. Minimizing systemic absorption of topically administered ophthalmic drugs // Surv. Ophthalmol. — 1993. - Vol. 37. - P. 435-456.
10. Shell, J., Pharmacokinetics of topically applied ophthalmic drugs // Surv. Ophthalmol. — 1982. — Vol. 26. - P. 207-218.
11. Pharmacopée Francaise. Xième édition. Commission nationale de Pharmacopée. - Paris, France, 1982.
12. European Pharmacopoeia, 4th ed. — Strasbourg: Council of Europe, 2002. - 2416 p.
13. Lederer C., Harold R. Drop size of commercial glaucoma medications // Am. J. Ophthalmol. - 1986. - Vol. 101. - P. 691-694.
14. Lee V., Robinson J. Review: Topical ocular drug delivery: Recent developments and future challenges // J. Ocul. Pharmacol. — 1986. - Vol. 2. - P. 67-108.
15. Mishima S., Gasset A., Klyce S., Baum J. Determination of tear volume and tear flow // Inv. Ophthalmol. — 1966. — Vol. 5. — P. 264-276.
16. Luc Van Santvliet, Annick Ludwig. Dispensing Eye Drops from Flexible Plastic Dropper Bottles. Part 1: Influence of the packaging characteristics // Pharm. Ind. - 1999. — Vol. 61, No.1. - P. 92-96.
17. Luc Van Santvliet, Annick Ludwig. Dispensing Eye Drops from Flexible Plastic Dropper Bottles. Part II: Influence of the physico-chemical properties of the formulation and the manipulation technique by the patient // Pharm. Ind - 1999. - Vol. 61, No. 2. - P. 194-198.

Резюме

Андрюкова Л.М.

Актуальні питання створення та виробництва очних крапель в Україні

Стаття присвячена актуальним питанням створення та виробництва очних крапель в Україні. Приведено характеристики, що забезпечують комфортність у застосуванні даної лікарської форми. Розглянуто необхідність визначення кількості крапель в 1 мл препарату із різних видів флаконів-крапельниць.

Summary

Andryukova L.N.

Urgent questions of eye drops creation and production in Ukraine

This article is devoted to urgent questions of eye drops creation and production in Ukraine. The characteristics providing the convenience when administering of this drug dosage form are given. The necessity of determination of quantity of drops in 1 ml of product from various drop-bottles is considered.

Андрюкова Лариса Николаевна. Окончила Харьковский политехнический институт. Работает в ГП ГНЦЛС (с 1982). К.фарм.н. (1994). Зав. лабораторией глазных, ушных и назальных лекарственных форм (ЛГУНЛФ).

УДК 615.454.1

Ляпунов М.О., Воловик Н.В., Безугла О.П., Зінченко О.А., Лібіна В.В., Орлова І.М.
Державне підприємство "Державний науковий центр лікарських засобів"

Вплив деяких розчинників та карбомерів на властивості гелів

Досліджено реологічні властивості гелів на основі карбомерів залежно від природи та концентрації гідрофільних розчинників (спирт етиловий, пропіленгліколь, гліцерин, ПЕО 400). Показано, що структурна в'язкість гелів мало змінюється з підвищенням концентрації розчинників до 30 %; із підвищенням концентрації гліцерину та пропіленгліколю від 30 % до 60 % реопараметри гелів зростають, а етанолу і ПЕО 400 – зменшуються. Встановлено вплив розчинників, а також марок та концентрації карбомерів на осмотичні властивості гелів. Із підвищенням концентрації карбомерів до 3 % різко зменшується вивільнення троксерутину з гелів. Введення до складу гелів спирту етилового, пропіленгліколю, гліцерину та ПЕО 400 призводить до підвищення їх осмотичної активності. На прикладі різних гелів із кетопрофеном показано, що однакова осмотична активність гелів призводить до їх біоеквівалентності.

Одним із наукових напрямків діяльності Державного підприємства "Державний науковий центр лікарських засобів" є створення лікарських препаратів у формі гелів для місцевого застосування. Із цією метою в лабораторії рідких та м'яких лікарських засобів здійснюються фундаментальні дослідження фізико-хімічних та біофармацевтичних властивостей гелів.

Гелі - перспективна лікарська форма для місцевого застосування та трансдермального введення лікарських речовин [1-3]. Оскільки абсорбуюча дія гелів та пасивна дифузія діючих речовин крізь шкіру залежать від осмотичної активності, раціонально було провести дослідження впливу гідрофільних неводних розчинників на властивості гелів.

Метою цієї роботи стало дослідження реологічних і біофармацевтичних властивостей гелів на основі карбомерів у залежності від концентрації таких розчинників, як спирт етиловий, пропіленгліколь, гліцерин та поліетиленоксид 400 (ПЕО 400), що дозволені для використання у складі лікарських засобів для місцевого застосування.

Об'єкти та методи досліджень

У роботі використовували такі допоміжні речовини:

- карбомери марок 940, 980, 934 Р та 971 Р (як гелеутворювачі);
- трометамол та розчин натрію гідроксиду (для нейтралізації карбомерів);
- пропіленгліколь, поліетиленоксид 400, спирт етиловий 96 %, гліцерин, воду очищену (як розчинники).

Варіювали концентрацію неводних розчинників від 0 % до 60 % (мас). Для дослідження вивільнення та всмоктування крізь шкіру застосовували гелі із троксерутином або кетопрофеном. Для порівняння досліджували гель "Фастум" ("Berlin-Chemie", Німеччина).

pH гелевих основ і гелів визначали потенціометрично на рН-метрі рН-150 за методикою Державної Фармакопеї України, 2.2.3 [1].

Реологічні дослідження проводили на ротаційному віскозиметрі з коаксіальними циліндрами "REOTEST-2" (Німеччина) за методикою Державної Фармакопеї України, 2.2.10 [1, 4].

Термостатування здійснювали в ультратермостаті ТС-16А з точністю ± 0.1 °С.

Кінетику абсорбції води визначали в дослідках *in vitro* методом діалізу крізь напівпроникну целофанову мембрану при температурі 25 °С [5].

Вивільнення троксерутину та кетопрофену, а також гідрофільних розчинників із основ визначали в дослідках *in vitro* методом діалізу крізь напівпроникну целофанову мембрану при температурі 37 °С за методикою [5,6]. Визначали концентрацію досліджуваної речовини в діалізаті.

Кількісне визначення троксерутину та кетопрофену в розчинах проводили спектрофотометричним методом на спектрофотометрі СФ-46. Спектри поглинання знімали на спектрофотометрі «Specord UV VIS» (Німеччина). Оптичну густину розчинів троксерутину вимірювали за довжини хвилі 350 нм, кетопрофену – 255 нм.

Кількісне визначення неводних розчинників у діалізаті проводили методом газової хроматографії на хроматографі «Shimadzu GC-14B» (Японія) із полуменево-іонізаційним детектором і автосамплером АОС-14. При визначенні концентрації пропіленгліколю, гліцерину та етанолу використовували скляну колонку розміром 110 мм x 0.32 мм, заповнену сорбентом «Вітопол-Б» із розміром часток 0.18-0.20 мм; температура колонки при визначенні концентрації пропіленгліколю становила 225 °С, гліцерину – 230 °С, етанолу – 250 °С.

лу — 150 °С, температура блоку вводу проб — 235 °С, швидкість газу-носія (гелій) - 40 мл/хв. При визначенні ПЕО 400 використовували колонку капілярну кварцову розміром 25 м x 0,25 мм; нерухома фаза SE-52 із товщиною шару 0.25 мкм; температура колонки — 240 °С, температура випарника — 280 °С, швидкість газу-носія (водень) — 1 мл/хв, поділ потоку 1:60.

Біодоступність кетопрофену визначали при нашкірному нанесенні гелів кроликам породи шиншила на попередньо депільовану частину шкіри (10 см x 10 см) із розрахунку 600 мг гелю на 1 кг маси, що відповідає дозі кетопрофену 15 мг/кг. Кров для аналізу відбирали із крайової вени вуха кроликів в попередньо гепаринізовані пробірки. Кров центрифугували при 3000 об/хв протягом 5 хв. Одержану плазму обробляли відразу після отримання.

Для аналітичного визначення концентрації кетопрофену у плазмі використовували ВЕРХ-методику [7] із попередньою екстракцією і концентруванням досліджуваної речовини. Кількісне визначення вмісту кетопрофену у плазмі проводили із використанням ВЕРХ-системи GILSON (Франція) із УФ-детектором. Кількісний вміст кетопрофену розраховували методом зовнішнього стандарту.

Фармакокінетичні параметри кетопрофену розраховували модельно-незалежним методом статистичних моментів із використанням прикладної програми M-ind [8]. Розраховували такі фармакокінетичні параметри: максимальна концентрація C_{max} , час її досягнення T_{max} , середній час всмоктування МАТ, період напіввиведення препарату $T_{1/2}$, питомий загальний кліренс Cl_T , константа елімінації K_{el} , середній час утримування препарату в крові MRT, питомий кінетичний об'єм розподілу V_z , площа під фармакокінетичною кривою в межах тривалості спостереження за концентрацією лікарської речовини AUC^{0-t} , площа під фармакокінетичною кривою в межах від 0 до ∞ - $AUC^{0-\infty}$. Розраховували також співвідношення $C_{max}/AUC^{0-\infty}$, абсолютну і відносну біодоступність f і f' , у відсотках.

Результати досліджень та їх обговорення

У роботі [9] ми показали, що реологічні властивості гелів на основі карбомерів залежать від типу та концентрації карбомерів, нейтралізуючих речовин і рН середовища.

Структурна в'язкість гелів також залежить від складу дисперсійного середовища, зокрема від доданих неводних розчинників (Рис. 1, 2). У загальному випадку, введення до складу дисперсійного середовища гелів гідрофільних неводних розчинників у концентраціях до 30 % не призводить до суттєвої зміни структурної в'язкості, вона змінюється в межах ± 10 %. Підвищення концентрації гліцерину та пропіленгліколю від 30 % до 60 % призводить до збільшення значень реопараметрів, а етанолу та ПЕО-400 — до їх зменшення. Найбільшої в'язкості при цьому набувають гелі із вмістом гліцерину, а найменшої — із вмістом ПЕО 400.

На значення структурної в'язкості гелів також впливає природа луку, що взятий для нейтралізації карбомерів (Рис. 1, 2).

У гелях, утворених при нейтралізації дисперсій розчином натрію гідроксиду, починаючи з концентрації етанолу 40 %, ПЕО 400 — 50 %, спостерігається кристалізація карбомеру. На відміну від них гелі із вмістом 50 % спирту етилового або 50 % ПЕО 400, що утворені при нейтралізації дисперсій карбомера трометамолом, зберігають гелеву форму та прозорість; у гелях із вмістом 60 % спирту етилового з'являється мутність, а із вмістом 60 % ПЕО 400 — відбувається розрідження гелю.

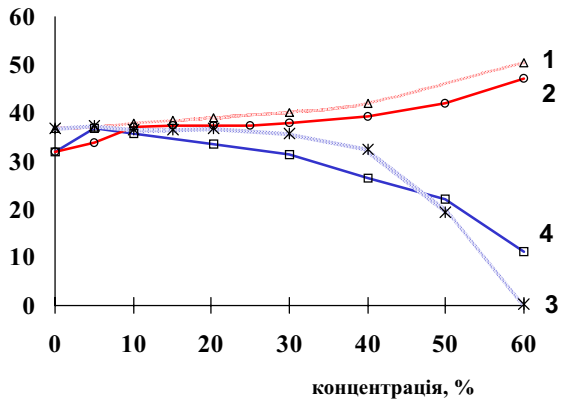
Із наведеного вище очевидно, що у гелях доцільно використовувати гліцерин і пропіленгліколь в концентраціях до 60 %, а етанол і ПЕО 400 — в концентраціях до 50 % включно. Якщо до складу гелів необхідно додавати неводні розчинники у високих концентраціях (більше 40 %), перевагу слід надавати органічним лугам, зокрема, трометамолу.

Гідрофільні неводні розчинники та їх розчини мають підвищену осмотичну активність, внаслідок чого вони абсорбують воду, пасивно дифундують у воду крізь напівпроникну мембрану, а також сприяють вивільненню лікарських речовин. Як видно з Рис. 3, за зменшенням абсорбційних властивостей досліджені речовини можна розташувати так: ПЕО 400 > пропіленгліколь > гліцерин > спирт етиловий 96 %.

