

Зміст

До 80-річчя з дня народження Геннадія Степановича Башури	9
До 80-річчя з дня народження Івана Фомича Макаревича.....	11
<u>ДП «Фармакопейний центр» інформує</u>	
Звіт з науково-практичного семінару за результатами 12-го раунду Програми професійного тестування лабораторій з контролю якості лікарських засобів	13
<u>До впровадження Державної Фармакопеї України</u>	
<i>Котов А.Г., Шишко Т.В., Котова Е.Е., Вовк О.Г.</i>	
Питання введення до ДФУ національної монографії «Калини кора»	14
<u>Стандартизація лікарських засобів і валідація методик контролю якості</u>	
<i>Зінченко О.А.</i>	
Кількісне визначення амітрази в препараті для ветеринарії «Акраміт» методом високоєфективної рідинної хроматографії із застосуванням монолітних колонок	23
<i>Вовк Г.В., Кошовий О.М., Комісаренко А.М.</i>	
Визначення параметрів стандартизації сухих екстрактів з листя шавлії лікарської	28
<i>Варинський Б.О.</i>	
Вивчення методом ВЕРХ-ДМД-МС закономірностей утримування ряду 1,2,4-тріазол-3-тіонів — напівпродуктів у синтезі активних фармацевтичних інгредієнтів	32
<u>Аналітичний огляд</u>	
<i>Григор'єва Г.С., Кацай О.Г., Конахович Н.Ф., Прохоров В.В., Стагніченко О.В., Швець В.І., Краснопольський Ю.М.</i>	
Реальна нанофармакологія: 25 років розробки та застосування ліпосомальних лікарських засобів в Україні	41
<i>Гудзь Н.І., Фетько М.М., Коритнюк Р.С., Давтян Л.А., Георгієвський Г.В.</i>	
Базисні вимоги до виготовлення лікарських засобів в умовах аптеки у країнах ЄС	47
<u>Мікробіологічні дослідження</u>	
<i>Безугла О.П., Мельникова О.М., Жемерова К.Г., Ляпунов О.М., Зінченко І.О.</i>	
Ефективність антимікробної консервуючої дії деяких гідрофільних неводних розчинників у водних розчинах і гелях.....	51
<u>Технологія лікарських засобів</u>	
<i>Качапурт О.І.</i>	
Вибір якісного складу лікарського препарату у формі суспензії для ін'єкцій на основі субстанцій бетаметазону дипропіонат та бетаметазону натрію фосфат.....	59

-
- Рецензенти: чл.-кор. НАНУ, д.фарм.н., професор Георгієвський В.П.; академік УАН, д.фарм.н., професор Тихонов О.І.; д.б.н., професор Маслова Н.Ф.; д.фарм.н., професор Казарінов М.О.; д.фарм.н., професор Півень О.П.; д.фарм.н., с.н.с. Котов А.Г.; к.б.н. Волчик І.В.; к.фарм.н. Дунай О.В.
 - Випуск підготували: Саматов Р.С., Боярська В.О., Лук'янова І.С., Лук'янова О.С., Вовк О.Г.
 - Рекомендовано до друку вченою радою ДП «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції», протокол № 1 від 14.03.2016.
 - Підписано до друку 28.03.16. Тираж 500 прим.
-

Фітохімічні дослідження*Количев І.О., Кошовий О.М., Загайко А.Л., Краснікова Т.О., Ковальова А.М.*

Перспективи створення нового гіпоглікемічного лікарського засобу на основі біологічно активних речовин листя чорниці звичайної..... 67

Фармако-економічні та маркетингові дослідження*Багірова А.Б.*

Вивчення асортименту аптечних закладів Азербайджанської Республіки 74

Медичне та фармацевтичне право, судова фармація*Шаповалов В.В. (мол.), Шаповалов В.В., Рогожнікова О.В., Шаповалова В.О.*

Державні засади вдосконалення медикаментозного забезпечення на регіональному рівні громадян, постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи, на основі фармацевтичного права..... 79

Содержание

К 80-летию со дня рождения Геннадия Степановича Башуры.....	9
К 80-летию со дня рождения Ивана Фомича Макаревича	11
<u>ГП «Фармакопейный центр» информирует</u>	
Отчет о научно-практическом семинаре по результатам 12-го раунда Программы профессионального тестирования лабораторий по контролю качества лекарственных средств	13
<u>К введению в действие Государственной Фармакопеи Украины</u>	
<i>Котов А.Г., Шишко Т.В., Котова Е.Е., Вовк А.Г.</i>	
Вопросы введения в ГФУ национальной монографии «Калины кора»	14
<u>Стандартизация лекарственных средств и валидация методов контроля качества</u>	
<i>Зинченко А.А.</i>	
Количественное определение амитразы в препарате для ветеринарии «Акрамит» методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с применением монокристаллических колонок.....	23
<i>Вовк Г.В., Кошевой О.Н., Комиссаренко А.Н.</i>	
Определение параметров стандартизации сухого экстракта из листьев шалфея лекарственного	28
<i>Варинский Б.А.</i>	
Изучение методом ВЭЖХ-ДМД-МС закономерностей удерживания ряда 1,2,4-триазол-3-тионов — полупродуктов в синтезе активных фармацевтических ингредиентов	32
<u>Аналитический обзор</u>	
<i>Григорьева А.С., Кацай А.Г., Конахович Н.Ф., Прохоров В.В., Стадниченко А.В., Швец В.И., Краснопольский Ю.М.</i>	
Реальная нанофармакология: 25 лет разработки и применения липосомальных лекарственных препаратов в Украине	41
<i>Гудзь Н.И., Фетько Н.Н., Корытник Р.С., Давтян Л.А., Георгиевский Г.В.</i>	
Требования к изготовлению лекарственных средств в условиях аптеки в странах ЕС	47
<u>Микробиологические исследования</u>	
<i>Безуглая Е.П., Мельникова Е.Н., Жемерова Е.Г., Ляпунов А.Н., Зинченко И.А.</i>	
Эффективность антимикробного консервирующего действия некоторых гидрофильных неводных растворителей в водных растворах и гелях	51
<u>Технология лекарственных средств</u>	
<i>Качапур А.И.</i>	
Выбор качественного состава лекарственного препарата в форме суспензии для инъекций на основе субстанций бетаметазона дипропионат и бетаметазона натрия фосфат	59
<u>Фитохимические исследования</u>	
<i>Колычев И.А., Кошевой О.Н., Загайко А.Л., Красникова Т.А., Ковалева А.М.</i>	
Перспективы создания нового гипогликемического лекарственного средства на основе биологически активных веществ листьев черники обыкновенной.....	67
<u>Фармако-экономические и маркетинговые исследования</u>	
<i>Багирова А.Б.</i>	
Изучение ассортимента аптечных учреждений Азербайджанской Республики	74

Медицинское и фармацевтическое право, судебная фармация*Шаповалов В.В. (мл.), Шаповалов В.В., Рогожникова О.В., Шаповалова В.А.*

Государственные принципы усовершенствования медикаментозного обеспечения на региональном уровне граждан, пострадавших

в результате Чернобыльской катастрофы, на основе фармацевтического права 79



VII МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА PHARMATECHEXPO

ОБЛАДНАННЯ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ПРОМИСЛОВОСТІ

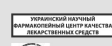
За підтримки:

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

Організатор:



Партнери:



МІЖНАРОДНА УЧАСТЬ ТА ВІДВІДУВАННЯ

ПОВНИЙ СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ,
КОМПЛЕКСНИХ РІШЕНЬ ТА ПОСЛУГ, ВИТРАТНИХ МАТЕРІАЛІВ
ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ПРОМИСЛОВОСТІ

ТОРГОВИХ МАРОК,
СВІТОВИХ БРЕНДІВ

150

18-20
ЖОВТНЯ

10

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИХ
ЗАХОДІВ

ВІДВІДУВАЧІВ

2 000

2016

Україна, Київ,
вул. Салютна, 2-Б

50

ДОПОВІДАЧІВ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНА ПРОГРАМА
«ДНІ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ПРОМИСЛОВОСТІ»:
КОНФЕРЕНЦІЇ, СЕМІНАРИ

МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ

Одночасно відбудеться:

LAB IX МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА
LABCompLEX
АНАЛІТИКА ЛАБОРАТОРІЯ БІОТЕХНОЛОГІЇ НІ-ТЕСН

МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА КОМПЛЕКСНОГО
ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЛАБОРАТОРІЙ
www.labcomplex.com

Генеральний
інформаційний партнер:



Офіційний інтернет
партнер:



З питань участі у виставці:
☎ +380 (44) 206-10-98
@ pharm@lmt.kiev.ua



З питань участі у науково-
практичній програмі:
☎ +380 (44) 206-10-19
@ marketing@pharmcomplex.com

www.pharmatechexpo.com.ua



VII Міжнародна виставка обладнання та технологій для фармацевтичної промисловості PHARMA Tech Expo

18-20 жовтня 2016 року у ВЦ «КиївЕкспоПлаза» відбудеться VII Міжнародна виставка обладнання та технологій для фармацевтичної промисловості PHARMA Tech Expo — єдина в Україні виставка, в рамках якої представлений весь процес фармацевтичного виробництва: від розробки субстанцій та контролю якості сировини, устаткування для виробництва фармацевтичних препаратів і пакувальних технологій до транспортування, зберігання лікарських засобів і підбору персоналу.

Мета виставки – сприяти встановленню ділових контактів, обміну досвідом між фахівцями, об'єднати науково-технологічні можливості фармацевтичної промисловості для розвитку і зміцнення галузі.

Організатор – компанія LMT.

Виставка відбудеться за підтримки та сприяння Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я, Міністерства охорони здоров'я України, Державної служби України з лікарських засобів, Національної академії наук України, Національної академії медичних наук України, ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», ДП «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», Асоціації «Виробники ліків України», Асоціації представників міжнародних фармацевтичних виробників України AIPM Ukraine.

Партнери та учасники виставки (2009-2015 рр.): Butler&Partner LLC, COMAS, KINEMATICA, HARKE Pharma GmbH, Фарммаш, Михайл Курако, Система Інвест, КАТЕГОРУМ, Системи чистої води, Екотеп, ФІЛТ-ТЕК, Parle Elizabeth, ЮНАЙТЕД ФІЛЬТРЗ, Sefar AG, Манулі Україна Лтд, Альянс КМ, Домінанта, Юбіай Пак Студія, Генріх, Термодистиляція РВ, Ароніс Кодінг-Системи, Система Лтд, КІТМЕД, НІОБ ФЛЮІД УКРАЇНА, А-Текс, GECITECH, Dividella AG, BWT Україна, Селтон, Фільтрація плюс технології, ЮВІГ, Укрспецпроект, ECI Packaging Ltd, КСК-Автоматизація, НВП Гаммаграфік, Omag S.R.L., Промвіт, ДЕЗАНТ, Компанія Ліга Лтд, СП КБТ, Євроджет, ХІМТЕХ ІНЖІНІРІНГ (EquipNet), OСТANORM, Клімат проект, ШімЮкрейн, DONAU LAB, INTERTECH, LLC SARTORIUS ICR, Укрорганітез, Tokyo Boeki Technology Ltd., Fabtech Technologies International Ltd., Ritterwand GmbH&Co. KG, ХІМЛАБОРРЕАКТИВ, Новації, АЛЛХІМ, еМ-секьюрیتی, НВП ТРІС, Ай Бі Сі Системс, Лонг Шенг Лімітед, АЛСІ-ХРОМ, АЛСІ ЛТД, LECO-Україна, ALT Україна, ЮНІЛАБ, Мелітек-Україна і багато інших.

Щорічно для проведення бізнес-зустрічей та ознайомлення з тенденціями розвитку галузі виставку відвідують **керівники та фахівці таких підприємств**, як «Фармак», ФФ «Дарниця», НВЦ «Борщагівський ХФЗ», «Київський вітамінний завод», корпорація «Артеріум», «Дослідний завод «ДНЦЛЗ», «Фітофарм», «Інфузія», «Індар», НВК «Інтерфармбіотек», «Інтерхім», «ФармаСтарт», «Фармекс Груп», «ПРО-ФАРМА», «Валартін Фарма», «Славія 2000», «Київмедпрепарат», «Фармхім», НВК «Екофарм», «Лекхім-Харків», «Санові», «ФАРМСТАНДАРТ-БІОЛІК», «Юрія-Фарм», ФК «Здоров'я» та багатьох інших.

Тематичні напрямки виставки PHARMA Tech Expo:

PHARMA EQUIPMENT: виробниче та невиробниче обладнання

PHARMA RAW: сировина та інгредієнти

PHARMA PACK: упаковка та пакувальне обладнання

PHARMA LAB&Control: лабораторно-аналітичне обладнання

PHARMA SOLUTIONS: комплексні рішення для фармацевтичних підприємств

PHARMA CLEANTECH: технології «чистих приміщень»

PHARMA COSMETIC: технології для виробництва косметичної продукції

PHARMA WATER: технології та обладнання для водоочистки та водопідготовки у фармацевтичному виробництві

PHARMA COLD&CLIMA: промислове холодильне та кліматичне обладнання для фармацевтичних підприємств

PHARMA SERVICE: послуги для компаній фармацевтичної індустрії

PHARMA HR: навчання та підготовка персоналу

Ділова і науково-практична програми PHARMATechExpo

Під час роботи виставки, у рамках науково-практичної програми «**Дні фармацевтичної промисловості**», відбудуться **конференції, семінари, круглі столи, презентації**. Також серед важливих подій виставки – **Українська лабораторна школа** – майстер-класи на діючому обладнанні, професійні консультації та навчання для фахівців фармацевтичної галузі.

Партнерами, організаторами та співорганізаторами науково-практичних заходів виставки виступлять Державна служба України з лікарських засобів, ДП «Державний експертний центр МОЗ України», ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», компанія «Стандарти Технології Розвиток» та багато інших.

Вхід — вільний, за умови реєстрації на сайті **Міжнародної виставки PHARMATechExpo:**

www.pharmatechexpo.com.ua

Станьте частиною світу інноваційних технологій фармацевтичної індустрії – відвідайте VII Міжнародну виставку обладнання та технологій для фармацевтичної промисловості PHARMATechExpo 18-20 жовтня 2016 року у ВЦ «КиївЕкспоПлаза», Київ, вул. Салютна, 2-Б!

Детальна інформація:

тел./факс: +380 (44) 206-10-19, 206-10-98

marketing@pharmcomplex.com

www.pharmatechexpo.com.ua

Протягом роботи виставки відбулося **понад 70 науково-практичних заходів**, доповідачами виступили понад **300 експертів з України, країн СНД та зарубіжжя**.

**К 80-летию со дня рождения
Геннадия Степановича Башуры**



Исполнилось 80 лет заслуженному деятелю науки и техники Украины, доктору фармацевтических наук, профессору Г.С. Башуре.

Геннадий Степанович Башура — яркий представитель поколения ученых, получивших образование на военно-фармацевтическом факультете ХФИ и в 1-м Московском медицинском институте им. Сеченова, начавших свою карьеру в 1958-59 гг. в Харьковском научно-исследовательском химико-фармацевтическом институте (ХНИХФИ, затем — ВНИИХТЛС, ГНЦЛС). Это поколение, придя на работу, приняло эстафету от корифеев ХНИХФИ, выведя вместе со своими учителями фармацевтическую науку Украины и СССР на новый уровень, и внесло весомый вклад в фармацевтический

анализ и в развитие технологии фитопрепаратов, синтеза биологически активных веществ и вспомогательных материалов, готовых лекарственных форм.

Г.С. Башура стал организатором и научным руководителем нового направления — технологии медицинских аэрозолей. Под его руководством был создан отдел медицинских аэрозолей, сотрудниками которого совместно с фармакологами и аналитиками ХНИХФИ были разработаны и внедрены в производство все (на то время) отечественные медицинские аэрозоли.

Под руководством Геннадия Степановича выросло много специалистов в этой области — в Харькове, Санкт-Петербурге, Тбилиси, Москве, Минске, Бийске, Алматы. Им было подготовлено 44 кандидата и 25 докторов наук и организовано производство более 30 медицинских аэрозолей на заводах «Стома», ОЗ ХНИХФИ, Мосхимфармпрепараты, НПФО «Октябрь», Бийском ХФЗ, «Здоровье» (среди этих аэрозолей — ингалипт, каметон, камфомен, гипозоль, олазоль, диоксизоль, ливиан, сальбутамол, эфатин и др., получившие широкое применение в медицине, в том числе в космической медицине (в аптечке космонавтов)).

Этот великий организатор фармацевтической науки и производства является автором 17 авторских свидетельств и патентов, 28 монографий и 309 статей, вошедших в учебный процесс ВУЗов Украины, Беларуси, России, Грузии, Казахстана.

Коллективы ГНЦЛС, Фармакопейного центра, друзья-военфаковцы, ученики сердечно поздравляют Геннадия Степановича с 80-летием и желают здоровья и благополучия ему и его семье.



Коллектив редакции журнала «Фармаком»

К 80-летию со дня рождения Ивана Фомича Макаревича



17 февраля 2016 года исполнилось 80 лет со дня рождения Ивана Фомича Макаревича (1936-2011), доктора химических наук, профессора, член-корреспондента Инженерной академии Украины, посвятившего себя исследованиям в области природных биологически активных веществ.

Видный ученый, признанный в мире специалист отечественной фитохимии и фармацевтической науки в целом, основную свою деятельность Иван Фомич посвятил исследованиям в области сердечных гликозидов. И.Ф. Макаревич является основоположником и признанным лидером украинской школы, изучающей карденолиды и их производные, им подготовлено 17 кандидатов и 3 доктора наук.

И.Ф. Макаревич родился в 1936 г. в селе Козловичи Витебской области. В 1954-1957 гг. учился на военно-фармацевтическом факультете при Харьковском фармацевтическом институте.

В 1959 г. окончил фармацевтический факультет 1-го Московского медицинского института им. Сеченова. Занимался исследовательской деятельностью сначала в должности лаборанта (1958-1959 гг.), младшего научного сотрудника (1960-1962 гг.), старшего научного сотрудника (1963-1974 гг.), а затем и заведующего лабораторией изысканий растительных препаратов (с 1974 г.) Харьковского научно-исследовательского химико-фармацевтического института (ХНИХФИ), ныне ГП «Государствен-

ный научный центр лекарственных средств и медицинской продукции» (ГП «ГНЦЛС»).

В 1962 г. в Харьковском государственном университете имени А.М. Горького защитил кандидатскую диссертацию на тему «Получение и химическое изучение сердечных гликозидов желтушника левкойного — *Erysimum cheiranthoides* L.». Его учителями были кандидат фармацевтических наук Марголис Яковлевна Тропп и доктор химических наук, профессор Дмитрий Григорьевич Колесников.

