

Зміст

Історія вітчизняної фармації*Маслова Н.Ф., Георгієвський В.П.*

Основні етапи створення лікарських препаратів природного (рослинного) походження у ХНДХФІ – ДНЦЛЗ (до 100-річчя від дня народження Ангарської М.А.)	3
---	---

Наші ювіляри

До 70-річчя від дня народження Казарінова М.О.	12
---	----

До запровадження Державної Фармакопеї України*Гризодуб О.І., Товмасян Є.К.*

Проблеми стандартизації гомеопатичних готових лікарських засобів	13
--	----

До видання Доповнення 2 до Державної Фармакопеї України*Дмітрієва М.В., Товмасян Є.К., Гризодуб О.І.*

Про проект загальної статті Державної Фармакопеї України «2.9.3. Тест «Розчинення» для твердих дозованих форм»	18
--	----

Проект загальної статті «2.9.3. Тест «Розчинення» для твердих дозованих форм»	25
---	----

Котова Е.Е., Тихоненко Н.І., Котов А.Г., Тихоненко Т.М., Лук'янова І.С.

Питання введення у ДФУ монографії «Валеріани корені»	37
--	----

Проект монографії «Алтеї корені»	46
--	----

Проект монографії «Алтеї листя»	47
---------------------------------------	----

Проект монографії «Бобівника трилистого листя»	48
--	----

Проект монографії «Валеріани корені»	49
--	----

Проект монографії «Вовчуга корені»	51
--	----

Проект монографії «Гвоздика»	52
------------------------------------	----

Проект монографії «Деревій»	53
-----------------------------------	----

Проект монографії «Нагідок квітки»	55
--	----

Проект монографії «Пасифлора»	57
-------------------------------------	----

Проект монографії «Ромашки квітки»	58
--	----

Будова та властивості*Левітін Є.Я., Онопрієнко Т.О., Цихановська І.В., Ведерникова І.О.*

Дослідження структури та температурних перетворень синтезованих частинок магнетиту	61
--	----

Готові лікарські засоби*Стадніченко А.В., Краснопольський Ю.М.*

Розробка методики визначення невиключеної речовини в ліпосомальній формі доксорубіцину методом ВЕРХ	64
---	----

-
- Рецензенти: чл.-кор. НАНУ, д.фарм.н., професор Георгієвський В.П.; д.х.н., професор Гризодуб О.І.; к.т.н. Губіна Т.М.; д.фарм.н., професор Діхтярьов С.І.; д.фарм.н., професор Казарінов М.О.; к.фарм.н. Козлова Н.Г.; д.х.н., професор Литвиненко В.І.; д.б.н., професор Маслова Н.Ф.; д.фарм.н., професор Немченко А.С.; д.фарм.н. Півень О.П.
 - Випуск підготували: Саматов Р.С., Тихоненко Т.М., Тихоненко Н.І.
 - Рекомендовано до друку Вченою радою ДП «Державний науковий центр лікарських засобів», протокол № 3 від 15.03.07.
 - Підписано до друку 23.03.2007. Тираж 500 прим.
-

Стандартизація лікарських засобів і валідація методик контролю якості*Євтіфєєва О.А., Георгіянци В.А.*

Стандартизована процедура валідації методик кількісного визначення екстемпоральних лікарських засобів в умовах аптек та лабораторій із контролю якості 69

Технологія лікарських засобів*Замараєва О.С., Козлова Н.Г., Довга І.М., Романова Я.Ю.*

Стандартизація технології виготовлення супозиторіїв ректальних з екстрактом чистотілу густим 81

Рослинні препарати та їх фармакологічна дія*Яковлєва Л.В., Марчишин С.М., Лар'яновська Ю.Б., Леницька О.Б.*

Дослідження впливу екстракту кореневищ і коренів пирію повзучого на репродуктивні органи шурів 87

Організація діяльності фармацевтичних підприємств*Хоменко В.М.*

До питання про теоретичне обґрунтування змісту державно-управлінських відносин у фармацевтичній галузі України 89

Техніко-економічні та маркетингові дослідження*Півень О.П., Хренов О.М.*

Вдосконалення фінансування інноваційних програм підприємства зі створення й організації виробництва лікарських засобів 93

Немченко А.С., Котвіцька А.А.

Дослідження проблеми створення організаційно-правового механізму забезпечення населення лікарськими засобами, обґрунтування системних підходів 97

Аналітичний огляд*Кондратюк Н.А., Моциц В.Ф., Дмитрієвський Д.І.*

Лікарські засоби, представлені на фармацевтичному ринку України, що застосовуються для лікування проктологічних захворювань (огляд) 103

Історія вітчизняної фармації

Маслова Н.Ф., Георгиевский В.П.

Основные этапы создания лекарственных препаратов природного (растительного) происхождения в ХНИХФИ – ГНЦЛС (К 100-летию со дня рождения Марии Андреевны Ангарской)



МАРИЯ АНДРЕЕВНА АНГАРСКАЯ
(29.01.1907 - 15.07.1996)

До 50-х годов XX столетия лекарственные препараты на основе растений составляли 70-80 % всех медикаментов в СССР. Весомый вклад в эту номенклатуру внес в этот период Харьковский научно-исследовательский химико-фармацевтический институт (в лице школы фитохимиков, фармакологов, аналитиков и технологов готовых лекарственных форм), руководимый проф. Ангарской М.А.

Через всю деятельность М.А. Ангарской красной нитью прошли исследования по фармакологическому изучению растительных препаратов.

Работы института 1931-1940 гг. по выявление терапевтически ценных растений украинской флоры определили дальнейшие научные направления на многие годы. В этот период начаты фармакологические исследования растений, широко применяемых в народной медицине. Еще с 1932 года в отделе фармакологии, руководимом проф. Т.В. Тутаевым, были изучены фармакологические свойства листьев боярышника, украинской калины и др. растений. С 1941 года фармакологической лабораторией заведовал П.И. Оницев. В этот пери-

од были получены и фармакологически исследованы (совместно с отделом экспериментальной фармакологии Украинского института экспериментальной медицины, заведующий — проф. А.И. Черкес) препараты кордиан (из наперстянки шерстистой), корнерин (из олеандра), периплоцин (из коры обвойника греческого) и др. Подробному исследованию подвергнут отечественный конваллятоксин (из ландыша майского) (П.И. Оницев). Фармакологические исследования растительных препаратов не ограничивались одним направлением — изучением сердечных гликозидов. Проведены также *исследования алкалоидных и других растительных препаратов*: экстракта и очищенной суммы алкалоидов спорыньи, суммы алкалоидов белладонны, препарата из ягод колючей крушины — катартин (в форме капель), из крушины ломкой — франгулаксин (аналогичный импортному перистальтину), изучена марь душистая в качестве глистогонного средства, проведена биологическая оценка ревеня.

Довоенный период (*I этап*) характеризуется внедрением в медицинскую практику *6 препаратов* (кордиан, корнетин, периплоцин, строфантин, франгулаксин, катартин) и *началом формирования научных направлений по фармакологическому изучению:*

— *средств для лечения сердечно-сосудистой системы* (сердечные гликозиды, периферические вазодилататоры);

— *средств для лечения органов пищеварения.*

Великая Отечественная война прервала мирную деятельность института, в октябре 1941 года институт был эвакуирован в г. Фрунзе Киргизской ССР, где под руководством Ангарской М.А. продолжал работу.

В эвакуации лабораторию фармакологии возглавила Е.Б. Розовская (1942-1946 гг.). В составе лаборатории, будучи директором института, ст.н.сотр. работала Ангарская М.А. Украинский научно-исследовательский химико-фармацевтический институт находился в эвакуации с октября 1941 года по июнь 1944 года.

Несмотря на сложную ситуацию, институт продолжал работы по изысканию раститель-

ных объектов и их фармакологическому изучению. Начался II этап фармакологии биологически активных веществ (БАВ), но направленность исследований фармакологического действия растительных препаратов была откорректирована военной обстановкой — требовались лекарственные средства обезболивающего, ранозаживляющего действия, сердечные препараты первой помощи и др.

Для решения этих задач М.А. Ангарская организовала бригаду научных сотрудников института, состоящую из зам. директора по научной работе Д.Г. Колесникова, зав. фармако-аналитической лабораторией С.М. Болотникова, научных сотрудников М.С. Шрайбер и М.А. Бельговой. Ученые предложили новый способ получения алкалоидов из мака, который мог быть применен как в заводских, так и в полевых условиях (на маковых плантациях).

Фронт получил обезболивающее средство наркотический анальгетик — морфин из мака, ранозаживляющее средство растительного происхождения на основе каротина, была также выполнена и 3-я задача — институт организовал производство субстанции из семян строфанта и ампульных растворов строфантина.

Но при этом М.А. Ангарская не упускала из виду научные исследования, и в 1943 года было проведено 5 экспедиций в северные и южные районы Киргизской ССР. Было собрано и доставлено для исследования 155 видов растений.

Совместно с филиалом Академии наук во Фрунзе, в ботаническом саду, был заложен коллекционный участок лекарственных растений, на котором культивировались 10 видов многолетних растений и 4 вида однолетних. Общая площадь под лекарственными растениями составила 2000 м². Закладка коллекционного участка являлась частью многолетних наблюдений, в результате которых будут выработаны необходимые агротехнические условия для культуры лекарственных растений.

Институт продолжил работу по составлению Атласа лекарственных растений, начатую им в 1938 году.

За годы Отечественной войны институтом под руководством М.А. Ангарской были выполнены следующие работы:

- проведено предварительное химическое и биологическое изучение 240 видов растений киргизской флоры;
- разработана лабораторная и полупроизводственная методика получения препаратов

опия адсорбционным методом, с использованием для этой цели местной глины. Метод получения был передан зональной станции Киргизского Лекрастреста.

Институт, переключив свою тематику в помощь фронту, достиг значительных успехов.

Мария Андреевна смогла в кратчайшие сроки организовать и мобилизовать коллектив на выполнение тех сложных задач, которые ставило перед ней здравоохранение страны в военное время.

В сентябре 1944 году институт был эвакуирован в г. Харьков.

Основным научным направлением фармакологических исследований в послевоенное время (III этап) было изучение сердечно-сосудистых средств, среди которых главное внимание уделялось сердечным гликозидам. В период 1945-1950 гг. фармакологически изучено и внедрено в медицинскую практику 4 препарата (коргликон, конваллятоксин, корезид, коронизид).

В области поисков и фармакологического изучения средств, влияющих на желудочно-кишечный тракт, вначале основное внимание уделялось желчегонным препаратам. Изучение ряда растений, применяемых в народной медицине, позволило выявить наиболее активные, в том числе бессмертник. Впервые в бывшем СССР было установлено (Я.И. Хаджай, Ю.С. Хавкин, 1948 г.), что именно флавоноиды являются основными действующими веществами бессмертника. Глубокое изучение флавоноидов этого растения позволило предложить препарат фламин, получивший в дальнейшем заслуженное признание. Наряду с этим было показано, что флавоноиды оказывают положительное влияние на почки, сердце и др. органы, в результате было положено начало широкому изучению флавоноидов как в нашем институте, так и во многих научных учреждениях страны.

В период 1944-45 гг. организаторскую и научно-исследовательскую работу М.А. Ангарская органично сочетает с педагогической деятельностью, являясь заведующей кафедрой фармакологии Харьковского фармацевтического института.

В конце 40- начале 50 годов XX ст. М.А. Ангарская организует перепрофилирование института на непосредственную связь с промышленностью, на разработку препаратов по полному циклу — от поиска до внедрения в производство и медицинскую практику, что позволило существенно увеличить отдачу научных исследований. Это была одна из заслуг

М.А. Ангарской, которая создала институту прочный авторитет среди предприятий и работников медицинской промышленности.

Период с 1951 года по 1970 год можно характеризовать как IV этап развития фармакологии БАВ в ХНИХФИ (Рис. 1). Это этап выполнения планов VI-IX пятилеток — интенсивный период развития фармакологических исследований в институте, благодаря активным поисковым работам фитохимических подразделений (Д.Г. Колесников, М.Я. Тропп, З.В. Сова, Н.П. Максютин, А.П. Прокопенко, В.Т. Чернобай и др.).

В 1957 году Мария Андреевна возглавила лабораторию экспериментальной фармакологии и биохимии, основным направлением которой было фармакологическое изучение растительных субстанций и препаратов на их основе. С 1958 года вторую фармакологическую лабораторию — лабораторию общей фармакологии — возглавил проф. Хаджай Я.И. Обе лаборатории пополняются молодыми специалистами (П.И. Безрук, В.Е. Соколова, Э.И. Генденштейн, В.Ф. Кузнецова, Г.В. Оболенцева, а в последствии: С.И. Лутохин, Л.А. Любарцева, Ж.А. Любецкая, Л.Я. Топчий, Н.А. Кистень, Е.А. Васильченко).

Большой опыт работы фитохимиков института (Д.Г. Колесников и М.Я. Тропп — наперстянка пурпурная; Н.П. Максютин — сиреня узколистая и желтофиоли Аллиона; Н.Ф. Комиссаренко — разные виды ландыша; С.Г. Кисличенко — бересклет; Н.А. Бутрим — горичвет весенний; В.Т. Чернобай — харг кустарниковый; И.Ф. Макаревич — наперстянка, желтушник; А.А. Резниченко — бовизия и морозники; Ю.Н. Белецкий — вязель завитой; В.В. Затула — секуринага мечевидная и др.) по выделению и химическому изучению сердечных гликозидов позволил в период с 1951 года по 1970 год получить большой набор сердечных гликозидов из разных растений. Это дало

возможность фармакологам провести широкие исследования фармакодинамики около 30 сердечных гликозидов, в том числе ряда оригинальных (эрикордин, секуризид, гомфотин, локундъезид, бересклетин и др.) Из наперстянки шерстистой получен, фармакологически охарактеризован и внедрен в производство один из наиболее широко применяемых в мировой клинической практике гликозид — дигоксин. Путем метилирования дигоксина получен β-метилдигоксин, являющийся по своим фармакотерапевтическим свойствам наиболее перспективным из применяемых в настоящее время сердечных гликозидов.

Внедрением в медицинскую практику коргликона, конваллятоксина, дигитоксина, гитоксина, гомфотина, корельборина, корезида, кордигита, бовозида-А (М.А. Ангарская, П.И. Оницев, Я.И. Хаджай, П.И. Безрук, В.Е. Соколова, Э.И. Генденштейн, Л.Я. Топчий, И.Н. Черкасова, Д.А. Ткаченко), а также научными школами фитохимиков, аналитиков и технологов ГЛС была решена, в основном, проблема обеспеченности гликозидными препаратами медицинской практики в эти годы.

В теоретическом аспекте проведенные исследования дали основание показать зависимость биологической активности от строения сердечных гликозидов. Кроме того, получены данные о влиянии сердечных гликозидов на ферментные системы и интенсивность фосфорного обмена (с использованием P³²) в сердечной мышце (М.А. Ангарская, В.Е. Соколова, Я.И. Хаджай), на коронарное кровообращение (М.А. Ангарская, П.И. Безрук, Ж.А. Любецкая) и нервную систему (М.А. Ангарская, Я.И. Хаджай, В.Е. Соколова, Л.А. Любарцева). Проводилось также изучение метаболизма сердечных гликозидов на пути прохождения через печень и через весь организм животного по определению продуктов превращения в желчи и моче (М.А. Ангарская,

Рисунок 1

IV этап. Внедрение растительных препаратов ХНИХФИ (1951-1970 гг.)

В период с 1951 года по 1970 год внедрено в медицинскую практику более 60 препаратов, большинство из них — растительного происхождения

Препараты растительного происхождения:

- | | | |
|----------------|---------------|-----------------|
| 1. Гитоксин | 8. Пастернин | 15. Анетин |
| 2. Дигитоксин | 9. Аймалин | 16. Викалин |
| 3. Гомфотин | 10. Эсфлазид | 17.Плантаглюцид |
| 4. Корельборин | 11. Кверцетин | 18. Ликвиритон |
| 5. Бовозид | 12. Келлин | 19. Ликуразид |
| 6. Кордигит | 13. Даукарин | 20. Флакарбин |
| 7. Флакразид | 14. Эрготамин | 21. Раунатин |

В.Е. Соколова, Л.А. Любарцева, С.И. Лутохин, Л.Я. Топчий). В результате исследования более 20 сердечных гликозидов выявлена зависимость между строением гликозидов и их биопревращением.

Работы, проведенные по метаболизму ряда сердечных гликозидов в организме животных с применением радиоактивных изотопов, были выполнены впервые в Советском Союзе.

Благодаря работам М.А. Ангарской и ее учеников, институт занял ведущее место в СССР по этой группе препаратов.

Наряду с исследованием сердечных гликозидов, уже в первые послевоенные годы были начаты работы по фармакологическому изучению препаратов, оказывавших гипотензивное, коронарорасширяющее, спазмолитическое и другие виды фармакологического действия.

Были подвергнуты фармакологическому изучению алкалоиды раувольфии и спорыньи. В лаборатории фитохимии института из корней раувольфии были получены резерпин, аймалин и некоторые другие индивидуальные вещества, а также суммарный препарат раунатин (Д.Г. Колесников, А.П. Прокопенко, В.Т. Чернобай, В.А. Дадали). В результате фармакологических исследований (Я.И. Хаджай, В.Е. Соколова, Г.В. Оболенцева) выявлены особенности гипотензивного и общего действия раунатина, выражающиеся в меньшей токсичности по сравнению с резерпином, более мягком гипотензивном действии.

Проводилось также изучение гипотензивного действия (М.А. Ангарская, П.И. Безрук) ряда растений флоры Украины и выделенных из них суммарных препаратов: флакразид — из боярышника (В.А. Батюк), пастинацин — из пастернака (Д.Г. Колесников, Н.П. Максютин).

В области изучения сердечно-сосудистых средств в институте уделялось внимание поиску, выделению и фармакологическому исследованию противосклеротического, противоритмического, капилляроукрепляющего, вентонизирующего действия ряда суммарных препаратов и индивидуальных веществ.

Показано, что такие растения как подорожник, конский каштан и выделенные из них суммарные препараты плантаглоцид (А.Г. Горин) и эсцин (В.Н. Спиридонов) оказывают выраженное гипохолестеринемическое и противосклеротическое действие. Однако по силе специфического действия они уступают синтетическим противосклеротическим средствам (В.Е. Соколова).

Определенное место в исследовании сердечно-сосудистых препаратов принадлежит поискам антиаритмических средств. Было изучено противоаритмическое действие аймалина (из корней раувольфии змеиной и рвотной), N-пропилаймалинбромида (Я.И. Хаджай, Э.И. Генденштейн, Н.А. Кистень).

Фармакологами института уделялось серьезное внимание разработке лекарственных средств для лечения хронической венозной недостаточности. На основе выделенных из конского каштана эсцина и флавазида создан комбинированный препарат — эсфлазид, являющийся в то время единственным отечественным препаратом для лечения варикозного расширения вен нижних конечностей (Я.И. Хаджай, Г.В. Оболенцева, В.Ф. Кузнецова, В.Н. Спиридонов, В.В. Беликов, Н.А. Казаринов). Дальнейшее развитие это направление исследований получило в работах Я.И. Хаджая и Л.А. Чайки.

Учитывая большое значение капиллярной проницаемости в патологии сосудистой стенки, был изучен и внедрен в медицинскую практику кверцетин, превосходящий по активности применяемый рутин (Я.И. Хаджай, В.Ф. Королев). Позднее на основе кверцетина и ацетилсалициловой кислоты был разработан и внедрен таблетированный препарат кверсалин (Я.И. Хаджай, В.П. Георгиевский, А.А. Литвиненко, С.А. Носовицкая).

В результате обстоятельных исследований были фармакологически охарактеризованы растительные антиангинальные средства — келлин, даукарин, анетин (М.А. Ангарская, Я.И. Хаджай, А.П. Прокопенко, Г.А. Жуков), пастинацин (Я.И. Хаджай, П.И. Безрук, Н.П. Максютин).

На основе выделенного из спорыньи эрготоксина Д.Г. Колесниковым и М.Я. Тропп был получен дигидроэрготоксин, обладающий отчетливым симпатоблокирующим действием (П.И. Безрук, В.Е. Соколова). Этот препарат не потерял своего значения и в настоящее время. Было установлено, что флавоноиды и келлин (выделен Г.А. Жуковым) оказывают противовоспалительное действие. С их использованием создан препарат викалин, ставший в те годы одним из основных средств для лечения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки (Я.И. Хаджай, Д.Г. Колесников, М.А. Ангарская, С.А. Носовицкая, Г.Я. Хаит).

В результате дальнейших исследований были предложены новые оригинальные противовоспалительные препараты: плантаглоцид, ликвиритон, ликуразид и флакарбин (Я.И. Хад-

жай, Г.В. Оболенцева, А.Г. Горин, Н.П. Максютин, В.И. Литвиненко, Н.П. Дзюба, В.П. Георгиевский, В.Н. Чушенко, А.Л. Литвиненко).

С 1951 года по 1970 год Харьковским научно-исследовательским химико-фармацевтическим институтом под руководством М.А. Ангарской внедрено более 60 препаратов, и преобладающее большинство — препараты растительного происхождения (Рис. 1).

Большую роль во внедрении фитохимических препаратов сыграли ресурсоведческие исследования, проводимые И.Г. Зоз и Н.А. Черных, которые обеспечивали работы разнообразным растительным сырьем.

Несомненно, при исследовании растительных объектов важное значение имело применение современных методов выделения, качественного и количественного определения отдельных групп соединений. В этом направлении необходимо отметить впервые в мире разработанные и внедренные Н.А. Измайловым и М.С. Шрайбер методы тонкослойной хроматографии, а также освоение и широкое применение хроматографии на бумаге (В.В. Беликов, Ю.Е. Орлов, Н.А. Казаринов, В.Е. Воробьев), в тонких слоях сорбентов (В.П. Георгиевский, А.Л. Литвиненко, Е.И. Пучкова) и на ионнообменниках (Ю.В. Шостенко, С.А. Мушинская, А.Т. Шеин, Ю.П. Темиров). Впервые в стране были разработаны методы получения полиамидного сорбента, его применения в лабораторной и промышленной практике (В.И. Литвиненко, Т.П. Попова, А.С. Аммосов).

Многочисленные и эффективные аналитические исследования сотрудников ХНИХФИ по разработке нормативной документации на растительное сырье и лекарственные формы стали возможными в результате комплексных работ фитохимиков, аналитиков, технологов и фармакологов: например, исследования В.П. Георгиевского по целому ряду групп фенольных соединений и эргоалкалоидам; Н.А. Казаринова и Н.Е. Воробьева — по сердечным гликозидам; Орлова Ю.Е. и Сиренко Л.Я. — по кумаринам и фурукумаринам; В.В. Беликова — по флавоноидам, кумаринам.

В этот период было защищено 5 докторских диссертаций по фармакологии, в том числе М.А. Ангарской (1968 г.) на тему: «Сравнительная фармакологическая характеристика некоторых сердечных гликозидов». Четыре диссертации Оницева Т.И., Генденштейна Э.И., Хаджая Я.И., Безрук П.И. также посвящены фармакологическому изучению, соответственно, раувольфии, природных флавоноидов и кумаринов, препаратов желчегонного действия.

Этот этап ознаменовался награждением Марии Андреевны Ангарской орденом Ленина, орденом «Знак Почета» и 4 медалями.

1971-1990 гг. являются продолжением IV этапа (Рис. 2), который характеризуется выполнением планов X и XI пятилеток (1971-1980 гг.), — благоприятный период развития фитохимических препаратов и их фармакологического изучения.

Анализируя период 1980-1990 гг., можно отметить, что работы по растительным препаратам заметно сокращаются и начинают преобладать исследования синтетических лекарственных средств. Об этом свидетельствуют результаты внедрения препаратов в эти годы.

За период с 1971 года по 1980 год институтом было внедрено 67 препаратов, из них 26 — растительного происхождения; с 1981 года по 1990 год внедрено 66 препаратов, из них 17 — растительного происхождения (всего 133 препарата, из них 43 — растительного происхождения).

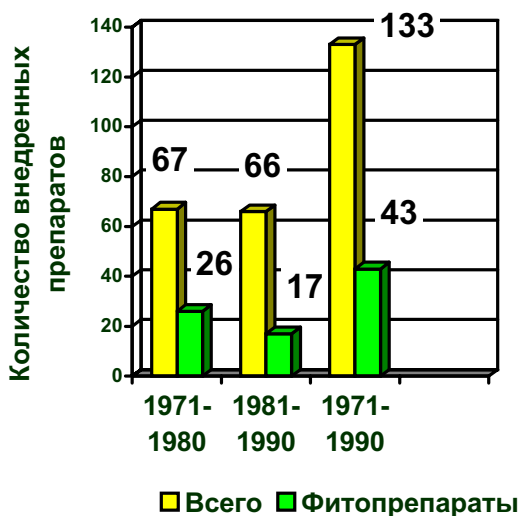
Глубокое изучение фармакологических свойств производных кумаринов, фурукумаринов и родственных соединений позволило внедрить в медицинскую практику препарат ависан (из амми зубной) для лечения мочекаменной болезни и фотосенсибилизирующий препарат бероксан (из пастернака) (Я.И. Хаджай, В.Ф. Кузнецова, А.П. Прокопенко, Г.А. Жуков, Н.П. Максютин, Ю.Е. Орлов). Продолжая исследования действующих веществ растений, было изучено новое оригинальное муколитическое средство для облегчения отхаркивания — мукалтин (из алтея лекарственного) (Я.И. Хаджай, Г.В. Оболенцева, А.Г. Горин, Г.Я. Хаит, В.Н. Чушенко). Предложены новые комбинированные препараты для лечения бронхиальной астмы: эфедрол и эфатин (1986 г.) (Я.И. Хаджай, В.Ф. Кузнецова, А.В. Николаева).

Новым направлением для института явилось изучение средств для лечения гастритов и хронических запоров. Из них — новые оригинальные препараты калефлон, алантон (Г.В. Оболенцева, А.И. Видюкова, Н.Ф. Комиссаренко, В.П. Георгиевский, А.И. Деркач, В.Т. Чернобай, П.П. Хворост) и слабительные средства — изаман (В.Ф. Кузнецова), ламинарид (В.А. Затула, Н.П. Максютин, Г.Я. Хаит, В.Н. Чушенко) и кафиол в форме брикетов (Г.В. Оболенцева, А.И. Видюкова, Д.Г. Колесников, В.П. Георгиевский, А.И. Рыбаченко и др.).

Этот период увенчался защитой докторской диссертации Г.В. Оболенцевой («Фарма-

Рисунок 2

Продолжение IV этапа. Внедрение растительных препаратов ХНИХФИ (1971-1990 гг.)



кологическое изучение влияния некоторых природных и модифицированных полисахаридов на функции системы пищеварения», 1984 г.), также связанной с природными полисахаридами, влияющими на функции пищеварения.

Одним из важных направлений в исследовательской работе фармакологов института являлся поиск и изучение лекарственных препаратов, в основном растительного происхождения, активно влияющих на белковый, водно-солевой и минеральный обмен.

Впервые в Советском Союзе начаты исследования по созданию активных и нетоксичных растительных препаратов, снижающих уровень азотистых веществ в крови. Изучен гипозотемический эффект целого ряда суммарных и индивидуальных флавоноидных веществ. Установлена определенная зависимость между химическим строением и гипозотемическим действием в ряду изученных соединений. Глубоко исследованы фармакологические свойства двух флавоноидных препаратов канафлазин (1996 г.) и гифларин (В.Е. Соколова, Е.А. Васильченко, И.К. Измайлова, Л.Н. Васильева, Н.Ф. Комиссаренко, И.Г. Левашова, Т.Я. Несмиян, Е.И. Затула). При изучении механизма их действия выявлен новый, ранее не описанный в литературе спектр биологического действия флавоноидов — их положительное влияние на катаболически-анаболические процессы (В.Е. Соколова, Е.А. Васильченко, И.К. Измайлова, Т.О. Хромова и др.).

Впервые в Советском Союзе налажены экспериментальные исследования комбиниру-

ванных растительных препаратов для лечения и профилактики почечно-каменной болезни. Изучен комбинированный препарат марелин на основе растительных веществ для лечения и профилактики фосфатного и оксалатного нефроуролитиаза (Л.А. Любарцева, В.Ф. Клименко, П.П. Хворост, В.В. Беликов, Н.А. Бугрим, 1986 г.). Разработан и фармакологически изучен также препарат фитолит для лечения уратного литиаза (В.Е. Соколова, Л.А. Любарцева, В.Ф. Клименко, В.В. Беликов, Н.Ф. Комиссаренко, П.П. Хворост, Н.А. Бугрим, 1994 г.).

Впервые в Советском Союзе в институте развернулись исследования по разработке растительных ферментных препаратов медицинского назначения. Получен и охарактеризован ферментный препарат ораза, который был внедрен в медицинскую промышленность (Д.Г. Колесников, П.И. Гвоздяк, В.Т. Чернобай, Я.И. Хаджай, Г.В. Оболенцева, Н.Е. Воробьев, Н.А. Бугрим). Еще одним ферментным препаратом, фармакологически изученным и внедренным в производство в форме кишечнорастворимых таблеток, был растительный липолитический фермент — нигедаза (Ж.А. Любецкая, Н.Ф. Маслова, С.В. Миролюбская, В.Т. Чернобай, В.Ф. Рудюк, Н.Е. Воробьев, Ю.Б. Борисенко, 1986 г.), позже — тритиказа (из проросших семян пшеницы) (Г.В. Оболенцева, Н.С. Никитина, П.И. Кабачный, Н.Е. Воробьев, Ю.Б. Борисенко).

Особое внимание в институте в 1970-1980 гг. было уделено аэрозольным лекформам (Г.С. Башура, Н.А. Ляпунов, Н.П. Хованская, А.И. Гризодуб, В.П. Георгиевский, А.А. Асланьянц и др.), в состав которых входили масла растительного происхождения. Проведено фармакологическое изучение около 20 препаратов, из них производятся в Украине каметон, камфомен, ингалипт, ливиан и др. (Я.И. Хаджай, Л.А. Чайка, С.В. Лукашов и др.).

В период с 1971 года по 1990 год сформировались следующие основные научные фармакологические направления по изучению:

- *средств для лечения сердечно-сосудистой системы* (преимущественно новые сердечные гликозиды — медулазид (полусинтетический), целанид и др., гипотензивные средства — винканор, венотонизирующие и др.);
- *средств для лечения органов пищеварения* (желчегонные, конвафлавин, флакумин, силбор, растительные ферменты — нигедаза, тритиказа, слабительные — ламинарид, сироп крушины, кафиол);

- *средств для лечения органов дыхания*, в том числе и бронхиальной астмы - эфедрен, эфатин, верхних дыхательных путей — камфомен и др., муколитики — мукалтин;
- *средств для лечения мочекаменной болезни* (ависан, марелин, фитолизит);
- *средств, применяемых в дерматологии* (рекутан, гипозоль, карофиленовая мазь, хлорфиллипт).

V этап развития фармакологии биологически активных веществ природного происхождения в ГП ГНЦЛС

V этап развития фармакологии биологически активных веществ природного происхождения в ГП ГНЦЛС характеризуется скачкообразностью: 1991-1995 гг. — спад, 1996-1997 гг. — подъем и 1998-2006 гг. — спад (Рис. 3).

Сокращение фармакологических исследований по растительным препаратам в Научном центре отражает общую картину состояния работ по фитохимии в Научном центре и востребованность их для фармацевтического рынка Украины.

В период с 1991 года по 1995 год институтом внедрено 43 препарата, из них 18 — растительного происхождения. Количество внедренных препаратов не уменьшилось, но в этот период фармакологические исследования были направлены на изучение лекарственных форм препаратов для детей на основе уже хорошо изученных растительных субстанций (калефлон, гранулы, для детей; флакумин, гранулы, для детей, аллохол, таблетки, для детей и др. (Г.В. Оболенцева, А.И. Видюкова, Л.П. Брюзгинова, В.Н. Спиридонов, Н.Ф. Комиссаренко, А.И. Белоконь), изучается новая лекарственная форма — фиточай растворимый (желудочный, желчегонный, моче-

гонный) (Г.В. Оболенцева, А.И. Видюкова, А.П. Прокопенко, Э.Г. Привалова, П.П. Ветров), а также биоэнергетический комплекс (Л.А. Чайка, О.Н. Гомон, И.Ф. Макаревич, Н.А. Казаринов, В.П. Георгиевский).

Интенсивно проводится фармакологическое изучение новых растительных объектов — шлемник байкальский (экстракт шлемника байкальского) (В.И. Литвиненко, Т.П. Попова, А.И. Рыбаченко, Н.А. Казаринов, Е.Е. Борзунов), арония черноплодная (аромелин) (П.П. Ветров, Г.В. Оболенцева, А.И. Гризодуб), шиповник (концентрат для напитка «Шиповник») (Э.Г. Привалова, П.П. Ветров, Ю.В. Подпрудников).

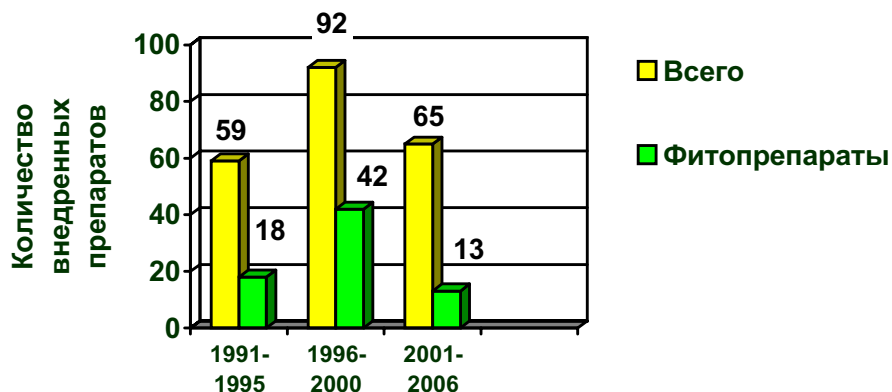
Проводится фармакологическое изучение средств противовоспалительного и противокашлевого действия (меладекс, пектуссин) (Г.В. Оболенцева, Л.П. Брюзгинова, М.В. Штейнгарт, А.Л. Литвиненко), а также обезболивающая мазь — эспол (Я.И. Хаджай, Л.И. Драник, В.И. Литвиненко, Ю.В. Шостенко, Л.Я. Черныш).

В этот период (1993-1994 гг.) защищены 2 докторские диссертации по фармакологии (Гладченко С.В. «Фармакологические свойства производных (арил)гетериламидов малоновой кислоты и 5,6,7-тригидроксифлавона — ингибиторов биосинтеза эйкозаноидов», 1993 г.; Маслова Н.Ф. «Фармакологическая коррекция энзимопатий пищеварительного канала в возрастном аспекте новыми одно-, двух- и многокомпонентными ферментными препаратами», 1994 г.), объектами которых были препараты на основе растительных субстанций.

Постановлением Кабинета Министров Украины (№ 537 от 08.10.1992 г.) была утверждена Программа по созданию лекарственных препаратов, которая предусмотрела разработ-

Рисунок 3

V этап развития фармакологии биологически активных веществ растительного происхождения в ГНЦЛС (1991-2006 гг.)



ку также фитохимических препаратов. В связи с этим 1996-1997 гг. явились годами эффективной разработки и освоения промышленностью растительных препаратов. Только за 2 года — 1996 и 1997 — внедрено 27 фитохимических препаратов.

Фармакологические исследования были сосредоточены на теоретически-экспериментальном обосновании фармакологического изучения:

- препаратов иммуномодулирующего действия;
- анаболических препаратов (флаванобол, свечи, микрокапсулы);
- препаратов для лечения нервной системы (ноотропные, антидепрессанты и др.);
- препаратов для лечения органов дыхания (противоастматические, муколитические, противокашлевые);
- препаратов для лечения сердечно-сосудистой системы (ангиопротекторы, периферические вазодилататоры, препараты, снижающие проницаемость капилляров, антигипертензивные и др.).

Следует отметить, что фармакологические исследования были направлены на изучение различных видов лекарственных форм на основе одной растительной субстанции, так, например, липохромин (из шиповника) (Э.Г. Привалова) изучался в 6 лекарственных формах: суппозитории (Н.Г. Козлова), капсулы (В.Г. Никитюк), масляный раствор (Э.Г. Привалова), мазь (Л.И. Драник), аэрозоль (Г.С. Башура, Н.А. Ляпунов), глазные капли (В.А. Еремин); комплар (из аронии черноплодной) (П.П. Ветров) в 3 формах — желатиновые капсулы (В.Г. Никитюк), свечи (Н.Г. Козлова), мазь (Л.И. Драник); венозид (И.Ф. Макаревич) в 3 формах — таблетки (Н.А. Казаринов), раствор для инъекций (Ф.А. Конев), гель (Т.Н. Губина; аналитическая часть выполнялась под руководством А.И. Гризодуба, Ю.В. Подпруджников).

С 1998 года по 2006 год в фармакологическом изучении препаратов на основе растительного сырья наблюдается резкий спад. Причин много, но одна из главных — заказчики ставку сделали на генерические препараты, большинство из которых являются синтетическими.

Но и в этот период в Научном центре были не только воспроизведены генерические растительные препараты, а также разработаны и фармакологически изучены новые оригинальные лекарственные средства, ставшие на сегодняшний день брендовыми: *кратал* (Г.В. Оболенцева, С.В. Гладченко, И.Ф. Мака-

ревич, Н.А. Казаринов, В.П. Георгиевский и др.), *флагекс, мазь* (Е.А. Васильченко, Л.Н. Васильева, Н.В. Черноброва, Л.И. Драник, В.С. Батюк, Ю.В. Подпруджников), комбинированные препараты на основе растительных субстанций и аминокислот — *L-лизина эсцинат* (Л.А. Чайка, В.В. Либина, Ю.В. Шостенко, А.Т. Шеин и др.), *лизина байкалинат* (С.В. Гладченко, И.Г. Бутенко, В.И. Литвиненко, А.Т. Шеин, А.М. Дыгай (г. Томск) и др.). Разработан и фармакологически изучен ряд комбинированных растительных препаратов седативного действия: *сегавит*, раствор, таблетки (Н.Ф. Маслова, С.В. Лукашев, П.П. Ветров, Ю.В. Подпруджников); *фларисег*, таблетки (Л.А. Чайка, О.Н. Гомон, Н.С. Никитина, Е.М. Безчастнюк, Л.М. Лысоченко и др.). Фармакологически изучены препараты с иммуномодулирующими свойствами — *эхинацея* (получен А.И. Деркачом и А.Г. Котовым), *чистотеллин* (из чистотела) (Л.В. Гладкова, Е.В. Литвинова, А.А. Зинченко, С.Л. Дашутина, Н.Г. Козлова), *иммунотон* (Л.А. Чайка, О.Н. Гомон и др.). Проведены фармакологические исследования лекарственных форм геля и крема на основе чайного дерева и освоена технология препарата *типриол* (Л.А. Чайка, В.В. Либина, Т.Н. Губина, А.Т. Шеин, Г.В. Георгиевский и др.).

К сожалению, в этом кратком сообщении невозможно отразить и перечислить все растительные препараты, созданные и фармакологически изученные в ХНИХФИ-ГНЦЛС, а также невозможно перечислить всех авторов препаратов, которым выражаем глубокую признательность и благодарность.

В настоящее время из более 500 препаратов, разработанных в ГНЦЛС, 191 — препараты растительного происхождения (38 %), из 509 патентов, которые имеет Научный центр, 37 % составляют фитохимические препараты (189 препаратов).

Направление фармакологических работ по изучению растительных препаратов, начатое М.А. Ангарской, не утратило своего значения и в настоящее время. Многие фитохимические препараты уже более 70 лет выпускаются заводами Украины: коргликон, кордегит, строфантин, раунатин, плантаглоцид и др.

Не угас интерес к тем объектам, которые были предметом фармакологического изучения в 1944-1948 гг., в частности, к кверцетину, известному как капилляроукрепляющее средство. В настоящее время расширяются показания к его применению: он также используется в качестве средства для лечения хронич-

ческой почечной недостаточности (корветин, инъекционный кверцетин, таблетки; НПЦ «Борщаговский ХФЗ») (Н.Ф. Маслова, Т.Н. Носальская). Ведутся работы в рамках бюджетной тематики МЗ Украины по возможности его использования в офтальмологической практике (кверцетин, глазные капли) (Л.Н. Андриюкова, Л.А. Чайка).

Продолжением работ, начатых в 70-80 гг. XX ст., является разработка и фармакологическое изучение нового оригинального комбинированного препарата — фитосол, паста (ОАО «Красная звезда»), на основе фитохимических субстанций и цитратной смеси для лечения мочекаменной болезни (Н.Ф. Маслова, Т.Н. Носальская, И.И. Новик, А.И. Деркач, А.Г. Котов, А.А. Зинченко).

Продолжением работ по фармакологическому изучению препаратов для коррекции репродуктивной функции у мужчин (Йохимбекс-гармония, капс. (НПЦ «Борщаговский ХФЗ») С.В. Гладченко, И.Г. Бутенко) является фармакологическое изучение нового оригинального комбинированного препарата на основе ряда растительных субстанций «Камавит» фирма («Нутримед») — средства для лечения возрастных и функциональных нарушений половой функции у мужчин (Н.Ф. Маслова, Т.В. Бомко). Механизм действия препара-

та обусловлен стимуляцией синтеза тестостерона.

В настоящее время значительно возрос интерес к препаратам растительного происхождения. Только за 2006 год Государственный Фармакологический центр МЗ Украины зарегистрировал 99 препаратов на основе фитохимических субстанций, из них 37 — отечественных (37.4 %), 19 % — препараты Научного центра.

По данным ВОЗ (2004 г.) доля фитопрепаратов на мировом рынке оценивается в 60 млрд. долл. США и составляют 20 % ассортимента аптек. На фармацевтическом рынке Украины насчитывается 419 препаратов растительного происхождения, из них 61.6 % — отечественные (258 препаратов).

Сегодня отчетливо видна дальновидность мудрого талантливое ученого проф. Ангарской М.А., ученых — основателей института и его многочисленных научных школ, которые заложили фундамент по созданию и фармакологическому изучению растительных препаратов. На нем и сегодня создаются оригинальные конкурентоспособные фитохимические препараты, преимущественно, в виде комбинированных лекарственных средств и в современных лекарственных формах.

Наші ювіляри

К 70-летию со дня рождения Казаринова Николая Александровича



Николай Александрович Казаринов родился 21 февраля 1937 года в г. Харькове. В 1960 году окончил фармацевтический факультет 1-го Московского ордена Ленина медицинского института им. Сеченова И.М.

В 1959 году поступил на работу в лабораторию аналитической химии ХНИХФИ и прошел путь от лаборанта до старшего научного сотрудника; с 1980 года — заведующий сектором стандартизации и метрологии; заведующий лабораторией (1982) и отделом (1991) таблетированных лекарственных средств.

В 1969 году Николай Александрович защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук «Количественное определение лекарственных препаратов, содержащих карбонильную группу, методом титрования в неводных растворителях». В июне 1989 года защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук: «Анализ и стандартизация ряда карбонилсодержащих соединений и препаратов на их основе (карденолиды, стероидные гормоны, γ -пироны, лактоны, сложные эфиры)».

В 1992 году Николай Александрович избран членом-корреспондентом Инженерной академии Украины, в 1993 году ему присвоено звание профессора.

Организаторский талант Николая Александровича, большая работоспособность и умение видеть научную перспективу позволили

ему сделать весомый вклад в развитие фармацевтической науки Украины. Он является автором целого ряда методик анализа различных биологически активных соединений, методик постадийного контроля производства танина, препаратов коргликон, строфантин-К, ряда мазей, содержащих кортикостероиды.

Область научных интересов Николая Александровича многопланова и включает как фармацевтический анализ, так и вопросы технологии.

Работая в настоящее время в должности заведующего лабораторией таблетированных лекарственных средств, Николай Александрович занимается разработкой и внедрением в производство технологических процессов получения таблетированных лекарственных форм как на основе синтетических субстанций, так и на основе растительного сырья. Под руководством Н.А. Казаринова в медицинскую практику внедрено около 20 оригинальных и более 100 препаратов-генериков разной направленности действия.

Николай Александрович автор 2 монографий, 13 авторских свидетельств, 153 печатных работ и руководитель 8 кандидатских диссертаций.

Николай Александрович награжден медалями «За доблестный труд» и «Ветеран труда», Грамотами Министерства здравоохранения Украины, Ассоциации фармацевтических производителей, Харьковской областной государственной администрации, он является стипендиатом стипендии имени Н.А. Валяшко в области фармации, присуждаемой Харьковской областной государственной администрацией.

Николай Александрович - высококвалифицированный специалист, доброжелательный и отзывчивый человек, пользуется заслуженным авторитетом у сотрудников, специалистов и ученых Украины.

Администрация, коллектив ГП ГНЦЛС и редакция журнала «Фармаком» искренне желают уважаемому Николаю Александровичу крепкого здоровья, счастья, удачи, дальнейших научных достижений, внедрения новых разработок и достойных учеников.

До запровадження Державної Фармакопеї України

УДК 615.015.32.07:615.11(477)

Гризодуб А.И., Товмасын Е.К.

Государственное предприятие «Научно-экспертный фармакопейный центр»

Проблемы стандартизации гомеопатических готовых лекарственных средств

Проведен анализ проблем стандартизации гомеопатических готовых лекарственных средств (ГЛС). Показано, что концентрационная модель для ГЛС является несостоятельной и не может служить основой для контроля их качества. Все фармакопейные испытания, основанные на контроле концентрации (количественное определение, однородность содержания, растворение и др.), являются некорректными для контроля качества ГЛС. Некорректной является также идентификация ГЛС по наличию каких-то веществ. Аналитические нормативные документы, а также фармакопейные монографии на ГЛС, построенные по обычной схеме для аллопатических препаратов, не позволяют, сами по себе, контролировать качество и являются бесполезными. Мало того, они опасны, поскольку, фактически, позволяют узаконить фальсифицированные и субстандартные ГЛС. В настоящее время еще не созданы условия для разработки и введения в ГФУ монографий на ГЛС.

Сегодня, когда во всем мире неуклонно растет популярность гомеопатических лекарственных средств, актуальной является проблема создания законодательной базы по стандартизации и контролю качества гомеопатических ЛС, которая гармонизована с едиными требованиями к качеству аллопатических лекарственных средств — Государственной Фармакопеей. Данное направление гармонизации в настоящее время является основным для Европейской Фармакопеи [1]. В соответствии с этим, в рамках работ по созданию Государственной Фармакопеи Украины (ГФУ), были разработаны и введены в Дополнение 1 ГФУ 1-го изд. первые три общие статьи на гомеопатические ЛС [2-4]: «Гомеопатические лекарственные средства», «Лекарственное растительное сырье для гомеопатических лекарственных средств» и «Матричные настойки для гомеопатических лекарственных средств». Следует отметить, что гомеопатические ЛС не были включены ни в одну из Государственных Фармакопей СССР и не имели фармакопейного статуса. Введение указанных статей в Дополнение 1 ГФУ позволило придать этим лекарственным средствам (ЛС) официальный фармакопейный статус.

Ставя в одну плоскость контроль качества гомеопатических и аллопатических лекарственных средств, ГФУ, как и Европейская Фармакопея, с которой гармонизована ГФУ, не преследует цели замены собой Гомеопатической Фармакопеи, прежде всего из-за существенных различий между принципами и подходами контроля качества аллопатических и гомеопатических лекарственных средств. Примечательно, что многие страны не опи-

сывают гомеопатические лекарственные средства в своих Фармакопеях (например, США Япония), а проводят контроль по национальным Гомеопатическим Фармакопеям.

Целью данной статьи является обсуждение основных различий, не позволяющих стандартизовать гомеопатические лекарственные средства по тем же принципам, что и аллопатические лекарственные средства, а также рассмотрение концепции ГФУ по введению монографий на гомеопатические лекарственные средства.

1. Основные принципы фармакопейного контроля качества аллопатических лекарственных средств

Основная задача Государственной Фармакопеи — стандартизация требований к качеству исходного сырья, упаковочным материалам и конечному продукту — ГЛС. Эти требования должны обеспечить заявленную эффективность, безопасность и стандартность ЛС.

Фармакопейные требования к качеству аллопатических ЛС основаны на *концентрационной модели* — эффективность и безопасность ЛС напрямую связаны с концентрациями (содержаниями) действующих веществ и примесей, которые и надо регламентировать. Эта модель показала свою эффективность для стандартизации качества аллопатических ЛС, и на ней основывается подавляющее большинство фармакопейных тестов — идентификация, количественное определение, однородность содержания, контроль примесей и др.

Однако для гомеопатических готовых ЛС *концентрационная модель совершенно не пригодна* в силу неопределенности для них понятия «концентрация действующего вещества».

2. Неопределенность понятия «концентрация» для ГЛС

В отличие от аллопатических ЛС, для ГЛС понятие «концентрация действующего вещества» является неопределенным.

Проведем оценки минимально достижимой концентрации для различных методов потенцирования.

2.1. Потенцирование методом тритурации

В соответствии с требованиями Немецкой Гомеопатической Фармакопеи [9], не менее 80 % порошка базисного препарата на стадии первого десятичного или сотенного разбавления должно иметь размер частиц ниже 10 мкм = 0.01 мм и ни одна частица не должна быть более 50 мкм = 0.05 мм. Считая частицу кубом с плотностью не выше плотности воды, получим предельную массу одной частицы $> 0.01^3 = 1 \cdot 10^{-6}$ мг. Если считать массу 1 таблетки, равной 50 мг, и что в таблетке содержится хотя бы одна частица, то получим, что максимально возможное тритурационное разведение равно $1 \cdot 10^{-6}$ мг/50 мг = $2 \cdot 10^{-8}$, т.е. < С4. Как видно, даже разведение С4 является принципиально недостижимым при тритурационном потенцировании. В то же время, в гомеопатии широко применяются, например, потенции кальция карбоната С30, С50, С200 и даже С1000 [12]. Известен также препарат «Рост-норма», содержащий кальция карбонат, кальция гидрофосфат и метакремниевую кислоту в потенциях С1000, а также кальция фторид в потенции С500 [13]. Данные потенции, как видно из проведенных оценок, не имеют ни малейшего отношения к реальным концентрациям указанных веществ.

2.2. Жидкие потенции

При малых концентрациях в растворах значимым становятся процессы адсорбции и ионного обмена на стенках сосуда, а также окисления (особенно в случае растительных препаратов). Предельные концентрации являются индивидуальными для разных веществ. Обычно получение в растворе устойчивых разведений ниже 10^{-10} (т.е. С5) является очень проблематичным.

2.3. Влияние примесей

При высоких разведениях очень значимым является влияние примесей в разбавителях. Так, согласно ГФУ, даже содержание тяжелых металлов может быть на уровне 0.001 %, что эквивалентно разведению 10^{-5} или D5. Другие неорганические вещества могут присутствовать в разбавителях (сахар, лактоза, глюкоза

и т.д. [2]) на еще более высоком уровне. В частности, в глюкозе [11] содержание кальция (находящегося в основном в виде карбоната) не должно превышать 0.02 % (т.е. > С2). В лактозе и сахарозе содержание кальция вообще не регламентируется [1]. Поэтому получить с помощью данных разбавителей целевые тритурационные концентрации кальция карбоната ниже С2 принципиально невозможно — за счет фоновых примесей кальция карбоната. Аналогично, для любого неорганического соединения есть своя концентрация (обычно она выше С3), ниже которой концентрация фоновых примесей в разбавителях превышают целевую концентрацию.

В случае органических веществ данный вывод не так однозначен, однако такая проблема также существует. Кроме того, появляется другая трудность. При высоких разбавлениях происходит интенсивное разложение органических веществ, в частности, каротиноидов, полифенолов, аскорбиновой кислоты и др. В итоге, например, совершенно непонятно, что останется от исходной календулы в потенции С30 в препарате «Травма-гран» [13]. Контроль же примесей в таком разведении сделать в принципе невозможно, поскольку невозможно проконтролировать даже основное вещество.

2.4. Однородность содержания

Лекарственные средства должны быть однородны по концентрации. В противном случае, например, разные таблетки или капсулы будут иметь разную фармакологическую активность. В соответствии с требованиями ГФУ [11], дозированные ЛС с содержанием действующего вещества менее 25 мг должны обязательно контролироваться на однородность содержания. При этом различия в 30 % между дозированными единицами являются приемлемыми. С уменьшением концентрации растет неоднородность. В случае тритураций даже при разведениях 10^{-4} (т.е. С2) возможен случай, когда в одной таблетке находятся один или несколько кристалликов вещества, а в другой — вообще ничего. При больших же потенциях (С4 и выше) говорить о какой-то однородности содержания гомеопатических ЛС просто несерьезно. Какова же истинная мера этой неоднородности по концентрации — такой вопрос даже не ставится.

2.5. Идентификация

Для ГЛС высоких разведений идентификация каких-то конкретных веществ обычно является некорректной из-за влияния фоновых

примесей, неоднородности содержания, разложения и адсорбции.

2.6. Влияние упаковки

Учитывая некорректность концентрационной модели качества для ГГАС, совершенно непонятным является вопрос о выборе упаковки. Например, неясно, возможно ли использование блистеров для таблеток, полимерных флаконов для жидких ГГАС, металлических или полимерных туб для мазей и др. Даже стекло бывает разное и неясно, по каким критериям его надо выбирать. Что же касается пробок для жидких ГГАС, то их влияние на состав даже аллопатических ГГАС очень велико [14]. Что уж тут говорить о ГГАС с их сверхнизкими целевыми концентрациями действующих веществ.

2.7. Стабильность

В силу неопределенности концентрации ГГАС, невозможно проводить исследование их стабильности, основываясь на данных химических исследований. Если же считать, что эффективность действия ГГАС основана на каких-то информационных или энергетических факторах [13], то совершенно неясно, как влияют на эти факторы температура, упаковка, электромагнитные поля (которые пронизывают весь быт современного человека) и др. Поэтому понятие «срок годности» для ГГАС является неопределенным, и невозможно сказать, в течение какого времени ГГАС сохраняет свое фармакологическое действие и его можно применять больному.

3. Фармакопейные аспекты технологии производства ГГАС

Поскольку концентрационная модель качества в данном случае является некорректной, непонятно, какие общие требования к технологии производства ГГАС надо вводить в Государственную Фармакопею.

Так, неясна связь между ручным и машинным потенцированием. Так, Немецкая Гомеопатическая Фармакопея [9] предполагает использование для тритураций, наряду с ручным, машинного потенцирования. При этом для количеств свыше 1000 г (т.е., фактически, для всех промышленных количеств) указывается только машинный способ тритурации. Неясно, как подобный подход согласуется с отечественной школой гомеопатии, не предусматривающей машинного тритурационного потенцирования [6, 12, 13]. Учитывая отсутствие общепризнанной концепции фармакологического действия ГГАС, ручное потенци-

рование может быть не эквивалентным машинному, поскольку возможно влияние человеческого поля. Однако у разных людей (и даже у одних и тех же людей в разные дни) это поле разное. Стандартизацию же людей проводить гораздо труднее, чем машин. Да и принципы этой стандартизации совершенно неясны.