Гелева структура частково знижує осмотичну активність розчинників. Як видно з Рис. 4, маса води, абсорбованої 40 % водним розчином спирту етилового, приблизно на 25 % більша за такий показник для гелю з аналогічною концентрацією спирту етилового. При цьому концентрація карбомеру майже

Рисунок 1

η , Па · с

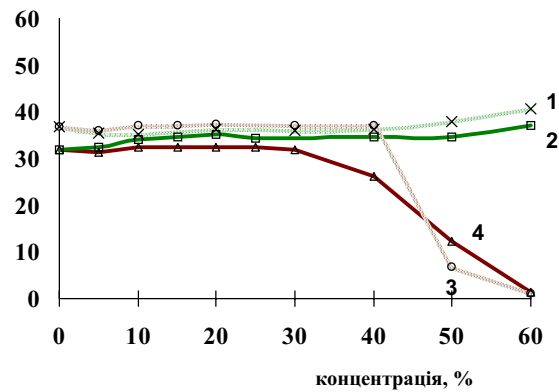


Залежність структурної в'язкості при температурі 20°C і градієнті швидкості зсуву 5.4 с⁻¹ для гелів, утворених 0.6 % карбомеру 940, нейтралізованих до рН 6.0 різними лугами, від концентрації неводних розчинників

- 1 – гліцерин (нейтр. 10 % NaOH)
- 2 – гліцерин (нейтр. трометамолом)
- 3 – етанол (нейтр. 10 % NaOH)
- 4 – етанол (нейтр. трометамолом)

Рисунок 2

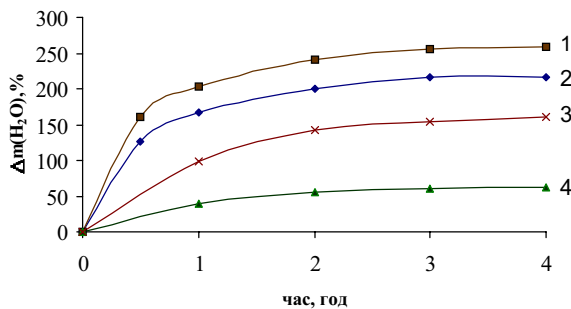
η , Па · с



Залежність структурної в'язкості при температурі 20°C і градієнті швидкості зсуву 5.4 с⁻¹ для гелів, утворених 0.6 % карбомеру 940, нейтралізованих до рН 6.0 різними лугами, від концентрації неводних розчинників

- 1 – пропіленгліколь (нейтр. 10 % NaOH)
- 2 – пропіленгліколь (нейтр. трометамолом)
- 3 – поліетиленоксид 400 (нейтр. 10 % NaOH)
- 4 – поліетиленоксид 400 (нейтр. трометамолом)

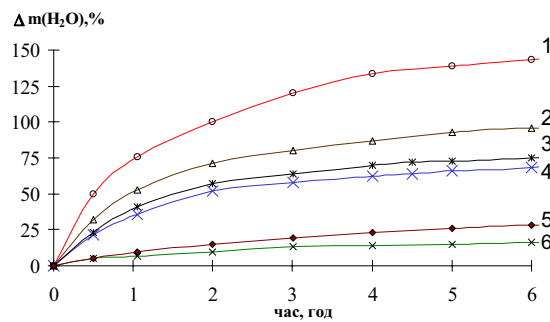
Рисунок 3



Кінетика абсорбції води при температурі 37 °C неводними розчинниками

- 1 - ПЕО 400; 2 - пропіленгліколь; 3 - гліцерин; 4- етанол

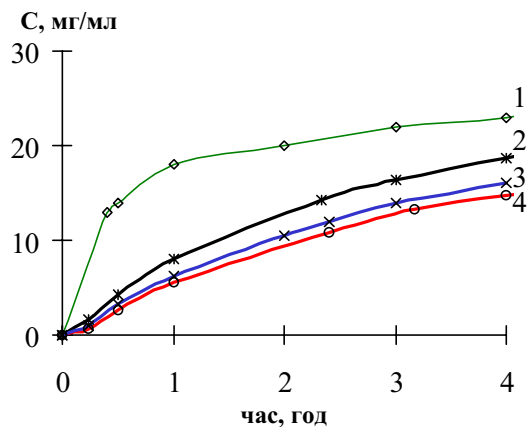
Рисунок 4



Кінетика абсорбції води при температурі 25 °C

- 1 – етанолом
- 2 – 40 % водним розчином етанолу
- 3 – гелем, утвореним 1.7 % карбомеру 980, із вмістом 40 % етанолу
- 4 – гелем, утвореним 0.6 % карбомеру 980, із вмістом 40 % етанолу
- 5 – гелем, утвореним 1.7 % карбомеру 980, без вмісту етанолу
- 6 – гелем, утвореним 0.6 % карбомеру 980, без вмісту етанолу

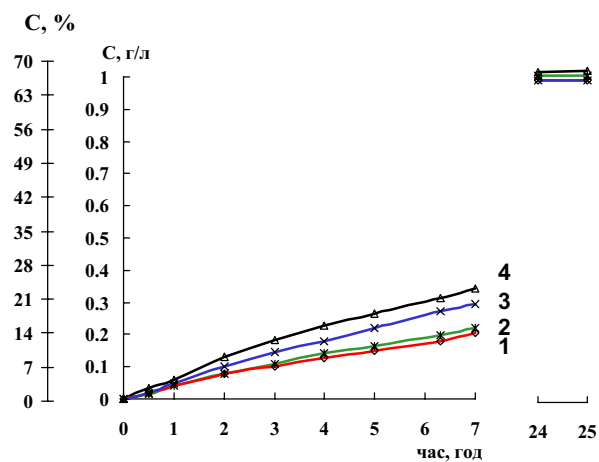
Рисунок 5



Кінетика дифузії етанолу у воду при температурі 37° С

- 1 – з етанолу
 2 – із 40 % водного розчину етанолу
 3 – із гелю із вмістом 40 % етанолу та 0.6 % карбомеру 980
 4 – із гелю із вмістом 40 % етанолу та 1.7 % карбомеру 980

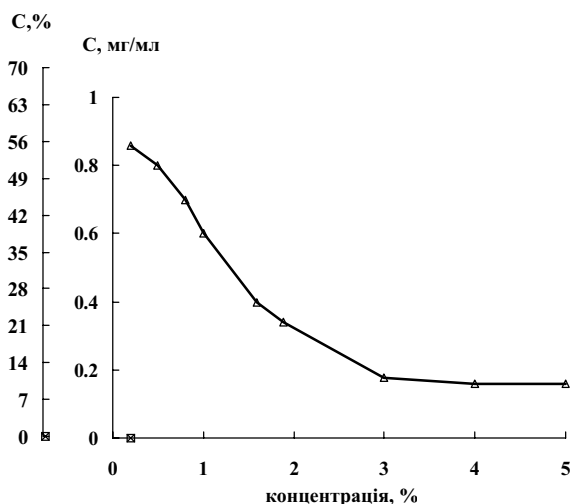
Рисунок 6



Вивільнення троксерутину з гелів, утворених 0.6 % карбомерів різних марок

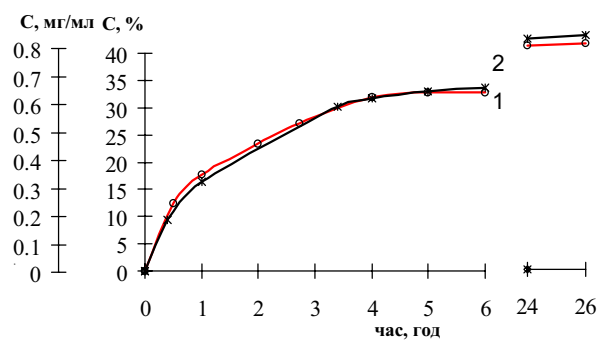
- 1 – 940;
 2 – 980;
 3 – 934P;
 4 – 971P.

Рисунок 7



Залежність ступеня вивільнення троксерутину від концентрації карбомеру 940 за 24 год

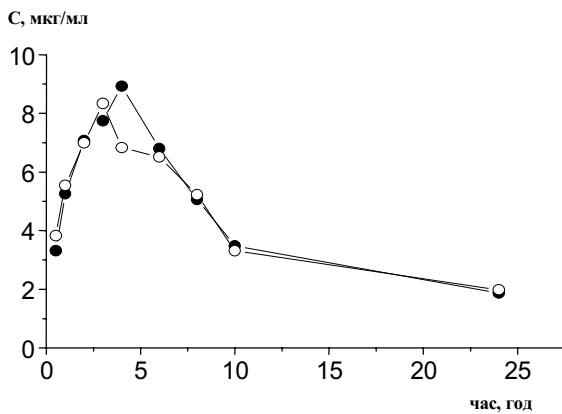
Рисунок 8



Вивільнення кетопрофену із препаратів

- 1 – Фастум® гель
 2 – гель кетопрофену 2.5 %

Рисунок 9



Вміст кетопрофену у плазмі крові кроликів при нашкірному нанесенні в дозі 15 мг/кг

● — гелю кетопрофену 2.5 %
○ — гелю "Фастум"

Таблиця 1

Кінетика дифузії розчинників у воду при температурі 37°C

Розчинник	Концентрація гідрофільного неводного розчинника в діалізаті, мг/мл				
	Час, год				
	0.5	1.0	2.0	3.0	4.0
Гліцерин	11.0	20.0	36.0	49.0	58.0
Пропіленгліколь	7.0	14.0	22.0	30.0	37.0
Етанол	14.0	18.0	20.0	23.0	24.0
ПЕО-400	1.0	1.7	2.2	2.5	3.0

Таблиця 2

Параметри фармакокінетики кетопрофену при застосуванні гелю кетопрофену 2.5 % і гелю „Фастум“

Параметри фармакокінетики	Гель кетопрофену 2.5 %	Гель «Фастум»
C_{max} , мкг/мл	8.93	8.33
T_{max} , год	4	3
MAT, год	9.55	10.88
$T_{1/2}$, год	9.51	10.44
K_{el} , 1/год	0.073	0.066
Cl, л/год · кг	0.123	0.122
MRT, год	14.21	15.54
V_z , л/кг	1.69	1.84
$AUC^{0 \rightarrow t}$, мкг · год /мл	98.44	95.49
$AUC^{0 \rightarrow \infty}$, мкг · год /мл	121.73	122.66
f' , %	99,2	100
f , %	36.2	36.5

не впливає на кінетику абсорбції води. Гелі на основі карбомеру з водним дисперсійним середовищем мають незначну здатність до абсорбції води, яка трохи збільшується із підвищенням концентрації карбомеру.

За зменшенням швидкості і ступеня проникнення у камеру з водою гідрофільні розчинники можна розташувати так: гліцерин > пропіленгліколь > етанол > ПЕО 400 (Табл. 1). Концентрація гліцерину в діалізаті за 4 год виявляється в 1.5 рази вищою за концентрацію пропіленгліколю, в 2.5 рази вищою за концентрацію етанолу та в 19 разів вищою за концентрацію ПЕО 400. Тобто, для ПЕО 400 характерна переважно односпрямованість осмотичних процесів внаслідок високої молекулярної маси, яка не дозволяє молекулам ПЕО 400 ефективно проникати крізь напівпроникну мембрану.

Для низькомолекулярних розчинників характерна подвійна спрямованість процесів дифузії: з одного боку, вони абсорбують воду, а з іншого — вивільнюються крізь напівпроникну мембрану у камеру з водою, сприяючи тим самим вирівнюванню осмотичного тиску в обох камерах (Табл. 1).

Очевидно, що в гелях, які повинні мати слабку або помірну осмотичну дію (наприклад, в нестероїдних протизапальних препаратах для місцевого застосування), доцільно використовувати такі розчинники, як етанол, пропіленгліколь та гліцерин, а в препаратах, що повинні мати високу осмотичну дію (наприклад, в препаратах для місцевого лікування ран у фазі ексудації) — ПЕО 400.

На відміну від гелів із пропіленгліколем, час і ступінь дифузії якого з гелів суттєво знижується порівняно з його водними розчинами [10], на вивільнення спирту етилового в камеру з водою мало впливають гелева структура та концентрація карбомеру (Рис. 5). Спирт етиловий у складі гелів буде сприяти ефективному вивільненню розчинених у ньому лікарських речовин і, відповідно, підвищувати їх терапевтичну дію.

Більш значним фактором, що впливає на вивільнення лікарських речовин, є концентрація неводного розчинника. Раніше [10] було показано, що вивільнення троксерутину з гелів підвищується із збільшенням концентрації пропіленгліколю до 30 %. Щодо марок використаних карбомерів, то вони мало впливають на вивільнення троксерутину з гелів (Рис. 6). Із підвищенням молекулярної маси карбомерів швидкість вивільнення троксеру-

тину дещо уповільнюється, але на ступінь вивільнення молекулярна маса карбомеру не впливає. Так, за 24 год концентрація троксерутину в діалізаті при його вивільненні з гелів, утворених усіма дослідженими марками карбомерів, виявляється порівняною.

Але концентрація карбомерів суттєво впливає на вивільнення троксерутину з гелів (Рис. 7). Із підвищенням концентрації карбомеру від 0.2 % до 3.0 % вивільнення троксерутину різко зменшується, після чого виходить на плато. Так, із гелю із вмістом 0.2 % карбомеру 940 за 24 год вивільнюється 57.3 % троксерутину, а з гелю із 3.0 % карбомеру - усього 11.7 %, тобто майже в 5 разів менше. Подальше збільшення концентрації карбомеру на вивільнення троксерутину з гелів не впливає.

У разі значного вмісту гідрофільних неводних розчинників у гелях концентрація та молекулярна маса карбомерів стає незначним фактором для вивільнення діючих речовин. Так, кінетика та ступінь вивільнення кетопрофену із двох різних гелів, що містять 40 % спирту етилового, майже ідентичні (Рис. 8).

Фармакокінетичні дослідження показали, що однакова осмотична активність цих гелів призводить до їх біоеквівалентності (Рис. 9, Табл. 2). За рівнем концентрації у крові та величиною основних фармакокінетичних констант не виявлено статистично вірогідних різниць у динаміці всмоктування, розподілі й елімінації кетопрофену при застосуванні гелю кетопрофену 2.5 % і гелю «Фастум». Ступінь відносної біодоступності (f') розробленого препарату складає 99.2 %.

У цілому, порівняльний аналіз констант всмоктування, розподілу і виведення кетопрофену при нашкірному застосуванні гелю кетопрофену 2.5 % і гелю «Фастум» підтверджує висновок про практично повну відповідність фармакокінетичних параметрів для двох гелів, що мають ідентичне вивільнення кетопрофену *in vitro*.

Результати цієї роботи використані при розробці препаратів у формі гелів, що містять кетопрофен, троксерутин, німесулід, кліндаміцин та ін.

Висновки

1. Досліджено реопараметри гелів, утворених карбомерами, у залежності від природи та концентрації гідрофільних розчинників. Встановлено, що структурна в'язкість гелів із карбомерами мало змінюється із підвищенням концентрації розчинників до 30 %. Із

підвищенням концентрації гліцерину та пропіленгліколю до 60 % вона зростає, а ПЕО 400 й етанолу — знижується.

2. Показано різницю в осмотичних властивостях розчинників: спирту етилового, пропіленгліколю, гліцерину та ПЕО 400. Експериментально встановлено, що для ПЕО 400 властива односпрямованість дифузійних процесів, що пов'язана з абсорбцією води, а для низькомолекулярних розчинників — подвійна спрямованість процесів дифузії.