В 1976 г. в Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского (АН, Москва) защитил докторскую диссертацию на тему «Исследования в области сердечных гликозидов». В 1985 г. Макаревичу И.Ф. было присвоено звание профессора.

С 2003 по 2011 гг. работал в Национальном фармацевтическом университете на должности старшего научного сотрудника и профессора кафедры.

За почти 55 лет научной деятельности И.Ф. Макаревич опубликовал около 300 научных работ в области химии природных соединений и конформационного анализа, в том числе монографии, написанные в соавторстве: «Карденолиды и буфаденолиды» (Тбилиси, 1975 г.), «Трансформированные сердечные гликозиды и агликоны и их биологическая активность» (Тбилиси, 1984 г.), «Новые природные и полусинтетические биологически активные соединения ГНЦЛС» (Харьков, 1995 г.), «Сердечные гликозиды» (Харьков, 1996 г.), «Эффект молекулярной пробки» (Харьков, 2007 г.).

В 2009 г. проф. Макаревич издал первый в мировой практике 688-страничный справочник «Кардиотонические стероиды» (Харьков).

В 1997 г. Ивану Фомичу Макаревичу была присвоена первая премия им. Стражеско НАН Украины за монографию «Сердечные гликозиды», а в 2001 г. профессор Макаревич был удостоен золотой медали за доклад «Синтез новых биологически активных соединений и п-гетероциклических производных на основе алкалоидов, карденолидов, буфаденолидов и флавоноидов» на Международной конференции «Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов» (Москва, октябрь 2001 г.).

К числу фундаментальных научных достижений И.Ф. Макаревича относятся:

- определение возможности существования аксиальных гликозидных связей при наличии тяжелых агликонов (ранее существовал постулат о невозможности такого положения в химии), 1969 г.;
- выявление закономерности, имеющей общее значение для биоорганической химии: «среди изомерных и близких по строению веществ наибольшей биологической активностью обладают те из них, которые в конформационном и термодинамическом отношении наименее стабильны»;
- обнаружение разделяемых конформеров в ряду кардиостероидов, 1985 г.

В 1975 г. И.Ф. Макаревичем с сотрудниками были впервые синтезированы алкалоидные, а в 1982 г. — аминокислотные производные сердечных гликозидов, в 1985 г. впервые показана возможность нитрования таких лабильных соединений, которыми являются сердечные гликозиды. На основе природных соединений осуществлен направленный синтез ряда новых биологически активных веществ, сочетающих в себе такие жизненно важные виды действия,

как кардиотоническое, противоаритмическое, коронарорасширяющее.

Проф. Макаревичем были получены 6 зарубежных патентов и свыше 50 авторских свидетельств и патентов на изобретения.

И.Ф. Макаревич внес большой вклад в развитие фармации, под его руководством и при непосредственном участии разработаны технологии получения таких субстанций: целанид, дигоксин, дигитоксин, лантозид, эрихрозид, пропаймалин, флакумин и др.; он является соавтором 19 лекарственных препаратов, в их числе «Кратал», «Кордигит», «Флакумин», «Ламинарид», «Ланатозид», «Адонизид», «Венозид», «Дигитоксин», «Дигоксин», «Медилазид», «Кафиол», «Эрихрозид», «Марелин», «Липофен», «Пропаймалин», «Эрикан» и др.

Подводя итог славного пути жизни, творчества и научно-педагогической деятельности Ивана Фомича Макаревича, мы, военфаковцы-сокурсники, ученики и сотрудники, помним и чтим его заслуги в развитии фармацевтической науки.

*Коллектив ГП «ГНЦАС»
Коллектив ГП «Фармакопейный центр»
Фармацевтическая общественность*

ДП «Фармакопейний центр» інформує**Отчет о научно-практическом семинаре по результатам 12-го раунда Программы профессионального тестирования лабораторий по контролю качества лекарственных средств**

18 февраля 2016 г. в Киеве состоялся научно-методический семинар по результатам 12-го раунда Программы профессионального тестирования лабораторий по контролю качества лекарственных средств (ППТ), организованный ГП «Фармакопейный центр» при организационно-технической поддержке ООО «Укрмедсерт».

Участие в семинаре приняли представители лабораторий-участников 12-го раунда ППТ, а также лица, интересующиеся вопросами повышения качества лабораторного контроля лекарственных средств.

Вниманию участников семинара были предложены отчеты организаторов о результатах тестирования лабораторий в 12-м раунде ППТ и доклады ведущих специалистов в области фармации о фармакопейных требованиях и требованиях надлежащей лабораторной практики при контроле качества лекарственных средств.

Во вступительном слове директор ГП «Фармакопейный центр», профессор Александр Иванович Гризодуб, приветствовал участников семинара, подчеркнул важность Программы профессионального тестирования как для лабораторий, которые приняли участие в тестировании, тем самым продемонстрировав свою компетентность в выполнении фармакопейных методов анализа и получив ценные рекомендации по усовершенствованию своей работы, так и для организаторов, у которых появилась возможность дать метрологическую оценку выполнению тестируемых методов анализа и внести необходимые коррективы в ГФУ.

Кроме того, было подчеркнуто, что тестирование является анонимным для всех участников, его целью определяется предоставление методической информации и помощи участникам тестирования, а не наказание за неудовлетворительные результаты.

С приветственным словом участникам семинара от Гослекслужбы Украины выступил начальник отдела лабораторного контроля качества лекарственных средств (ЛС), к. фарм. н. Шовковий Андрей Витальевич. Он привел статистику участия лабораторий в ППТ, по данным которой оказалось, что только немногим больше половины всех аккредитованных Гослекслуж-

бой субъектов, осуществляющих контроль качества ЛС в Украине, участвовали в 12-м раунде ППТ. Шовковий А.В. призвал лаборатории участвовать в ППТ в соответствии с областью их аккредитации, а не по выборочным показателям тестирования и предупредил, что факт участия лаборатории в ППТ будет влиять на частоту проверок ее деятельности со стороны Гослекслужбы Украины.

Следующим выступающим от организаторов тестирования была заведующая сектором разработки и внедрения ППТ, к. фарм. н. Дмитриева Марина Васильевна, представившая подробный отчет о результатах тестирования участников ППТ по показателям «Тест "Растворение" для таблеток изосорбида динитрата, 20 мг» и «Идентификация изопропилового спирта по относительной плотности». В докладе приведен подробный анализ результатов тестирования, причин получения участниками неудовлетворительных результатов или больших отклонений от приписного значения, даны рекомендации по усовершенствованию выполнения данных фармакопейных методик.

С результатами тестирования по показателю «Определение степени окраски раствора ТО метронидазола» участников семинара ознакомил научный сотрудник сектора разработки и внедрения ППТ Лукьянова Ирина Сергеевна. В докладе также были представлены результаты тестирования участников, анализ качества результатов и методические рекомендации.

С принципами инструментального подхода к определению относительной плотности жидкостей ознакомил участников семинара директор фирмы «Донау Лаб Украина» Владимир Викторович Пашко в докладе «Инструментальное обеспечение определения относительной плотности».

В своем докладе «Перспективы развития фармацевтического рынка и системы регулирования лекарственных средств Украины» директор по взаимодействию с регуляторными органами корпорации «Артериум», д. фарм. н. Сергей Владимирович Сур ознакомил присутствующих с состоянием рынка фармацевтических препаратов и своим видением перспектив развития системы регулирования лекарственных средств Украины в ближайшее время. Осо-

бо була підчеркнута важна роль ГФУ в регуляторній системі ЛС.

В наступному доповіді «Створення в ГФУ технічної основи для нових вимог GMP» професор НФаУ, д. фарм. н. Подпруджников Юрій Васильєвич розглянув можливості та шляхи забезпечення технічної та методичної підтримки з боку ГФУ імплементації вимог GMP в фармпромисловість України, в частині велике увагу в доповіді було приділено забезпеченню належної процедури трансферу фармакопейних методик.

Традиційно завершило програму семінара виступлення заступника директора по

науковій роботі, начальника відділу валідації та стандартних зразків, к. фарм. н. Леонтьєва Дмитрія Анатольєвича на тему «Використання фармакопейних стандартних зразків», яке незмінно користувалося інтересом у публіки. В доповіді приділено увагу особливостям та перевагам атестації фармакопейних стандартних зразків Державної Фармакопеї України (ФСО ГФУ), які, в частині, надають можливість аттестувати по ним робочі стандартні зразки підприємств.

С доповідями можна ознайомитися на сайті ГП «Фармакопейний центр».

До впровадження Державної Фармакопеї України

УДК 615.11.478.9:615.322:582.971.1

Котов А.Г., Шишко Т.В., Котова Е.Е., Вовк О.Г.

Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»

Питання введення до ДФУ національної монографії «Калини кора»

Порівняльний аналіз показників якості лікарської рослинної сировини калини звичайної (*Viburnum opulus* L.) і калини сливолистої (*V. prunifolium* L.) — видів, описаних у провідних фармакопеях, свідчить про доцільність розробки сучасних методик стандартизації сировини к. звичайної. Досліджено 7 зразків к. звичайної кори щодо відповідності їхньої якості вимогам ГФ XI. Для ідентифікації сировини розроблена уніфікована ТШХ-методика з використанням катехіну як речовини-свідка. Розроблено методику кількісного визначення біологічно активних речовин у корі к. звичайної, основою якої є уніфікована методика ДФУ «Визначення танінів у лікарській рослинній сировині». За результатами проведених досліджень розроблено проект національної монографії «Калини кора».

Ключові слова: калини звичайної кора, калини сливолистої кора, ідентифікація, кількісне визначення, монографія, Державна Фармакопея України.

Рід калина (*Viburnum* L.) включає близько 125 видів, 10 із них зростають на територіях країн СНД [1, 2].

Одним із популярних офіційних видів флори України є калина звичайна (*V. opulus* L.). Вона зустрічається майже на всій території України, особливо розповсюджена в західних областях [3]. У медицині застосовується також калина сливолиста (*V. prunifolium* L.) [4, 5].

Фармакологічними дослідженнями встановлено, що калина звичайна (к. звичайна) має досить широкий спектр лікувальної дії. Насамперед, кора к. звичайної виявляє сечогінну, спазмолітичну, антисептичну, знеболювальну та тонізуючу дії. Галенові препарати з кори к. звичайної вживають при лікуванні різних хвороб. Рідкий екстракт та відвар кори к. звичайної призначають в акушерсько-гінекологічній практиці як кровоспинний, в'язучий та проти-запальний засіб. Препарати к. звичайної кори також використовують при геморої та хворобах шлунково-кишкового тракту. Крім того, кора

та плоди к. звичайної мають кардіотонічну та седативну дію [2, 4, 6].

Калину сливолисту (к. сливолисту) широко використовують за кордоном у гінекології, а також як ефективний спазмолітичний та седативний засіб [7, 8].

Фармакологічна дія лікарської рослинної сировини (ЛРС) видів калини пов'язана із різноманітним складом біологічно активних речовин (БАР). Кора к. звичайної містить іридоїдні глікозиди (основним із яких є глікозид вібурнін), дубильні речовини пірокатехінової групи (не менше 4%), тритерпенові сапоніни (до 7%), смоли (до 6.6%), органічні та жирні кислоти та інші [4]. У корі к. сливолистої виявлені іридоїдні глікозиди (патринозид, 2-О-ацетилпатринозид та 2-О-ацетил-дигідропенстемід), таніни (близько 2%), тритерпени (урсолова кислота та її ацетат), кумарини (скополетин, скополін, ескулетин) [5], органічні та жирні кислоти та інші [8].

Фармакологічні властивості кори к. звичайної та к. сливолистої досить близькі. Але в Укра-

Таблиця 1

Результати порівняння вимог щодо якості сировини видів калини у провідних фармакопеях

Показники якості	«Кора калины», ГФ XI і Державна Фармакопея Республіки Білорусь	«Viburnum opulus», Німецька гомеопатична Фармакопея	«Viburnum», Фармакопея Франції	«Black Haw Bark», Британська трав'яна Фармакопея
Визначення	Висушена кора стовбурів і гілок дикорослого чагарнику або невеликого дерева <i>Viburnum opulus</i> L., зібрана рано навесні.	Свіжа кора гілок і стовбурів <i>Viburnum opulus</i> , зібрана восени.	Висушена кора стебел <i>Viburnum prunifolium</i> L.	Висушена кора коренів і/або стебел <i>Viburnum prunifolium</i> L.
Властивості	Сировина має слабкий запах. Сировина має гіркий в'язучий смак.	Сировина не має запаху. Сировина має в'язучий гіркий смак.	Під час зберігання сировини розвивається специфічний запах, який нагадує запах валеріани.	Сировина має слабкий запах, подібний до запаху валеріани. Сировина має гіркий в'язучий смак.
Зовнішні ознаки – макроскопія	Шматки кори трубчасті, жолобчасті або плоскі, різної довжини, близько 2 мм завтовшки. Зовні зморшкуваті, бурувато-сірого або зеленувато-сірого кольору, з дрібними сочевичками.		Шматки кори плоскі або дещо зігнуті, до 5 мм завтовшки.	Шматки кори жолобчасті або скручені, зрідка гофровані, до 10 см завдовжки та 1-4 мм завширшки.
		Зовні кора старіших стебел світло- або сірувато-коричнева, блискуча та гола або більш-менш сіро-плямиста, з помітними шершавими видовженими складками, зрідка з блідо-коричневими наростами корка; кора молодих стебел гладенька, блискуча, світло-коричнюватою або червоною кольору.	Зовнішня поверхня без корка. Кора паренхіма подовжньо-зморшкувата, нерівномірно червонувато-коричневого кольору. Корок, якщо він наявний, з коричневими сочевичками на молодих шматках та тріщинуватий на старих.	Зовні темно-сіро-коричневі, нерівномірно тріщинуваті та лускаті.
	Внутрішня поверхня гладенька, світло- або бурувато-жовтого кольору, з дрібними червонуватими плямами та смугами.	Внутрішня поверхня з тонкими сріблястими видовженими смугами, зелена, коли свіжа, з часом набуває коричневого кольору.	Внутрішня поверхня червонувато-коричнева, блідіша за зовнішню, вона майже гладенька у дрібних зразках, у крупніших – поперечно-смугаста.	Внутрішня поверхня жовтава або оранжево-коричнева, подовжньо-смугаста; фрагменти киселеми кремового кольору зрідка наявні.
	Злам кори дрібнозернистий.		Злам волокнистий, світло-жовтий, фрагменти із залишками деревини з волокнистим зламом світло-бежевого кольору.	Злам рівний та зернистий.



їні ширше використовується саме ЛРС к. звичайної, яка є не лише дикорослою рослиною, а й часто культивується та характеризується детальнішим ступенем вивчення.

В Україні та Росії офіційною ЛРС є к. звичайної кора, також вона описана у Державній Фармакопеї Республіки Білорусь (монографія «Калины кора») та Німецькій гомеопатичній Фармакопеї (монографія «Viburni Opuli») [9, 10]. В країнах ЄС фармакопейною вважається сировина *V. prunifolium*, яка описана у мо-

нографії «Viburnum» Фармакопеї Франції [11] та у монографії «Black haw bark» Британської трав'яної Фармакопеї [7].

Метою даної роботи є дослідження якості використовуваної в Україні ЛРС кори к. звичайної для розробки вимог Державної Фармакопеї України (ДФУ) до даного виду сировини, враховуючи підходи до стандартизації, описані у провідних фармакопеях світу.

Для досягнення даної мети вирішувалися такі завдання: провести порівняльний аналіз показ-

Таблиця 1 (продовження)

Показники якості	«Кора калины», ГФ XI і Державна Фармакопея Республіки Білорусь	«Viburnum opulus», Німецька гомеопатична Фармакопея	«Viburnum», Фармакопея Франції	«Black Haw Bark», Британська трав'яна Фармакопея
Мікроскопія	<p>Переглядають під мікроскопом поперечний зріз кори стебла. На зрізі виявляються: бурий багаторядний шар корка; поодинокі або у групах (2-4) луб'яні волокна з товстими шаруватими нездерев'янілими пористими оболонками між первинною та вторинною корою; одно- або дворядні сердцевинні промені та поодинокі або у групах (2-6) здерев'янілі кам'яністі клітини жовтого кольору із дуже потовщеними, шаруватими пористими оболонками у вторинній корі; численні крупні та дрібні друзи кальцію оксалату в паренхімних клітинах кори, особливо первинної.</p>	—	<p>Переглядають під мікроскопом поперечний зріз кори стебла. На зрізі виявляються: корок із таблитчастих клітин; паренхіма кори із багатограних клітин, часто у кутах коленхіматозно потовщених, і груп клітин із склерифікованими оболонками, пронизаними тонкими розгалуженими порами; численні друзи кальцію оксалату; луб із склерифікованих клітин із призматичними кристалами та зрідка друзами кальцію оксалату; сердцевинні промені із 1-2 рядів клітин у вторинній корі.</p>	<p>Переглядають під мікроскопом поперечний зріз кори кореня. На зрізі виявляються: смугастий корок із декількох шарів таблитчастих клітин з коричневим вмістом, які чергуються з декількома рядами лігніфікованих клітин; зовнішні клітини кори коленхіматозні, внутрішні — паренхімні; розсіяна флоема, з вузькими сердцевинними променями, складається із ситовидної тканини, паренхіми та дрібних груп лігніфікованих смугастих пористих склереїд; численні паренхімні клітини з друзами кальцію оксалату 10-25 мкм у діаметрі та/або краплі олії; ізольовані овальні крохмальні зерна 5-20 мкм завдовжки можуть бути наявні. На поперечному зрізі кори стебла додатково виявляються: зрідка дрібні групи нелігніфікованих або дещо лігніфікованих товстостінних перичікличних волокон.</p>
			<p>Переглядають під мікроскопом подрібнену на порошок сировину. Порошок червонувато-коричневого кольору. У порошок виявляються: зрідка фрагменти корка із багатокутних клітин; паренхімні клітини яйцеподібної форми; групи великих склерифікованих клітин округлої форми, із дуже товстими та пористими оболонками та призматичними кристалами кальцію оксалату.</p>	<p>Переглядають під мікроскопом подрібнену на порошок сировину. Порошок світло-червонувато-жовтаво-коричневого кольору. У порошок виявляються: фрагменти жовтаво-коричневого корка, дещо лігніфікованого; численна коленхіма, зрідка намистоподібна; клітини паренхіми з друзами кальцію оксалату або крапельками олії; групи видовжених, овальних або неправильної форми, зрідка ізодіаметричних або кубічних лігніфікованих склереїд із товстими пористими смугастими оболонками; зрідка овальні крохмальні зерна та призматичні кристали кальцію оксалату; зрідка фрагменти лігніфікованих судин киселеми; зрідка фрагменти епіфітів і дещо лігніфікованих товстостінних волокон кори стебла.</p>