Отметим, отсутствие в гомеопатических фармакопеях (в частности, в Немецкой [8-9]) каких-то специфических требований к оборудованию (например, какое должно быть качество стекла или металла и др.) и персоналу, упаковке, хранению и транспортированию ГГАС. В то же время, для аллопатических препаратов данные требования являются достаточно характерными [1, 11, 15].

Неясна также связь между потенциями. Например, ГГАС может иметь потенцию D4 или C2 (а можно и сразу получить разведение 10^{-4}). С точки зрения концентрации, это одно и то же, но действие (особенно при ручном потенцировании) может быть разное. Все это очень индивидуально для каждого препарата. Каждое предприятие, производящее ГГАС, для себя решает эти вопросы. В производстве ГГАС существуют традиции, но каких-то общих научно обоснованных критериев и рекомендаций пока нет.

4. Подход гомеопатических фармакопей к регламентированию качества ГГАС

Фармакопея — это конституция качества лекарственных средств [11]. Данное определение, однако, можно с полным основанием отнести только к аллопатическим ЛС, для которых Фармакопея регламентирует требования к качеству сырьевых продуктов (общие статьи и монографии на субстанции и вспомогательные вещества), общие требования к методам анализа, общие требования к лекарственным формам, фармако-технологические тесты, требования к качеству конкретных готовых ЛС (монографии на конкретные готовые ЛС) и др. Требования к производству не являются целью аллопатической Фармакопеи (для этого есть требования GMP, на которые обязательно ссылаются ведущие Фармакопеи), однако основные принципы производства, прямо влияющие на качество ЛС, указываются в соответствующих общих статьях на готовые лекарственные формы и в конкретных монографиях [1, 11, 15].

В случае гомеопатических ЛС, в силу специфики этих ЛС, ситуация существенно другая. Так, в Немецкой Гомеопатической Фарма-

копее [8-9] основной упор в регламентации качества ГГЛС делается на их производство, для которых регламентируется 50 различных методов (с подразделами — более сотни) [9]. При этом отдельные монографии на ГГЛС отсутствуют, однако в монографиях на базисные препараты (в аллопатической терминологии — «субстанции») приводится ссылка на один из 50 методов производства ГГЛС. Например, для стронция карбоната [9] в разделе «Производство» указано: «Тритурации при помощи Метода б». Какие-либо методы контроля ГГЛС в монографиях Немецкой Гомеопатической Фармакопеи [8-9] отсутствуют, имеются лишь методы контроля базисных препаратов, которыми являются сами субстанции или их десятичные разбавления.

Таким образом, Немецкая Гомеопатическая Фармакопея не содержит монографий на ГГЛС, а имеющиеся монографии на базисные препараты не содержат (да и не могут содержать) методов контроля ГГЛС — регламентируется лишь метод приготовления ГГЛС. Такая идеология в корне отличается от идеологии аллопатических фармакопей, которой является, в частности, ГФУ.

5. Бесплезность и опасность АНД и фармакопейных монографий на ГГЛС

Арсенал гомеопатических средств в мире насчитывает более 2000 наименований. Из них, согласно Приказу МЗ УССР от 3.08.89 г. № 165, разрешены к применению около 559 наименований. В настоящее время в Украине зарегистрировано несколько сотен ГГЛС как отечественного, так и зарубежного производства (Германия, Австрия, Россия, США, Израиль и др.) [5], и их список с каждым годом расширяется.

Согласно Директиве Совета Европы 2003/94/ЕС от 08.10.03. и Дополнения 11 к Приказу МЗ Украины 26.08.2005 № 426 по порядку проведения экспертизы материалов на ЛС, которые подаются на государственную регистрацию (перерегистрацию), а также экспертизы изменений регистрационных материалов, для ГГЛС предусмотрена упрощенная процедура регистрации. Предоставление научных клинических данных не требуется для препаратов перорального и наружного применения, ЛС без конкретных показаний применения и ЛС, степень разведения которых достаточна для гарантии их безопасности. Кроме того, ГГЛС не должно содержать больше 1/10000 маточного раствора или 1/100 минимальной дозы, которая используется в аллопа-

тии в случае активных субстанций, наличие которых в аллопатическом препарате требует обязательного предъявления рецепта врача.

В соответствии с принятыми в Украине требованиями для аллопатических ЛС, для регистрации ЛС необходима аналитическая нормативная документация (АНД), которая является частью регистрационного досье. Такие же требования предъявляются и к ГГЛС. Соответственно, введение в ГФУ монографий на ГГЛС позволило бы облегчить стандартизацию данных АНД. Однако при этом возникают вышеуказанные трудности.

Отсутствие общепризнанной модели действия ГГЛС приводит к неопределенности для них аналитической нормативной документации (АНД). Как правило, в АНД вводятся такие общие показатели, как внешний вид (прозрачность, цветность, запах, вкус), плотность, сыпучесть, размер частиц, однородность (порошки), распадаемость, стойкость к раздавливанию (таблетки), однородность массы и другие характеристики, которые не описывают конкретные действующие вещества.

Например, для того же препарата «Рост-норма», содержащего кальция карбонат, кальция гидрофосфат и метакремниевую кислоту в потенциях С1000, а также кальция фторид в потенции С500 [13], в АНД невозможно ввести ни идентификацию действующих веществ, ни их количественное определение, не говоря уже о контроле примесей. Примечательно, что даже при наличии в препарате компонентов с меньшей потенциальностью, их идентифицировать и количественно охарактеризовать в ГГЛС уже не представляется возможным. Поэтому, в лучшем случае, в АНД вводится идентификация разбавителей. Сфальсифицировать такие препараты не представляет ни малейшего труда. А ведь может производиться и субстандартная продукция — например, вместо С1000 изготавливают С4, что гораздо дешевле и неотличимо (с точки зрения соответствия АНД) от С1000.

Но если препарат соответствует АНД, то он считается качественным. Получается, что АНД дает индульгенцию на выпуск фальсифицированной и субстандартной продукции, наказывая, таким образом, потребителя и добросовестного производителя.

Как видно, АНД (в ее нынешнем виде, а другого пока нет) на ГГЛС является бесполезной и опасной (поскольку защищает фальсифицированную и субстандартную продукцию). Но тем более бесполезной и опасной является монография на ГГЛС в Фармакопее,

поскольку она позволяет узаконить ГГЛС уже не конкретного производителя (как АНД), а всех производителей данного ГГЛС.

Таким образом, качество ГГЛС не может контролироваться АНД или монографией Фармакопеи. Основным направлением обеспечения качества ГГЛС является стандартизация производства, транспортирования и реализации, т.е. их качество должна обеспечивать система GMP-GDP-GPP. В случае ее отсутствия, оптимальной формой ГГЛС представляются экстемпоральные препараты, поскольку при этом нет вышеуказанной проблемы АНД и роль контролера в значительной степени выполняет сам потребитель.

6. Европейский подход и подход ГФУ к введению монографий и общих статей на гомеопатические ЛС

Первые статьи на гомеопатические ЛС, где приводятся основные понятия гомеопатии, в ЕФ появились лишь в 3-издании 1997 года [10]. В 4-ом издании ЕФ гомеопатия представлена уже отдельным разделом и пополнена как общими, так и частными статьями на исходные материалы и лекарственные средства, используемые исключительно для гомеопатической медицины [15]. В своих дополнениях ЕФ продолжала работу, как над общими, так и над частными статьями данного раздела. В настоящее время [1] раздел ЕФ «Гомеопатические лекарственные средства» содержит 15 монографий на исходное сырье, матричные настойки, используемые *исключительно* в гомеопатической практике и 3 общие статьи, которые введены и в Дополнение 1 ГФУ. Следует подчеркнуть, что как во вводной части, так и в общей статье «Гомеопатические лекарственные средства», указывается, что «все лекарственные формы гомеопатических лекарственных средств выдерживают требования, приведенные в соответствующих статьях ГФУ на данную лекарственную форму». Оговорены также особенности этих препаратов, т.е. действующими веществами для них следует считать матричные настойки, допускается применение специфических вспомогательных веществ и неприменимость, в общем случае, теста на однородность содержания для большинства ГГЛС.

Исходя из этой концепции, как ЕФ, так и ГФУ, рассматривают возможность введения монографий лишь на исходное сырье и матричные настойки. Как известно, ЕФ содержит монографии только на субстанции (действующие и вспомогательные вещества). В Дополни-

нии 2 ГФУ предполагается введение монографий на некоторые готовые лекарственные средства, но в настоящее время не считается возможным и целесообразным введение монографий на ГГЛС и каких-либо требований к технологии их производства.

Выводы

1. Для гомеопатических готовых лекарственных средств (ГГЛС) концентрационная модель является несостоятельной и не может служить основой для контроля их качества. Других общепризнанных моделей качества этих препаратов, позволяющих проводить их стандартизацию, пока нет.

2. Все фармакопейные испытания, основанные на контроле концентрации (количественное определение, однородность содержания, растворение и др.), являются некорректными для контроля качества ГГЛС.

3. Идентификация ГГЛС, основанная на идентификации каких-то веществ, является некорректной.

4. Аналитические нормативные документы, а также фармакопейные монографии на ГГЛС, построенные по обычной схеме для аллопатических препаратов, не позволяют, сами по себе, контролировать качество и являются бесполезными. Мало того, они опасны, поскольку, фактически, позволяют узаконить фальсифицированные и субстандартные ГГЛС.

5. В настоящее время еще не созданы условия для разработки и введения в ГФУ монографий на ГГЛС.

ЛИТЕРАТУРА

1. European Pharmacopoeia. - 5th ed. - Sup. 6. - Strasbourg: Council of Europe, 2006. - 4774 p.
2. Гомеопатичні лікарські засоби // Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр» - 1-е вид. - Харків: РІРЕГ, 2001. - Доповнення 1. - 2004. - С. 491-492.
3. Лікарська рослинна сировина для гомеопатичних лікарських засобів // Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр» - 1-е вид. - Харків: РІРЕГ, 2001. - Доповнення 1. - 2004. - С. 492-493.
4. Матричні настойки для гомеопатичних лікарських засобів // Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр» - 1-е вид. - Харків: РІРЕГ, 2001. - Доповнення 1. - 2004. - С. 493-494.
5. К вопросу о стандартизации гомеопатических лекарственных средств в Государственной Фармакопее Украины / Тихонов А.И., Гризодуб А.И., Товмасян Е.К., Тихонова С.А., Пасечник М.Ф. // Фармаком. - 2003. - № 2. - С. 11-15.
6. Основы гомеопатической фармации / Тихонов А.И., Тихонова С.А. и др. - Х., 2002. - 574 с.
7. Швабе В. Гомеопатические лекарственные средства: Пер. с нем. / Под ред. В.И. Рыбака. - М.: Би., 1967. - 373 с.

8. Homeopathisches Arzneibuch. - 1 Ausgabe, 1978. - Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag, 1985. - 928 p.
9. German Homeopathic Pharmacopoeia. - Sup. 5. - British Homeopathic Association, 1991. - 401 p.
10. Homeopathic preparations / European Pharmacopoeia. - 3rd ed. - Strasbourg: Council of Europe, 1997. - P. 950-951.
11. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». - 1-е вид. - Харків: РІРЕГ, 2001. - Доповнення 1. - 2004. - 520 с.
12. Попова Т.Д. Гомеопатические препараты. - НВЦ «ЛАМО», 1991. - 192 с.
13. Основы гомеопатической фармации: Учебник для студентов фармацевтических специальностей высших учебных заведений / Тихонов А.И., Тихонова С.А., Ярных Т.Г., Соболева В.А. и др. / Под ред. А.И. Тихонова. - X.: Из-во НФАУ, 2004. - 574 с.
14. Бондарь В.С. Идентификация токсических веществ, выделенных из резиновых пробок, применяемых для укупорки инфузионных растворов // Вестник проблем биологии и медицины. - Харьков, 1997. - № 7. - С. 25-30.
15. European Pharmacopoeia. - 4th ed. - Strasbourg: Council of Europe, 2002. - 2416 p.

Резюме

Гризодуб О.І., Товмасян Є.К.

Проблеми стандартизації гомеопатичних готових лікарських засобів

Проведено аналіз проблем стандартизації гомеопатичних готових лікарських засобів (ГЛЗ). Показано, що концентраційна модель для ГЛЗ є некоректною і не може бути основою для контролю їх якості. Усі фармакопейні випробування, основані на контролі концентрації (кількісне визначення, однорідність вмісту, розчинення та ін.) є некоректними для контролю якості ГЛЗ. Некоректною є також ідентифікація ГЛЗ за наявності будь-яких речовин. Аналітичні нормативні документи, а також фармакопейні монографії на ГЛЗ, побудовані за звичною схемою для алопатичних препаратів, не дозволяють, самі по собі, контролювати їх якість і є марними.

Мало того, вони небезпечні, оскільки, фактично, дозволяють узаконити фальсифіковані та субстандартні ГЛЗ. Зараз поки що не створені умови для розробки та введення в ДФУ монографій на ГЛЗ.

Summary

Gryzodub A.I., Tovmasyan E.K.

Problems of homeopathic preparations standardization

The analysis of problems of the standardization of homeopathic preparations (HP) was conducted. It was shown that concentration model for HP was incorrect and could not be the base for their quality control. All pharmacopoeial tests, based on the control of concentration (assay, uniformity of content, dissolution and etc.), are incorrect for HP quality control. Also the identification of HP at the presence of some substances is incorrect. Analytic specifications, as well as pharmacopoeial monographs for HP, were made at ordinary plan for allopathic preparations; they did not let, just themselves, to conduct quality control and are useless. And what is more, they are dangerous, because, actually, they allowed to legalize adulterated and substandard HP. Yet it was not made conditions for the development and introduction into SPU monographs for HP.

Гризодуб Александр Иванович (р. 1948). Окончил химический факультет Харьковского государственного университета (1971). Директор ГП «Научно-экспертный фармакопейный центр». Д.х.н. (1990). Профессор (1996). Действительный член Нью-Йоркской Академии Наук (1994). Член Международной ассоциации официальных аналитических химиков (1997).

Товмасян Ерану Карапетовна. Окончила Ереванский государственный университет (1984). К.б.н. Ст. науч. сотр. (2006). Руководитель направления «Общие статьи на дозированные лекарственные средства и фармако-технологические испытания» отдела ГФУ ГП НЭФЦ.

До видання Доповнення 2 до Державної Фармакопеї України

УДК 615.07

Дмитриева М.В., Товмасян Е.К., Гризодуб А.И.

Государственное предприятие «Научно-экспертный фармакопейный центр»

О проекте общей статьи Государственной Фармакопеи Украины «2.9.3. Тест «Растворение» для твердых дозированных форм»

Представлен проект общей статьи Дополнения 2 к ГФУ 1-го издания «2.9.3. Тест «Растворение» для твердых дозированных форм». Проведен анализ особенностей проекта по отношению к статье ГФУ 1-го издания и аналогичным статьям зарубежных Фармакопей. Подробно рассмотрены вопросы регламентации и интерпретации результатов, а также подходы к методике проведения испытания для различных типов твердых дозированных лекарственных форм.

1. Краткая историческая справка

Применение теста «Растворение» для характеристики качества твердых дозированных лекарственных форм (ТДЛФ) основано на предположении, что после перехода в раствор фармакологические свойства этих препаратов

определяются только характеристиками самой активной субстанции. Поэтому стандартизация степени (т.е., фактически, скорости) растворения активного вещества в тесте «Растворение» позволяет в значительной степени стандартизовать и биодоступность этих ТДЛФ.

Теоретические исследования скорости растворения начались после работы американских ученых Нойеса и Витни «Скорость растворения твердых веществ в растворах» (1897 г.), где они предположили, что скорость растворения можно контролировать с помощью слоя, который образуется вокруг твердой частицы после ее погружения в раствор.

Исторически сложилось, что Американская Фармакопея (USP) является лидером в разработке характеристик растворения *in vitro* для ТДЛФ.

Так, еще в 1960 году USP рекомендовала стандартизовать тест «Растворение» с использованием прибора «Вращающаяся корзинка» и других перемешивающих устройств, а в 1970 году USP 18 был зарегистрирован первый официальный метод растворения для твердых дозированных лекарственных форм. В данном издании USP-NF были опубликованы 12 монографий с использованием метода «Вращающаяся корзинка». В последующие годы в Американской Фармакопее продолжались работы по развитию и стандартизации теста «Растворение» [1, 2].

Развитие теста «Растворение» привело к расширению области применения этого теста, и в настоящее время он является важным средством характеристики биофармацевтического качества ТДЛФ на различных стадиях его фармацевтической разработки, производства и хранения.

На стадии фармацевтической разработки данный тест используется для выбора состава ТДЛФ и для оценки оптимального соотношения действующее вещество/вспомогательные вещества. Тест «Растворение» применяется также для идентификации возможных рисков по оценке влияния различных факторов на биодоступность и эффективность ТДЛФ. Моделированием специфических условий желудочно-кишечного тракта, изменениями условий проведения данного испытания *in vitro* можно изучить биофармацевтические характеристики препарата [3].

Тест «Растворение» — важная часть изучения стабильности ТДЛФ во время разработки, контроля качества и пострегистрационных изменений. После регистрации препарата для рутинного контроля качества различных серий препарата обычно используется уже разработанная методика растворения с четко оговоренными условиями проведения испытания и нормированием, что гарантирует воспроизводимость полученных результатов в процессе производства препарата от серии к серии,

стабильность продукта в течение установленного срока годности и качество конечного продукта относительно базовых, стандартизованных серий [4].

После регистрации, если лекарственные препараты претерпевают изменения в части размещения производства, производственного процесса или состава, при определенных условиях, когда продемонстрирована соответствующая корреляция *in vivo* - *in vitro* испытаний, тест «Растворение» позволяет продемонстрировать биоэквивалентность исходного и генерического ТДЛФ [3, 4].

Поскольку скорость растворения во многих случаях является лимитирующим фактором всего процесса всасывания и, соответственно, проявления терапевтического эффекта лекарственного средства, показатель растворения является одним из важнейших критериев биофармацевтической классификации препаратов (БКС) и решения вопроса о необходимости проведения исследования биодоступности и биоэквивалентности генериков в условиях *in vivo* [2, 5].

Следует отметить, что данный тест находится под пристальным вниманием исследователей, претерпевает постоянные существенные изменения и в рамках работ по гармонизации требований ведущих фармакопей (Американской, Европейской и Японской (JP)) проходит многоступенчатый процесс гармонизации.

Происходит и дальнейшая дифференциация теста на растворение по лекарственным формам, для которых разрабатываются отдельные новые статьи. В настоящее время в ЕР [6-10] включены следующие общие статьи, посвященные контролю высвобождения действующего вещества из различных лекарственных форм, а также процессу растворения самих субстанций (характеристическому и наблюдаемому):

2.9.3. Тест «Растворение» для твердых дозированных форм [7];

2.9.4. Тест «Растворение» для трансдермальных пластырей [7];

2.9.25. Тест «Растворение» для медицинских жевательных резинок [8];

2.9.29. Характеристическое растворение [9];

2.9.42. Тест «Растворение» для липофильных дозированных форм [7];

2.9.43. Наблюдаемое растворение [10].

В ГФУ-2001 [11] и Дополнение 1 (ГФУ-2004) [12] была введена статья «2.9.3. Тест «Растворение» для твердых дозированных форм». В

рамках работ по созданию Дополнения 2 (ГФУ-2007) Фармакопейным центром совместно с ГП ГНЦЛС разработаны все вышеуказанные статьи (проект статьи 2.9.4 был представлен ранее [13]), а также проведен пересмотр статьи 2.9.3, проект которой представлен ниже.

В Табл. 1 представлены данные о наличии общих статей, посвященных растворению, в ГФУ и ведущих Фармакопеях.

Целью данной статьи является представление проекта пересмотренной статьи 2.9.3. Тест «Растворение» для твердых дозированных форм и обсуждение вводимых ею изменений.

2. Особенности представленного проекта общей статьи 2.9.3

Действующая в настоящее время статья 2.9.3 ГФУ-2004 состоит из европейской части (гармонизованной с ЕФ) и национальной части, в которой приведена дополнительная информация по подбору объема и температуры среды растворения, рекомендуемой скорости вращения корзинки и лопасти, количеству испытываемых единиц и регламентации степени растворения [12].

Проект пересматриваемой статьи 2.9.3 разработан на основе Европейской Фармакопеи 5.3 и последующих дополнений к ЕФ 5-го издания.

Проанализируем по каждому разделу отдельно основные отличия действующей статьи и представленного для обсуждения проекта.

2.1. Оборудование

Наряду с уже описанными приборами (прибор с корзинкой, прибор с лопастью, проточный прибор) введено описание нового прибора с цилиндром, совершающим возвратно-

поступательные движения, который ранее был описан только в USP [14]. Наличие в этом приборе нескольких сосудов, в которых происходит растворение одной дозированной единицы, позволяет автоматически изменять рН среды растворения, когда это необходимо. Следует также отметить, что описание проточной кюветы для определения растворения липофильных суппозиториев из данной статьи исключено. Взамен в ГФУ-2007 предполагается введение отдельной статьи 2.9.42. Тест «Растворение» для твердых липофильных дозированных форм.

2.2. Методика

ТДЛФ принято классифицировать по типу высвобождения — дозированные формы с традиционным и модифицированным высвобождением. Вторые отличаются тем, что скорость и/или место высвобождения их модифицировано подбором специфического состава и/или методами производства. К дозированным формам с модифицированным высвобождением относятся дозированные формы с пролонгированным, отсроченным и пульсирующим высвобождением.

Основное отличие статьи ЕР 5.3 от статей предыдущих изданий ЕР (а, соответственно, и проекта от соответствующей статьи ГФУ) состоит в том, что все ТДЛФ по скорости растворения поделены на 3 типа:

- твердые дозированные формы с традиционным высвобождением;
- твердые дозированные формы с пролонгированным высвобождением;
- твердые дозированные формы с отсроченным высвобождением.

В зависимости от этой классификации в проекте статьи описаны различные подходы к методике проведения испытания, регламентации и интерпретации полученных результатов.

Таблица 1

Список общих статей по растворению, представленных в ГФУ и ведущих Фармакопеях

Название статьи	ЕР	ГФУ	USP 27 [14]	BP 2005 [15]	JP XIV [16]	WHO 2003 [17]
Тест «Растворение» для твердых дозированных форм	2.9.3 (ЕР5.3)	2.9.3 (ГФУ-2004)	711, 724	Appendix XII D	15	+
Тест «Растворение» для трансдермальных пластырей	2.9.4 (ЕР 5.0)	проект	724	Appendix XII E	-	-
Тест «Растворение» для медицинских жевательных резинок	2.9.25 (ЕР 5.2)	проект	-	+	-	-
Тест «Растворение» для твердых липофильных дозированных форм	2.9.42 (ЕР 5.3)	проект	+	+	-	-
Характеристическое растворение	2.9.29 (ЕР 5.4)	проект	+	-	-	-
Наблюдаемое растворение	2.9.43 (ЕР 5.6)	проект	-	-	-	-

В данном разделе описываются подходы к проведению испытаний для каждой группы препаратов.

Процедура. Подробно описана процедура помещения ТДЛФ в среду растворения и процесс отбора пробы. Впервые, по аналогии с USP, указана допустимая неопределенность объема среды растворения ($\pm 1\%$). Для дозированных форм с отсроченным высвобождением приведены два альтернативных метода проведения испытания; в обоих случаях растворение проводят в 2 стадии — моделируя условия растворения кишечнорастворимых препаратов в кислой (желудок) и буферной (кишечник) средах. Отличие обоих методов заключается в приемах перехода от кислотной стадии к буферной.

Среда растворения. Наряду с уже имеющимися в предыдущих изданиях указаниями о необходимости дегазирования среды и точности величины pH буферных растворов, оговаривается также температурный интервал проведения измерений ($20\text{ }^\circ\text{C} - 25\text{ }^\circ\text{C}$).

Время. Указана допустимая точность времени отбора проб ($\pm 2\%$) (ранее это было приведено в национальной части статьи [10, 11]). Если в испытании указан один временной интервал, то испытание может быть завершено ранее при выполнении требования о минимальном количестве высвобожденного вещества.

2.3. Интерпретация результатов

Данный раздел присутствовал в национальной части статьи 2.9.3 ГФУ, но отсутствовал в европейской части. Данный раздел впервые введен в EP 5.3, он полностью гармонизован с USP и заметно отличается от подхода национальной части ГФУ.

Одним из несомненных преимуществ в части стандартизации требований к количеству высвобождающегося в раствор действующего вещества является введение величины Q — количества растворенного действующего вещества в процентах от номинального содержания в препарате. До введения этой величины в документах зарубежных производителей, в частности, составленных с учетом требований USP, при регистрации в Украине иногда ошибочно принимался критерий приемлемости для первой ступени растворения для препаратов с традиционным высвобождением (каждая из 6 единиц — не менее $Q + 5$) за требование к количеству растворенного действующего вещества. С введением величины Q достигнуто однозначное трактование регламентации.

Важной особенностью проекта является переход от двухуровневой системы оценки результатов, принятой в JP, BP и ГФУ (национальная часть), к трехуровневой. Для каждой группы препаратов регламентируются критерии приемлемости на трех уровнях (S_1 , S_2 , и S_3) — по результатам, полученным при испытании 6, 12 и 24 дозированных единиц, соответственно. При этом регламентация степени растворения на первом уровне (S_1) гораздо более жесткая, чем для аналогичного первого уровня в JP, BP и ГФУ.

Подход к интерпретации результатов в JP и BP отличается от подхода EP и USP. JP и BP не разделяют препараты на группы по типу высвобождения. Сравнительные данные критериев приемлемости для ТДЛФ с традиционным высвобождением, приведенных в различных Фармакопеях, представлены в Табл. 2.

Как видно из Табл. 2, в EP и USP оценивается как степень растворения действующего вещества в отдельной дозированной единице ТДЛФ, так и среднее значение степени растворения действующего вещества (из 12 или 24 единиц). Отметим, что в национальной части ГФУ-2004 регламентировалась только степень растворения действующего вещества в отдельной дозированной единице ТДЛФ. Аналогично поступают JP и BP. JP, BP и ГФУ-2004 (национальная часть) не регламентируют также допустимый нижний предел степени растворения для тех дозированных единиц (2 по JP, 1 по BP и ГФУ-2004), для которых, в соответствии с критериями приемлемости, допускается степень растворения ниже регламентируемой величины.

Следует отметить, что USP для оценки количества растворенного вещества использует еще один подход, так называемый «Объединенный образец». Для этого фильтраты, полученные после растворения каждой дозированной единицы, объединяются, и количество растворенного действующего вещества в препарате определяется уже из объединенного фильтрата. Критерии приемлемости для такого подхода более жесткие, чем для традиционного подхода. Однако такой подход не вошел в гармонизованную статью EP 5.3.

В действующей статье 2.9.3 ГФУ-2004, по аналогии с BP, регламентация проводится по 2 уровням, однако нормируется как нижний (не менее 75%), так и верхний предел (не более 115%). Для соответствия препарата регламентируемым требованиям на 1-ом уровне, количество высвобожденного действующего вещества в каждой из 6 дозированных единиц

Таблица 2

Сравнение критериев приемлемости степени растворения в различных Фармакопеях для ТДЛФ с традиционным высвобождением

Фармакопея	Уровни испытания	Количество испытываемых единиц (сумма оцениваемых единиц)	Критерии приемлемости		Допустимое количество дозированных единиц, не удовлетворяющих критерию приемлемости
			индивидуальное значение	среднее	
EP 5.3; ГФУ-2007, проект	S ₁	6	≥ Q + 5 %	-	0
	S ₂	6 (12)	≥ Q – 15 %	Q	0
	S ₃	12 (24)	≥ Q – 15 % ≥ Q – 25 %	Q	2 0
USP	S ₁	6	≥ Q + 5 %	-	0
	S ₂	6 (12)	≥ Q – 15 %	Q	0
	S ₃	12 (24)	≥ Q – 15 % ≥ Q – 25 %	Q	2 0
JP	1	6	≥ L*	-	0
	2	6 (12)	≥ L	-	2
BP	1	6	≥ 70 %**	-	0
	2	6 (12)	≥ 70 %	-	1
ГФУ	1	6	75-115 %**	-	0
	2	6 (12)	75-115 %	-	1

Примечания:

* — значение, регламентируемое в документе (АНД) на конкретный препарат.

** — если нет других указаний в документе (АНД) на конкретный препарат.

должно находиться в указанных пределах. Значение только одной дозированной единицы из шести может выходить за указанные пределы. В этом случае переходят на второй уровень испытания и тестируют еще 6 дозированных единиц. Количество высвобожденного действующего вещества в каждой из дополнительных 6 дозированных единиц должно находиться в указанных пределах. Иными словами, из испытанных 12 дозированных единиц допускается наличие только одной единицы, количество высвобожденного действующего вещества из которой, выходит за указанные пределы. Это требование более жесткое по сравнению с регламентацией уровня S₂ в проекте, где из испытанных 12 дозированных единиц допускается выход за регламентируемые пределы для двух дозированных единиц. Однако, в действующей статье 2.9.3 ГФУ-2004 отсутствуют требования к допустимому отклонению значения дозированной единицы, не попавшей в оговоренный интервал. Отсутствуют также требования к среднему значению количества высвобожденного действующего вещества. Таким образом, проект регламентирует более однородную выборку.

В целом, если для препарата не наблюдается заметного уменьшения степени растворения в процессе хранения, переход на требова-

ния проекта не должен вызвать у отечественных производителей дополнительных, по сравнению с ГФУ-2004, требований к технологии производства ТДЛФ. Однако продолжительность проведения теста на растворение может увеличиться, поскольку добиться соответствия фармакопейным требованиям для дозированных форм с традиционным высвобождением по результатам анализа только 6 единиц (уровень S₁) по проекту гораздо сложнее, чем по ГФУ-2004, и, возможно, придется перейти к уровню S₂ (12 единиц).

3. Регламентация растворения для разных типов ТДЛФ

В проекте представлена подробная регламентация для каждого из трех типов твердых дозированных форм.

Как уже было сказано, для каждого типа твердых дозированных форм приводятся критерии приемлемости по трем уровням. Если препарат не соответствует критериям приемлемости по первому уровню, испытание переходит на 2-й уровень, и так — до 3-го уровня. Из данной регламентации следует, что если на каком-либо из предыдущих уровней не выполняются критерии приемлемости по 3-му уровню, испытание прекращается на любом уровне и препарат признается не удовлетворяющим требованиям теста «Растворение».

Рассмотрим примеры интерпретации результатов в соответствии с критериями приемлемости по каждому уровню для ТДЛФ с различным типом высвобождения действующего вещества.

3.1. Дозированные формы с традиционным высвобождением

Пусть в нормативном документе регламентируется значение $Q = 75\%$. Это значит, что на первом уровне испытания S_1 степень растворения для каждой из 6 дозированных единиц должна быть не менее $80\% (Q + 5\%)$. При выполнении этого условия препарат считают удовлетворяющим требованиям, и испытание прекращают. Если степень растворения более чем двух дозированных единиц менее $60\% (Q - 15\%)$ или хотя бы одной дозированной единицы менее $50\% (Q - 25\%)$, испытание прекращают, препарат признают не удовлетворяющим требованиям теста «Растворение». В остальных случаях переходят на второй уровень испытания S_2 . Для этого дополнительно тестируют еще 6 дозированных единиц. Среднее значение степени растворения из 12 дозированных единиц должно быть не менее $75\% (Q)$ и не должно быть ни одной единицы со степенью растворения менее 60% . При выполнении этого условия препарат считают удовлетворяющим требованиям и испытание прекращают. Если степень растворения более чем двух дозированных единиц менее $60\% (Q - 15\%)$ или хотя бы одной дозированной единицы менее $50\% (Q - 25\%)$, испытание прекращают и препарат признают не удовлетворяющим требованиям теста «Растворение».

В остальных случаях переходят на третий уровень испытания S_3 . Для этого дополнительно тестируют еще 12 дозированных единиц. Среднее значение степени растворения из 24 дозированных единиц должно быть не менее $75\% (Q)$, не должно быть более двух дозированных единиц со степенью растворения менее 60% и не должно быть ни одной единицы со степенью растворения менее 50% . При выполнении этого условия препарат считается удовлетворяющим требованиям.

3.2. Дозированные формы с пролонгированным высвобождением

Для этой группы препаратов критерии приемлемости по каждому уровню должны выполняться для регламентируемого интервала в каждой точке контроля, а также указанной степени растворения на момент завершения испытания. Иными словами, если критерии приемлемости для определенного уровня не

выполняются хотя бы для одного интервала или степени растворения на момент завершения испытания, испытание переходит на следующий уровень.

Так, если в спецификации указаны интервалы степени растворения для определенных промежутков времени, например, $(25-35)\%$ в первой точке контроля, $(50-60)\%$ во второй точке контроля и не менее 75% на момент завершения испытания, то для соответствия препарата требованиям теста по первому уровню L_1 каждое значение степени растворения, полученное в каждой точке контроля, для каждой из шести исследованных дозированных единиц, не должно выходить за регламентируемые пределы и должно быть не менее регламентируемого значения на момент завершения испытания.

Если какие-либо значения степени растворения для отдельной дозированной единицы выходят за пределы от 5% до 55% в первой точке контроля или от 30% до 80% во второй точке контроля, или менее 55% на момент завершения испытания, а также, если какие-либо значения более чем двух дозированных единиц выходят за пределы от 15% до 45% в первой точке контроля или от 40% до 70% во второй точке контроля, или менее 65% на момент завершения испытания, препарат признается не удовлетворяющим требованиям теста «Растворение» и испытание прекращают.

Для соответствия препарата требованиям теста на втором уровне среднее значение из 12 $(6 + 6)$ дозированных единиц не должно выходить за регламентируемые интервалы и на момент завершения испытания должно быть не менее значения, указанного в спецификации. Не должно быть ни одной дозированной единицы, какие-либо значения степени растворения которой выходят за пределы от 15% до 45% в первой точке контроля или от 40% до 70% во второй точке контроля, или менее 65% на момент завершения испытания. Если значения степени растворения для более чем 2 дозированных единиц выходят за указанные пределы или если какие-либо значения степени растворения для отдельной дозированной единицы выходят за пределы от 5% до 55% в первой точке контроля или от 30% до 80% во второй точке контроля, или менее 55% на момент завершения испытания, препарат признается не удовлетворяющим требованиям теста «Растворение» и испытание прекращают.

В остальных случаях переходят на 3 уровень испытания. Для этого дополнительно те-

стируют еще 12 дозированных единиц. Среднее значение степени растворения из 24 дозированных единиц не должно выходить за регламентируемые интервалы и должно быть не менее регламентированного значения на момент завершения испытания. Интерпретация критериев приемлемости для 3 уровня производится по аналогии с предыдущими уровнями и не представляет сложности.

3.3. Дозированные формы с отсроченным высвобождением

Так как испытание для этой группы препаратов включает две стадии — кислотную и буферную, то и критерии приемлемости приводятся отдельно для кислотной и буферной стадий. Следует отметить, что препарат считается выдержавшим испытание на каком-либо уровне, если для него выполняются критерии приемлемости и для кислотной, и для буферной стадий на этом уровне. Также следует отметить, что только для препаратов этой группы рекомендованы конкретные пределы высвобождения действующего вещества: для кислотной стадии — не более 10 %, для буферной стадии — не менее 75 %. Дальнейшая интерпретация результатов по каждому уровню с учетом вышеизложенных примеров не должна вызвать затруднений и в подробном рассмотрении не нуждается.

4. Раздел «Руководство по проведению испытания «Растворение»

Данный раздел является актуальным дополнением проекта. Он имеет информационный статус и содержит рекомендации по разработке конкретных методик. Здесь весьма подробно описаны приемы по подбору условий проведения эксперимента, включая выбор прибора, среды растворения, скорости перемешивания или скорости потока для проточной кюветы, требования по квалификации приборов, валидации, составлению спецификаций и интерпретации полученных результатов.

Выводы

1. В результате сравнительного анализа показано, что обсуждаемый проект вобрал в себя передовой мировой опыт проведения теста «Растворение» для твердых дозированных форм. После введения данных требований статья «2.9.3 Тест «Растворение» для твердых дозированных форм» перейдет на новый качественный уровень: от описательной статьи — к статье с конкретными рекомендациями, методиками и четкой регламентацией.

2. Показано преимущество введения величины Q для регламентации количества высвобожденного в раствор вещества из препарата.

3. Дан подробный анализ интерпретации результатов для различных типов ТДФ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. тр. / Под ред. В.П. Георгиевского и Ф.А. Конева. - ООО «РИРЕГ», 1996. - С. 443.
2. Левін М.Г., Герасимчук Т.В. Тест «Розчинення» в комплексі проблем створення і реєстрації твердих оральних генеричних препаратів // Вісник фармакології та фармації. — 2006. - № 8. - С. 49-65.
3. Guidance for Industry. - SUPAC-MR: Modified Release Solid Oral Dosage Forms Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls; In Vitro Dissolution Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation. - U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER), September 1997. - <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>
4. Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. - US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, August 1997.
5. Соловьев А.И. Исследования биодоступности и биоэквивалентности лекарственных средств в условиях *in vitro* // Вісник фармакології та фармації. — 2006. - № 8. - С. 49-65.
6. 2.9.4. Dissolution test for transdermal patches // European Pharmacopoeia. - 5th ed. — Electronic version. — P. 231-233.
7. 2.9.3. Dissolution test for solid dosage forms // European Pharmacopoeia. - 5th ed. — 5.3. - Electronic version. — P. 3353-3362.
8. 2.9.25. Dissolution test for medicated chewing gum // European Pharmacopoeia. - 5th ed. — 5.2. - Electronic version. — P. 3116-3117.
9. 2.9.29. Intrinsic dissolution // European Pharmacopoeia. - 5th ed. - 5.4. - Electronic version. - P. 3705-3706.
10. 2.9.43. Apparent dissolution of powders // European Pharmacopoeia. - 5th ed. - 5.6. - Electronic version. - P. 4438-4439.
11. 2.9.3. Тест «Розчинення» для твердих дозованих форм // Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр» — 1-е вид. — Харків: РИРЕГ, 2001. — С. 153-157.
12. 2.9.3. Тест «Розчинення» для твердих дозованих форм // Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр» — Доповнення 1. — Харків: РИРЕГ, 2004. — С. 66-70.
13. Стандартизация пластырей в Государственной Фармакопее Украины / Товмасын Е.К., Шитеева Т.А., Губина Т.Н., Гризодуб А.И., Георгиевский В.П. // Фармаком. — 2006. - №1/2. - С. 67-75.
14. <711> «Dissolution», <724> «Drug release». - The United State Pharmacopoeia. — 28th ed. — Rockville: The United State Pharmacopoeial Convention, Inc., 2005. — 3187 p.
15. British Pharmacopoeia. - Vol. 1. - London: HMSO, 2005. - 1389 p.
16. Japanese Pharmacopoeia. - XIV ed. - 2001. - 1090 p.
17. Dissolution test for solid oral dosage forms / WHO Pharmacopoeia Library.- 2003.- <http://www.who.int/medicines>

Резюме

Дмитрієва М.В., Товмасян Є.К., Гризодуб О.І.

Про проект загальної статті Державної Фармакопеї України «2.9.3. Тест «Розчинення» для твердих дозованих форм»

Представлено проект загальної статті Доповнення 2 до ДФУ 1-го видання «2.9.3. Тест «Розчинення» для твердих дозованих форм». Проведено аналіз особливостей проекту по відношенню до статті ДФУ 1-го видання та аналогічних статей закордонних Фармакопей. Докладно розглянуто питання регламентації та інтерпретації результатів, а також підходи до методики проведення випробувань для різних типів твердих дозованих лікарських форм.

Summary

Dmitrieva M.V., Tovmasyan E.K., Grizodub A.I.

At the draft of general monograph of the State Pharmacopoeia of Ukraine «2.9.3. Test «Dissolution» for solid dosage forms»

The draft of general monograph of the Supplement 2 to SPU 1st edition «2.9.3. Test «Dissolution» for solid dosage forms» was given. The analysis of draft characteristics with respect to the monograph of SPU 1st edition and similar monographs of foreign Pharmacopoeias was conducted. It was

considered in detail matters of regulation and interpretation of results, and also approaches to the method of test conducting for different types of solid drug dosage forms.

Дмитрієва Марина Васильевна. Окончила химический факультет Харьковского национального университета (1995). Науч. сотр. лаборатории фармакопейного анализа ГП НЭФЦ.

Товмасян Ерануи Карпетовна. Окончила Ереванский государственный университет (1984). К.б.н. Ст. науч. сотр. (2006). Руководитель направления «Общие статьи на дозированные лекарственные средства и фармако-технологические испытания» отдела ГФУ ГП НЭФЦ.

Гризодуб Александр Иванович (р. 1948). Окончил химический факультет Харьковского государственного университета (1971). Директор ГП «Научно-экспертный фармакопейный центр». Д.х.н. (1990). Профессор (1996). Действительный член Нью-Йоркской Академии Наук (1994). Член Международной ассоциации официальных аналитических химиков (1997).

ПРОЕКТ**2.9.3. ТЕСТ «РОЗЧИНЕННЯ» ДЛЯ ТВЕРДИХ ДОЗОВАНИХ ФОРМ**

ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ

Даний тест використовується для визначення відповідності розчинення твердих дозованих форм для орального застосування фармакопейним вимогам. У цій статті як дозовану одиницю слід розуміти 1 таблетку або 1 капсулу, або їх зазначену кількість.

ОБЛАДНАННЯ

Прилад 1 (прилад із кошиком). Прилад складається із посудини зі скла або іншого інертного прозорого матеріалу⁽¹⁾, що може закриватися; мотора; ведучого вала; циліндричного кошика (перемішувачий елемент). Посудину частково занурюють у підхожу водяну баню будь-якого підхожого розміру або нагрівають підхожим пристроєм, наприклад, нагрівальним кожухом. Водяна баня або нагрівачий пристрій дозволяють у ході випробування підтримувати температуру всередині посудини (37 ± 0.5) °C і підтримувати середовище розчинення в постійному плавному русі. Складові частини приладу, а також зовнішнє оточення,

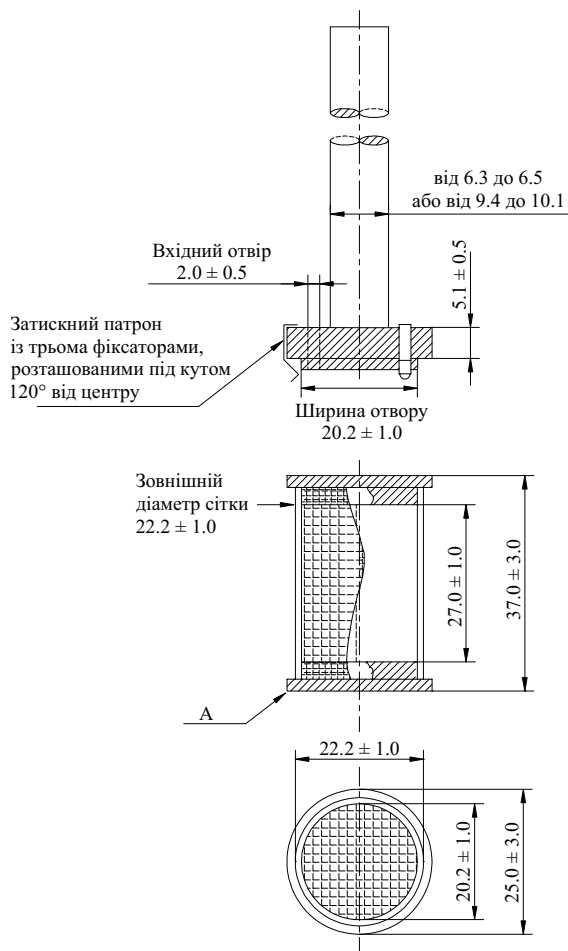
в якому він знаходиться, не мають спричиняти помітного руху, коливання або вібрацій, які виходять за межі плавного обертання перемішувачого елемента. Бажано використовувати прилад, що дозволяє в ході випробування спостерігати за випробовуваним препаратом і перемішувачим елементом. Посудина має бути циліндричною, із напівсферичним дном та номінальним об'ємом 1 л. Висота посудини має бути 160-210 мм, внутрішній діаметр 98-106 мм. Стінки посудини зверху повинні мати заломлену кромку (фланець). Можна використовувати підігнану кришку для сповільнення випаровування⁽²⁾. Вал має розташовуватися таким чином, щоб його вісь знаходилася на відстані не більше 2 мм від будь-якої точки вертикальної осі посудини і має обертатися плавно без значних коливань, здатних впливати на результати. Використовують пристрій із регулятором швидкості, що дозволяє вибирати швидкість обертання вала та підтримувати зазначену швидкість у межах (± 4) %.

Вал і кошик перемішувачого елемента виготовлені з нержавіючої сталі (марки 316 або еквівалентної) за специфікацією, наведеною на Рис. 2.9.3.-1.

Може бути використаний кошик із золотим покриттям завтовшки близько 2.5 мкм (0.0001 дюйм). На початку кожного випробу-

(1) Матеріали не мають адсорбувати, взаємодіяти або впливати на випробовуваний препарат.

(2) Якщо використовується кришка, вона повинна мати достатню кількість отворів, що дозволяють легко вставляти термометр і відбирати проби.



1) Сітка зі зварним швом: сітка із дроту діаметром 0.25-0.31 мм із квадратними отворами зі стороною 0.36-0.44 мм. Після зварювання сітка може злегка змінитися.

2) Максимально допустимий зсув «А» має бути 1.0 мм, при обертанні за центральною віссю із закріпленим кошиком

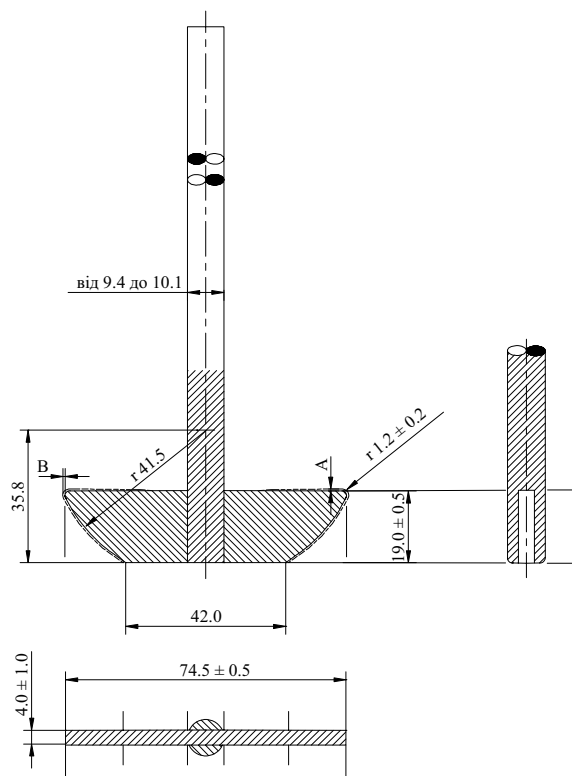
Рисунок 2.9.3.-1. — *Прилад 1. Перемішувачий елемент - кошик*

Розміри зазначені в міліметрах

вання у сухий кошик поміщають дозовану одиницю. Відстань між внутрішньою поверхнею дна посудини і дном кошика протягом випробування підтримується на рівні (25 ± 2) мм.

Прилад 2 (прилад із лопаттю). Використовують описану вище комплектацію Приладу 1, але як перемішувачий елемент встановлюють лопать, що складається із самої лопаті та вала. Вал має розташовуватися таким чином, щоб його вісь знаходилася на відстані не більше 2 мм від будь-якої точки вертикальної вісі посудини та оберталася плавно без значних коливань, здатних вплинути на результати ви-

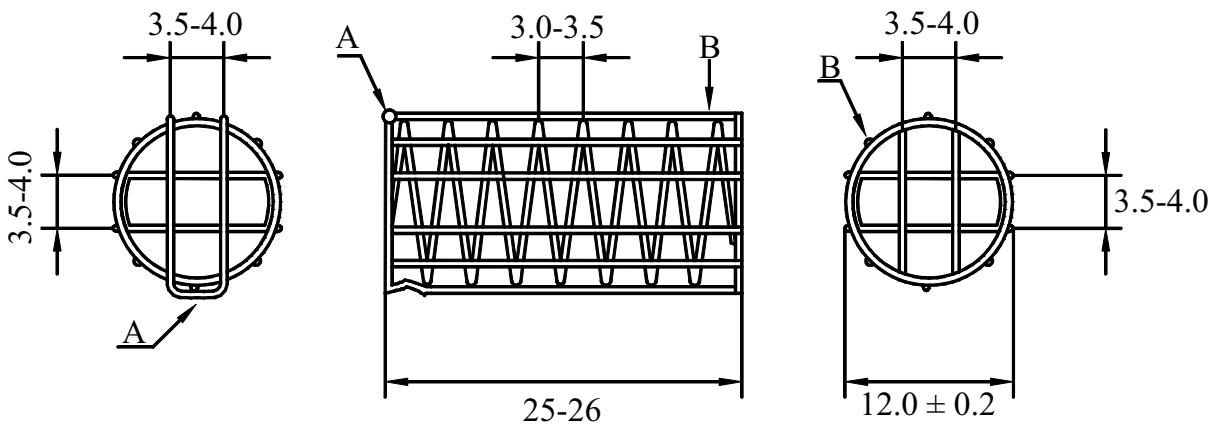
пробування. Центральна вертикальна лінія лопаті проходить через вісь вала так, щоб нижня частина лопаті знаходилася урівень із нижньою частиною вала. Лопать, відповідна специфікаціям, наведена на Рис. 2.9.3.-2. Відстань між нижньою частиною лопаті та внутрішньою поверхнею дна посудини у ході випробування підтримується на рівні (25 ± 2) мм. Лопать і вал, виготовлені з металу або підходячого інертного жорсткого матеріалу, мають складати єдине ціле. Може бути використаний відповідний пристрій, що складається із двох роз'ємних частин, який залишається щільно закріпленим у ході випробування. На лопать і вал може бути нанесене відповідне інертне покриття. Дозовану одиницю занурюють на дно посудини перед початком обертання лопаті. Для запобігання спливання до дозованої одиниці можна прикріпити маленький шматок інертного матеріалу, наприклад, декілька обертів дротяної спіралі. Альтернативний пристрій для занурення дозованої одиниці на-



Розходження в розмірах А і В має складати не більше 0.5 мм, при обертанні за центральною віссю. Допуски мають бути (± 1.0) мм, якщо немає інших зазначень.

Рисунок 2.9.3.-2. *Прилад 2. Перемішувачий елемент - лопать*

Розміри зазначені в міліметрах



A: стійкий до дії кислот дротяний затискач
 B: стійка до дії кислот дротяна основа

Рисунок 2.9.3.-3. Альтернативний пристрій для занурення
 Розміри зазначені в міліметрах

ведений на Рис. 2.9.3.-3. Можуть бути використані інші валідовані занурюючі пристрої.

Прилад 3 (циліндри, що здійснюють зворотно-поступальні рухи). Прилад складається з набору циліндричних плоскодонних скляних посудин; набору скляних циліндрів, що здійснюють зворотно-поступальні рухи; інертних штуцерів (виготовлених із нержавіючої сталі типу 316 або іншого підходящого матеріалу) і сит, виготовлених із підходящих несорбуючих і нереакційноздатних матеріалів, сконструйованих так, щоб закривати дно і верх циліндрів, що здійснюють зворотно-поступальні рухи; мотора і системи приводу, що приводить у вертикальний зворотно-поступальний рух циліндри всередині посудин, і, при бажанні, переміщує циліндри, що здійснюють зворотно-поступальні рухи, горизонтально в різних рядах посудин. Посудини частково занурені у підходящу водяну баню зручного розміру, що дозволяє підтримувати температуру $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ у ході випробування. Складові частини приладу, а також зовнішнє оточення, в якому він знаходиться, не мають спричиняти помітного руху, коливання або вібрацій, які виходять за межі плавного зворотно-поступального руху циліндра. Використовується пристрій, що дозволяє вибирати швидкість зворотно-поступального руху та підтримувати вибрану швидкість у межах $(\pm 5)\%$. Бажано використовувати прилад, який дозволяє спостерігати за препаратом і циліндрами, що здійснюють зворотно-поступальні рухи. У ході випробування посудини закривають кришкою для запобігання випаровуван-

ню. Якщо немає інших зазначень в окремій статті, компоненти приладу відповідають розмірам, наведеним на Рис. 2.9.3.-4.

Прилад 4 (проточна кювета). Прилад складається із резервуара та насоса для середовища розчинення; проточної кювети; водяної бані, що підтримує температуру середовища розчинення $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$. Використовують кювету розміром, зазначеним в окремій статті.

Насос прокачує середовище розчинення вгору через проточну кювету. Насос повинен мати діапазон зміни подачі від 240 мл/год до 960 мл/год зі стандартними швидкостями потоку 4 мл/хв, 8 мл/хв і 16 мл/хв. Він має забезпечувати незмінність потоку з точністю $(\pm 5)\%$ від номінальної швидкості потоку; профіль потоку має бути синусоїдальним із пульсацією (120 ± 10) пульсацій/хв. Може використовуватися також неппульсуючий потік.

Проточну кювету (див. Рис. 2.9.3.-5 і 2.9.3.-6) із прозорого інертного матеріалу встановлюють вертикально, із системою фільтрів, що запобігають попаданню нерозчинених часток із верхньої частини кювети; стандартний діаметр кювет становить 12 мм і 22.6 мм; нижній конус звичайно заповнений маленькими скляними кульками діаметром близько 1 мм, для захисту трубки входу рідини на вершині конуса розташована 1 кулька діаметром близько 5 мм; для спеціальних дозованих форм (див. Рис. 2.9.3.-5 і 2.9.3.-6) можлива установка тримача таблеток. Кювету занурюють у водяну баню та підтримують температуру $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$.

Періодично проводять визначення прийнятності характеристик обладнання для випробування на розчинення.

МЕТОДИКА

ПРИЛАДИ 1 І 2

Тверді дозовані форми із традиційним вивільненням

Методика. Зазначений об'єм середовища розчинення (± 1) % поміщають у посудину зазначеного приладу. Збирають прилад, нагрівають середовище розчинення до температури (37 ± 0.5) °С і видаляють термометр. Випробування можна проводити і зі встановленим термометром, якщо показано, що результати еквівалентні результатам, одержаним у випробуваннях без термометра.