3. Встановлено вплив типу та концентрації карбомерів і гідрофільних неводних розчинників на осмотичні властивості гелів. Показано, що із підвищенням концентрації карбомерів до 3 % різко знижується вивільнення троксерутину з гелів. Додавання до складу гелів неводних розчинників призводить до підвищення їх осмотичної активності (абсорбції води, вивільнення розчинників та діючих речовин); гелева структура незначно зменшує гіперосмолярну дію розчинників.

4. Показано, що гелі кетопрофену 2.5 % і «Фастум», які мають однакові кінетику та ступінь вивільнення кетопрофену *in vitro*, є біоеквівалентними у дослідах *in vivo*.

ЛІТЕРАТУРА

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Харків: PIPEP, 2001. — 556 с.
2. Carbopol Resins Handbook. - Cleveland: BF Goodrich Company. - Speciality Chemicals.
3. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Second Edition. - Ed. by Anley Wade and Paul J. Weller. — Washington/London: Amer. Pharm. Association / The Pharm. Press, 1994. — 651 p.
4. Цагарейшвили Г.В., Башура Г.С. Консистентные свойства мягких лекарственных средств и методы их измерения. — Тбилиси: Мецниереба, 1969. — 97 с.
5. Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению лекарственных препаратов для местного лечения гнойных ран / Даценко Б.М., Калиниченко Н.Ф., Лепяхин В.К. и др. — М., 1989. — 45 с.
6. Lugano A.S. Etude du transport de principes actifs incorpores dans des emulsions liquides de type huile dans eau: These ... doct. pharm. sci., № 1793. - Zurich, 1977. — 117 p.
7. Hsu L.R., Huang Y.B., Tsai Y.H. Effect of administration of ketoprofen gel on the percutaneous absorption of ketoprofen in rabbits // Drug Development and Industrial Pharmacy. — 1994. - V. 20, No. 6. - P. 1093-1103.
8. Пиотровский В.К. Метод статистических моментов и интегральные модельнонезависимые параметры фармакокинетики // Фармакология и токсикология - 1986. - № 5. - С. 118-127.
9. Ляпунов Н.А., Воловик Н.В. Создание мягких лекарственных средств на различных основах. Сообщение 2. Исследование реологических свойств гелей, образованных карбомерами // Фармаком. - 2001. - № 2. - С. 52-61.
10. Воловик Н.В., Ляпунов Н.А., Зинченко А.А. Влияние пропиленгликоля на реологические и биофармацевти-

ческие свойства гелей // Фармаком. — 2001. - № 4. — С. 18-23.

Резюме

Ляпунов Н.А., Воловик Н.В., Безуглая Е.П., Зинченко А.А., Либина В.В., Орлова И.Н.

Влияние некоторых растворителей и карбомеров на свойства гелей

Исследованы реологические свойства гелей на основе карбомеров в зависимости от природы и концентрации гидрофильных растворителей (спирт этиловый, пропиленгликоль, глицерин, ПЭО 400). Показано, что структурная вязкость гелей мало изменяется с повышением концентрации растворителей до 30 %; с повышением концентрации глицерина и пропиленгликоля от 30 % до 60 % реопараметры гелей возрастают, а этанола и ПЭО — уменьшаются. Установлено влияние растворителей, а также марок и концентрации карбомеров на осмотические свойства гелей. С повышением концентрации карбомеров до 3 % резко уменьшается высвобождение троксерутина из гелей. Введение в состав гелей спирта этилового, пропиленгликоля, глицерина и ПЭО 400 приводит к повышению их осмотической активности. На примере различных гелей с кетопрофеном показано, что одинаковая осмотическая активность гелей приводит к их биоэквивалентности.

Summary

Lyapunov M.O., Volovik N.V., Bezugla O.P., Zinchenko O.A., Libina V.V., Orlova I.M.

Influence of some solvents and carbomers on gel characteristics

The rheological characteristics of gels on carbomer basis according to nature and concentration of hydrophilic solvents (ethyl alcohol, propylene glycol, glycerin, PEO 400) were investigated. It was shown that the structural viscosity of gels varies only slightly as the solvent concentration increases up to 30 %; as the glycerin and propylene glycol concentration increases from 30 % to 60 %, the gel rheoparameters increase while the rheoparameters of ethanol and PEO 400 decrease. The influence of solvents and carbomer grade and concentration on gel osmotic characteristics was established. As the carbomer concentration

increases to 3 %, the release of troxerutin from gels sharply decreases. The incorporation of ethyl alcohol, propylene glycol, glycerin and PEO 400 in the gel composition leads to their osmotic activity increasing. By the example of various gels with ketoprofen it was demonstrated that the identical osmotic activity of gels leads to the bioequivalence of ones.

Ляпунов Микола Олександрович (н. 1950). Закінчив Харківський фармацевтичний інститут. Завідувач лабораторії рідких та м'яких лікарських засобів ДП ДНЦЛЗ. Д.фарм.н. (1990). Професор (1993). Член Редакційної ради Державної Фармакопеї України.

Воловик Наталя Валеріївна. Закінчила Харківський державний університет. Мол. наук. співр. лабораторії рідких та м'яких лікарських засобів ДП ДНЦЛЗ (2001).

Безугла Олена Петрівна. Закінчила Харківський фармацевтичний інститут. Провідний науковий співробітник лабораторії рідких та м'яких лікарських засобів ДП ДНЦЛЗ (2002). К.фарм.н. (1996). Ст. наук. співр. (2000).

Зинченко Олександр Анатолійович (н. 1956). Закінчив Харківський державний університет (1983). Наук. співр. лабораторії хроматографії ДП ДНЦЛЗ (1992).

Либіна Вікторія Віталіївна. Закінчила Харківський державний університет. Завідувачка лабораторії експериментальної фармакокінетики, біоеквівалентності та токсикокінетики ДП ДНЦЛЗ (1998). К.б.н. (1997). Ст. наук. співр. (2002).

Орлова Ірина Миколаївна. Закінчила Харківський державний університет. Наук. співр. лабораторії експериментальної фармакокінетики, біоеквівалентності та токсикокінетики ДП ДНЦЛЗ (1997).

УДК: 615.322:633.812.533

Григорчук О.Ю., Тихонов О.І., Грошовий Т.А.
 Національний фармацевтичний університет
 Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

Вибір допоміжних речовин із метою одержання таблеток на основі густих екстрактів валеріани та хмелю

Проведені дослідження зі створення таблеток-ядер на основі густих екстрактів валеріани та хмелю. Вивчено вплив шести груп допоміжних речовин на властивості таблеток-ядер. Із використанням комплексного показника якості таблеток – функції бажаності для подальших досліджень відібрані дев'ять допоміжних речовин. Показана перспективність використання в якості допоміжних речовин ряду нових високомолекулярних сполук.

Валеріану лікарську з хмелем часто поєднують для створення комбінованих препаратів седативної дії [5]. За кордоном відомо декілька десятків лікарських препаратів, що містять екстракт валеріани (від 0.05 г до 0.25 г) та екстракт хмелю (від 0.08 г до 0.10 г) [1,6,7]. Метою наших досліджень було створення вітчизняного лікарського препарату, що містить густі екстракти валеріани та хмелю. Для цього необхідно розробити оптимальний

склад і технологію таблеток-ядер, а також вибрати кращий плівкоутворюючий склад та режими нанесення захисної оболонки на таблетки.

У даному повідомленні розглядаються результати досліджень із вибору допоміжних речовин для одержання таблеток-ядер на основі густих екстрактів валеріани та хмелю.

При цьому враховували той факт, що при змішуванні густих екстрактів валеріани та

Таблиця 1

Допоміжні речовини, які вивчалися при створенні таблеток на основі густих екстрактів валеріани та хмелю

Фактори	Рівні факторів
A – структуроутворюючі речовини	a ₁ – крохмаль картопляний + аеросил a ₂ – лактоза a ₃ – цукор a ₄ – натрію кроскармелоза a ₅ – Ludipress
B - мікрокристалічна целюлоза	b ₁ – МКЦ 101 b ₂ – МКЦ 102 b ₃ – МКЦ 200 b ₄ – Vitocel b ₅ – Prosolv
C - розпушувачі	c ₁ – Kollidon 30 c ₂ – Kollidon CL c ₃ – Kollidon 17 PF c ₄ – Kollidon 90 c ₅ – полівінілпіролідон
D - ефіри целюлози	d ₁ – Metolosa SM 15 d ₂ – Metolosa SM 100 d ₃ – Metolosa 65 SN 50 d ₄ – Metolosa 60 CH 10000 d ₅ – Metolosa 90 CH 10000
E –ковзні речовини	e ₁ – тальк e ₂ – крохмаль картопляний висушений e ₃ – МКЦ-101 e ₄ – МКЦ 102 e ₅ – Prosolv
F – змащувальні речовини	f ₁ – магнію стеарат f ₂ – кальцію стеарат f ₃ – кислота стеаринова f ₄ – ПЕГ 4000 f ₅ – натрію лаурилсульфат

хмелю з допоміжними речовинами, останні мали б поглинати рідину і давати можливість здійснювати вологу грануляцію.

На підставі попередніх експериментальних досліджень були відібрані допоміжні речовини з різними фізичними та технологічними властивостями. Ці речовини були умовно зведені у шість груп. Критерієм віднесення допоміжних речовин до тієї чи іншої групи були їхні технологічні властивості (структуроутворюючі, ковзні, змащувальні) або належність до одного класу хімічних сполук (похідні полівінілпіролідону, зразки мікрокристалічної целюлози, порошкоподібні ефіри целюлози). Перелік допоміжних речовин наведений в Табл.1.

Попередніми дослідженнями встановлено, що поглинання вологи із густих екстрактів валеріани та хмелю найкраще проходить при додаванні магнію карбонату основного (МКО).

Експериментальна частина

При визначенні складу таблеток на основі густих екстрактів валеріани та хмелю співвідношення між діючими та допоміжними ре-

човинами було таке: валеріани екстракту густого – 1 частина (ч.), шишок хмелю екстракту густого – 1.6 ч., магнію карбонату основного – 1.3 ч., структуроутворюючих речовин – 0.26 ч., зразків МКЦ – 0.25 ч., зразків ПВП – 0.25 ч., порошкоподібних ефірів целюлози – 0.25 ч., ковзних речовин – 0.1 ч., змащувальних речовин – 0.05 ч. Екстракт хмелю густий одержували за технологією [2].

Технологія одержання таблеток на основі густих екстрактів валеріани та хмелю полягала в наступному.

До суміші густих екстрактів валеріани та хмелю додавали розраховану кількість МКО та старанно перемішували до утворення гомогенної маси. До пластичної маси додавали розраховану кількість допоміжних речовин (крім ковзних та змащувальних). Старанно перемішували та протирали крізь сито з діаметром отворів 3 мм. Вологі гранули висушували при температурі 40 °С, регранулювали крізь сито з діаметром отворів 1 мм. Одержані гранули опудрювали ковзними та змащувальними речовинами. Двоопуклі таблетки

Таблиця 2

Шестифакторний план на основі 5x4 латинського квадрату четвертого порядку та результати дослідження таблеток-ядер на основі густих екстрактів валеріани та хмелю

	A	B	C	D	E	F	y ₁	y ₁	y ₂	y ₂	y ₃	y ₃	y ₄	y ₄	y ₅	y ₅	y ₆	y ₆
1	a ₁	b ₁	c ₁	d ₁	e ₁	f ₁	5	5	3.20	3.08	107.0	99.0	0.11	0.13	1.12	1.16	34.0	39.0
2	a ₁	b ₂	c ₂	d ₂	e ₂	f ₂	4	4	1.50	1.74	99.0	101.0	0.43	0.47	2.10	2.17	12.0	14.5
3	a ₁	b ₃	c ₃	d ₃	e ₃	f ₃	5	4	1.78	2.04	127.0	104.0	0.29	0.35	1.05	0.94	45.0	53.0
4	a ₁	b ₄	c ₄	d ₄	e ₄	f ₄	4	4	3.97	3.65	127.0	107.0	0.30	0.34	1.22	1.19	285.0	240.0
5	a ₁	b ₅	c ₅	d ₅	e ₅	f ₅	4	5	1.65	2.13	127.0	117.0	0.30	0.34	0.54	0.49	285.0	265.0
6	a ₂	b ₁	c ₂	d ₃	e ₄	f ₅	4	4	2.61	2.35	120.0	127.0	0.30	0.28	0.60	0.58	16.0	19.0
7	a ₂	b ₂	c ₃	d ₄	e ₅	f ₁	5	5	3.04	2.88	127.0	119.0	1.77	1.93	0.62	0.57	50.0	53.0
8	a ₂	b ₃	c ₄	d ₅	e ₁	f ₂	5	5	4.23	3.87	130.0	122.0	0.30	0.32	0.66	0.60	275.0	285.0
9	a ₂	b ₄	c ₅	d ₁	e ₂	f ₃	5	5	3.62	3.34	130.0	130.0	0.43	0.51	0.55	0.59	35.0	40.0
10	a ₂	b ₅	c ₁	d ₂	e ₃	f ₄	5	5	3.39	3.81	130.0	125.0	0.30	0.30	0.70	0.74	34.0	37.0
11	a ₃	b ₁	c ₃	d ₅	e ₂	f ₄	4	4	2.99	3.47	128.0	120.0	0.10	0.10	0.38	0.34	30.0	32.0
12	a ₃	b ₂	c ₄	d ₁	e ₃	f ₅	4	5	3.45	3.71	130.0	130.0	0.24	0.26	0.36	0.34	40.0	45.0
13	a ₃	b ₃	c ₅	d ₂	e ₄	f ₁	5	5	2.03	2.35	125.0	115.0	0.22	0.24	0.52	0.56	30.0	35.0
14	a ₃	b ₄	c ₁	d ₃	e ₅	f ₂	5	5	5.12	4.56	128.0	120.0	0.52	0.60	0.69	0.73	42.0	45.0
15	a ₃	b ₅	c ₂	d ₄	e ₁	f ₃	5	5	3.87	3.51	130.0	130.0	0.31	0.35	0.54	0.57	17.0	20.0
16	a ₄	b ₁	c ₄	d ₂	e ₅	f ₃	4	5	3.51	3.33	130.0	130.0	0.55	0.61	0.72	0.69	32.0	38.0
17	a ₄	b ₂	c ₅	d ₃	e ₁	f ₄	5	5	4.42	4.86	130.0	130.0	0.24	0.28	0.74	0.77	30.0	35.0
18	a ₄	b ₃	c ₁	d ₄	e ₂	f ₅	4	3	3.08	2.90	114.0	125.0	0.05	0.05	1.44	1.50	20.0	23.0
19	a ₄	b ₄	c ₂	d ₅	e ₃	f ₁	5	5	3.84	4.07	130.0	130.0	0.30	0.28	1.23	1.28	14.0	17.0
20	a ₄	b ₅	c ₃	d ₁	e ₄	f ₂	5	5	2.66	3.14	127.0	130.0	0.64	0.58	1.05	0.94	17.0	20.0
21	a ₅	b ₁	c ₅	d ₄	e ₃	f ₂	5	5	2.01	2.31	130.0	130.0	0.25	0.25	0.82	0.79	70.0	85.0
22	a ₅	b ₂	c ₁	d ₅	e ₄	f ₃	4	5	4.08	3.90	119.0	127.0	0.42	0.52	0.61	0.58	110.0	125.0
23	a ₅	b ₃	c ₂	d ₁	e ₅	f ₄	4	4	2.64	2.36	127.0	130.0	2.31	2.07	0.95	0.92	14.0	17.0
24	a ₅	b ₄	c ₃	d ₂	e ₁	f ₅	4	5	2.81	2.53	130.0	130.0	0.48	0.40	0.54	0.59	20.0	22.0
25	a ₅	b ₅	c ₄	d ₃	e ₂	f ₁	4	5	1.35	1.53	130.0	124.0	0.40	0.44	0.60	0.63	120.0	130.0

діаметром 10 мм пресували на лабораторній машині ударного типу.