Таблиця 1 (продовження)

Показники якості	«Кора калины», ГФ XI і Державна Фармакопея Республіки Білорусь	«Viburnum opulus», Німецька гомеопатична Фармакопея	«Viburnum», Фармакопея Франції	«Black Haw Bark», Британська трав'яна Фармакопея
Ідентифікація	Наявність дубильних речовин. Змочування внутрішньої поверхні кори розчином залізоамонійних квасців, з'являється чорно-зелене забарвлення. Метод ТШХ без речовини-свідка з реактивом Штала.	Ідентифікація А. Якісна реакція. Дає червоно-коричневе забарвлення із 70% спиртом та 10% розчином амонію. Ідентифікація В. Метод ТШХ. — розчини порівняння: прокаїн г/хл, резорцинол, резерпін; — рухома фаза: метанол – дихлорметан (15:85); пробіг – 10 см; — розчинник – метанол; — виявлення: розчином анісового альдегіду та нагріванням при 105-110 °С протягом 5-10 хв; переглядання через 10 хв при денному світлі.	Метод ТШХ: — розчини порівняння: аментофлавон та скополетин; — рухома фаза: хлороформ – ацетон – мурашина кислота (75:16.5:8.5); — пробіг – 15 см; — розчинник – метанол; — виявлення: 5% розчином калію гідроксиду у 96% спирті при 365 нм.	Метод ТШХ без речовини-свідка: — рухома фаза: хлороформ – ацетон – мурашина кислота (75:16.5:8.5); — розчинник – метанол; — виявлення: 5% розчином калію гідроксиду у 96% спирті при 365 нм.
Втрата в масі при висушуванні	Не більше 14 %.	—	Не більше 10 %.	—
Сторонні домішки	Не більше 5 % шматків кори, потемнілих з внутрішньої поверхні, не більше 2 % шматків кори з залишками деревини та гілок.	—	Не більше 2 %.	Не більше 3 %.
Органічна домішка	Не більше 1.5 %.	—	—	—
Мінеральна домішка	Не більше 0.5 %.	—	—	—
Загальна зола	Не більше 10 %.	—	Не більше 9 %.	Не більше 12 %.
Зола, нерозчинна в хлористоводневій кислоті	—	—	—	Не більше 4 %.
Екстрактивні речовини, що витягаються етанолом (50 %, об/об)	Не менше 18 %.	—	—	Не менше 10 %.
Кількісне визначення (дубильні речовини)	Не менше 4 %.	—	—	—

ників якості ЛРС кори к. звичайної за статтями ГФ XI, Державної Фармакопеї Республіки Білорусь та Німецької гомеопатичної Фармакопеї, а також зі статтями на кору к. сливолистої, наведеними у Фармакопеї Франції та Британській трав'яній Фармакопеї; дослідити якість вітчизняної сировини на відповідність вимогам ГФ XI та провідних нормативних документів і на підставі цих досліджень розробити проект національної монографії ДФУ «Калини кора».

Результати порівняння вимог щодо якості сировини наведено у Табл. 1.

Порівняльний аналіз даних, наведених у Табл. 1, виявив таке:

- розділ «Визначення»: ЛРС к. звичайної описана у [9, 10, 12], ЛРС к. сливолистої — у [7, 11], стовбурів і гілок кора — у [9, 10, 11], коренів і/або стебел кора — у [7]; причому фармакопеї [7, 9, 11, 12] ідентифікують і стандартизують висушену сировину, гомеопатична

- фармакопея [10] — свіжу сировину. Час збору та заготівлі сировини рано навесні регламентують [9, 12], восени — [11], цей термін не зазначають зовсім [7, 11];
- розділ «Властивості»: кора стебла к. звичайної характеризується наявністю слабого запаху [9] або його відсутністю [10], а запах кореня к. сливолистої та кори стебла нагадує запах валеріани [7, 11];
 - розділ «Зовнішні ознаки — макроскопія»: за даними досліджених фармакопей ЛРС кора стебла к. звичайної [9, 12], кора стебла к. сливолистої [11] та кора кореня та стебла к. сливолистої [7] не мають суттєвих макроскопічних або морфологічних відмінних ознак, за якими можна переконливо діагностувати ці види;
 - розділ «Мікроскопія»: особливості анатомічної будови кори калини фармакопеї [7, 9, 11, 12] досліджують на її поперечних зрізах; а деякі, крім того, описують діагностичні мікроскопічні структури, аналізуючи подрібнену на порошок сировину [7, 11]; опис анатомічної будови кори стебла к. звичайної знаходимо у [9, 12], детально описано мікроскопічні особливості кори стебла к. сливолистої [11] та кори кореня або стебла к. сливолистої у [7]; специфічні видові діагностичні мікроскопічні структури ЛРС к. звичайної та к. сливолистої не виявлені;
 - додатковий розділ «Ідентифікація»: за вимогами ГФ XI та Німецької гомеопатичної Фармакопеї ідентифікацію ЛРС к. звичайної проводять двома методами: якісна реакція та метод ТШХ, при цьому в методиці, описаній у ГФ XI, не використовують речовини-свідка, а в Німецькій гомеопатичній Фармакопеї використовують 3 розчини порівняння (прокаїн г/х, резорцинол, резерпін); описані у Фармакопеї Франції та Британській трав'яній Фармакопеї методики ідентифікації ЛРС к. сливолистої методом ТШХ ідентичні;
 - інші показники якості ЛРС кори к. звичайної (а саме: «Втрата в масі при висушуванні», «Сторонні домішки», «Органічна домішка», «Мінеральна домішка», «Загальна зола», «Зола, нерозчинна в хлористоводневій кислоті», «Екстрактивні речовини», «Кількісне визначення»), описані в ГФ XI та Державній Фармакопеї Республіки Білорусь, є ідентичними; в обох документах регламентується вміст дубильних речовин на рівні «не менше 4 %», які визначають методом титрування;
 - щодо вимог показників якості ЛРС кори к. сливолистої: розділ «Втрата в масі при висушуванні» описаний тільки у Фармакопеї Франції, розділ «Загальна зола» описаний у Фармакопеї Франції та Британській трав'яній Фармакопеї із різницею в нормуванні 3 %, розділи «Зола, нерозчинна в хлористоводневій кислоті» та «Екстрактивні речовини» описані тільки в Британській трав'яній Фармакопеї.
- Таким чином, в результаті порівняння показників якості, наведених в нормативній документації (НД), були виявлені такі проблеми:
- порівняльний аналіз макро- та мікроскопічних ознак не виявив специфічних морфоло-

Таблиця 2

Результати аналізу зразків к. звичайної кори за вимогами ГФ XI

Показники	Нормування	1	2	3	4	5	6	7
Визначення	Відповідно до ГФ XI	+	+	+	+	+	+	+
Зовнішні ознаки — макроскопія	Відповідно до ГФ XI	+	+	+	+	+	+	+
Мікроскопія	Відповідно до ГФ XI	+	+	+	+	+	+	+
Ідентифікація (якісна реакція та метод ТШХ)	Відповідно до ГФ XI	—	—	—	—	—	—	—
Сторонні домішки: — шматки кори, потемнілі з внутрішньої поверхні; — шматки кори з залишками деревини та гілок	Не більше 5 % Не більше 2 %	2.2 % 3.9 %	2.4 % 3.7 %	2.1 % 3.6 %	1.7 % 3.1 %	2.0 % 2.3 %	2.7 % 2.8 %	2.2 % 3.3 %
Сторонні частки (органічна та мінеральна домішки)	Не більше 2.0 %	0.48 %	0.32 %	0.61 %	0.53 %	0.57 %	0.49 %	0.51 %
Втрата в масі при висушуванні	Не більше 14 %	6.1 %	6.3 %	6.2 %	7.5 %	7.5 %	7.2 %	7.7 %
Загальна зола	Не більше 10 %	8.1 %	8.9 %	7.2 %	10.2 %	6.0 %	9.3 %	7.8 %

Примітки:

«+» — відповідає вимогам;

«-» — визначення не проводили.

гічних відмінних ознак та видових діагностичних мікроскопічних структур ЛРС к. звичайної та к. сливистої, тому обов'язковою є додаткова ідентифікація, що дозволить достовірно відрізнити вказані види ЛРС;

- методика ідентифікації БАР кори к. звичайної методом ТШХ, що описана у ГФ ХІ, є неспецифічною, оскільки в ній не використовують речовини-свідки, які дають можливість коректно оцінити зони та підтвердити придатність хроматографічної системи, а речовини порівняння, описані в Німецькій гомеопатичній Фармакопеї, є зовнішніми маркерами. Тому актуальною є розробка нової, уніфікованої ТШХ-методики з використанням речовин-свідків, які є БАР сировини;
- методика кількісного визначення вмісту дубильних речовин методом титрування за вимогами ГФ ХІ не є специфічною, окрім того, не переглядалась більше 20 років. Тому актуальною є розробка специфічної уніфікованої методики кількісного визначення БАР сировини;
- щодо інших показників якості — при розробці монографії ДФУ доцільним є використання регламентації, наведеної в ГФ ХІ, з урахуванням даних, отриманих при аналізі досліджуваних зразків сировини.

Дослідження сировини

Об'єкти дослідження: ЛРС к. звичайної кори, отримана від різних фармацевтичних під-

приємств України протягом 2014 – 2015 років (зразки 1-7).

Результати аналізу досліджуваних зразків ЛРС за деякими показниками якості відповідно до вимог ГФ ХІ наведені в Табл. 2.

Усі проаналізовані зразки сировини відповідали вимогам ГФ ХІ за розділом «Визначення».

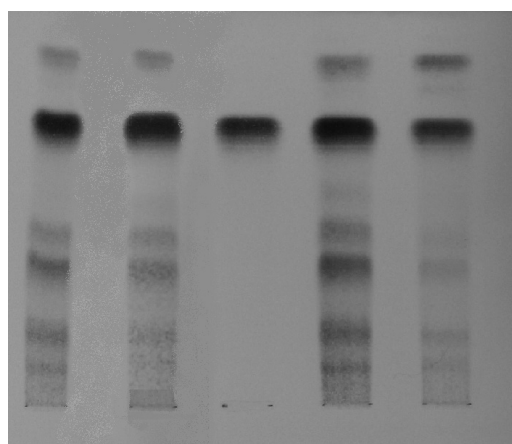
Макроскопічні дослідження сировини показали, що всі проаналізовані зразки відповідали вимогам ГФ ХІ за морфологічними ознаками.

Аналіз мікроскопічних особливостей 7 зразків здрібненої на порошок сировини к. звичайної (стовбурів і гілок кори) (355) (ДФУ, 2.9.12) досліджували під мікроскопом, використовуючи *хлоральгідрату розчин Р*. У всіх аналізованих зразках виявлено всі діагностичні мікроструктури, описані у ГФ ХІ. На підставі проведеного аналізу всіх зразків сировини розроблені розділи «Ідентифікація А та В» для проекту монографії.

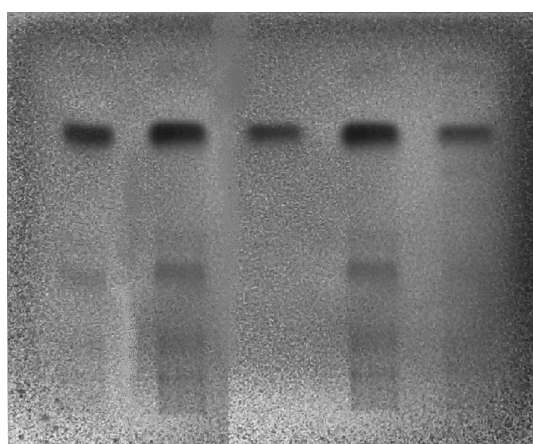
Ідентифікація методом тонкошарової хроматографії. Як було зазначено вище, ТШХ-методика, описана для к. звичайної в ГФ ХІ, є некоректною, тому нами було проведено вивчення описаних у літературі ТШХ-методик, які застосовуються для контролю якості сировини калини.

У [8] для кори к. сливистої у випробуванні «Домішка» описана ТШХ-методика, в якій ідентифікують к. звичайну. Використовують випробовувані розчини, отримані із кори к. звичайної та кори к. сливистої. Як речовину-свідка використовують катехін. На хроматограмі ви-

Рисунок 1



Хроматограми після обприскування розчином міцного синього В, солі



Хроматограми після витримування в парах аміаку

Примітки:

- 1, 2, 4, 5 — хроматограми випробовуваних розчинів різних зразків к. звичайної;
- 3 — хроматограма розчину порівняння катехіну.

пробовуваного розчину, отриманого із кори к. звичайної, має виявлятися інтенсивна червона зона на рівні відповідної зони на хроматограмі речовини-свідка, що тим самим ідентифікує вид к. звичайної, а на хроматограмі випробовуваного розчину, отриманого із кори к. сливолистої, відсутня зона на рівні відповідної зони на хроматограмі речовини-свідка.

У [13] для кори калини описана ТШХ-методика, в якій ідентифікують к. звичайну та к. сливолисту. Як випробовувані розчини використовують метанольні екстракти, отримані з кори к. звичайної та кори к. сливолистої. Розчини порівняння представлені скополетином, аментофлавоном та сумішшю катехіну та епікатехіну. На хроматограмі випробовуваного розчину, отриманого із кори к. звичайної, має виявлятися інтенсивна зона на рівні відповідної зони на хроматограмі розчину порівняння катехіну.

Таким чином, в обох наведених методиках к. звичайну ідентифікують за наявністю зони катехіну. Визначати наявність к. сливолистої в сировині к. звичайної не є доцільним, оскільки вже на стадії проведення ідентифікації є гарантована можливість визначити фальсифікацію к. сливолистої.

Нами для проведення ідентифікації БАР к. звичайної кори методом ТШХ було запропоновано використовувати уніфіковану методику, описану у монографіях ДФУ «Перстач прямостоячий», «Перстачу прямостоячого настойка» та «Дуба кора» [14]. У результаті проведених досліджень була підібрана концентрація випробовуваного розчину (0.5 г здрібненої на порошок сировини обробляли згідно із зазначеною вище методикою, використовуючи етилацетат як екстрагент; отриманий екстракт упарювали насухо та залишок розчиняли в 0.5 мл етилацетату). Як розчин порівняння використовували катехін.

На Рис. 1 наведено типові хроматограми випробовуваного розчину к. звичайної кори, одержані в умовах розробленої методики.

Як видно з Рис. 1, на хроматограмах випробовуваного розчину чітко виявляється зона катехіну на рівні зони катехіну на хроматограмі розчину порівняння.

Результати визначення сторонніх домішок показали таке: всі проаналізовані зразки не відповідали вимогам за кількістю шматків кори із залишками деревини та гілок, але, відповідно до концепції розробки монографій ДФУ на ЛРС [15], до проекту монографії ДФУ «Калини кора» будуть введені вимоги статті ГФ XI, оскільки ці вимоги є граничними; результати визначення

сторонніх часток показали, що всі проаналізовані зразки відповідали вимогам ГФ XI. Дані наведені у Табл. 2.

За показниками «Втрата в масі при висушуванні» і «Загальна зола» всі проаналізовані зразки відповідали вимогам ГФ XI. Результати наведені у Табл. 2.

Кількісне визначення. За основу при розробці методики визначення танінів була взята методика ДФУ, що описана в розділі 2.8. «Методи фармакогнозії», а саме 2.8.14. «Визначення танінів у лікарській рослинній сировині» [16]. Дана методика є уніфікованою, оскільки використовується в 12 монографіях ДФУ на різних види ЛРС [17].

У результаті проведених досліджень випробовуваних зразків кори к. звичайної за описаною методикою було встановлено, що спектр поглинання випробовуваного розчину кори к. звичайної має такий самий максимум за довжині хвилі 760 нм, що і спектр поглинання стандартного розчину пірогалолу (Рис. 2).

Отримані дані дозволили зробити висновок про специфічність методики визначення вмісту танінів у разі її використання для сировини к. звичайної кори. Дана методика є фармакопейною та уніфікованою; її валідаційні характеристики, а саме «робасність», «лінійність», «діапазон застосування», вичерпно вивчалися нами при розробці монографій ДФУ на декілька видів сировини (дуба кора, деревію трава, перстачу корені та ін.). У монографіях ДФУ на ЛРС, в яких регламентується кількісний вміст танінів, дана методика застосовується в діапазоні вмісту танінів від 1 % до 7 %. Враховуючи, що отриманий кількісний вміст танінів у корі к. звичайної знаходиться в даному діапазоні, нами при розробці методики для кори к. звичайної перевірено лише прецизійність результатів визначення вмісту танінів у сировині однієї серії паралельно з 5 наважок сировини. Метрологічні характеристики наведені у Табл. 3.

Результати визначення танінів за розробленою методикою у 7 зразках сировини наведено в Табл. 4.

За результатами проведених досліджень було запропоновано в проект національної монографії ДФУ «Калини кора» включити методику кількісного визначення танінів, у перерахунку на пірогалол, із регламентацією «не менше 1.5 %» (виходячи із отриманих результатів аналізу різних серій сировини та з урахуванням можливої мінливості вмісту танінів).

Висновки

1. Проведено порівняльний аналіз показників якості ЛРС к. звичайної та к. сливолистої,

що описані в провідних фармакопеях. Досліджено якість кори к. звичайної на відповідність вимогам ГФ XI.

2. Для проведення ідентифікації сировини к. звичайної розроблена ТШХ-методика, в основі якої — уніфікована методика ідентифікації з використанням катехіну як речовини-свідка.

3. Розроблена методика кількісного визначення БАР к. калини звичайної, за основу якої взято уніфіковану методику ДФУ «Визначення танінів у лікарській рослинній сировині».

4. На основі проведених досліджень розроблено проект національної монографії ДФУ «Калини кора».

ЛІТЕРАТУРА

1. Энциклопедия лекарственных растений. — 3-е изд., испр. и доп. — М.: Мартин, 2004. — 496 с.

2. Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения, их химический состав, использование. Семейства *Caprifoliaceae* — *Plantaginaceae*. — Л.: Наука, 1990. — С. 16-20.