1 дозовану одиницю поміщають у прилад, уникаючи утворення бульбашок повітря на поверхні дозованої одиниці. Починають обертання перемішувача з зазначеною швидкістю. Відбір проб проводять у зазначений час або через зазначені інтервали часу з області посередині між поверхнею середовища розчинення і верхньою частиною кошика, що обертається, або лопаті на відстані не ближче 1 см від стінки посудини. Якщо зазначено, що слід відбирати пробу декілька разів, витягнуту аликвоту для аналізу компенсують рівним об'ємом свіжого середовища розчинення, підігрітого до температури 37 °С. Там, де можна показати, що в такій компенсації немає необхідності, при розрахунках вносять поправку на зміну об'єму середовища розчинення. У ході випробування посудину закривають і контролюють температуру середовища розчинення через відповідні проміжки часу. Аналіз проби проводять, використовуючи підходящий метод кількісного визначення⁽³⁾. Повторюють випробування із додатковими дозованими одиницями.

Якщо використовується обладнання з автоматичним відбором проб або з іншими модифікаціями, необхідно пересвідчитися, що результати, одержані на модифікованому приладі, еквівалентні результатам, одержаним на приладі, описаному в цьому розділі.

Середовище розчинення. Використовують підхоже середовище розчинення. Зазначений

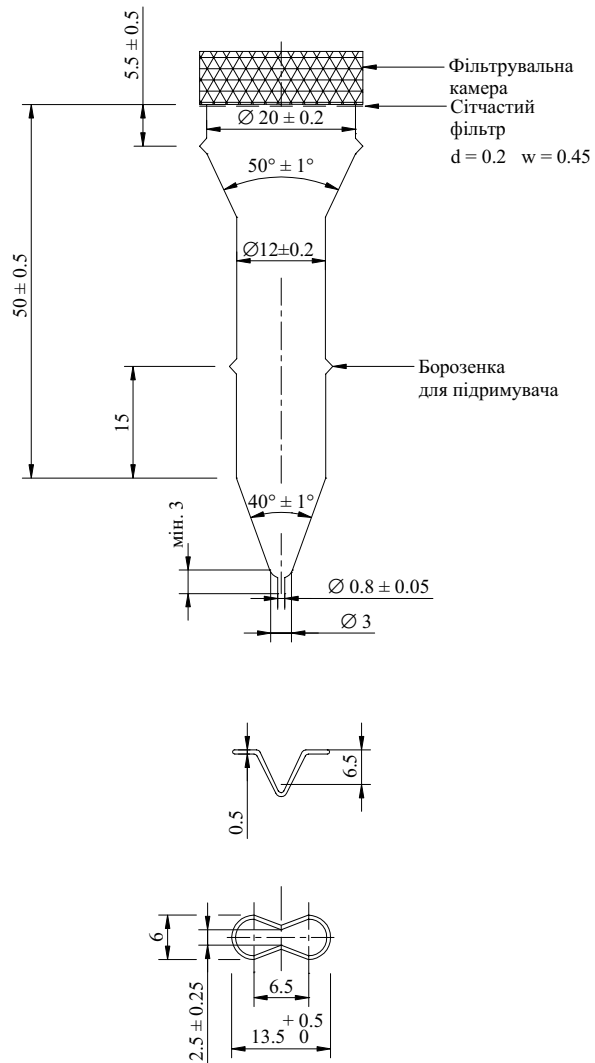


Рисунок 2.9.3.-6. Прилад 4, маленька кювета для таблеток і капсул (зверху), підтримувач таблеток для маленької кювети (знизу)

Розміри зазначені в міліметрах, якщо немає інших зазначень

об'єм належить до вимірювань, що проводяться при температурі від 20 °С до 25 °С. Якщо середовище розчинення являє собою буферний розчин, рН середовища регулюють таким чином, щоб значення рН знаходилося в межах 0.05 одиниць від зазначеного рН. Розчинені гази можуть спричинити утворення бульбашок, здатних вплинути на результати випробування. Із цієї причини розчинені гази мають бути видалені перед випробуванням⁽⁴⁾.

(3) Випробовувані проби фільтрують відразу після їх відбору, якщо не показано, що в цьому немає необхідності. Використовують інертний фільтр, який не адсорбує діючу речовину і не містить речовин, що екстрагуються і здатні вплинути на результати випробування.

(4) Метод дегазації такий: при обережному перемішуванні нагрівають середовище розчинення до температури 41 °С, відразу фільтрують під вакуумом, використовуючи фільтр із розміром пор 0.45 мкм або менше, інтенсивно перемішуючи під вакуумом протягом близько 5 хв. Може бути використаний інший валідований метод дегазації.

Час. Якщо у специфікації наведено одне значення часу розчинення, випробування може бути завершено раніше, якщо виконана вимога про мінімальну кількість розчиненої речовини. Відбір проб слід проводити суворо у зазначений час із точністю (± 2) %.

Тверді дозовані форми із пролонгованим вивільненням

Методика. Проводять так само, як і для дозованих форм із традиційним вивільненням.

Середовище розчинення. Те саме, що описане для дозованих форм із традиційним вивільненням.

Час. Точки випробування, звичайно 3, зазначають у годинах.

Тверді дозовані форми із відстроченим вивільненням

Методика. Використовують метод А або метод В.

Метод А

— **Кислотна стадія.** 750 мл 0.1 М розчину кислоти хлористоводневої поміщають у посудину і збирають прилад. Середовище розчинення нагрівають до температури (37 ± 0.5) °С. 1 дозовану одиницю поміщають у прилад, закривають посудину та вмикають прилад із зазначеною швидкістю. Через 2 год проведення випробування в 0.1 М розчині кислоти хлористоводневої витягують аліквоту рідини і відразу проводять випробування, як зазначено в Буферній стадії. Проводять аналіз аліквоти, використовуючи відповідний метод кількісного визначення.

— **Буферна стадія.** Протягом 5 хв завершують операції додавання буферного розчину та встановлення рН середовища. У посудину працюючого з встановленою швидкістю приладу додають 250 мл 0.20 М розчину натрію фосфату *doдекагірату Р*, підігрітого до температури (37 ± 0.5) °С. Якщо необхідно, доводять рН розчину до (6.8 ± 0.05) 2 М розчином кислоти хлористоводневої або 2 М розчином натрію гідроксиду. Продовжують роботу приладу ще протягом 45 хв або протягом зазначеного часу. Наприкінці зазначеного часу відбирають аліквоту рідини та проводять аналіз, використовуючи відповідний метод кількісного визначення.

Метод В

— **Кислотна стадія.** 1000 мл 0.1 М розчину кислоти хлористоводневої поміщають у посудину і збирають прилад, нагрівають середовища розчинення до температури (37 ± 0.5) °С. 1 дозовану одиницю поміщають у прилад, закривають посудину та вмикають прилад із зазначеною швидкістю. Через 2 год проведення випробування в 0.1 М розчині кислоти хлористоводневої витягують аліквоту рідини і відразу проводять випробування, як зазначено в Буферній стадії. Проводять аналіз аліквоти, використовуючи відповідний метод кількісного визначення.

— **Буферна стадія.** Для цієї стадії методики використовують буферний розчин, заздалегідь підігрітий до температури (37 ± 0.5) °С. Зливають кислоту із посудини і додають 1000 мл фосфатного буферного розчину рН 6.8, приготованого змішуванням 0.1 М розчину кислоти хлористоводневої і 0.20 М розчину натрію фосфату *додекагірату Р* (3:1 об/об) і, якщо необхідно, доведенням величини рН до (6.8 ± 0.05) 2 М розчином кислоти хлористоводневої або 2 М розчином натрію гідроксиду. Це можна зробити також витяганням посудини з кислотою із приладу і заміною його іншою посудиною, що містить буферний розчин, і подальшим перенесенням дозованої одиниці в посудину з буферним розчином. Продовжують роботу приладу ще протягом 45 хв або протягом зазначеного часу. Наприкінці зазначеного часу відбирають аліквоту рідини та проводять аналіз, використовуючи відповідний метод кількісного визначення.

Час. Усі зазначення часу у випробуваннях мають витримуватися із точністю (± 2) %, якщо немає інших зазначень в окремих статтях.

ПРИЛАД 3

Тверді дозовані форми із традиційним вивільненням

Методика. Зазначений об'єм середовища розчинення (± 1 %) поміщають у кожену посудину приладу, вмикають прилад, нагрівають середовище розчинення до температури (37 ± 0.5) °С і видаляють термометр. Поміщають по 1 дозованій одиниці в кожний циліндр, що здійснює поворотно-поступальні рухи, уникаючи утворення бульбашок повітря на поверхні дозованої одиниці. Відразу приводять у дію прилад,

як зазначено. Під час висхідного і низхідного ходу циліндри проходять загальну відстань, що дорівнює 9.9-10.1 см. Протягом зазначеного інтервалу часу або в кожному із зазначених проміжків часу піднімають циліндри і відбирають порцію проби з області посередині між поверхнею середовища розчинення і дном кожної посудини. Аналіз проби проводять відповідним методом. Якщо необхідно, повторюють випробування із додатковими дозованими одиницями.

Витягнуту для аналізу аликвоту компенсують таким самим об'ємом свіжого середовища розчинення, підігрітого до температури 37 °С. Там, де можна показати, що немає необхідності компенсувати середовище розчинення, при розрахунках вносять поправку на зміни об'єму середовища розчинення. У ході випробування посудину закривають кришкою, що запобігає випаровуванню, і контролюють температуру середовища у відповідний час.

Середовище розчинення. Поступають так само, як описано для твердих дозованих форм із традиційним вивільненням із використанням Приладів 1 і 2.

Час. Поступають так само, як описано для твердих дозованих форм із традиційним вивільненням із використанням Приладів 1 і 2.

Дозовані форми із пролонгованим вивільненням

Методика. Поступають так само, як описано для дозованих форм із традиційним вивільненням із використанням Приладу 3.

Середовище розчинення. Поступають так само, як описано для твердих дозованих форм із традиційним вивільненням із використанням Приладів 1 і 2.

Час. Поступають так само, як описано для твердих дозованих форм із традиційним вивільненням із використанням Приладів 1 і 2.

Тверді дозовані форми з відстроченим вивільненням

Методика. Поступають так само, як описано для дозованих форм із відстроченим вивільненням по методу В із приладами 1 і 2, використовуючи один ряд посудин для кислотної стадії та наступний ряд посудин для буферної стадії і використовуючи зазначений об'єм середовища (звичайно 300 мл).

Час. Поступають так само, як описано для дозованих форм із відстроченим вивільненням із використанням Приладів 1 і 2.

ПРИЛАД 4

Тверді дозовані форми із традиційним вивільненням

Методика. Поміщають скляні кульки у зазначену кювету. Зверху кульок або, якщо зазначено, на дротяний носій поміщають 1 дозовану одиницю. Збирають фільтруючу голівку та фіксують частини приладу за допомогою відповідних затискачів. Насосом крізь нижню частину кювети, для одержання зазначеної швидкості потоку, вимірної з точністю 5 %, прокачують середовище розчинення, підігріте до температури (37±0.5) °С. Елюат збирають фракціями у зазначений час і аналізують проби відповідним методом. Випробування повторюють із додатковими дозованими одиницями.

Середовище розчинення. Поступають так само, як описано для твердих дозованих форм із традиційним вивільненням із використанням Приладів 1 і 2.

Час. Поступають так само, як описано для твердих дозованих форм із традиційним вивільненням із використанням Приладів 1 і 2.

Тверді дозовані форми із пролонгованим вивільненням

Методика. Поступають так само, як описано для дозованих форм із традиційним вивільненням із використанням Приладу 4.

Середовище розчинення. Поступають так само, як описано для твердих дозованих форм із традиційним вивільненням із використанням Приладу 4.

Час. Поступають так само, як описано для твердих дозованих форм із традиційним вивільненням із використанням Приладу 4.

Тверді дозовані форми із відстроченим вивільненням

Методика. Поступають так само, як для дозованих форм із відстроченим вивільненням із використанням Приладів 1 і 2, використовуючи зазначене середовище.

Час. Поступають так само, як описано для дозованих форм із відстроченим вивільненням із використанням Приладів 1 і 2.

ІНТЕРПРЕТАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Тверді дозовані форми із традиційним вивільненням

Якщо немає інших зазначень в окремій статті, препарат витримує випробування, якщо ступінь розчинення діючої речовини з випробовуваних дозованих одиниць відповідає вимогам, наведеним у Табл. 2.9.3.-1. Якщо одержані результати не відповідають рівням S_1 або S_2 , випробування продовжують до рівня S_3 . Величина Q - це регламентований ступінь розчи-

Таблиця 2.9.3.-1

Рівень	Кількість випробовуваних дозованих одиниць	Критерії прийнятності ступеня розчинення
S_1	6	Не менше $Q+5\%$ для кожної одиниці.
S_2	6	Середнє значення із 12 одиниць (S_1+S_2) дорівнює або більше Q , і немає жодної одиниці зі ступенем розчинення менше $Q-15\%$.
S_3	12	Середнє значення із 24 одиниць ($S_1+S_2+S_3$) дорівнює або більше Q , і не більше 2 одиниць мають ступінь розчинення менше $Q-15\%$, і немає жодної одиниці зі ступенем розчинення менше $Q-25\%$.

нення діючої речовини, виражений у відсотках від номінального вмісту; значення 5 %, 15 % і 25 %, наведені у Таблиці, розраховані у відсотках від номінального вмісту та мають ту саму розмірність, що і Q .

Дозовані форми із пролонгованим вивільненням

Якщо немає інших зазначень в окремій статті, препарат витримує випробування, якщо ступінь розчинення діючої речовини з випробовуваних дозованих одиниць відповідає вимогам, наведеним у Табл. 2.9.3.-2. Якщо одержані результати не відповідають рівням L_1 або L_2 , випробування продовжують до рівня L_3 . Межі ступеня розчинення діючої речовини виражають у відсотках від номінального вмісту. Межі охоплюють кожне значення Q_i - ступінь розчинення на зазначений момент часу. Там, де зазначено більше однієї межі, критерії прийнятності відносяться до кожної індивідуальної межі.

Тверді дозовані форми із відстроченим вивільненням

Кислотна стагія. Якщо немає інших зазначень в окремій статті, препарат витримує цю частину випробування, якщо ступінь розчинення діючої речовини з випробовуваних дозованих одиниць, розрахований як відсотки від номінального вмісту, відповідає вимогам, наведеним у Табл. 2.9.3.-3. Продовжують випробування до 3-го рівня, якщо не підтверджу-

Таблиця 2.9.3.-2

Рівень	Кількість випробовуваних дозованих одиниць	Критерії прийнятності ступеня розчинення
L_1	6	Жодне індивідуальне значення не виходить за встановлені межі, і жодне індивідуальне значення не нижче межі, встановленої для моменту завершення випробування.
L_2	6	Середнє значення з 12 одиниць (L_1+L_2) знаходиться в кожній встановленій межі і становить не менше величини, встановленої для моменту завершення випробування; жодне значення не має виходити за кожен встановлену межу більше як на 10 % від номінального вмісту; жодне значення не має бути нижчим за межу, встановлену для моменту завершення випробування, більше як на 10 % від номінального вмісту.
L_3	12	Середнє значення із 24 одиниць ($L_1+L_2+L_3$) знаходиться у встановлених межах і становить не менше величини, встановленої для моменту завершення випробування; значення не більше 2 одиниць із 24 може виходити за кожен встановлену межу більше як на 10 % від номінального вмісту; значення ступеня розчинення не більше 2 одиниць із 24 може бути нижче величини, встановленої для моменту завершення випробування, більше ніж на 10 % від номінального вмісту; жодне значення не має виходити за кожен встановлену межу більше як на 20 % від номінального вмісту; жодне значення не має бути нижчим за значення, встановлене для моменту завершення випробування, більше як на 20 % від номінального вмісту.

ються результати обох (кислотної і буферної) стадій на більш ранньому рівні.

Таблиця 2.9.3.-3

Рівень	Кількість випробовуваних дозованих одиниць	Критерії прийнятності ступеня розчинення
A_1	6	Жодне індивідуальне значення ступеня розчинення не перевищує 10 %.
A_2	6	Середнє значення ступеня розчинення із 12 одиниць (A_1+A_2) не перевищує 10 %, і жодна індивідуальна одиниця не має ступінь розчинення вище 25 %.
A_3	12	Середнє значення ступеня розчинення із 24 одиниць ($A_1+A_2+A_3$) не перевищує 10 %, і жодна індивідуальна одиниця не має ступінь розчинення вище 25 %.

Буферна стадія. Якщо немає інших зазначень в окремій статті, препарат витримує випробування, якщо ступінь розчинення діючої речовини з випробовуваних дозованих одиниць відповідає вимогам, наведеним у Табл. 2.9.3.-4. Продовжують випробування до 3-го рівня, якщо не підтверджуються результати обох (кислотної і буферної) стадій на більш ранньому рівні. Якщо немає інших зазначень, значення Q , наведене в Табл. 2.9.3.-4, становить 75 %. Величина Q - це регламентована загальна ступінь розчинення діючої речовини в обох (кислотній і буферній) стадіях, виражена у відсотках від номінального вмісту. Значення 5 %, 15 % і 25 %, наведені в Таблиці, розраховані від номінального вмісту і мають ту саму розмірність, що і Q .

Таблиця 2.9.3.-4

Рівень	Кількість випробовуваних дозованих одиниць	Критерії прийнятності ступеня розчинення
B_1	6	Не менше $Q+5$ % для кожної одиниці.
B_2	6	Середнє значення із 12 одиниць (B_1+B_2) дорівнює або більше Q , і немає жодної одиниці зі ступенем розчинення менше $Q-15$ %.
B_3	12	Середнє значення із 24 одиниць ($B_1+B_2+B_3$) дорівнює або більше Q , не більше 2 одиниць менше $Q-15$ %, і немає жодної одиниці зі ступенем розчинення менше $Q-25$ %.

Даний розділ наведений як інформація

Настанова з проведення тесту «Розчинення»

При визначенні ступеня розчинення діючої речовини/речовин твердих дозованих форм слід зазначати:

- використовуваний прилад; у разі використання приладу із проточною кюветою - тип проточної кювети;
- склад, об'єм і температуру середовища розчинення;
- швидкість обертання або потоку середовища розчинення;
- час, метод відбору, кількість випробовуваного зразка або умови безперервного контролю;
- метод кількісного визначення;
- критерії прийнятності.

Вибір використовуваного приладу залежить від фізико-хімічних характеристик дозованої форми. Коли необхідне використання великої кількості середовища розчинення для забезпечення умов занурення або необхідно змінити рН, переважно застосування приладу із проточною кюветою.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ УМОВИ ПРОВЕДЕННЯ ВИПРОБУВАННЯ

Застосування приладів із кошиком, лопаткою або циліндрів, що здійснюють зворотно-поступальні рухи, звичайно засноване на принципі «умов занурення», тобто в таких умовах, коли вже розчинена випробовувана речовина не справляє істотного модифікуючого ефекту на швидкість розчинення залишку. Звичайно «умови занурення» передбачають наявність об'єму середовища розчинення не менш як у 3-10 разів більше за об'єм насичення.

Звичайно використовують водне середовище. Склад середовища вибирають на основі фізико-хімічних характеристик діючих і допоміжних речовин у діапазоні умов вірогідного застосування даної дозованої форми. Це особливо стосується рН та іонної сили середовища розчинення.

рН середовища розчинення звичайно встановлюють між 1 і 8. В обґрунтованих випадках можна використовувати більш високі значення рН. Для низьких значень рН у кислому діапазоні звичайно використовують 0.1 М розчин кислоти хлористоводневої. Нижче наведені середовища розчинення, що рекомендуються.

Вода, як середовище розчинення, рекомендується тільки у тому разі, коли доведено, що зміни рН не впливають на характеристики розчинення.

В особливих випадках середовища розчинення можуть містити ферменти, поверхнево-активні речовини й інші неорганічні та органічні речовини. Для випробування препаратів, що містять важко розчинні у воді діючі речовини, може знадобитися модифікування середовища розчинення. У цьому разі рекомендується використовувати низькі концентрації поверхнево-активних речовин і уникати застосування органічних розчинників.

Розчинені в середовищі розчинення газу можуть впливати на результати випробування. Це особливо актуально для приладів із проточною кюветою, при використанні яких необхідна дегазація середовища розчинення для уникнення попадання бульбашок газу у проточну кювету. Підхожий метод дегазації такий: при обережному перемішуванні нагрівають середовище розчинення до температури 41 °С, відразу фільтрують під вакуумом, використовуючи фільтр із розміром пор 0.45 мкм або менше, продовжуючи інтенсивно перемішувати під вакуумом протягом близько 5 хв. Можуть бути використані інші методи дегазації.

При використанні приладів із кошиком або лопаттю об'єм середовища розчинення становить звичайно 500-1000 мл. Звичайно вибирають швидкість перемішування від 50 об/хв до 100 об/хв; швидкість не має перевищувати 150 об/хв.

Для приладів із проточною кюветою швидкість потоку рідини звичайно встановлюють від 4 мл/хв до 50 мл/хв.

СЕРЕДОВИЩА РОЗЧИНЕННЯ, ЩО РЕКОМЕНДУЮТЬСЯ

Використовують такі середовища розчинення.

Таблиця 2.9.3.-5.

Приклади середовищ розчинення

рН	Середовище розчинення
1.0	HCl
1.2	NaCl, HCl
1.5	NaCl, HCl
4.5	Фосфатний або ацетатний буферний розчин
5.5 і 5.8	Фосфатний або ацетатний буферний розчин
6.8	Фосфатний буферний розчин
7.2 і 7.5	Фосфатний буферний розчин

Склад і приготування цих середовищ наведено нижче.

Середовище з кислотою хлористоводневою

- 0.2 М розчин кислоти хлористоводневої,
- 0.2 М розчин натрію хлориду: 11.69 г *натрію хлориду Р* розчиняють у воді *Р* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 1000.0 мл.

Для приготування середовища з зазначеним значенням рН 250.0 мл 0.2 М розчину натрію хлориду поміщають у мірну колбу місткістю 1000 мл, додають зазначений об'єм (див. Табл. 2.9.3.-6.) 0.2 М розчину кислоти хлористоводневої і доводять об'єм розчину водою *Р* до 1000 мл.

Середовище з кислотою хлористоводневою можна приготувати з використанням калію хлориду замість натрію хлориду.

Ацетатні буферні розчини

- 2 М розчин кислоти оцтової: 120.0 г *кислоти оцтової льодяної Р* доводять водою *Р* до об'єму 1000.0 мл.
- Ацетатний буферний розчин рН 4.5: 2.99 г *натрію ацетату Р* розчиняють у воді *Р*, додають 14.0 мл 2 М розчину кислоти оцтової та доводять об'єм розчину водою *Р* до 1000.0 мл.
- Ацетатний буферний розчин рН 5.5: 5.98 г *натрію ацетату Р* розчиняють у воді *Р*, додають 3.0 мл 2 М розчину кислоти оцтової та доводять об'єм розчину водою *Р* до 1000.0 мл.
- Ацетатний буферний розчин рН 5.8: 6.23 г *натрію ацетату Р* розчиняють у воді *Р*, додають 2.1 мл 2 М розчину кислоти оцтової

Таблиця 2.9.3.-6.

Середовище з кислотою хлористоводневою

рН	1.2	1.3	1.4	1.5	1.6	1.7	1.8	1.9	2.0	2.1	2.2
HCl (мл)	425.0	336.0	266.0	207.0	162.0	130.0	102.0	81.0	65.0	51.0	39.0

та доводять об'єм розчину водою Р до 1000.0 мл.

Фосфатні буферні розчини

Для приготування буферних розчинів із зазначеним значенням рН 250.0 мл 0.2 М розчину калію дигідрофосфату Р поміщають у мірну колбу місткістю 1000 мл, додають зазначений об'єм (див. Табл. 2.9.3.-7.) 0.2 М розчину натрію гідроксиду і доводять об'єм розчину водою Р до 1000.0 мл.

Таблиця 2.9.3.-7.

Фосфатні буферні розчини

рН	5.8	6.0	6.2	6.4	6.5	6.8
NaOH (мл)	18.0	28.0	40.5	58.0	82.0	112.0
рН	7.0	7.2	7.4	7.6	7.8	8.0
NaOH (мл)	145.5	173.5	195.5	212.0	222.5	230.5

Інші фосфатні буферні розчини

- Фосфатний буферний розчин рН 4.5: 13.61 г калію дигідрофосфату Р розчиняють у 750 мл води Р, якщо необхідно, встановлюють рН (2.2.3) за допомогою 0.1 М розчину натрію гідроксиду або 0.1 М розчину кислоти хлористоводневої і доводять об'єм розчину водою Р до 1000.0 мл.
- Фосфатний буферний розчин рН 5.5 Р.
- Фосфатний буферний розчин рН 6.8 Р1.
- Буферний розчин рН 7.2 Р.
- 0.33 М фосфатний буферний розчин рН 7.5 Р.

Штучна кишкова рідина рН 6.8

Змішують 250.0 мл розчину, що містить 6.8 г калію дигідрофосфату Р, 77.0 мл 0.2 М натрію гідроксиду і 500 мл води Р. Додають 10.0 г порошку панкреатину Р, перемішують, якщо необхідно, встановлюють рН (2.2.3) і доводять об'єм розчину водою Р до 1000.0 мл.

Штучний шлунковий сік

2.0 г натрію хлориду Р і 3.2 г порошку пепсину Р розчиняють у воді Р. Додають 80 мл 1 М розчину кислоти хлористоводневої і доводять об'єм розчину водою Р до 1000.0 мл. Якщо необхідно, можна виключити порошок пепсину.

Зростання рН

Для випробувань, що включають зростання рН, можна використати одну з нижче наведених послідовностей:

Час (ч)	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7
рН	1.0							
рН	1.2	6.8						
рН	1.2	2.5	4.5	7.0		7.5		
рН	1.5	4.5			7.2			

Для досягнення цих варіацій рН, можна:

- замінювати один буферний розчин на інший (повна заміна);
- кожний раз зливати тільки половину середовища (метод половинної зміни) і замінити її буферним розчином із більшим значенням рН: вихідний розчин із рН 1.2 і другий розчин - фосфатний буферний розчин рН 7.5;
- до вихідного розчину рН 1.5 додають дозу суміші порошку, що містить трис(гідроксиметил)амінометану Р і натрію ацетату безводного Р для одержання рН 4.5, і другу дозу для одержання рН 7.2, як описано нижче:
- розчин кислоти хлористоводневої рН 1.5. 2 г натрію хлориду Р розчиняють у воді Р, додають 31.6 мл кислоти хлористоводневої Р і доводять об'єм розчину водою Р до 1000.0 мл;
- буферний розчин рН 4.5. Змішують 2.28 г трис(гідроксиметил)амінометану Р з 1.77 г натрію ацетату безводного Р. Одержану суміш розчиняють у розчині кислоти хлористоводневої рН 1.5, приготування якого наведене вище;
- буферний розчин рН 7.2. Змішують 2.28 г трис(гідроксиметил)амінометану Р з 1.77 г натрію ацетату безводного Р. Одержану суміш розчиняють у буферному розчині рН 4.5, приготування якого наведене вище.

Для безперервної зміни рН може бути використана проточна кювета.

КВАЛІФІКАЦІЯ ТА ВАЛІДАЦІЯ

Виходячи із призначення методу випробування, якість конструкцій є важливим аспектом кваліфікації обладнання випробування на розчинення *in vitro*. Будь-яких впливів, таких як вібрація або небажані струшування внаслідок механічних дефектів, слід уникати.

Кваліфікація обладнання для тесту розчинення має враховувати розміри та допуски приладів. Періодично у ході використання приладів слід контролювати критичні параметри випробування, такі як температура і об'єм середовища розчинення, швидкість обертання або швидкість потоку рідини, відбір проб і методики.

Експлуатаційна якість обладнання для тесту розчинення має контролюватися випробуванням продуктів порівняння, які чутливі до гідродинамічних умов. Такі випробування можуть проводитися періодично або постійно з метою порівняння результатів з іншими лабораторіями.

У ході випробування необхідно провести критичний огляд і спостереження. Це особливо важливо для пояснення результатів, що випадають.

Валідацію автоматизованих систем як відбору проб, так і аналітичної частини, або приготування середовища розчинення і проведення випробування, слід проводити ретельно, точно, уникаючи забруднень через розведення, переноси, очищення і методик приготування зразків або розчинів.

СПЕЦИФІКАЦІЇ ТЕСТУ «РОЗЧИНЕННЯ» ДЛЯ ОРАЛЬНИХ ДОЗОВАНИХ ФОРМ

Розчинення характеризують величиною Q (ступінь розчинення), яка є кількістю діючої речовини, розчиненої за зазначений час, у відсотках від номінального вмісту.

Дозовані форми із традиційним вивільненням

Якщо немає інших зазначень, значення Q становить 75 %. У більшості випадків, коли випробування проводять у належних умовах, 75 % діючої речовини розчиняється протягом 45 хв. Звичайно зазначають одну межу, що гарантує розчинення більшої частини діючої речовини протягом встановленого періоду часу.

Якщо обґрунтований більш тривалий час вивільнення, ніж той, що наведено вище, можуть бути зазначені 2 межі для кожного інтервалу часу.

Дозовані форми із пролонгованим вивільненням

Специфікація виробника на розчинення для дозованих форм із пролонгованим вивільненням звичайно передбачає наявність 3 або більше контрольних точок. Перша точка специфікації призначена запобігти непередбаченому швидкому вивільненню діючої речовини («скинення дози»). Тому встановлюється період випробування, звичайно відповідний розчиненню від 20 % до 30 % кількості діючої речовини. Друга точка специфікації визначає профіль розчинення і встановлюється приблизно за 50 % вивільнення. Кінцева точка специфікації призначена для контролю майже повного вивільнення, що звичайно розуміють як вивільнення більше 80 % кількості діючої речовини.

Дозовані форми із відстроченим вивільненням

Вивільнення діючої речовини/речовин із дозованих форм із відстроченим вивільненням може відбуватися частково або повністю відповідно до розробленого складу при випробуванні в різних середовищах розчинення, наприклад, в умовах підвищення рН. Тому характеристики розчинення слід визначати для кожного випадку.

Дозовані форми, не розчинні у шлунковому соку, вимагають не менше 2 точок специфікації в послідовних випробуваннях і 2 різних специфікацій у паралельних випробуваннях. У послідовних випробуваннях 1 точку специфікації встановлюють через 1 год або 2 год у кислому середовищі, другу точку - при заздалегідь встановленому періоді часу випробування у відповідному буферному розчині (переважно при рН 6.8). Якщо немає інших зазначень, значення Q становить 75 %.

УДК 615.07:[582.975:661.12]

Котова Э.Э., Тихоненко Н.И., Котов А.Г., Тихоненко Т.М., Лукьянова И.С.
Государственное предприятие «Научно-экспертный фармакопейный центр»

Вопросы введения в ГФУ монографии «Валерианы корни»

Проведен сравнительный анализ показателей качества корней валерианы в соответствии с требованиями ЕФ и ГФ XI. Наличие в монографии ЕФ таких показателей, как идентификация методом ТСХ, количественное определение эфирного масла и количественное определение суммы сесквитерпеновых кислот предполагают принятие требований монографии ЕФ ко введению в ГФУ. Показано, что отечественное лекарственное растительное сырье удовлетворяет требованиям монографии ЕФ. Предложено при введении в ГФУ монографии на корни валерианы в национальную часть включить: методику определения экстрактивных веществ; требования к содержанию эфирного масла для цельного сырья — не менее 4 мл/кг, для фрагментированного и резанного сырья - не менее 3 мл/кг, требования к содержанию сесквитерпеновых кислот — не менее 0.17 % и не менее 0.10 %, соответственно. Показана возможность определения количественного содержания эфирного масла в сырье с использованием прибора по методу Клевенджера с ценой деления градуированной трубки 0.02 мл.

Валериана лекарственная — *Valeriana officinalis* L. s.l. (сем. валериановых — Valerianaceae) на территории СНГ представлена многочисленными разновидностями, обособившимися географически. Эти разновидности отличаются типом, формой и размерами корневищ, толщиной корней, высотой и толщиной стебля и др.

К близким видам, которые наряду с валерианой лекарственной используются в медицине, относятся: валериана сомнительная (*V. dubia* Bunge), валериана волжская (*V. wolgensis* Kazak.), валериана луговая (*V. pratensis* Dierb), валериана бузolistная (*V. sambucifolia* Mikan fil.), валериана очереднолистная (*V. alternifolia* Ledeb), валериана Гроссгейма (*V. grossheimii* Worosch), валериана холмовая (*V. collina* Wallr.), валериана армянская (*V. armena* P. Smirn), валериана русская (*V. rossica* P. Smirn), валериана заенисейская (*V. transjensisensis* Kreyer) [1, 2].

В качестве лекарственного сырья используют траву, корни и корневища валерианы.

Химический состав. В корнях и корневищах валерианы содержится эфирное масло (ЭМ), количество которого колеблется от 0.5 % до 2.0 %, [3] (по другим данным — от 0.2 % до 2.8 % [4]) в зависимости от вида растения, условий произрастания и иных факторов.

Главной составной частью ЭМ является борнилацетат, борнилзавалерианат, в состав масла также входят мертинол, борнеол, пинен, изовалериановая кислота, терпинеол и сесквитерпеноиды: валеренон, валереналь, валереновая кислота и др. [3, 4, 5]. Одновременное содержание трех циклопентан-сесквитерпеноидов (валереновая кислота, ацетоксивалереновая кислота и валереналь) отличает *V. officinalis* от *V. edulis* и *V. wallichii* [4].

Наряду с ЭМ в подземных органах валерианы присутствуют бициклические монотер-

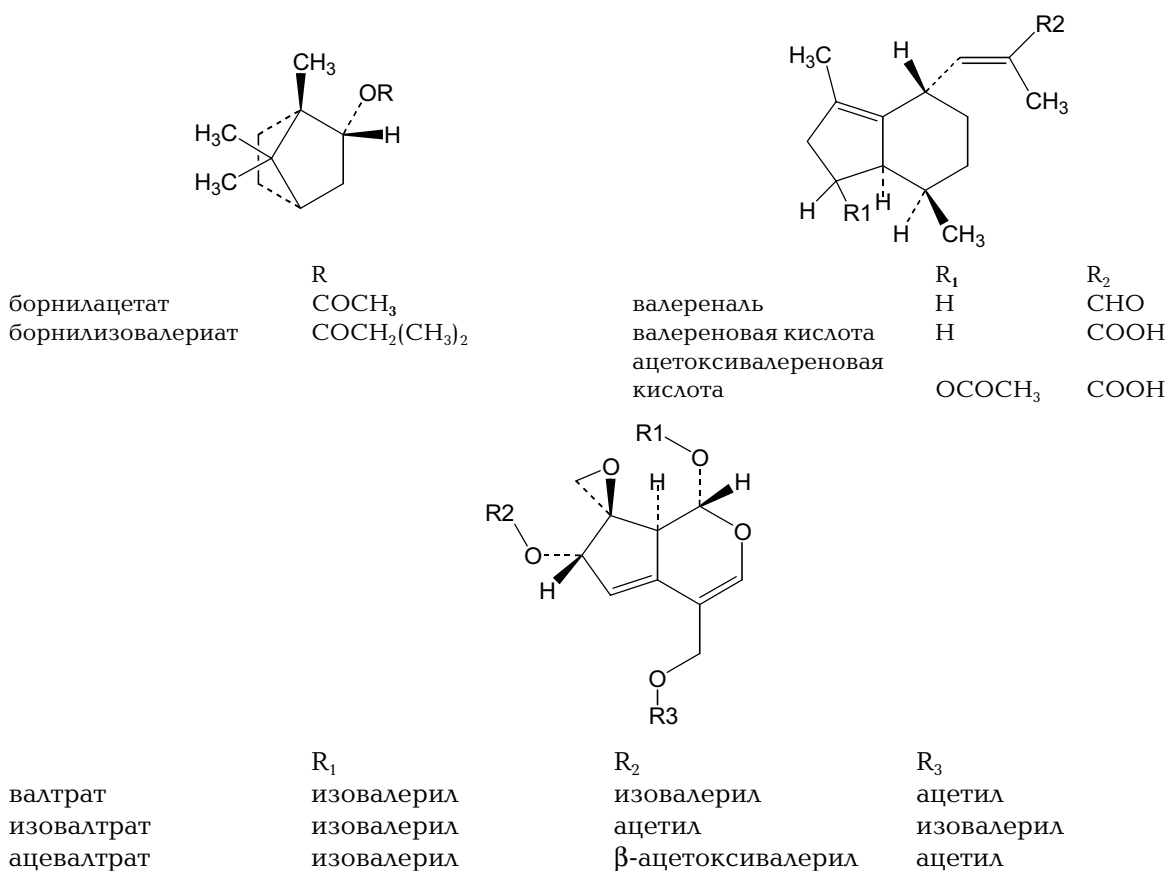
пеновые иридоидные эфиры, содержащие эпоксидную группу, называемые валепотриаты. Основными валепотриатами валерианы являются валтрат и ацетоксивалтрат, которые составляют 90 % содержания валепотриатов в сырье, находят также дигидроксивалтрат, ацетвалтрат и др. [1, 3, 4, 5]. В связи с наличием эпоксидной группы валепотриаты являются довольно нестойкими соединениями, их содержание быстро падает при хранении или обработке сырья, особенно если сырье не было предварительно тщательно высушено. Содержание валепотриатов в сырье может достигать 0.5 % - 1.0 % [3], по другим данным - от 0.8 % - 2.5 % [5]. Структурные формулы основных биологически активных веществ валерианы представлены на Рис. 1.

Лечебное действие корней и корневищ валерианы обусловлено содержанием как характерных компонентов ЭМ, так и валепотриатов, причем оно в значительной степени зависит от вида растения, условий произрастания и др.

Так, в [6] приведены данные, свидетельствующие о том, что содержание ЭМ в сырье, произрастающем на территории стран СНГ, может быть в несколько раз меньше (0.2 %) по сравнению с содержанием ЭМ в сырье, произрастающем в странах Европы (1.3 %).

В медицинской практике используются следующие препараты валерианы: брикеты корневищ с корнями, настойки, экстракт валерианы густой, применяемый для производства таблеток, покрытых оболочкой. Валериана входит также в состав сбора успокоительного, микстуры валерианы с фенхелем, капель камфорно-валериановых. Кроме того, валериана — компонент ряда комбинированных препаратов: валокордина, карвалола, кардиовалена, валокормида и др. [2, 3, 5].

Рисунок 1



Формулы основных биологически активных веществ корней и корневищ валерианы

Несмотря на множество научных работ, посвященных исследованиям биологически активных веществ (БАВ) валерианы [7, 8, 9, 10, 11], в странах СНГ до сих пор не разработаны нормативные документы, которые контролировали бы сырье валерианы и его препараты по содержанию веществ, отвечающих за их фармакологическое действие.

В Украине и странах СНГ в настоящее время действующей нормативной документацией на данный вид лекарственного растительного сырья (ЛРС) является ФС 42-1530-89 «Корневище с корнями валерианы свежие», а также статья ГФ XI «Корневище с корнями валерианы», которые в качестве количественного показателя предусматривают определение экстрактивных веществ, извлекаемых 70 % спиртом [2, 5, 12].

Большинство отечественных препаратов валерианы стандартизируют по содержанию суммы органических кислот (в пересчете на валериановую или изо-валериановую кислоты), которые определяют методом титрования. В настойках валерианы регламентируется от 0.2 % до 1.0 % суммы органических кислот.

Авторами ранее были разработаны методики определения качественного состава БАВ и количественного содержания (эфирное масло) в настойках валерианы, однако, по не зависящим от авторов причинам, данные методики не были включены в АНД на препарат. В процессе исследования нами было показано, что настойки произведенные в разное время, разными производителями содержат не менее 0.06 % эфирного масла, что соответствует 0.3 %, в пересчете на исходное сырье.

Монографии на корни валерианы присутствуют в Британской (BP), Немецкой (DAB 10) и Французской Фармакопеех (ФФ). В данных документах в сырье регламентируется содержание ЭМ — не менее 0.5 % [13, 14, 15]. Американская Фармакопея (USP), наряду с ЭМ, регламентирует содержание валереновой кислоты — не менее 0.05 % [16].

Европейская Фармакопея 5 изд. (ЕФ) в монографии «Valerian root» регламентирует в сырье количественное содержание ЭМ (методом дистилляции) и сесквитерпеновых кислот, в пересчете на валереновую кислоту (методом ВЭЖХ) [17].

Целью настоящей работы является исследование качества используемого в Украине сырья - корневищ с корнями валерианы - для выяснения возможности гармонизации требований национальной законодательной базы (ГФУ) на данный вид ЛРС с Европейской Фармакопеей.

Для достижения данной цели были поставлены следующие задачи: провести сравнительный анализ показателей качества сырья, регламентируемых монографией ЕФ «Valerian root» и статьей ГФ XI «Корневища с корнями валерианы», и исследовать отечественное сырье на соответствие требованиям данных документов.

При сравнении требований к качеству корней и корневищ валерианы, приведенных в ЕФ и ГФ XI, выяснено следующее.

Описание. В ЕФ описаны сухие целые, фрагментированные или резанные подземные части *Valeriana officinalis* L. s.l, которые включают корневища с корнями и столонами.

В ГФ XI, как и в ЕФ, описаны цельные или измельченные, освобожденные от остатков листьев и стеблей, высушенные корневища с корнями *Valeriana officinalis* L. s.l.

Таким образом, оба нормативных документа описывают одинаковое ЛРС.

Макроскопия (Внешние признаки). В ГФ XI приведены внешние признаки для цельного, измельченного сырья и для порошка. Для цельного сырья ГФ XI приводит практически одинаковые с требованиями ЕФ сведения об основных признаках сырья, а именно: подробное описание корневища, корней, столонов, их цвета, размера, формы и др.

Микроскопия. В ЕФ исследования проводят на порошке сырья, а в ГФ XI - на поперечном срезе корня и дополнительно - на порошке сырья. В обоих случаях описаны характерные диагностические признаки сырья (клетки гиподермы с каплями ЭМ, паренхимные клетки, заполненные крахмальными зернами, и др.)

В ЕФ проводится дополнительная идентификация методом тонкослойной хроматографии. На хроматограмме испытуемого раствора сырья регламентируется положение пятен гидроксивалереновой и валереновой кислот, которые описывают по отношению к пятнам веществ - сравнения — флуоресцеина и судана красного G.

В ГФ XI какие-либо методики идентификации (кроме макроскопии и микроскопии) отсутствуют.

Посторонние примеси. ЕФ регламентирует содержание оснований стеблей (не более 5%), а также других посторонних примесей (не более 2%). ГФ XI регламентирует содержание других частей валерианы (остатков стеблей и листьев, в том числе отделенных при анализе), а также старых отмерших корневищ — не более 5%, других примесей (минеральной и органической) — в сумме не более 5% (Табл. 1).

Как в ЕФ, так и в ГФ XI приведены показатели «Общая зола», «Потеря в массе при высушивании», «Зола, не растворимая в хлористоводородной кислоте», однако нормирование разное.

Количественное определение. В ГФ XI в корнях и корневищах валерианы регламентируется содержание экстрактивных веществ, извлекаемых 70 % спиртом — не менее 25 %.

Таблица 1

Сравнительные данные по числовым показателям и количественному определению БАВ в корневищах и корнях валерианы по монографии ЕФ и статье ГФ XI

Показатели	ГФ XI «Корневища и корни валерианы»	ЕФ 5.5 «Valerian root»
другие части валерианы и отмершие корневища	не более 5 %	
стебли		не более 5 %
органическая примесь	не более 2 %	не более 2 %
минеральная примесь	не более 3 %	
потеря в массе при высушивании (влажность)	не более 15 %	не более 12.0 %
общая зола	не более 14 %	не более 12.0 %
зола, не растворимая в хлористоводородной кислоте	не более 10 %	не более 5.0 %
экстрактивные вещества	не менее 25 %	-
<i>количественное определение:</i> эфирное масло		цельное сырье – не менее 5 мл/кг, измельченное сырье – не менее 3 мл/кг.
сесквитерпеновые кислоты		не менее 0.17 %

Подобный количественный показатель присутствует также в монографиях на данный вид ЛРС в ВР, USP, DAB 10 и ЕФ 4 [18]. В данных монографиях экстракция сырья проводится без нагревания, при настаивании сырья 60 % (м/м) спиртом в течение 2 ч, при этом в ВР и USP регламентируется не менее 20 % экстрактивных веществ, в DAB 10 и ЕФ 4 — не менее 15 %. В последующих изданиях ЕФ данный показатель уже не включен в монографию «Valerian root».

ЕФ 5.5 в сырье валерианы количественно оценивает содержание эфирного масла и сесквитерпеновых кислот, при этом приводит регламентацию содержания ЭМ: для цельного сырья — не менее 5 мл/кг, для резанного — не менее 3 мл/кг, а также общую регламентацию для цельного и резанного сырья содержания сесквитерпеновых кислот, в пересчете на валереновую кислоту, — не менее 0.17 %.

В монографии ЕФ 5.7 «Valerian root» [19] несколько изменена регламентация содержания БАВ в сырье. Для цельного и фрагментированного сырья содержание ЭМ должно быть не менее 4 мл/кг, содержание сесквитерпеновых кислот — не менее 0.17 %, для резанного сырья - содержание ЭМ должно быть не

менее 3 мл/кг, содержание суммы сесквитерпеновых кислот — не менее 0.10 %.

Таким образом, ЕФ переходит к более «мягкой» регламентации содержания БАВ в сырье, что при современном многотоннажном производстве как самого ЛРС, так и ГЛС на его основе является оправданным.

Таким образом, сравнивая два нормативных документа, регламентирующих качество корней и корневищ валерианы, предпочтение отдается монографии ЕФ, которая, в отличие от ГФ XI, контролирует как качественный, так и количественный состав БАВ сырья.

Исследование сырья

В качестве объектов исследования были использованы образцы корней и корневищ валерианы, собранные в 2004-2006 гг. в Полтавской (1, 4), Сумской (2, 5, 6), Кировоградской (3) областях и в Крыму (Симферополь) (7).

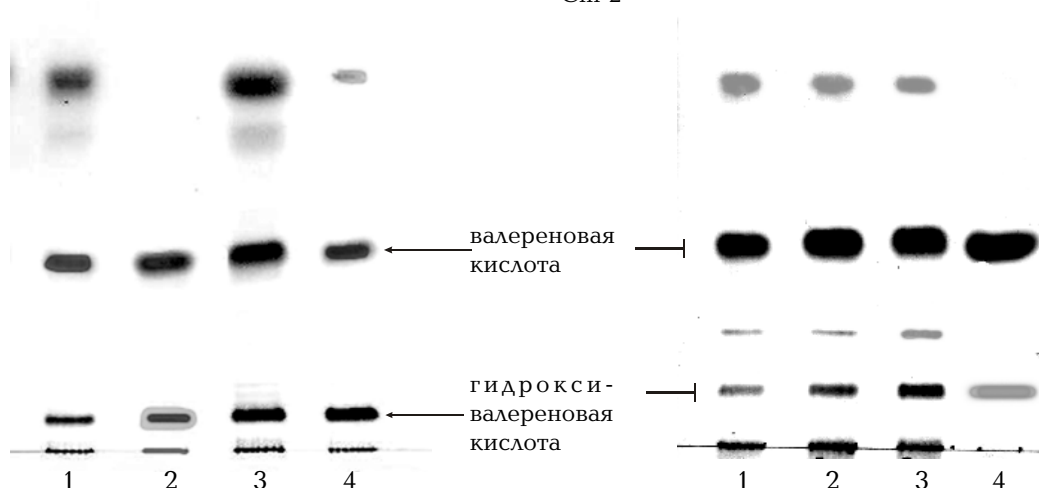
При проведении макроскопических исследований было обнаружено, что все имеющиеся в наличии образцы сырья соответствовали требованиям как ЕФ, так и ГФ XI (Табл. 2).

При проведении микроскопических исследований во всех образцах были обнаружены характерные диагностические признаки.

Рисунок 2

Chr 1

Chr 2



Типичные хроматограммы, полученные при проведении теста «Идентификация» в корнях и корневищах валерианы

первая пластина (Chr 1): 1— хроматограмма испытуемого раствора образца 5;

2 — хроматограмма раствора сравнения флуоресцеина и судана красного G;

3 — хроматограмма испытуемого раствора образца 1;

4 — хроматограмма испытуемого раствора образца 4;

вторая пластина (Chr 2): 1 — хроматограмма испытуемого раствора образца 6;

2 — хроматограмма испытуемого раствора образца 2;

3 — хроматограмма испытуемого раствора образца 3;

4 — хроматограмма раствора сравнения флуоресцеина и судана красного G.

Таблица 2

Результаты анализа корневищ с корнями валерианы по показателям «Макроскопия» и «Посторонние примеси»

Образец	Серия, время сбора, место сбора	Внешние признаки (Макроскопия)	Примеси (ЕФ)		Примеси (ГФ XI)		
			стебли, %	другие пост. примеси, %	др. части вал. и отмерш. корневища, %	орган. примесь, %	минеральная примесь, %
1	2006 год Полтавская область	сырье цельное; длина корневищ до 30 мм; диаметр до 20 мм; цвет темно-коричневый	не обнар.	не обнар.	не обнар.	не обнар.	не обнар.
2	2006 год Сумская область	сырье цельное; длина корневищ до 20 мм; диаметр до 15 мм; придаточные корни длиной до 90 мм, толщиной 10-20 мм; столоны длиной до 130 мм, толщиной до 2 мм; цвет желтовато-коричневый	не обнар.	не обнар.	не обнар.	не обнар.	не обнар.
3	2006 год Кировоградская область	сырье цельное; длина корневищ до 25 мм; диаметр до 10 мм; корни длиной до 60 мм, многие отделены от корневищ; цвет коричневый	не обнар.	не обнар.	не обнар.	не обнар.	не обнар.
4	2004 год Полтавская область	сырье цельное; длина корневищ до 30 мм; диаметр до 25 мм; корни отделены от корневищ; цвет светло-коричневый	не обнар.	не обнар.	не обнар.	не обнар.	не обнар.
5	2006 год Сумская область	сырье фрагментированное; длина фрагментов до 4 мм, диаметр до 2 мм; цвет коричневый	не обнар.	не обнар.	не обнар.	не обнар.	не обнар.
6	2004 год Сумская область	сырье фрагментированное; длина фрагментов до 20 мм, диаметр до 3 мм; цвет желто-коричневый	не обнар.	не обнар.	не обнар.	не обнар.	не обнар.
7	2004 год Крым (Симферополь)	сырье фрагментированное; длина фрагментов до 4 мм, диаметр до 2 мм; цвет светло-коричневый	не обнар.	не обнар.	не обнар.	не обнар.	не обнар.

Все проанализированные образцы также удовлетворяли требованиям обоих нормативных документа по содержанию посторонних примесей.

При проведении теста «Идентификация» по методике ТСХ, описанной в ЕФ, были использованы хроматографические пластинки Silicagel 60F₂₅₄ на стеклянной и алюминиевой подложке (фирма «Merck»). Было установлено, что во всех образцах на хроматограммах четко обнаруживались регламентируемые зоны валереновой и гидроксивалереновой кислот (типичные хроматограммы приведены на Рис. 2), причем интенсивность окраски зоны валереновой кислоты находилась в прямой зависимости от содержания валереновой кислоты в образце.

В Табл. 3 приведены результаты анализа исследуемых образцов сырья по показателям:

«Общая зола», «Потеря в массе при высушивании», «Зола, не растворимая в хлористоводородной кислоте», «Экстрактивные вещества». Как видно из приведенных данных, практически все образцы соответствовали регламентируемым требованиям. Лишь в одном образце обнаружено несоответствие: в образце 5 завышенное содержание влаги (13.5 % при регламентируемом ЕФ — не более 12 %).

По содержанию экстрактивных веществ, извлекаемых 70 % спиртом, все образцы соответствовали регламентируемым ГФ XI требованиям — содержание экстрактивных веществ в них превышало 25 %.

Учитывая то, что при закупке отечественными фармацевтическими предприятиями корневищ с корнями валерианы содержание экстрактивных веществ является одним из

Таблица 3

Результаты анализа корневищ с корнями валерианы по показателям «Потеря в массе при высушивании», «Общая зола», «Зола, не растворимая в хлористоводородной кислоте» и «Экстрактивные вещества»

Образец	Потеря в массе при высушивании (не более 12.0 %)	Общая зола (не более 12.0 %)	Зола, не растворимая в HCl (не более 5.0 %)	Экстрактивные вещества (не менее 25%)
1	8.8	8.7	3.4	29.8
2	9.5	6.1	1.9	28.5
3	11.5	4.5	1.3	35.4
4	7.7	8.2	3.6	28.9
5	13.7	5.1	0.75	30.8
6	8.7	6.7	2.1	30.1
7	9.3	9.3	3.9	29.1

Таблица 4

Результаты анализа корневищ с корнями валерианы по показателю «Количественное определение»

Образец	Содержание эфирного масла (не менее 5 мл/кг для цельного сырья, не менее 3 мл/кг для измельченного сырья)	Содержание ацетоксивалереновой кислоты, %	Содержание валереновой кислоты, %	Суммарное содержание сесквитерпеновых кислот, % (не менее 0.17 %)
1	6.0	0.14	0.089	0.23
2	5.2	0.17	0.085	0.26
3	6.8	0.24	0.089	0.33
4	4.8	0.076	0.074	0.15
5	3.8	0.078	0.072	0.15
6	4.1	0.078	0.080	0.16
7	3.5	0.089	0.051	0.14

наиболее важных показателей качества, предлагаем в национальную часть монографии ГФУ «Валерианы корни» ввести методику определения экстрактивных веществ с регламентацией, приведенной в ГФ XI — не менее 25 %.

Количественное определение. Как было указано выше, ЕФ в корнях и корневищах валерианы количественно оценивает содержание ЭМ и сесквитерпеновых кислот.

Определение содержания ЭМ в исследуемых образцах проводили по методике ГФУ, статья (2.8.12), в качестве растворителя для поглощения ЭМ использовали, как и указано в монографии ЕФ, ксилол Р. Для определения был использован прибор, описанный в ГФ XI (метод 3) [20]. Такое отступление от требований ГФУ вызвано следующими причинами. Прибор для определения количественного содержания ЭМ (ГФ XI, методы 2, 3), обладает несколько отличными характеристиками (цена деления градуированной трубки) и конструктивными особенностями, но принцип работы аналогичен. Кроме того, методологический подход определения ЭМ по методу 3, описанный в ГФ XI, аналогичен методике ГФУ

и ЕФ, за исключением растворителя для поглощения ЭМ (декалин - ксилол).