Вивчення шести факторів, кожний із яких взятий на п'яти рівнях, проводили за допомогою гіпер-греко-латинського квадрату другого порядку [3]. Матриця планування експерименту та результати дослідження таблеток наведені в Табл. 2.

Кожна із 25 серій дослідів була реалізована у двох повторностях. Одержані результати дослідження таблеток піддавалися дисперсійному аналізу.

Результати досліджень та їх обговорення

При пресуванні досліджуваних таблеток встановлено, що у всіх 25 серіях дослідів процес заповнення матриці проходив належним чином і вдалося одержати таблетки, поверхня яких була без суттєвих дефектів. Оцінка якості процесу пресування таблеток (y_1) здійснювалася експертами. При цьому оцінку 5 балів експерти виставляли, коли сила виштовхування таблеток із матриці була невеликою, а їх поверхня блискучою. Оцінку 4 бали отримали таблетки з невеликою силою виштовхування, рівною поверхнею, але без блиску. Лише в одній серії дослідів (№ 18) якість процесу пресування була оцінена задовільно. Дисперсійний аналіз експериментальних даних за показником y_1 показав, що на процес пресування та якість одержаних таблеток впливає природа ковзних і змащувальних речовин.

Для значущих факторів будували ранжировані ряди переваг. Ряд переваг для фактора F має такий вигляд: магнію стеарат > кальцію стеарат > кислота стеаринова > поліетиленгліколь 4000 > натрію лаурилсульфат.

Ранжирований ряд переваг для фактора E має такий вигляд: $e_1 > e_2 > e_3 > e_4 > e_2$, тобто, тальк та МКЦ 102 мають суттєві переваги (за впливом на процес пресування) над іншими ковзними речовинами.

Іншим показником, який характеризує якість процесу пресування таблеток, зокрема однорідність заповнення матриці, є їх відхилення від середньої маси (y_2). Встановлено, що у всіх 25 серіях дослідів за однорідністю маси таблетки відповідали вимогам [4] і лише в одному випадку (серія № 14) відхилення перевищувало 5 %.

Дисперсійний аналіз експериментальних даних з однорідності маси таблеток показав статистичну значущість факторів A і B.

Найменші відхилення від середньої маси таблеток спостерігалися при використанні нової допоміжної речовини Ludipress, яка має належну плинність і широко використовується за кордоном для одержання таблеток методом прямого пресування. Далі за впливом на y_2 знаходиться суміш крохмалю картопляного з аеросилом, потім — лактоза. Суттєво погіршується однорідність маси таблеток при використанні цукру та натрію кроскармелози.

Вплив зразків мікрокристалічної целюлози на однорідність маси досліджуваних таблеток ілюструє такий ряд переваг: $b_5 > b_3 > b_1 > b_2 > b_4$. Найменше відхилення від середньої маси спостерігалось при використанні нової допоміжної речовини Prosolv (суміш МКЦ з аеросилом). Ця речовина, як і Ludipress, має належну плинність і пресованість. Дещо поступається Prosolv мікрокристалічна целюлоза марки МКЦ 200. Цей зразок МКЦ теж має добру плинність. Добре зарекомендувала себе за впливом на однорідність маси МКЦ 101.

Одержані таблетки контролювали на стійкість до роздавлювання (y_3). Вимоги ДФУ до цього показника для даних таблеток складають 50 Н [4]. Дисперсійний аналіз експериментальних даних показав, що статистично значущо впливає на стійкість таблеток до роздавлювання лише фактор A. Найбільш стійкі до роздавлювання таблетки одержано при використанні допоміжних речовин Ludipress та натрію кроскармелози. Далі за впливом на y_3 йдуть лактоза та цукор.

Відмітимо, що одержані таблетки в усіх серіях дослідів відзначалися високою пластичністю і стійкістю до механічного навантаження.

Таблетки випробовували також на стираність у барабані (y_4) відповідно до вимог ДФУ [4]. Результати дисперсійного аналізу експериментальних даних із визначення стираності таблеток показали статистичну значущість всіх шести факторів: $E > A > C > D > B > F$. Встановлено, що у групі ковзних речовин найменше значення стираності таблеток отримане при використанні МКЦ 101, тальку і крохмалю картопляного висушеного. Цим речовинам дещо поступається МКЦ 102. Найгірший результат щодо стираності одержали при використанні Prosolv на стадії опудрення гранул, де значення показника y_4 майже у 4 рази вище, ніж при використанні МКЦ 101.

У групі структуроутворюючих речовин найменше значення показника стираності таблеток одержали при використанні цукру, а найбільше — при використанні Ludipress.

Серед випробовуваних зразків розпушувачів на основі полівінілпіролідону найменше значення стираності отримали при використанні Kollidon 30 та ПВП, яким дещо поступається Kollidon 90. Ці три речовини мають суттєву перевагу над Kollidon 17 PF і Kollidon CL.

Досліджені порошкоподібні зразки ефірів целюлози впливають на стираність таблеток таким чином: Metolosa 90 CH 100000 > Metolosa 65 SN 50 > Metolosa SM 100 > Metolosa 60 CH 10000 > Metolosa SM 15.

Поряд із фармакопейним методом дослідження стираності таблеток-ядер у барабані випробовували їх стираність в установці псевдозрідженого шару (y_5). Це пов'язано з тим, що передбачається покриття досліджуваних таблеток захисною оболонкою в цій установці. Випробування таблеток на стираність у лабораторній установці псевдозрідженого шару проводили при температурі повітря під газорозподільною решіткою 90 °C протягом 3 хв.

Результати дисперсійного аналізу експериментальних даних із стираності таблеток у псевдозрідженому шарі показали, що на цей показник значною мірою статистично впливає тільки фактор А. Найменший показник стираності таблеток в установці псевдозрідженого шару був при використанні цукру, який має переваги над лактозою та Ludipress. При використанні натрію кроскармелози і крохмалю картопляного в якості допоміжних речовин, стираність таблеток була більш, ніж у два рази вищою, ніж при використанні цукру.

Вплив вивчених факторів на розпадання (y_6) випробовуваних таблеток ілюструє такий ряд: С > D > А > В > Е > F. Отже, здатність таблеток до розпадання визначає природа ПВП, природа ефірів целюлози та структуроутворюючих речовин.

Ранжирований ряд переваг для фактора С має такий вигляд: $c_2 > c_3 > c_1 > c_5 > c_4$, тобто найшвидше розпадаються таблетки, що містять у своєму складі Kollidon CL. Ефект цієї речовини у 2.1 рази сильніший, ніж при використанні Kollidon 17 PF, у 3.1 рази — Kollidon 30, у 5.6 рази — ПВП та в 9.3 рази — Kollidon 90.

Ряд переваг для фактора D має такий вигляд: $d_2 > d_1 > d_3 > d_4 > d_5$. Найшвидше розпа-

даються досліджувані таблетки при використанні Metolosa SM 15. Використання високомолекулярних зразків оксипропілметилцелюлози (ОПМЦ) і метилцелюлози (МЦ) (65 SN 50, 60 CH 10000, 90 CH 100000) призводить до суттєвого сповільнення часу розпадання таблеток.

Вплив структуроутворюючих речовин на розпадання таблеток ілюструє такий ряд переваг: натрію кроскармелоза > цукор > Ludipress > лактоза > суміш крохмалю картопляного з аеросилом.

Вплив зразків МКЦ на розпадання випробовуваних таблеток можна розмістити в такий послідовності: МКЦ 101 > МКЦ 102 > Vitocel > МКЦ 200 > Prosolv.

Дію ковзних речовин на розпадання таблеток ілюструє такий ряд переваг: МКЦ 101 > крохмаль картопляний висушений > тальк > Prosolv > МКЦ 102.

Змащувальні речовини впливають на розпадання таблеток таким чином: кислота стеаринова > магнію стеарат > ПЕГ 4000 > натрію лаурилсульфат > кальцію стеарат.

Відмітимо, що час розпадання одержаних таблеток був надто високий і лише у п'яти серіях дослідів із 25 він не перевищував 20 хв. Це пов'язано з тим, що спресовані таблетки мають високу стійкість до роздавлювання та низьку стираність, а також тим, що вивчалася значна кількість нових допоміжних речовин, поведінка яких щодо впливу на розпадання таблеток була не прогнозована.

При опрацюванні методу кількісного визначення поліфенолів і флавоноїдів, а також кислоти ізовалеріанової в одержаних таблетках вплив досліджуваних допоміжних високомолекулярних речовин проявляється суттєво, що, очевидно, пов'язано з адсорбцією діючих речовин екстрактів валеріани і хмелю.

Для подальших досліджень при виборі оптимального складу таблеток екстракту валеріани та хмелю відбирали з кожної групи одну-дві кращі за всіма показниками допоміжні речовини. Вибір кращих рівнів факторів доцільно проводити за допомогою узагальненого показника — функції бажаності [3].

Визначальними для характеристики якості таблеток на основі густих екстрактів валеріани та хмелю є відгуки y_1, y_2, y_3, y_5, y_6 . На підставі даних, які отримані за допомогою функції бажаності, для подальших досліджень відібрані такі допоміжні речовини: структуроутворюючі - цукор і натрію крос-

кармелоза, зразки МКЦ - МКЦ 101 i Vitocel, розпушувач - Kollidon CL, ефіри целюлози - Metolosa SM 15 i Metolosa 90 CH 100000, ковзні - МКЦ 102, змащувальні - магнію стеарат.

Висновки

1. Проведено дослідження з метою створення таблеток-ядер на основі густих екстрактів валеріани та хмелю.

2. Вивчено вплив шести груп допоміжних речовин на властивості одержаних таблеток-ядер.

3. Із використанням комплексного показника якості таблеток — функції бажаності для подальших досліджень відібрані дев'ять допоміжних речовин.

ЛІТЕРАТУРА

1. Григорчук О.Ю., Тихонов О.І. Хміль у народній та науковій медицині // Фармацевтичний журнал. — 2002. - № 5. — С. 90-93.
2. Григорчук О.Ю., Тихонов О.І., Грошовий Т.А. Вплив режимів екстракції на вихід діючих речовин шишок хмелю // Вісник фармації. — 2002. - № 3 (31). - С. 47-50.
3. Грошовий Т.А., Маркова Е.В., Головкин В.А. Математическое планирование эксперимента в фармацевтической технологии. — Киев, 1992. — 187 с.
4. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: РІРЕГ, 2001. - 556 с.
5. Компедіум 2001/2002: Лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. — К.: Морион, 2001. - 1536 с.
6. Arzneimittel Kompendium der Schweiz — 97. Jurg Morant und Hands Ruppaner — Documed. — P. 2864.
7. Rote Liste — 1998. Arzneimittel Verzeichnis des P.P.J. Editio cantor. — Aulendorf / Wurt. — P. 3069.

УДК 615.24:615.453.6]:07

Пашнев П.П., Казаринов Н.А.

Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств»

Технологические аспекты создания комбинированного препарата на основе панкреатина и силибора

На основании изучения фармако-технологических свойств субстанций импортного и отечественного производства разработан состав и технология получения нового комбинированного препарата, обеспечивающего комплексное действие по нормализации функции пищеварения и гепатопротекторный эффект. Показано влияние вспомогательных веществ на показатели качества таблетированной лекарственной формы.

В настоящее время в общей структуре заболеваемости населения Украины болезни органов пищеварения занимают особое место [1]. Увеличение числа больных, страдающих заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), обуславливает более широкое

Резюме

Григорчук О.Ю., Тихонов А.И., Грошовый Т.А.

Выбор вспомогательных веществ с целью получения таблеток на основе густых экстрактов валеряны и хмеля

Проведены исследования по созданию таблеток-ядер на основе густых экстрактов валеряны и хмеля. Изучено влияние шести групп вспомогательных веществ на свойства таблеток-ядер. С использованием комплексного показателя качества таблеток — функции желательности для дальнейших исследований отобраны девять вспомогательных веществ. Показана перспективность использования в качестве вспомогательных веществ ряда новых высокомолекулярных соединений.

Summary

Grigorchuk O.Yu., Tikhonov O.I., Groshovy T.A.