3. Лекарственные растения Украины // [Ивашин Д.С., Катина З.Ф., Рыбачук И.З., Иванов В.С., Бутенко Л.Т.]. — 2-е изд., испр. и доп. — Киев: Урожай, 1975. — 360 с.

4. Атлас лекарственных растений России. — М.: ВИЛАР, 2000. — 647 с.

5. WHO monographs on selected medicinal plants. — Geneva: World Health Organization, 2009. — Vol. 4. — 444 p.

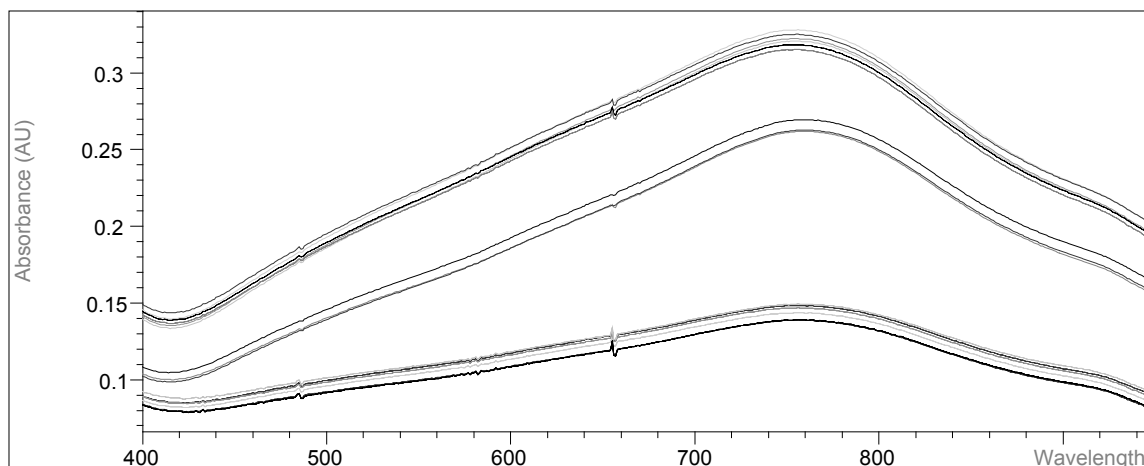
6. Растительные ресурсы России и сопредельных государств. Часть 1. — Семейства *Lycopodiaceae* — *Ephedraceae*; часть II — Дополнение к 1-7 томам. — СПб: Мир и семья-95, 1996. — 571 с.

7. British Herbal Pharmacopoeia. — London: British Herbal Medicine Association, 1996. — 212 p.

8. Max Wichtl. Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals: A Handbook for Practice on a Scientific Basis. — 3^d ed. — Berlin. — Medpharm GmbH Scientific Publishers, Germany. — 2004. — 643-645 p.

9. Государственная фармакопея Республики Беларусь: в 3 т. — Т. 2. Контроль качества вспомогательных веществ

Рисунок 2



Типові спектри поглинання, отримані при проведенні кількісного визначення танінів

- 1 — спектри поглинання стандартного розчину пірогалолу;
- 2 — спектри поглинання розчинів, одержаних із кори к. звичайної при визначенні суми поліфенолів;
- 3 — спектри поглинання розчинів, одержаних із кори к. звичайної при визначенні поліфенолів, що не адсорбуються шкірним порошком.

Таблиця 3

Метрологічні характеристики результатів визначення танінів у корі к. звичайної, у перерахунку на пірогалол, отримані при визначенні прецизійності методики

$X_i, \%$	v	\bar{X}	S	S_r	$P, \%$	$t(P, v)$	$\Delta_{\bar{x}, r}$	$\bar{\epsilon}, \%$
1.83	4	1.89	0.040	0.021	95	2.1318	0.0204	2.04
1.87								
1.94								
1.9								
1.89								

Таблиця 4

Результати визначення танінів у зразках к. звичайної кори в умовах методики ДФУ

Показник	Зразок						
	1	2	3	4	5	6	7
Вміст танінів у перерахунку на пірогалол	2.1 %	2.5 %	2.3 %	1.7 %	2.7 %	2.3 %	1.9 %

и лекарственного растительного сырья. — РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»; под общ. ред. А.А. Шерякова. — Молодечно: Типография «Победа», 2008. — 472 с.

10. *Viburnum opulus* // German Homoeopathic Pharmacopoeia, 5th Supplement, 1991 to the first edition 1978, 389 p.

11. *Viburnum* // Pharmacopée Française. — X-ed., Janvier 1990.

12. Государственная фармакопея СССР. Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. — 11-е изд., доп. — М.: Медицина, 1989. — 400 с.

13. Wagner H. Plant Drug analysis: A Thin Layer Chromatography Atlas / H. Wagner, S. Bladt. — 2nd ed. — Berlin: Springer-Verlag Heidelberg. — 1996. — С. 234-235.

14. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. — Т. 3. — 732 с.

15. Котов А.Г. Фармакопейные аспекты стандартизации качества лекарственного растительного сырья и препаратов на его основе: автореф. дис. ... доктора фарм. наук: 15.00.03 / А.Г. Котов. — Харьков, 2013. — 40 с.

16. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Доповнення 2. — Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. — С. 128-129.

17. Котова Е.Е. Систематизація фармакопейних вимог до методів контролю якості лікарської рослинної сировини. Уніфіковані спектрофотометричні методики / Котова Е.Е., Котов А.Г. // Фармаком. — 2014. — № 4. — С. 22-34.

УДК 615.11.478.9:615.322:582.971.1

Резюме

Котов А.Г., Шишко Т.В., Котова Э.Э., Вовк А.Г. Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств»

Вопросы введения в ГФУ национальной монографии «Калины кора»

Сравнительный анализ показателей качества лекарственного растительного сырья калины обыкновенной (*Viburnum opulus* L.) и калины сливолистной (*V. prunifolium* L.) — видов, которые описаны в ведущих фармакопеях, свидетельствует о целесообразности разработки современных методик стандартизации сырья.

Исследовано 7 образцов коры калины обыкновенной (к. обыкновенной) на соответствие их качества требованиям нормативных документов.

Для проведения идентификации биологически активных веществ (БАВ) к. обыкновенной разработана унифицированная методика тонкослойной хроматографии (ТСХ) с использованием катехина в качестве вещества-свидетеля.

Разработана методика количественного определения БАВ в коре к. обыкновенной, в основе которой использована унифицированная методика ГФУ «Определение танинов в лекарственном растительном сырье». При разработке методики количественного определения БАВ в коре к. обыкновенной нами была проверена прецизионность результатов определения содержания танинов.

Для других показателей качества коры к. обыкновенной использована регламентация, приведенная в ГФ XI с учетом данных, полученных при анализе 7 образцов сырья.

На основании проведенных исследований разработан проект национальной монографии ГФУ «Калины кора».

Ключевые слова: калины обыкновенной кора, калины сливолистной кора, идентификация, количественное определение, монография, Государственная Фармакопея Украины.

UDC 615.11.478.9:615.322:582.971.1

Summary

Kotov A.G., Shishko T.V., Kotova E.E., Vovk O.G.

State Enterprise «Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines», Kharkiv

Questions the introduction into the SPU of the national monograph «Viburnum bark»

The comparative analysis of quality indices of herbal drug viburnum bark (*Viburnum opulus* L.) and black haw bark (*V. prunifolium* L.) — kinds, which are described in the leading pharmacopoeias, shows the feasibility of the development of modern methods of standardization of raw materials.

Seven samples of viburnum bark for compliance with the quality requirements by normative documentation was studied.

For identification of biologically active substances in the viburnum bark a standardized method thin layer chromatography (TLC) using a catechol as a marker is developed.

The method for the quantitative determination of biologically active substances in the viburnum bark is developed. The basis for standardized method of the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPU) «Determination of tannins in herbal drugs» was used. With the development of quantitative method determination of biologically active substances in the viburnum bark we tested the precision of the results determination of tanins.

For other indicators of quality of the viburnum bark the regulation contained in the GF XI taking into account the data obtained in the analysis of 7 samples of raw materials was used.

Based on studies a project of the national monograph SPU «Viburnum bark» was developed.

Keywords: Viburnum bark, black haw bark, identification, quantitative determination, monograph, State Pharmacopoeia of Ukraine.

Котов Андрій Георгійович. Закінчив Харківський фармацевтичний інститут (1982). Начальник відділу ДФУ ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Д.фарм.н. (2014).

Шишко Тетяна Валеріївна. Закінчила Харківський державний університет (2012). Мол. наук. співр. сектора експериментальної підтримки розробки монографій на ЛРС ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів».

Котова Єліна Едуардівна. Закінчила Харківський державний університет (1983). Завідувач сектора експериментальної підтримки розробки монографій на ЛРС ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». К.фарм.н. (2005).

Вовк Олександра Григорівна. Закінчила Харківський державний університет (1959). Провідний фахівець сектора експериментальної підтримки розробки монографій на ЛРС ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». К.б.н. (1969). Доцент (1973).

Стандартизація лікарських засобів і валідація методик контролю якості

УДК 615.074

Зинченко А.А.

Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств»

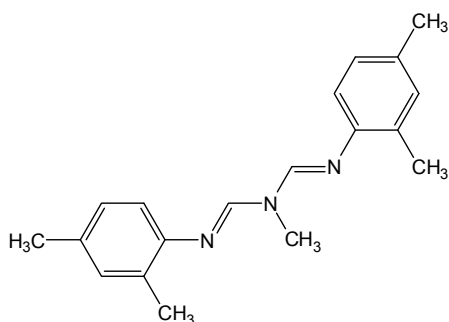
Количественное определение амитразы в препарате для ветеринарии «Акрамит» методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с применением монолитных колонок

По действующей в настоящее время нормативной документации количественное определение действующего вещества в ветеринарном препарате «Акрамит» проводят гравиметрическим методом. Данный метод является неселективным и не позволяет получать надежные и достоверные результаты. С целью обеспечения получения достоверных результатов и сокращения времени анализа разработана методика количественного определения амитразы методом ВЭЖХ. Поскольку определяемое вещество практически нерастворимо в воде, элюирование проводят с применением подвижной фазы с высоким содержанием ацетонитрила. Поэтому для сокращения времени хроматографирования и расхода ацетонитрила использовали монолитную колонку Chromolith® SpeedROM RP-18e.

Ключевые слова: амитраза, «Акрамит», монолитные колонки, высокоэффективная жидкостная хроматография.

Амитраз (амитраза, митак) (N,N'-[(метил-имино)диметилидин]ди-2,4-ксилидин) (Рис. 1) используют в качестве акарицидного средства при защите растений и в ветеринарной практике. Для лечения отодектоза (ушной чесотки) у собак и кошек, ногоэдроза у кошек и демодектоза у собак в Украине производят около 10 различных препаратов амитразы, среди них препарат «Акрамит» (ООО «Норис», г. Харьков) с концентрацией амитразы 1.67 мг в 1 г. Практически все эти препараты представляют собой растворы амитразы с концентрациями от 1 до 100 мг в 1 мл смеси полиэтиленгликолем или диметилсульфоксидом.

Рисунок 1



М.м. 293.41

Структурная формула амитразы

В литературе приведено большое количество методик определения амитразы с применением современных аналитических методов, однако все описанные методики используются для определения остаточных количеств амитразы в пищевых продуктах или при токсикологиче-

ских исследованиях. При этом количественное содержание амитразы в самих препаратах определяют гравиметрическим методом после осаждения комплекса фосфорно-молибденовой кислоты с амитразой (ТУ У 24.4-30412667-004:2003) либо спектрофотометрическим методом по собственному поглощению амитразы в УФ-области спектра. Гравиметрический метод является неселективным, поскольку фосфорно-молибденовая кислота образует нерастворимые комплексы и с другими соединениями, а использование спектрофотометрического метода часто приводит к ошибкам из-за заметного поглощения других компонентов препаратов и продуктов их окисления.

Цель работы

Целью данной работы являлась разработка методики количественного определения амитразы в ветеринарном препарате «Акрамит» и исследование ее метрологических характеристик.

Материалы и оборудование

Разработку методики и проведение валидационных исследований проводили на жидкостном хроматографе модели LC-20 производства фирмы Shimadzu, Япония, в комплекте: насос LC-20AB, УФ-ВИД спектрометрический детектор SPD-20AV, автоматический инжектор SIL-20A, термостат колонок СТО-20А. Образцы препаратов и стандартных образцов (СО) амитразы взвешивали на аналитических весах модели AUW-220D производства фирмы Shimadzu, неопределенность результатов взве-

шивания — 0.033 мг. При исследовании валидационных характеристик методики применяли ГСО 7489-98 амитразы.

В литературных источниках описаны методики количественного определения амитразы в пищевых продуктах хроматографическими методами. Хроматографирование проводят на обращено-фазовых колонках с привитыми группами C18 с использованием подвижных фаз с концентрацией ацетонитрила (70-80) % либо применяют градиентный режим элюирования [1-4]. Время получения одной хроматограммы составляет 15-20 мин. Учитывая эти обстоятельства, а также с целью максимального сокращения времени, затраченного на хроматографирование испытуемого раствора и раствора сравнения амитразы, соответственно и стоимости анализа, при разработке методики предпочтение было отдано монолитным колонкам Chromolith® SpeedROM RP-18e производства фирмы Merck KGaA, Германия.

ВЭЖХ-колонки Chromolith® обеспечивают разделение за значительно более короткий период времени по сравнению со стандартными колонками, так как состоят из высокопористого монолитного стержня силикагеля. За счет сокращения времени хроматографирования в 10 раз соответственно сокращается расход подвижной фазы с высоким содержанием ацетонитрила.

Методика

Приготовление испытуемого раствора. Около 3.0 г (точная навеска) препарата помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в 15 мл метанола, доводят объем раствора метанолом до метки и перемешивают.

Приготовление раствора сравнения амитразы. Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца (СО) амитразы помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 70 мл метанола, доводят объем раствора метанолом до метки и перемешивают.

По 5 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения амитразы хроматографируют на жидкостном хроматографе с УФ-спектрофотометрическим детектором в следующих условиях:

- колонка размером 50 мм × 4.6 мм Chromolith® SpeedROM RP-18e производства фирмы Merck KGaA, Германия;
- подвижная фаза: фосфатный буферный раствор pH 2.5 (0.02 М LiH₂PO₄ + H₃PO₄) — ацетонитрил (15:85);
- скорость подвижной фазы — 1 мл/мин;
- температура колонки — + 40 °С;

— длина волны регистрации — 289 нм.

Содержание амитразы (X) в 1 г препарата, в миллиграммах, рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{S_i \times m_o \times 20 \times P}{S_{oi} \times m \times 100 \times 100} = \frac{S_i \times m_o \times P}{S_{oi} \times m \times 500},$$

где

S_i — среднее значение площадей пиков амитразы, рассчитанное из хроматограмм испытуемого раствора;

S_{oi} — среднее значение площадей пиков амитразы, рассчитанное из хроматограмм раствора сравнения амитразы;

m_o — масса навески СО амитразы, в миллиграммах;

m — масса навески препарата, в граммах;

P — содержание основного вещества в СО амитразы, в процентах.

Время хроматографирования в указанных условиях составляет 2 мин. Содержание амитразы в 1 г препарата «Акрамит» должно быть от 1.50 до 1.84 мг.

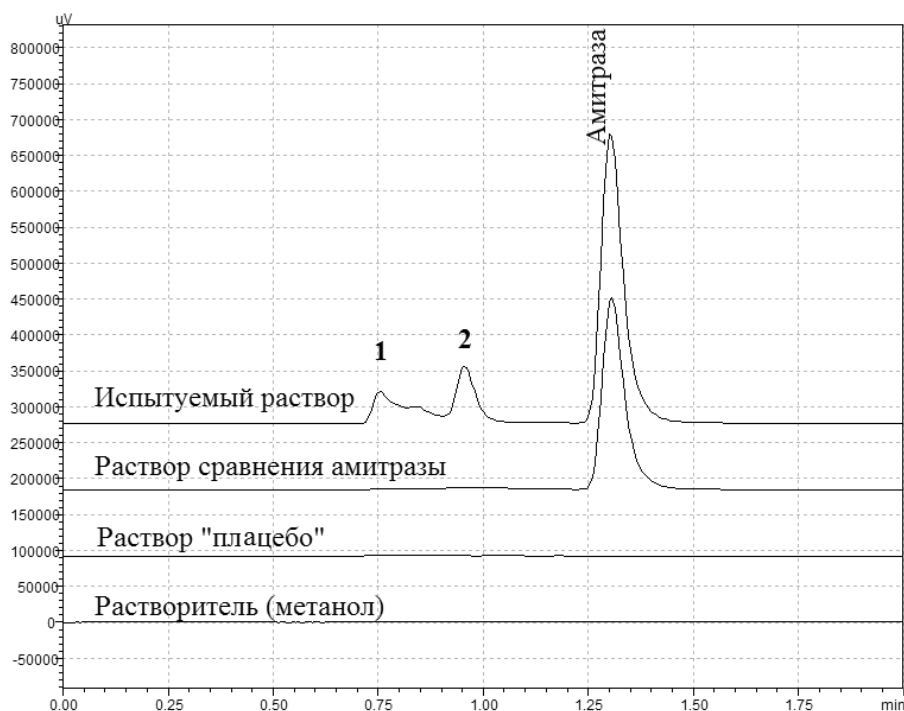
Скорость подачи подвижной фазы в данном случае ограничена максимальной частотой преобразования аналогового сигнала в цифровой, которая в используемой модели хроматографа LC-20 равна 50 Гц. Увеличение скорости подачи подвижной фазы приводит к уменьшению времени элюирования пика амитразы. Соответственно, в интервале времени от начала до конца пика амитразы сокращается количество точек преобразования аналогового сигнала в цифровой, что ухудшает воспроизводимость значений площадей пиков.

Валидация

Исследование валидационных характеристик разработанной методики проводили в соответствии с требованиями ГФУ 1-го изд. [5, 6]. Характеристики «правильность», «линейность» и «прецизионность» исследовали путем хроматографирования модельных растворов препарата с концентрацией амитразы от 80 до 120 % по отношению к номинальной. Критерии приемлемости рассчитывали для 10 % (В = 10 %) допуска отклонения концентрации действующего вещества в препарате.