На сегодняшний день номенклатура ЛРС и препаратов, в АНД на которые заложено определение ЭМ по методикам, описанным ГФ XI, достаточно обширна. Практически все фармацевтические предприятия, связанные с переработкой ЛРС, имеют в наличии приборы Клевенджера с ценой деления градуированной трубки 0.02 мл (по ГФУ и ЕФ — 0.01 мл). В случае определения содержания ЭМ в валериане при односторонней нижней регламентации (для резанного сырья) содержания ЭМ не менее 3 мл/кг, получаем, что возможная ошибка определения (значение 2.5 мл округляется до 3 мл) составляет — 16.7 %, а при регламентации — 5 мл/кг (для цельного сырья) — 10 %. Учитывая, что при анализе используется навеска сырья 40.0 г, для резанного сырья минимальный объем выделенного эфирного масла составляет 0.12 мл. Так как погрешность определения для прибора по ГФ XI (с ценой деления 0.02 мл) составляет 0.01 мл, то в данном случае погрешность измерения объема будет составлять 8 %. Для цельного сырья, соответственно, получаем погрешность

измерения объема — 5 %. Таким образом, в обоих случаях погрешность измерения объема эфирного масла не превышает допустимую ошибку. При общем несовершенстве метода (ЭМ с парами воды, конденсируясь в теплообменнике, «оседает» на его стенках и не все попадает в измерительную часть прибора и др.), считаем данную ошибку определения приемлемой и предлагаем в национальной части монографии «Валерианы корни» допустить использование прибора Клевенджера с ценой деления градуированной трубки 0.02 мл.

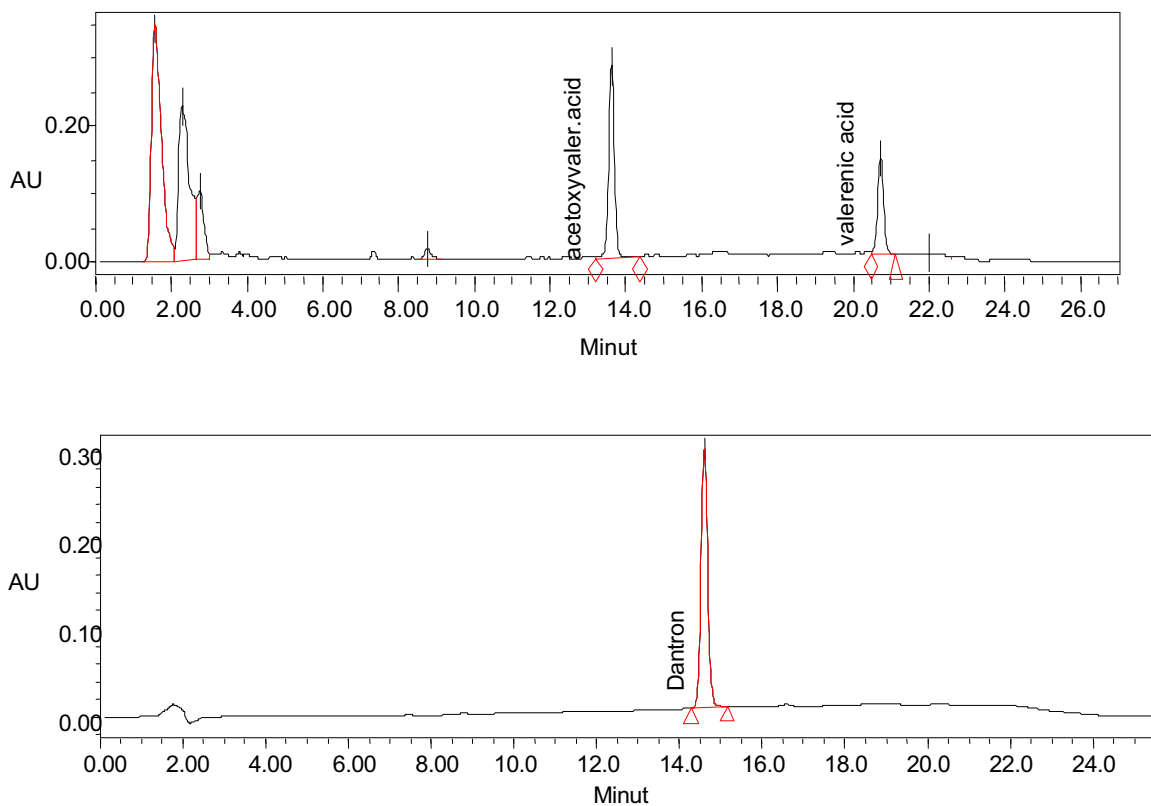
Результаты определения содержания ЭМ в исследуемых образцах приведены в Табл. 4. Как видно из полученных данных, образцы сырья 1, 2, 3, которые представляли собой цельное сырье сбора 2006 года, удовлетворяли требованиям ЕФ по содержанию ЭМ. Образец 4, который представлял собой цельное сырье 2004 года сбора, не соответствовал регламентируемым ЕФ 5.5 требованиям (4.8 мл/кг), однако соответствовал требованиям монографии ЕФ 5.7, где для цельного сырья регламентируется не менее 4 мл/кг эфирного

масла. В остальных образцах (5-7), которые представляли собой фрагментированное сырье, содержание эфирного масла находилось на уровне около 4 мл/кг, т.е. они удовлетворяли требованиям ЕФ (не менее 3 мл/кг).

На основании полученных результатов и литературных данных, свидетельствующих о более низком содержании ЭМ в валериане, произрастающей на территории Украины, по сравнению валерианой из других стран Европы, предлагаем в национальную часть монографии «Валерианы корни» внести следующие требования: для цельного сырья содержание ЭМ должно быть не менее 4 мл/кг, для фрагментированного и резанного сырья - не менее 3 мл/кг. Такая регламентация не противоречит требованиям монографии ЕФ 5.7 «Valerian root».

Содержание суммы сесквитерпеновых кислот, в пересчете на валереновую кислоту, согласно методике ЕФ определяется методом ВЭЖХ в следующих хроматографических условиях: колонка размером 0.25 м × 4 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным с размером частиц 5 мкм, длина волны детекти-

Рисунок 3



Типичные хроматограммы, полученные при проведении количественного определения сесквитерпеновых кислот в корнях и корневищах валерианы
вверху — испытуемый раствор, внизу — раствор сравнения.

рования — 220 нм; с использованием градиентного режима элюирования. В качестве стандарта в данной методике используется дантрон — 1,8 дигидроксиантрахинон. Пики ацетоксивалереновой и валереновой кислот идентифицируют по относительным временам удерживания, измеренным относительно пика дантрона: около 0.7 для пика ацетоксивалереновой кислоты и около 1.2 для пика валереновой кислоты.

Данная методика была воспроизведена на жидкостном хроматографе Waters 2690, фирмы «Waters», США, снабженном диодно-матричным детектором, с использованием колонки «Kromasil C 18», размером 0.25 м × 4.6 мм, размер частиц 5 мкм. Типичные хроматограммы раствора сравнения и испытуемого раствора валерианы приведены на Рис. 3. Пик дантрона в данных условиях выходил около 15 мин, пик ацетоксивалереновой кислоты — около 13 мин (относительное время удерживания — 0.8 мин), пик валереновой кислоты — около 20 мин (относительное время удерживания — 1.3 мин).

Результаты определения содержания сесквитерпеновых кислот в исследуемых образцах приведены в Табл. 4. Как видно из полученных данных, образцы, которые представляли собой цельное сырье 2006 года сбора, удовлетворяли требованиям ЕФ: содержание сесквитерпеновых кислот в них превышало 0.17 %. В образце 4 (цельное сырье 2004 года сбора) содержание сесквитерпеновых кислот было ниже регламентируемого предела — 0.15 %, что может быть связано со сроками и условиями хранения образца. В остальных образцах содержание сесквитерпеновых кислот было ниже регламентируемого предела (около 0.15 %), однако соответствовало требованиям монографии ЕФ 5.7, где для резанного сырья регламентируется не менее 0.10 % сесквитерпеновых кислот, в пересчете на валереновую кислоту.

На основании полученных результатов анализа и требований монографии ЕФ 5.7 «Valerian root» предлагаем в национальную часть монографии «Валерианы корни» внести следующие требования: для цельного сырья содержание суммы сесквитерпеновых кислот, в пересчете на валереновую кислоту, должно быть не менее 0.17 %, для фрагментированного и измельченного сырья — не менее 0.10 %.

Выводы

1. Проведенный сравнительный анализ показателей качества корневищ с корнями вале-

рианы в соответствии с требованиями ЕФ и ГФ XI показал, что в анализируемых статьях набор показателей качества отличается. Наличие в монографии ЕФ таких показателей, как идентификация методом ТСХ, количественное определение эфирного масла и сесквитерпеновых кислот предполагают принятие статьи ЕФ ко введению в ГФУ.

2. Проведенные исследования показали, что по таким показателям качества, как «Макроскопия», «Микроскопия», идентификация сырья методом ТСХ все проанализированные серии сырья удовлетворяют требованиям ЕФ 5.5 при одновременном соответствии требованиям по разделу «Количественное определение» монографии ЕФ 5.7.

3. При введении в ГФУ монографии на корневища с корнями валерианы в национальную часть необходимо включить: методику определения экстрактивных веществ с регламентацией не менее 25 %; требования к содержанию ЭМ для цельного сырья — не менее 4 мл/кг, для фрагментированного и резанного сырья — не менее 3 мл/кг, требования к содержанию суммы сесквитерпеновых кислот 0.17 % и 0.10 %, соответственно; при определении количественного содержания ЭМ в сырье допустить использование прибора с ценой деления градуированной трубки — 0.02 мл.

ЛИТЕРАТУРА

1. Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения, их химический состав, использование. Семейства Caprifoliaceae-Plantaginaceae. — Л.: Наука. — 1990. — С 23-27.
2. Атлас лекарственных растений России. — М.: ВИЛАР, 2000. — 647 с.
3. Растительные лекарственные средства / Под ред. Н.Н. Максютинной, Н.Ф. Коммисаренко и др. — Киев: Здоровье, 1985. — 278 с.
4. WHO monographs on selected medicinal plants. — Geneva: World Health Organization, 1999. — Vol. 1. — 290 с.
5. Фармакогнозия / Под редакцией Г.П. Яковлева, К.Ф. Блиновой. — СПб: Спецлит, 2004. — 765 с.
6. Коновалова О.А., Конон Н.Т., Рыбалко К.С. Биологически активные вещества *Valeriana officinalis* L. s.l. различного географического происхождения // Растительные ресурсы. - 1991. - Т. 27. - Вып. 2. - С. 54-58.
7. Коновалова О.А., Горбунов Ю.Н., Рыбалко К.С. Содержание валепотриатов и эфирных масел в подземных органах некоторых дикорастущих видов *Valeriana* L. флоры СССР // Там же. - 1984. - Т. 20. - Вып. 3. - С. 387-391.
8. Валепотриаты — перспективна група природних біологічно активних сполук видів родини валеріанових / Фурса М.С., Литвиненко В.І., Пакалн Д.А. та ін. // Фармац. журн. — 1982. — № 6. — С. 38—48.
9. Фенольные соединения надземной и иридоиды подземной части валерианы / Фурса Н.С., Тржединский С.Д., Зайцев В.Г. и др. // Химия природных соединений. — 1984. — № 2. — С. 249.
10. Фурса Н.С. Фенольные соединения, стерины и иридоиды валерианы // Там же. — № 4. — С. 525-526.

11. Склад флавоноїдів валеріани лікарської південних і центральних областей України / Корнієвський Ю.І., Фурса М.С., Рибальченко А.С. та ін. // Фармац. журн. — 1979. — Т. 34. - № 4. — С. 71—72.
12. Государственная фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. — 11-е изд., доп. — М.: Медицина, 1989. — 400 с.
13. British Pharmacopoeia. — London: HMSO, 2001. — V. 1. — P. 1348.
14. Deutsches Arzneibuch. — Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag, 1996. - «Baldrianwurzel».
15. Pharmacopue Francaise. — Paris: Adrapharm. — 1996.
16. United States Pharmacopoeia. — 24th ed. — NF 19. — P. 2533-2534.
17. European Pharmacopoeia. - 5th ed. - Strasbourg: Council of Europe, 2005. — 2416 p.
18. European Pharmacopoeia. - 4th ed. - Strasbourg: Council of Europe, 1997. — P. 1702.
19. European Pharmacopoeia. - 5th ed. - 5.7 - Electronic version.
20. Государственная Фармакопея СССР: Вып. 1. Общие методы анализа / МЗ СССР. — 11-е изд., доп. — М.: Медицина, 1987. — С. 290-295.

Резюме

Котова Е.Е., Тихоненко Н.І., Котов А.Г., Тихоненко Т.М., Лук'янова І.С.

Питання введення у ДФУ монографії «Валеріани корені»

Проведено порівняльний аналіз показників якості коренів валеріани відповідно до вимог ЄФ і ГФ XI. Наявність у монографії ЄФ таких показників як ідентифікація методом ТСХ, кількісне визначення ефірної олії та кількісне визначення сесквітерпенових кислот зумовлюють прийняття вимог монографії ЄФ до введення у ДФУ. Показано, що вітчизняна лікарська рослина сировина задовольняє вимогам монографії ЄФ. Запропоновано при введенні у ДФУ монографії на корені валеріани до національної частини включити: методику визначення екстрактивних речовин; вимоги до вмісту ефірної олії для цільної сировини — не менше 4 мл/кг, для фрагментованої та різаної сировини — не менше 3 мл/кг, вимоги до вмісту сесквітерпенових кислот — не менше 0.17 % і не менше 0.10 %, відповідно. Показано можливість визначення кількісного вмісту ефірної олії у сировині із використанням прибору із ціною поділки градуїрованої трубки 0.02 мл.

Summary

Kotova E.E., Tikhonenko N.I., Kotov A.G., Tikhonenko T.M., Lukianova I.S

Matters of introduction into SPU of the monograph «Valerian root»

Comparative analysis of quality indices of valerian root in accordance with EP and SP XI requirements was conducted. Presence in EP monograph of such indices as identification by thin-layer chromatography, assay of essential oil and quantitative determination of sesquiterpenic acids suggested the acceptance of EP monograph for the introduction into SPU. It was shown that native herbal drug satisfied EP monograph requirements. At the introduction into SPU of the monograph for valerian root was suggested to include in national part: the method of determination of extractive substances; requirements to the content of essential oil for whole drug — not less than 4 ml/kg, for the fragmented and cut drug — not less than 3 ml/kg, requirements to the content of sesquiterpenic acids — 0.17 % and 0.10 %, respectively. The possibility of the determination of assay of essential oil in herbal drug with the use of the device with 0.02 ml constant of graded tube was shown.

Котова Элина Эдуардовна. Окончила Харьковский государственный университет (1983). Ст. науч. сотр. лаборатории фармакопейного анализа ГП НЭФЦ. К.фарм.н (2005).

Тихоненко Наталья Игоревна. Окончила Национальный фармацевтический университет (2006). Мл. науч. сотр. отдела ГФУ ГП НЭФЦ.

Котов Андрей Георгиевич (р. 1960). Окончил Харьковский фармацевтический институт (1982). Ст. науч. сотр. сектора природных гетероциклических соединений ГП ГНЦЛС (2001). К.фарм.н. (1996). Ст. науч. сотр. (2004).

Тихоненко Татьяна Михайловна. Окончила Харьковский государственный университет (1989) и Национальную фармацевтическую академию Украины. Работает в ГП НЭФЦ (с 1997). Науч. сотр. группы «Монографии на лекарственные субстанции» отдела ГФУ ГП НЭФЦ. Ответственный редактор журнала «Фармаком».

Лукьянова Ирина Сергеевна. Закончила Харьковский национальный университет (2006). Мл. науч. сотр. лаборатории фармакопейного анализа ДП НЭФЦ.

До Вашої уваги представлено проекти монографій Доповнення 2 до Державної Фармакопеї України 1-го видання «Алтеї корені», «Алтеї листя», «Бобівника трилистого листя», «Валеріани корені», «Вовчуга корені», «Гвоздика», «Деревій», «Нагідок квітки», «Пасифлора», «Ромашки квітки».

У розробці проектів брали участь Котов А.Г. (к.фарм.н., вед. наук. співр. сектора природних гетероциклічних сполук ДП ДНЦЛЗ), Котова Е.Е. (ст. наук. співр. лабораторії фармакопейного аналізу ДП НЕФЦ), Тихоненко Н.І. (мол. наук. співр. відділу ДФУ ДП НЕФЦ), Вовк А.Г. (к.б.н., доцент), Тихоненко Т.М. (наук. співр. відділу ДФУ ДП НЕФЦ), Лук'янова І.С. (мол. наук. співр. лабораторії фармакопейного аналізу ДП НЕФЦ).

Проекти монографій розроблено за участю ЗАТ «Ліктрави», НПЦ «Борщагівський ХФЗ», ТОВ «НВФК «ЕЙМ», ВАТ «Біолік», Фармацевтичної фабрики Луганського ОКВП «Фармація», ТОВ «ФК «Здоров'я».

Проекти монографій надані до друку групою «Монографії на лікарські субстанції» відділу Державної Фармакопеї України ДП «Науково-експертний фармакопейний центр» (керівник групи — к.фарм.н. Георгієвський Г.В., відповідальний виконавець — наук. співр. Тихоненко Т.М.).

Надані проекти є адаптованими перекладами відповідних монографій Європейської Фармакопеї 5-го видання та її Доповнень. Відділ ДФУ ДП НЕФЦ веде роботи із розробки національних частин представлених проектів, де це необхідно та зважаючи на пропозиції зазначених вище виробників.

Зауваження та пропозиції щодо представлених проектів монографій Ви можете направляти на адресу ДП «Науково-експертний фармакопейний центр» (відділ ДФУ) або журналу «Фармаком».

Запрошуємо всіх зацікавлених осіб до відкритого обговорення на Форумі сайту журналу «Фармаком» Farmacomua.narod.ru.

ПРОЕКТ

Очищена сировина має сірувато-білу дрібно-волокнисту зовнішню поверхню. Корок і зовнішня коркова паренхіма відсутні.

АЛТЕЇ КОРЕНІ

Althaeae radix

MARSHMALLOW ROOT

Очищені або неочищені, цілі або різані висушені корені *Althaea officinalis* L.

ВЛАСТИВОСТІ

Сировина має макроскопічні та мікроскопічні ознаки, зазначені у випробуваннях А та В розділу «Ідентифікація».

ІДЕНТИФІКАЦІЯ

А. Неочищена цільна сировина складається із циліндричних, дещо скручених коренів, до 2 см завтовшки, із глибокими подовжніми борозенками. Зовнішня поверхня сірувато-коричневого кольору із численними рубцями від корінців. Злам волокнистий зовні, шорсткий і зернистий у середині. На розрізі видима більш або менш товста білуватого кольору кора із коричнюватою перидермою, відділена від білої ксилеми чітко вираженим камбієм коричнювато-білого кольору. Багатошарова структура кори та радіальна структура ксилеми стають більш чіткими при змочуванні сировини.

В. Сировину подрібнюють на порошок (355). Порошок коричнювато-сірого (неочищені корені) або білуватого (очищені корені) кольору. Переглядають під мікроскопом, використовуючи розчин *хлоральгірату Р*. У порошок виявляються: фрагменти безбарвних, переважно нездерев'янілих товстостінних волокон із загостреними або розщепленими кінцями; фрагменти пористих, драбинчастих або з облямованими порами товстостінних судин; друзи кальцію оксалату розміром близько від 20 мкм до 35 мкм, звичайно від 25 мкм до 30 мкм; слизовмісні клітини паренхіми; фрагменти корки з тонкостінних табличастих клітин у неочищених коренів. Переглядають під мікроскопом, використовуючи *воду Р*. У порошок видимі численні крохмальні зерна розміром близько від 3 мкм до 25 мкм зрідка із видовженими центрами крохмалеутворення. Крохмальні зерна звичайно прості, деякі мають від двох до чотирьох центрів крохмалеутворення.

ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

Сторонні домішки (2.8.2). Не більше 2 % побурілої, зіпсованої сировини.

Показник набухання (2.8.4). Не менше 10. Сировину подрібнюють на порошок (710).

Втрата в масі при висушуванні (2.2.32). Не більше 12.0 %. 1.000 г здрібненої на порошок (710) сировини сушать при температурі від 100 °С до 105 °С протягом 2 год.

Загальна зола (2.4.16). Не більше 6.0 % для очищених коренів, не більше 8.0 % для неочищених коренів.

ПРОЕКТ

АЛТЕЇ ЛИСТЯ

Althaeae folium

MARSHMALLOW LEAF

Цілі або різані висушені листки *Althaea officinalis* L.

ВЛАСТИВОСТІ

Сировина має макроскопічні та мікроскопічні ознаки, зазначені у випробуваннях А та В розділу «Ідентифікація».

ІДЕНТИФІКАЦІЯ

А. Листки близько від 7 см до 10 см завдовжки, мають довгі черешки; пластинка від серцеподібної до овальної форми із від 3 до 5 неглибокими лопатями та із краями від городчастих до зубчастих; жилкування пальчасте. Черешки та обидві поверхні пластинки сірувато-зелені та густо опушені. Зрідка наявні фрагменти суцвіть або нестиглих плодів.

В. Сировину подрібнюють на порошок (355). Порошок сірувато-зеленого кольору. Переглядають під мікроскопом, використовуючи розчин хлоральгідрату Р. У порошку виявляються: численні довгі, жорсткі одноклітинні товстостінні покривні волоски, загострені на верхівці, кутасті та пористі біля основи, де вони зрідка нерухомо з'єднані та формують зірчасті структури, що складаються із до 8 компонентів; нечисленні секреторні волоски з одноклітинними ніжками та кулястими багатоклітинними голівками; фрагменти епідерми листка із продиховими апаратами аномоцитного або парацитного типів (2.8.3); друзи кальцію оксалату, ізольовані або у паренхімі мезофілу; фрагменти жилок із дрібними, спіральними або кільчастими судинами. Перегляда-

ють під мікроскопом, використовуючи розчин рутенію червоного Р. У порошку виявляються групи клітин паренхіми, що містять оранжево-червоний слиз.

С. Тонкошарова хроматографія (2.2.27).

Випробовуваний розчин. До 1 г здрібненої на порошок (355) сировини додають 10 мл метанолу Р, нагрівають у водяній бані зі зворотним холодильником протягом 5 хв, охолоджують і фільтрують. Одержаний фільтрат упарюють при залишковому тиску до загального об'єму близько 2 мл.

Розчин порівняння. 2.5 мг кверцитрину Р і 2.5 мг кислоти хлорогенової Р розчиняють у 10 мл метанолу Р.

Пластинка: ТШХ пластинка із шаром силікагелю Р.

Рухома фаза: кислота мурашина безводна Р – кислота оцтова льодяна Р - вода Р - етилацетат Р (11:11:27:100).

Об'єм проби, що наноситься: 10 мкл, смугами.

Вігстань, що має пройти рухома фаза: 15 см від лінії старту.

Висушування: при температурі від 100 °С до 105 °С.

Виявлення: пластинку обприскують розчином 10 г/л аміноетилового ефіру дифенілборної кислоти Р у метанолі Р, потім розчином 50 г/л макрогону 400 Р у метанолі Р і висушують на повітрі протягом 30 хв. Переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм.

Результати: нижче наведено послідовність зон на хроматограмах випробовуваного розчину та розчину порівняння. На хроматограмі випробовуваного розчину можуть виявлятися також інші флуоресціюючі зони.

Верх пластинки	
кверцитрин: оранжева зона	синя флуоресціююча зона
	жовта флуоресціююча зона
хлорогенова кислота: блакитна флуоресціююча зона	оранжева флуоресціююча зона
	оранжева флуоресціююча зона
	блакитна флуоресціююча зона
	оранжева флуоресціююча зона
	інтенсивна жовта флуоресціююча зона
Розчин порівняння	Випробовуваний розчин

ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

Сторонні домішки (2.8.2). Не більше 4 % листків, заражених *Ruscinia malvacearum*, із червоними плямами. Не більше 2 % інших сторонніх домішок.

Втрата в масі при висушуванні (2.2.32). Не більше 10.0 %. 1.000 г здрібненої на порошок (355) сировини сушать при температурі від 100 °С до 105 °С протягом 2 год.

Загальна зола (2.4.16). Не більше 18.0 %.

Показник набухання (2.8.4). Не менше 12. Визначення проводять із 0.2 г здрібненої на порошок (355) сировини.

Зола, не розчинна в хлористоводневій кислоті (2.8.1). Не більше 2.0 %.

ПРОЕКТ**БОБІВНИКА ТРИЛИСТОГО
ЛИСТЯ**

Menyanthidis trifoliatae folium

BOGBEAN LEAF

Висушені, цілі або фрагментовані листки *Menyanthes trifoliata* L.

ВЛАСТИВОСТІ

Сировина має дуже гіркий і стійкий смак.

Сировина має макроскопічні та мікроскопічні ознаки, зазначені у випробуваннях А та В розділу «Ідентифікація».

ІДЕНТИФІКАЦІЯ

А. Листки довгочерешкові, трійчасті, із довгими піхвами біля основи; черешок до 5 мм у діаметрі та чітко уздовж борозенчастий. Пластинка розділена на однакові листочки, сидячі, оберненойцеподібні, завдовжки до 10 см і завширшки до 5 см, із цільним, зрідка звивистим краєм, із коричнюватими або червонуватими гідатодами та лопатоподібною основою; пластинка гола, темно-зелена на верхній поверхні та блідо-зелена на нижній поверхні, із широкою білуватою, дрібно борозенчастою виступаючою середньою жилкою.

В. Сировину подрібнюють на порошок (355). Порошок жовтаво-зеленого кольору. Переглядають під мікроскопом, використовуючи розчин хлоральгідрату Р. У порошку виявляються: фрагменти верхньої епідерми із багатограничних клітин із тонкими звивистими оболонками; фрагменти нижньої епідерми із клітин зі звивистими оболонками; продихові апарати аномоцитного типу (2.8.3) на обох поверхнях пластинки із побічними радіально борозенчастими клітинами; клітини епідерми проти жилок із прямими оболонками та покриті сосочками; фрагменти паренхіми мезофілу із великими міжклітинними порожнинами (аеренхіма); клітини неправильної форми, зрідка зі склереїдами; фрагменти спіральних або кільчастих судин.

С. Тонкошарова хроматографія (2.2.27).

Випробовуваний розчин. До 1.0 г здрібненої на порошок (355) сировини додають 10 мл метанолу Р, нагрівають при перемішуванні у водяній бані при температурі 60 °С протягом 5 хв, охолоджують і фільтрують. Випарюють насухо при залишковому тиску у водяній бані при температурі 60 °С. Одержаний залишок розчиняють у 2.0 мл метанолу Р.

Розчин порівняння. 5 мг логаніну Р розчиняють у 15 мл метанолу Р.

Пластинка: ТШХ пластинка із шаром силікагелю Р.

Рухома фаза: вода Р - метанол Р - етилацетат Р (8:15:77).

Об'єм проби, що наноситься: 30 мкл, смугами.

Відстань, що має пройти рухома фаза: 15 см від лінії старту.

Висушування: на повітрі.

Виявлення: пластинку обприскують реактивом ваніліну Р, нагрівають при температурі від 100 °С до 105 °С протягом 10 хв і переглядають при денному світлі.

Результати: нижче наведено послідовність зон на хроматограмах випробовуваного розчину та розчину порівняння. На хроматограмі випробовуваного розчину можуть виявлятися також інші зони.

Верх пластинки	
логанін: сірувато-фіолетова зона	фіолетова зона
	інтенсивна синя зона
	зона від фіолетового до сірувато-фіолетового кольору
	зона від сірого до сірувато-синього кольору
	коричнювата зона
Розчин порівняння	Випробовуваний розчин

ІДЕНТИФІКАЦІЯ

А. Кореневище від жовтаво-сірого до світло-коричнювато-сірого кольору, оберненоконічне або циліндричне, близько 50 мм завдовжки та 30 мм у діаметрі; основа видовжена або стиснута, звичайно повністю вкрита численними коренями. Верхівка звичайно має чашеподібний рубець від надземних частин; зрідка наявні основи стебел. Розрізані вздовж кореневища мають центральну порожнину із поперечними перегородками. Корені численні, майже циліндричні, такого самого кольору, що й кореневища, від 1 мм до 3 мм у діаметрі та іноді більше 100 мм завдовжки. Від кореневища відходять кілька ниткоподібних ламких додаткових коренів. Злам короткий. Столони мають потовщенні вузли, розділені видовженими борозенчастими міжвузлями, кожне з них завдовжки від 20 мм до 50 мм, із волокнистим зломом.

В. Сировину подрібнюють на порошок (355). Порошок від світло-жовтаво-сірого до світло-сірувато-коричневого кольору. Переглядають під мікроскопом, використовуючи розчин *хлоральгідрату Р*. У порошку виявляються: клітини, що містять світло-коричневу смолу або крапельки ефірної олії; окремі прямокутні склереїди з пористими оболонками завтовшки від 5 мкм до 15 мкм; сітчасті потовщені судини ксилеми; зрідка фрагменти клітин корка та епідерми, деякі з корневими волосками. Переглядають під мікроскопом, використовуючи розчин 50 % (об/об) *гліцерину Р*. У порошку виявляються: численні фрагменти паренхіми з клітинами, що містять прості або складні крохмальні зерна; прості крохмальні зерна округлі або овальні, від 5 мкм до 15 мкм у діаметрі та зрідка мають щілиноподібний або променистий центр крохмалеутворення; складні зерна мають від 2 до 6 центрів крохмалеутворення загальним діаметром до 20 мкм.

С. Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи *ТШХ пластинки із шаром силікагелю Р*.

Випробовуваний розчин. 1.0 г здрібненої на порошок (355) сировини поміщають у колбу місткістю 25 мл, струшують із 6.0 мл *метанолу Р* протягом 15 хв і фільтрують. Колбу та фільтр промивають невеликими порціями *метанолу Р* до одержання 5 мл фільтрату. Фільтрат випарюють до об'єму близько 2 мл, додають 3 мл розчину 100 г/л *калію гідроксиду Р* і струшують із двома порціями, по 5 мл

ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

Сторонні домішки (2.8.2). Сировина має витримувати вимоги щодо вмісту сторонніх домішок.

Втрата в масі при висушуванні (2.2.32). Не більше 10.0 %. 1.000 г здрібненої на порошок (355) сировини сушать при температурі від 100 °С до 105 °С протягом 2 год.

Загальна зола (2.4.16). Не більше 10.0 %.

Показник гіркоти (2.8.15). Не менше 3000.

ПРОЕКТ

ВАЛЕРІАНИ КОРЕНІ

Valerianae radix

VALERIAN ROOT

Висушені цілі або фрагментовані підземні частини *Valeriana officinalis* L. s.l., що включають кореневища, оточені коренями та столонами. Сировина містить не менше 5 мл/кг (ціла сировина), не менше 3 мл/кг (різана сировина) ефірної олії, у перерахунку на суху сировину, та не менше 0.17 % сесквітерпенових кислот, у перерахунку на валеренову кислоту (C₁₅H₂₂O₂; М.м. 234) і суху сировину.

ВЛАСТИВОСТІ

Сировина має характерний запах.

Сировина має макроскопічні та мікроскопічні ознаки, зазначені у випробуваннях А та В розділу «Ідентифікація».

кожна, метиленхлориду *P*. Після розшарування нижній шар зливають. Водний шар нагрівають у водяній бані при температурі 40 °С протягом 10 хв, охолоджують, додають кислоти хлористоводневу розведenu *P* до кислої реакції та струшують із двома порціями, по 5 мл кожна, метиленхлориду *P*. Об'єднані нижні шари фільтрують над *натрію сульфатом безводним P*. Одержаний фільтрат випарюють насухо, залишок розчиняють в 1.0 мл метиленхлориду *P*.

Розчин порівняння. 5 мг флуоресцеїну *P* та 5 мг судану червоного *G P* розчиняють у 20.0 мл метанолу *P*.

На лінію старту хроматографічної пластинки смугами окремо наносять по 20 мкл кожного розчину. Пластинку поміщають у камеру із сумішню розчинників кислота оцтова льодяна *P* - етилацетат *P* - гексан *P* (0.5:35:65). Коли фронт розчинників пройде 10 см від лінії старту, пластинку сушать на повітрі та переглядають при денному світлі. На хроматограмі розчину порівняння мають виявлятися: у середній частині — червона зона, відповідна судану червоному *G*, у нижній частині — зеленувато-жовта зона, відповідна флуоресцеїну. Пластинку обприскують розчином анісового альдегіду *P*, переглядають при денному світлі при нагріванні при температурі від 100 °С до 105 °С протягом від 5 хв до 10 хв. На хроматограмі випробуваного розчину мають виявлятися: фіолетово — синя зона, відповідна гідроксивалереновій кислоті, на рівні зони, відповідній флуоресцеїну на хроматограмі розчину порівняння, і фіолетова зона, відповідна валереновій кислоті, на рівні зони, відповідній судану червоному *G* на хроматограмі розчину порівняння. На хроматограмі випробуваного розчину у верхній частині мають виявлятися інші, менш інтенсивні, зони від рожевого до фіолетового кольору.

ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

Сторонні домішки (2.8.2). Не більше 5 % основ стебел; не більше 2 % інших сторонніх домішок.

Втрата в масі при висушуванні (2.2.32). Не більше 12.0 %. 1.000 г здрібненої на порошок (355) сировини сушать при температурі від 100 °С до 105 °С протягом 2 год.

Загальна зола (2.4.16). Не більше 12.0 %.

Зола, не розчинна у хлористоводневій кислоті (2.8.1). Не більше 5.0 %.

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Ефірна олія. Проводять визначення вмісту ефірних олій, як зазначено у статті (2.8.12). Використовують 40.0 г свіжоздрібненої на порошок (500) сировини, колбу місткістю 2000 мл, 500 мл води *P* як дистиляційну рідину та 0.50 мл ксилолу *P* у градуйованій пробірці. Дистиляцію проводять зі швидкістю від 3 мл/хв до 4 мл/хв протягом 4 год.

Сесквітерпенові кислоти. Випробування проводять методом рідинної хроматографії (2.2.29).

Випробуванний розчин. 1.50 г здрібненої на порошок (710) сировини поміщають у круглодонну колбу місткістю 100 мл із притертою шийкою, додають 20 мл метанолу безводного *P*, перемішують, нагрівають на водяній бані зі зворотним холодильником протягом 30 хв, охолоджують та фільтрують. Фільтр із залишком поміщають у круглодонну колбу місткістю 100 мл, додають 20 мл метанолу безводного *P*, нагрівають на водяній бані зі зворотним холодильником протягом 15 хв, охолоджують і фільтрують. Об'єднують фільтрати та доводять об'єм розчину метанолом безводним *P* до 50 мл, обполіскуючи круглодонну колбу та фільтр.

Розчин порівняння. Розчин готують безпосередньо перед використанням, захищаючи від яскравого світла. 30 мг гантрону *P* розчиняють у метанолі безводному *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл. 5.0 мл розчину доводять метанолом безводним *P* до об'єму 50.0 мл.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі з УФ-детектором за таких умов: — колонка з нержавіючої сталі 0.25 × 4 мм, заповнена силікагелем октадецилсилільним для хроматографії *P* із розміром часток 5 мкм;

- рухома фаза А: ацетонітрил *P* — розчин 5 г/л кислоти фосфорної *P* (20:80),
- рухома фаза В: ацетонітрил *P* — розчин 5 г/л кислоти фосфорної *P* (80:20);
- швидкість рухомої фази 1.5 мл/хв;

Час (хв)	Рухома фаза А (% об/об)	Рухома фаза В (% об/об)	Примітки
0 - 5	55	45	ізократичний режим
5 - 18	55 → 20	45 → 80	лінійний градієнт
18 - 20	20	80	ізократичний режим
20 - 22	20 → 55	80 → 45	лінійний градієнт

— детектування за довжини хвилі 220 нм;

— об'єм проби, що вводиться, 20 мкл.

ПРОЕКТ

Хроматографують випробований розчин і розчин порівняння.

При хроматографуванні за зазначених умов відносні часи утримування піків до піка дантрону мають бути: кислоти ацетоксивалеренової — близько 0.7, кислоти валеренової — близько 1.2.

Вміст кислоти ацетоксивалеренової, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$\frac{A_2 \times m_1 \times 11.51}{A_1 \times m_2}$$

Вміст кислоти валеренової, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$\frac{A_3 \times m_1 \times 8.09}{A_1 \times m_2}$$

Або вміст обох сесквитерпенових кислот, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$\frac{\left[\frac{A_2 \times 11.51}{A_1} + \frac{A_3 \times 8.09}{A_1} \right] \times m_1}{m_2}$$

де:

A_1 — площа піка дантрону на хроматограмі розчину порівняння,

A_2 — площа піка кислоти ацетоксивалеренової на хроматограмі випробовуваного розчину,

A_3 — площа піка кислоти валеренової на хроматограмі випробовуваного розчину,

m_1 — маса дантрону, узята для приготування розчину порівняння, у грамах,

m_2 — маса наважки випробовуваної сировини, у грамах.

ЗБЕРІГАННЯ

У захищеному від світла місці.

ВОВЧУГА КОРЕНІ

Ononidis radix

RESTHARROW ROOT

Цілі або різані висушені корені *Ononis spinosa* L.

ВЛАСТИВОСТІ

Сировина має макроскопічні та мікроскопічні ознаки, зазначені у випробуваннях А та В розділу «Ідентифікація».

ІДЕНТИФІКАЦІЯ

А. Корені більш або менш сплюснені, скручені, розгалужені, глибоко борозенчасті, коричневого кольору та вздовж жолобчасті. На поперечному зрізі видима тонка кора та центральний циліндр із помітною радіальною структурою. Злам короткий і волокнистий.

В. Сировину подрібнюють на порошок (355). Порошок світло-коричневого або коричневого кольору. Переглядають під мікроскопом, використовуючи розчин хлоральгірату Р. У порошок виявляються: фрагменти корка коричневого кольору, що складаються із тонкостінних багатокутних клітин; групи товстостінних тонких волокон, часто оточених паренхімними обкладками, що містять друзі кальцію оксалату; фрагменти судин із численними дрібними облямованими порами; клітини паренхіми з поодинокими кристалами кальцію оксалату. Переглядають під мікроскопом, використовуючи суміш рівних об'ємів гліцерину Р і води Р. У порошок виявляються численні прості, круглі крохмальні зерна від 5 мкм до 10 мкм у діаметрі.

С. Тонкошарова хроматографія (2.2.27).

Випробовуваний розчин. До 1.0 г здрібненої на порошок (180) сировини додають 15.0 мл метанолу Р, кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 30 хв, охолоджують і фільтрують.

Розчин порівняння. 10 мг резорцину Р і 50 мг ваніліну Р розчиняють у 10 мл метанолу Р.

Пластинка: ТШХ пластинка із шаром силікагелю F₂₅₄.

Рухома фаза: 96 % спирт *P* - метиленхлорид *P* - толуол *P* (10:45:45).

Об'єм проби, що наноситься: 20 мкл, смугами.

Відстань, яку має пройти рухома фаза: 15 см від лінії старту.

Висушування: на повітрі.

Виявлення А: в УФ-світлі за довжин хвиль 254 нм і 365 нм.

Результати А: нижче наведено послідовність зон на хроматограмах випробуваного розчину та розчину порівняння. На хроматограмі випробуваного розчину у середній частині можуть виявлятися й інші флуоресцюючі зони.

Верхня частина пластинки	
ванілін: зона, виявлена за довжини хвилі 254 нм	
резорцин: зона, виявлена за довжини хвилі 254 нм	зона інтенсивної синьої флуоресценції, виявлена за довжини хвилі 365 нм
Розчин порівняння	Випробуваний розчин

Виявлення В: пластинку обприскують розчином анісового альдегіду *P*, нагрівають при температурі від 100 °С до 105 °С протягом 5-10 хв і переглядають при денному світлі.

Результати В: нижче наведено послідовність зон на хроматограмах випробуваного розчину та розчину порівняння.

Верхня частина пластинки	
ванілін: сірувато-фіолетова зона	фіолетова зона (онокол)
резорцин: червона зона	
Розчин порівняння	Випробуваний розчин

ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

Екстрактивні речовини. Не менше 15.0 %.

До 2.00 г здрібненої на порошок (250) сировини додають суміш 8 г води *P* і 12 г 96 % спирту *P*, настоюють протягом 2 год, енергійно струшуючи, та фільтрують. 5 г одержаного фільтрату випарюють насухо на водяній бані при температурі від 100 °С до 105 °С протягом 2 год. Маса залишку має бути не менше 75 мг.

Сторонні домішки (2.8.2). Сировина має витримувати випробування на сторонні домішки.

Втрата в масі при висушуванні (2.2.32). Не більше 10.0 %. Визначення проводять з 1.000 г здрібненої на порошок (355) сировини, висушеної при температурі від 100 °С до 105 °С протягом 2 год.

Загальна зола (2.4.16). Не більше 8.0 %.

ПРОЕКТ

ГВОЗДИКА

Caryophylli flos

CLOVE

Цілі квіткові пуп'янки *Syzygium aromaticum* (L.) Merrill et L.M. Perry (*Eugenia caryophyllus* (C. Spreng.) Bull. et Harr.), висушені до червонувато-коричневого кольору. Сировина містить не менше 150 мл/кг ефірної олії.

ВЛАСТИВОСТІ

Сировина має характерний ароматний запах.

Сировина має макроскопічні та мікроскопічні ознаки, зазначені у випробуваннях А та В розділу «Ідентифікація».

ІДЕНТИФІКАЦІЯ

А. Квітковий пуп'янок червонувато-коричневого кольору, складається із фрагмента квітконіжки чотиригранної форми, гіпантію від 10 мм до 12 мм завдовжки та від 2 мм до 3 мм у діаметрі, увінчаного чотирма лопатями чашечки, що розходяться і оточують кулясту голівку діаметром від 4 мм до 6 мм. Двогнізда зав'язь містить численні насінні зачатки, розташовані у верхній частині гіпантію. Голівка куляста, куполоподібна, утворена чотирма пелюстками, що черепичасто перекриваються, містить численні зігнуті тичинки та короткий, прямий стовпчик із дископодібним нектарником біля основи. При надавлюванні гіпантію нігтем виділяється ефірна олія.

В. Сировину подрібнюють на порошок (355). Порошок темно-коричневого кольору, має запах та смак цільної сировини. Переглядають під мікроскопом, використовуючи розчин хлоральгідрату *P*. У порошок виявляються: фрагменти гіпантію, представлені епідермою та паренхімою, що розташована нижче, із великими ефіроолійними вмістищами; поодинокі

або розташовані невеликими групами короткі волокна із потовщеними, здерев'янілими оболонками та нечисленними порами; численні фрагменти паренхіми із друзами кальцію оксалату; численні трикутні пилкові зерна близько 15 мкм у діаметрі із трьома порами по кутах. Крохмальні зерна відсутні.

С. Випробування проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи як тонкий шар *силікагель GF₂₅₄ P*.

Випробовуваний розчин. 0.1 г здрібненої на порошок сировини (500) струшують із 2 мл *метиленхлориду P* протягом 15 хв, фільтрують і фільтрат обережно випарюють насухо на водяній бані. Одержаний осад розчиняють у 2 мл *толуолу P*.

Розчин порівняння. 20 мкл *евгенолу* розчиняють у 2 мл *толуолу P*.

На лінію старту хроматографічної пластини смугами 20 мм × 3 мм наносять 10 мкл розчину порівняння та 20 мкл випробовуваного розчину. Пластинку поміщають у ненасичену камеру, використовуючи як розчинник *толуол P*. Коли фронт розчинника пройде 10 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, витримують протягом 5 хв і хроматографують повторно в тих самих умовах. Пластинку сушать на повітрі, переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм і визначають зони поглинання.

У середній частині хроматограми випробовуваного розчину має виявлятися зона поглинання (евгенол), розташована на рівні зони поглинання на хроматограмі розчину порівняння. На хроматограмі випробовуваного розчину може бути наявна й слабка зона поглинання (ацетилевгенол), розташована нижче зони евгенолу.

Пластинку обприскують *розчином анісового альдегіду P*, використовуючи 10 мл розчину на пластинку площею 200 мм² і переглядають при денному світлі при нагріванні при температурі від 100 °С до 105 °С протягом від 5 хв до 10 хв.

На хроматограмах випробовуваного розчину та розчину порівняння мають виявлятися зони насиченого коричнювато-фіолетового кольору, відповідні евгенолу. На хроматограмі випробовуваного розчину має виявлятися зона світло-фіолетово-синього кольору, відповідна ацетилевгенолу. На хроматограмі випробовуваного розчину мають виявлятися й інші забарвлені зони: зона світло-червоного кольору

у нижній частині хроматограми та зона червоно-фіолетового кольору (каріофілен) у верхній частині хроматограми.

ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

Сторонні домішки (2.8.2). Не більше 6 % квітконіжок, черешків і плодів; не більше 2 % пошкоджених гвоздик; не більше 0.5 % інших сторонніх домішок.

Загальна зола (2.4.16). Не більше 7.0 %.

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Проводять визначення вмісту ефірних олій у лікарських засобах рослинного походження (2.8.12), використовуючи колбу місткістю 250 мл, 100 мл *воги P* як дистиляційну рідину та 0.50 мл *ксилолу P* у градуйованій трубці. 5.0 г сировини розтирають із 5.0 г *гіатоміту P* до дрібного, гомогенного порошку і відразу проводять визначення, використовуючи 4.0 г суміші. Переганяють зі швидкістю від 2.5 мл/хв до 3.5 мл/хв протягом 2 год.

ЗБЕРІГАННЯ

У захищеному від світла місці.

ПРОЕКТ

ДЕРЕВІЙ

Millefolii herba

YARROW

Цілі або різані висушені квітучі верхівки *Achillea millefolium* L. Сировина містить не менше 2 мл/кг ефірної олії, у перерахунку на суху сировину, та не менше 0.02 % проазуленів, у перерахунку на хамазулен (C₁₄H₁₆; М.м. 184.3) і суху сировину.

ІДЕНТИФІКАЦІЯ

А. Листки зеленого або сірувато-зеленого кольору, слабо опушені на верхній поверхні та сильно опушені на нижній поверхні, двічі- та тричіперисторозсічені на лінійні сегменти, із тонко загостреною білуватою верхівкою. Кошики зібрані у щиток на верхівці стебла. Кошаний кошик від 3 мм до 5 мм у діаметрі, складається із квітколожа, звичайно із 4 або 5 не-

справжньоязичкових крайових квіток і від 3 до 20 трубчастих серединних квіток. Обгортка складається із розташованих 3 рядами черепичастих, ланцетоподібних, опушених зелених приквітків з коричнюватим або білуватим півчастим краєм. Квітколоже дещо опукле та у пазухах лусок має несправжньоязичкову крайову квітку з трилопатеvim білуватим або червонуватим язичком і трубчасті серединні квітки із радіальним, п'ятилопатеvim, жовтаним або світло-коричнюватим віночком. Стебла опушені, зелені, частково коричневі або фіолетові, повздовжньооборозенчасті, завтовшки до 3 мм, зі світлою серцевиною.

В. Сировину подрібнюють на порошок (355). Порошок зеленого або сірувато-зеленого кольору. Переглядають під мікроскопом, використовуючи розчин хлоральгідрату Р. У порошок виявляються: фрагменти стебел, листків і приквітків із рідкими залозистими волосками, що мають коротку ніжку та дворядну голівку із від 3 до 5 клітин, оточених пупиреподібною кутикулою, і однорядні покривні волоски, що складаються з від 4 до 6 дрібних, більш або менш ізодіаметричних біля основи клітин і товстостінних, часто дещо звистих, кінцевих клітин, від 400 мкм до більше 1000 мкм завдовжки; фрагменти язичків віночка із сосочкоподібними клітинами епідерми; дрібноклітинна паренхіма віночків трубчастих квіток, що містить друзи кальцію оксалату; групи здерев'янілих і пористих клітин приквітків; кулясті пилкові зерна близько 30 мкм у діаметрі із 3 проростковими порами та шипуватою екзиною; групи склеренхімних волокон і дрібні судини стебел зі спіральним або кільчастим потовщенням.

С. До 2.0 г здрібненої на порошок (710) сировини додають 25 мл етилацетату Р, струшують протягом 5 хв, фільтрують і випарюють насухо на водяній бані. Одержаний залишок розчиняють у 0.5 мл толуолу Р (розчин А). До 0.1 мл одержаного розчину додають 2.5 мл розчину диметиламінобензальдегіду Р8, нагрівають на водяній бані протягом 2 хв, охолоджують і фільтрують. До одержаного фільтрату додають 5 мл петролейного ефіру Р та енергійно струшують; водний шар має синє або зеленувато-синє забарвлення.

Д. Випробування проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи ТШХ пластинки із шаром силікагелю Р.

Випробовуваний розчин. Використовують розчин А, приготований для ідентифікації С.

Розчин порівняння. 10 мг цинеолу Р і 10 мг гвайазулену Р розчиняють у 20 мл толуолу Р.

На лінію старту хроматографічної пластинки смугами наносять по 20 мкл кожного розчину. Пластинку поміщають у камеру із сумішшю розчинників етилацетат Р - толуол Р (5:95). Коли фронт розчинників пройде 10 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать на повітрі, обприскують розчином анісового альдегіду Р і переглядають при денному світлі при нагріванні при температурі від 100 °С до 105 °С протягом 10 хв.

На хроматограмі розчину порівняння мають виявлятися: у верхній частині — червона зона (гвайазулен), у середній частині — синя або сірувато-синя зона (цинеол). На хроматограмі випробовуваного розчину мають виявлятися: фіолетова зона — дещо вище зони гвайазулену на хроматограмі розчину порівняння; нижче цієї зони — червонувато-фіолетова зона; нижче — одна або дві нечітко розділені зони від сірувато-фіолетового до сіруватого кольору (що через кілька годин змінюють колір до зеленувато-сірого); червонувато-фіолетова зона — дещо вище зони цинеолу на хроматограмі розчину порівняння. Можуть виявлятися інші слабкі зони.

ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

Сторонні домішки (2.8.2). Не більше 5 % стебел діаметром більше 3 мм; не більше 2 % інших сторонніх домішок.

Втрата в масі при висушуванні (2.2.32). Не більше 12.0 %. 0.500 г здрібненої на порошок (355) сировини сушать при температурі від 100 °С до 105 °С протягом 2 год.

Загальна зола (2.4.16). Не більше 10.0 %.

Зола, не розчинна у хлористоводневій кислоті (2.8.1). Не більше 2.5 %.

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Ефірна олія. Визначення проводять як зазначено у статті (2.8.12). Використовують 20.0 г різаної сировини, круглодонну колбу місткістю 1000 мл і 500 мл суміші вода Р - етиленгліколь Р (1:9) як дистиляційний розчин. У градуйовану трубку додають 0.2 мл ксилолу Р. Перегонку проводять зі швидкістю від 2 мл/хв до 3 мл/хв протягом 2 год.

Припиняють охолодження наприкінці перегонки та продовжують перегонку, доки леткі компоненти сягнуть нижнього кінця конденсуючої системи. Відразу продовжують охолодження, щоб запобігти нагрівання конденсуючої системи. Перегонку припиняють через 5 хв. Замінюють круглодонну колбу місткістю 1000 мл на круглодонну колбу місткістю 250 мл, що містить 0.4 мл *ксилолу Р* і 50 мл *води Р*, та проводять перегонку протягом 15 хв. Через 10 хв визначають загальний об'єм. Для визначення контрольного об'єму використовують 0.2 мл *ксилолу Р* у градуйованій трубці та проводять перегонку суміші 0.4 мл *ксилолу Р* і 50 мл *води Р* протягом 15 хв.

Проазулені. Для того, щоб перенести якнайменше води, переносять синю ефіроолійно-кислотну суміш, одержану у випробуванні на визначення кількісного вмісту ефірної олії, у мірну колбу місткістю 50 мл за допомогою невеликих порцій *ксилолу Р*, обполіскуючи градуйовану трубку *ксилолом Р*, і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 50.0 мл. Вимірюють оптичну густину (2.2.25) одержаного розчину за довжини хвилі 608 нм, використовуючи *ксилол Р* як компенсаційний розчин.

Вміст проазуленів, у перерахунку на хамазулен, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$\frac{A \times 2.1}{m},$$

де:

A — оптична густина випробовуваного розчину за довжини хвилі 608 нм,

m — маса наважки сировини, у грамах.

Використовують питомий показник поглинання хамазулену, що дорівнює 23.8.

ПРОЕКТ

НАГІДОК КВІТКИ

Calendulae flos

CALENDULA FLOWER

Цілі або різані, висушені, повністю розкриті квітки, без квітколожа, махрових форм *Calendula officinalis* L., що культивуються. Сировина містить не менше 0.4 % флавоноїдів, у

перерахунку на гіперозид ($C_{21}H_{20}O_{12}$, М.м. 464.4) і суху сировину.

ВЛАСТИВОСТІ

Сировина має макроскопічні та мікроскопічні ознаки, зазначені у випробуваннях А та В розділу «Ідентифікація».

ІДЕНТИФІКАЦІЯ

А. Язичкові квітки жовті або оранжево-жовті: зовнішні завдовжки близько від 3 мм до 5 мм, внутрішні — близько 7 мм, із тризубчастим відгином та опушеною частково серпоподібною трубкою від жовтаво-коричневого до оранжево-коричневого кольору, зі стовпчиками, що виступають, та дволопатевою приймочкою, зрідка із частково зігнутою зав'яззю від жовтаво-коричневого до оранжево-коричневого кольору. Трубочасті квітки близько 5 мм завдовжки, мають жовтий, оранжево-червоний або червоно-фіолетовий п'ятилопатеви віночок і жовтаво-коричневу або оранжево-коричневу трубку, опушену в нижній частині, звичайно із частково зігнутою зав'яззю від жовтаво-коричневого до оранжево-коричневого кольору.

В. Сировину подрібнюють на порошок (355). Порошок жовтаво-коричневого кольору. Переглядають під мікроскопом, використовуючи розчин *хлоральгірату Р*. У порошку виявляються: фрагменти віночків, що містять світло-жовті краплі олії, деякі з досить великими продиговими апаратами аномоцитного типу (2.8.3), деякі клітини містять призми та дуже дрібні друзи кальцію оксалату; покривні волоски дворядні, багатоклітинні та конічні, залозисті волоски однорядні або дворядні, із багатоклітинною дворядною ніжкою та великою яйцеподібною дворядною багатоклітинною голівкою; кулясті пилкові зерна близько 40 мкм у діаметрі із гострошипуватою екзиною та трьома проростковими порами; рідко зустрічаються фрагменти приймочок із короткими цибулиноподібними опуклими сосочками.

С. Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи як тонкий шар підхожий силікагель.

Випробовуваний розчин. До 1.0 г дрібноної на порошок сировини (500) додають 10 мл *метанолу Р*, нагрівають на водяній бані зі зворотним холодильником протягом 10 хв, охолоджують і фільтрують.

Розчин порівняння. 1.0 мг кислоти кофейної *P*, 1.0 мг кислоти хлорогенової *P* і 2.5 мг рутину *P* розчиняють у 10 мл метанолу *P*.

На лінію старту хроматографічної пластинки смугами наносять 20 мкл випробовуваного розчину та 10 мкл розчину порівняння. Пластинку поміщають у камеру із сумішшю розчинників *кислота мурашина безводна P - вода P - етилацетат P* (10:10:80). Коли фронт розчинників пройде 10 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать при температурі від 100 °С до 105 °С і гарячу пластинку обприскують розчином 10 г/л *аміноетилового ефіру дифенілборної кислоти P* у метанолі *P*. Потім пластинку обприскують розчином 50 г/л *макроголу 400 P* у метанолі *P*, сушать на повітрі протягом 30 хв і переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм.