Selection of excipients for the purpose of production of tablets on a basis of Valerian and Hop thick extracts

The study of core-tablets on a basis of valerian and hop thick extracts creation was carried out. The influence of six excipients groups on core-tablets characteristics was studied. The nine excipients for further investigations were selected using the complex characteristic of tablet quality — the desirability function. The prospectiveness of new high-molecular compounds series using as excipients was shown.

Григорчук Ольга Юрівна. Закінчила Національний університет «Львівська політехніка». Аспірант кафедри аптечної технології лікарських засобів Національного фармацевтичного університету (НФаУ).

Тихонов Олександр Іванович (н. 1938). Закінчив Харківський державний фармацевтичний інститут (1961). Д.фарм.н. Професор. Засл. діяч науки і техніки України. Зав. кафедри аптечної технології лікарських засобів НФаУ.

Грошовий Тарас Андрійович. Д.фарм.н. (1989). Професор (1990). Зав. кафедри фармацевтичних дисциплін Тернопільської державної медичної академії ім. І.Я. Горбачевського.

использование панкреатинсодержащих препаратов [2].

Причины нарушения процесса пищеварения разнообразны. Это прежде всего следствие врожденного отсутствия ферментов или перенесенных заболеваний, таких как

Таблица

Технологические свойства исследуемых субстанций лекарственной формы и их смеси

Название субстанции и фирма-производитель	Влагосодержание, %	Насыпная плотность, г/мл	Текущность, г/с	Прессуемость, Н	Степень уплотнения	Распадаемость запрессовки, мин
pankreatin powder "Biochemie", Австрия	3.6 ± 0.09	0.48 ± 0.09	2.5 ± 0.12	20.2 ± 4.93	2.1 ± 0.05	60.0 ± 2.20
панкреатин медицинский ВФС 42У-299-1081-01 ООО ПТК "Природа" серии 511102-541102	4.9 ± 0.09	0.36 ± 0.09	7.3 ± 0.18	8.0 ± 3.88	3.0 ± 0.04	58.0 ± 3.86
силибор (порошок) ФС 42У-7/37-1143-01 ФК "Здоровье"	2.8 ± 0.12	0.47 ± 0.1	2.2 ± 0.24	23 ± 3.45	2.0 ± 0.02	45.0 ± 2.61
смесь 200 мг панкреатина ("Biochemie", Австрия) и 40 мг силибора	3.1 ± 0.08	0.48 ± 0.09	2,41 ± 0,17	21 ± 2,46	2,0 ± 0,01	60 ± 3,34
смесь 200 мг панкреатина (ООО ПТК "Природа") и 40 мг силибора	4.3 ± 0.12	0.38 ± 0.07	5.4 ± 0.2	50 ± 2.86	2.8 ± 0.01	60.4 ± 2.58

хронический или подострый панкреатит, энтероколит, гастрит, а также ряда эндокринных заболеваний [3].

Следует отметить, что в гастроэнтерологической патологии нарушения пищеварительной функции и гепатобилиарной системы часто сопутствуют друг другу [4]. При поражениях печени чаще всего ослабляется её желчеобразовательная функция, в результате чего нарушается процесс переваривания жиров в кишечнике [5]. Так, у 18-20 % пациентов с панкреатитом диагностируются симптомы воспалительно-дистрофического поражения печени, что является основанием для включения гепатопротекторных средств в комплексную фармакотерапию панкреатитов [6]. В связи с этим обоснованной является комбинация в одном лекарственном средстве панкреатина с субстанцией гепатозащитного действия.

В настоящее время фармацевтические предприятия Украины выпускают недостаточно панкреатинсодержащих препаратов как по номенклатуре, так и по объему, а производство комбинированных отечественных препаратов на основе панкреатина и вовсе отсутствует.

Целью наших исследований была разработка комбинированного препарата на основе панкреатина и гепатопротектора — силибора, нормализующего функцию пищеварения и оказывающего гепатозащитный эффект, который обусловлен стабилизацией

клеточных мембран гепатоцитов, нормализацией печеночной микроциркуляции, обновлением желчеобразования, детоксицирующим действием и др.

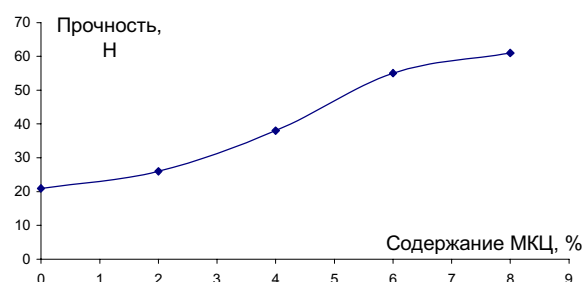
Экспериментальная часть

С целью выяснения фармакологической совместимости было изучено взаимное влияние панкреатина и силибора в среде, имитирующей условия ЖКТ.

Определение липазотропной активности силибора проводили по методу, приведенному в [7] путем сравнения средней скорости липолитической реакции в опытах с силибором и контрольном опыте.

Установлено, что силибор *in vitro* обладает способностью активизировать липазу в составе панкреатина. Причем, липолитическая активность панкреатина возрастает на 24%, что свидетельствует о хорошей фармакологи-

Рисунок 1



Зависимость прочности таблеток от содержания в них МКЦ

ческой совместимости субстанций панкреатина и силибора [8].

Анализируя данные литературы, а также полученные результаты, в состав комбинированного препарата был введен панкреатин в количестве 200 мг и силибор в количестве 40 мг.

С целью разработки оптимального состава и рациональной технологии производства комбинированного ферментного препарата с гепатопротектором были проведены исследования по изучению технологических свойств трех субстанций панкреатина отечественного и импортного производства: порошка и гранул панкреатина (фирма «Biochemie,» Австрия), порошка панкреатина (ООО ПТК «Природа», г. Кременчуг, Украина) и порошка силибора (ОАО «Фармацевтическая компания «Здоровье») (Таблица).

Как видно из таблицы, все исследуемые образцы панкреатина импортного и отечественного производства имеют хорошую текучесть и прессуемость, хотя у силибора эти показатели несколько ниже.

Следует отметить, что панкреатические ферменты чувствительны к воздействию влаги и температурного фактора. Поэтому при их производстве необходимо использование щадящих технологий, исключающих увлажнение и сушку таблеточной массы, т.е. технологий прямого прессования порошков [9]. Установлено, что все представленные образцы удовлетворяют требованиям, предъявляемым к порошкам для прямого прессования. Это и обусловило выбор технологии производства данной лекарственной формы.

Опыт работы с субстанциями панкреатина различных фирм-производителей показал, что основные технологические параметры порошков - текучесть и прессуемость могут колебаться. Поэтому для обеспечения воспроизводимости технологии получения таблеток по параметрам механической прочно-

сти и возможности их дальнейшего покрытия кишечнорастворимой пленочной оболочкой необходимо использование микрокристаллической целлюлозы (МКЦ). Последняя, благодаря образованию большого количества водородных связей, увеличивает прочность таблеток, проявляя при этом за счет набухающих свойств и некоторый разрыхляющий эффект [10]. Исследовали содержание МКЦ от 1 % до 8 % в составе таблеточных масс из расчета на среднюю массу таблетки (Рис. 1).

Из рисунка видно, что с повышением содержания МКЦ в составе таблеток, их прочность возрастает. Оптимальным является содержание в таблетке 6 % МКЦ, что обеспечивает необходимую им прочность в пределах (50-60) Н для нанесения энтеросолюбильного покрытия.

Для обеспечения оптимальных показателей текучести таблеточной массы в её состав был введен сахар молочный в количестве 6 % и 0.5 % аэросила.

Натрия хлорид введен в состав лекарственной формы в качестве стабилизатора панкреатических ферментов в количестве 2 %. Введение его в состав таблетки также способствует улучшению прессуемости.

Изучение времени распадаемости запресовок исследуемых субстанций показало необходимость введения в состав дезинтегратора — натрия кроскармеллозы, представляющей собой карбоксиметилцеллюлозу с внутренними поперечными связями. Как высокомолекулярное соединение гидрофильного характера, натрий кроскармеллоза способна к быстрому водопоглощению и набуханию с увеличением объема, что положительно сказывается на распадаемости твердых лекарственных форм [11].

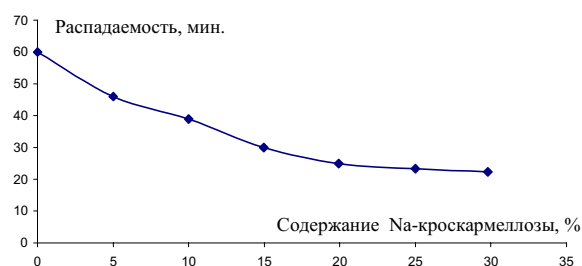
Экспериментально было установлено оптимальное содержание натрий кроскармеллозы в таблетках (Рис. 2).

Из рисунка видно, что 22-23 % натрий кроскармеллозы обеспечивают необходимое время распадаемости ядра таблетки в искусственном кишечном соке.

Проведенные исследования показали, что разработанный состав является оптимальным при использовании панкреатина импортного и отечественного производства.

Для предотвращения инактивации панкреатина под воздействием соляной кислоты желудочного сока потребовалось нанесение на таблетки-ядра кишечнорастворимого покрытия. Его наносят как из систем на основе

Рисунок 2



Зависимость распадаемости таблеток от содержания в них натрий кроскармеллозы

органических растворителей, так и из водных растворов [12]. В настоящее время для этой цели широко применяются сополимеры анионного характера на основе кислоты метакриловой и метилметакрилата, т.е. Ойдрагит L и S 100 (фирма «Rohm», Германия).

Полиакрилаты завоевали достаточно прочные позиции в фармацевтической промышленности развитых стран мира. Высокая стабильность при химическом и атмосферном воздействии, индифферентность к пищеварительным ферментным системам и микробиологическому воздействию, постоянные свойства пленочного покрытия в процессе хранения лекарственных средств, а также постоянное время растворения покрытия делают полиакрилаты незаменимыми в производстве твердых лекарственных форм [13].

При этом рациональнее использовать водные системы полиакрилатов как с точки зрения экологической, так и с точки зрения пожаровзрывобезопасности. Поэтому при получении кишечнорастворимого покрытия нами была использована в качестве пленкообразователя водная дисперсия Ойдрагит L 30 D-55 (фирма «BASF», Германия) под названием Kollicoat MAE 30 DP.

В качестве пластификатора был использован ПЭГ 400 в количестве 17.5 %. С целью более равномерного распределения покрытия по поверхности таблеток-ядер в состав пленкообразующей системы был введен тальк в количестве 19 %. Краситель титана диоксид в количестве 11.5 % в комбинации с тропеолином 0 придают таблеткам желтый цвет.

Таким образом, в результате проведенных исследований разработан состав и технология получения комбинированного препарата, содержащего панкреатин и гепатопротектор — силибор, определены критические точки технологического процесса и диапазон их измерений.

Доклиническое изучение препарата, проведенное в ГП ГНЦАС сотрудниками лаборатории биохимической фармакологии под руководством проф. Масловой Н.Ф., в сравнении с таблетками «Силибор» и таблетками «Мезим-форте», подтвердило эффективность такой комбинации. Препарат оказывал ярко выраженное энзимокompенсирующее действие, проявляя при этом высокую гепатозащитную активность.

По результатам проведенных исследований оформлена заявка № 2003044073 на выдачу патента Украины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Голубчиков М.В. Статистичний огляд захворюваності населення України на хвороби органів травлення // Сучасна гастроентерологія і гепатологія. - 2000. - № 1. - С. 19-20.
2. Особенности фармакотерапии в детской гастроэнтерологии / Под ред. А.М. Запруднова. - М., 1998. - С. 84-89
3. Маслова Н.Ф. Ферментні препарати, які покращують процеси травлення // Клінічна фармація. - 1999. - Т. 3, № 1. - С. 20-26.
4. Шуругува И., Зейгарник М. Препараты для лечения заболеваний гепатобилиарной системы // Ремедиум. - 1999. - № 708. - С. 38-47.
5. Златкина А.Р., Белоусова Е.А., Никитина Н.Ю., Силверстова Т.Р. Современная ферментная терапия хронического панкреатита // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 1997. - № 7(5). - С. 109-111
6. Ивашкин В.Т., Минаян Г.А. Лечение хронического панкреатита // Там же. - 1996. - № 5 (4). - С. 10-17.
7. Янченко П.С., Комісаренко А.М., Георгієвський Г.В. Метод визначення ліпазотропної активності речовин // Фармаком. - 2001. - № 3. - С. 44-47.
8. Янченко П.С., Пашнев П.П., Казаринов Н.А., Комиссаренко А.Н. Исследование липазотропной активности экстрактивного препарата из расторопши пятнистой — силибора // Фармаком. - 2003. - № 1 - С. 75-77.
9. Пашнев П.П. Разработка составов и технологий производства ферментных препаратов на основе панкреатина // Фармаком. - 2001. - № 4. - С. 38-41.
10. Opota D, Prinderre P., Kaloustian J., Joachim G., Piccerelle P., Ebba F., Reynier J.P., Joachim J. Comparative tablet and rheological properties of new microcrystalline cellulose: Direct compression and wet granulation methods // Drug. Dev. and Ind. Pharm.- 1999. - Vol. 25, No. 6. - P.795-799.
11. Goto Kenta, SunadaHisakazu,, Danjo Kazumi, Yonezawa Yorinobu. Pharmaceutical evaluation of multipurpose excipients for direct compressed tablet manufacture: Comparisons of the capabilities of multipurpose excipients with those in general use // Drug. Dev. and Ind. Pharm.- 1999. - Vol. 25, No. 8.- P. 869-878.
12. Пат. No.6039976. США, МПК⁷ А 61 К 9/32. Enteric film coating compositions, method of coating therewith, and coated forms. BPSI Holdings, Inc., Mehra Dev K., Rami-reddy Chittamuru, Tang Li-Juan, Porter Stuart C. (USA).
13. Bueb W., Warnke G., Bauer K. H. Tablet coating methods for very small bathes and their suitability for scaling // Drug Dev. and Ind. Pharm. - 1994. - Vol.20, No. 9. - P. 1555 - 1569.

Резюме

Пашнев П.П., Казаринов М.О.