Специфичность методики подтверждается хроматограммами испытуемого раствора, раствора сравнения амитразы, раствора плацебо препарата и растворителя. На хроматограммах раствора плацебо и на хроматограммах растворителя отсутствуют пики, совпадающие по временам удерживания с пиками амитразы, при этом время удерживания основного пика на хроматограммах испытуемого раствора

Рисунок 2



Хроматограммы испытуемого раствора препарата, раствора сравнения амитразы, раствора плацебо и растворителя

Таблица 1

Результаты количественного определения азитромицина в модельных образцах препарата «Акрамит» и их статистическая обработка

№ модельного образца	Введено, мг/г (X_i , факт.)	Найдено, мг/г (Y_i , найд.)	Найдено, в % к введенному $Z_i = 100 \times (Y_i/X_i)$
1	1.323	1.313	99.244
2	1.428	1.439	100.770
3	1.505	1.501	99.734
4	1.598	1.602	100.250
5	1.677	1.683	100.358
6	1.758	1.743	99.147
7	1.831	1.823	99.563
8	1.905	1.905	100.000
9	2.022	2.020	99.901
Среднее, $Z_{ср}$ % =			99.885
Относительное стандартное отклонение, RSD_z % =			0.529
Относительный доверительный интервал Δ_z % = $t(95\%, 9 - 2) \times RSD_z = 1.895 \times 0.529 =$			1.002
Критическое значение для сходимости результатов $\Delta_{\Delta_{ср}}$ % =			3.2
Систематическая ошибка δ % = $ Z_{ср} - 100 =$			0.015
Критерий незначимости систематической ошибки:			
1) статистическая незначимость: $\delta < \Delta_z / \sqrt{9} = 1.002 / 3 = 0.334\% > 0.015\%$			Выполняется
Если не выполняется 1), то $\delta \leq \max \delta$: 2) практическая незначимость: $\delta \% \leq 0.32 \times 3.2 = 1.024\% > 0.015\%$			Выполняется
Общий вывод о методике			Корректна

совпадает с временем удерживания пика на хроматограммах раствора сравнения амитразы (Рис. 2).

Характеристики «правильность», «линейность» и «прецизионность» исследовали на модельных образцах препарата, приготовленных путем растворения навесок амитразы в 100 г смеси плацебо препарата. Результаты исследования правильности методики приведены в Табл. 1.

По результатам хроматографирования растворов модельных образцов препарата рассчитаны коэффициенты линейной зависимости найденного количества амитразы от введенного. Результаты представлены на Рис. 3 и в Табл. 2.

Рисунок 3

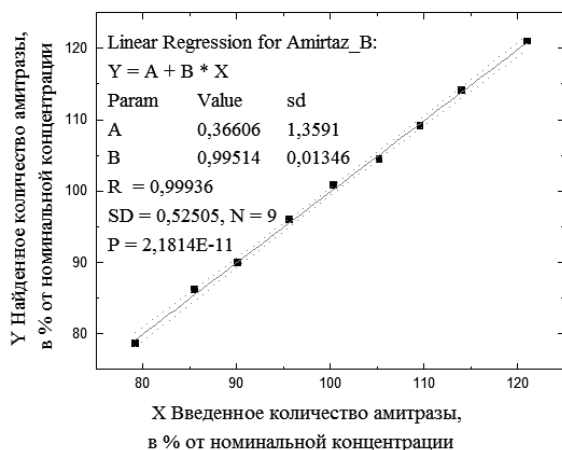


График и коэффициенты линейной зависимости найденного количества амитразы от введенного

Обсуждение результатов

Как следует из представленных данных, валидационные характеристики разработанной методики количественного определения амитразы в препарате «Акрамит» соответствуют фармакопейным критериям.

Неопределенность приготовления раствора сравнения амитразы составляет 0.809 %. Величи-

на неопределенности приготовления испытуемого раствора составляет 0.25 %. Следовательно, суммарное значение величины неопределенности пробоподготовки испытуемого раствора и раствора сравнения составляет 0.847 %.

Величины значений неопределенности конечной аналитической операции — получения 5 хроматограмм испытуемого раствора и 5 хроматограмм раствора сравнения амитразы — соответственно равны 0.52 % и 0.70 %. Отсюда суммарное значение величины неопределенности конечной аналитической операции равно 0.872 %. А суммарная неопределенность методики составляет 1.22 %.

Эта величина не превышает предельно допустимое значение 3.2 % для аналитической методики при допустимом 10%-ном отклонении концентраций действующих веществ в препарате. Следовательно, разработанная методика количественного определения амитразы методом ВЭЖХ с использованием монолитной колонки Chromolith® SpeedROM RP-18e может использоваться для контроля качества препарата «Акрамит».

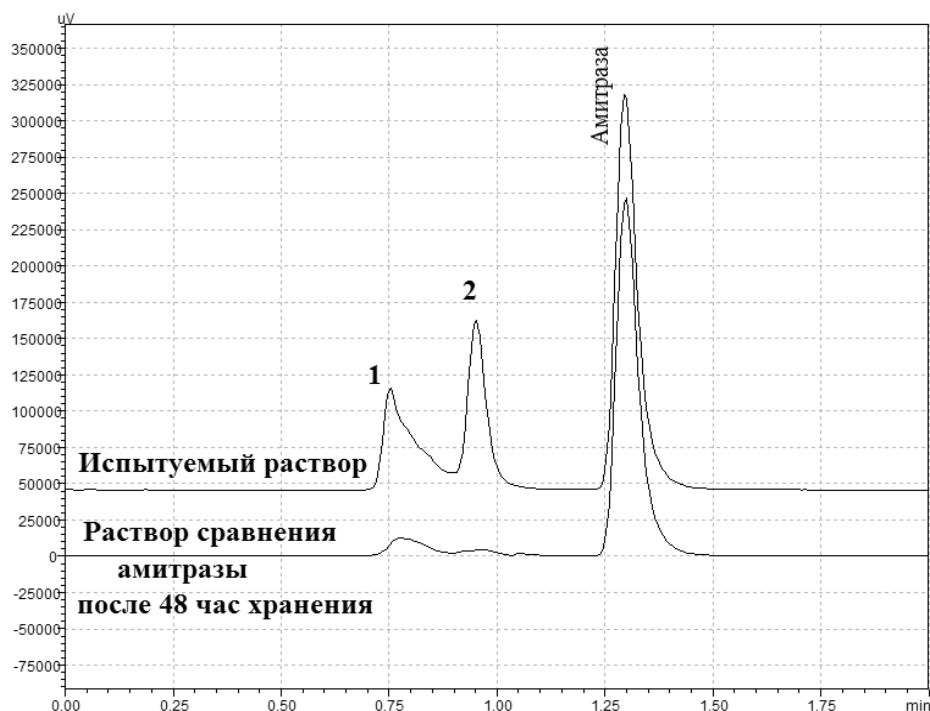
Разработанная методика количественного определения амитразы позволяет так же устанавливать наличие и концентрацию примесей и продуктов распада амитразы, хоть это не требуется по действующим в Украине нормам. Так, на хроматограмме испытуемого раствора (Рис. 2, 4) наблюдаются дополнительные пики («1» и «2») со временами удерживания около 0.75 мин и 0.95 мин. Пики с такими же временами удерживания наблюдаются и на хроматограммах раствора сравнения амитразы после 48 ч хранения при комнатной температуре (Рис. 4). Судя по хроматограммам испытуемого раствора, концентрация примесей амитразы довольно значительная, поэтому, несмотря на то, что препарат «Акрамит» является средством для наружного применения, требования к качеству данного препарата желательно пересмотреть, добавив в набор контролируемых

Таблица 2

Метрологические характеристики линейной зависимости найденных концентраций амитразы от введенных

Параметры	Значения	Требования 1	Требования 2	Заключение
b	0.99514			
S_b	0.01346			
a	0.36606	$\leq 2.575 $	$\leq 5.12 $	Выдерживается по 1-му критерию
S_a	1.3591			
SD_0	0.52505			
SD_0/b	0.5276	$\leq 1.68 $		Выполняются
r	0.99936	$\geq 0.99236 $		Выполняются

Рисунок 4



Хроматограммы испытуемого раствора препарата «Акрамит» и раствора сравнения амитразы после 48 ч хранения

показателей качества показатель «Сопутствующие примеси».

Применение монолитной колонки в сравнении с традиционными колонками позволяет в 5-10 раз сократить время хроматографирования и, соответственно, при той же скорости подачи подвижной фазы сократить расход ацетонитрила.

Выводы

Разработана методика количественного определения амитразы в ветеринарном препарате «Акрамит» методом ВЭЖХ в изократических условиях с использованием монолитной колонки Chromolith® SpeedROM RP-18e.

Проведенное исследование основных валидационных характеристик методики подтверждает, что методика соответствует фармакопейным требованиям и критериям, предъявляемым для методик количественного определения действующих веществ в лекарственных средствах.

Использование монолитной колонки в сравнении с колонками, заполненными традиционными сорбентами, позволяет сократить расход токсичного ацетонитрила в 10 раз при сокращении времени анализа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Determination of amitraz and 2,4-dimethylaniline residues in honey by using LC with UV detection and MS/MS / Jin-Zhong

Xu, Jian-Jun Miao, Houg Lin at al.] // Journal of Separation Science. — 2009. — Vol. 32, Issue 23-24. — P. 4020-4024.

2. Sultan Çobanğlu. Determination of Amitraz (Varroaset) Residue in Honey by High Performance Liquid Chromatography (HPLC) / Sultan Çobanğlu, Şebnem Tüze // Tarim Bilimleri Dergisi. — 2008. — 14 (2). — P. 169-174.

3. J. Salar Amoli, J. Hasan and M. Hejazy. Determination of Amitraz Residue by Headspace Gas Chromatography in Honey and Beeswax Samples from Iran / J. Salar Amoli, J. Hasan and M. Hejazy // American Journal of Food Technology. — 2009. — Vol. 4, Issue 1. — P. 56-59.

4. Determination of discriminating dose and evaluation of amitraz resistance status in different field isolates of Rhipicephalus (Boophilus) microplus in India / [Sachin Kumar, Anil Kumar Sharma, D.D. Ray, Srikant Ghosh] // Experimental and Applied Acarology. — 2015. — Volume 67, Issue 3. — P. 467-475.

5. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Доповнення 2. — Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. — 620 с.

6. Руководство по валидации методик анализа лекарственных средств / Под ред. Н.В. Юргеля, А.Л. Младенцева, А.В. Бурдейна и др. — М.: Фармацевтическая промышленность, 2007. — 58 с.

УДК 615.074

Резюме

Зінченко О.А.

Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»

Кількісне визначення амітрази в препараті для ветеринарії «Акраміт» методом високоефективної рідинної хроматографії із застосуванням монолітних колонок

Згідно з діючою в даний час нормативною документацією кількісне визначення діючої речовини ветеринарного препарату «Акраміт» проводять гравіметричним мето-

дом. Цей метод не є селективним і не дозволяє одержувати надійні та достовірні результати. З метою забезпечення одержання достовірних результатів і скорочення часу, що витрачається на аналіз, розроблено методику кількісного визначення амітрази методом ВЕРХ. Оскільки речовина, що визначається, практично нерозчинна у воді, елюювання проводять із застосуванням рухомої фази з високим вмістом ацетонітрилу. Тому для зменшення часу хроматографування і скорочення витрат ацетонітрилу застосували монолітну колонку Chromolith® SpeedROM RP-18e.

Ключові слова: амітраза, «Акраміт», монолітні колонки, високоефективна рідина хроматографія.

UDC 615.074

Zinchenko O.A.

State Enterprise «Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines»

AMITRAZ assay in «Akramit» veterinary drug by HPLC method with monolithic column

In modern analytical normative documents the amitraz assay in veterinary drug «Akramit» carried out using gravimetric method. This method is non-selective and did not allow to obtain reliable results. For the purpose of obtaining authentic

results and reclining of the analysis time, HPLC assay method was developed.

As amitraz is practically insoluble in water, its elution was done by mobile phase with high organic modifier concentration using «Chromolith® SpeedROM RP-18e» monolithic column was used for analysis time and acetonitrile usage reducing. Analysis was done by using 50 mm × 4.4 mm chromatographic column and acetonitrile – phosphate buffer solution pH 2.5 (0.02 M LiH₂PO₄ + H₃PO₄) (85:15) mobile phase. Detection valve length was 289 nm and injection volume was 5 µl. Analysis time was 2 min. The proposed method is characterized by linearity in the amitraz concentration in the range of (80-120) % from nominal value with correlation coefficient 0.99936. Statistically significant systematic error is practically absent (0.015 %).

Keywords: amitraz, «Akramit», monolithic column, high-performance liquid chromatography.

Зинченко Александр Анатольевич. Окончил Харьковский государственный университет (1983). Зав. лабораторией фармакопейного анализа ГП «Фармакопейный центр». К.фарм.н. (2006).

УДК 615.281:582.949.27:581.45

Вовк Г.В., Кошовий О.М., Комісаренко А.М.
Національний фармацевтичний університет

Визначення параметрів стандартизації сухих екстрактів з листя шавлії лікарської

Запропоновані параметри стандартизації сухих екстрактів з листя шавлії лікарської, одержаних шляхом комплексної переробки. Для сухого екстракту, одержаного після виробництва ефірної олії, визначені такі параметри стандартизації: опис та ідентифікацію проводити методом тонкошарової хроматографії за наявністю хлорогенової кислоти та лютеолін-7-О-глюкозиду, контролювати втрату в масі при висушуванні (не більше 5 %), вміст важких металів (не більше 0.01 %), флавоноїдів (не менше 4 %) та суми фенольних сполук (не менше 20 %). А для сухого екстракту з листя шавлії, одержаного після виділення етилацетатної фракції, окрім запропонованих параметрів, додатково контролювати ще й залишкову кількість етилацетату. Проведено аналіз 5 серій одержаних екстрактів. Усі екстракти відповідають запропонованим параметрам, тому в подальшому після проведення валідаційних заходів ці параметри будуть використані для розробки методик контролю якості сухих екстрактів з листя шавлії лікарської, одержаних шляхом комплексної переробки.

Ключові слова: фенольні сполуки, листя, шавлія лікарська, сухий екстракт, комплексна переробка, стандартизація.

Нераціональне використання лікарської рослинної сировини фармацевтичною промисловістю привертає все більшу увагу виробників та науковців. Тому розробка технологій комплексної переробки різної лікарської рослинної сировини є актуальним та перспективним напрямком розвитку фармацевтичної науки, оскільки це дозволяє забезпечити розширення номенклатури вітчизняних препаратів, раціонально використовувати природні ресурси, підвищити рентабельність виробництва та зменшити його негативний вплив на навколишнє середовище. Перспективним об'єктом для розробки технології комплексної переробки є листя шавлії лікарської.

В Україні зареєстровано близько 38 препаратів на основі біологічно активних речовин (БАР) представників роду *Salvia*, з них тільки

14 вітчизняного виробництва, та й ті представлені фасованою сировиною, зборами, ефірною олією та галеновими препаратами, зокрема настійкою [1].

Після виробництва ефірної олії шавлії в Україні щорічно залишається близько 50 тонн шроту листя шавлії та дистиляційного витягу, тоді як вони ще містять значну кількість БАР, зокрема фенольної природи. Раніше нами було одержано сухий екстракт листя шавлії лікарської шляхом комплексної переробки після виробництва ефірної олії (екстракт 1), досліджено його хімічний склад, антимікробну та протизапальну активність [2]. Тому, продовжуючи ці дослідження, доцільно було провести стандартизацію цього сухого екстракту.

Вітчизняною фармацевтичною промисловістю випускався препарат «Сальвін» — 1% спир-

товий розчин ацетонового екстракту шавлії. Але препарат зник з аптечних полиць, оскільки ацетон став прекурсором та потребує спеціальних умов використання. Раніше нами було показано доцільність використання етилацетату при одержанні екстракту для заміни «Сальвіну» [3]. Етилацетат більшою мірою екстрагує речовини терпенової природи (моно-, сескві- та дитерпени), тоді як у шроті залишаються більш полярні речовини, зокрема фенольної природи. Тому нами було розроблено технологію комплексної переробки цієї сировини. Зі шроту, що залишився після етилацетатної екстракції, було одержано сухий екстракт (екстракт 2) [4], досліджено його хімічний склад, антимікробну та протизапальну дію [5, 6]. Наступним етапом нашої роботи було проведення стандартизації зазначеного екстракту 2.

Метою роботи було визначення параметрів стандартизації сухих екстрактів з листя шавлії лікарської, одержаних шляхом комплексної переробки.

Експериментальна частина

Об'єктами досліджень були п'ять серій сухих екстрактів, одержаних після виробництва ефірної олії, та п'ять серій сухих екстрактів, одержаних після отримання етилацетатного екстракту.

Для одержання сухого екстракту 1 100.0 г листя шавлії лікарської заливали 3.0 л води очищеної, проводили перегонку ефірної олії протягом

1 год. Водний витяг зливали. Отриманий водний витяг упарювали при температурі 85-95 °С під вакуумом у вакуум-циркуляційному апараті при 680-700 мм рт. ст. до сухого залишку.

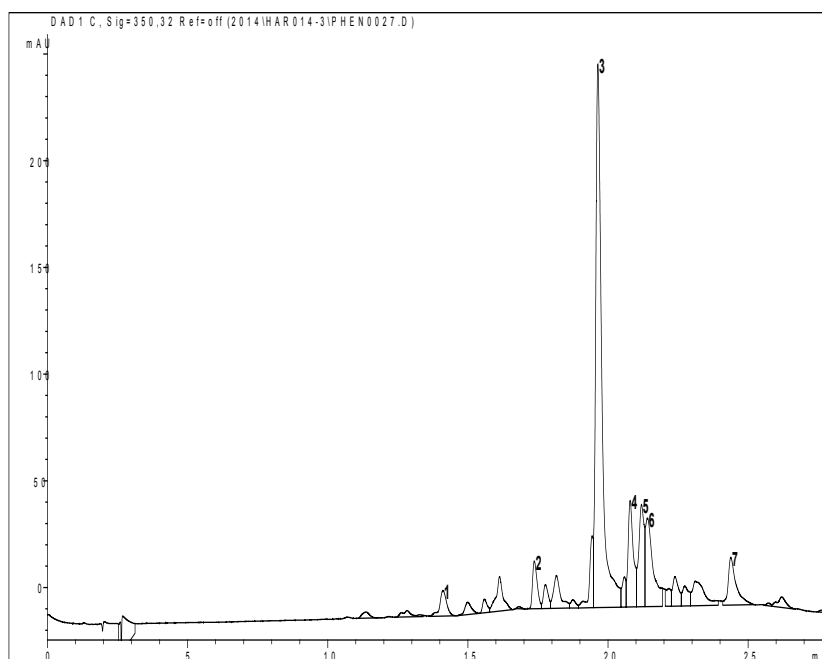
Для одержання сухого екстракту 2 100.0 г шроту листя шавлії лікарської після одержання етилацетатного екстракту поміщали в колбу, заливали 1.0 л води очищеної, кип'ятили протягом 30 хв, настоювали протягом 1 год та відфільтровували. Одержаний витяг упарювали при температурі 85-95 °С у вакуум-циркуляційному апараті при 680 – 700 мм рт. ст. до сухого залишку.