На хроматограмі розчину порівняння мають виявлятися: у нижній частині — зона жовтаво-коричневої флуоресценції (рутин), у середній частині — зона блакитної флуоресценції (кислота хлорогенова), у верхній частині — зона блакитної флуоресценції (кислота кофейна).

На хроматограмі випробовуваного розчину має виявлятися зона жовтаво-коричневої флуоресценції на рівні зони рутину на хроматограмі розчину порівняння; нижче та безпосередньо вище неї мають виявлятися зона жовтаво-зеленої флуоресценції та зона блакитної флуоресценції, що відповідає зоні кислоти хлорогенової на хроматограмі розчину порівняння; вище неї — зона жовтаво-зеленої флуоресценції та зона блакитної флуоресценції дещо нижче зони, що відповідає кислоті кофейній на хроматограмі розчину порівняння. Присутні також інші зони.

ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

Сторонні домішки (2.8.2). Не більше 5 % приквітків і не більше 2 % інших сторонніх домішок.

Втрата в масі при висушуванні (2.2.32). Не більше 12.0 %. 1.000 г здрібненої на порошок сировини (500) сушать при температурі від 100 °С до 105 °С протягом 2 год.

Загальна зола (2.4.16). Не більше 10.0 %.

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Вихідний розчин. 0.800 г здрібненої на порошок сировини (500) поміщають у круглодонну

колбу місткістю 100 мл, додають 1 мл розчину 5 г/л *гексаметилентетраміну P*, 20 мл *ацетону P* і 7 мл *кислоти хлористоводневої P1*. Одержану суміш кип'ятять зі зворотнім холодильником протягом 30 хв і фільтрують крізь тампон із вати у колбу місткістю 100 мл. Додають тампон із вати до залишку у круглодонну колбу та екстрагують двома порціями, по 20 мл кожна, *ацетону P*, кожний раз проводячи кип'ятіння зі зворотнім холодильником протягом 10 хв, і охолоджують до кімнатної температури. Одержану рідину фільтрують крізь тампон із вати, потім об'єднаний ацетоновий розчин фільтрують крізь фільтрувальний папір у мірну колбу і доводять об'єм розчину *ацетоном P* до 100.0 мл, обполіскуючи колбу і паперовий фільтр. 20.0 мл одержаного розчину поміщають у ділильну лійку, додають 20 мл *води P* й екстрагують однією порцією 15 мл, а потім трьома порціями, по 10 мл кожна, *етилацетату P*. Об'єднані етилацетатні екстракти поміщають у ділильну лійку, промивають двома порціями, по 50 мл кожна, *води P*, фільтрують над 10 г *натрію сульфату безводного P* у мірну колбу місткістю 50 мл і доводять об'єм розчину *етилацетатом P* до 50.0 мл.

Випробовуваний розчин. До 10.0 мл вихідного розчину додають 1 мл *реактиву алюмінію хлориду P* і доводять об'єм розчину розчином 5 % (об/об) *кислоти оцтової льодяної P* у метанолі *P* до 25.0 мл.

Компенсаційний розчин. 10.0 мл вихідного розчину доводять розчином 5 % (об/об) *кислоти оцтової льодяної P* у метанолі *P* до об'єму 25.0 мл.

Оптичну густину (2.2.25) випробовуваного розчину вимірюють не пізніше ніж через 30 хв після приготування за довжини хвилі 425 нм відносно компенсаційного розчину.

Вміст флавоноїдів, у відсотках, у перерахунку на гіперозид, обчислюють за формулою:

$$\frac{A \times 1.25}{m}$$

де:

A — оптична густина випробовуваного розчину за довжини хвилі 425 нм,

m — маса наважки випробовуваної сировини, у грамах.

Використовують питомий показник поглинання гіперозиду, що дорівнює 500.

ЗБЕРІГАННЯ

У захищеному від світла місці.

ПРОЕКТ

ПАСИФЛОРА

Passiflorae herba

PASSION FLOWER

Фрагментовані або різані висушені надземні частини *Passiflora incarnata* L. Сировина може містити також квітки та/або плоди. Сировина містить не менше 1.5 % суми флавоноїдів, у перерахунку на вітексин ($C_{21}H_{20}O_{10}$; М.м. 432.4) і суху сировину.

ВЛАСТИВОСТІ

Сировина має макроскопічні та мікроскопічні ознаки, зазначені у випробуваннях А та В розділу «Ідентифікація».

ІДЕНТИФІКАЦІЯ

А. Стебла від зелених до сірувато-зелених або коричнюватих, здерев'янілі, порожнисті, уздовж борозенчасті, голі або злегка опушені, звичайно менше 8 мм у діаметрі. Листки від зелених до зеленувато-коричневих, листкорозміщення чергове, листки дрібнозубчасті та опушені, глибоко розділені на три гострі частки, із яких центральна частка найбільша. Середня жилка найбільше виступає на нижній поверхні листка. Черешок опушений, має два темнозбарвлених нектарники біля основи пластинки. Вусики дуже численні та виходять із пазух листків; вони тонкі, голі, круглі, закручені у циліндричну спіраль. За наявності, радіально симетричні квітки мають три невеликі приквітки та віночок із п'яти білих видовжених пелюсток із кількома рядами пелюсткоподібних бахромчастих придатків. За наявності, плоди від зеленуватих до коричнюватих, сплюснуті й овальні; вони містять кілька сплюснутих, коричнювато-жовтих насінин із ямчастою поверхнею.

В. Сировину подрібнюють на порошок (355). Порошок світло-зеленого кольору. Переглядають під мікроскопом, використовуючи розчин *хлоральгірату Р*. У порошок виявляються: фрагменти епідерми листка, клітини якої зі

звивистими оболонками та продиховими апаратами аномоцитного типу (2.8.3); численні друзи кальцію оксалату поодинокі або розташовані вздовж жилок; численні поодинокі або згруповані волокна стебел поєднані з пористими судинами та трахеїдами; однорядні волоски з від 1 до 3 тонкостінних клітин, прямі або дещо зігнуті, що закінчуються загостренням або зрідка гачком. У порошок виявляються також, за наявності квіток, клітини сосочкоподібної епідерми пелюсток і придатків і пилоквіткові зерна із сітчастою екзиною; за наявності стиглих плодів - розсіяні коричневі таніновмісні клітини та коричнювато-жовті фрагменти насінної шкірки з ямчастою поверхнею.

С. Переглядають хроматограму, одержану при випробуванні на інші види *Пасифлори*.

На хроматограмі випробовуваного розчину виявляються: нижче зони, відповідній рутину на хроматограмі розчину порівняння, зона інтенсивної жовтої флуоресценції, вище неї - зона зеленої флуоресценції (диглікозилфлавонон); нижче зони, відповідній гіперозиду на хроматограмі розчину порівняння, зона жовтої флуоресценції (ізо-орієнтин), вище — зона зеленої флуоресценції (ізовітексин); вище зони, відповідній гіперозиду на хроматограмі розчину порівняння, зона коричнювато-жовтої флуоресценції (орієнтин) і вище неї — зона зеленої флуоресценції (вітексин). Останні дві зони можуть бути відсутніми. Можуть виявлятися й інші зони.

ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

Сторонні домішки (2.8.2). Сировина має витримувати випробування на сторонні домішки.

Інші види *Пасифлори*. Випробування проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи *ТШХ пластинки із шаром силікагелю Р*.

Випробовуваний розчин. До 1.0 г здрібненої на порошок (355) сировини додають 5 мл *метанолу Р*, нагрівають до кипіння зі зворотним холодильником протягом 10 хв, охолоджують і фільтрують.

Розчин порівняння. 2.0 мг *рутину Р* і 2.0 мг *гіперозиду Р* розчиняють при нагріванні у 10 мл *метанолу Р*.

На лінію старту хроматографічної пластинки окремо смугами наносять по 10 мкл кожного розчину. Пластинку поміщають у камеру із сумішшю розчинників *кислота мурашина*

безводна Р - вода Р - метилетилкетон Р - етилацетат Р (10:10:30:50). Коли фронт розчинників пройде 15 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать на повітрі, обприскують розчином 10 г/л *дифенілборної кислоти аміноетилового ефіру Р у метанолі Р*, потім розчином 50 г/л *макроголу 400 Р у метанолі Р*, сушать на повітрі протягом 30 хв і переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм.

На хроматограмі розчину порівняння мають виявлятися: у нижній третині — зона жовтаво-коричневої флуоресценції, відповідна рутину, в центральній третині — зона жовтаво-коричневої флуоресценції, відповідна гіперозиду.

На хроматограмі випробовуваного розчину мають виявлятися не інтенсивні зони зеленувато-жовтої або оранжево-жовтої флуоресценції між зонами диглікозилфлавонів та ізоорієнтину (*P. coerulea* та *P. edulis*).

Загальна зола (2.4.16). Не більше 13.0 %.

Втрата в масі при висушуванні (2.2.32). Не більше 10.0 %. 1.000 г здрібненої на порошок (355) сировини сушать при температурі від 100 °С до 105 °С протягом 2 год.

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Вихідний розчин. 0.200 г здрібненої на порошок (250) сировини поміщають у круглодонну колбу місткістю 100 мл, додають 40 мл *спирту (60 %, об/об) Р*, нагрівають у водяній бані при температурі 60 °С зі зворотним холодильником протягом 30 хв, енергійно струшуючи, та охолоджують. Одержану суміш фільтрують крізь тампон із вати у колбу місткістю 100 мл. Переносять тампон із вати до залишку у круглодонну колбу, додають 40 мл *спирту (60 %, об/об)*, знову нагрівають у водяній бані при температурі 60 °С зі зворотним холодильником протягом 10 хв і охолоджують. Одержану суміш і перший фільтрат із колби місткістю 100 мл фільтрують крізь паперовий фільтр у мірну колбу місткістю 100 мл і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100 мл, обполіскуючи колбу, круглодонну колбу та фільтр.

Випробовуваний розчин. 5.0 мл вихідного розчину поміщають у колбу, випарюють насухо при залишковому тиску, розчиняють у 10 мл суміші *метанол Р - кислота оцтова льодяна Р* (10:100), додають 10 мл розчину, що містить

25 г/л *кислоти борної Р* і 20 г/л *кислоти щавлевої в кислоті мурашиній безводній Р* і доводять об'єм розчину *кислотою оцтовою безводною Р* до 25.0 мл.

Компенсаційний розчин. 5.0 мл вихідного розчину поміщають у другу колбу, випарюють насухо при залишковому тиску, розчиняють у 10 мл суміші *метанол Р - кислота оцтова льодяна Р* (10:100), додають 10 мл *кислоти мурашиної безводної Р* і доводять об'єм розчину *кислотою оцтовою безводною Р* до 25.0 мл.

Вимірюють оптичну густину (2.2.25) випробовуваного розчину через 30 хв у порівнянні із компенсаційним розчином за довжини хвилі 401 нм.

Вміст суми флавоноїдів, у відсотках, у перерахунку на вітексин, обчислюють за формулою:

$$\frac{A \times 0.8}{m},$$

де:

A — оптична густина випробовуваного розчину, виміряна за довжини хвилі 401 нм,
m — маса наважки випробовуваної сировини, у грамах.

Використовують питомий показник поглинання, що дорівнює 628.

ЗБЕРІГАННЯ

У захищеному від світла місці.

ПРОЕКТ

РОМАШКИ КВІТКИ

Matricariae flos

MATRICARIA FLOWER

Висушені кошики *Matricaria recutita* L. (*Chamomilla recutita* (L.) Rauschert).

Вміст:

— ефірної олії синього кольору: не менше 4 мл/кг, у перерахунку на суху сировину,
— апігенін 7-глюкозиду (C₂₁H₂₀O₁₀): не менше 0.25 %, у перерахунку на суху сировину.

ВЛАСТИВОСТІ

Сировина має макроскопічні та мікроскопічні ознаки, зазначені у випробуваннях А та В розділу «Ідентифікація».

ІДЕНТИФІКАЦІЯ

А. Кошики, що розпустилися, мають обгортку із численних приквітків, розташованих в 1-3 ряди; квітколоже видовжено-конічне, іноді напівкулясте (на початку цвітіння); крайових несправжньоязичкових квіток з язичком білого кольору від 12 до 20; серединних трубчастих квіток жовтого кольору кілька дюжин. Приквітки обгортки від овальних до ланцето-подібних із коричнювато-сірим плівчастим краєм. Квітколоже порожнисте, голе. Віночок несправжньоязичкових квіток має коричнювато-жовту трубку біля основи, що, розширюючись, утворює білі видовжено-овальні язички. Нижня зав'язь темно-коричневого кольору, від яйцеподібної до кулястої форми, має довгий стовпчик та роздвоєну приймочку. Трубчасті квітки жовтого кольору, мають п'ятизубчастий трубчастий віночок, 5 зрослоплякових, прирослих до пелюсток тичинок, і гінецей, подібний гінецею несправжньоязичкових квіток.

В. Розділяють кошик на частини. Переглядають під мікроскопом, використовуючи розчин хлоральгідрату Р. Приквітки мають край, що складається із тонкостінних клітин і центральну частину із видовжених склерейд, зрідка наявні продихи. Внутрішня епідерма віночка несправжньоязичкових квіток складається із тонкостінних багатокутних сосочкоподібних клітин; клітини зовнішньої епідерми мають помітно хвилясті оболонки та сильно борозенчасті; віночок трубчастих квіток складається із видовжених клітин епідерми та невеликих груп сосочків біля верхівок лопатей. На зовнішній поверхні приквітків і на віночках квіток обох типів зустрічаються залозисті волоски, що складаються із короткої ніжки та 2-3-ярусної голівки із 2 клітинами в кожному ярусі. Зав'язі мають кільце склеренхімних клітин біля основи та стінки, що складаються із вертикальних смуг тонкостінних видовжених клітин із численними залозистими волосками, що чергуються із веретеноподібними групами невеликих радіально видовжених слизовмісних клітин. Клітини верхівок приймочок розширені й утворюють округлі сосочки. Численні дрібні друзи кальцію оксалату зустрічаються у клітинах внутрішніх тканин зав'язей та частинах пиляка. Пилкові зерна від кулястої до трикутної форми, близько 30 мкм у діаметрі, із 3 порами та шипуватою екзиною.

С. Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27).

Випробовуваний розчин. 50 мкл ефірної олії, отриманої як зазначено при кількісному визначенні ефірної олії, розчиняють в 1 мл ксилолу Р.

Розчин порівняння. 2 мкл хамазулену Р, 5 мкл (-)- α -бісабололу Р і 10 мг борнілацетату Р розчиняють у 5 мл толуолу Р.

Пластинка: ТШХ пластинка із шаром силікагелю Р.

Рухома фаза: етилацетат Р - толуол Р (5:95)

Об'єм проби, що наноситься: 10 мкл, смугами.

Відстань, що має пройти рухома фаза: 10 см від лінії старту.

Виявлення: обприскують розчином анісового альдегіду Р і нагрівають при температурі від 100 °С до 105 °С протягом 5-10 хв і відразу переглядають при денному світлі.

Результати: нижче наведено послідовність зон на хроматограмах випробовуваного розчину та розчину порівняння. На хроматограмі випробовуваного розчину можуть виявлятися також інші зони.

Верх пластинки	
	1 або 2 зони від синього до синювато-фіолетового кольору
хамазулен: зона від червоного до червонувато-фіолетового кольору	зона від червоного до червонувато-фіолетового кольору (хамазулен)
борнілацетат: жовтаво-коричнева зона	коричнева зона (ен-іне-дицикловфір)
(-)- α -бісаболол: зона від червонувато-фіолетового до синювато-фіолетового кольору	зона від червонувато-фіолетового до синювато-фіолетового кольору ((-)- α -бісаболол)
Розчин порівняння	Випробовуваний розчин

ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

Осип. Не більше 25 %. 20.0 г сировини просіюють крізь сито (710).

Сторонні домішки (2.8.2). Не більше 2 % (м/м).

Втрата в масі при висушуванні (2.2.32). Не більше 12.0 %. 1.000 г здрібноної на порошок

(355) сировини сушать при температурі від 100 °С до 105 °С протягом 2 год.

Загальна зола (2.4.16). Не більше 13.0 %.

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Ефірна олія (2.8.12). Використовують 30 г цілої сировини, колбу місткістю 1000 мл, 300 мл води *P* як дистильційну рідину та 0.50 мл ксилолу *P* у градуйованій трубці. Перегонку проводять зі швидкістю від 3 мл/хв до 4 мл/хв протягом 4 год. Наприкінці цього часу зупиняють подавання води до конденсуючої системи, але продовжують перегонку, доки леткі сині компоненти сягнуть нижнього кінця конденсуючої системи. Відразу відновлюють подавання води до конденсуючої системи, щоб запобігти її нагрівання. Перегонку припиняють через 10 хв.

Апігенін 7-глюкозид. Рідинна хроматографія (2.2.29).

Випробовуваний розчин. 40 г сировини подрібнюють на порошок (500). 2.00 г здрібною на порошок сировини поміщають у круглодонну колбу місткістю 500 мл, додають 200 мл 96 % спирту *P*, нагрівають зі зворотним холодильником на водяній бані протягом 15 хв, охолоджують і фільтрують. Промивають фільтр і залишок кількома мілілітрами 96 % спирту *P*. До одержаного фільтрату додають 10 мл свіжоприготованого розчину натрію гідроксиду розведеного *P*, нагрівають суміш зі зворотним холодильником протягом 1 год, охолоджують і доводять об'єм розчину 96 % спиртом *P* до 250.0 мл. До 50.0 мл одержаного розчину додають 0.5 г кислоти лимонної *P*, струшують протягом 5 хв і фільтрують. 5.0 мл одержаного розчину доводять рухомою фазою (вихідною сумішшю) до об'єму 10.0 мл.

Розчин порівняння (а). 10.0 мг апігенін 7-глюкозиду *P* розчиняють у 100.0 мл метанолу *P*. 25.0 мл одержаного розчину доводять рухомою фазою (вихідною сумішшю) до об'єму 200.0 мл.

Розчин порівняння (б). 10 мг 5,7-дигідрокси-4-метилкумарину *P* розчиняють у 100.0 мл метанолу *P*. 25.0 мл одержаного розчину доводять рухомою фазою (вихідною сумішшю) до об'єму 100.0 мл. До 4.0 мл одержаного розчину додають 4.0 мл розчину порівняння (а) і доводять об'єм розчину рухомою фазою (вихідною сумішшю) до об'єму 10.0 мл.

Передколонка:

- розмір: 8 мм ? 4.6 мм,
- нерухома фаза: силікагель октадецилсилільний для хроматографії *P* (5 мкм).

Колонка:

- розмір: 0.25 м × 4.6 мм,
- нерухома фаза: силікагель октадецилсилільний для хроматографії *P* (5 мкм).

Рухома фаза:

- рухома фаза А: кислота фосфорна *P* - вода *P* (0.5:99.5),
- рухома фаза В: кислота фосфорна *P* - ацетонітрил (0.5:99.5),

Час (хв)	Рухома фаза А (% об/об)	Рухома фаза В (% об/об)
0 – 9	75	25
9 – 19	75 → 25	25 → 75
19 – 24	25	75
24 – 29	25 → 75	75 → 25
29 – 30	75 → 90	25 → 10

Швидкість рухомої фази: 1 мл/хв.

Детектування: спектрофотометрично за довжини хвилі 340 нм.

Об'єм проби, що вводиться: 20 мкл.

Придатність хроматографічної системи: розчин порівняння (б):

- коефіцієнт розділення: не менше 1.8 для піків апігенін 7-глюкозиду та 5,7-дигідрокси-4-метилкумарину.

Вміст апігенін 7-глюкозиду, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$\frac{A_1 \times m_2}{A_2 \times m_1} \times P \times 0.625,$$

де:

- A_1 — площа піка апігенін 7-глюкозиду на хроматограмі випробовуваного розчину,
- A_2 — площа піка апігенін 7-глюкозиду на хроматограмі розчину порівняння (а),
- m_1 — маса наважки сировини, взятої для приготування випробовуваного розчину, у грамах,
- m_2 — маса наважки апігенін 7-глюкозиду *P*, взятого для приготування розчину порівняння (а), у грамах,
- P — вміст апігенін 7-глюкозиду в апігенін 7-глюкозиді *P*, у відсотках.

Будова та властивості

УДК 546.72+544.226

Левитин Е.Я., Оноприенко Т.А., Цихановская И.В., Ведерникова И.А.

Национальный фармацевтический университет
Украинская инженерно-педагогическая академия

Изучение структуры и температурных превращений синтезированных частиц магнетита

Термографическим и рентгенофазовым методами изучены структура синтезированных образцов магнетита и их температурные превращения. Доказано, что выбранный метод синтеза позволяет получать частицы магнетита коллоидного размера с отсутствием примесей, правильными параметрами кристаллической решетки, пригодные для создания магнитных лекарственных форм.

За последнее время сформировалась значительная теоретическая база для развития магнитной фармакологии. Наряду с использованием магнитных полей, в медицинской практике все чаще используют магнитные материалы и их композиции с лекарственными веществами [1-4]. Мелкодисперсный магнетит ($\text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$) — ферритовый материал, который широко применяется в создании магнитных лекарственных форм. Этот феррит имеет структуру шпинели и способен окисляться с образованием оксида железа (III).

Целью настоящей работы является доказательство структуры синтетических образцов мелкодисперсного магнетита, изучение процессов, происходящих в магнетите при различных температурах.

Материалы и методы

Физико-химические свойства магнетита, основного компонента магнитных фармацевтических сред, существенно зависят от однородности смешения исходного сырья. В этой связи важно изучить энергетический баланс имеющих существенное влияние на конечные свойства вещества процессов, происходящих в магнетите при различных температурах. Нами были проведены термографические исследования синтетических образцов магнетита дифференциально-термическим (ДТА), дифференциально-термогравиметрическим (ДТГ) и термогравиметрическим (ТГ) методами [5], и их рентгенофазовый анализ - методом Брэгга-Брентона [6].

Синтез образцов проводили методом химической конденсации из растворов солей железа (II) и железа (III) в щелочной среде [7]. Термографический анализ проводили на дериватографе системы Q-1500D фирмы MOM (Венгрия) при температурах 20-900 °C со скорос-

тью нагревания 5 °C/мин и использованием в качестве стандартного образца алюминия оксида, прокаленного при температуре 1200 °C. Кривые ТГ, ДТГ и ДТА приведены на Рис. 1.

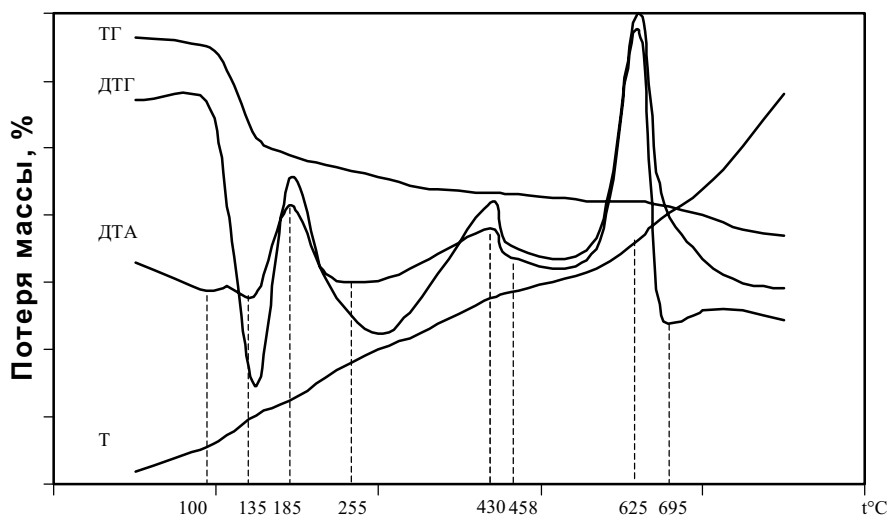
Рентгенофазовый анализ образцов выполнен на порошковом дифрактометре Siemens D500 в медном излучении с графитовым монохроматором. Изучали образцы синтетического магнетита, высушенного при комнатной температуре (образец 1) и прокаленного при температуре 700 °C в течение 2 ч (образец 2). Полнопрофильная рентгенограмма измерена в интервале углов $10 < 2\theta < 150$ с шагом 0.02 и временем накопления 12 с в каждой точке. Первичный поиск фаз выполнен по картотеке PDF-1 [8], после чего был выполнен расчет рентгенограммы по методу Ритвельда с использованием программы Full Prof [9].

Результаты и их обсуждение

Из Рис. 1 видно, что при температурах 100 °C и 135 °C наблюдаются эндотермические эффекты (согласно температурным кривым Т и ДТА), сопровождаемые большой потерей массы (кривые ТГ и ДТГ) ~ 5 масс.% (86 мг). Это связано с потерей физически сорбированной воды и далее (135 °C) улетучиванием структурно-связанной (кристаллизационной и химически связанной) воды.

Следующие два эндотермических эффекта наблюдаются при температурах 255 °C и 458 °C. Они практически не сопровождаются потерей массы, которая составляет ~ 0.6 масс.% (8.9 мг). Эти эффекты могут быть связаны либо с изменением физических свойств магнетита (например, электропроводность, теплопроводность и др.), либо с незначительными искажениями кристаллической решетки Fe_3O_4 , обусловленной, вероятно, диффузией атомов кислорода или ионов Fe^{2+} , O^{2-} .

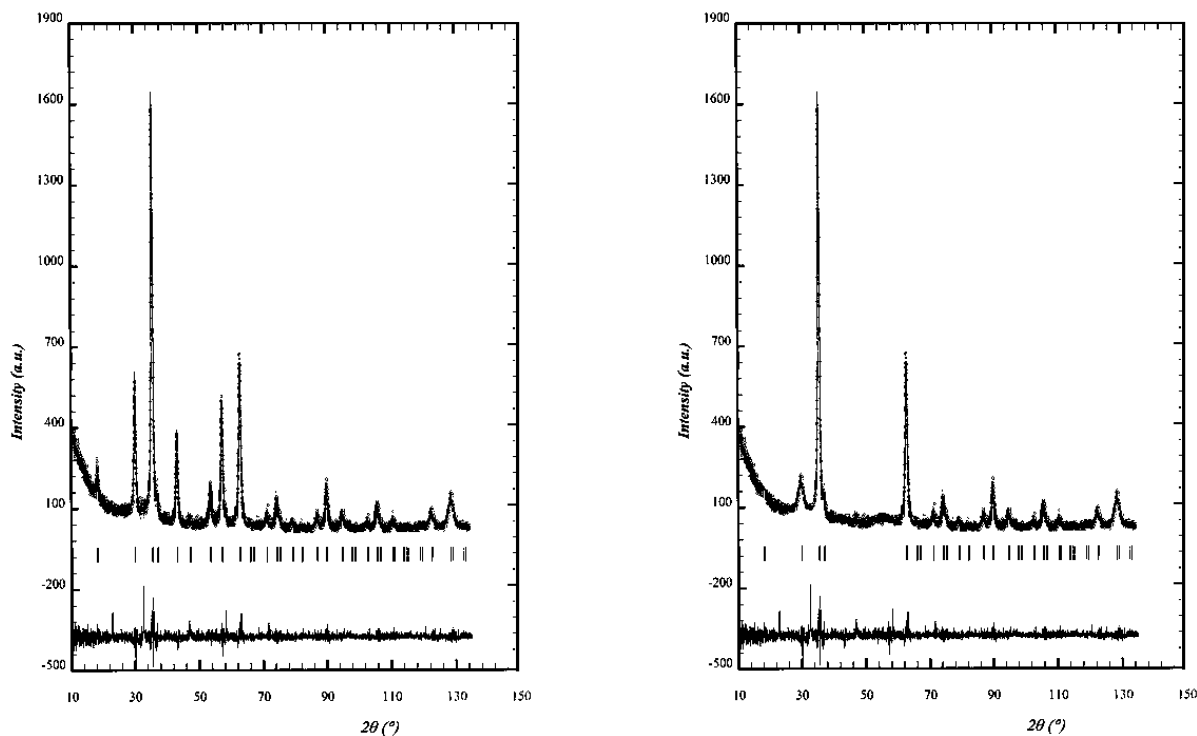
Рисунок 1

Дериватограмма синтетического мелкодисперсного порошка состава $\text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$

Экзотермический эффект (кривые Т и ДТА), наблюдаемый при температуре 625 °С, также практически не связан с потерей массы (кривые ТГ и ДТГ), масса убывает на 6.5 мг (~ 0.4 масс.%). Этот эффект, по видимому, связан с превращением фазы Fe_3O_4 в метастабильный оксид γ — Fe_2O_3 с кубической структурой, который является ферромагнитным. Это совпадает с литературными данными [10, 11].

При дальнейшем нагревании эта γ -модификация Fe_2O_3 превращается в диамагнитную ромбоэдрическую модификацию (гематит), что также совпадает с литературными данными [10, 11] и данными рентгенофазового анализа синтетического образца магнетита. Температура превращения, как видно из кривой ДТА (последний пик, соответствующий эндотермической реакции), равна 695 °С. Незначительная потеря массы навески образца магне-

Рисунок 2

Рентгенограммы синтетического мелкодисперсного порошка Fe_3O_4 (а – образец 1, б – образец 2)

тита на всём температурном интервале процесса нагревания (~ 6 масс.%) вероятно связана с диффузией ионов Fe²⁺ из Fe₃O₄ и атомов кислорода в решетку γ-Fe₂O₃.

Анализ полнопрофильных рентгенограмм образца 1 (Рис. 2, а) позволяет говорить об отсутствии линий примесной фазы. Присутствуют всего три довольно четких линии, свидетельствующие о наличии незначительных количеств примеси вещества, имеющего высоко симметричную кристаллическую решетку. Основные линии относятся к магнетиту со структурой шпинели и параметром кристаллической решетки 0.83716(4) нм, тогда как для упорядоченного и стехиометрического магнетита характерен параметр решетки 0.83952(2) нм [11]. Уточнение по методу Ритвельда [6] показывает, что структура этого феррита является напряженной, и причиной микронапряжений, скорее всего, является дефицит катионов как в тетраэдрических, так и октаэдрических позициях, который оценочно составляет 5-11%. Кроме того, образец высокодисперсен, средний размер кристалликов в нем составляет 14 нм.

На рентгенограмме прокаленного образца 2 (Рис.2, б) присутствуют линии только одной фазы — гематита — α-модификации оксида железа (III), которая является не ферромагнитной.

Выводы

В результате проведенных физико-химических исследований синтезированных образцов, были получены результаты, подтверждающие структуру магнетита. Используемый метод синтеза позволяет получать частички магнетита коллоидного размера с отсутствием примесей, с правильными параметрами кристаллической решетки, пригодные для создания магнитных лекарственных форм.

ЛИТЕРАТУРА

1. Брусенцов Н.А., Гогосов В.В., Лукашевич М.В. Физические и химические критерии ферромагнетиков для биомедицинских целей // Хим.-фармац. журнал. — 1996. - № 10. — С. 48-53.
2. Вольтер Е.Р., Глущенко Н.Н. Физико-химические аспекты применения магнитных жидкостей в экспериментальной медицине // Тр. IX Международной Плесской конференции по магнитным жидкостям. — Иваново: ИГЭУ, 2000. — С. 349-351.
3. Vica Doina, Vica Ioan, Butnaru Galia. Use of magnetic liquids in biology and medicine // Cent. Cercetari Hidrodinamica. — 1995. — Vol. 46, № 8. — P. 719-721.
4. Ведерникова И.А. Синтез, свойства и биологическая активность магнетита и магнитоуправляемой жидкости:

Дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.02. — Харьков, 2006. — 133 с.

5. Берг Л.Г. Практическое руководство по термографии. — Изд-во Каз. ун-та, 1976. — 222 с.
6. Бокий Г.Б., Порай-Кошиц М.А. Рентгеноструктурный анализ. — М.: Изд-во МГУ, 1964. — 582 с.
7. Берковский Б.М., Медведев В.Ф., Краков М.С. Магнитные жидкости. — М.: Химия, 1989. — 239 с.
8. International Committee for Diffraction Data: Release. - 1994.
9. Rodriguez-Carvajal J., Roisnel T. FullProf. 98 and WinPLOTR: New Windows 95/NT Applications for Diffraction. Commission for Powder Diffraction // International Union of Crystallography. Newsletter. — 1998. - №. 20.
10. Преображенский А.А., Бишард Е.Г. Магнитные материалы и элементы. — М, 1986. — 56 с.
11. Мишин Д.Д. Магнитные материалы. — М.: Высш. шк., 1991. — 383 с.

Резюме

Левітін Є.Я., Онопрієнко Т.О., Цихановська І.В., Ведерникова І.О.

Дослідження структури та температурних перетворень синтезованих частинок магнетиту

Термографічним і рентгенофазовим методами було досліджено структуру синтезованих зразків магнетиту та їх температурні перетворення. Доведено, що обраний метод синтезу дозволяє одержувати частинки магнетиту колоїдного розміру без домішок, із правильними параметрами кристалічної решітки, придатні для створення магнітних лікарських форм.

Summary

Levitin Ye.Ya., Onoprienko T.A., Tsikhanovskaya I.V., Vedernikova I.A.

Study of structure and temperature transformations of synthesized magnetite particles

The structure of synthesized samples of magnetite and their temperature conversions by thermographic and X-ray-phase methods were studied. It was proved that selected method of synthesis allowed to obtain magnetite particles of colloid size without impurity, correct parameters of crystal lattice, suitable for the development of magnetic drug dosage forms.

Левитин Евгений Яковлевич. Окончил Харьковский фармацевтический институт (1974). Д.фарм.н. Профессор (2006). Зав. кафедрой неорганической химии НФаУ.

Оноприенко Татьяна Алексеевна. Окончила Харьковский государственный университет (1966). К.х.н. (1978). Доцент кафедры неорганической химии НФаУ.

Цихановская Ирина Васильевна. Окончила Владимирский политехнический институт (1978). К.х.н (1988). Доцент кафедры неорганической химии УИПА.

Ведерникова Ирина Алексеевна. Окончила Харьковский политехнический институт (1992). К.фарм.н.(2006). Ассистент кафедры неорганической химии НФаУ.

Готові лікарські засоби

УДК 615.074:543.544.52

Стадниченко А.В., Краснопольский Ю.М.
Закрытое акционерное общество «Биолек»

Разработка метода определения невключённого вещества в липосомальной форме доксорубицина методом ВЭЖХ

Приведен метод определения водорастворимого невключённого вещества в липосомальных формах препаратов с применением оборудования для ВЭЖХ. Методика апробирована на липосомальной форме антибиотика доксорубицин с фиксированием результатов на двух типах детекторов.

Липосомы представляют собой сверхмолекулярные структуры, состоящие из одного или более липидных бислоев сферической формы. Строение липосом предполагает наличие гидрофильных и гидрофобных участков, что обуславливает способность липосом инкапсулировать и удерживать активные ингредиенты.

Липосомальная технология широко используется в фармации. Многие известные ранее активные ингредиенты изменяют свои фармакологические свойства при представлении их в липосомальной форме. Липосомальные формы лекарственных препаратов могут способствовать снижению токсичности, а также служить основой для создания целенаправленных лекарственных форм, что позволяет достигать высокой специфичности и эффективности при проведении терапии.

Основным «строительным материалом» липосом является фосфотидилхолин природного (преимущественно яичный и соевый) или синтетического происхождения. Липосомы для регулирования свойств мембраны и поверхностного заряда также могут содержать добавки в виде холестерина, токоферола, заряженных молекул [1].

Важнейшими характеристиками липосом являются: усреднённый размер, общее содержание фосфолипидов и степень инкапсулирования (удерживания) активного вещества внутри липосомы. Степень инкапсулирования — особо важный показатель для водорастворимых активных субстанций. Основными современными методиками определения степени инкапсулирования для водорастворимых субстанций являются ультрафильтрация [1], разделение на различных типах гелей центрифугированием [2], а также гель-фильтрация с использованием оборудования для ВЭЖХ [3]. В первом случае для отделения невключённого вещества используют мембрану с размером пор в 2-3 раза больше размера отделяемого

вещества; во втором случае липосомы отделяются от невключённого вещества на гелях сефадекса или агарозы. Недостатки первых двух методов состоят в необходимости дальнейшего количественного анализа активного вещества, требующего значительного времени, что является одним из лимитирующих факторов при липосомальной технологии. Наиболее перспективным является третий метод - с применением гель-фильтрации на оборудовании для ВЭЖХ. При использовании этого метода (в отличие от двух вышеуказанных) разделение и количественное определение невключённого вещества происходят одновременно.

Целью настоящего исследования была разработка метода определения степени включения активного вещества с применением гель-фильтрации на оборудовании для ВЭЖХ применительно к водорастворимым действующим веществам.

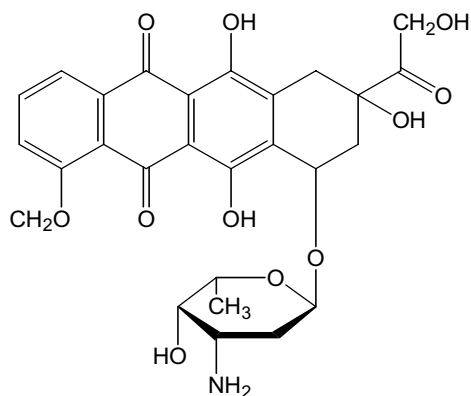
Материалы и методы

Метод основан на применении гель-проникающей хроматографии. Липосомы, как надмолекулярные соединения, выходят в мёртвом объёме, а активное действующее вещество задерживается в порах геля, за счёт чего достигается разделение. Давление в хроматографической колонке при работе составляет около 20 атм. Липосомы представляют собой соединения, устойчивые даже при высоких давлениях (при экструзионном способе получения давление может достигать 1000 атм. при температуре (35–40) °С [4]). Это даёт основание полагать, что в процессе разделения в условиях эксперимента липосомы будут стабильны и явление «утечки» активного вещества не будет иметь место.

В качестве объекта анализа был выбран препарат, представляющий собой липосомальную форму доксорубицина (с липосомами пролонгированного действия, покрытыми полиэтиленгликолем производства фирмы «SUN

PHARMASEUTICAL IND. LTD», Индия) с концентрацией доксорубина 2 мг/мл. [5] Доксорубин (Рис. 1) является антибиотиком цитостатического действия. Липосомальная форма создаёт пролонгирующее действие препарата, а также снижает его кардиотоксичность [6, 7, 8].

Рисунок 1



Структурная формула доксорубина

В ходе исследования использовались такие приборы и оборудование: жидкостный хроматограф Agilent 1100 с четырёхканальным насосом, автосамплером, термостатом колонок, диодно – матричным детектором G1315B; флуориметрический детектор Gilson 121; самописец Kipp&Zonen BD 40 40/06; колонка Tricorn High-Performance Column (фирма Amersham Biosciences), заполнения гелем на основе полидекстрана с диапазоном эксклюзии 500 – 2000 Да.

В качестве подвижной фазы использован фосфатный буферный растор pH 5.2 ± 0.2. Кислотность среды подобрана таким образом, чтобы липосомы в условиях эксперимента

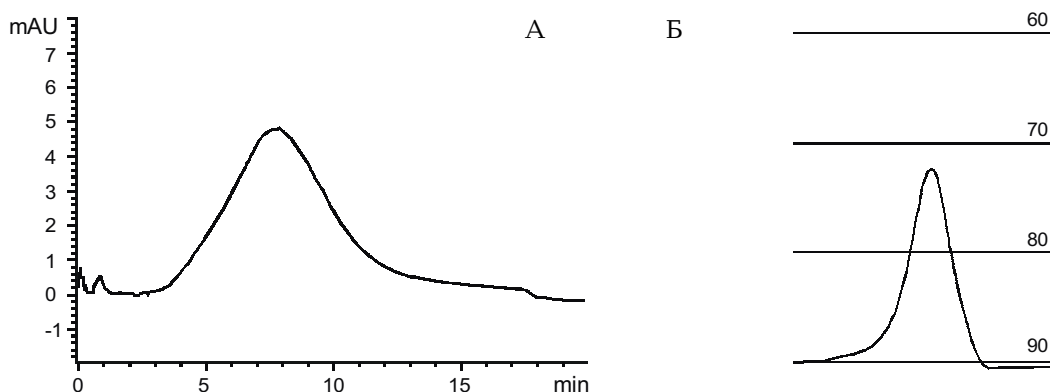
были стабильны, в то же время среда достаточно кислая для предотвращения деструкции доксорубина. Детектирование осуществлялось на двух типах детекторов: диодно-матричном - универсальном детекторе; флуориметрическом - высокочувствительном к антибиотикам антрациклинового ряда. Детектирование на диодной матрице осуществлялось при длине волны 254 нм, результаты фиксировались с помощью интегратора. Для флуориметрического детектора: фильтр возбуждения — 430-470 нм, фильтр испускания — 560-650 нм, результаты фиксировали с помощью самописца. Объём вводимой пробы — 1 мкл.

Экспериментальная часть

При работе с липосомальными лекарственными формами необходимо принимать во внимание тип и состав анализируемых липосом. Так, липосомы, покрытые слоем полиэтиленгликоля, пролонгированного действия и выпускаемые в виде жидкой лекарственной формы могут иметь очень высокие степени инкапсулирования (до 90 – 100 %). В свою очередь, липосомы без полимерного покрытия могут иметь степень инкапсулирования (50-60) % [1]. Концентрация доксорубина для липосом, покрытых слоем полиэтиленгликоля, составляет 2 мг/мл, а для липосом, не модифицированных полимером — 1 мг/мл. При этом концентрация свободного доксорубина может составлять около 1 мг/мл в первом случае и (0.4-0.5) мг/мл во втором. Область интересующих концентраций невключённого доксорубина при этом составляет (0.1-0.5) мг/мл.

Были приготовлены калибровочные растворы с содержанием доксорубина в подвижной фазе 0.1 мг/мл; 0.2 мг/мл; 0.4 мг/мл;

Рисунок 2



Калибровочные хроматограммы

А — спектрофотометрический детектор, длина волны 254 нм;
 Б — флуориметрический детектор;
 содержание доксорубина 0.4 мг/мл.

0.5 мг/мл. Неудерживаемый объём колонки определяли с помощью Blue Dextran 2000 кДа. Каждый из приготовленных растворов хроматографировали по 2 раза с одновременным детектированием на спектрофотометрическом и флуориметрическом детекторах.

Приготовленные калибровочные растворы были измерены, по полученным данным построены калибровочные графики (Рис. 3). Хроматограммы представлены на Рис. 2. Для построения калибровочных графиков использовали величины высоты пиков. Данные, использованные для построения калибровочных графиков, представлены в Табл. 1. Метрологические характеристики приведены в Табл. 2.

Методика определения

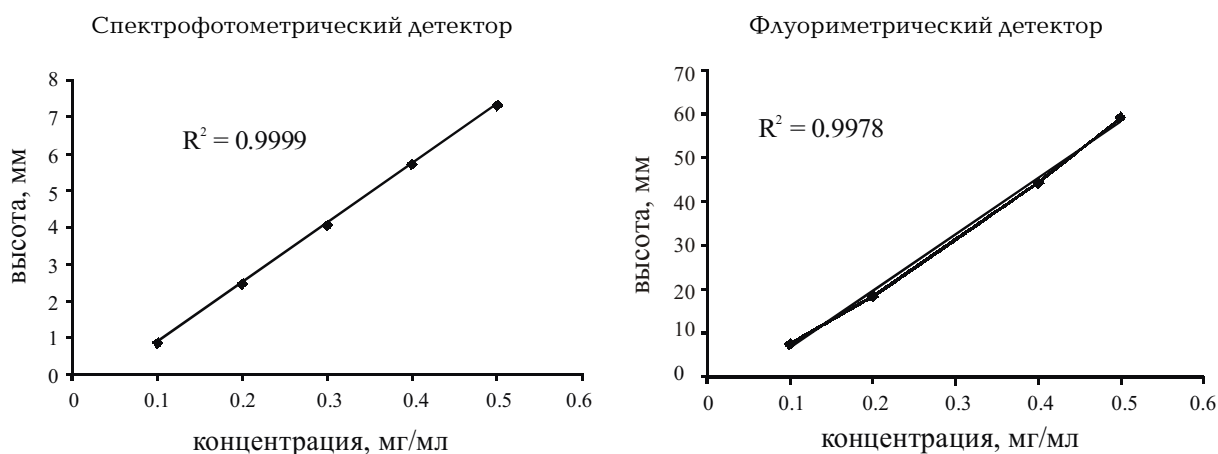
Измеряемые растворы хроматографировали без разведения, вводимый объём составлял 1 мкл. Детектирование осуществляли на двух типах детекторов при указанных выше условиях. Концентрацию невключённого доксорубина вычисляли по полученным калибровочным графикам.

Результаты и обсуждение

Из Табл. 2 видно, что калибровочный график по спектрофотометрическому детектору обладает более низким, по сравнению с флуориметрическим детектором, значением стандартного отклонения, что делает спектрофотометрический детектор более приемлемым для определения невключённого доксорубина в определяемом диапазоне. На Рис. 2А (спектрофотометрический детектор) при концентрациях 0.1 мг/мл заметен шум детектора (около 0.2 mAU). В то же время, на флуориметрическом детекторе измерения проводились на шкале 75 % чувствительности прибора. Можно предположить, что использование флуориметрического детектора будет предпочтительно при определении концентраций свободного доксорубина ниже 0.1 мг/мл, однако в этом случае потребуются повторное построение калибровочного графика для исследуемого диапазона. Оба калибровочных графика имеют достаточно высокий показатель линейности.

На Рис. 4 представлены хроматограммы липосомальной формы доксорубина (Рис. 4 Б)

Рисунок 3



Калибровочные графики для измерения невключённого вещества (для спектрофотометрического и флуориметрического детектирования)

Таблица 1

Данные, использованные для построения калибровочных графиков

Концентрация доксорубина, мг/мл	Флуориметрическое детектирование		Спектрофотометрическое детектирование	
	h _{1-f}	h _{2-f}	h _{1-s}	h _{2-s}
0.1	7.6	7.7	0.9	0.9
0.2	18.5	18.6	2.4	2.5
0.4	44.4	44.4	5.7	5.7
0.5	59.2	59.1	7.3	7.3

Примечания:

h_{k-f} — высота пика в k параллели (флуориметрическое детектирование);

h_{k-s} — высота пика в k параллели (спектрофотометрическое детектирование).

Таблица 2

Метрологические характеристики графиков вида $Y = B \cdot X + A$, $R = 95$

Спектрофотометрический детектор		
	значение	остаточное стандартное отклонение
A	-0.72	0.0305
B	16.05	0.0901
	коэффициент корреляции	остаточное стандартное отклонение
	0.9999	0.0285
Флуориметрический детектор		
	значение	остаточное стандартное отклонение
A	-6.21	1.4604
B	128.85	4.3067
	коэффициент корреляции	остаточное стандартное отклонение
	0.9978	1.36192

(2 мг/мл) и раствора доксорубина (Рис. 4 А) (2 мг/мл). Концентрация доксорубина в обоих случаях одинакова, но так как его включение в липосомы составляет 100 %, пик свободного доксорубина на хроматограмме липосомальной формы отсутствует, а весь доксорубин выходит в виде инкапсулированной в липосомы форме.

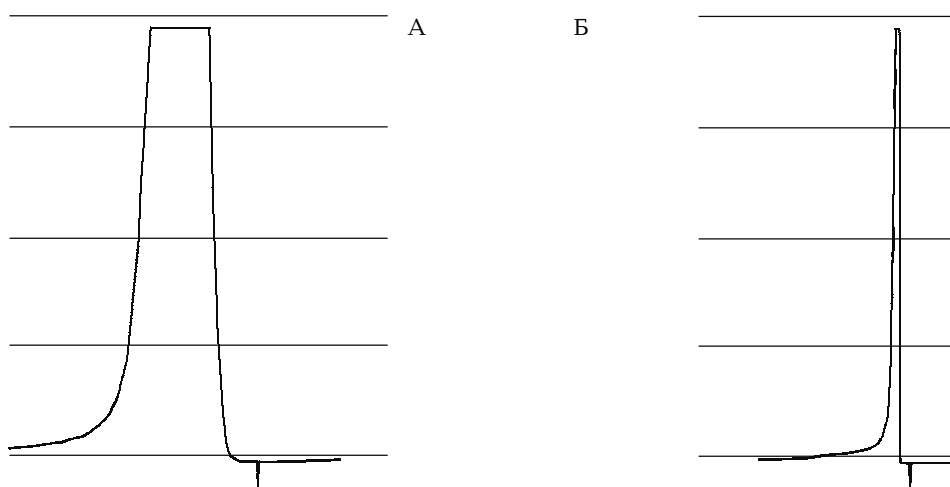
На Рис. 5 представлена хроматограмма липосомальной формы доксорубина с концентрацией свободного доксорубина 0.1 мг/мл.

Для проверки точности методики к раствору липосом (100 % включение) были добавлены различные количества доксорубина. Концентрация свободного доксорубина (введенного), концентрации свободного доксорубина, найденные по калибровочным графикам, а также статистическая обработка ($R = 0.95$, $n = 6$) приведены в Табл. 2.

Выводы

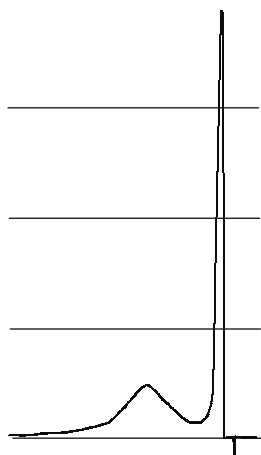
Как видно из Табл. 3, для спектрофотометрического детектора относительная величина систематической ошибки соизмерима со значением относительной неопределённости среднего результата измерений. В то же время для флуориметрического детектора при концентрациях 0.5 мг/мл значение относительной величины систематической ошибки возрастает, что может быть связано с приближением к верхней области линейного диапазона детектирования. Полученные данные являются доказательством точности методики для технологического контроля и контроля качества лекарственных средств. Таким образом, методика применима для определения степени инкапсулирования доксорубина в липосомальной форме препаратов в диапазоне (0.1 – 0.5) мг/мл. Предпочтение можно отдать спектрофотометрическому детектору как

Рисунок 4



Хроматограммы раствора доксорубина (А) и липосомальной формы доксорубина (Б) (флуориметрический детектор)

Рисунок 5



Хроматограмма раствора липосомальной формы доксорубина с добавкой свободного доксорубина (концентрация 0.1 мг/мл) (флуориметрический детектор)

более распространённому и показавшему более низкое значение относительной величины систематической ошибки в середине диапазона

на (не более 3 %), что позволяет статистически достоверно определять степень инкапсулирования при полуширине интервала допуска 10 % [9, 10]). Методику можно использовать при анализе липосомальных форм других водорастворимых препаратов. При этом модификации может подвергнуться состав буферного раствора, тип колонки и способ детектирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Betageri G. V., Jenkins S. A., Parsons D. L. Liposomes drug delivery systems. - Lancaster. - Basel: Technomic, 1993. - 135 p.
2. Torchilin V.P., Weissing V. Liposomes. - Oxford: University press, 2003. - 396 p.
3. Chromatographic approach to liposomes, proteoliposomes and biomembrane vesicles / Lundahl P., Zeng C.M., Hagglund C.L., Gottschalk I., Greijer E. // J. Chromato. B. - 1999. - Vol. 720. - P. 103–120.
4. Microfluidizer processor: Users manual. - Newton, 2002. - 58 p.
5. HPLC methods for simultaneous determination of seven anthracyclines / Badea I., Lazar L., Moja D., Nicolescu D., Tudose A. // J. of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. - 2005. - Vol. 39. - P. 305–309.

Таблица 3

Проверка методики методом «введено-найдено»

Концентрация свободного доксорубина введеного, мг/мл	Флуориметрический детектор				Спектрофотометрический детектор			
	концентрация свободного доксорубина найденного, мг/мл				концентрация свободного доксорубина найденного, мг/мл			
0.1	0.101				0.100			
	0.101				0.099			
	0.101				0.100			
0.1	0.100				0.099			
	0.100				0.099			
	0.099				0.099			
	$X_{cp} \pm \Delta_X$	RSD, %	$\epsilon, \%$	$\delta, \%$	$X_{cp} \pm \Delta_X$	RSD, %	$\epsilon, \%$	$\delta, \%$
	0.1003 ± 0.00067	0.81	0.66	0.30	0.0993 ± 0.00042	0.51	0.42	0.70
0.3	0.294				0.298			
	0.295				0.300			
	0.305				0.294			
	0.303				0.294			
	0.295				0.281			
	0.292				0.280			
	$X_{cp} \pm \Delta_X$	RSD, %	$\epsilon, \%$	$\delta, \%$	$X_{cp} \pm \Delta_X$	RSD, %	$\epsilon, \%$	$\delta, \%$
	0.2973 ± 0.00439	1.78	1.47	0.90	0.2911 ± 0.00709	2.95	2.43	2.96
0.5	0.472				0.481			
	0.496				0.479			
	0.506				0.516			
	0.465				0.537			
	0.452				0.510			
	0.479				0.497			
	$X_{cp} \pm \Delta_X$	RSD, %	$\epsilon, \%$	$\delta, \%$	$X_{cp} \pm \Delta_X$	RSD, %	$\epsilon, \%$	$\delta, \%$
	0.4783 ± 0.01647	4.17	3.44	4.34	0.5033 ± 0.01835	4.41	3.64	0.66

Примечания:

$X_{cp} \pm \Delta_X$ — граничное значение доверительного интервала среднего результата;

RSD — относительное стандартное отклонение, %;

ϵ — относительная неопределённость среднего результата, %;

δ — относительная величина систематической ошибки определения свободного доксорубина, %.

6. Дудниченко А.С., Краснопольский Ю.М., Швец В.И. Липосомальные лекарственные препараты в эксперименте и клинике. — Харьков: Ра-каравелла, 2001. — 144 с.
7. Intravitreal Delivery of oligonucleotides by sterically stabilized liposomes / Bochet A., Fattal E., Boutet V., Deverre D., Jeanny J. C., Chacun H., Couvreur P. // Investigative ophthalmology and visual science. — 2002. — Vol. 43. - P. 253 — 259.
8. Park J. W. Liposome — based drug delivery in breast cancer treatment // Breast cancer research. — 2002. — Vol. 4. - P. 95 — 99.
9. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
10. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: РІРЕГ, 2001. — Доповнення 1. — 2004. - 520 с.

Резюме

Стадніченко А.В., Краснопольський Ю.М.

Розробка методики визначення невключеної речовини в ліпосомальній формі доксорубіцину методом ВЕРХ

Наведено метод визначення водорозчинної невключеної речовини у ліпосомальних формах за допомогою

обладнання для ВЕРХ. Методика апробована на ліпосомальній формі антибіотика доксорубіцину із фіксуванням результатів на двох типах детекторів.