Технологічні аспекти створення комбінованого препарату на основі панкреатину та силибору

На основі вивчення фармако-технологічних властивостей субстанцій імпортного та вітчизняного виробництва розроблено склад та технологію одержання нового комбінованого препарату, що забезпечує комплексну дію з нормалізації функції травлення та гепатозахисний ефект. Показано вплив допоміжних речовин на показники якості таблетованої лікарської форми.

Summary

Pashnev P.P., Kazarinov N.A.

Technological aspects of combined drug on a basis of pancreatin and silibor creation

On a basis of study of pharmacologic and technologic characteristics of domestic and imported active substances

the composition and production technology of new combined drug, providing the complex effect on of digestion function normalization and liver protective effect, were developed. The influence of excipients on quality performance of tableted dosage form was demonstrated.

Пашнев Павел Петрович (р.1977). Мл. науч. сотр. лабораторий таблетированных лекарственных средств ГП ГНЦЛС.

Казаринов Николай Александрович (р. 1937). Окончил фармацевтическое отделение 1-го Московского медицинского института (1960). Работает в ГП ГНЦЛС (с 1959). Д.фарм.н. (1989). Профессор. Зав. лабораторией таблетированных лекарственных средств.

УДК 615.2:612.017:615.453.6

Сліпченко Г.Д., Казарінов М.О., Пашнева Р.О.
Державне підприємство "Державний науковий центр лікарських засобів"

Оптимізація складу та параметрів виробництва таблетованого препарату на основі фітопорошку з вітамінами

У результаті вивчення технологічних властивостей діючих речовин розроблено оптимальний склад та визначені основні параметри технології нового комбінованого імунокоректора у вигляді таблетованого препарату на основі коренів та кореневищ ехінацеї пурпурової та вітамінів.

Арсенал імуномодуючих препаратів в наш час обмежений, хоча в останні роки внаслідок досягнень у галузі неінфекційної імунології стан дещо покращився. Як правило, на ринку з'являються препарати синтетичного походження. Розробка нових фітопрепаратів, які впливають на імунну систему, є досить актуальною [1]. На даний час світовий фармацевтичний ринок нараховує близько 20 активних речовин, які виявляють імуностимулюючу активність. На їх основі вітчизняні та закордонні виробники під різними назвами випускають близько 100 лікарських засобів. Асортимент імуностимуляторів, зареєстрованих в Україні, невеликий і налічує близько 20 препаратів (18 % від кількості, що виробляється фармацевтичними фірмами світу) [2,3]. В наш час через здатність стимулювати імунітет представники родини ехінацеї стали одними із самих широковикористовуваних лікарських рослин у світі [4-6]. Препарати, що виробляють із їх сировини містять витяги із всіх частин як свіжої, так і висушеної рослини [7].

Матеріали та методи дослідження

У ДП ГНЦЛЗ проведені дослідження з вибору раціонального складу та оптимальних технологічних параметрів виробництва нового імунокоректора у вигляді таблеток на основі фітопорошку з вітамінами. Через те, що до складу препарату входить рослинна сировина, а саме корені та кореневища ехінацеї пурпурової, були проведені дослідження з оптимізації ступеня подрібнення сировини. Одержано дві серії порошку, здрібненого методом подрібнення та методом вальцювання, із середнім розміром часток 200 мкм і менше та 500 мкм. Проведені дослідження з масовідачі екстрактивних речовин одержаних серій та фармакологічної дії показали, що найкращі показники має сировина із середнім розміром часток 200 мкм.

Результати досліджень та їх обговорення

Вивчені технологічні властивості лікарських речовин представлені в таблиці.

Таблиця
Технологічні властивості діючих компонентів складу та їх суміші

Назва компонентів складу	Вологовміст, %	Насипна густина, г/мл	Плинність, г/с	Пресуємість, Н
порошок коренів та кореневищ ехінацеї пурпурової	8.0 ± 0.38	0.65 ± 0.038	1.54 ± 0.03	5.0 ± 1.24
кислота аскорбінова	0.10 ± 0.02	0.83 ± 0.05	8.34 ± 0.62	10.0 ± 0.63
рутин	0.50 ± 0.04	0.76 ± 0.09	1.30 ± 0.11	20.0 ± 1.58
суміш діючих речовин	6.5 ± 0.62	0.60 ± 0,03	2.0 ± 0.28	15.0 ± 0.78

Примітка
n = 5; P = 95 %

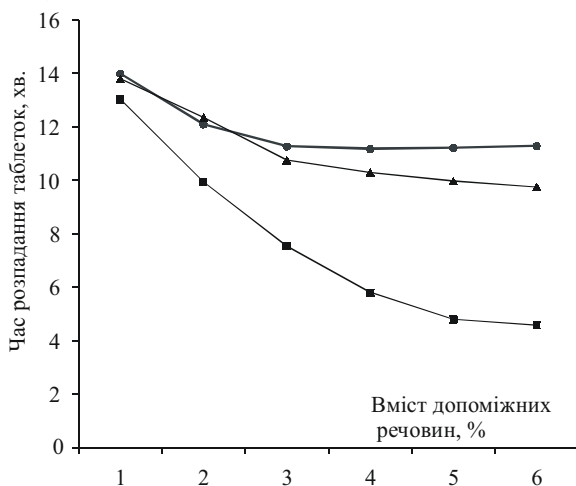
Наведені дані свідчать, що порошок кислоти аскорбінової має високі показники плинності - 8 г/с, але незадовільну пресуємість - 10 Н, порошок рутину має незадовільні значення плинності - 1.3 г/с та пресуємість - 20 Н, а здрібнений порошок коренів та коренищ ехінацеї має низькі показники плинності та пресуємість. Технологічні властивості суміші діючих компонентів складу свідчать про незадовільні значення пресуємість (15 Н) та плинності.

Одержані вище значення свідчать про необхідність введення до складу лікарської форми зв'язувальних та інших допоміжних речовин, які б забезпечили оптимальні показники плинності, достатню механічну міцність та оптимальний час розпадання таблеток.

Проведені дослідження показали неможливість використання методу прямого пресування, що й зумовило вибір технології вологої грануляції і дозволило за рахунок одержання рівномірних гранул, надати масі необхідної плинності та спроможності тісного зчеплення часток між собою.

Були визначені оптимальні допоміжні речовини для лікарської форми. Для одержання необхідної пресуємість обрано мікрокристалічну целюлозу у кількості 5 %, для досягнення оптимальних показників плинності - цукор молочний в кількості 7 %. Для поліпшення розпадання проводили дослідження із введення до складу таблеткової маси таких речовин, як аеросил, кальцію альгінат та натрію кроскармелоза.

Рисунок 1



Розпадання таблеток із різними допоміжними речовинами у складі

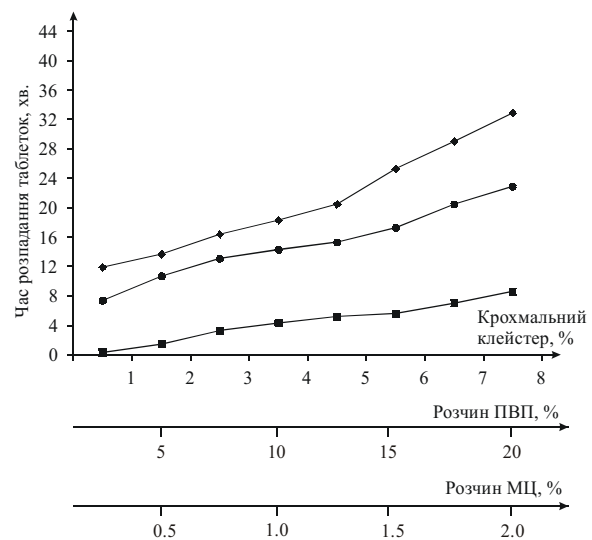
- 1 - аеросил і крохмаль картопляний;
- 2 - кальцію альгінат;
- 3 - натрію кроскармелоза.

Відомо, що комбінація аеросилу з крохмалем картопляним у таблетковій масі покращує розпадання таблеток. Кальція альгінат - високомолекулярна сполука аніонного типу, яка є адсорбуючою речовиною, що руйнує таблетку шляхом набрякання. Суха форма кальцію альгінату в концентрації 1-2 % використовується в таблетках як розпушуючий засіб [8]. Натрію кроскармелоза - форма карбоксиметилцелюлози з внутрішніми поперечними зв'язками, використовується для покращення розчинності та дезінтеграції в таблетках. Вибір оптимальної розпушуючої речовини проводили експериментально, змінюючи концентрацію та вид розпушувача (Рис. 1). Внаслідок до складу розроблюваних таблеток було введено натрію кроскармелозу у кількості 5 %.

Для вивчення впливу зв'язувальних речовин на фізико-механічні властивості гранулятів і показники якості таблеток було досліджено такі зволожуючі агенти, як 3-7 % крохмальний клейстер, 0.5-20 % розчин метилцелюлози (МЦ) та 5-20 % розчин полівінілпілідону (ПВП).

У результаті проведених досліджень встановлено, що оптимальним зволожувачем є 7 % розчин крохмалю картопляного (Рис. 2).

Рисунок 2



Залежність часу розпадання таблеток від зволожувача

- 1 - крохмальний клейстер;
- 2 - розчин ПВП;
- 3 - розчин МЦ

Для вибору оптимального температурного режиму сушіння гранул проводили їх дериватографічне дослідження, що дозволило встановити оптимальну температуру сушіння, яка складає 65 - 75 °С.

Висновки

Проведеними дослідженнями встановлено оптимальний склад фітопрепарату на основі коренів та кореневищ ехінацеї пурпурової в комбінації з вітамінами.

На оригінальний склад препарату "Ехінавіт-М" оформлено заявку № 2003043074 на видачу патенту України.

На препарат оформлено АНД та проект ТТР. Препарат напрацьовано на першу фазу клінічних випробовувань.

ЛІТЕРАТУРА

1. Авдеева Е.В. Перспективы создания иммуномоделирующих фитопрепаратов // Достижения, проблемы, перспективы фармацевтической науки и практики: Материалы науч.-техн. конф., посвященной 35-летию фармацевтического факультета. - Курск, 2001. - С.191-192.
2. Semenov A.A., Tolstikhina V.V., Syrchina A.I. Plant immunomodulators and the perspectives of their application // Book Abstr. Int. Conf "Med. Raw Mater. And Phytotprep. Med. and Agr.", Karaganda, Sept. 29-Oct. 1, 1999. - Karaganda, 1999. - С. 100.
3. Державний реєстр лікарських засобів України / Під ред. Н.І. Шарикіної. - Київ: PC World Ukraine, 1996. - 364 с.
4. Рибак О.В. Рослини родів Echinacea L. Moench. та Rudbeckia L., їхній хімічний склад і біологічні властивості // Ліки України. - 2000. - № 1-2. - С. 42-44.
5. Gaisbauer M., Schleich T., Stickl H.a., Wilcrek I. The effect of Echinacea purpurea Moench on phagocytosis in granulocytes measured by Chemiluminescence // Arzheim.-Forsch./Drug Ressearch. - 1990. - Vol. 40, No.5. - P. 594-598.
6. Molchart D., Linde K., Worku F. et al. Results of five randomized studies on the immunomodulatory activity of preparations of Echinacea // J. Altern. Complement. Med. - 1995. - Vol. 1, No.2. - P. 145-160.
7. Мамчур Ф.І., Зузук Б.М., Василішин А.А. Хімічний склад і фармакологічні властивості рослин роду Echinacea (Asteraceae) // Фармацевтичний журнал. - 1993. - № 2. - С. 38-41.

УДК 615.453

Ведмеденко Ю.В., Лаптева Л.Н., Штейнгарт М.В.

Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств»

Исследования метода послойного таблетирования для получения таблеток поддерживающего действия

Изложены результаты исследований метода послойного таблетирования для получения таблеток поддерживающего действия. Изучено влияние физико-химических и технологических свойств таблеточной массы на ведение технологического процесса послойного таблетирования. Показана зависимость адгезии между слоями таблетки от усилий прессования нижнего слоя. Изучено влияние технологических параметров и режимов на получение двухслойных таблеток, один слой которых - с обычным высвобождением действующего вещества, другой - с отложенным или программируемым.

Одной из возможностей усиления терапевтического эффекта лекарственного средства является создание препарата поддерживающего действия. Препараты поддерживающего действия обеспечивают увеличение

8. Допоміжні речовини та їх застосування в технології лікарських форм: Довідковий посібник / Жогло Ф, Возняк В., Попович В., Богдан Я. - Львів, 1996. - 96 с.

Резюме

Слипченко Г.Д., Казарінов Н.А., Пашнева Р.А.

Оптимизация состава и параметров производства таблетированного препарата на основе фитопорошка с витаминами

В результате изучения технологических свойств действующих веществ разработан оптимальный состав и определены основные параметры технологии производства нового комбинированного иммунокорректирующего таблетированного препарата на основе корней и корневищ эхинацеи пурпурной с витаминами.

Summary

Slipchenko G.D., Kazarinov N.A, Pashneva R.A.

Optimization of composition and parameters of tablet drug manufacturing on the basis of phytopowder with vitamins

As a result of research of active substances technological properties, the optimal composition for new combined immunocorrective drug in a tablet form on the basis of the Purple Echinacea roots and rhizomes with vitamins, was developed, and its principal manufacturing parameters were established.

Сліпченко Галина Дмитрівна. В.о. наук. співр. лабораторії таблетованих лікарських засобів ДП ДНЦЛЗ.

Казарінов Микола Олександрович (н. 1937). Закінчив фармацевтичне відділення 1-го Московського медичного інституту (1960). Працює у ДП ДНЦЛЗ (із 1959). Д.фарм.н. (1989). Професор. Зав. лабораторією таблетованих лікарських засобів.

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

лекарственных средств с различной программой высвобождения.

Существуют различные методы и принципы получения многослойных таблеток [1].

Нами была поставлена задача исследовать и разработать технологию таблеток поддерживающего действия, которые соответствуют следующим требованиям:

1. Принцип высвобождения — замедленное всасывание.
2. Механизм действия — высвобождение лекарственного средства в течение заданного времени.
3. Способ получения — технологически.
4. Технологический прием — послойное таблетирование.