Одержано по 5 серій сухих екстрактів, які в подальшому і досліджувалися.

У результаті попереднього хімічного та хроматографічного дослідження отриманих екстрактів, проведеного загальноприйнятими методами (із застосуванням паперової та тонкошарової хроматографії), встановлено наявність таких груп БАР, як моноцукри, полісахариди, амінокислоти, гідроксикоричні кислоти, флавоноїди та поліфенольні сполуки [2, 6].

У результаті вивчення фенольних сполук сухих екстрактів з листя шавлії лікарської методом ВЕРХ за допомогою хроматографа Agilent Technologies (модель 1100) виявлено 15 речовин фенольної природи, з них 3 гідроксикоричні кислоти — кавова (1), розмаринова (4) і хлорогенова (3); 6 флавоноїдів — апігенін, лютеолін (7), кверцетин, 3-метоксилютеолін, лютеолін-7-О-глюкозид (6) і кверцетин-3-О-арабінозид (5); 6 речовин ідентифікувати не вдалося [2, 6]. Домінуючими речовинами є розмаринова і

Рисунок 1



Типова хроматограма фенольних сполук сухого екстракту з листя шавлії лікарської

хлорогенова кислоти, лютеолін-7-О-глюкозид (Рис. 1).

Згідно з літературними даними протизапальну активність забезпечують саме фенольні сполуки, а отримані на моделі формалінового набряку результати свідчать про виражену протизапальну активність сухих екстрактів, одержаних шляхом комплексної переробки. Максимальний антиексудативний ефект сухих екстрактів спостерігався у дозі 25-30 мг/кг [2, 6], тому і стандартизацію екстрактів ми вирішили проводити за вмістом фенольних сполук. Стандартизацію екстрактів проводили згідно з вимогами та методиками ДФУ [7, 8].

У результаті досліджень запропоновано параметри стандартизації сухих екстрактів з листя шавлії лікарської, які наведено нижче.

Відповідно до опису екстракти — це аморфні гігроскопічні порошки світло-коричневого кольору зі специфічним запахом.

Для ідентифікації основних БАР у екстрактах запропоновано метод ТШХ на пластинках

із шаром силікагелю (0.2 мм) (Merck, Німеччина). Для приготування випробовуваного розчину 0.5 г екстракту 1 або екстракту 2 розчиняли у 10 мл 60 % спирту Р, витримували протягом 2 год, періодично перемішуючи, і фільтрували. Як розчин порівняння використовували розчин з 5 мг ФСЗ лютеолін-7-О-глюкозиду і 5 мг ФСЗ кислоти хлорогенової у 10 мл метанолу Р. Хромотографування проводили у системі розчинників *кислота мурашина безводна Р — кислота оцтова льодяна Р — вода Р — етилацетат Р* (11:11:7:100). Об'єм проби становив 10 мкл, нанесення смугами — 10 мм. Рухома фаза проходила 13 см від лінії старту. Пластинки сушили на повітрі, нагрівали при температурі 100 °С протягом 5 хв. Теплу пластинку обприскували розчином 10 г/л аміноетилового ефіру дифенілборної кислоти Р у метанолі Р, потім розчином 50 г/л макроголу 400 Р у метанолі Р та переглядали в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм. На хромотограмі випробовуваного розчину в нижній третині має бути інтенсивна зона з

Таблиця

Результати досліджень екстрактів з листя шавлії лікарської

Показник	Значення	Екстракт 1					Екстракт 2				
		1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Опис	Аморфний гігроскопічний порошок світло-коричневого кольору зі специфічним запахом	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ідентифікація	ТШХ (вміст хлорогенової кислоти та лютеолін-7-О-глюкозиду)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Втрата в масі при висушуванні	На більше 5 %	4.7	4.2	4.8	4.1	4.4	4.5	4.8	4.3	3.9	4.2
Вміст важких металів	Не більше 0.01 %	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Мікробіологічна чистота	Не більше 100 мікроорганізмів, у тому числі і грибів. Не допускається наявності бактерій родини <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> і <i>Staphylococcus aureus</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Вміст флавоноїдів	Не менше 4 %	4.61 ± 0.04	4.84 ± 0.03	5.54 ± 0.05	4.87 ± 0.06	4.72 ± 0.02	4.11 ± 0.03	5.75 ± 0.02	4.34 ± 0.04	4.04 ± 0.03	4.84 ± 0.03
Вміст суми фенольних сполук	Не менше 20 %	27.56 ± 0.03	30.61 ± 0.02	34.26 ± 0.07	29.67 ± 0.05	27.09 ± 0.03	21.81 ± 0.02	30.23 ± 0.04	21.53 ± 0.05	20.78 ± 0.07	37.56 ± 0.03

блакитною флуоресценцією, яка відповідає за кольором та значенням R_f стандартному зразку хлорогенової кислоти. У центральній частині хроматограми виявляється зона з жовтою або оранжевою флуоресценцією на рівні зони стандарту лютеолін-7-*O*-глюкозиду. На фініші спостерігаються інші зони з блакитною флуоресценцією.

Для кількісної оцінки якості екстрактів запропоновані показники, які описані у монографії ДФУ «Екстракти» [7]. Втрата в масі при висушуванні для досліджуваних екстрактів має бути не більше 5 % [8, с. 39-40]. Оскільки важкі метали шкідливі для організму людини, то їх вміст у екстракті не має перевищувати 0.01 % [8, с. 56-60]. Додатково для екстракту 2 потрібно контролювати залишкову кількість етилацетату методом газової хроматографії згідно з ДФУ [9]. Контролювали мікробіологічну чистоту екстрактів. Висівання екстрактів на густі живильні середовища № 1 і № 2 проводять прямим методом, використовуючи двошаровий агаровий метод у розведенні 1:10 [8, с. 171-172]. У 1 г екстракту допускається не більше 100 мікроорганізмів, у тому числі і грибів. Не допускається наявності бактерій родини *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* і *Staphylococcus aureus*.

Для кількісної стандартизації запропоновано контролювати вміст флавоноїдів (не менше 4 %) та суми фенольних сполук (не менше 20 %).

Кількісний вміст флавоноїдів у перерахунку на лютеолін-7-*O*-глюкозид визначали методом диференційної спектрофотометрії після додавання реактиву, який містить 25.0 г/л кислоти борної *P*, 20.0 г/л кислоти щавлевої *P* у кислоті мурашиній безводній *P*. Оптичну густину вимірювали через 30 хв після приготування за довжини хвилі 410 нм відносно компенсаційного розчину [8, с. 291-293].

Кількісний вміст суми фенольних сполук у перерахунку на галову кислоту проводили методом прямої спектрофотометрії за довжини хвилі 270 нм [10].

Результати досліджень одержаних екстрактів за запропонованими параметрами наведені у Таблиці.

За результатами аналізу можна зробити висновок, що сухі екстракти 1 і 2 з листя шавлії лікарської відповідають запропонованим вимогам.

Висновок

Визначено параметри стандартизації сухих екстрактів з листя шавлії лікарської, одержаних шляхом комплексної переробки, для подальшого проведення валідаційних заходів та розробки методик контролю якості.

ЛІТЕРАТУРА

1. Компендиум 2008 — лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. — К.: Морион, 2008. — 2270 с.
2. Вовк Г.В. Исследование сухого экстракта из листьев шалфея лекарственного, полученного после производства эфирного масла // Г.В. Вовк, М.М. Мига, О.Н. Кошевой // Вестник Южно-Казахстанской государственной фармацевтической академии. — 2014. — № 3 (68). — С. 40-43.
3. Перспективи створення нового лікарського засобу з листя шавлії лікарської, аналогічного екстракту «Сальвін» / Г.В. Вовк, О.М. Кошовий // Проблеми синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій: Українська науково-практична конференція, м. Харків 24-25 квітня 2014 р. — Харків: НФаУ. — 2014. — С. 104.
4. Патент України на корисну модель № 92310, МПК А61К 36/537, А61Р 31/00. Спосіб одержання засобу з листя шавлії лікарської з антимікробною та протизапальною активністю / Г.В. Вовк, О. М. Кошовий, А.М. Ковальова, В.А. Рибак, А.М. Комісаренко, М.М. Мига (Україна). — № u201402605; заявл. 14.03.2014; опубл. 11.08.14, Бюл. № 15. — 4 с.
5. Исследование химического состава и фармакологической активности экстрактов, полученных при комплексной переработке листьев шалфея лекарственного / О.Н. Кошевой, Г.В. Вовк, Э.Ю. Ахмедов, А.Н. Комиссаренко // Азербайджанский фармацевтический и фармакотерапевтический журнал. — 2015. — № 1. — С. 30-34.
6. Фітохімічне вивчення сухого екстракту зі шроту листя шавлії лікарської після одержання етилацетатного екстракту / М.М. Мига, Г.В. Вовк, О.М. Кошовий // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. — 2015. — Вип. 24, № 5. — С. 148-152.
7. Сухі екстракти // Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 1-е вид. — Доповнення 3. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2009. — С. 101-102.
8. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 1-е вид. — Доповнення 4. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2011. — 540 с.
9. Залишкові кількості органічних розчинників // Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: РІРЕГ, 2001. — Доповнення 1. — 2004. — С. 215-226.
10. Розробка методу стандартизації нового лікарського засобу піфламін / А.М. Ковальова, Г.В. Георгієвський, В.М. Ковальов та ін. // Фармаком. — 2002. — № 2. — С. 92-97.

УДК 615.281:582.949.27:581.45

Резюме

Вовк Г.В., Кошевой О.Н., Комиссаренко А.Н.
Национальный фармацевтический университет

Определение параметров стандартизации сухого экстракта из листьев шалфея лекарственного

Предложены параметры стандартизации сухих экстрактов из листьев шалфея лекарственного, полученных путем комплексной переработки. Для сухого экстракта, полученного после производства эфирного масла, определены следующие параметры стандартизации: описание и идентификацию проводят методом тонкослойной хроматографии на наличие хлорогеновой кислоты и лютеолин-7-*O*-глюкозида, контролировать потерю в массе при высушивании (не более 5 %), содержание тяжелых металлов (не более 0.01 %), флавоноидов (не менее 4 %) и суммы фенольных соединений (не менее 20 %). А для сухого экстракта из листьев шалфея, полученного после выделения

етилацетатної фракції, крім запропонованих параметрів додатково контролювати ще і остаточне кількість етилацетата. Проведен аналіз 5 серій отриманих екстрактів. Всі екстракти відповідають запропонованим параметрам, тому в подальшому після проведення валідаційних заходів дані параметри будуть використані для розробки методик контролю якості сухих екстрактів з листків шалфею лікарського, отриманих шляхом комплексної переробки.

Ключові слова: фенольні сполуки, листя, шалфей, сухий екстракт, комплексна переробка, стандартизація.

UDC 615.281:582.949.27:581.45

Summary

Vovk G.V., Koshovyi O.M., Komisarenko A.M.

National University of Pharmacy, Kharkov, Ukraine

Determination of parameters for standardization of the *Salvia officinalis* leaves dry extract

Standardization parameters of the dry extract from *Salvia officinalis* leaves obtained by complex processing were proposed.

Study of phenolic compounds of the dry extracts from *Salvia officinalis* leaves by HPLC revealed 15 phenolic compounds, including 3 hydroxycinnamic acid — coffee, chlorogenic and rosmarinic; 6 flavonoids — apigenin, luteolin, quercetin 3-O-methylglucuronide, luteolin-7-O-glucoside and quercetin-3-O-arabinyloside; 6 non-identified substances. The dominant substances are rosmarinic and chlorogenic acid, luteolin-7-O-glucoside. According to published data phenolic compounds provide anti-inflammatory activity. The model of formalin edema indicate a pronounced anti-inflammatory activity of the dry extracts obtained by complex processing. The maximum antiexudative effect of the dry extracts was observed at a dose of

25-30 mg/kg. So the standardization of the extracts, we decided to hold by contents of phenolic compounds. The requirements and methods of State Pharmacopeia of Ukraine were used for extracts standardization.

For the dry extract obtained after the production of essential oils such standardization parameters were defined: a description, identification are carrying out by thin layer chromatography to ensure the presence of chlorogenic acid and luteolin-7-O-glucoside, monitor the loss in weight on drying (no more than 5%), content of heavy metals (no more than 0.01%), flavonoids (more than 4%) and the amount of phenolic compounds (more than 20%). The dry extract from sage leaves obtained after the separation of ethylacetate fraction in addition to the proposed options should be control to the residual amount of ethyl acetate. The analysis of the five series of extracts was carried out. All extracts meet the proposed requirements and after further validation these parameters will be used to develop methods for quality control of the dry extracts from *Salvia officinalis* leaves obtained by complex processing.

Keywords: phenolic compounds, leaves, *Salvia officinalis*, dry extract, complex processing, standardization.

Вовк Геннадій Валерійович. Аспірант кафедри фармакогнозії Національного фармацевтичного університету.

Кошовий Олег Миколайович. Д.фарм.н., завідувач кафедри фармакогнозії Національного фармацевтичного університету.

Комісаренко Андрій Миколайович. Д.фарм.н., професор кафедри хімії природних сполук Національного фармацевтичного університету.

УДК 543.544.068.7'51:547.792'286.2:615.31.074

Варинський Б.О.

Запорізький державний медичний університет

Вивчення методом ВЕРХ-ДМД-МС закономірностей утримування ряду 1,2,4-тріазол-3-тіонів — напівпродуктів у синтезі активних фармацевтичних інгредієнтів

Вивчено залежності часу утримування від вмісту ацетонітрилу в рухомій фазі для визначення методами ВЕРХ-ДМД та ВЕРХ-МС ряду 1,2,4-тріазол-3-тіонів — речовин-напівпродуктів у синтезі солей 1,2,4-тріазол-3-тіоацетатних кислот, з метою подальшого використання отриманих залежностей при розробці методик кількісного визначення досліджуваних речовин як індивідуально, так і у вигляді домішок до субстанцій разом з гідразидами та карботіоамідами кислот. Для більшості досліджуваних 1,2,4-тріазол-3-тіонів спостерігається розподільний механізм утримування. Встановлено, що взаємозв'язок між LogD та коефіцієнтами еності досліджуваних сполук при 15%-му вмісті ацетонітрилу має експоненційний характер. Встановлено, що взаємозв'язок між LogD та десятковими логарифмами коефіцієнтів еності досліджуваних сполук при 15%-му вмісті ацетонітрилу має приблизно лінійний характер.

Ключові слова: 1,2,4-тріазол-3-тіони, рідинна колонкова хроматографія, закономірності утримування, діодно-матричний детектор, одноквадрупольний мас-спектрометр.

Вступ

Похідні 1,2,4-тріазолу є потенційними лікарськими речовинами з різноманітною біологічною активністю. Контроль стадій отримання таких сполук на дослідницькому і виробничому етапі є одним з важливих завдань при створенні лікарських засобів. Найбільш універсальним і селективним методом, що дозволяє підтверджувати структуру як основних речовин, так і

їх технологічних домішок, є високоефективна рідинна хроматографія з діодно-матричною детекцією (ВЕРХ-ДМД) та високоефективна рідинна хроматографія з мас-спектрометричною детекцією (ВЕРХ-МС).

Необхідною вимогою розробки методик ВЕРХ-ДМД та ВЕРХ-МС є оптимізація хроматографічного розділення і мас-спектрометричного детектування. Визначення напівпродуктів та

сировини при синтезі солей 1,2,4-тріазол-3-тіоацетатних кислот, з яких деякі вже зареєстровані і використовуються в сучасній ветеринарії (трифузол, авесстим) [1, 2], деякі (тіокс) [3] знаходяться на стадії реєстрації і впровадження у виробництво, є конче необхідним завданням контролю якості активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ). Також важливим є визначення цих напівпродуктів як домішок у зазначених субстанціях. Для того щоб підібрати оптимальні умови хроматографічного розділення цих сполук, необхідно було дослідити залежність їх утримування від різних факторів.

Синтез цих речовин складається з декількох стадій: перетворення гідразидів кислот в карботіоаміди, які циклізуються в 1,2,4-тріазол-3-тіони, створення тіонами 1,2,4-тріазоліл-3-тіоацетатних кислот, перетворення останніх у відповідні солі [4].

Раніше авторами [5-7] були описані умови визначення похідних ряду 1,2,4-тіотріазолів методом ВЕРХ. Як органічний модифікатор застосували ацетонітрил. Автори запропонували використовувати кисле середовище рН < 3.0, при цьому фосфорну кислоту обрали як підкислювач. Нами запропоновано використовувати мурашину кислоту, як більш летку і більш зручну для використання в мас-спектрометричному детекторі. На відміну від LogP (I), який пропонується авторами [5-7] для характеристики похідних 1,2,4-тріазолів, ми запропонували використовувати LogD (II), який є більш універсальним, тому що залежить від рН середовища і враховує іоногенний характер сполук, та дослідили його зв'язок з утримуванням. Таким чином, знаючи LogD, можна розрахувати коефіцієнти ємності. Ми також дослідили зв'язок утримування та вмісту ацетонітрилу в рухомій фазі, який є найбільш суттєвим і специфічним для різних сполук фактором утримування. Таким чином можна підібрати оптимальний вміст ацетонітрилу для визначення сполук на підставі цільових коефіцієнтів ємності чи графічним способом підібрати умови розділення сполук.

З літературних даних відома залежність утримування різних сполук від структури та від властивостей сорбатів. Лінійну залежність між логарифмами коефіцієнтів розподілу та коефіцієнта ємності можна знайти в монографії [8]:

$$\lg k = a + \lg P_{ij}$$

де P_{ij} — коефіцієнт розподілу речовин між фазами i та j .