Summary

Stadnichenko A.V., Krasnopol'skiy Yu.M.

Development of the method of untapped substance determination in doxorubicin liposome form by HPLC

The method of water-soluble untapped substance determination in liposome form preparations with the use of HPLC — equipment was given. The method was tested at liposome form of antibiotic doxorubicin with the fixation of results by two types of detectors.

Стадніченко Александр Викторович (р. 1979). Окончил Харьковский национальный университет (2003). Сотрудник ЦЗЛ ЗАО «Биолек». Соискатель при ГП ГНЦЛС.

Краснопольский Юрий Михайлович (р. 1951). Окончил биологический факультет Харьковского университета (1975). Д.фарм.н. (1988). Вице-президент ЗАО «Биолек» по науке и качеству (1998).

Стандартизація лікарських засобів і валідація методик контролю якості

УДК 615.07:54.062:543.422.7

Евтифеева О.А., Георгианц В.А.
Национальный фармацевтический университет

Стандартизованная процедура валидации методик количественного определения экстемпоральных лекарственных средств в условиях аптек и лабораторий по контролю качества

Предложена статистически обоснованная стандартизованная процедура валидации методик количественного определения экстемпоральных лекарственных средств в условиях аптек и лабораторий по контролю качества. В результате анализа полученных критериев приемлемости метрологических характеристик сделан вывод о необходимости пересмотра и расширения допусков содержания отдельных ингредиентов в экстемпоральных лекарственных формах. Предложенная схема проведения валидации апробирована на примере анализа раствора рибофлавина изотонического 0.02 % асептического изготовления. Полученные результаты свидетельствуют, что методика корректна и может быть использована при анализе раствора рибофлавина изотонического 0.02 % в условиях аптек и лабораторий по контролю качества.

Одной из важнейших составляющих решения проблемы сохранения экстемпоральной рецептуры в Украине является современный уровень контроля ее качества. Сегодня, в условиях рыночных отношений и европейской интеграции Украины, национальная система обеспечения качества лекарственных препаратов интенсивно меняется: формируется новое нормативно-правовое поле в области стандартизации и сертификации лекарств.

Государственная Фармакопея Украины (ГФУ) [1, 2] устанавливает государственные требования к качеству лекарств и является основой нормативной базы стандартизации,

на которую опирается аналитическое обеспечение по контролю качества лекарственных средств. Ее требования являются обязательными для всех предприятий и учреждений Украины, независимо от формы собственности, изготавливающих, хранящих, контролирующих и применяющих лекарственные средства.

Введение в Украине качественно новой методологии организации системы контроля качества лекарств требует подтверждения того, что аптеки и лаборатории по контролю качества лекарственных средств могут с достаточной точностью выполнять анализ. То есть, спе-

циалисты практической фармации обязаны проводить анализ и делать выводы о качестве изготовленных в аптеке лекарств только на основании утвержденных, валидированных государственными органами аналитических методик.

Как известно, в случае использования методик, изложенных в монографиях Фармакопей, не требуется оценивать их пригодность, если анализ проводят в строгом соответствии с текстом монографии. В остальных случаях: при изменении в составе лекарственного средства или изменении в самой аналитической методике, требуется оценка ее пригодности. Сегодня в ГФУ введены монографии только на субстанции [1, 2], кроме того, их перечень ограничен. Анализ внутриаптечной рецептуры лекарственных форм осуществляется, как правило, по методикам, разбросанным по многочисленным пособиям, справочникам, методическим рекомендациям, утвержденным еще МЗ СССР, которые устарели и не имеют законодательного характера. Современные же требования во многом принципиально отличаются от метрологических подходов, практиковавшихся в бывшем СССР, а также предполагают проведение эксперимента гораздо в большем объеме. Поэтому актуальным остается вопрос разработки и стандартизации микро- и полумикрометодов анализа экстемпоральных лекарственных препаратов с использованием аналитических методов, которые позволяют осуществить аптечное приборное оснащение.

Надо отметить, что в Европейской Фармакопее, различных руководствах по валидации [3-7] и ГФУ [1, 2] излагаются лишь общие принципы валидации методик различных аналитических методов. Выбор аналитических методик всегда осуществляется в рамках поставленной задачи и, как правило, ограничен рамочными условиями (количество образца, допустимое время анализа, наличие аналитического оборудования, необходимая точность анализа и др.). Критерии приемлемости и процедура проведения валидации разрабатываются для определенных условий, для конкретных методик с учетом их специфики. Поэтому могут быть предложены разные подходы, которые формально не противоречат требованиям ГФУ.

Целью настоящей работы является разработка процедуры валидации методик количественного определения экстемпоральных лекарственных средств в условиях аптек и лабораторий по контролю качества. При разработ-

ке учитывались условия и специфика анализа экстемпоральной рецептуры.

1. Теоретическая часть

Валидация методики анализа — это экспериментально обоснованное доказательство ее пригодности для получения результатов, имеющих достаточную точность. Оценку пригодности аналитической методики проводят с помощью валидационных характеристик. Общая статья ГФУ «Валидация аналитических методик и испытаний» описывает процедуры, применяемые для валидации методик контроля качества лекарственных средств, рассматривает общие валидационные характеристики, необходимые при проведении валидации тех или иных испытаний, требования к ним, порядок их исследования. Корректность получаемых результатов оценивают путем сравнения с критериями незначимости неопределенности результатов анализа. С этой целью в ГФУ введены критерии приемлемости к метрологическим характеристикам современных аналитических методов.

Критерии метрологических характеристик аналитической методики определяются выбранным аналитическим диапазоном, допусками содержания отдельных ингредиентов по аналитической нормативной документации (АНД), а также схемой валидации метода анализа.

1.1. Основные условия проведения процедуры валидации

1.1.1. Требования к аналитическому диапазону методики

Согласно ГФУ, минимальный допустимый диапазон применения аналитической методики количественного определения составляет (80-120) % от номинального содержания. Этот диапазон получен на основании того, что допуски содержания готовых лекарственных средств, как правило, не превышают (90-110) % от номинального. Учитывая тот факт, что АНД [8] на экстемпоральные лекарственные препараты предусматривает максимальные допуски содержания отдельного ингредиента от 80 % до 120% от номинального, минимальный допустимый диапазон применения аналитических методик на экстемпоральные лекарственные формы необходимо расширить до (70-130) %. Это дает возможность анализировать лекарственные препараты, изготовленные в аптеке с содержанием ниже допустимого.

1.1.2. Требования к допускам содержания отдельных ингредиентов в экстемпоральных лекарственных формах

Допуски содержания отдельных ингредиентов в различных лекарственных формах экстемпорального приготовления значительно отличаются от допусков содержания в готовых лекарственных препаратах и регламентируются «Правилами производства (приготовления) лекарственных средств в условиях аптеки» [8] (Табл. 2).

В зависимости от способа приготовления экстемпоральных препаратов, а также от характера лекарственных форм (жидкие, мягкие, твердые) всю экстемпоральную рецептуру классифицирует на пять основных аналитических групп:

- порошки, свечи и пилюли;
- концентраты;
- жидкие лекарственные формы, изготовленные массо-объемным способом;
- жидкие лекарственные формы, изготовленные массовым способом, и мази;
- растворы для инъекций.

1.1.3. Схема проведения валидации аналитической методики

ГФУ к критериям приемлемости методики количественного определения относит взаимосвязанную систему характеристик: линейность, правильность, воспроизводимость на всем диапазоне применения методики, специфичность, а также робастность.

В соответствии с требованиями ГФУ эти валидационные характеристики методик должны определяться с использованием следующих модельных образцов, охватывающих весь диапазон аналитической методики: линейность — не менее 5 концентраций; правильность — не менее 9 определений для трех различных концентраций; сходимость — не ме-

нее 9 определений (три концентрации/три повтора).

1.1.3.1. Неопределенность пробоподготовки

Условия получения модельных растворов в ГФУ не оговариваются: их получают путем разведения одного номинального раствора либо путем взятия отдельных навесок с последующим получением модельных растворов по одинаковой схеме. Чтобы оценить погрешность пробоподготовки модельных растворов для изучения линейности, мы произвели теоретические расчеты неопределенности аналитической операции, используя критерии к предельно допустимым ошибкам при взятии соответствующих аликвот пипетками и навесок [2]. В качестве модельной ситуации использовали лекарственную форму: раствор рибофлавина 0.02 %, то есть «наихудший случай» для анализа (когда погрешности от взвешивания, взятия аликвот максимальны); диапазон применения (70-130) %. Полученные данные представлены в Табл. 1 и свидетельствуют о том, что второй способ пробоподготовки модельных растворов является более корректным.

1.1.3.2. Схема проведения валидации

Учитывая эти требования и полученные данные, мы предлагаем следующий подход при проведении валидации методик количественного определения, предназначенных для экстемпоральных лекарственных средств — «смешанный способ» - часть растворов готовят из отдельных навесок (исходные растворы), а другие — путем разведения исходных растворов.

Берут 5 отдельных навесок и затем готовят из них 5 испытуемых лекарственных форм с различными равноудаленными концентрациями исследуемого ингредиента на всем выбранном диапазоне применения методики со-

Таблица 1
Оценка неопределенности пробоподготовки двух способов получения модельных растворов для изучения линейности

Концентрация раствора, %	Метод 1				Метод 2	
	Аликвота, (V, мл)	Объем пипетки, мл	Неопределенность, мл	Неопределенность, % (для всего объема)	Навеска препарата, г (колба вместимостью 250 мл)	Неопределенность, % (0.0002г/м _n × 100%)
70	3.50	5.0	0.03	0.86	0.035	0.57
85	4.25	5.0	0.03	0.71	0.0425	0.47
100	5.00	5.0	0.03	0.6	0.05	0.40
115	5.75	10.0	0.05	0.87	0.057	0.35
130	6.60	10.0	0.05	0.77	0.065	0.31

Таблица 2

Критические значения систематической погрешности и полной неопределенности методики анализа и параметров линейной зависимости $Y_i = b \times X + a$ для различных испытаний (5 концентраций по три параллельных разведения)

Диапазон применения методики, %	Отклонения, допустимые в массе отдельных ингредиентов в порошках, свечах и пилюлях		Допуски содержания (B), %	Предельная неопределенность $\Delta_{45}, \%$	Предельная систематическая погрешность $\max \delta, \%$	Критическое значение $RSD_0, \%$	Критические значения индекса корреляции R_c	Критическое практически незначимое значение $a, \%$	RSD_{range}
	Прописанная масса, г	Отклонение, %							
70-130	до 0.02	± 20	± 20	6.4000	2.0480	3.6140	0.9864	6.8267	21.95775
	от 0.02 до 0.05	± 15	± 15	4.8000	1.5360	2.7105	0.9924	5.1200	
80-120	от 0.05 до 0.2	± 10	± 10	3.2000	1.0240	1.8070	0.9924	5.1200	14.6385
	от 0.2 до 0.3	± 8	± 8	2.5600	0.8192	1.4456	0.9951	4.0960	
	от 0.3 до 0.5	± 6	± 6	1.9200	0.6144	1.0842	0.9973	3.0720	
	от 0.5 до 1	± 5	± 5	1.6000	0.5120	0.9035	0.9981	2.5600	
	от 1 до 2	± 4	± 4	1.2800	0.4096	0.7228	0.9988	2.0480	
	от 2 до 5	± 3	± 3	0.9600	0.3072	0.5421	0.9993	1.5360	
	от 5 до 10	± 2	± 2	0.6400	0.2048	0.3614	0.9997	1.0240	
свыше 10	± 1	± 1	0.3200	0.1024	0.1807	0.9999	0.5120		
Диапазон применения методики, %	Отклонения, допустимые в массе отдельных ингредиентов в концентратах		Допуски содержания (B), %	Предельная неопределенность $\max \Delta_{45}, \%$	Предельная систематическая погрешность $\max \delta, \%$	Критическое значение $RSD_0, \%$	Критические значения индекса корреляции R_c	Критическое практически незначимое значение $a, \%$	RSD_{range}
	Содержание вещества, г	Отклонение, %							
80-120	до 20 %	± 2	± 2	0.6400	0.2048	0.3614	0.9997	1.0240	14.6385
	свыше 20 %	± 1	± 1	0.3200	0.1024	0.1807	0.9999	0.5120	
Отклонения, допустимые в массе отдельных ингредиентов в растворах для инъекций, - не более $\pm 3\%$ от обозначенного процента, независимо от содержания вещества									
Диапазон применения методики, %	Отклонения, допустимые в массе отдельных ингредиентов в жидких лекарственных формах при изготовлении массовым способом		Допуски содержания (B), %	Предельная неопределенность $\max \Delta_{45}, \%$	Предельная систематическая погрешность $\max \delta, \%$	Критическое значение $RSD_0, \%$	Критические значения индекса корреляции R_c	Критическое практически незначимое значение $a, \%$	RSD_{range}
	Прописанная масса, г	Отклонение, %							
70-130	до 0.02	± 20	± 20	6.4000	2.0480	3.6140	0.9864	6.8267	21.95775
	от 0.02 до 0.1	± 15	± 15	4.8000	1.5360	2.7105	0.9924	5.1200	
80-120	от 0.1 до 0.2	± 10	± 10	3.2000	1.0240	1.8070	0.9924	5.1200	14.6385
	от 0.2 до 0.5	± 8	± 8	2.5600	0.8192	1.4456	0.9951	4.0960	
	от 0.5 до 0.8	± 7	± 7	2.2400	0.7168	1.2649	0.9963	3.5840	
	от 0.8 до 1	± 6	± 6	1.9200	0.6144	1.0842	0.9973	3.0720	
	от 1 до 2	± 5	± 5	1.6000	0.5120	0.9035	0.9981	2.5600	
	от 2 до 5	± 4	± 4	1.2800	0.4096	0.7228	0.9988	2.0480	
свыше 5	± 3	± 3	0.9600	0.3072	0.5421	0.9993	1.5360		
Диапазон применения методики, %	Отклонения, допустимые в массе отдельных ингредиентов в жидких лекарственных формах при изготовлении массовым способом и в мазях		Допуски содержания (B), %	Предельная неопределенность $\max \Delta_{45}, \%$	Предельная систематическая погрешность $\max \delta, \%$	Критическое значение $RSD_0, \%$	Критические значения индекса корреляции R_c	Критическое практически незначимое значение $a, \%$	RSD_{range}
	Прописанная масса, г	Отклонение, %							
70-130	До 0.1	± 20	± 20	6.4000	2.0480	3.6140	0.9864	6.8267	21.95775
	от 0.1 до 0.2	± 15	± 15	4.8000	1.5360	2.7105	0.9924	5.1200	
	от 0.2 до 0.3	± 12	± 12	3.8400	1.2288	2.1684	0.9951	4.0960	
80-120	от 0.3 до 0.5	± 10	± 10	3.2000	1.0240	1.8070	0.9924	5.1200	14.6385
	от 0.5 до 0.8	± 8	± 8	2.5600	0.8192	1.4456	0.9951	4.0960	
	от 0.8 до 1	± 7	± 7	2.2400	0.7168	1.2649	0.9963	3.5840	
	от 1 до 2	± 6	± 6	1.9200	0.6144	1.0842	0.9973	3.0720	
	от 2 до 10	± 5	± 5	1.6000	0.5120	0.9035	0.9981	2.5600	
свыше 10	± 3	± 3	0.9600	0.3072	0.5421	0.9993	1.5360		

гласно регламентируемым АНД допускам содержания, включая крайние. Далее на основе каждой полученной лекарственной формы в соответствии с тестируемой методикой анализа готовят по три параллельных разведения модельных растворов для анализа. Для ингредиентов, допустимые отклонения в массе которых не превышают $\pm 10\%$, рекомендуется диапазон применения от 80 % до 120 % с концентрациями – 80 %, 90 %, 100 %, 110 %, 120 %. Для ингредиентов, допустимые отклонения в массе которых превышают $\pm 10\%$, рекомендуется диапазон применения от 70 % до 130 % с концентрациями 70 %, 85 %, 100 %, 115 %, 130 %. Полученные растворы ($n = 15$) используют для одновременного исследования линейности, точности и правильности. Такая схема проведения анализа дает существенную экономию времени и позволяет сократить объем эксперимента, а также избежать влияния грубых случайных ошибок.

1.2. Расчет критериев для оценки пригодности валидационных характеристик методики

Расчет проводили с учетом предложенной схемы, диапазона применения методики и допусков содержания, которые регламентируются АНД [8]. За основу при проведении исследований взяли стандартизованные процедуры, которые были предложены другими авторами [9-11] для субстанций, и внесли некоторые изменения, учитывая специфику экстемпоральной рецептуры.

1.2.1. Требования к неопределенности аналитической методики

Незначимость полной допустимой неопределенности результатов анализа определяется: объектом анализа (в нашем случае экстемпоральные лекарственные препараты относятся к готовым лекарственным средствам) и допусками содержания для определяемого вещества, которые регламентируются для экстемпоральных лекарственных форм «Правилами производства (приготовления) лекарственных средств в условиях аптеки» [8].

Максимально допустимая полная относительная неопределенность методики анализа лекарственного средства ($\max \Delta_{As}$) связана с симметричными допусками содержания ($\pm B$) анализируемого вещества и согласно [2] для готовых лекарственных средств определяется соотношением: $\Delta_{As}(\%) \leq \max \Delta_{As} = 0.32 \times B$. Величины $\max \Delta_{As}$ для различных экстемпоральных лекарственных форм приведены в Табл. 2.

1.2.2. Требования к систематической погрешности

Из аналитической практики известно, что результаты любых измерений содержат погрешности, которые могут значительно искажать экспериментальные данные. Обычно различают три типа погрешностей: грубые, случайные и систематические. Систематическая погрешность определяет *правильность* методики. Количественно правильность характеризуется как разность среднего полученного результата измерения величины и постулируемого истинного значения. Источники смещения результатов, в принципе, могут быть выявлены и уменьшены. С этой целью при валидировании аналитических методик проводят изучение стабильности анализируемых растворов и элементов робастности различных аналитических методов. Так, например, в случае спектрофотометрических методик рекомендуется изучать влияние небольших колебаний *pH* анализируемых растворов на поглощение оптической плотности. Таким образом, максимально допустимая систематическая погрешность является критерием при оценке полученных результатов правильности, стабильности, робастности.

С позиции формулирования критериев приемлемости различают статистическую и практическую незначимость систематической погрешности. Вопрос взаимосвязи статистической незначимости систематической погрешности с фактической неопределенностью анализа и количеством параллельных измерений подробно освещен в [9, 10] и выражается в нашем случае соотношением:

$$\delta\% = |Z - 100| \leq \Delta_Z = \frac{\Delta_{As}}{\sqrt{n}} = \frac{\Delta_{As}}{\sqrt{15}}$$

При валидации более корректным является использование понятия практической незначимости систематической погрешности, которая связана принципом незначимости с максимально допустимой неопределенностью анализа ($\max \Delta_{As}$) в виде соотношения:

$$\delta\% \leq \max \delta = 0.32 \times \max \Delta_{As} = 0.1 \times B$$

Коэффициент 0.32 характеризует уровень незначимости 95 % — широко принятый в аналитической практике. Величины практической незначимости систематической погрешности методик анализа экстемпоральных лекарственных форм приведены в Табл. 2.

1.2.3. Критерии приемлемости линейной зависимости

Линейность — это способность методики на выбранном аналитическом диапазоне давать результаты измеряемой величины, прямо пропорциональные концентрации анализируемого вещества; она характеризуется графиком линейной зависимости:

$$Y_i = b \times X_i + a$$

где:

Y_i — измеряемая величина;

X_i — концентрация анализируемого вещества;

b — угловой коэффициент линейной зависимости;

a — свободный член линейной зависимости.

Для использования зависимости необходимо найти числовые значения констант b и a , то есть провести градуировку. Наличие линейной зависимости характеризует величина коэффициента корреляции (r). Величина RSD_0 характеризует стандартное отклонение прямой $Y_i = b \times X_i + a$ по отношению к номинальным значениям концентрации и измеряемой величины. Стандартное отклонение RSD_{range} характеризует разброс точек X_i и Y_i от средних величин X_i и Y_i , соответственно, и рассчитывается, согласно [2], по формуле:

$$RSD_{range} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}{n-1}}$$

В случае описываемой процедуры (5 концентраций/по три параллельных разведения) каждая точка концентрации является средним результатом трех разведений. Таким образом, количество точек, влияющих на конечный результат, составляет $n = 15$.

Коэффициенты b , a , r , S_{rest} , S_b , S_a и другие метрологические характеристики рассчитывают с использованием метода наименьших квадратов [2] по экспериментально полученным значениям.

Построение графика линейной зависимости проводили в нормализованных координатах. Этот подход подробно изложен в [9, 10]. Согласно предложенной схеме вводятся нормализованные координаты X_i , Y_i и Z_i и рассчитываются следующим образом:

$$X_i = \frac{C_i}{C_i^{st}} \times 100\%, \quad Y_i = \frac{A_i}{A_i^{st}} \times 100\%, \\ Z_i = \frac{Y_i}{X_i} \times 100\%.$$

Для оценки корректности полученных результатов необходимо сравнить их с критериями приемлемости линейной зависимости, которые были рассчитаны с учетом использования 15 точек и приведены в Табл. 2.

1. Требование к остаточному стандартному отклонению RSD_0 представляет собой доверительный интервал неопределенности методики (Δ_{As}), который для готовых лекарственных средств должен удовлетворять соотношению:

$$\Delta_{As} = t(95, n-2) \times RSD_0 \leq \max \Delta_{As} = 0.32 \times B.$$

Отсюда, требования к величине RSD_0 рассчитываем из соотношения:

$$RSD_0 \leq \frac{0.32 \times B}{t(95\%, n-2)} = 0.18 \times B$$

2. Линейный коэффициент корреляции r является частным случаем общего индекса корреляции R_c , который для предложенной схемы валидации рассчитывали из соотношения [2]:

$$R_c = \sqrt{1 - \frac{RSD_0^2}{RSD_{range}^2}}$$

Полученные величины приведены в Табл. 2, и представляют собой критические (минимальные) значения коэффициента (индекса) корреляции R_c для испытания 15 точек с учетом различных допусков содержания для экстенпоральных лекарственных форм.

3. Критическое значение свободного члена линейной зависимости a характеризуется практической незначимостью величины a для решения поставленной задачи. Критерий практической незначимости величины a , с учетом использования нормализованных координат, рассчитывали по соотношению [10]:

$$a \leq \left| \frac{\max \delta}{1 - (X_{min}/100)} \right| = \left| \frac{0.32 \times \Delta_{As,r}}{1 - (X_{min}/100)} \right|,$$

где:

X_{min} — минимальная граница диапазона применения методики (в нашем случае 70 %, 80 %).

Полученные данные приведены в Табл. 2.

1.2.4. Внутривлабораторная точность

Определение проводят по схеме: n модельных растворов (в нашем случае $n = 15$) одной и той же серии в m дней ($m = 3$) исследовали в разных лабораториях, на разном оборудовании, разные аналитики. Для всех экспериментально полученных результатов рассчитывают объединенное среднее значение (Z_{intra}), стан-

дартное отклонение (SD_{intra}) и относительный доверительный интервал (Δ_{intra}). Доверительный интервал статистически обработанных результатов не должен превышать максимально допустимой неопределенности методики анализа $\max \Delta_{As}$ и рассчитывается по соотношению:

$$\Delta_{intra} = t(95\%, m \times (n - 1)) \times SD_{Z-intra} = 1.68 \times SD_{Z-intra} \leq \max \Delta_{As}$$

1.2.5. Прогноз полной неопределенности методики количественного определения

Прогнозируемая полная неопределенность результатов анализа не должна превышать максимально допустимую неопределенность результатов анализа $\max \Delta_{As}$. Прогноз полной неопределенности методики рассчитывают по формуле [2]:

$$\Delta_{As} = \sqrt{(\Delta_{SP}^2 + \Delta_{FAO}^2)}$$

где:

- Δ_{sp} — неопределенность пробоподготовки (взятие навесок, аликвот и др.), которая легко теоретически прогнозируется с использованием предельной неопределенности взвешивания и мерной посуды, рекомендованной [2];
- Δ_{FAO} — прогнозируемая неопределенность конечной аналитической операции, которая зависит от точности аналитического метода.

2. Обсуждение полученных результатов

Как видно из полученных результатов, наблюдается зависимость: с увеличением прописанной массы вещества уменьшаются допустимые отклонения, ужесточаются требования к метрологическим характеристикам.

При проведении расчетов критериев метрологических характеристик аналитических методик в качестве допусков содержания анализируемых веществ мы использовали отклонения, допустимые в массе отдельных ингредиентов в экстемпоральных лекарственных формах (приказ МЗ Украины № 626), которые впервые были введены приказом МЗ СССР № 382 от 02.09.1961 г. «Об усилении контроля качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках», и учитывают лишь допустимое варьирование при приготовлении лекарственных форм.

Сегодня приведенные в АНД допуски содержания для субстанций и готовых лекарственных средств включают:

— допустимое варьирование при производ-

стве или приготовлении (технология и ее возможности);

- обычные погрешности при проведении анализа;
- ухудшение качества в процессе хранения в приемлемых пределах (стабильность лекарственной формы).

Согласно фармакопейной практике [1, 2], допуски содержания отдельных ингредиентов в готовых лекарственных формах, изготовленных на промышленных фармацевтических предприятиях, как правило, регламентируются от $\pm 5\%$ до $\pm 10\%$ и выше.

Основная нормативная база контроля качества лекарственных средств в Украине не выделяет экстемпоральные лекарственные средства в отдельную группу, что обобщает требования к производству и контролю качества препаратов промышленного и аптечного производства. В то же время нельзя говорить об идентичности условий изготовления лекарственных препаратов в аптеках требованиям, предъявляемым к промышленному производству. Разрыв приборного и аппаратного обеспечения в производственных отделах аптек и на фармацевтических предприятиях на сегодняшний день велик, приобретение и содержание аптеками современного аналитического оборудования, в силу экономических причин, невозможно, не говоря о возросших требованиях к реактивам и обработке результатов химических испытаний. Чем объяснить более жесткие требования к допускам содержания отдельных ингредиентов, предъявляемые для экстемпоральных лекарственных форм?

Регламентируемые допуски содержания отдельных ингредиентов в лекарственных формах прописаны как для однокомпонентных, так и для многокомпонентных лекарственных форм. Практика же показывает, что при анализе многокомпонентных лекарственных смесей относительная погрешность определений аналитическими методами возрастает примерно в два раза.

Необходимо учесть и тот факт, что для приготовления экстемпоральных лекарственных средств используются субстанции и вспомогательные вещества, соответствующие либо монографии ГФУ, либо АНД производителя, которые также предполагают свои допуски содержания (не выше $\pm 3\%$). При проведении анализа экстемпоральной лекарственной формы прописанные в рецептуре концентрации при расчетах условно принимаются за номинальные (100%), при этом их истинным зна-

чением пренебрегают. Это обстоятельство также вносит свой вклад в полученные результаты химического анализа.

Например, в процессе анализа приготовленной лекарственной формы раствор амидопирин 5 %, необходимо доказать, что условные концентрации находятся в регламентируемых пределах - ± 4 %. Для этого следует использовать методику анализа, погрешность которой существенно меньше регламентируемых допусков максимально допустимой неопределенности результатов, в нашем случае $\max \Delta_{As} = 0.32 \times B = 0.32 \times 4 = 1.28$, то есть $\Delta_{As}(\%) \leq \max \Delta_{As} = 1.28$, при допусках ± 3 % - $\Delta_{As}(\%) \leq \max \Delta_{As} = 0.96$, ± 2 % - $\Delta_{As}(\%) \leq \max \Delta_{As} = 0.64$, ± 1 % - $\Delta_{As}(\%) \leq \max \Delta_{As} = 0.32$, соответственно.

Перечень аналитических методов, доступных для проведения анализа в условиях аптеки, существенно ограничен. К этим методам относят спектрофотометрический, фотоколориметрический, потенциометрический, рефрактометрический, поляриметрический и титриметрические методики. Точность анализа для каждого метода различна и зависит от многих факторов: калибровки измерительных приборов, точности взвешивания или взятия аликвот, опытности аналитика и др. Точность результата анализа не может быть выше, чем точность наименее точного измерения аналитического метода. Наиболее точными в химическом анализе считаются расчетные (абсолютные) методы, в которых конечный результат находят из результатов физических измерений — таких величин как масса образца, объем раствора титранта, масса осадка. Примером расчетных методов является титриметрический метод.

При вычислении результатов титриметрических определений наименее точная цифра — количество миллилитров титранта, израсходованного на титрование. В современных бюретках максимальная ошибка отмеривания составляет около ± 0.02 мл. Ошибка от натекания также равна ± 0.02 мл. Если при указанной общей ошибке отмеривания и натекания ± 0.04 мл на титрование расходуется 20 мл титранта (макрометоды), то относительная ошибка составит 0.2 %. В аптечном анализе используют полумикрометоды - расход титранта составляет не менее 0.5 мл и не более 2 мл. Точность результата анализа составит от 8 % до 2 %.

Точность титриметрических определений можно повысить, если пользоваться микробюретками (± 0.01 %, соответственно от 4 % до

1 %) или «весовыми» бюретками, применение которых значительно уменьшает ошибку неточного отмеривания, натекания и влияния температуры. В этом случае наименее точной операцией становится взятие навески.

Относительные методы — это методы, основанные на сравнении результатов измерений для анализируемого образца и серии образцов сравнения известного состава при использовании системы определения, для которой зависимость сигнала от содержания вещества определяется экспериментально и не рассчитывается теоретически. Примером этих методов являются спектрофотометрический, потенциометрический, рефрактометрический и др. Физико-химические методы анализа отличаются высокой чувствительностью. Так, например, чувствительность флуориметрического метода составляет (10^{-6} - 10^{-9}) %, спектрофотометрического — (10^{-3} - 10^{-6}) %, потенциометрического — 10^{-2} %. Определение ингредиентов, которые входят в экстенпоруальные лекарственные формы в концентрациях выше 2 % спектрофотометрическим методом нецелесообразно, так как уже двойное разведение вносит существенный вклад в погрешность пробоподготовки метода [12].

В аптечной аналитической практике для анализа концентрированных растворов широко применяется рефрактометрический метод количественного определения, который отличается быстротой и простотой выполнения, доступностью оборудования. В рамках Программы профессионального тестирования лабораторий «Фарма-Тест» в системе Государственной инспекции по контролю качества лекарственных средств МЗ Украины проводились исследования метрологических характеристик рефрактометрического метода количественного определения на примере раствора глюкозы 5 % на имеющихся в большинстве лабораторий и аптек Украины приборах ИРФ-22. Результаты исследования [13] показали, что рефрактометрический метод обладает значительной неопределенностью (около 4 %) и является корректным для раствора глюкозы 5 % только при допусках содержания ± 15 % от номинального значения, для раствора глюкозы 10 % $B = 7.5$ %, для раствора глюкозы 20 % $B = 5$ %, для раствора глюкозы 40 % $B = 3$ %.

Что же касается требований, предъявляемых к инъекционным растворам, то они, по сути, отражают обратную зависимость допусков содержания от номинального содержания: чем меньше вводимое содержание вещества, тем жестче требования, и наоборот, чем

выше концентрация инъекционного раствора, тем лояльнее требования к допускам. Например, симметричные допуски $\pm 3\%$ от обозначенного процента инъекционного раствора, независимо от содержания вещества составляют: для 1 % раствора $V = \pm 0.03\%$, для 5 % раствора $V = \pm 0.015\%$, для 10 % раствора $V = \pm 0.3\%$, для 50 % раствора $V = \pm 1.5\%$.

Таким образом, полученные результаты критических значений метрологических характеристик аналитических методик, основанные на регламентируемых допусках содержания отдельных ингредиентов в экстемпоральных лекарственных формах, дают основание для адекватного расширения допусков содержания отдельных ингредиентов в экстемпоральных лекарственных формах. На наш взгляд, более корректными являются допуски содержания отдельных ингредиентов в лекарственных формах для концентраций до 5 % и 5 % $V = \pm 15\%$, для более высоких концентраций - не ниже $\pm 10\%$.

3. Экспериментальная часть

Предложенная стандартизованная процедура была апробирована при проведении валидации количественного определения спектрофотометрической методики методом стандарта при длине волны 373 нм раствора рибофлавина изотонического 0.02 %, изготовленного в условиях аптеки. Симметричные допуски содержания составляют $\pm 15\%$ (В). Диапазон применения аналитической методики - $\pm 30\%$.

Для работы использовалось аналитическое оборудование: спектрофотометр 46 «Ломо»; весы АВ 204 S/A METTLER TOLEDO; мерная посуда класса А, отвечающая требованиям [1, 2].

Количественное определение раствора рибофлавина 0.02 % спектрофотометрическим методом стандарта проводили путем измерения оптической плотности A_i исследуемого раствора и раствора сравнения A_{st} с концентрацией C_{st} . Расчет содержания C_i рибофлавина проводили по формуле:

$$X = \frac{C_i}{C_{st}} = \frac{A_i}{A_{st}} \quad [1]$$

Измерение проводили с использованием кюветы длиной 1 см в одних и тех же условиях с минимальным интервалом во времени.

Методика количественного определения

Раствор сравнения. 0.02 г (точная навеска) рибофлавина помещали в мерную колбу вме-

стимостью 100 мл, прибавляли 70 мл раствора натрия хлорида 0.9 %, перемешивали до полного растворения при нагревании до кипения. После охлаждения до $20\text{ }^\circ\text{C} \pm 2\text{ }^\circ\text{C}$ доводили объем раствора раствором натрия хлорида 0.9 % до 100 мл. 5.0 мл полученного раствора помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводили объем раствора водой P до метки (готовили три параллельных разведения).

Модельные растворы готовили в тех же условиях по той же схеме, используя мерную колбу вместимостью 250 мл (готовили три параллельных разведения).

Сразу после приготовления измеряли оптическую плотность полученных растворов при длине волны 373 нм относительно растворителя — воды P . Измерение оптической плотности проводили с выниманием кюветы.

Оценку влияния плацебо проводили, измеряя оптическую плотность (A_{blank}) раствора натрия хлорида 0.9 % три раза с выниманием кюветы. Параллельно измеряли оптическую плотность (A_{st}) раствора сравнения. Было найдено среднее значение оптической плотности раствора плацебо $A_{st} = 0.0013$; $A_{st} = 0.4896$. Критерием незначимости влияния плацебо является выполнение неравенства:

$$\delta_{exc} \leq 0.32 \times \max \delta = 0.32 \times 0.32 \times \max \Delta_{As} = 0.033 \times B \rightarrow \delta_{exc} \leq 0.033 \times 15 = 0.5\%$$

В нашем случае вклад плацебо в суммарное поглощение препарата составляет:

$$\delta_{exc} = \frac{100 \times 0.013}{0.4896} = 0.26\%,$$

то есть неравенство справедливо.

Полученные график и метрологические характеристики линейной зависимости приведены на Рисунке. Как видим, требования выполняются.

Правильность и сходимость оценивали по результатам анализа 15 модельных растворов. Критерии приемлемости и полученные результаты приведены в Табл. 3.

Внутрилабораторная точность оценивалась по результатам анализа тех же 15 модельных растворов, проведенного в условиях других лабораторий на другом оборудовании (Табл. 4). Как видим, требования выполняются.

Проверку стабильности растворов проводили в течение 1 ч (через каждые 15 мин), анализируя растворы сравнения и модельный раствор. Результаты исследования приведены в Табл. 5.

Изучение влияния незначительных колебаний pH на оптическую плотность исследуемых растворов проводили по схеме: к модельным растворам (85 %, 100 %, 115 %) прибавляли по 1 капле 0.01 М раствора кислоты хлористоводородной или 0.01 М раствора натрия гидроксида (для воспроизведения колебаний pH $\pm 10\%$ (от 4.97 до 6.07)). Для полученных модельных растворов измеряли оптическую плотность при длине волны 373 нм. Статистические результаты влияния колебаний значения pH на результат анализа приведены в Табл. 6.

Прогноз полной неопределенности методики рассчитывали по формуле:

$$\Delta_{As} = \sqrt{(\Delta_{SP}^2 + \Delta_{FAO}^2)}$$

Неопределенность конечной аналитической операции в нашем случае (спектрофотометрия) составляет: $\Delta_{FAO} = 0.70\%$ [12]. Неопределенность пробоподготовки рассчитывали, исходя из данных: навеска стандарта 0.02 г, навеска действующего вещества в модельном растворе 0.05 г, колбы вместимостью 100 мл и 250 мл, для получения аналитических растворов — пипетка 5 мл и мерная колба 50 мл. Ис-

пользуя фармакопейные значения неопределенностей по [2], получим $\Delta_{SP} = 1.39\%$. Прогнозируемая неопределенность методики анализа составляет $\Delta_{As} = 1.56\%$ и удовлетворяет требованиям $\Delta_{As} = 1.56\% \leq \max \Delta_{As} = 4.8\%$.

Выводы

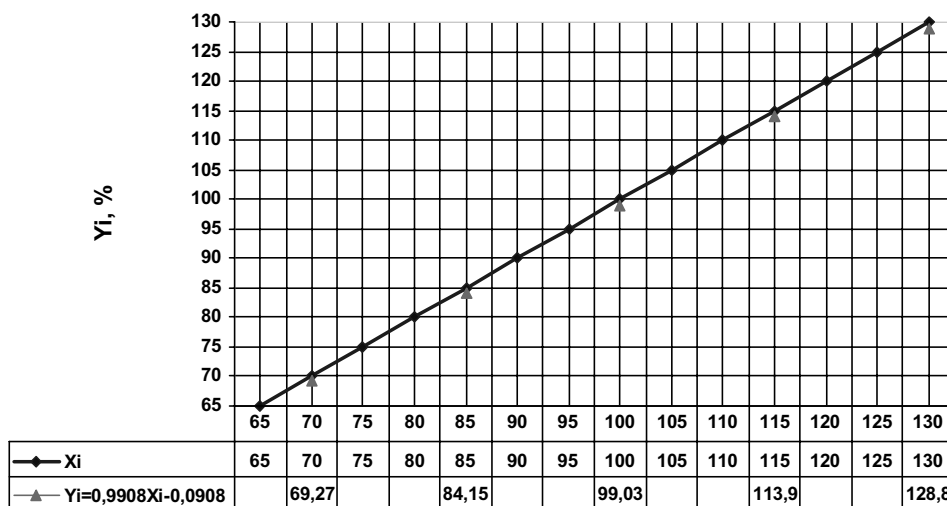
1. Предложена стандартизованная процедура валидации методик количественного определения экстемпоральных лекарственных средств в условиях аптек и лабораторий по контролю качества.

2. Рассчитаны критерии приемлемости метрологических характеристик для методик количественного определения экстемпоральных лекарственных средств.

3. Проведен анализ полученных метрологических характеристик, на основе которого сделан вывод о необходимости пересмотра и расширения допусков содержания отдельных ингредиентов в экстемпоральных лекарственных формах.

4. Предложенная схема проведения валидации апробирована на примере раствора рибофлавина изотонического 0.02 %, изготовленного в условиях аптеки, симметричные допус-

Рисунок



введено в % к конц. раствора сравнения Xi

угловой коэффициент линейной зависимости

$$b = 0.9922$$

свободный член линейной зависимости

$$S_b = 0.0120$$

критическое значение для свободного члена линейной зависимости

$$a = -0.1861$$

остаточное стандартное отклонение

$$5.12$$

критерий остаточного стандартного отклонения

$$S_a = 1.2264$$

коэффициент корреляции методики

$$RSD_o = 0.4735$$

критерий линейного коэффициента корреляции

$$RSD_o = 1.2649$$

$$r = 0.9998$$

$$R_o = 0.9924$$

Линейная зависимость оптической плотности от концентрации рибофлавина в нормализованных координатах

Таблица 3

Результаты анализа модельных растворов и их статистическая обработка

№ модельного раствора	Навеска рибофлавина, мг ($m_{st}=0.2500$)	Введено в % к концентрации раствора сравнения ($X_{i\text{факт}}\%$)	Оптическая плотность A_i ($A_{st}=0.4896$)	Найдено в % к концентрации раствора сравнения ($Y_i\%$)	Найдено в % к введенному $Z_i=100(Y_i/X_i)$
1	0.0350	70.00	0.341	69.65	99.50
2		70.00	0.340	69.44	99.21
3		70.00	0.340	69.44	99.21
4	0.0425	85.00	0.409	83.54	98.28
5		85.00	0.410	83.74	98.52
6		85.00	0.409	83.54	98.28
7	0.0500	100.00	0.486	99.26	99.26
8		100.00	0.489	99.88	99.88
9		100.00	0.488	99.67	99.67
10	0.0575	115.00	0.556	113.56	98.75
11		115.00	0.556	113.56	98.75
12		115.00	0.554	113.15	98.39
13	0.0650	130.00	0.632	129.08	99.30
14		130.00	0.630	128.68	98.98
15		130.00	0.633	129.29	99.45
среднее $Z\% =$					99.03
относительное стандартное отклонение, $S_z\% =$					0.51
относительный доверительный интервал $\Delta_{As}\% =$					0.90
критическое значение для сходимости результатов $\Delta_{As}\% =$					4.80
систематическая погрешность $\delta =$					-0.97
критерий неопределенности систематической погрешности:					
1) практическая неопределенность =					0.40
2) если не выполняется 1), то статистическая неопределенность $\delta \leq$					1.54
общий вывод о приемлемости методики корректна					

Таблица 4

Результаты изучения межлабораторной точности

Воспроизводимость методики в разных лабораториях			
№ раствора	Величины Z_i		
1	99.50	100.51	100.51
2	99.21	100.21	100.21
3	99.21	100.51	100.51
4	98.28	100.17	100.17
5	98.52	100.17	100.17
6	98.28	100.42	100.42
7	99.26	99.94	99.94
8	99.88	99.73	99.73
9	99.67	99.94	99.94
10	98.75	100.13	100.13
11	98.75	100.50	100.50
12	98.39	100.31	100.31
13	99.30	100.44	100.44
14	98.98	100.60	100.60
15	99.45	100.28	100.28
среднее	99.03	100.26	100.26
объединенное среднее $Z_{\text{intra}}\% =$	99.92		
$S_{\text{intra}}\% =$	1.06	0.74	0.43
объединенное относительное стандартное отклонение $SD_{\text{intra}}\% =$	0.79		
межлабораторная систематическая погрешность $\delta =$	0.08		
$\Delta_{\text{intra}}\% =$	± 0.30		

Таблиця 5

Результаты исследования стабильности

Раствор	Время t_c , мин.					среднее	RSD _c , %	Δ_c , %	max δ , %
	0	15	30	45	60				
модельный	0.4903	0.4896	0.4916	0.4900	0.4883	0.4902	0.2505	0.5339	1.54
сравнения	0.4770	0.4763	0.4756	0.4763	0.4760	0.4762	0.1077	0.2296	

Таблиця 6

Результаты изучения влияния pH на оптическую плотность растворов

Модельный раствор	Оптическая плотность* A_i			среднее	Sr _{pH}	RSD _{pH} , %	Δ_{pH} , %	max δ , %
	опыт 1: + 1 кап. 0.01 М HCl	опыт 2: без изменения	опыт 3: + 1 кап. 0.01 М NaOH					
1	0.4080	0.4097	0.4087	0.4088	0.0008	0.0839	0.24	1.54
2	0.4870	0.4883	0.4887	0.4880	0.0009	0.0882	0.26	
3	0.5563	0.5547	0.5557	0.5556	0.0008	0.0839	0.24	

Примечание.

* приведенные значения оптической плотности являются средними 3 измерений.

ки содержания которого составляют $\pm 15\%$ (В). Количественное определение проводили спектрофотометрическим методом (метод стандарта) при длине волны 373 нм.

5. Апробированная методика соответствует требованиям ГФУ и может быть использована при анализе раствора рибофлавина изотонического 0.02 % в условиях аптек и лабораторий по контролю качества.

ЛИТЕРАТУРА

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: РІПЕГ, 2001. – 556 с.
2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – Доповнення 1. – Харків: РІПЕГ. – 2004. – 520 с.
3. European Pharmacopoeia. – 5th ed. – Electronic version. – 2779 p.
4. Guidance for industry: Manufacturing and Controls Documentation. Draft guidance. - U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research, 2000.
5. Леонтьев Д.А. К вопросу о валидации аналитических методик // Фармаком. – 1999. - № 6. - С. 56-58.
6. Technical Guide for the Elaboration of Monographs. - 3rd ed. // Pharmeuropa. - 1999. – December.
7. British Pharmacopoeia. – Vol. II. – London: HMSO, 2001.
8. Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптеки: Наказ МОЗ України від 15.12.2004 р. № 626 // Провизор. – 2005. - № 2. – С. 4-10.
9. Стандартизована процедура валидации методик количественного анализа лекарственных средств методом стандарта / Гризодуб А.И., Леонтьев Д.А., Денисенко Н.В., Поддужников Ю.В. // Фармаком. – 2004. - № 3. – С. 3–17.
10. Гризодуб А.И. Стандартные процедуры валидации методик контроля качества лекарственных средств // Фармаком. – 2006. - № 1/2. – С. 35-44.
11. Гризодуб А.И. Валидация спектрофотометрических методик количественного анализа лекарственных средств в соответствии с требованиями ГФУ // Фармаком. – 2002. - № 3. – С. 42-50.

12. Воспроизводимость фармакопейных спектрофотометрических методик количественного определения лекарственных средств в разных лабораториях / Гризодуб А.И., Зволинская Н.Н., Архипова Н.Н., Леонтьев Д.А., Денисенко Н.В., Доценко Т.Н. // Фармаком. – 2004. - № 2. – С. 20-34.

13. Аттестация тестовых образцов раствора глюкозы 5 % для инфузий для количественного определения глюкозы методом рефрактометрии / Гризодуб А.И., Леонтьев Д.А., Архипова Н.Н., Зволинская Н.Н., Овчинникова Т.И., Денисенко Н.В. // Фармаком. – 2005. - № 1. – С. 28-38.

Резюме

Євтіфєєва О.А., Георгіянц В.А.

Стандартизована процедура валидації методик кількісного визначення екстемпоральних лікарських засобів в умовах аптек та лабораторій із контролю якості

Запропоновано статистично обґрунтовану стандартизовану процедуру валидації методик кількісного визначення екстемпоральних лікарських засобів в умовах аптек та лабораторій із контролю якості. За результатами аналізу отриманих критеріїв прийнятності метрологічних характеристик зроблено висновок про необхідність перегляду та розширення допусків вмісту окремих інгредієнтів в екстемпоральних лікарських формах. Запропонована схема проведення валидації апробована на прикладі розчину рибофлавіну ізотонічного 0.02 % аптечного виготовлення. Одержані результати свідчать, що методика коректна та може бути використана при аналізі розчину рибофлавіну ізотонічного 0.02 % в умовах аптек та лабораторій із контролю якості.

Summary

Evtifeyeva O.A., Georgiyants V.A.

Standardized validation procedure of methods of extemporaneous preparations quantitative determination in conditions of pharmacies and quality control laboratories

It was suggested statistically grounded standardized method of the validation of methods of extemporaneous preparations quantitative determination in conditions of pharmacies and quality control laboratories. At the result of the analysis of received criteria of the acceptability of metrological performance the conclusion about the necessity of

revision and the expansion of limits of individual components content in extemporaneous preparations was made. Proposed plan of the validation by the example of the analysis of riboflavin 0.2 % isotonic solution was approved. Received results showed that the method was correct and could be used at the analysis of riboflavin 0.2 % isotonic solution in conditions of pharmacies and quality control laboratories.

Евтифеева Ольга Анатольевна. К.фарм.н. (1999). Доцент кафедри качества, стандартизации

и сертификации лекарств Национального фармацевтического университета (2005).

Георгиянц Виктория Акоповна. Проректор по научно-педагогической работе НФаУ (2005). Д.фарм.н. (2005). Профессор. Зав. кафедрой качества, стандартизации и сертификации лекарств (2004).

Технологія лікарських засобів

УДК 615.454.2:582.682].07

Замараєва О.Є., Козлова Н.Г., Довга І.М., Романова Я.Ю.
Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів»

Стандартизація технології виготовлення супозиторіїв ректальних з екстрактом чистотілу густим

Показано доцільність створення вітчизняних готових лікарських засобів на основі чистотілу великого. Досліджено вплив температури та механічної дії на реологічні властивості супозиторної маси на основі нової стандартизованої субстанції - гідрофільного екстракту чистотілу густого. Визначено критичні параметри виготовлення та дозування супозиторної маси, що використані при розробці промислової технології супозиторіїв ректальних з екстрактом чистотілу густим.

В останні роки увагу дослідників усе частіше привертає чистотіл великий (ЧВ) — рослина, достатньо відома ще зі стародавніх часів. Широкий спектр біологічно активних речовин чистотілу (26 алкалоїдів, ферменти (протеаза, пероксидаза, ліпаза), флавоноїди, вітаміни А і С, органічні кислоти (хелідонова, оксихелідонінова), жирні масла, залізо, фосфор, сірка, калій, кальцій, магній, кремній, натрій тощо) зумовлює його використання у гомеопатичній, народній і науковій медицині в якості жовчогінного, спазмолітичного, протизапального, протипухлинного, протитуберкульозного, бактерицидного, фунгіцидного, безпечного, ранозагоюючого, імуномодулюючого засобу [1-5].

У країнах Західної Європи застосовують численні моно- і комбіновані готові лікарські засоби (ГЛЗ) на основі ЧВ у формі драже, таблеток, гранул, настоек, крапель, рідких і сухих екстрактів, мікстур, ін'єкцій [1, 2, 4].

Незважаючи на значну практичну цінність ЧВ і достатню вітчизняну сировинну базу цієї рослини, в Україні ГЛЗ на основі ЧВ не виробляються [6]. В Україні на основі чистотілу виготовляють лише гомеопатичні засоби - материчну настойку, розведення, комбіновані препарати у вигляді гранул і крупки та траву чистотілу [3, 4]. Серед імпортованих ліків на основі чистотілу слід відмітити напівсинтетичні засо-

би (тіофосфорні похідні алкалоїдів ЧВ) - розчин для ін'єкцій «Україн» і концентрат «Україн» (Австрія) і комбіновані гомеопатичні препарати у вигляді гранул, крапель, таблеток (Франція, Росія) [6, 7].

Зазначене обумовлює актуальність створення вітчизняних препаратів на основі чистотілу різної спрямованості дії.

Основний фактор, що обмежував використання чистотілу у ГЛЗ, - відсутність стабільної стандартизованої сировини [8]. Декілька років тому в Україні методом вакуумно-конденсаційного зневоднювання із трави чистотілу одержано гідрофільний густий екстракт [9-12]. Із метою стандартизації екстракту чистотілу густого (ЕЧГ) проведені дослідження з вивчення його якісного та кількісного складу, запропоновано показники контролю якості, що включені до аналітичної нормативної документації [9-11].

За результатами доклінічних досліджень встановлені виражені протизапальні, репаративні, антиоксидантні, антиалергічні, імуномодулюючі властивості нової лікарської субстанції та визначена її доза в супозиторіях ректальних, яка складає 100 мг/суп., що еквівалентно 0.75 мг суми алкалоїдів, у перерахунок на хелідонін [9, 12].

На основі проведеного комплексу науково-дослідних робіт із вибору складу супозиторіїв

ректальних з екстрактом чистотілу густим 0.1 г запропонована композиція допоміжних речовин, яка надає препарату необхідні терапевтичні, фізико-хімічні, фармако-технологічні властивості, мікробіологічну чистоту, стабільність при зберіганні [11, 12]. Експериментально обґрунтована доцільність введення екстракту чистотілу густого до супозиторної основи у вигляді водного розчину натрію альгінату. У досліджах *in vitro* встановлено, що оптимальним носієм екстракту чистотілу густого є гідрофільна основа (2.5 % ПЕО 400 і 97.5 % ПЕО 1500), яка забезпечує спочатку повільне, а потім поступове і найбільш повне вивільнення алкалоїдів, що відповідає терапевтичному призначенню розроблюваного препарату [11, 13, 14].

Супозиторії належать до складних структурованих систем, які при визначених температурах характеризуються специфічними структурно-механічними властивостями (структурною в'язкістю, типом течії, тиксотропією, межею плинності). При технологічній переробці (плавлення, перемішування, гомогенізація, дозування, охолодження) під одночасним впливом механічної, теплової та інших дій такі системи зазнають декілька видів деструкції, що може призвести до зміни їх початкових реологічних параметрів [15-19].

Метою даною роботи є визначення та стандартизація оптимальних технологічних параметрів виготовлення та дозування супозиторної маси з екстрактом чистотілу густим на основі досліджень її реологічних властивостей.

Об'єкти та методи дослідження

Об'єктом дослідження були супозиторні маси та супозиторії з екстрактом чистотілу густим 0.1 г.

Реологічні дослідження супозиторної маси з екстрактом чистотілу густим проводили на ротаційному віскозиметрі «Реотест-2» із коаксіальними циліндрами (Німеччина) за методикою [20]. Вимірювання реологічних параметрів супозиторної маси проводили у діапазоні градієнтів швидкості зсуву від 0.3 c^{-1} до 145.8 c^{-1} в інтервалі температур (41-46) °С, за яким вона знаходиться в рідкому стані. Термостатування здійснювали за допомогою термостату U10 із точністю $\pm 0.1 \text{ }^\circ\text{C}$. За даними вимірювання будували реограми залежності структурної в'язкості (η) від температури при різних градієнтах швидкості зсуву та залежності напруження зсуву (τ_r) від градієнта швидкості зсуву (D_r) при різних температурах.

Визначення кількісного вмісту суми алкалоїдів, у перерахунку на хелідонін, у супози-

торіях проводили методом екстракційної спектрофотометрії за довжини хвилі 570 нм.

Розпадання супозиторіїв визначали на приладі для визначення розпадання ректальних і вагінальних супозиторіїв за методикою [20].

Стійкість супозиторіїв до руйнування визначали на приладі типу SBT фірми «Erweka» (Німеччина) за методикою [21].

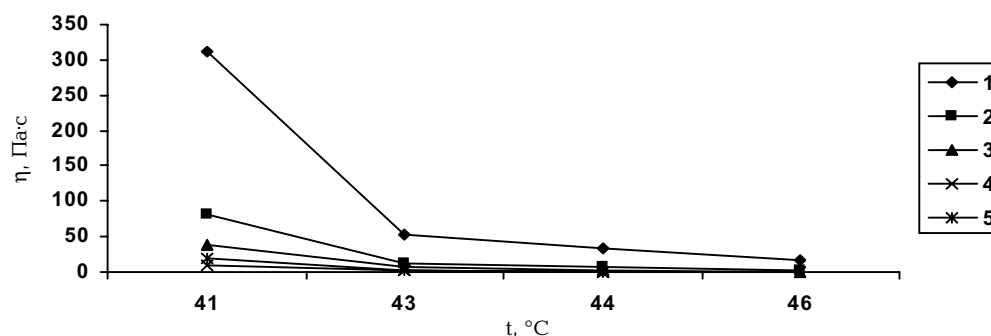
Результати досліджень та їх обговорення

Процеси виготовлення і дозування супозиторної маси мають забезпечувати однорідність вмісту лікарської речовини у супозиторній основі та, відповідно, у супозиторіях зі збереженням при цьому комплексу реопараметрів, властивих супозиторним лікарським формам. Для визначення і стандартизації параметрів технологічних процесів вивчали вплив температури та механічної дії на структурно-механічні властивості супозиторної маси з екстрактом чистотілу густим (структурну в'язкість, тиксотропію, тип течії). Результати досліджень приведено на Рис. 1, 2, 3.