Метод послойного таблетирования является одним из распространенных приемов получения таблеток. Его основная идея заключается в том, что на подпрессованный слой одной таблеточной массы осуществляется напрессовка второго слоя, затем идет совместное таблетирование, которое обеспечивает получение «таблеток — сэндвичей». Данный метод основан на использовании специальных таблеточных прессов. В настоящее время многие зарубежные фирмы (например, «Фетте Монесте Килиан», Германия) производят такие прессы. Для данной технологии таблеточная масса должна быть соответствующим образом подготовлена [2].

Нами было изучено влияние некоторых свойств таблеточной массы на ведение технологического процесса и показано, что по сравнению с ведением технологического процесса на обычном моно-прессе, при использовании таблеточного пресса послойного таблетирования к таблеточной массе предъявляются более высокие требования.

Можно выделить следующие группы требований к:

- I. технологическим свойствам таблеточной массы;
- II. месту расположения линии раздела слоев;
- III. адгезии слоев при прессовании;
- IV. гранулометрическому составу таблеточной массы.

Рассмотрим эти требования более подробно.

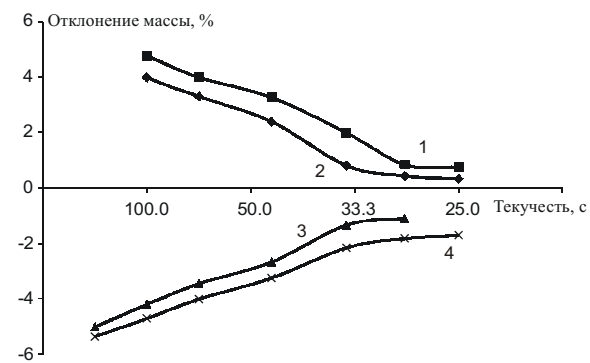
Поскольку на одном технологическом оборудовании происходит одновременное таблетирование двух или более таблеточных масс, показатели текучести и угла естественного откоса в этом случае являются одними из

важнейших. Изучена зависимость отклонений массы таблетки от текучести таблеточных масс [3].

Из Рис. 1. видно, что оптимальный показатель текучести для таблеточной массы нижнего формирования составляет 30.3-25.0 с, для таблеточной массы верхнего формирования — 50.0-25.0 с.

Была изучена зависимость отклонения массы таблетки от текучести и угла естественного откоса.

Рисунок 1



Зависимость отклонения массы слоев многослойной таблетки от текучести таблеточных масс

- 1 — отклонение массы нижнего слоя таблетки в сторону увеличения;
- 2 — отклонение массы верхнего слоя таблетки в сторону увеличения;
- 3 — отклонение массы верхнего слоя таблетки в сторону уменьшения;
- 4 — отклонение массы нижнего слоя таблетки в сторону уменьшения.

Как видно из Табл. 1. для таблеточных масс двухслойных таблеток могут быть рекомендованы: текучесть — 50.0-25.0 с, угол естественного откоса — 20-25°.

Таблица 1

Таблеточные массы	Текучесть, с	Угол естественного откоса, °	Процент отклонения массы таблетки, %
нижний слой	100.0	50-55	5 ± 1
	50.0	40-45	3 ± 1
	30.3	20-25	2 ± 1
верхний слой	100.0	50-60	4 ± 1
	50.0	40-45	3 ± 1
	30.3	20-25	2 ± 1

Изучалась зависимость однородности дозирования и истираемости таблеток от расположения линии раздела слоев. Особенно это важно, когда содержание действующих веществ в таблеточных массах, входящих в состав таблетки, различается в 2 и более раз.

Таблица 2

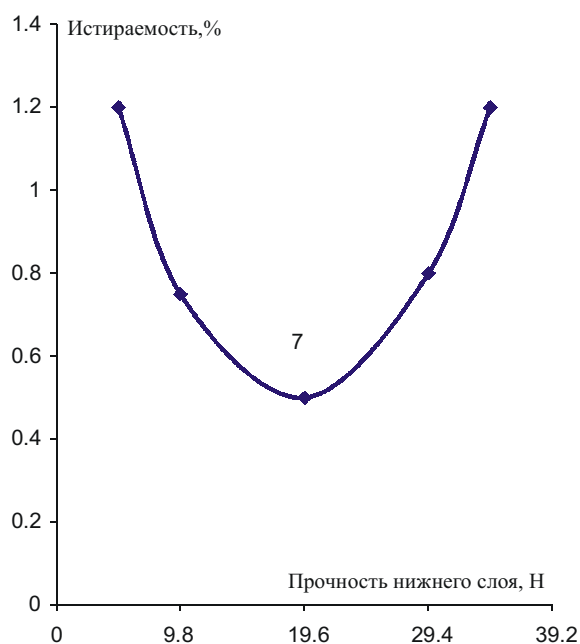
Истираемость, %	Граница расположения линии раздела слоев к высоте таблетки, %				
	10	10-25	25-35	35-40	40-50
до 1 %	-	-	+	+	+
более 1 %	+	+	-	-	-

Как видно из Табл. 2, оптимальным для двухслойных таблеток является расположение линии раздела слоев в пределах 25 % от высоты таблетки.

При получении двухслойных таблеток наличие адгезии между слоями является определяющим условием для получения данной лекарственной формы. Нами изучалась зависимость адгезии от усилий прессования нижнего слоя.

На Рис. 2 показана зависимость истираемости таблеток от адгезии при прессовании нижнего слоя при стандартных усилиях прессования для целой таблетки.

Рисунок 2



Зависимость истираемости многослойной таблетки от прочности подпрессовки нижнего слоя

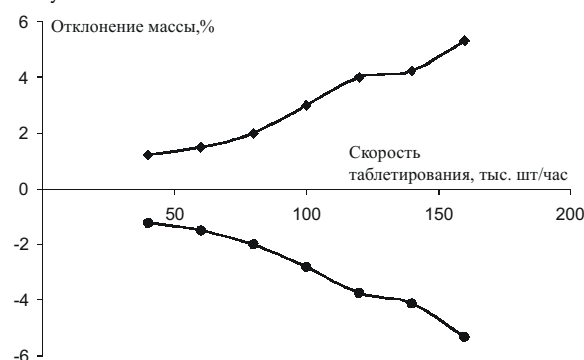
Как видно из Рис. 2, оптимальным для адгезии двух слоев, является формирование нижнего слоя таблетки с прочностью 1-3 кг. В противном случае при проведении теста «Истираемость» происходит расслоение «таблетки-сандвича» по линии раздела слоев [4].

При получении двухслойных таблеток, один слой которых является матричной таблеткой, возникают дополнительные трудности, т.к. адгезивные свойства матричного слоя должны быть более выражены, чем при прессовании матричных таблеток обычным моно-прессом [5]. Для получения матрицы на вспомогательные вещества воздействуют различного рода полимерами. Технологические свойства веществ при этом изменяются. Частицы вспомогательных веществ с достаточной адгезией взаимодействуют друг с другом, однако их взаимодействия с другими частицами (в частности, с частицами лекарственных веществ) проявляются в меньшей степени.

Скорость таблетирования является важным показателем при ведении технологического процесса, тем более когда осуществляется одномоментное таблетирование двух таблеточных масс с отличающимися технологическими свойствами, разными дозами и фракционным составом [5].

На Рис. 3 показана зависимость отклонения массы таблетки от скорости таблетирования. Как видно из Рис. 3, наиболее приемлемой оптимальной скоростью работы таблеточного пресса (имеющего 40 пар пуансонов) является скорость, позволяющая производить 50-100 тыс. таб/час. В противном случае происходит раздозировка таблеток по массе слоев.

Рисунок 3



Зависимость отклонения массы многослойной таблетки от скорости таблетирования

На основе проведенных исследований были разработаны технологии получения препаратов содержащих:

- парацетамол + диклофенак натрия;
- амброксол + амброксол-ретард.

В настоящее время эти препараты выпускаются на ОАО «Концерн Стирол».

Выводы

1. Изучены требования к таблеточным массам для получения таблеток методом послойного таблетирования.

2. Определена зависимость истираемости таблеток от расположения линии раздела слоев, показано оптимальное месторасположение линии раздела слоев.

3. Исследована зависимость адгезии между двумя слоями от усилий прессования нижнего слоя. Определен показатель усилий прессования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Штейнгарт М.В., Казаринов Н.А. Технология и стандартизация лекарств // Сб. науч. тр. — Харьков: «Рипрег», 1996. - С. 587-602.
2. Алексеев К.В., Гочатова М.В., Добротворский А.Е. Новые лекарственные формы направленного действия с регулируемым высвобождением лекарственных веществ: Обзор. информ. - М., 1987. - 66 с.
3. Грошовый Т.А. Беряк Р.А. Оптимизация процесса производства таблеток с помощью методов планирования эксперимента // IV Съезд фармацевтов УССР: Тезисы докладов. — Запорожье, 1984.- С. 95-96.
4. Башура Г.С., Тихонов А.И., Башура А.Г. К проблеме создания новых лекарственных форм // Фармаком. - 1995. - № 1-2. - С. 9-21.
5. Мирошников В.А., Штейнгарт М.В., Тимченко Н.М. Влияние оборудования на технологию производства таблеток // IV Съезд фармацевтов УССР: Тезисы докладов. — Запорожье, 1984.- С. 100-101.

Резюме

Ведмеденко Ю.В., Лаптева Л.М., Штейнгарт М.В.

Дослідження методу пошарового таблетування для одержання таблеток підтримуючої дії

Викладені результати досліджень методу пошарового таблетування для одержання таблеток підтримуючої дії. Вивчений вплив фізико-хімічних і технологічних властивостей таблеткової маси на хід технологічного процесу пошарового таблетування. Показана за-

лежність адгезії між шарами таблетки від зусиль пресування нижнього шару. Вивчений вплив технологічних параметрів і режимів на одержання двошарових таблеток, один шар яких - із звичайним вивільненням, другий — із відкладеним або програмованим.

Summary

Vedmedenko Yu.V., Lapteve L.N., Shteingart M.V.

Investigation method of layer tableting for producing of tablets with supporting effect

The results of study of layer tableting method for producing of tablets with supporting effect are given. The influence of physico-chemical and technological properties of tableting mass on conducting of layer tableting process was studied. The dependence of adhesion between the tablet layers on the lower layer pressing force was shown. The influence of technologic parameters and modes on the production of two-layer tablets in which one layer is of routine release of active substance, while other - with sustained or programmed one.

Ведмеденко Юрій Владимирович (р. 1964). Окончил Харьковский государственный фармацевтический институт (1986). Науч. сотр. лабораторий оптимизации биофармацевтических свойств таблетированных лекарственных препаратов (ОБСТАП) ГП ГНЦЛС (2002).

Лаптева Людмила Николаевна. Окончила Национальную фармацевтическую академию Украины (2002). Работает в ГП ГНЦЛС (с 1995). Инженер лаборатории оптимизации биофармацевтических свойств таблетированных лекарственных препаратов.

Штейнгарт Марк Вольфович (р. 1938). Окончил фармацевтический факультет 1-го Московского медицинского института им. И.И. Сеченова. Работает в ГНЦЛС (с 1960). Зав. лабораторией оптимизации биофармацевтических свойств таблетированных лекарственных препаратов (1994). Д.фарм.н. (1992).

УДК 615.454.1

Хохленкова Н.В., Ярных Т.Г., Чушенко В.Н.

Государственное предприятие “Государственный научный центр лекарственных средств”
Национальный фармацевтический университет

Исследования мази с фенольным гидрофобным препаратом прополиса

Проведены исследования по подбору условий разделения агликонов, входящих в фенольный гидрофобный препарат прополиса. Разработана методика идентификации фенольных соединений в фенольном гидрофобном препарате прополиса и мази «Пролидоксид» методом тонкослойной хроматографии. Доказана стабильность мази «Пролидоксид» в процессе хранения.

Невысокая токсичность и широкий спектр биологического действия веществ природного происхождения - меда и прополиса позволяют широко использовать их в медицине.

В Национальном фармацевтическом университете под руководством А.И. Тихонова

из прополиса-сырца выделена субстанция — фенольный гидрофобный препарат прополиса (ФГПП), основным компонентом которой является сумма фенольных соединений [1].

Проведенные ранее исследования [2] показали, что ФГПП по сравнению с прополи-

сом проявляет более выраженный фармакологический эффект, который возможно объяснить отсутствием восков и смол, а также большей концентрацией фенольных соединений. Широкий спектр фармакологического действия (антимикробное, противовоспалительное, противовирусное, репаративное, капилляроукрепляющее) позволяет применять ФГПП при различных формах поражений слизистых оболочек органов и полостей тела, для лечения гнойных ран, пролежней, воспалительных инфильтратов, при ожогах легкой и средней тяжести. Кроме того, используя вышеперечисленные свойства ФГПП, эту субстанцию рекомендуют в качестве основного действующего вещества при изготовлении ряда лекарственных средств (мазей, суппозитория, таблеток, гранул, припорошков, глазных капель и пленок) [2].

Нами проведены исследования по созданию лекарственного препарата - мази с ФГПП под условным названием "Пролидоксид" [3]. Мазь рекомендуют использовать при лечении ожогов легкой и средней степени, пролежней, а также ран в I фазе раневого процесса как противовоспалительное, ранозаживляющее, антимикробное и местноанестезирующее средство [4].

В соответствии с ФС 42У-34-20-95 на фенольный гидрофобный препарат прополиса идентификацию фенольных соединений ФГПП проводят по цветным реакциям: с раствором железа окисного хлорида (фенольная гидроксильная группа), с порошком магния и кислотой хлористоводородной концентрированной (флавоноиды), с раствором свинца ацетата (полифенолы) [1].