Наприклад, це може бути коефіцієнт розподілу між октанолом та водою:

$$\log P_{\text{окт/вода}} = \log \left(\frac{[\text{сполука}]_{\text{октанол}}^{\text{неіоніз}}}{[\text{сполука}]_{\text{вода}}^{\text{неіоніз}}} \right) \quad (\text{I})$$

Ряд публікацій присвячений дослідженню взаємозв'язку між характеристиками утримування та коефіцієнтами розподілу, які найчастіше використовують для визначення характеристик ліпофільності із результатів утримування в оберненофазовій ВЕРХ (ОФ ВЕРХ) [9-16]. Авторами [17] наведено дані щодо визначення ліпофільності нових тіосемікарбазидів та похідних 1,2,4-тріазол-3-тіонів на підставі результатів ОФ ВЕРХ та теоретичних розрахунків. F. Lombardo із співавторами [18] досліджували залежності утримування та LogD (II) для іоногенних сполук.

$$\log D_{\text{окт/вода}} = \log \left(\frac{[\text{сполука}]_{\text{октанол}}^{\text{іоніз}} + [\text{сполука}]_{\text{октанол}}^{\text{неіоніз}}}{[\text{сполука}]_{\text{вода}}^{\text{іоніз}} + [\text{сполука}]_{\text{вода}}^{\text{неіоніз}}} \right) \quad (\text{II})$$

Визначені залежності в більшості робіт пропонується використовувати для експериментального визначення LogP і LogD, які є важливими показниками при вивченні ADME (адсорбції, дистрибуції, метаболізму та екскреції).

Утримування сполук також залежить від властивостей рухомої фази, зокрема від концентрації органічного модифікатора. Так, існує лінійна залежність між логарифмом коефіцієнта ємності та вмістом органічного розчинника [19]:

$$\lg k = a - b \times V\%$$

де $V\%$ — процентний вміст органічного модифікатора;

a та b — константи.

У декількох роботах наведені результати досліджень залежності утримування від вмісту ацетонітрилу [20-22]. Раніше нами було вивчено закономірності утримування ряду гідразидів та карботіоамідів — вихідних речовин при синтезі солей відповідних 1,2,4-тріазол-3-тіоацетатних кислот [23].

Метою цього дослідження є вивчення залежності часу утримування від вмісту ацетонітрилу в рухомій фазі для ряду 1,2,4-тріазол-3-тіонів, речовин-напівпродуктів у синтезі солей 1,2,4-тріазол-3-тіоацетатних кислот, при визначенні методами ВЕРХ-ДМД та ВЕРХ-МС для подальшого використання отриманих залежностей при розробці методик кількісного визначення зазначених речовин як індивідуально, так і у вигляді домішок до субстанцій разом з гідрозидами та карботіоамідами кислот.

Матеріали та методи дослідження

Прилад LC MS. Agilent 1260 Infinity HPLC System (дегазатор, бінарний насос, автосамплер, одноквадрупольний мас-спектрометр Agilent 6120 з іонізацією в електроспреї (ESI), діодно-матричний детектор), програмний комплекс OpenLAB CDS. Колонка Zorbax SB-C18, 30 мм × 4.6 мм, 1.8 мкм.

Вимірювання рН. Значення рН розчинів вимірювали на універсальному іонімірі ЭВ-74.

Сполуки. Використовувались сполуки, які були синтезовані на кафедрах фізикоїдної хімії (зав. каф. — д.фарм.н., доцент Каплаушенко А.Г.), токсикологічної та неорганічної хімії (зав. каф. — д.фарм.н., професор Панасенко О.І.) Запорізького державного медичного університету.

Структуру цих сполук було доведено раніше: 4-(2-метоксифеніл)-5-(піридин-4-іл)-2,4-дигідро-3H-1,2,4-тріазол-3-тіон (1'); 5-(фуран-2-іл)-4-феніл-2,4-дигідро-3H-1,2,4-тріазол-3-тіон (2'); 5-(піридин-4-іл)-2,4-дигідро-3H-1,2,4-тріазол-3-тіон (3'); 5-(морфолін-4-ілметил)-4-феніл-2,4-дигідро-3H-1,2,4-тріазол-3-тіон (4'); 4-метил-5-(морфолін-4-ілметил)-2,4-дигідро-3H-1,2,4-тріазол-3-тіон (5'); 4-етил-5-(морфолін-4-ілметил)-2,4-дигідро-3H-1,2,4-тріазол-3-тіон (6'); 5-(морфолін-4-ілметил)-2,4-дигідро-3H-1,2,4-тріазол-3-тіон (7'); 5-(2-метоксифеніл)-2,4-дигідро-3H-1,2,4-тріазол-3-тіон (8').

Реактиви. Ацетонітрил кваліфікації *для ВЕРХ* (Merck KGaA, Darmstadt, Germany), мурашина кислота (100 %) (Merck KGaA, Darmstadt, Germany). Високоочищена вода (18 МΩ при 25 °С) була виготовлена з використанням системи очищення води Direct Q 3UV Millipore (Molsheim, France).

Приготування розчинів. Наважки речовин масою 1 мг кожна розчиняли в 1 мл 50% ацетонітрилу (тіони 2', 4'-7'). Сполуки 1', 3' та 8' розчиняли в диметилсульфоксиді.

Програмне забезпечення. Програмний комплекс ACDLabs 6.0.

Умови проведення ВЕРХ-МС-дослідження:

- ізократичний режим з використанням буферного розчину А: Н₂О (НСООН 0.1 %), та розчину органічного модифікатора В: СН₃СN (НСООН 0.1 %) — 5, 15, 30, 50, 65, 80, 98 та 100 % В;
- колонка Zorbax SB-C18, 30 мм × 4.6 мм, 1.8 мкм;
- температура колонки — 40 °С;
- швидкість потоку елюента — 0.4 мл/хв;
- іонізація — електроспреї (API-ES);
- SIM-режим реєстрації іонів, відповідно до молекулярної маси сполук (Табл. 1);
- позитивна полярність;
- швидкість газу-осушувача (азоту) — 10 л/хв;
- напруга на капілярі — 4000 В.

У попередніх дослідженнях нами було визначено оптимальні умови роботи джерела іонізації (Табл. 1).

Результати дослідження та їх обговорення

Проведене експериментальне дослідження залежності коефіцієнта ємності *k* для діодно-матричного та мас-спектрометричного детектора від вмісту ацетонітрилу в рухомій фазі (Рис. 1-2). На Рис. 3 і 4 надано графіки залежності логарифма коефіцієнта ємності від вмісту ацетонітрилу для діодно-матричного та мас-спектрометричного детектора.

Рис. 5 і 6 показують залежність логарифма коефіцієнта ємності від логарифма вмісту ацетонітрилу для діодно-матричного та мас-спектрометричного детектора. Для більшості аналітів (виняток — сполука 3') спостерігається практично лінійний зв'язок між логарифмами коефіцієнтів ємності та логарифмом вмісту ацетонітрилу.

Таблиця 1

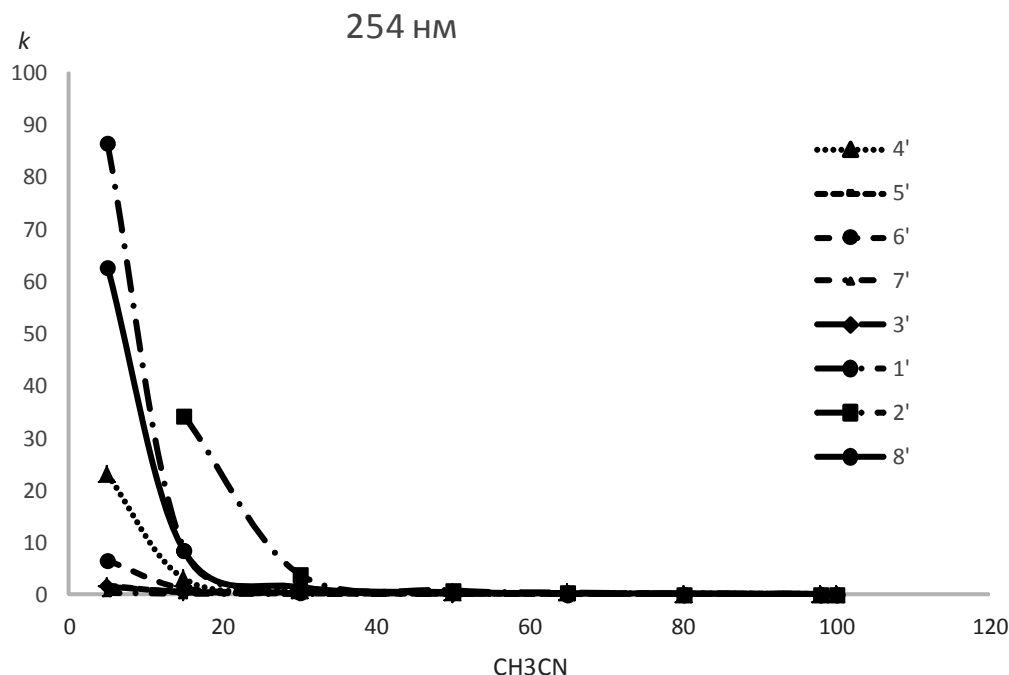
Оптимальні умови іонізації в електроспреї

Речовини	SIM, m/z	Оптимальні умови		
		Температура газу-осушувача, T, °C	Напруга на фрагментаторі, U, В	Тиск на небулайзері, P, psi
1'	285	300	143	60
2'	244	300	144	60
3'	179	187	145	53
4'	277	300	134	49
5'	215	150	118	43
6'	229	100	116	60
7'	201	237	138	51
8'	208	300	155	10

Можна зазначити, що для більшості досліджуваних 1,2,4-тріазол-3-тіонів (1'-2', 4'-8') спостерігається зменшення коефіцієнта ємності зі зростанням вмісту ацетонітрилу, що відповідає звичайному механізму утримування в

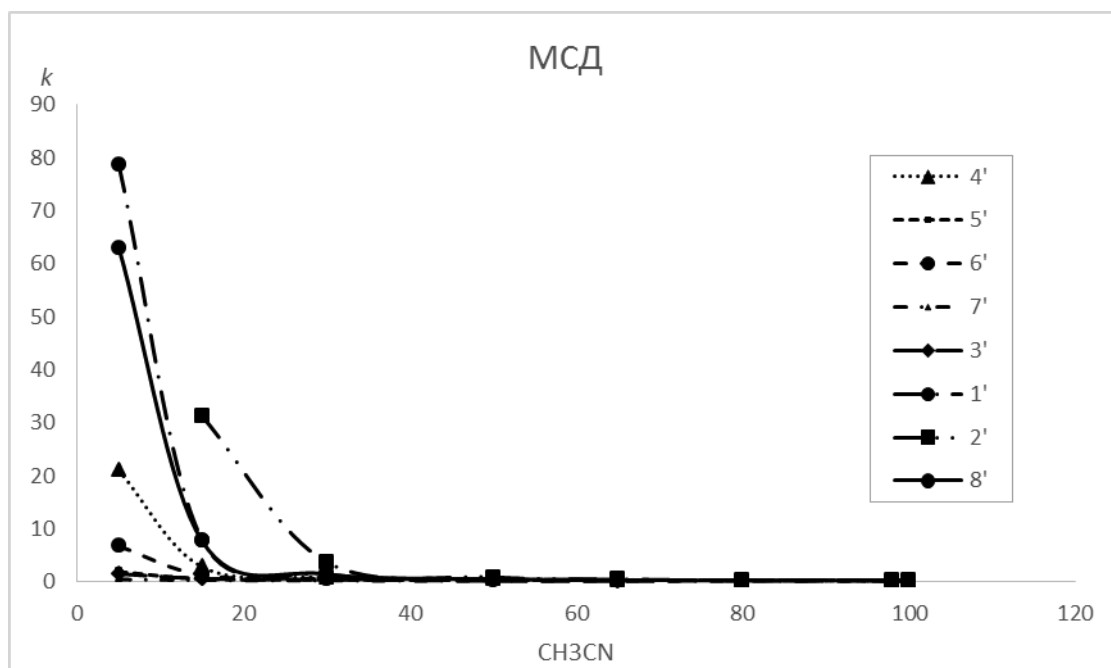
оберненофазовій хроматографії, який, як зазначає Шац [8], близький до розподільного. В оберненофазовій хроматографії утримування є меншим для менш полярних рухомих фаз; з ростом концентрації ацетонітрилу полярність

Рисунок 1



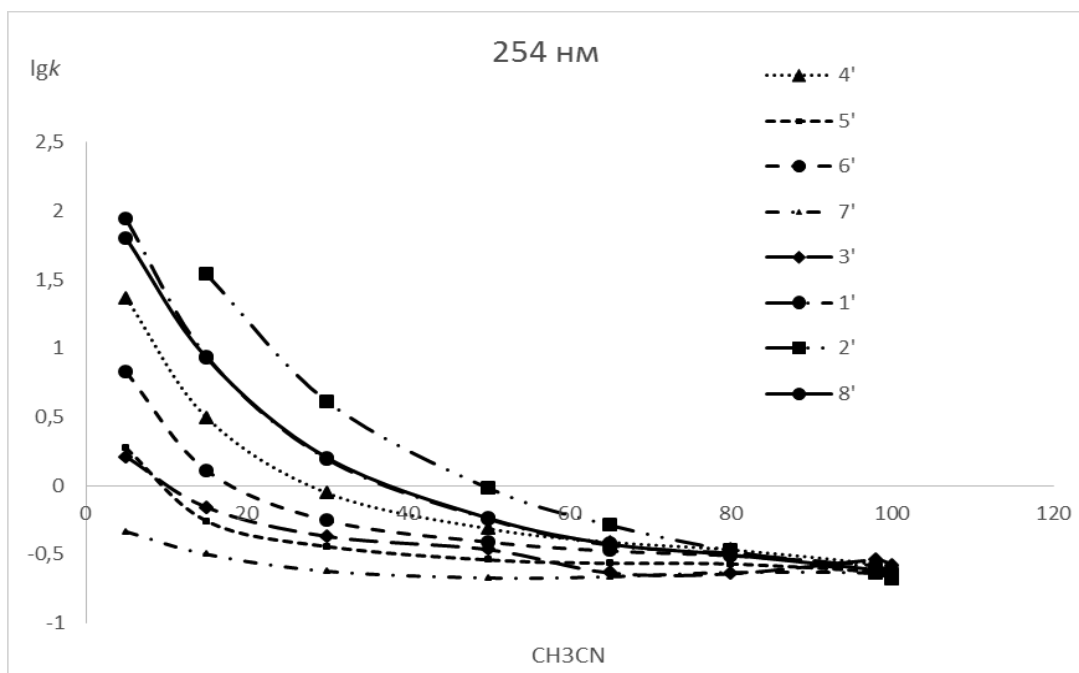
Залежність коефіцієнта ємності (k) тіонів від концентрації ацетонітрилу в рухомій фазі при реєстрації сигналу на діодно-матричному детекторі за довжини хвилі 254 нм

Рисунок 2



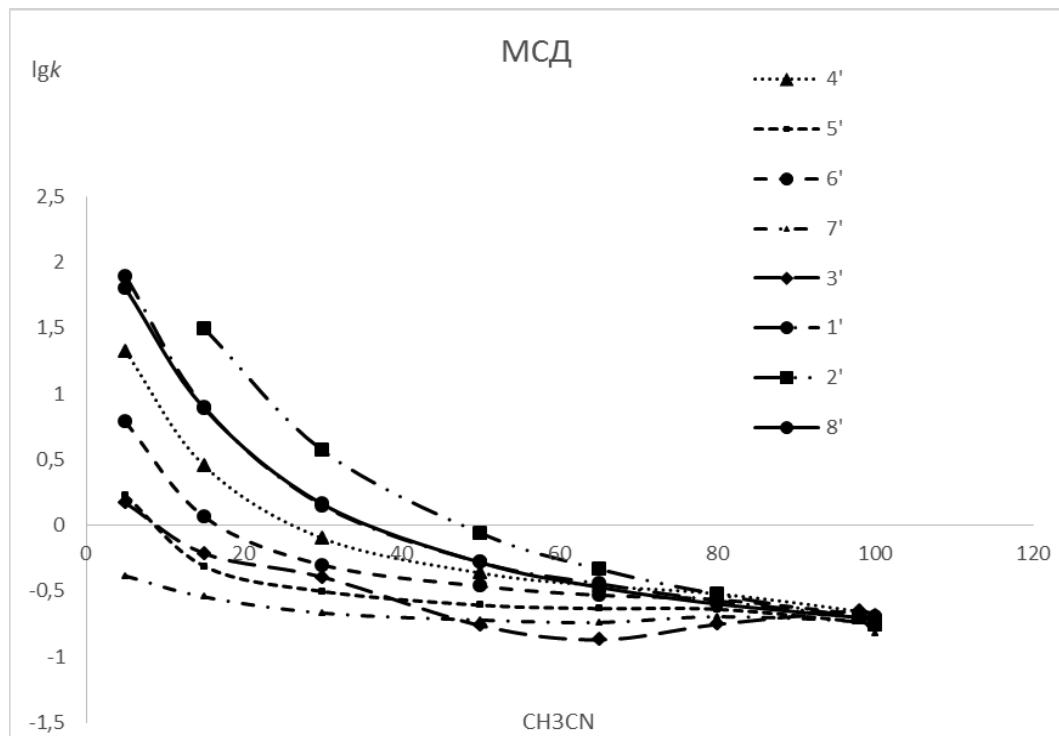
Залежність коефіцієнта ємності (k) тіонів від концентрації ацетонітрилу в рухомій фазі при реєстрації сигналу на мас-спектрометричному детекторі в режимі SIM

Рисунок 3



Залежність логарифма коефіцієнта ємності (lgk) тонів (1'-8') від концентрації ацетонітрилу в рухомій фазі при реєстрації сигналу на діодно-матричному детекторі за довжини хвилі 254 нм

Рисунок 4



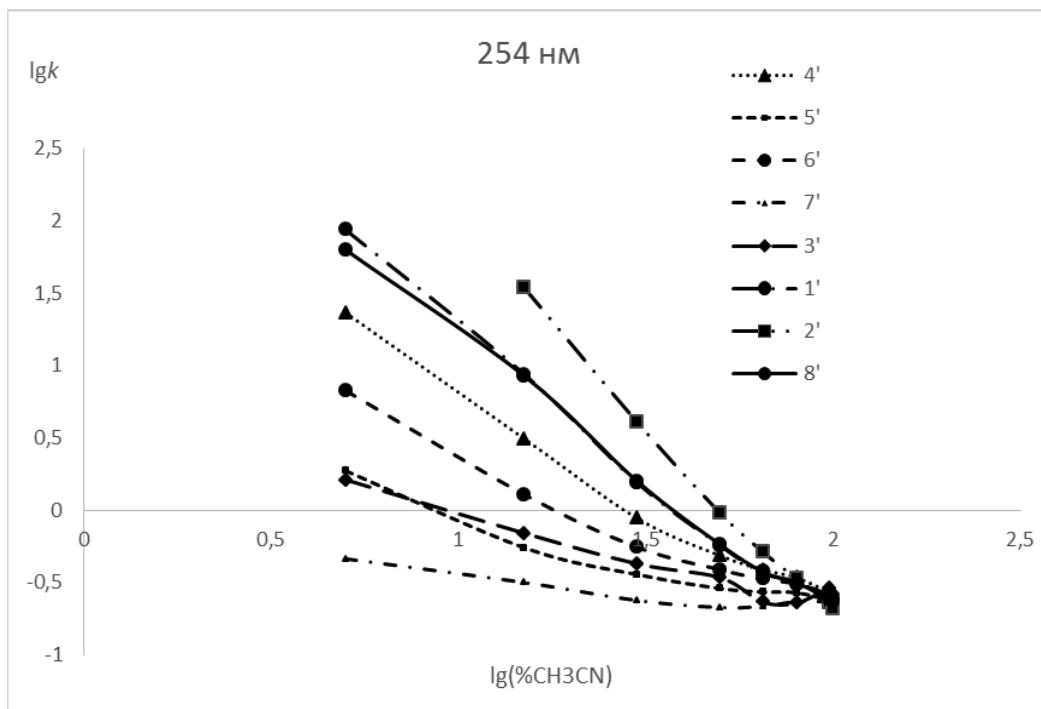
Залежність логарифма коефіцієнта ємності (lgk) тонів (1'-8') від концентрації ацетонітрилу в рухомій фазі при реєстрації сигналу на мас-спектрометричному детекторі в режимі SIM

рухомої фази знижується, тому утримування знижується [8, 24, 25]. Як відомо з літератури [8], для ряду аналітів може спостерігатися параболічна залежність логарифма коефіцієнта ємності від логарифма вмісту ацетонітрилу. У цих аналітів найімовірніше присутній також іонообмінний механізм сорбції [8]. Так можна

пояснити аномальні залежності (Рис. 5, 6) для сполуки 3'.