Порівняння значень структурної в'язкості супозиторної маси з екстрактом чистотілу густим при різних значеннях градієнта швидкості зсуву показало (Рис. 1), що в межах температури (41-43) °С при невисоких значеннях швидкості зсуву 0.3 c^{-1} , 3.0 c^{-1} , 9.0 c^{-1} цей реопараметр має тенденцію до різкого падіння - зменшується від 310.5 Па·с до 52.0 Па·с; від 71.9 Па·с до 11.6 Па·с; від 38.3 Па·с до 7.0 Па·с, відповідно (у 6-7 разів). При високих значеннях швидкості зсуву (27.0 c^{-1} і 81.0 c^{-1}) структурна в'язкість зменшується значно менше: від 14.9 Па·с до 4.3 Па·с; від 5.7 Па·с до 2.7 Па·с (у 1.5-2 рази). Характер зазначеної залежності в інтервалі температур (43-44) °С аналогічний наведеному вище, але менш виражений. Подальше підвищення температури до 46 °С при всіх значеннях градієнта швидкості зсуву не значно впливає на структурну в'язкість супозиторної маси, тобто поступово втрачається її залежність від температури.

За даними вимірювання були побудовані реограми системи при різних температурах, за якими визначали тип її течії, тиксотропні властивості (Рис. 2). Як видно з Рис. 2, супозиторна маса з екстрактом чистотілу густим при температурі 41 °С характеризується пластичним типом течії з нижньою межею плинності. Псевдопластичний тип течії проявляється для супозиторної маси при температурі 43 °С і вище. А при досягненні температури 46 °С характер течії супозиторної маси наближається до ньютонівського типу.

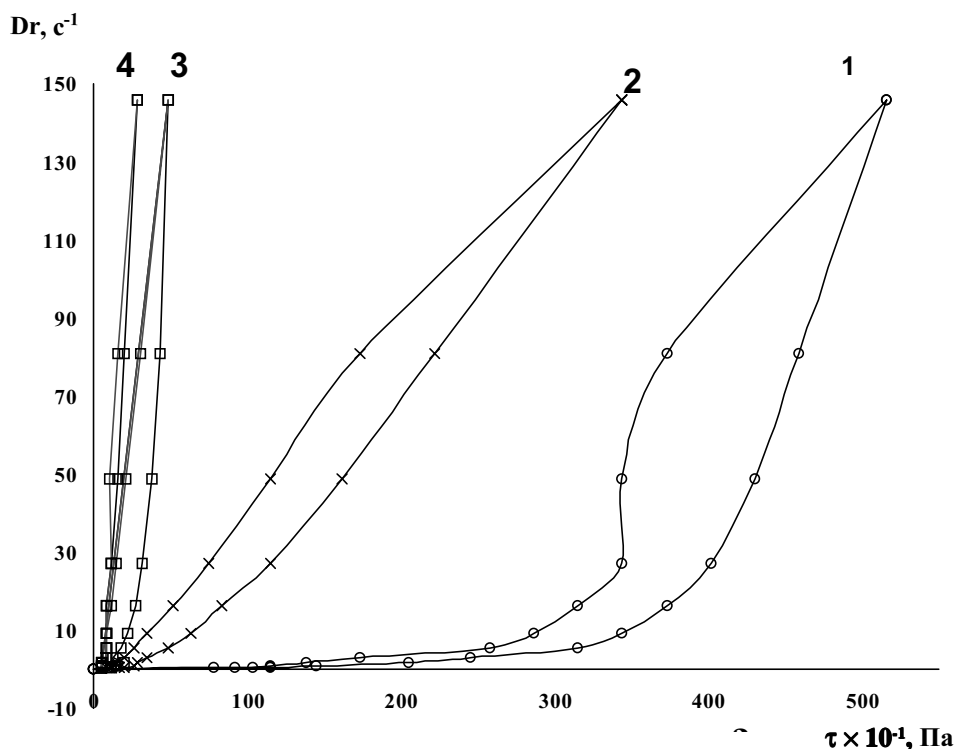
Рисунок 1



Залежність структурної в'язкості (η) супозиторної маси з екстрактом чистотілу густим від температури при певних значеннях градієнта швидкості зсуву (D_r)

1 - 0.3 c^{-1} ; 2 - 3.0 c^{-1} ; 3 - 9.0 c^{-1} ; 4 - 27.0 c^{-1} ; 5 - 81.0 c^{-1}

Рисунок 2



Реограми супозиторної маси з екстрактом чистотілу густим при певних температурах (t)

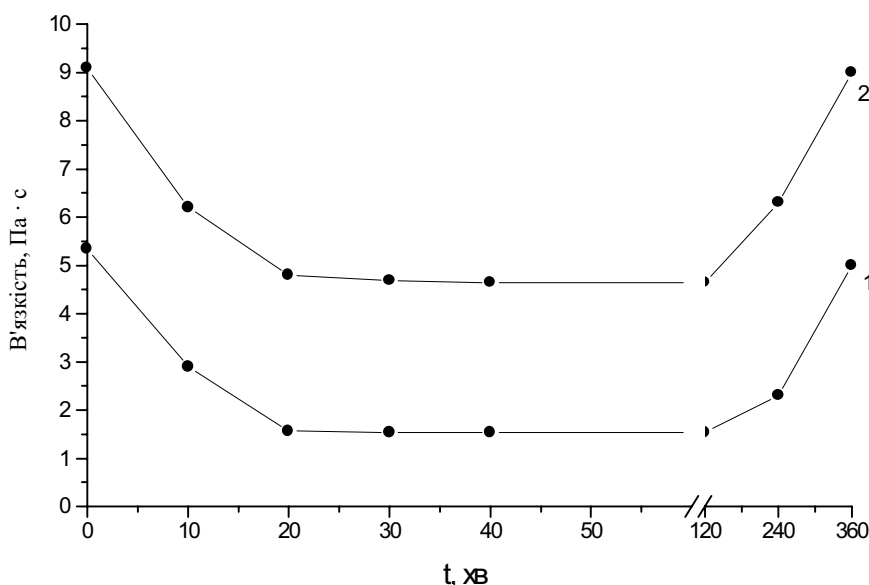
1 - $41 \text{ }^\circ\text{C}$; 2 - $43 \text{ }^\circ\text{C}$; 3 - $44 \text{ }^\circ\text{C}$; 4 - $46 \text{ }^\circ\text{C}$

Із реограми видно, що досліджуваний зразок має тиксотропні властивості, про що свідчить наявність петель гістерезису. Зі зменшенням температури від $46 \text{ }^\circ\text{C}$ до $41 \text{ }^\circ\text{C}$ підвищується міцність структури супозиторної маси, внаслідок чого зростають значення реопараметрів, зменшується плинність, покращуються тиксотропні властивості.

Аналіз реограм дозволяє визначити оптимальні температури виготовлення та дозування супозиторної маси.

При температурі $46 \text{ }^\circ\text{C}$ супозиторна маса має дуже низьку в'язкість, що не дозволяє досягти рівномірного розподілу лікарської речовини в основі. При температурі $41 \text{ }^\circ\text{C}$ утворюється маса з дуже високими значеннями структурної в'язкості, за якої система наближається до твердого стану, що призводить до певних труднощів при дозуванні. При температурі ($43\text{-}44 \text{ }^\circ\text{C}$) супозиторній масі властива оптимальна плинність, яка при належному режимі перемішування може забезпечити ви-

Рисунок 3



Залежність структурної в'язкості (η при $D_1 = 5.4 \text{ с}^{-1}$) супозиторної маси з екстрактом чистотілу густим від часу перемішування при певних температурах
1 — 43 °C; 2 — 44 °C

готовлення однорідної супозиторної маси та однорідність її дозування у первинний пакувальний матеріал.

На наступному етапі роботи за вибраної температури вивчали залежність рівномірності розподілу екстракту в основі від швидкості та часу перемішування супозиторної маси. Враховуючі робочі параметри обладнання виробника, супозиторну масу послідовно перемішували мішалкою з різною частотою обертання 2.5 с^{-1} (150 об/хв) і 5.0 с^{-1} (300 об/хв) протягом 60 хв. Через 20 хв від початку випробування, а потім через кожні 10 хв візуально оцінювали зовнішній вигляд супозиторної маси згідно специфікації на напівпродукт (Табл. 1).

Результати випробування показали, що перемішування супозиторної маси із частотою

обертання мішалки 2.5 с^{-1} протягом 60 хв та із частотою обертання мішалки 5.0 с^{-1} протягом 20 хв не дозволяє одержати гомогенну масу. При перемішуванні із частотою обертання мішалки 5.0 с^{-1} протягом 30-60 хв супозиторна маса стає однорідною, рівномірно забарвленою у темно-коричневий кольор. На основі проведеного експерименту був визначений оптимальний режим гомогенізації супозиторної маси: частота обертання мішалки 5.0 с^{-1} протягом 40-50 хв.

Відомо, що тривале перемішування супозиторної маси може зруйнувати її структуру, і одержані супозиторії не будуть мати належної форми. Це особливо слід брати до уваги на стадії дозування супозиторної маси у контурну чарункову упаковку, яка триває значний час [15-19].

Таблиця 1

Вплив швидкості та часу перемішування супозиторної маси з екстрактом чистотілу густим на її зовнішній вигляд

Частота обертання мішалки, с^{-1}	Час перемішування, хв	Зовнішній вигляд
2.5	20	маса білого кольору з коричневими вкрапленнями
	30	-//-
	40	-//-
	50	-//-
	60	-//-
5.0	20	-//-
	30	гомогенна маса темно-коричневого кольору
	40	-//-
	50	-//-
	60	-//-

Таблиця 2

Фізико-хімічні і фармако-технологічні показники супозиторіїв ректальних з екстрактом чистотілу густим

Показник якості	Вимоги АНД, [20], [21]	Результати аналізу
опис	супозиторії від світло-коричневого до темно-коричневого кольору торпедоподібної форми	супозиторії від світло-коричневого до темно-коричневого кольору торпедоподібної форми
кількісне визначення: вміст суми алкалоїдів (у перерахунку на хелідонін), у перерахунку на середню масу одного супозиторія	0.6 мг - 0.9 мг	0.828 мг
однорідність	супозиторії мають бути однорідними	однорідні
розпадання	не більше 60 хв	28 хв
стійкість до руйнування	не менше 1600 г	3200 г

Вплив часу перемішування супозиторної маси на її структурну в'язкість вивчали при визначених температурах (43 °С та 44 °С) протягом 4 год, що відповідає часу дозування супозиторної маси при повному завантаженні реактора виробника для даного препарату (Рис. 3).

Як видно з Рис. 3, структурна в'язкість супозиторної маси через 20 хв від початку перемішування при температурі 43 °С зменшується від 9.0 Па·с до 4.9 Па·с, а при температурі 42 °С — від 5.3 Па·с до 1.6 Па·с. Через 30 хв від початку експерименту і протягом подальших 210 хв структурна в'язкість супозиторної маси залишається практично незмінною. За 6 год після закінчення перемішування структурна в'язкість супозиторної маси відновлюється до початкового стану. Це свідчить про те, що при зазначеному режимі дозування деструкції внутрішньої структури системи не відбувається, а одержаний готовий продукт буде мати задовільні споживчі властивості.

Зразки супозиторіїв, виготовлені за даною технологією, відповідали вимогам проекту АНД та [20, 21] за такими показниками якості: зовнішній вигляд, кількісне визначення, однорідність, розпадання, стійкість до руйнування (Табл. 2).

Висновки

1. Вивчено вплив технологічних параметрів виготовлення і дозування супозиторної маси з екстрактом чистотілу густим на її реологічні властивості.

2. Обґрунтовано критичні параметри виготовлення та дозування супозиторної маси з екстрактом чистотілу густим, що забезпечують одержання готового продукту належної якості.

3. Одержані дані використані для розробки промислової технології виробництва супозиторіїв ректальних з екстрактом чистотілу густим 0.1 г в умовах ВАТ «Монфарм».

ЛІТЕРАТУРА

1. Потопальский А.И. Препараты чистотела в биологии и медицине. - К.: Наукова думка, 1992. - 240 с.
2. Волошин О.І. Лукашевич І.В., Косуба Р.Б. Препарати чистотілу в клінічній практиці: народні й сучасні фармацевтичні форми застосування // Ліки. - 1998. - № 3. - С. 3-6.
3. Соболева В.А., Клименко Л.Ю. Сравнительный анализ применения чистотела большого в научной, народной и гомеопатической медицине // Провизор. - 2001. - № 17. - С. 24-26.
4. Лушпа В.І. Використання чистотілу великого в медицині // Фітотерапія в Україні. - 1999. - № 3-4. - С 13-16.
5. Изучение антимикробной активности суммы алкалоидов и препаратов чистотела большого / Новикова Л.С., Данилова Л.Г., Швагер Н.Я., Закарян Л.М. // Фармация. - 1979. - С. 54-56.
6. Компендиум. Лекарственные препараты / Под. ред проф. В.Н. Коваленко и проф. А.П. Викторова. - Киев: Морион, 2004. - 1664 с.
7. Волчек И.В. Украин - препарат будущего в лечении рака? // Новости фармации. - 1995. - С. 24.
8. Сохина А.А. Трава чистотела большого: новые подходы к стандартизации и разработке лекарственных средств на основе данного сырья // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: Материалы съезда. - СПб, 2002. - С. 303-306.
9. Дашутіна С.Л. Стандартизація препаратів на основі діючих речовин чистотілу // Фармаком. - 2003. - № 3. - С. 41-45.
10. Дашутіна С.Л. Розробка аналітичних методик кількісного визначення діючих речовин чистотілу у препаратах чистотілу // Фармаком. - 2003. - № 4. - С. 38-42.
11. Дашутіна С.Л. Розробка методик та стандартизація вмісту біологічно активних сполук трави чистотілу великого та препаратів на її основі // Автореф. дис. ... к.фарм.н. - Харків, 2005. - 19 с.
12. Стандартизована лікарська форма на основі чистотела / Козлова Н.Г., Замараєва О.Є., Романова Я.Ю., Долгая И.Н. // Матеріали VI Національного з'їзду фармацевтів України. - Харків, 2005. - С. 275.

13. Состояние и перспективы создания суппозиторных лекарственных форм в секторе суппозиторных лекарственных форм ГП ГНЦАС / Козлова Н.Г., Романова Я.Ю., Замараева Е.Е., Долгая И.Н. // Фармаком. - 2005. - № 2-3. - С. 25-30.

14. Вивчення динаміки вивільнення алкалоїдів із суппозиторіїв «Чистотілін» в залежності від природи основи / Дашутіна С.Л., Романова Я.Ю., Георгієвський В.П., Козлова Н.Г., Замараєва О.Е. // Запорозький мед. журн. - 2004. - № 4. - С. 138-140.

15. К вопросу о стандартизации мягких лекарственных средств / Ляпунов Н.А., Хованская Н.П., Безуглая Е.П., Долойко Н.В. // Фармаком. - 1999. - № 2. - С. 36-41.

16. Ляпунов Н.А., Безуглая Е.П., Козлова Н.Г. Работы ГНЦАС по созданию и стандартизации мягких лекарственных средств и суппозиторий // Фармаком. - 1999. - № 2. - С. 36-41.

17. Фармакопейні методи віскозиметрії при фармацевтичній розробці, виробництві та контролі якості рідких і м'яких лікарських засобів / Ляпунов М.О., Безугла О.П., Терно І.С., Котов А.Г. // Фармаком. - 2002. - № 3. - С. 11-22.

18. Структура дисперсных систем и свойства мягких лекарственных средств / Ляпунов Н.А., Георгиевский В.П., Безуглая Е.П. и др. // Наукові розробки лікарських препаратів: Матеріали наукової сесії Відділення хімії НАН України. - Харків: Основа, 1998. - С. 427-432.

19. Ляпунов Н.А., Столпер Ю.М. Фармако-технологічний тест «Стійкість суппозиторіїв і пеларіїв до руйнування» при фармацевтичній розробці, виробництві та контролі якості готових лікарських засобів // Фармаком. - 2002. - № 3. - С. 22-27.

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

21. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр» - 1-е вид. - Харків: РІРЕГ, 2001. - Доповнення 1. - 2004. - 520 с.

Резюме

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

Стандартизация технологии изготовления суппозиторий ректальных с экстрактом чистотела густым

Показана целесообразность создания отечественных готовых лекарственных средств на основе чистотела

большого. Исследовано влияние температуры и механического воздействия на реологические параметры суппозиторной массы на основе новой стандартизированной субстанции — гидрофильного экстракта чистотела большого. Определены критические параметры изготовления и дозирования суппозиторной массы, которые использованы при разработке промышленной технологии суппозиторий ректальных с экстрактом чистотела густым.

Summary

Zamaraeva O.E., Kozlova N.G., Dovga I.M., Romanova Ya.Yu.

Standardization of manufacturing technology of rectal suppositories with *Chelidonium mayus* L thick extract

The expediency of the development of domestic prepared drugs at the base of *Chelidonium mayus* L. was shown. The effect of the temperature and mechanical effect on rheological characteristics of suppository mass at the base of new standardized substance - *Chelidonium mayus* L. hydrophilic thick extract were studied. Critical parameters of manufacturing and dosing of suppository mass, which were used at the development of manufacturing technology of rectal suppositories with *Chelidonium mayus* L. thick extract were determined.

Замараєва Олена Євгенівна. Закінчила Харківський державний університет (1983). Наук. спів. сектора суппозиторних лікарських форм ДП ДНЦЛЗ (1999).

Козлова Неллі Георгіївна. Закінчила Харківський державний університет (1968). Зав. сектором суппозиторних лікарських форм ДП ДНЦЛЗ (1999). К.фарм.н. (1983).

Довга Інна Миколаївна. Закінчила Харківський державний університет (1982). Наук. спів. сектора суппозиторних лікарських форм ДП ДНЦЛЗ (1999). К.фарм.н. (2005).

Романова Яна Юрівна. Закінчила Українську фармацевтичну академію (УкрФА) (1996), магістратуру УкрФА (1998). Наук. спів. сектора суппозиторних лікарських форм ДП ДНЦЛЗ (2005). К.фарм.н. (2005).

Рослинні препарати та їх фармакологічна дія

УДК: 615.9:615.015:615.322

Яковлева Л.В., Марчишин С.М., Лар'яновська Ю.Б., Леницька О.Б.
Національний фармацевтичний університет

Дослідження впливу екстракту кореневищ і коренів пирію повзучого на репродуктивні органи щурів

Стаття присвячена вивченню можливої гонадотоксичної дії нового анаболічного засобу — водного екстракту кореневищ і коренів пирію повзучого. Досліджено стан сперматогенезу та функціональний стан сперматозоїдів щурів під дією досліджуваного препарату. Одержані результати свідчать про те, що екстракт кореневищ і коренів пирію повзучого не виявляє гонадотоксичної дії.

Порушення репродуктивної функції людини є важливою медико-соціальною проблемою. За даними багатьох статистичних досліджень, до 15 % родин, які бажають мати дітей, безплідні, 5-6 % новонароджених мають пороки розвитку, передчасні пологи й низька маса новонароджених у 50 % випадків є причиною неонатальної смертності, а також затримки розвитку інтелекту та неврологічних розладів у дітей [4, 5, 10]. Накопичені на даний час дані дають можливість передбачити, що у розвитку порушень репродуктивної функції важливе значення має використання пестицидів, харчових добавок і лікарських препаратів (антибіотиків, цитостатиків, гормональних, особливо засобів анаболічної дії) [2, 3, 7-9].

У даний час у медичній практиці знайшли використання синтетичні засоби стероїдної та нестероїдної структур з анаболічною активністю. Проте, їх застосування у багатьох випадках не виправдовує себе, оскільки вони мають ряд виражених побічних реакцій і численні протипоказання [6].

Анаболічні засоби рослинного походження здатні позитивно впливати на процеси метаболізму білка і при цьому не виявляти андрогенного або інших негативних ефектів [6]. Враховуючи те, що в Україні практично відсутні рослинні препарати з анаболічною активністю, вперше на базі Центральної науково-дослідної лабораторії НФаУ проведено фармакологічне вивчення екстракту кореневищ і коренів пирію повзучого, що дозволило визначити його протизапальну, антиалергічну, гепатопротекторну активність, а також на різних моделях поглиблено вивчити анаболічну дію [6].

Звичайно, нові препарати більш біологічно активні у порівнянні з препаратами, які використовували раніше. Тому, коли мова йде про розробку та впровадження нових лікарських засобів, вивчення їх безпеки стає особливо актуальним.

Метою даної статті є узагальнення результатів дослідження токсичних властивостей екстракту кореневищ і коренів пирію повзучого (ЕКПП), у тому числі вивчення його гонадотоксичності.

Матеріали та методи

Вивчення гонадотоксичної дії екстракту кореневищ і коренів пирію повзучого проводили згідно [1]. У досліджах використовували щурів-самців масою 180-240 г. Екстракт пирію вводили внутрішньошлунково в дозі 100 мг/кг протягом одного періоду сперматогенезу (48 діб).

На 49-й день досліду тварин виводили з експерименту під ефірним наркозом, вилучали сім'яники, визначали їхні морфологічні показники (маса, довжина), обчислювали масові коефіцієнти. Паралельно досліджували показники функціонального стану сперматозоїдів, для цього використовували суспензію вздовж розрізаного хвостового придатку сім'яника у фізіологічному розчині. Вивчали такі показники: кількість сперматозоїдів, відносна кількість мертвих і патологічних форм сперматозоїдів, їх осмотична та кислотна резистентність [1].

Дослідження морфоструктури сім'яродного епітелію проводили згідно [1]. Зразки гонад усіх тварин фіксували у 10 % розчині формаліну, заливали у целоїдин-парафін, виконували серійні зрізи та забарвлювали їх гематоксиліном та еозином.

Оцінку стану сім'яродного епітелію проводили за такими кількісними показниками:

- 1 — індекс сперматогенезу;
- 2 — відносна кількість каналців зі злуцтеним сім'яродним епітелієм;
- 3 — відносна кількість каналців у метафазі 2-го поділу дозрівання (із 12 стадією мейозу);
- 4 — кількість нормальних сперматогоній у сім'яному каналці [1].

Результати та їх обговорення

Макроскопічне дослідження показало, що маса та довжина сім'яників тварин (Табл. 1), яким вводили ЕКПП, вірогідно не відрізнялися від показників групи інтактного контролю. Аналіз даних, представлених у Табл. 1, вказує на відсутність змін морфологічних показників сім'яників щурів під впливом ЕКПП.

Дані мікроскопічного дослідження стану сперматозоїдів щурів, які отримували ЕКПП у дозі 100 мг/кг, представлені в Табл. 2, свідчать про відсутність змін їх функціональних показників відносно тварин групи інтактного контролю.

Гістологічні показники, наведені в Табл. 3, за якими оцінювали стан сім'яродного епітелію, вірогідно не відрізнялися від аналогічних показників тварин групи інтактного контролю.

Таким чином, одержані результати кількісної характеристики сім'яродного епітелію, свідчать про те, що після введення ЕКПП, кількісні параметри, що характеризують стан гонад щурів, відповідають контрольним показникам.

Висновки

Результати проведеного дослідження показали, що ЕКПП не впливає на морфологічні, функціональні та кількісні показники сім'я-

ників щурів, досліджуваний препарат у дозі 100 мг/кг не виявляє гонадотоксичної дії.

Отже, екстракт кореневищ і коренів пирію повзучого є перспективним для створення на його основі нового лікарського засобу анаболічної дії для корекції білкових порушень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вивчення гонадотоксичної дії нових лікарських засобів та їх впливу на репродуктивну функцію тварин / Баріляк І.Р., Неумержицька Л.В., Бишовець Т.Ф., Даниленко В.С. // Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод, рекомендації / За ред. О.В. Стефанова. - Київ, 2001. - С. 139-152.
2. Итоги науки и техники. Токсикология. - М.: ВИНТИ, 1990. - Т. 16. - С. 231-237.
3. Кагалай Д.П. Гигиена применения, токсикология пестицидов и полимерных материалов. - Киев, 1993. - Вып. 13. - С. 177-182.
4. Кундиев Ю.И., Каракашян А.Н., Чусова В.Н. Здоровье женщин, занятых в сельскохозяйственном производстве Украины // Врачебное дело. - 1995. - № 1-2. - С. 98-103.
5. Сидоренко Г.И., Кутенов Е.Н., Гедыман М.Ю. Некоторые особенности возникновения патологических процессов при воздействии на организм пестицидов и их влияние на репродуктивную функцию // Вестн. АМН СССР. - 1991. - № 1. - С. 15-18.
6. Яковлева Л.В., Марчишин С.М. Экстракт пирию повзучого — перспективный анаболитический засіб // Вісник фармації. - 2006. - № 2 (46). - С. 74-77.
7. Buchel R. Chemistry of Pesticides. - New York, 1983. - P. 1113-1114.
8. Hassasel K. The Chemistry of Pesticides, their Metabolites, Mode of Action, and Use in Crop Protection. - London, 1982. - P. 1136-1138.
9. Kagan Yu.S. Principles of Pesticide Toxicology. - Moscow: Centre of International Projects, GKNT, 1985. - 176 p.

Таблиця 1

Морфологічні показники сім'яників щурів, які одержували екстракт кореневищ і коренів пирію повзучого у дозі 100 мг/кг

Група тварин	n	Маса тварини, г	Маса сім'яників				Довжина сім'яників	
			правий		лівий		правий, см	лівий, см
			маса, г	масовий коефіцієнт	маса, г	масовий коефіцієнт		
інтактний контроль	8	292.50 ± 24.07	1.57 ± 0.09	0.55 ± 0.036	1.56 ± 0.10	0.55 ± 0.042	2.16 ± 0.05	2.23 ± 0.05
дослідна група	7	255.71 ± 8.69	1.41 ± 0.06	0.63 ± 0.034	1.39 ± 0.07	0.62 ± 0.036	2.10 ± 0.03	2.09 ± 0.05

Примітка.

n — кількість тварин у групі.

Таблиця 2

Функціональні показники сперматогенезу щурів, які одержували екстракт кореневищ і коренів пирію повзучого у дозі 100 мг/кг

Група тварин	Кількість сперматозоїдів, млн	Відносна кількість загиблих сперматозоїдів, %	Відносна кількість патологічних форм сперматозоїдів, %	Час рухливості сперматозоїдів, хв	Осмотична резистентність сперматозоїдів, %	Кислотна резистентність, рН
інтактний контроль	41.32 ± 5.89	20.63 ± 2.49	6.25 ± 1.00	281.25 ± 12.60	3.73 ± 0.08	3.75 ± 0.10
дослідна група	38.23 ± 5.84	17.00 ± 1.72	6.86 ± 1.24	291.43 ± 15.65	3.73 ± 0.08	3.41 ± 0.04

Таблиця 3

Кількісна характеристика стану сім'яродного епітелію самців щурів, які одержували екстракт кореневищ і коренів пирея повзучого

Група тварин	Показник			
	Кількість нормальних сперматогоній у сім'яному каналці, $X \pm x$	Індекс сперматогенезу, бали	Кількість каналців у 12 стадії мейозу, %	Кількість каналців зі злущеним епітелієм, %
інтактний контроль	53.58 ± 0.27	2.75 (1.84 – 3.26)	2.8 (1 – 4)	0.2 (0 - 1)
дослідна група	56.57 ± 1.54	2.84 (2.12 – 3.39)	3.29 (2 – 5)	0.14 (0 - 1)

10. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans — Lyon, JARC, 1997. - Vol. 68. — P. 14—27.

Резюме

Яковлева Л.В., Марчишин С.М., Ларьяновская Ю.Б., Леницкая Е.Б.

Изучение влияния экстракта кореневищ и корней пырея ползучего на репродуктивные органы крыс

Статья посвящена изучению возможного гонадотоксического действия нового анаболического средства — водного экстракта кореневищ и корней пырея ползучего. Изучено состояние сперматогенеза и функциональное состояние сперматозоидов крыс под влиянием исследуемого препарата. Полученные результаты свидетельствуют о том, что экстракт кореневищ и корней пырея ползучего не оказывает гонадотоксического действия.

Summary

Yakovleva L.V., Marchishin S.M., Laryanovskaya Yu.B., Lenitskaya E.B.

Study of the effect of *Agropyron repens* (L.) Beauv. rhizomes and roots extract on rat's reproductive organs

This article is about the study of possible gonadotoxic effect of new anabolic drug — aqueous extract of *Agropyron repens* (L.) Beauv. rhizomes and roots. The state of sper-

matogenesis and functional state of rat's spermatozoids under the influence of investigated preparation was studied. Obtained results indicated that the extract of *Agropyron repens* (L.) Beauv. rhizomes and roots had no gonadotoxic effect.

Яковлева Лариса Василівна. Д.фарм.н. (1992). Професор (1993). Зав. Центральної науково-дослідної лабораторії Національного фармацевтичного університету (1989).

Марчишин Світлана Михайлівна. К.фарм.н. (1983). Доцент кафедри фармакогнозії з медичною ботанікою Тернопільського державного медичного університету (1995).

Лар'яновська Юлія Борисівна. К.б.н (1989). Ст. наук. співр. Центральної науково-дослідної лабораторії Національного фармацевтичного університету (2003).

Леницка Олена Борисівна. Мол. наук. співр. Центральної науково-дослідної лабораторії Національного фармацевтичного університету (2005).

Організація діяльності фармацевтичних підприємств

УДК 615.1(075.8)

Хоменко В.М.

Національний фармацевтичний університет

До питання про теоретичне обґрунтування змісту державно-управлінських відносин у фармацевтичній галузі України

Теоретично обґрунтовано зміст державно-управлінських відносин у фармацевтичній галузі, їх віднесення до базису та надбудови. Сформульовано основні положення державної політики в галузі. Визначено, що ключовими в державно-управлінських відносинах у фармації є правовідносини власності, які за роки незалежності України суттєво змінилися через формування недержавних форм власності.

Системний аналіз світового фармацевтичного ринку дозволив встановити основні тенденції його розвитку на початку ХХІ століття: — єдиний комплексний підхід до вирішення проблем охорони здоров'я та фармації; — визначення стратегії розвитку інтегрованої системи охорони здоров'я та фармації; — поширення ефективних інтегрованих сис-

тем управління охороною здоров'я та фармацією та посилення їх ролі; — рівноправне положення охорони здоров'я та фармації. У ХХІ столітті мала місце зміна пріоритетів: *фармацевтична індустрія набуває рівноправного положення з охороною здоров'я* [2]. Це повною мірою має відноситися й до вітчизняної фармації.

Останнім часом в Україні загострилися проблеми реформування системи державного управління фармацевтичною галуззю; вкотре обговорюється питання правомірності створення єдиного регуляторного органу управління, що, безумовно, повинен мати статус центрального органу виконавчої влади, та раціональну модель його фінансування з урахуванням зарубіжного досвіду [3, 4].

На нашу думку, для вирішення цієї актуальної проблеми необхідне проведення науково-практичних досліджень сучасних державно-управлінських відносин, що розвиваються в галузі та визначаються вищезазначеними тенденціями у зміні пріоритетів.

Метою даної статті є теоретичне узагальнення змісту державно-управлінських відносин з урахуванням сучасних тенденцій розвитку вітчизняної фармації.

Для досягнення даної мети були поставлені такі завдання:

- обґрунтування сучасного змісту державно-управлінських відносин у фармації, як одного із основних понять теорії державного управління;
- визначення факторів соціальної зумовленості державно-управлінських відносин у фармацевтичній галузі;
- дослідження розвитку правовідносин власності у фармації України.

Суперечності, що склалися в управлінні галуззю, свідчать про необхідність удосконалення державно-управлінських відносин, їх теоретичне обґрунтування.

Державно-управлінські відносини у фармації, на нашу думку, це особливий вид суспільних відносин, що виникають у системі державного та регіонального управління галуззю та встановлюються у процесі діяльності їх учасників, залежних від органів державного управління, головною метою яких є формування національної лікарської політики. Як правило, державно-управлінські відносини виникають з ініціативи одного із учасників у разі виконання (невиконання) або порушення адміністративно-правових норм державного регулювання фармацевтичної діяльності.

Серед науковців немає єдиної думки щодо природи та форм державно-управлінських відносин: одні відносять їх до базису, інші — до надбудови. Враховуючи їх важливість, ми розділяємо думку тих, хто займає інтегруючу позицію: віднесення їх і до базису, і до надбудови. Слід зазначити, що зміст державно-управлінських відносин практично не досліджено [5].

Зміст державно-управлінських відносин представлений закономірними зв'язками між їх учасниками, проявляється характером прав й обов'язків, які вони мають, і визначає їх поведінку. Деякі вчені вважають, що до державно-управлінських відносин слід відносити лише поведінку учасників, що має юридичні ознаки. Але такий підхід не є прийнятним, хоча б тому, що поведінка учасників правовідносин інколи не відповідає встановленим правам та обов'язкам. Тому у державно-управлінських відносинах доцільно розрізняти юридичний та управлінський (фактичний) зміст. До першої складової відносять суб'єктивні права та обов'язки учасників правовідносин, до другої — їх професійну поведінку, як результат діяльності або бездіяльності, згідно встановлених прав та обов'язків. Вочевидь, саме такий підхід до змісту державно-управлінських відносин найприйнятніший, так як робить акцент на тому, що правовідносини є категорією, яка об'єднує фармацевтичне право та професійну діяльність учасників у процесі державного і регіонального управління галуззю.

Окремі питання правовідносин у фармацевтичній галузі (за першою складовою) одержали розвиток і досліджені науковцями, наприклад за напрямком правового регулювання обігу лікарських засобів [6, 7]. Комплексні дослідження державно-управлінських відносин, що охоплюють усі складові фармації, практично відсутні.

Специфічний характер державно-управлінських відносин полягає у комплексі ознак, що притаманні самим правовідносинам взагалі, та ознак, що представляють їх як складне соціальне явище.

Сутністю управлінських відносин є особливого роду діяльність учасників, що проявляється як взаємодія сторін цих відносин (суб'єктів та об'єктів державного управління). Саме така діяльність учасників формує зміст управлінських відносин. Взаємодія сторін (учасників) реалізується по „горизонталі" та „вертикалі", за прямими та зворотними напрямками в системі державного управління.

Основною категорією, що впливає на державно-управлінські відносини, є державна політика, яка здійснюється для досягнення глобальної суспільної мети, у даному разі — формування національної лікарської політики. Одним із важливих критеріїв діяльності виконавчих органів має бути реалізація державних інтересів, що закріплена у державній політиці, яка визначається законодавством, а саме За-

коном України «Про лікарські засоби» [1]. Змістовний аналіз статті 3 Закону [1] свідчить про наявність застарілих положень діючої державної політики, що не відповідають міжнародним нормам і сучасним суспільним інтересам. У новому Проекті зазначеного Закону потребують відображення сучасні засади державно-управлінських відносин, що реалізуються державною політикою у фармації, а саме:

- розробка та прийняття законодавчих і нормативно-правових актів щодо обігу лікарських засобів (ЛЗ) і державного регулювання фармацевтичної діяльності;
- ліцензування певних видів господарської діяльності, суб'єктів господарювання у фармацевтичній галузі;
- стандартизація та сертифікація ЛЗ;
- державний контроль виробництва (виготовлення), якості, ефективності й безпеки ЛЗ;
- акредитація установ, організацій, що проводять доклінічні дослідження, і закладів охорони здоров'я, що проводять клінічні випробування ЛЗ;
- державне регулювання цін на основні ЛЗ;
- атестація фахівців, зайнятих у сфері обігу ЛЗ.

Державна політика має враховувати увесь спектр політичних інтересів суспільства, повинна мати об'єднувальну основу як для суспільства в цілому, так і для конкретної галузі, саме вона є основою у визначенні функцій і завдань органів державного й регіонального управління фармацевтичною галуззю.

У системі державно-управлінських відносин ключовими відносинами, що впливають на всю систему, є владні відносини. Важливим завданням для системи державного управління фармацевтичною галуззю є визначення меж владних відносин, що визначаються відповідними повноваженнями владних структур управління; виявлення причинно-наслідкових зв'язків їх учасників.

Влада є соціальним явищем. «Живучість» влади визначається її об'єктивною соціальною природою. Соціальна спрямованість влади зумовлює ще одну складову державно-управлінських відносин, а саме їх практичне призначення, особливо у галузі фармації, що пов'язана з охороною здоров'я населення та має гарантувати надання якісної фармацевтичної допомоги.

Державна влада функціонально розподілена на законодавчу, виконавчу та судову та є формою управлінського впливу з боку дер-

жавних структур, тобто є атрибутом державного управління. Суб'єкти державного управління наділяються державно-владними повноваженнями. Вивчення державної влади в конкретних соціально-економічних системах передбачає дослідження її функцій. Найчастіше функції влади класифікують так: інтегруюча, регулятивна, мотиваційна, контрольна, об'єднуюча, репресивна, стабілізуюча. На нашу думку, зважаючи на об'єктивні проблеми в управлінні фармацевтичною галуззю, доцільне використання, перш за все, функцій влади: інтегруючої та об'єднуючої, регулятивної та контрольної.

Ключовим фактором у формуванні державно-управлінських відносин є відносини власності, що визначають основні аспекти управління, так як вони відображають особливо складну систему відносин між учасниками (громадянами, колективами, регіонами та галузями економіки), а також комплекс політичних, соціальних, економічних і державних інтересів.

Відомо, що зміна форм власності призводить до зміни у розподілі функцій державної влади, та як наслідок — до зміни державно-управлінських відносин. Власність, як категорія, є основою виробничих і державно-управлінських відносин. Категорії «влада» та «власність» нерозривно пов'язані між собою.

Наукове обґрунтування основних закономірностей розвитку державно-управлінських відносин у фармацевтичній галузі має базуватися на відносинах власності, виходячи із об'єктивних тенденцій процесу їх змін. Аналіз офіційних даних щодо змін форм власності фармацевтичних підприємств та аптечних організацій за роки незалежності (1992-2006 рр.) дозволив виділити такі етапи процесу:

перший (1993-1998 рр.) — масове роздержавлення підприємств галузі, їх приватизація, впровадження засад правового регулювання ринкових відносин;

другий (1999-2003 рр.) — здійснення демонаполізації та лібералізації торгово-виробничої діяльності у фармації, розвиток приватних засад прав власності, впровадження національної лікарської політики та міжнародних норм щодо фармацевтичної діяльності;

третій (від 2004 р.) — подальша реструктуризація й комерціалізація власності, впровадження міжнародних стандартів у всіх сферах фармації й ефективних механізмів державного регулювання фармацевтичного забезпечення населення.

Запропонована періодизація підтверджується прийняттям низки нормативно-правових актів, наприклад, постанови КМУ № 1162 від 25.07.2003 року, що затвердила Державну програму лікарського забезпечення населення на 2004-2010 роки, а також статистичними даними щодо розвитку фармацевтичної промисловості та аптечної мережі. Реструктуризація промислових підприємств відбувалася, в основному, вже на першому етапі. Це пов'язано із акціонуванням вітчизняної фармацевтичної індустрії, постійним ростом відсотка підприємств-виробників ліків недержавних форм власності. Зараз таких підприємств, що виробляють ліки, нараховується 140, за незначним виключенням — це підприємства колективної форми власності, але у подальшому загальна їх чисельність може суттєво скоротитися через жорстку конкуренцію та ринку. Така ж ситуація характерна й для оптової ланки: якщо у 1992-93 роках більше 90 % закупівель лікарських засобів здійснювалося через обласні аптечні склади державних або комунальних виробничих об'єднань (підприємств) «Фармація», то вже у 1998 році ця цифра складала лише 9 %, при цьому 75 % оптового товарообігу припадало на майже 2000 оптових фірм колективної та приватної форм власності. На кінець 2006 року аптечні склади державної та комунальної форм власності склали тільки 5 %, основна питома вага припадала на колективну власність (71 %), при цьому загальна кількість аптечних складів скоротилася більш ніж у 2 рази.

Зараз в Україні існує розгалужена аптечна мережа, що включає суб'єкти різних форм власності: 23308 аптечних закладів (на 01.10.2006), одна аптека обслуговує в середньому 4.7 тис. жит., з урахуванням аптечних пунктів і кіосків — 3.3 тис. жит. (в 1992 році — 7.9 тис. жит.). Серед аптек установ колективної форми власності — 40 %, державної і комунальної — 27 %, приватної — 33 %. При цьому відсоток державних комунальних аптек зменшується, що пов'язано із проблемою областей і регіонів раціонально використовувати аптеки комунальної власності, що за радянських часів будувалися розміром у сотні квадратних метрів. Сьогодні такі аптеки дуже важко утримувати. Тому по кожній аптеці державної або комунальної форм власності необхідне зважене рішення органів виконавчої влади. При цьому слід враховувати, що саме аптеки державної або комунальної форм власності виконують соціально важливі функції щодо виконання державних та регіональних

програм лікарського забезпечення населення, здійснення пільгового і безоплатного забезпечення хворих, виготовлення екстемпоральних ліків, забезпечення хворих наркотичними та психотропними лікарськими засобами.

До головних критеріїв створення раціональної структури відносин власності відносяться ефективність і конкуренція, що проявляються в умовах фармацевтичного ринку. У зв'язку з цим формування ринкових відносин є одним із основних завдань зміни відносин власності. Ефективним напрямком реалізації цього завдання є зміна та удосконалення організаційної структури управління фармацевтичною галуззю. Саме це надасть можливість якісно формувати нові державно-управлінські відносини, основною метою яких є створення умов розвитку промислових фармацевтичних підприємств та мережі конкурентоспроможних аптечних організацій.

Висновки

1. Державно-управлінські відносини у фармацевтичній галузі визначено як особливий вид суспільних відносин, що об'єднують дві складові — юридичну (фармацевтичне право) та професійну (фактичну) діяльність учасників, які залежать від органів державного управління, що формують національну лікарську політику. Важливість удосконалення цих відносин пояснюється тим, що вони належать і до базису, й до надбудови.

2. Сформульовано пропозиції щодо сучасної державної політики у сфері створення, виробництва, контролю якості та реалізації лікарських засобів, показано соціальну спрямованість владних відносин.

3. Обґрунтовано, що ключовими у державно-управлінських відносинах є правовідносини власності, які за 15 років незалежності України на підприємствах, що виробляють лікарські засоби, і в аптечній мережі суттєво змінилися через формування недержавних форм власності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Закон України «Про лікарські засоби» від 04.06.96 р. № 123/96 ВР (зі змінами, внесеними згідно із Законом № 70/79 від 14.02.97 р.) // Юридичні аспекти фармації: Зб. нормат.-правових актів. — Х. архів: Мегаполіс, 2001. — С. 32-35.
2. Краснокутський А., Лагунова А. Фармаекономіка. — М.: «Класік-Консалтінг», 1998. - Т. 1: Системний аналіз світового фармацевтичного ринку. - 344 с.
3. Чумак В.Т. Коментарі до відкритого листа професора В.А. Загорія // Щотижневик Аптека. — 2006. - № 42 (563). — С. 97.
4. Хоменко В.М., Немченко А.С., Ярмола І.К. Теорія та практика державного управління фармацією за умов ре-

формування галузі // Вісник фармації. — 2006. — № 2 (46). — С. 35-40.

5. Державне управління в Україні: наукові, правові, кадрові та організаційні засади: Навч. посібник / За заг. ред. Н.Р. Нижник, В.М. Олуйка. — Львів: Вид-во Національного університету «Львівська політехніка», 2002. — 352 с.

6. Пашков В.М. Правове регулювання обігу лікарських засобів. — К.: Моріон. — 2004. — 160 с.

7. В. Шаповалов, В. Коляда, В. Шаповалова. Фармацевтичне право щодо нормативно-правового регулювання обігу окремих категорій лікарських засобів в Україні та Росії на засадах директив ЄС // Ліки України. — 2005. - № 7-8 (96-97). — С. 82-92.

Резюме

Хоменко В.Н.

К вопросу о теоретическом обосновании содержания государственно-управленческих отношений в фармацевтической отрасли Украины

Теоретически обосновано содержание государственно-управленческих отношений в фармацевтической отрасли, их отнесение к базису и надстройке. Сформулированы основные положения государственной политики в отрасли. Определено, что ключевыми в государственно-управленческих отношениях в фармации являются

правоотношения собственности, которые за годы независимости Украины существенно изменились в результате формирования негосударственных форм собственности.

Summary

Homenko V.M.

To the matter of theoretical basing of the content of state-administrative relations in pharmaceutical sector of Ukraine

The content of state-administrative relations in pharmaceutical sector, their reference to basis and superstructure was theoretically based. Basic regulations of public policy in the sector were formulated. It was determined that the key in state-administrative relations in pharmacy was legal relationships of property, which changed considerably at years of Ukrainian independence because of the forming of non-governmental forms of property.

Хоменко Віктор Миколайович. К.фарм.н. (1998). Декан фармацевтичного факультету Донецького медичного університету. Докторант НФаУ.

Техніко-економічні та маркетингові дослідження

УДК.659.1:661.12

Півень О.П., Хренов О.М.

Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів»
Харківська національна академія міського господарства

Вдосконалення фінансування інноваційних програм підприємства зі створення й організації виробництва лікарських засобів

Запропоновано підхід до фінансування інноваційних програм підприємства зі створення й організації виробництва лікарських засобів (ЛЗ) на основі рішення задачі оптимізації за схемою послідовного аналізу варіантів. В основу підходу покладено принцип реінвестування із прибутку, одержаного в результаті застосування оптимальної схеми почергового впровадження у виробництво ЛЗ, включених до програми. Визначено критерії ранжирування ЛЗ для введення їх до інноваційної програми. Запропонований підхід дозволяє здійснити рефінансування декількох програм.

Вирішальне значення для здійснення інноваційної діяльності та створення сучасних конкурентоспроможних лікарських засобів (ЛЗ) є проведення її фінансування у достатньому обсязі. Як свідчить світовий досвід, витрати на створення нових ЛЗ провідних фармацевтичних фірм Європи, Японії та Америки знаходяться в діапазоні від 4.5 % до 19 % від загального обороту. Фінансування фармацевтичної науки за кордоном охоплює всі сторони інноваційної діяльності. Основними джерелами фінансування є власні та залучені кошти фірм, а також кошти держави [1, 2]. В Україні фінансування наукової діяльності зі створення ЛЗ у фармацевтичному секторі теж здійснюється, в основному, із двох джерел: державне фінансування (бюджетне базове і програмно-цільове; зі спеціальних фондів)

і фінансування приватного капіталу (в основному, за рахунок коштів виробників). Але в останні роки фінансування створення ЛЗ із боку держави практично призупинено і всі інноваційні програми фінансуються, в основному, із власних коштів підприємств. Однак, фінансові ресурси фармацевтичних підприємств в умовах проведення заходів щодо впровадження системи GMP вкрай обмежені і це не дозволяє реалізувати всі необхідні інноваційні проекти. Тому в сучасних умовах господарювання першорядне значення має раціональне вкладення приватного капіталу, як виробничого, так і торгового, банківського, венчурного в інноваційну діяльність зі створення нових конкурентоспроможних ЛЗ. Вирішення цієї проблеми для забезпечення ефективної інноваційної діяльності у фармацевтичній промис-

ловості, на наш погляд, лежить у площині оптимізації витрат ресурсів підприємства на фінансування інноваційних програм зі створення ЛЗ [3, 4].

Метою даної статті є розробка підходів до рішення задач для визначення оптимальних схем інвестування інноваційних програм створення ЛЗ на принципах забезпечення рефінансування наступних розробок за рахунок отриманих економічних вигод від організації виробництва попередніх та їх практичне опрацювання.

Матеріали та методи

Для визначення підходів до раціонального фінансування інноваційних програм підприємств як об'єкти були обрані процеси створення й організації виробництва інгібіторів АПФ. Пошук рішення було здійснено з використанням методу оптимізації, заснованому на послідовному аналізі варіантів [5, 6]. Для розрахунку вартості й оцінки тривалості розробки й організації виробництва ЛЗ, визначення потреби в них, прибутку від реалізації, терміну виходу ЛЗ з-під патентного захисту використано методи економічного та статистичного аналізу, маркетингових і патентних досліджень.

Результати та їх обговорення

Нами пропонується підхід до організації фінансування впровадження у виробництво інноваційних програм зі створення ЛЗ, в основу якого покладений принцип реінвестування із прибутку, одержуваного за рахунок почергового впровадження у виробництво включених до програми ЛЗ. Запропоновані до впровадження препарати ранжуються з урахуванням прогнозованого річного чистого прибутку від реалізації продукції, вартості та тривалості розробки ЛЗ, термінів їхнього виходу з-під патентного захисту й інших витрат, у результаті чого визначається черговість впровадження ЛЗ. Прибуток, отриманий від раніше впроваджених ЛЗ у відповідності до інноваційної програми, розглядається як інвестиційні кошти для впровадження наступних препаратів з розглянутої групи.

Запропонований підхід до фінансування інноваційних програм підприємства зі створення й організації виробництва ЛЗ можна звести до рішення наступної оптимізаційної задачі, суть якої полягає у визначенні черговості впровадження ЛЗ з інноваційної програми, тобто вектора \bar{C}_j :

$$\int_0^T \oint_d [P(\bar{C}_j, t), Z(\bar{C}_j, t)] \rightarrow \max, \quad (1)$$

$$\bar{C}_j \in \lambda$$

де:

\oint_d

— показник, що визначає рівень прибутку, який залишається у підприємства у процесі реалізації програми;

$P(\bar{C}_j, t)$

— поточний рівень прибутку від реалізації програми;

$Z(\bar{C}_j, t)$

— поточні витрати на реалізацію програми;

\bar{C}_j

— вектор, що визначає черговість впровадження ЛЗ із розглянутої групи;

λ

— область припустимих значень для рішення задачі, зумовлена кількістю можливих перестановок у групі розглянутих ЛЗ з урахуванням терміну виходу з-під патентного захисту;

j

— індекс поточного варіанта черговості впровадження ЛЗ;

$[0, T]$

— інтервал часу реалізації програми.

Враховуючи дискретний характер одержання комерційної інформації про виробництво і реалізацію ЛЗ, інтервал здійснення інвестиційного проекту $[0, T]$ розбивається на K підінтервалів $\Delta t = T/K$ (у якості підінтервалу вибирається один зі звітних періодів — місяць, квартал, рік). Тоді задача (формула 1) буде мати такий вигляд:

$$\sum_{n=1}^k \oint_d [P(\bar{C}_j, t), Z(\bar{C}_j, t)] \rightarrow \max \quad (2)$$

$$\bar{C}_j \in \lambda$$

Рішення даної адитивної задачі пропонується здійснювати на основі алгоритму, побудованого за схемою послідовного аналізу варіантів. Дана схема дозволяє не розглядати підмножини припустимих рішень, які свідомо не містять оптимального рішення. У міру виконання запропонованої процедури відбувається поступове звуження множини конкурентоспроможних варіантів. На останньому етапі залишається один або кілька варіантів, які уже безпосередньо порівнюються між собою [7, 8].

Реалізацію запропонованого підходу до фінансування інноваційних програм підприємства розглянемо на прикладі створення й

організації виробництва інгібіторів АПФ: лізиноприл 0.01 г; моексіприл 0.0075 г; фозіноприл 0.01 г у комбінації з гідрохлортіазидом 0.0125 г; раміприл 0.0025 г; періндоприл 0.002 г; монопрепарат трандолаприл 0.0002 г і його комбінація з верапамілом 0.18 г.

Отримана в результаті застосування даного підходу схема фінансування інноваційної програми представлена в Табл. 1. Відповідно до запропонованої схеми фінансування в перший рік (I півріччя) реалізації програми пропонується до впровадження один препарат – раміприл, що має найбільш високі техніко-економічні показники (прогнозований річний чистий прибуток із розрахунку на потенційний випуск складає більше 2 млн. грн) у розглянутій групі ЛЗ. Із другого року (2 рік - I півріччя) вже починається фінансування за рахунок прибутку, отриманого на 1-му етапі (1 рік) реалізації інноваційної програми. Фінансуванню підлягають усі інші препарати програми, що вже вийшли або вийдуть із-під патентного захисту до початку їхнього випуску. Це лізиноприл, моексіприл, фозіноприл, періндоприл. Препарати трандолаприлу починають фінансуватися з 3 року (I півріччя). Розрахунки здійснювалися за умови, що у перші два роки випуску ЛЗ одержуваний прибуток складає половину від розрахункового. Як звітний період прийняте півріччя.

Для порівняльної оцінки одержаних результатів була розрахована схема фінансування запропонованої програми за умови, що фінансується розробка, клінічні випробуван-

ня, реєстрація й організація виробництва всіх ЛЗ, які вийшли або вийдуть із-під патентного захисту на момент початку випуску. Це лізиноприл, моексіприл, раміприл, фозіноприл із гідрохлортіазидом і періндоприл. Препарати трандолаприлу починають фінансуватися з 3 року (I півріччя). Результати даної схеми фінансування представлені в Табл. 2.

Розрахунки показують, що запропонований підхід дозволяє скоротити у п'ять разів витрати у перший рік реалізації програми (I і II півріччя) і з другого року здійснювати її самофінансування. Хоча при цьому терміни фінансування ряду ЛЗ програми відкладаються на рік. З іншого боку, запропонована схема впровадження програми дозволяє вивільнити значні фінансові ресурси (більш 400 тис. грн. у перший рік реалізації програми), які можуть бути спрямовані на фінансування інших інноваційних програм.

До інноваційних програм для забезпечення їх рефінансування за схемою послідовного аналізу варіантів можуть залучатися ЛЗ різних фармакотерапевтичних груп у різних лікарських формах.

Таким чином, даний підхід до фінансування інноваційних програм спрямований на створення й організацію виробництва, у першу чергу, найбільш комерційно перспективних ЛЗ, що дозволяє у найкоротший термін здійснювати рефінансування інших препаратів програми.

Таблиця 1

Схема фінансування інноваційної програми інгібіторів АПФ за умови первісного фінансування одного препарату (раміприл 0.0025 г)

Показники	1 рік-I	2 рік-I	2 рік-II	3 рік-I	3 рік-II	4 рік-I	4 рік-II	5 рік-I
витрати, тис. грн.	54	54	270	256	197	202	130	46
чистий прибуток, тис. грн.	-	-	555	555	1225	1499	2139	3532
залишок прибутку, тис. грн.	-	-	229	243	1028	1297	2009	3486

Примітки:

I — 1-е півріччя;
II — 2-е півріччя.