По требованиям ГФУ соответствующие испытания на идентификацию должны обеспечивать возможность различать соединения, имеющие сходную структуру, поэтому проводить идентификацию фенольных соединений ФГПП по цветным реакциям недостаточно. Кроме того, избирательность методики должна быть подтверждена путем сравнения с известными стандартными веществами, содержащимися в анализируемой субстанции [5, 6]. Поэтому для идентификации фенольных соединений в субстанции и мази "Пролидоксид" нами использован метод тонкослойной хроматографии (ТСХ).

Целью настоящей работы является разработка методик идентификации фенольных соединений субстанции ФГПП и мази "Про-

лидоксид" на основе данной субстанции методом тонкослойной хроматографии.

По данным литературы основными фенольными соединениями ФГПП являются агликоны [7]. А.И. Тихонов, В.И. Литвиненко и Л.И. Драник методом препаративной хроматографии на бумаге с последующей очисткой на полиамидном сорбенте установили, что в состав субстанции ФГПП входят 5 фенольных соединений: апигенин, лютеолин, кемпферол, кверцетин и рабиданол [8]. Содержание суммы фенольных соединений в ФГПП составляет не менее 50 % [1].

Разделению агликонов в растительных объектах и веществах природного происхождения методом ТСХ посвящены многочисленные работы, например [9]. При выборе сорбента исходили из свойств разделяемых фенольных соединений.

Объекты и методы исследований

Объектами исследований служили: фенольный гидрофобный препарат прополиса, мазь «Пролидоксид», лидокаина гидрохлорид и основа мази «Пролидоксид».

Экспериментально показано, что при разделении агликонов ФГПП в качестве сорбента лучше использовать силикагель GF₂₅₄. Проведены исследования по хроматографированию агликонов ФГПП в различных системах [7,9].

Нами установлено, что наиболее подходящими системами для разделения агликонов, входящих в состав ФГПП, являются следующие системы растворителей: бензол-этилацетат-кислота уксусная (80:20:1) и хлороформ-метанол-ацетон-кислота муравьиная (70:10:5:1).

Идентификацию пятен агликонов на хроматограмме проводили в УФ-свете, визуально сравнивая цвет флюоресценции, размер пятен и величину удерживания (R_f) с пятнами растворов стандартных образцов апигенина, лютеолина, кемпферола и кверцетина.

Результаты исследований и их обсуждение

Проведенные исследования позволили подобрать условия разделения агликонов субстанции ФГПП: апигенина, лютеолина, кемпферола и кверцетина.

Результаты исследований положены в основу методики идентификации фенольных соединений субстанции ФГПП методом тонкослойной хроматографии.

Разработанная нами методика удовлетворяет требованию специфичности, предъявля-

емому ГФУ к аналитическим методикам идентификации [5].

Представляло интерес разработанную методику идентификации фенольных соединений субстанции ФГПП методом тонкослойной хроматографии применить для идентификации фенольных соединений мази «Пролидоксид».

В состав мази «Пролидоксид» в качестве местноанестезирующего вещества входит лидокаина гидрохлорид. Поэтому нами было изучено хроматографическое поведение как основы, так и лидокаина гидрохлорида в системах, выбранных для идентификации фенольных соединений, входящих в состав субстанции. В результате проведенных исследований установлено, что основа мази и лидокаина гидрохлорид не оказывают влияния на разделение фенольных соединений в препарате.

Наиболее оптимальной для идентификации фенольных соединений мази является следующая система растворителей: бензол — этилацетат-кислота уксусная ледяная (80:20:1). Схема хроматограммы приведена на Рисунке.

Проведенные нами исследования позволили доказать идентичность фенольных соединений, входящих в состав фенольного гидрофобного препарата прополиса (субстанции) и мази «Пролидоксид».

Таким образом, идентификацию фенольных соединений мази «Пролидоксид» можно проводить не только при помощи цветных реакций, но и методом тонкослойной хроматографии.

Нами проведены исследования по разработке методики идентификации лидокаина гидрохлорида методом тонкослойной хроматографии. Экспериментально изучено хроматографическое поведение лидокаина гидрохлорида в различных системах растворителей: кислота уксусная ледяная-гексан-эфир дибутиловый (4:16:80); кислота уксусная ледяная — вода-бутанол (15:30:60); бензол-ацетон-раствор аммиака концентрированный (80:20:1). Были исследованы различные носители, а также использованы различные приемы импрегнирования пластинок различными солями [9].

Проведенные исследования показали, что использовать метод тонкослойной хроматографии для идентификации лидокаина гидрохлорида в мази не представляется возможным из-за низкой чувствительности и малой

Рисунок

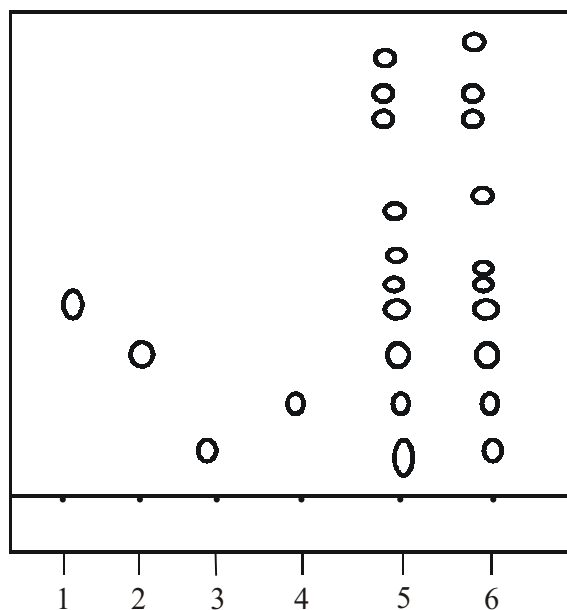


Схема хроматограмм ФГПП и мази «Пролидоксид» в сравнении со стандартными образцами (СО)

- 1 — СО кемпферола;
- 2 — СО апигенина;
- 3 — СО кверцетина;
- 4 — СО лютеолина;
- 5 — мазь «Пролидоксид»;
- 6 — ФГПП.

подвижности лидокаина гидрохлорида. Идентификацию лидокаина гидрохлорида в мази нами предложено проводить методами газовой хроматографии (ГХ) и методом спектрофотометрии (СФ) [10].

Разработанные нами методики идентификации фенольных соединений методом ТСХ включены в проект аналитической нормативной документации (АНД) на мазь «Пролидоксид». В проект АНД на препарат включены также следующие показатели: описание, идентификация ФГПП (по цветным реакциям), идентификация лидокаина гидрохлорида, определение типа основы, рН водной вытяжки, однородность мази, размер частиц, масса содержимого упаковки, определение посторонних примесей, микробиологическая чистота, количественное определение ФГПП и лидокаина гидрохлорида.

Для установления стабильности исследуемой лекарственной формы в процессе хранения пять серий мази «Пролидоксид» было заложено на хранение в алюминиевых тубах (по ТУ 64-7-687-90). Экспериментально установлено, что мазь в процессе хранения в течение 2 лет 3 мес имеет стабильные физико-

химические показатели. Количественное содержание суммы фенольных соединений и лидокаина гидрохлорида стабильно и находится в допустимых пределах.

Для выявления возможных продуктов разложения фенольных соединений в процессе хранения препарата нами был использована разработанная и приведенная выше методика идентификации фенольных соединений методом тонкослойной хроматографии. Установлено, что хроматограммы мази «Пролідоксид», хранившейся в течение 2 лет и 3 мес в алюминиевых тубах, идентичны хроматограммам свежеприготовленного препарата.

Выводы

1. На основании проведенных исследований разработана методика идентификации фенольных соединений в субстанции ФГПП и мази «Пролідоксид» методом тонкослойной хроматографии.

2. Физико-химическими методами доказана стабильность мази «Пролідоксид» в процессе хранения. Установлен срок годности препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. ФС 42У-34-20-95. Фенольный гидрофобный препарат прополиса.
2. Тихонов А.И., Ярних Т.Г., Черных В.П. и др. Теория и практика производства лекарственных препаратов прополиса / Под ред. Тихонова А.И. — Харьков: Основа, 1998. — 384 с.
3. Тихонова С.О., Хохленкова Н.В., Ярних Т.Г., Чушенко В.М. Розробка та дослідження мазі з фенольним гідрофобним препаратом прополісу // Вісник фармації. - 2000. — № 2 (22). — С. 26-28.
4. Яковлева Л.В., Кальф-калф С.С., Ткачева О.В. Фармакологическое изучение новой ранозаживляющей мази «Пролідоксид» // Провизор. — 1999. - № 1.
5. Державна Фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Харків: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
6. Ляпунов Н.А., Хованская Н.П., Безуглая Е.П., Долейко Н.В. К вопросу о стандартизации мягких лекарственных средств // Фармаком. - 1999. - № 2. - С. 36-41.
7. Шаршунова М., Шварц В., Михалец Ч. Тонкослойная хроматография в фармации и клинической биохимии. — М.: Мир, 1980. -621 с.
8. Тихонов А.И., Литвиненко В.И., Драник Л.И. О составе лиофобного фенольного препарата прополиса // Химия природных соединений. — 1977. - № 6 - С. 854.
9. Хроматография в тонких слоях / Под ред. Э. Шталя. — М.: Мир, 1965. — 508 с.
10. Ярних Т.Г., Хохленкова Н.В., Чушенко В.М. Стандартизація мазі "Пролідоксид" // Вісник фармації. — 2003. - № 2 (34). - С. 50-52.

Резюме

Хохленкова Н.В., Ярних Т.Г., Чушенко В.М.

Дослідження мазі з фенольним гідрофобним препаратом прополісу

Проведені дослідження з добору умов розділення агліконів, що входять до фенольного гідрофобного препарату прополісу. Розроблена методика ідентифікації фенольних сполук у фенольному гідрофобному препараті прополісу та мазі "Пролідоксид" методом тонкошарової хроматографії. Доведена стабільність мазі "Пролідоксид" у процесі зберігання.

Summary

Khohlenkova N.V., Yarnykh T.G., Chushenko V.N.

Investigation of ointment with propolis hydrophobic preparation

The investigations on selection of separation conditions for aglycons in phenolic hydrophobic propolis preparation were carried out. The procedure for identification of phenolic compounds in phenolic hydrophobic propolis preparation and Prolidoxide ointment by the method of thin-layer chromatography was developed. The stability of Prolidoxide ointment during storage was demonstrated.

Хохленкова Наталья Викторовна. Окончила в 1996 г. Украинскую фармацевтическую академию (1996). Мл. науч. сотр. лаборатории аналитической химии (ЛАХ) ГП ГНЦЛС.

Ярних Татьяна Григорьевна. Окончила Харьковский фармацевтический институт. Д.фарм.н. (1992.). Профессор.

Чушенко Валентина Николаевна. Окончила Харьковский фармацевтический институт (1969). К.фарм.н. (1980). Ст. науч. сотр. ЛАХ ГП ГНЦЛС.

До відома авторів журналу “Фармаком”

Для публікації на сторінках нашого журналу автори повинні дотримуватися таких вимог:

1. Стаття повинна мати такі необхідні елементи: постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими або практичними завданнями; аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор, виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, яким і присвячується означена стаття; формулювання цілей статті (постановка завдання); виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням одержаних наукових результатів; висновки з даного дослідження та перспективи подальших розвідок у даному напрямку.
2. Стаття має бути надрукована на папері формату А4 через 2 інтервали з полями 2.5 см з усіх боків, 28-30 рядків на сторінці, 60-65 знаків у рядку, розмір шрифту 14, шрифт Times New Roman або Arial.
3. Робота подається на українській мові (для авторів, що проживають за межами України – можливо на російській) у 2-х примірниках, підписаних усіма авторами.
4. Прізвище(а) автора(ів) необхідно зазначити на першій сторінці, далі привести назву організації або установи, де працює(ють) автор(и) та назву статті, також мають бути зазначені рубрики УДК.
5. Матеріали до публікації обов'язково мають включати резюме (російською, українською та англійською мовами), та відомості про кожного з авторів із зазначенням прізвища, ім'я та по батькові, наукового звання (посади) (із зазначенням року), наукового ступеня (із зазначенням року), місця роботи, службового та домашнього телефонів.
6. До статті має бути прикладений експертний висновок про можливість публікації у відкритому друці.
7. До статті мають бути прикладені всі використані в роботі таблиці, графіки та ін.; список літератури надається у відповідності до загальноприйнятих правил оформлення.
8. У статті не допускається скорочень слів, крім загальноприйнятих у науковій літературі. Усі вимірювання подаються у системі одиниць SI. Усі аббревіатури мають бути розшифровані. У числах, що являють собою десяткові дроби, цілі числа від дробової частини слід відокремлювати крапкою.
9. Усі вищезазначені матеріали мають бути надані до редакції також на магнітному носії (дискета, диск).
10. Комп'ютерний набір статті має виконуватися у текстовому редакторі MS Word 97, у разі набору в іншій версії – у форматі RTF. Формули мають бути набрані у редакторі формул, що убудований до MS Word (Microsoft Equation 3.0.).
11. Вимоги до ілюстративного матеріалу:
 - ілюстрації мають бути виконані на професійному рівні, відповідати основному змісту статті та мають бути підписаними;

- графіки, діаграми та ін. краще будувати у табличному редакторі Excel 97. Якщо даний ілюстративний матеріал створений за допомогою інших програм, зображення слід подавати у векторному форматі WMF. Так як журнал видається у чорно - білому виконанні, графіки мають бути виконані з відповідними відтінками;
 - на графіках мають бути зазначені експериментальні точки;
 - фотографії, файли із растровими зображеннями мають бути високої якості та не мати дефектів (подряпини, плями, погана різкість, муар та ін.). Формати файлів TIFF, BMP;
 - криві, виконані на різних самописцях, мають бути роздруковані на білих аркушах без сітки;
 - структурні хімічні формули обов'язково мають бути набрані в спеціалізованих програмах типу ChemWin та надані у векторному форматі WMF;
 - різні види ілюстративного матеріалу не мають дублювати один одного.
12. Редакція залишає за собою право редагувати статті.
13. Матеріали статті автору не повертаються.
14. При невиконанні зазначених вимог статті розглядатися не будуть.
15. За достовірність інформації в публікаціях відповідальність несуть автори.