Таблиця 2

Схема фінансування інноваційної програми інгібіторів АПФ за умови одночасного фінансування всіх ЛЗ, що вийшли з-під патентного захисту до початку випуску і реалізації

Показники	1 рік-I	1 рік-II	2 рік-I	2 рік-II	3 рік-I	3 рік-II	4 рік-I
витрати, тис. грн.	256	256	197	147	216	156	37
чистий прибуток, тис. грн.	-	-	737	1032	1383	2010	3161
залишок прибутку, тис. грн.	-	-	540	885	1167	1854	3124

Примітки:

I — 1-е півріччя;
II — 2-е півріччя.

Висновки

1. Запропоновано підхід до фінансування інноваційних програм підприємства зі створення й організації виробництва ЛЗ на основі рішення оптимізаційної задачі за схемою послідовного аналізу варіантів, що дозволяє здійснити рефінансування декількох програм.

2. В основу наведеного підходу до фінансування покладений принцип реінвестування з прибутку, одержуваного в результаті застосування оптимальної схеми почергового впровадження у виробництво ЛЗ, включених до інноваційної програми.

3. Запропоновано ранжирування ЛЗ для включення їх в інноваційну програму здійснювати за такими критеріями: прибуток від реалізації; вартість і тривалість розробки й організації виробництва ЛЗ; термін виходу ЛЗ із під патентного захисту.

4. У результаті реалізації даного підходу до фінансування створення й організації виробництва інгібіторів АПФ встановлена така черговість початку розробки ЛЗ: 1 рік (I півріччя) — раміприл; 2 рік (I півріччя) лізиноприл, моексіприл, фозіноприл, періндоприл; 3 рік (I півріччя) - трандолаприл.

5. Встановлено, що запропонований підхід дозволяє із другого року здійснювати самофінансування інноваційної програми інгібіторів АПФ, а у перший рік вивільнити більш 400 тис. грн., які можуть бути спрямовані на фінансування інших інноваційних програм.

ЛІТЕРАТУРА

1. Расходы иностранных компаний на НИОКР // БИКИ. — 2002. — № 90. — С. 5.
2. Совершенствование системы финансирования НИОКР в фармацевтической промышленности Украины / Пивень Е.П., Федорчук В.А., Тихомирова Е.В. и др. // Научные достижения и проблемы производства лекарственных средств: Материалы науч.-практ. конф. — Харьков, 1995. — С. 120-122.
3. Август-Вильгельм Шеер. Моделирование бизнес – процессов: Пер. с англ. - М.: ОАО Весть – Мета Технологии, 2000. - 205 с.
4. Гаек Я., Шидак З. Теория ранговых критериев. - М.: Наука, 1971. - 265 с.
5. Евланов Л.Г. Теория и практика принятия решений. - М.: Экономика, 1984. - 279 с.

6. Саати Т., Кернес К. Аналитическое планирование. Организация систем: Пер. с англ. - М.: Радио и связь, 1991. - 224 с.

7. Растринин Л.А. Системы экстремального управления. - М.: Наука, 1974. - 630 с.

8. Кини Р.Л., Райфа Х. Принятие решений при многих критериях: предпочтения и замещения: Пер. с англ. - М.: Радио и связь, 1981. - 560 с.

Резюме

Пивень Е.П., Хренов А.М.

Совершенствование финансирования инновационных программ предприятия по созданию и организации производства лекарственных средств

Предложен подход к финансированию инновационных программ предприятия по созданию и организации производства лекарственных средств (ЛС) на основе решения задачи оптимизации по схеме последовательного анализа вариантов. В основу подхода положен принцип реинвестирования из прибыли, полученной в результате применения оптимальной схемы поочередного внедрения в производство лекарственных средств, включенных в программу. Определены критерии ранжирования ЛС для введения их в инновационную программу. Предложенный подход позволяет осуществить рефинансирование нескольких программ.

Summary

Piven E.P., Khrenov A.M.

Improvement of the financing of manufacture innovation programs at establishing and organization of drug manufacturing

An approach to the financing of manufacture innovation manufacturing at establishing and organization of drug production at the base of the solving of the task of optimization by the plan of sequential alternative analysis was suggested. At the base of the approach was the principle of reinvestment from profit, which has been obtained at the result of the use of optimal plan of byturn introduction in manufacturing of drugs, which were included in program. The criteria of the drugs ranking for their introduction into innovation program were determined. Proposed approach allowed to realize the refinancing of several programs.

Пивень Олена Петрівна. Закінчила Харківський інженерно-економічний інститут (1977). Працює в ДП ДНЦЛЗ. Зав. лабораторії маркетингових і техніко-економічних досліджень (1999). Д.фарм.н. (2005).

Хренов Олександр Михайлович. Закінчив Харківський інститут радіоелектроніки (1977). Працює в ХНАМГ. Доцент кафедри прикладної математики та інформаційних технологій (1990). К.т.н. (1987).

Немченко А.С., Котвіцька А.А.
Національний фармацевтичний університет

Дослідження проблеми створення організаційно-правового механізму забезпечення населення лікарськими засобами, обґрунтування системних підходів

Проведено аналіз діючої системи нормативно-правових актів, що складають основу механізму обігу лікарських засобів. Розглянуто зміст оновленого Національного переліку основних лікарських засобів, його практичне значення у відповідності до рекомендацій ВООЗ. Визначені суттєві ознаки, що мають бути притаманні нормативно-правовим актам, діючим у фармацевтичній галузі.

У сучасних умовах реалізації права кожної людини на охорону здоров'я і медичну допомогу надзвичайно важливу роль відіграє створення та впровадження організаційно-правового механізму лікарського забезпечення населення.

Протягом багатьох років у розвинутих державах, включаючи європейські, предметом правового регулювання у сфері охорони здоров'я були норми та принципи, що визначають професійну поведінку лікарів. Однак, починаючи від 60-х років ХХ ст. така позиція не визнавалася абсолютно вірною, оскільки з того часу все більше уваги приділялося правам людини, тобто пацієнта [19, 20]. Водночас невірно стверджувати, що регулювання відносин у цій сфері зводилося виключно до стосунків лікарів і пацієнтів. До механізму забезпечення права на охорону здоров'я стали включатися відносини, які складали ланцюжок «лікар – провізор – пацієнт», тобто відносин пацієнтів із медичними й фармацевтичними організаціями, останніх - з організаціями, що фінансують охорону здоров'я, а також цих організацій з їх клієнтами [10]. На нашу думку, цей підхід має охоплювати увесь, досить широкий спектр відносин, пов'язаних із діяльністю у сфері охорони здоров'я людини.

Беручи до уваги реалії дійсності, актуальні питання самолікування громадян, на перше місце мають виходити відносини, що виникають у сфері обігу лікарських засобів, у тому числі проблеми їх якості, ефективності та безпеки [18]. Саме ці відносини мають бути включені до організаційно-правового механізму забезпечення прав на охорону здоров'я, отримавши адекватне правове регулювання [9].

Визначаючи зміст конституційного права кожного на охорону здоров'я і медичну допомогу (ст. 49 Конституції України), неодмінно постає питання про «фармацевтичну» складову цього права, на що вже неодноразово зверталася увага як науковців, так і практиків. Так,

право на охорону здоров'я передбачає широку профілактику втрати здоров'я, а саме: кожен громадянин має право на споживання якісних і безпечних продуктів харчування, питної води, забезпечення якісними та ефективними лікарськими засобами [1, 9, 10]. Слід додати, що, перш за все, потребує розробки комплекс заходів системного характеру надання фармацевтичної допомоги населенню й забезпечення лікарськими засобами та виробами медичного призначення. Окремим аспектам цієї проблеми вже приділялася увага, але разом із цим низка проблем встановлення адекватного організаційно-правового механізму лікарського забезпечення населення й лікувально-профілактичних закладів, із належним законодавчим забезпеченням, відображенням у нормативно-правових актах залишається ще поза увагою.

Метою даної роботи є дослідження питань встановлення організаційно-правового механізму лікарського забезпечення населення та наукове обґрунтування шляхів вирішення цієї проблеми.

Складовою системи фармацевтичного забезпечення населення є механізм відпуску лікарських засобів, що охоплює рух препарату до пацієнта через мережу аптечних закладів. Саме адекватність організаційно-правового механізму в цій частині й буде гарантією належного, своєчасного та повного забезпечення лікарськими засобами і виробами медичного призначення їх споживачів, тобто пацієнтів [9, 13, 15].

Соціально - економічне та юридичне забезпечення дієвості механізму лікарського забезпечення здійснюється за допомогою багатьох чинників. Відповідно до ст. 12 Господарського кодексу України, що діє з 1 січня 2004 року, держава для реалізації економічної політики, виконання цільових економічних програм і програм соціального розвитку застосовує різноманітні засоби й механізми регулювання

господарської діяльності [4]. Що стосується *фармації, зважаючи на соціальну спрямованість галузі*, неодноразово наголошувалося, та і взагалі визнається аксіомою, неможливість і недоцільність розвитку цієї галузі на суто ринкових засадах [8]. Тут необхідний і державний контроль, і державне регулювання, і наявність чіткого, ефективного організаційно-правового механізму, відображеного в системі нормативно-правових актів. Між тим ринкові трансформації, що відбулися і відбуваються в межах українських реалій цих особливостей не враховують, так наприклад, приватизація фармацевтичних підприємств відбувається на загальних засадах, механізм ціноутворення належним чином не регламентовано [7, 18].

Специфікою фармацевтичної галузі є наявність регулюючих переліків лікарських засобів. На загальнодержавному рівні визнано, що обґрунтування регулюючих переліків є пріоритетним напрямком формування Національної лікарської політики. Однак, і тут слід визнати низку недоліків системного характеру, деколи недбале ставлення та непрофесійний підхід із боку законодавця та державних органів.

Так, вже декілька років в Україні діє *Національний перелік основних лікарських засобів (галі Національний перелік)*, затверджений постановою КМУ від 29.03.2006 року № 400. Положення про Національний перелік затверджене наказом МОЗУ від 24.05.2005 р. № 226 (зі змінами і доповненнями).

Враховуючи рекомендації Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), вимоги Європейських Директив та й взагалі економічну доцільність, Національний перелік має замінити всі інші переліки лікарських засобів, що мають соціально-економічне спрямування, перш за все бюджетний та ціновий переліки [16]. На сьогодні значення Національного переліку, як регулюючого, зведено до мінімуму, він практично позбавлений практичного навантаження та регуляторного впливу на обіг лікарських засобів, не використано його і під час формування бюджету галузі охорони здоров'я на 2007 рік.

Крім того, й за змістом наповнення Національний перелік далеко не досконалий. Так, рекомендований перелік ВООЗ (13 редакція) включає близько 300 INN-назв лікарських засобів, тоді як Національний перелік майже втричі більший. Проведений нами аналіз Національного переліку підтвердив, що він не відповідає вимогам ВООЗ щодо включення до

його складу ефективних і безпечних препаратів, які здатні забезпечити лікування переважної більшості інфекційних, хронічних та інших захворювань [11, 15, 16].

Звичайно, практичного сенсу механізм забезпечення населення лікарськими засобами і виробами медичного призначення набуває лише будучи закріпленим у законодавчих та інших нормативно-правових актах, що регулюють обіг лікарських засобів. Не торкаючися суто юридичних аспектів їх змісту, специфіки застосування та тлумачення, слід відмітити, що нормативно-правовим актам, що діють у цій сфері мають бути притаманні такі *суттєві ознаки: системність, соціально-економічна обґрунтованість та доцільність*. Причому, *ознака системності* має передбачати не тільки й не стільки побудову нормативно-правових актів у певній послідовності та ієрархії, а й рівномірний розподіл правового інструментарію, виважений підхід при визначенні та застосуванні тих чи інших механізмів.

Так, концептуальні положення, що визначають засади державного регулювання і державного впливу на сферу обігу лікарських засобів, мають бути визначені не тільки законодавчими актами загального порядку, зокрема Господарським кодексом України, Законом України «Про засади державної регуляторної політики у сфері господарської діяльності» [5], а й спеціальними законодавчими актами, серед яких провідне місце посідає *Закон України «Про лікарські засоби»*. В аспекті застосування цього Закону надзвичайно складно вірно визначити його співвідношення з іншими актами законодавства.

Проблема ускладнена і тим, що Закон України «Про лікарські засоби» є основою, фундаментом формування всієї системи нормативно-правових актів, що діють у цій сфері. Будь-яка неточність, зайве ускладнення, недосконалість або помилка, що містяться у нормі Закону, тягне за собою набагато складніші вади та серйозніші наслідки, але вже на підзаконному рівні [3].

Такі «негаразди» останнім часом трапилися зі ст. 19 Закону України «Про лікарські засоби», якою визначалися вимоги до оптової та роздрібною реалізації лікарських засобів. Між тим, 19.01.2006 року Верховною Радою України ухвалено Закон «Про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо приведення їх у відповідність із законодавчими актами України у сфері ліцензування» [7]. Метою Закону було приведення діючих законодавчих актів у відповідність із Законом «Про

ліцензування певних видів господарської діяльності».

Стаття 19 Закону «Про лікарські засоби» отримала назву «Порядок торгівлі лікарськими засобами», у ч. 1 ст. 19 говориться, що оптова й роздрібна торгівля лікарськими засобами на території України здійснюється підприємствами, установами та організаціями, а також фізичними особами-підприємцями на підставі ліцензії, яка видається у порядку, встановленому законодавством. Отже, у назві та тексті ст. 19 замінено термін «реалізація» на «торгівля». Звичайно, із позицій Закону «Про ліцензування певних видів господарської діяльності», відповідно до ст. 9 якого ліцензуванню підлягає такі види господарської діяльності, як виробництво, оптова та роздрібна торгівля лікарськими засобами, рішення, в цілому, вірне [2, 3].

Однак, із точки зору організаційно-правового механізму фармацевтичної галузі такий підхід себе не виправдовує. Адже, реалізація та торгівля не є синонімами, перше є набагато ширшим поняттям.

Підтвердженням даної тези є аналіз інших статей Закону «Про лікарські засоби», які і після прийняття Закону від 19.01.2006 року «Про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо приведення їх у відповідність із законодавчими актами України у сфері ліцензування», містять термін «реалізація» стосовно різних аспектів обігу лікарських засобів: державний контроль за реалізацією лікарських засобів (ст. 15 Закону), реалізація (відпуск) лікарських засобів громадянам (ст. 21 Закону), інформаційне забезпечення діяльності у сфері реалізації лікарських засобів (ст. 26 Закону) тощо.

Отже, зводити господарську діяльність у сфері обігу лікарських засобів виключно до торговельних операцій означає занадто спрощено підходити до цієї проблеми. Недоліком є те, що ні у ст. 9 Закону України «Про ліцензування певних видів господарської діяльності», ні в новій редакції ст. 19 Закону «Про лікарські засоби» не згадується такий вид діяльності, як використання лікарських засобів у діяльності лікувально-профілактичних закладів різних видів (лікарні, поліклініки, санаторії, медичні амбулаторії тощо), лікарів, що займаються приватною медичною практикою або в інших випадках надання медичної допомоги населенню (школи, дитячі дошкільні заклади, фельдшерсько-акушерські пункти та ін.). Випадіння цілого «пласту» діяльності у сфері обігу лікарських засобів із сфери дер-

жавного регулювання та контролю призвело не тільки до численних порушень прав громадян, нехтування вимог якості та безпеки лікарських засобів, а й до того, що безконтрольний обіг лікарських засобів у медичних закладах взагалі став нормою.

Із цього випливає ще один недолік нової редакції ст. 19 Закону «Про лікарські засоби», що, по суті, зводить дозвільний регулятивний механізм фармацевтичної діяльності в ланці її реалізації кінцевому споживачеві виключно до ліцензування. На наш погляд, такий підхід є вкрай небезпечним. За логікою розробників нової редакції ст. 19 Закону «Про лікарські засоби» вимоги до фармацевтичної діяльності — це вимоги до ліцензування фармацевтичної діяльності, яка зводиться до виробництва, оптової й роздрібною торгівлі лікарськими засобами. Наслідком такого підходу стало позбавлення права на існування, у юридичному розумінні, всіх інших важливих правил, що встановлюють діяльність у сфері обігу лікарських засобів, але з формальної точки зору не є умовами ліцензування.

Попередня редакція ст. 19 містила посилання на Правила торгівлі (реалізації) лікарськими засобами. Це дозволило КМУ на підставі ст. 19 затвердити постановою від 12.05.1997 року № 447 Правила роздрібною реалізації лікарських засобів, а згодом Постановою від 17.11.2004 року № 1570 — Правила торгівлі лікарськими засобами в аптечних закладах.

У теперішній час законодавча підстава для затвердження таких Правил відсутня, а правомірність застосування чинних Правил торгівлі лікарськими засобами, як складової механізму регулювання фармацевтичної діяльності, у спеціалістів викликає обґрунтовані сумніви [15].

Проблема полягає не тільки у легітимності існування Правил торгівлі лікарськими засобами, а, перш за все, у тому, в якому нормативно-правовому акті знайдуть своє відображення вимоги до здійснення фармацевтичної діяльності. На нашу думку, найбільш доцільним з організаційно-правової точки зору є використання Правил торгівлі (реалізації) лікарськими засобами як комплексного документу, що містив би вимоги і до торгівлі лікарськими засобами, і до інших видів діяльності у цій сфері, що охоплюються терміном «реалізація» лікарських засобів, як такі, що підлягають ліцензуванню, так і ті, що ліцензування не потребують, або є складовою інших видів господарської діяльності (наприклад, медичної практики).

На сьогодні Державною службою лікарських засобів і виробів медичного призначення розроблено проект постанови КМУ «Про затвердження форми *паспорта аптечного закладу (структурного підрозділу)*» [7], що пропонує скасувати постанову КМУ від 17.11.2004 року № 1570, затвердивши при цьому тільки форму паспорта аптечного закладу (структурного підрозділу).

Необхідність скасування Правил торгівлі лікарськими засобами через аптечні заклади обумовлена їх неузгодженістю зі ст. 19 Закону «Про лікарські засоби». При цьому паспорт визначено як необхідний документ для отримання суб'єктом господарювання ліцензії з оптової й роздрібною торгівлі лікарськими засобами.

Однак, аналіз запропонованої форми паспорта аптеки свідчить, що в ньому містяться певні вимоги до матеріально-технічної бази суб'єктів, тобто він має і регуляторне значення (наприклад, вимоги до площі виробничих приміщень аптечних баз (складів), аптек, аптечних пунктів та аптечних кіосків. Звичайно, що дана форма документа ніяких вимог такого роду містити не може. На нашу думку, доцільно вимоги до матеріально-технічної бази суб'єктів помістити до Правил реалізації (торгівлі) лікарських засобів.

У теперішній час основним недоліком функціонування паспортів в організаційно-правовому механізмі обігу лікарських засобів є відсутність чіткої та прозорої процедури їх погодження відповідними державними органами — Державною санітарно-епідеміологічною службою, Державною інспекцією з контролю якості лікарських засобів, місцевими органами виконавчої влади (органами місцевого самоврядування). Саме відсутність такої процедури викликає «збої» у механізмі ліцензування, призводить до необґрунтованої тяганини й зволікань, породжує певні ситуації, коли до фармацевтичної діяльності допускаються суб'єкти, які виявляють безвідповідальне ставлення до питань дотримання вимог щодо обігу, зберігання та відпуску лікарських засобів.

На Рисунку відображена діюча система нормативно-правових актів, що складають основу організаційно-економічного механізму обігу лікарських засобів.

Запропонований проект постанови та інші нормативно-правові акти, що стосуються механізму ліцензування господарської діяльності з обігу лікарських засобів, не містять відповіді на таке важливе з практичної точки зору пи-

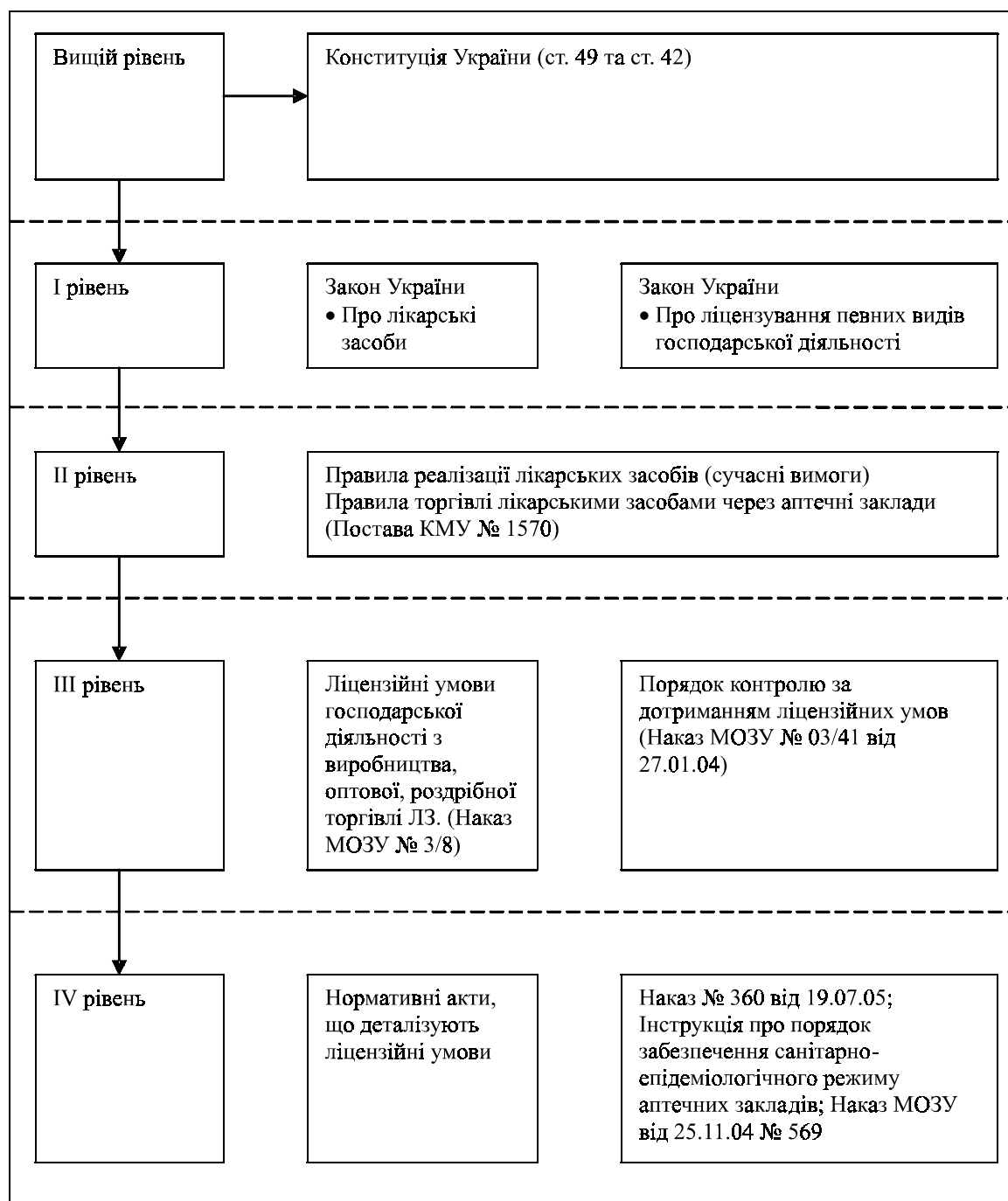
тання — як повинен діяти орган ліцензування: — якщо паспорт аптечного закладу належним чином погоджено, але достовірність викладених у ньому даних викликає сумніви; — яким чином можуть бути ці відомості перевірені органом ліцензування й чи є це підставою для відмови у видачі ліцензії.

Розробники проекту постанови, що аналізується, в обґрунтуванні необхідності наявності паспорта аптечного закладу (структурного підрозділу) послалися на п. 44 Переліку документів, що додаються до заяви про видачу ліцензії для окремого виду господарської діяльності, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 04.07.2001 року № 756. Однак, дана постанова є підзаконним нормативно-правовим актом і має відповідати вимогам законів. Істотним недоліком організаційно-правового механізму регулювання фармацевтичної діяльності є відсутність законодавчо закріпленого визначення паспорта аптечного закладу, порядку його складання суб'єктом та погодження відповідними органами. Запропонований Державною службою проект передбачає лише можливість розробки і затвердження у майбутньому Міністерством охорони здоров'я України Порядку погодження паспорта аптечного закладу (структурного підрозділу).

На нашу думку, такий документ є надзвичайно важливим для регламентації фармацевтичної діяльності, реалізації регуляторної політики у галузі, тому при його розробці має враховуватися думка професійних асоціацій і громадських об'єднань фармацевтів, він має погоджуватися із відповідними державними органами, зокрема Державним комітетом України з питань регуляторної політики та підприємництва. Оскільки при погодженні паспорта задіяні державні органи та органи місцевого самоврядування, порядок складання і погодження паспорта аптечних закладів (структурних підрозділів), на нашу думку, має носити міжвідомчий характер.

Нещодавно набув чинності Закон України від 6 вересня 2005 року «Про дозвільну систему у сфері господарської діяльності» [6], який визначає організаційно-правові засади функціонування дозвільної системи у сфері господарської діяльності і встановлює порядок діяльності дозвільних органів, уповноважених видавати документи дозвільного характеру. Закон встановлює якісно нові організаційні й юридичні підходи до видачі документів дозвільного характеру (дозволів, висновків, погоджень, свідоцтв тощо).

Рисунок 1



Система законодавчих та нормативно-правових актів як складова частина організаційно-правового механізму регулювання обігу ЛЗ

Наприклад, запроваджено декларативний принцип, згідно з яким суб'єкт набуває право на провадження певних дій щодо здійснення господарської діяльності без отримання документа дозвільного характеру шляхом повідомлення адміністратора або дозвільного органу про відповідність його бази вимогам законодавства. Паспорт аптечного закладу (структур-

ного підрозділу) як документ має багатофункціональний характер і стосується не тільки сфери ліцензування, а має й інші завдання, що пов'язують його з дозвільною системою. З одного боку, відповідно до ст. 2 Закону його дія не поширюється на відносини у сфері ліцензування. З іншого ж боку, Закон містить низку прогресивних підходів, що можуть бути ви-

користані для усунення існуючих недоліків та удосконалення регулятивної складової діючого механізму лікарського забезпечення населення.

Висновки

В умовах створення організаційно-правового механізму забезпечення населення лікарськими засобами, перш за все, потребує уваги розробка комплексу заходів системного характеру надання фармацевтичної допомоги населенню.

Враховуючи соціальну спрямованість фармацевтичної галузі, в умовах реалізації програм соціально-економічного розвитку країни та при розробці нормативно-правових актів слід уникати суто ринкових підходів щодо механізмів ціноутворення на лікарські засоби, приватизації аптечної мережі тощо.

Відповідно до рекомендацій ВООЗ, вимог Європейських Директив й взагалі економічної доцільності, Національний перелік повинен замінити всі інші переліки лікарських засобів, що мають соціально-економічну спрямованість (наприклад бюджетний і ціновий переліки), та у сучасних умовах мати більш практичне навантаження.

Нормативно-правовим актам, що діють у фармацевтичній галузі, серед яких провідне місце займає Закон України «Про лікарські засоби», мають бути притаманні такі суттєві ознаки: системність, соціально-економічна обґрунтованість і доцільність.

ЛІТЕРАТУРА

1. Конституція України: Прийнята на п'ятій сесії Верховної Ради України 28 червня 1996 року. — К.: Преса України, 1997. — 80 с.
2. Закон України «Про ліцензування певних видів господарської діяльності» // Юридичні аспекти фармації: Зб. нормат.-правових актів. — Х.: Меганоліс, 2004. — Т. 1. — С. 251-258.
3. Закон України «Про лікарські засоби» // Там же. — С. 30-32.
4. Хозяйственный кодекс Украины: Комментарий. — Х.: ООО «Одиссей», 2004. — 896 с.
5. Відомості Верховної Ради України. — 2004. — № 9. — С. 79.
6. Відомості Верховної Ради України. — 2005. — № 48. — С. 483.
7. Відомості Верховної Ради України. — 2006. — № 22. — С. 184.
8. Афанасьев А.М. Муниципальные предприятия и их роль в региональной экономике фармации: Автореф. дис. ... к.э.н. — СПб., 1997. — 16 с.
9. Мартин А. Й., Буссейн М. Здравоохранительное право (концепции) // Медицинское право. — 2003. — № 2. — С. 45—46.
10. Медицинское право: Учеб. пособие / Под ред. Ю.А. Дмитриева. — М.: Элит, 2006. — 495 с.
11. Немченко А.С., Котвицька А.А. Розробка концептуальних засад пріоритетного розвитку соціально-ефективної

організації фармацевтичного забезпечення населення: Метод, рекомендації — Х.: НФаУ, 2006. — 15 с.

12. Немченко А.С., Панфілова Г.Л. Методологія фармакономічних досліджень ефективності фармацевтичної допомоги, що надається населенню // Фармацевтичний журнал. — 2005. — № 4. — С. 22-28.
13. Немченко А.С., Котвицька А.А. Методологічні підходи щодо удосконалення лікарського забезпечення пільгових груп та категорій населення в Україні // Фармаком. — 2006. - № 4. — С. 97-102.
14. Немченко А.С., Панфілова А.Л. Фармаекономіка как важнейший инструмент формирования Национальной лекарственной политики // Провизор. — 2003. — № 22. — С. 3-5.
15. Печеный О.П. Десятилетие: вехи законодательного пути // Провизор. — 2006. — № 7. — С. 14-16.
16. Печеный О.П. Перечни лекарственных средств и их место в системе государственного регулирования фармацевтического рынка // Провизор. — 2005. — № 21.- С. 9-11.
17. Провизор (Юридичні аспекти фармації). — 2006. — № 22. — С. 29-32.
18. Яценко Е. Ю. Современные взгляды на предмет и метод медицинского права // Научные труды II Всероссийского съезда (Национального конгресса) по медицинскому праву. — 159 с.
19. Orzack L.H., Kaitin K.I., Lasanga L. / Health. Policy. Law. — 1999. - № 4. — P. 847-868.
20. World drugs situation. — Geneva: WHO, 2001. — 34 p.

Резюме

Немченко А.С., Котвицька А.А.

Исследование проблемы создания организационно-правового механизма обеспечения населения лекарственными средствами, обоснование системных подходов

Проведен анализ действующей системы нормативно-правовых актов, составляющих основу механизма обращения лекарственных средств. Рассмотрено содержание обновленного Национального перечня основных лекарственных средств, его практическое значение в соответствии с рекомендациями ВОЗ. Определены характерные признаки, которые должны быть присущи нормативно-правовым актам, действующим в фармацевтической отрасли.

Summary

Nemchenko A.S., Kotvitskaya A.A.

Study of the matter of the development of organizational-legal mechanism of population providing with drugs, basing of systems approaches

An analysis of system in force of normatively – legal acts, which have been in the base of drugs circulation mechanism, was conducted. The content of renovated National list of main drugs, its practical significance according WHO recommendations examined. Essential characteristics of normatively – legal acts, which are in force in pharmaceutical industry, were determined.

Немченко Алла Семенівна. Д.фарм.н. (1993). Професор (1995). Завідувачка кафедри організації та економіки фармації Національного фармацевтичного університету (2004).

Котвицька Алла Анатоліївна. К.фарм.н. (2002). Доцент кафедри організації та економіки фармації Національного фармацевтичного університету (2003).

Аналітичний огляд

УДК 615.454:339.13:616.147.17-007.64

Кондратюк Н.А., Мощиц В.Ф., Дмитрієвський Д.І.
 Національний фармацевтичний університет

Лікарські засоби, представлені на фармацевтичному ринку України, що застосовуються для лікування проктологічних захворювань (огляд)

Проведено аналіз асортименту лікарських засобів для лікування проктологічних захворювань. Зроблено висновок про необхідність створення нових вітчизняних комбінованих лікарських препаратів в найбільш раціональних лікарських формах — мазях і супозиторіях.

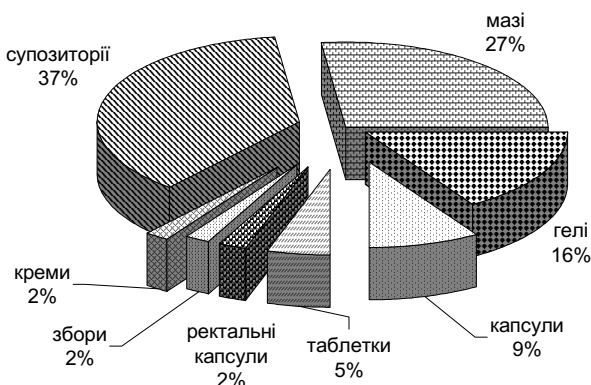
На сьогодні лікування деструктивно-запальних захворювань прямої кишки (геморой, проктит, анальні тріщини, парапроктит) залишається актуальною проблемою сучасної медицини, що пов'язано з поширеністю даних захворювань і тяжкістю протікання курсу фармакотерапії зазначених патологій [1, 2].

Основними факторами, що сприяють розвитку даних захворювань, є недотримання правил особистої гігієни, хронічні запори, малорухливий спосіб життя, бідна на клітковину їжа, шкідливі звички (наприклад, вживання алкоголю) тощо.

Метою даної роботи є аналіз асортименту лікарських засобів, що застосовуються у проктології, для оцінки та наступної оптимізації лікарського забезпечення проктологічних хворих.

Проаналізувавши асортимент лікарських засобів, які зареєстровані в Україні на кінець 2006 року [3-5], встановлено, що потреби даної групи хворих задовольняються, в основному, лікарськими препаратами, наведеними в Табл. 1. Для лікування проктологічних захворювань використовують різні лікарські форми: супозиторії (37%), мазі (27%), гелі (16%), капсули (9%), таблетки (5%), ректальні капсули (2%), збори (2%), креми (2%).

Рисунок 1

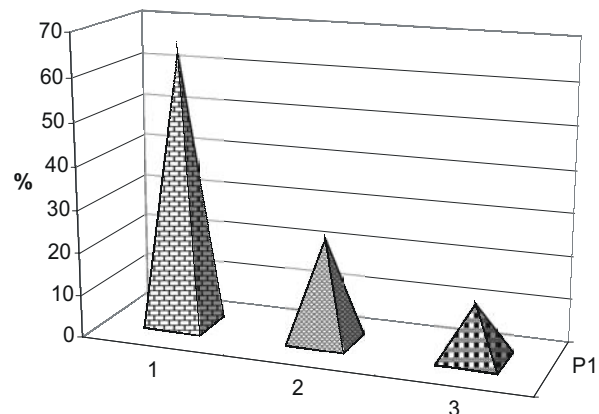


Асортимент лікарських форм для лікування проктологічних захворювань

ли (2%) збір протигемороїдальний (2%), креми (2%) (Рис. 1). Проведені дослідження, а також дані лікарів-проктологів свідчать, що найбільш раціональною та ефективною лікарською формою для лікування проктологічних захворювань є супозиторії [6]. Це зумовлено їхніми позитивними властивостями та практичною відсутністю негативних ефектів, що притаманні іншим видам лікарських форм. Ректальний шлях введення дозволяє зменшити больові відчуття, прискорити загоєння тріщин, знизити інтенсивність запальних процесів.

Із 55 найменувань лікарських препаратів, що користуються попитом, вітчизняні виробники виробляють лише 13, і вітчизняні, і зарубіжні — 7, зарубіжні — 35 препаратів (Рис. 2). Даний аналіз свідчить, що на фармацевтичному ринку України представлені, в ос-

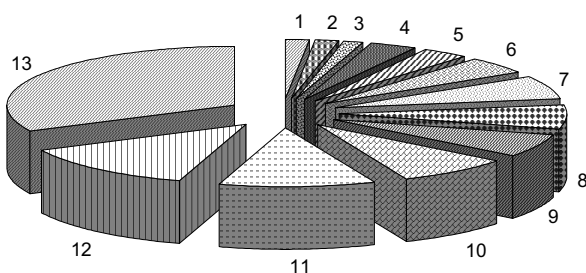
Рисунок 2



Аналіз пропозицій проктологічних лікарських засобів на фармацевтичному ринку України

- 1 — лікарські засоби, що виробляються тільки зарубіжними виробниками (64%);
- 2 — лікарські засоби, що виробляються і вітчизняними, і зарубіжними виробниками (24%);
- 3 — лікарські засоби, що виробляються тільки вітчизняними виробниками (13%).

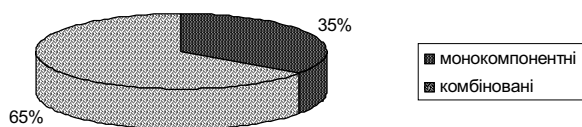
Рисунок 3



Асортимент проктологічних лікарських засобів, представлених різними країнами-виробниками на фармацевтичному ринку України

1 — Угорщина (1)	7 — Болгарія (4)
2 — Чехія (1)	8 — Індія (4)
3 — Канада (1)	9 — Франція (4)
4 — Польща (2)	10 — США (5)
5 — Сербія	11 — Росія (7)
і Чорногорія (2)	12 — Німеччина (8)
6 — Швейцарія (3)	13 — Україна (20)

Рисунок 4



Співвідношення монокомпонентних і комбінованих проктологічних препаратів на фармацевтичному ринку України

новному, зарубіжні препарати 12 країн-виробників. Німеччина пропонує 13 % лікарських препаратів, Росія — 11 %, США — 8 %, Франція, Індія, Болгарія — 6 %, Швейцарія 5 %, Польща, Сербія і Чорногорія — 3 %, Угорщина, Чехія, Канада — 2 % (Рис. 3). Виробники України випускають незначну кількість препаратів для лікування проктологічних захворювань. Супозиторії виробляють ЗАТ «Лікхім», ВАТ «Монфарм», ТОВ «Фітолік»; мазі — ВАТ «Фармак», ТОВ НВФК «ЕЙМ», ЗАТ ФФ «Дарниця», ВАТ «Галичфарм», ВАТ «Лубнифарм»; гелі — ЗАТ «Борщагівський ХФЗ», ВАТ ХФЗ «Червона зірка», ВАТ «Київмедпрепарат», ЗАТ ФФ «Дарниця»; капсули — ЗАТ «Борщагівський завод», ЗАТ «Київський вітамінний завод»; збір — ЗАТ «Ліктрави».

Кожна хвороба прямої кишки має свої особливості. Геморой — захворювання, в основі якого лежить варикозне розширення вен заднього проходу і нижнього відділу прямої кишки. Для нього характерні свербіж, особливо під час дефекації, почервоніння та набряк у ділянці анального отвору, нестерпний біль, кровотеча, можуть виникати гнійні ускладнення. Анальні тріщини — пошкодження слизо-

вої оболонки прямої кишки біля анального отвору. Синдром даної патології характеризується клінічною тріадою — біль, спазм, кровотеча. Проктит — запалення стінок прямої кишки. Основними симптомами проктиту є відчуття печії, свербіж, виділення із прямої кишки слизу та крові. Парапроктит — гнійне запалення тканин навколо прямої кишки. Через залози, які розміщені в області заднього проходу, інфекція із просвіту прямої кишки проникає у тканини, що є поблизу. Розвивається запалення, формується гнійник [7-9].

Для лікування описаних вище хвороб використовують монокомпонентні, комбіновані лікарські форми, фізіотерапевтичні процедури, а також проводять оперативне втручання [10-11]. До складу монокомпонентних препаратів частіше всього входять венотоніки (троксерутин, гепарин та ін.). В арсеналі лікарських засобів, що вивчаються, дані лікарські препарати складають 35 %. Однак, монокомпонентні препарати не завжди є оптимальними за даних патологій, оскільки вони виявляють лише фармакологічну дію, направлену на уражені тканини-мішені прямої кишки, не забезпечуючи при цьому комплексного раціонального лікування, і для розширення спектра терапевтичної дії та прискорення одужання хворого необхідне вживання додаткових лікарських препаратів. Тому найбільш раціональними є комбіновані лікарські засоби, що виявляють багатоспрямовану дію. В арсеналі лікарських препаратів, що досліджуються, вони складають 65 % (Рис. 4). До їх складу частіше всього входять глюкокортикостероїди (гідрокортизон, фторкортолон), місцеві анестетики (лідокаїн, новокаїн, анестезин, хінізокаїн, цинхокаїн), м-холінолітики (екстракт красавки), репаративи (обліпихова олія, олія печінки акули).

На сучасному етапі розвитку медицини та фармації також залишається актуальною проблема створення лікарських засобів для лікування проктологічних захворювань на основі біологічно активних речовин рослинного походження. На фармацевтичному ринку України номенклатура таких препаратів незначна: мазь «Вундехіл» (ТОВ НВФК «ЕЙМ», Україна), «Гемороль» (Herbarol, Польща), протигеморойдальний збір (ЗАТ «Ліктрави», Україна) тощо. До їх складу входять різноманітні рослини або екстракти або настойки: листя сени, трава деревію, кора крушини, плоди коріандру, корені солодки, екстракти красавки, квіток ромашки аптечної, гіркокаштана звичайного, нагідок лікарських; настойки софори японської, деревію. Зазначені рослини або витяги з

Таблиця №1

Лікарські засоби, представлені на фармацевтичному ринку України, що застосовуються для лікування проктологічних захворювань

№	Назва лікарського засобу	Лікарська субстанція та її дози	Форма випуску	Фірма-виробник
1	Анестезол	анестезин 0.1 г дерматол 0.04 г ментол 0.004 г цинку оксид 0.02 г	супозиторії № 5, 10 супозиторії № 10	Лікхім, Україна Ніжфарм, Росія
2	Антигеморой	бетаметазону валеріат 0.05 г/100 г фенілефрину гідрохлорид 0.1 г/100 г лідоканіну гідрохлорид 2.5 г/100 г	мазь, туба 15 г	Elegant India, Індія
3	Анузол	екстракт красавки 0.02 г ксероформ 0.1 г цинку сульфат 0.05 г гліцерин 0.12 г	супозиторії № 5, 10 супозиторії № 10	Монфарм, Україна Ніжфарм, Росія
4	Ауробін	преднізолону капронат 0.2 г лідоканіну гідрохлорид 2.0 г пантенол 2.0 г триклозан 0.1 г	мазь, туба 20 г	Gedeon Rhichter, Венгрія
5	Бетіол	екстракт красавки 0.015 г іхтіол 0.2 г	супозиторії № 5, 10 супозиторії № 10	Лікхім, Україна Ніжафарм, Росія
6	Венолан	троксерутин 300 мг	капсули № 50	Гродзиський фарм. завод «Польфа»
7	Венорутінол	троксерутин 300 мг	капсули № 10, 20	Боршагівський ХФЗ, Україна
8	Венорутінол	троксерутин 2 г/100 г	гель, туба 40 г	Боршагівський ХФЗ, Україна
9	Венорутон 300	О-(b-гідроксіетил)-рутозиди 2.0 г	гель 40 г	Novartis Consumer Health, Швейцарія
10	Вундехіл	настойка софори японської 3 г/100 г настойка корневищ перстачу 2 г/100 г настойка деревію звичайного 2 г/100 г настойка прополісу 5 г/100 г карофілен (густий екстракт суми каротиноїдів квіток нагідок) 3 г/100 г	мазь 15 г, 30 г	ЕЙМ, Україна
11	Гемороль	бензокаїн 0.1 г екстракт суцвіть ромашки аптечної густий 0.05 г екстракт саротамнусу густий 0.02 г екстракт гіркокаштана звичайного густий 0.02 г екстракт корневищ перстачу прямостоячого густий 0.02 г екстракт трави деревію звичайного густий 0.02 г екстракт коренів красавки лікарської густий 0.02 г	супозиторії № 12	Herbapol, Польща
12	Геморойдал	екстракт красавки густий 3 г/100 г епінефрину тартрат 0.182 г/100 г прокаїну гідрохлорид 0.3 г/100 г вісмуту галат основний 10 г/100 г	мазь 20 г	Sopharma, Болгарія
13	Геморон	оля мінеральна 14 % масло печінки акули 3 % вазелін 71.9 % фенілефрину гідрохлорид 0.25 %	мазь 57 г	Pharmascience, Канада
14	Гепарил – 1000 КМП	гепарин натрій 1000 ОД/г	гель 15 г, 30 г	Київмедпрепарат, Україна
15	Гепарин – Дарниця	гепарин натрій 300 ОД/г	гель 30 г	Дарниця, Україна

Таблиця №1 (продовження)

№	Назва лікарського засобу	Лікарська субстанція та її дози	Форма випуску	Фірма-виробник
16	Гепатромбін Г	гепарин 65 МО преднізолон 2.233 г полідоканол 0.03 г	мазь 20 г	Нemopharm, Сербія і Чорногорія
17	Гепатромбін Г	гепарин 120 МО преднізолон 1.675 г полідоканол 0.03 г	супозиторії № 12	Нemopharm, Сербія і Чорногорія
18	Гінкор форт	екстракт листя гінкго білоба 14 мг гептамінолу гідрохлорид 300 мг троксерутин 300 мг	капсули № 30	Beaufour-Ipsen, Франція
19	Детралекс	діосмін 0.45 г гесперидин 0.05 г	таблетки № 30, № 60	Server, Франція
20	Діовенор 600	діосмін 0.6 г	таблетки №30	Innotech International, Франція
21	Кортонітол-Дарниця	гідрокортизону ацетат 1.0 г нітазол 2.0 г	мазь 10 г, 14 г, 20 г	Дарниця, Україна
22	Мазь етонію	етоній 0.5 г, 1.0 г	мазь 15 г, 25 г гель 15 г, 40 г, 80 г мазь 15 г	Галичфарм, Україна Фармак, Україна Лубнифарм, Україна
23	Постеризан	ліпополісахариди кишкових паличок різних штамів 3.3×10^8 /г	Мазь 25 г	Dr.Kade, Німеччина
24	Постеризан	екстракт і компоненти клітинної оболонки кишкових паличок 6.6×10^8 /г	супозиторії № 10	Dr.Kade, Німеччина
25	Постеризан форте	ліпополісахариди кишкових паличок різних штамів 5×10^8 /г гідрокортизон 0.25 г	мазь 25 г	Dr.Kade, Німеччина
26	Постеризан форте	ліпополісахариди кишкових паличок різних штамів 1×10^9 /г гідрокортизон 0.005 г	супозиторії №10	Dr.Kade, Німеччина
27	Прокто-глівенол	трибенозид 5.0 г лідокаїн 2.0 г	крем 30 г	Novartis Consumer Health,, Швейцарія
28	Прокто-глівенол	трибенозид 0.4 г лідокаїн 0.04 г	супозиторії № 10	Novartis Consumer Health,, Швейцарія
29	Проктозан	буфксамак 50 мг вісмуту субгалат 50 мг титану діоксид 50 мг лідокаїну гідрохлорид 5 мг	мазь 20 г	Stada, Німеччина
30	Проктозан	буфксамак 250 мг вісмуту субгалат 100 мг титану діоксид 100 мг лідокаїну гідрохлорид 10 мг	супозиторії № 10	Stada, Німеччина
31	Проктоседил	гідрокортизону ацетат 0.558 г фраміцетин 10 мг гепарин 100 ОД ескулосид 10 мг етиламінобензоат 10 мг бутиламінобензоат 10 мг	мазь 10 г	Aventis Pharma, Індія
32	Проктоседил М	гідрокортизону ацетат 0.279 г фраміцетин 5 мг ескулосид 5 мг етиламінобензоат 5 мг бутиламінобензоат 5 мг	капсули ректальні № 20	Aventis Pharma, Індія
33	Проктозол	буфксамак лідокаїну гідрохлорид вісмуту субгалат	супозиторії № 5	Ліккім, Україна
34	Проктоседил	гідрокортизон 0.5 г хінізокаїну гідрохлорид 0.5 г	мазь 15 г	Roussel Laboratories, Великобританія

Таблиця №1 (продовження)

№	Назва лікарського засобу	Лікарська субстанція та її дози	Форма випуску	Фірма-виробник
35	Протигемороїдальний збір	листя сени 20 % трава деревію 20 % кора крушини 20 % плоди коріандру 20 % корінь солодки 20 %	збір, фільтр-пакет 1.5 г №10, 20 збір, пачка 100 г	Ліктрави, Україна
36	Реліф	оля печінки акули 0.03 г фенілефрину гідрохлорид 0.0025 г	супозиторії № 12	Sagmel, США
37	Реліф	оля печінки акули 0.03 г фенілефрину гідрохлорид 0.0025 г	мазь 28.4 г, 56.7 г	Sagmel, США
38	Реліф Адванс	бензокаїн 10.3 % оля печінки акули 3 %	супозиторії № 12	Sagmel, США
39	Реліф М	оля печінки акули 3 % фенілефрину гідрохлорид 0.25 %	супозиторії № 12	Sagmel, США
40	Реліф Ультра	гідрокортизону ацетат 10 мг оля печінки акули 60 мг цинку сульфат моногідрат	супозиторії № 12	Sagmel, США
41	Рутес	есцин 0.005 г рутин 0.1 г диметилсульфоксид 0.09 г	супозиторії № 5, № 10	Монфарм, Україна
42	Свічки з іхтіолом	амонієва сіль сульфокислот сланцевої олії 0.2 г	супозиторії № 5, № 10 супозиторії № 10	Монфарм, Україна Ніжфарм, Росія
43	Свічки з новокаїном	прокаїн 0.1 г	супозиторії № 5, супозиторії № 10	Монфарм, Україна Ніжфарм, Росія
44	Свічки з обліпихового олією	оля обліпихова 0.5 г	супозиторії № 5, супозиторії № 10	Монфарм, Україна Фітолек, Україна Ніжфарм, Росія Лікхім, Україна
45	Свічки з екстрактом красавки	екстракт красавки 0.015 г фенол 0.0014 г	супозиторії № 5, № 10	Лікхім, Україна Монфарм, Україна Ніжфарм, Росія
46	Троксевазин	троксерутин 2.0 г	гель 40 г	Antibiotic, Балканфарма-Троян, Болгарія
47	Троксегель-КМП	троксерутин 2.0 г	гель 30 г, 40 г	Київмедпрепарат, Україна
48	Троксерутин	троксерутин 2.0 г	гель 35 г	Червона зірка
49	Троксерутин Врамед	троксерутин 2.0 г	гель 40 г	Sopharma, Болгарія
50	Троксерутин Врамед	троксерутин 0.3 г	капсули № 50	Vramed, Болгарія
51	Троксерутин-Дарниця	троксерутин 2.0 г	гель 15 г, 30 г	Дарниця, Україна
52	Ультрапрокт	флукортинолу півалат 0.09 г фторкортололу капроат 0.095 г	мазь 15 г, 30 г	Schering, Німеччина
53	Ультрапрокт	флукортинолу півалат 0.00061 г фторкортололу капроат 0.00063 г цинхокаїну гідрохлорид 0.001 г	супозиторії № 10	Schering, Німеччина
54	Флебодія	діосмін 0.6 г	таблетки № 15, № 30	Lab. Innotech International, Франція
55	Цилканол	троксерутин 0.3 г	капсули желатинові № 30	Lechiva, Чехія

них виявляють протизапальну, антисептичну, в'язучу, послаблюючу, спазмолітичну дію, зменшують ламкість і проникність капілярів тощо. Враховуючи те, що на території Украї-

ни росте або культивується велика кількість лікарських рослин, необхідно розширити асортимент лікарських препаратів для проктології з використанням біологічно активних ре-

човин рослинного походження у зручній лікарській формі (мазі, супозиторії), забезпечуючи таким чином доступність та ефективність лікування хворих з даною патологією.

Висновки

1. Проаналізовано асортимент лікарських засобів для лікування проктологічних захворювань. Доведено, що на фармацевтичному ринку України не достатньо вітчизняних лікарських форм.

Для лікування проктологічних захворювань необхідно розробляти комбіновані лікарські препарати із широким спектром терапевтичної дії. Слід розширити номенклатуру лікарських засобів на основі біологічно активних речовин рослинного походження. Найбільш раціональними лікарськими формами за даних патологій є супозиторії та мазі, вітчизняне промислове виробництво яких необхідно розвивати.

ЛІТЕРАТУРА

1. Трунин М.А. Профилактика болезней прямой кишки. — Ленинград: Знание, 1975. — 24 с.
2. Проктология / Федоров В.Д., Дульцев Ю.В., Рывкин В.А. и др. — М.: Медицина, 1984. — 380 с.
3. Компендиум 2005 — лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. — К.: Морион, 2005. — 1920 с.
4. Препараты, применяемые для лечения геморроя / Постольник В.В., Перцев И.М., Деримедведь Л.В., Халева Е.Л. // Провизор. — 2001. — № 15. — С. 42-44.
5. Регистр лекарственных средств России: Энциклопедия лекарств. — 14-й вып. / Гл. ред. Г.А. Вышковский. — М, 2006. — 1392 с.
6. Тихонов А.И., Азаренко Ю.Н. Современные принципы терапии проктологических заболеваний // Провизор — 1999. — № 9. — С. 37-38.
7. Мельман Е.П., Дацун И.Г. Функциональная морфология прямой кишки и структурные основы патогенеза геморроя. — М.: Медицина, 1986. — 176 с.
8. Ковальчук Л.Я., Наенко В.Ф., Книшів Г.В. Клінічна хірургія: В 2 т. — Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. - Т. 2. - 504 с.
9. Ривкин В.А., Дульцев Ю.В., Капуллер Л.А. Геморрой и другие заболевания заднепроедного канала. — М.: Медицина, 1994. — 240 с.
10. Практична колопроктологія / Масляк В.М., Павловський М.П., Лозинський Ю.С., Варивода І.М. — Львів: Світ, 1993. — 140 с.
11. Schmidtke S. Die Hamorroiden // Pharmazeutische Rundschau. — 1997. — Vol. 2. — P. 28-30.

Резюме

Кондратюк Н.А., Мошиц В.Ф., Дмитриевский Д.И.

Лекарственные средства, представленные на фармацевтическом рынке Украины, которые применяются для лечения проктологических заболеваний (обзор)

Проведен анализ ассортимента лекарственных средств для лечения проктологических заболеваний. Сделан вывод о необходимости создания новых отечественных комбинированных лекарственных препаратов в наиболее рациональных лекарственных формах — мазях и суппозиториях.

Summary

Kandratyuk N.A., Moshchits V.F., Dmitriyevsky D.I.

Drugs on Ukrainian market, which are used for the treatment of proctologic diseases (review)

The analysis of the assortment of drugs for the treatment of proctologic diseases was conducted. The conclusion about the necessity of the development of new domestic combined drugs in the most rational drug forms — ointments and suppositories was made.

Кондратюк Наталія Анатоліївна. Закінчила Національний фармацевтичний університет. Аспірант кафедри заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету (НФаУ).

Мошиц Віктор Федорович. Здобувач кафедри заводської технології ліків НФаУ. Директор медичного виробництва АТ «Ефект».

Дмитрієвський Дмитро Іванович. Д.фарм.н. (1985). Професор (1987). Завідувач кафедри заводської технології ліків НФаУ.