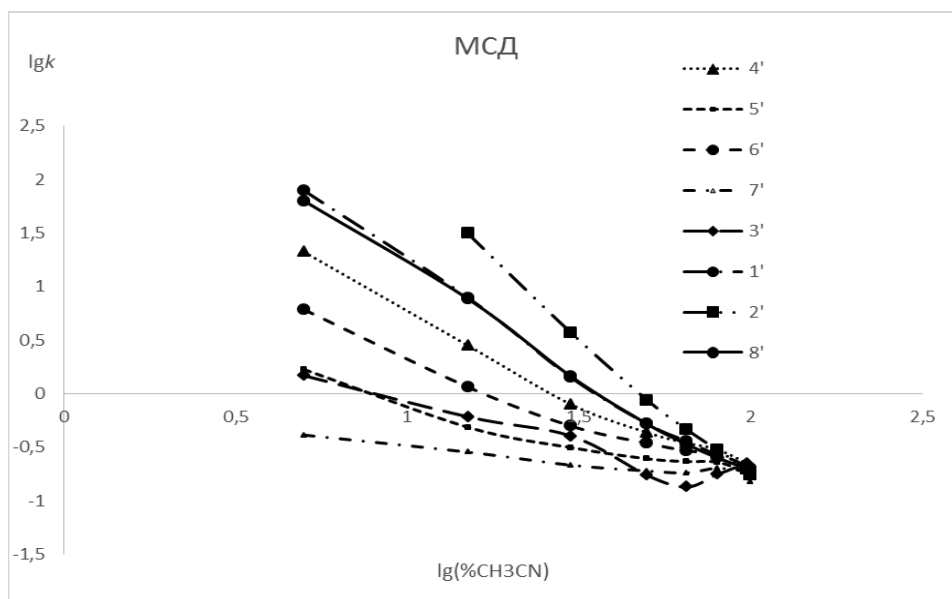
На підставі отриманих залежностей можливо вибрати умови хроматографічного дослідження з необхідним часом аналізу окремих сполук, а також вибрати умови визначення цих сполук у сумішах, визначивши максимальну різницю

Рисунок 5



Залежність логарифма коефіцієнта ємності (lgk) тіонів (1'-8') від логарифма концентрації ацетонітрилу в рухомій фазі при реєстрації сигналу на діодно-матричному детекторі за довжини хвилі 254 нм

Рисунок 6



Залежність логарифма коефіцієнта ємності (lgk) тіонів (1'-8') від логарифма концентрації ацетонітрилу в рухомій фазі при реєстрації сигналу на мас-спектрометричному детекторі в режимі SIM

Таблиця 2

Значення LogD та коефіцієнтів ємності k при 15 % CH_3CN (для мас-спектрометричного детектора)

№	LogD при pH 2.8, тіольна форма	LogD при pH 2.8, тіонна форма	k , 15 % CH_3CN , МСД	$\lg k$, 15 % CH_3CN , МСД
1'	2.88	-1.54	7.893434	0.897266
2'	2.19	1.12	31.26212	1.495018
3'	4×10^{-3}	-1.66	0.608081	-0.21604
4'	-0.011	-1.96	2.816667	0.449735
5'	-2.51	-3.80	0.485859	-0.31349
6'	-2.02	-3.27	1.15303	0.061841
7'	-2.55	-3.56	0.284343	-0.54616
8'	1.02	0.54	7.69697	0.88632

Рисунок 7

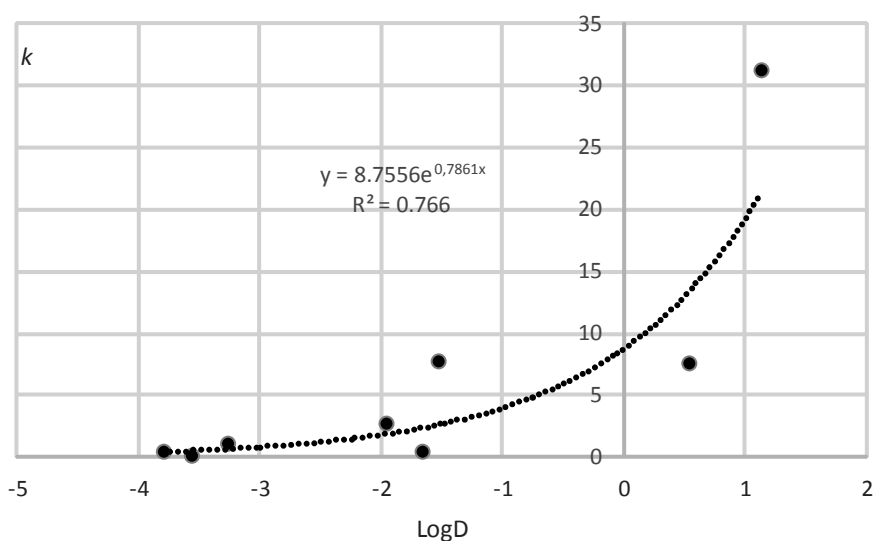
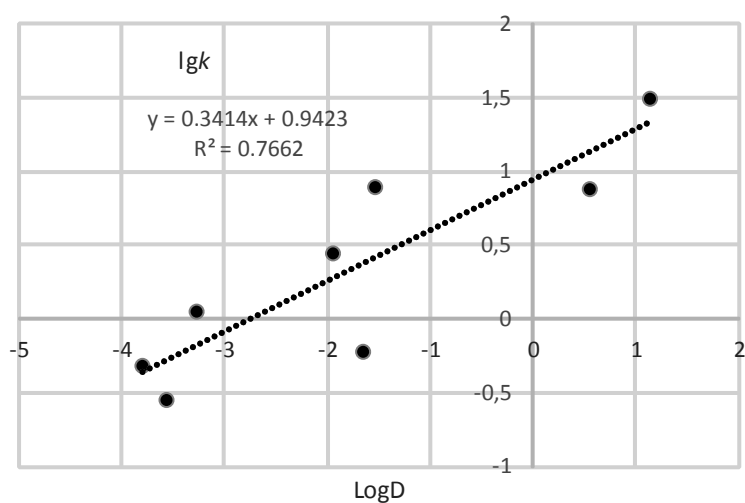
Залежність коефіцієнта ємності k тіонних форм (при 15 % CH_3CN) від LogD (для мас-спектрометричного детектора)

Рисунок 8

Залежність логарифма коефіцієнта ємності $\lg k$ тіонних форм (15% CH_3CN) від LogD (для мас-спектрометричного детектора)

в коефіцієнтах утримування графічним способом. При наявності подібних залежностей для інших сполук можливе теоретичне визначення умов розділення також в сумішах з відповідними сполуками.

Для того, щоб охарактеризувати ліпофільні властивості та врахувати іонізацію сполук при різних значеннях рН, були розраховані значення LogD за формулою (II) з використанням програмного комплексу ACDLabs 6.0. Дослідження по утриманню проводили при використанні кислотного буфера (мурашина кислота), щоб зменшити взаємодію азотвмісних сполук з сіланоїними групами. Буферний розчин на основі деіонізованої води містив 0.1 % мурашиної кислоти. Згідно зі специфікацією Sigma-Aldrich рН такого розчину дорівнює 2.6-2.8 [26].

Експериментально виміряні значення рН для 100%-ного буферного розчину (вода з 0.1 % мурашиної кислоти) та суміші, що складається із 15 % органічного модифікатора (ацетонітрил з 0.1 % мурашиної кислоти) та 85 % буферного розчину (вода з 0.1 % мурашиної кислоти), які склали 2.76 та 2.80 відповідно.

Розраховано LogD для тіольної та тіонної та-утомерних форм сполук при рН = 2.8 (Табл. 2). Коефіцієнти ємності при цьому синхронно змінюються з розрахованими значеннями LogD (експоненціальна залежність) (Рис. 7). Взаємозв'язок lgk та $logD$ носить лінійний характер (Рис. 8).

Завданням подальших досліджень є використання отриманих закономірностей при розробці методик кількісного визначення досліджуваних тіонів разом з гідрозидами та карботіоамідами кислот як індивідуально, так і у вигляді домішок до субстанцій солей відповідних 1,2,4-тріазоліл-3-тіоацетатних кислот.

Висновки

Встановлено залежність коефіцієнта ємності k від вмісту ацетонітрилу для 1,2,4-тріазол-3-тіонів — напівпродуктів синтезу ряду солей 1,2,4-тіоацетатних кислот.

Для більшості досліджуваних 1,2,4-тріазол-3-тіонів спостерігається розподільний механізм утримування. Характер утримування 5-(піридин-4-іл)-2,4-дигідро-3H-1,2,4-тріазол-3-тіону відрізняється від решти сполук завдяки наявності іонообмінного механізму.

Встановлено, що взаємозв'язок між LogD та коефіцієнтами ємності досліджуваних сполук при 15%-му вмісті ацетонітрилу має експоненційний характер.

Встановлено, що взаємозв'язок між LogD та десятковими логарифмами коефіцієнтів ємності

досліджуваних сполук при 15%-му вмісті ацетонітрилу має приблизно лінійний характер.

Отримані закономірності будуть використані при розробці методик кількісного визначення досліджуваних 1,2,4-тріазол-3-тіонів разом з гідрозидами та карботіоамідами кислот як індивідуально, так і у вигляді домішок до АФІ відповідних солей 1,2,4-тріазоліл-3-тіоацетатних кислот.

ЛІТЕРАТУРА

1. Застосування морфоліній 2-[5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату для лікування і профілактики деяких захворювань / І.В. Бушуєва, Л.І. Пархоменко, Є.Г. Книш, О.І. Панасенко // Запорозький медичний журнал. — 2014. — С. 97-99.
2. Реєстраційне посвідчення. Трифузол 1% розчин для ін'єкцій. № АВ-0548-01-14. Від 01.10.2014.
3. Дослідження впливу морфолінію 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату на перебіг окислювальної модифікації білків та його антигіпоксична активність на моделі гіпоксії замкненого простору / [А.Г. Каплаушенко, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш та ін.] // Український біофармацевтичний журнал. — 2009. — № 5. — С. 42-46.
4. Каплаушенко А.Г. Синтез, будова і біологічна активність похідних 4-моно- та 4,5-дизаміщених 1,2,4-тріазол-3-тіону: Автореф. дис. ... докт. фарм. наук: 15.00.02 / Каплаушенко Андрій Григорович. — Запоріж. держ. мед. ун-т. — 2012. — 42 с.
5. Определение примесей в отечественных субстанциях — производных 1,2,4-триазола методом обращенно-фазовой ВЭЖХ / Г.В. Георгиевский, А.Ю. Куликов // Фармаком. — 2009. — № 2. — С. 67-98.
6. Георгієвський Г.В. Аналітичне забезпечення синтезу, стандартизації та організації виробництва похідних 1,2,4-тріазолу та їх лікарських форм: Автореф. дис. ... докт. фарм. наук: 15.00.03 / Харків, 2013. — 42 с.
7. Аналітична хімія в створенні, стандартизації і контролі якості лікарських засобів / под ред. чл.-корр. НАН України Георгієвського В.П. — Харків: НТМТ, 2012. — Т. 2. — 474 с. — Т.3. — 520 с.
8. Шатц В.Д., Сахартова О.В. Высокоэффективная жидкостная хроматография: Основы теории. Методология. Применение в лекарственной химии. — Рига: Зинатне, 1988. — 390 с.
9. Reversed-phase HPLC retention data in correlation studies with lipophilicity molecular descriptors of carotenoids / Podunavac-Kuzmanović Sanja O., Jevrić Lidija R., Tepić Aleksandra N., Šumić Zdravko // Hem. Ind. — 2013. — Vol. 67, № 6. — P. 933-940.
10. Progress in the use of HPLC for evaluation of lipophilicity / Nasal A., Kaliszan R. // Curr. Comp. — Aided Drug Design. — 2006. — Vol. 2. — P. 327-340.
11. Fast logP determination by ultra-high-pressure liquid chromatography coupled with UV and mass spectrometry detections / Henchoz Yveline, Guillaume Davy, Martel Sophie et al. // Anal. Bioanal. Chem. — 2009. — Vol. 394, № 7. — P. 1919-1930.
12. Lipophilicity determination of highly lipophilic compounds by liquid chromatography / Guillot Amandine, Henchoz Yveline, Moccand Cyril et al. // Chem. Biodiversity. — 2009. — Vol. 6, № 11. — P. 1828-1836.
13. Reversed-phase TLC and HPLC retention data in correlation studies with in silico molecular descriptors and druglikeness properties of newly synthesized anticonvulsant succinimide derivatives / Perisic-Janjic Nada, Kaliszan Roman, Wiczling Pawez // Mol. Pharm. — 2011. — Vol. 8, № 2. — P. 555-563.
14. Simultaneous determination of pKa and lipophilicity by gradient RP HPLC / Wiczling P., Struck-Lewicka W., Kubik Ł. et al. // Anal. Chem. — 2006. — Vol. 78, № 1. — P. 239-249.

15. Estimating the Lipophilicity of Natural Products using a Polymeric Reversed Phase HPLC Method / Zheng Bo and West Lyndon M. // J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol. — 2009. — Vol. 33, № 1. — P. 118-132.
16. ElogPoct: A Tool for Lipophilicity Determination in Drug Discovery / Lombardo Franco, Shalaeva Marina Y., Tupper Karl A. et al. // J. Med. Chem. — 2000. — Vol. 43. — P. 2922-2928.
17. Determination of Lipophilicity of New Thiosemicarbazide and 1,2,4-triazole-3-thione Derivatives Using Reversed-Phase HPLC Method and Theoretical Calculation / Hawrył Anna, Kuśmierz Edyta, Hawrył Mirosław, Świeboda Ryszard et al. // J. Liq. Chrom. R. T. — 2015. — Vol. 38. — P. 430-437.
18. ElogDoct: A Tool for Lipophilicity Determination in Drug Discovery. 2. Basic and Neutral Compounds / Lombardo Franco, Shalaeva Marina Y., Tupper Karl A. et al. // J. Med. Chem. — 2001. — Vol. 44. — P. 2490-2497.
19. Snyder L.R., Dolan J.W. High-Performance Gradient Elution The Practical Application Of The Linear-Solvent-Strength Model. — Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., 2007. — 461 p.
20. Simultaneous Analysis of Xanthone Glycosides in Halenia elliptica by HPLC-DAD-ESI-MS / Xia Liu, Yong Liu, Juan Chen, and Yan-Ping Shi. // J. Chrom. Sci. — 2010. — Vol. 48. — P. 76-80.
21. Approaches to model the retention and peak profile in linear gradient reversed-phase liquid chromatography / J.J. Baeza-Baeza, C. Ortiz-Bolsico, J.R. Torres-Lapasió, M.C. Garcia-Álvarez-Coque // J. Chrom. A. — 2013. — Vol. 1284. — P.28-35.
22. Prediction of log kw using MCIS and LSER methods for heterocyclic nitrogen compounds / Hong Yang Li Li, Ding Yanbing, Wang Liansheng et al. // J. Liq. Chrom. R. T. — 1999. — Vol. 22, № 6. — P. 897-907.
23. Варинський Б.О. Дослідження характеристик утримання ряду гідрозидів карбонових кислот і гідрозидокарботіоамідів, вихідних речовин при синтезі субстанцій для виготовлення лікарських засобів методом ВЕРХ-УФ-ЕСІ-МС / Б.О. Варинський // Проблеми військової охорони здоров'я. Збірник наукових праць Української військово-медичної академії. — 2015. — № 43. — С. 320-330.
24. Lloyd R. Snyder, Joseph J. Kirkland, Joseph L. Glajch. Practical HPLC Method Development, 2nd Ed. — Wiley-Interscience, 1997. — 542 p.
25. Рудаков О.Б. Обобщенные критерии элюирующей способности растворителей в высокоэффективной жидкостной хроматографии / О.Б. Рудаков, Л.В. Рудакова // Сорбционные и хроматографические процессы. — 2012. — № 6. — С. 231-239.
26. Sigma-Aldrich. Product Specification. Water with 0.1 % formic acid - LC-MS CHROMASOLV[®]. Product Number: 34673 [Електронний ресурс] / Sigma-Aldrich // Sigma-Aldrich — Режим доступу: http://www.sigmaaldrich.com/Graphics/COFAInfo/SigmaSAPQM/SPEC/34/34673/34673-BULK-R_____FLUKA_____ .pdf.

УДК 543.544.068.7'51:547.792'286.2:615.31.074

Резюме

Варинский Б.А.

Запорожский государственный медицинский университет

Изучение методом ВЭЖХ-ДМД-МС закономерностей удерживания ряда 1,2,4-триазол-3-тионов — полупродуктов в синтезе активных фармацевтических ингредиентов

Изучена зависимость времени удерживания от содержания ацетонитрила в подвижной фазе для определения

методами ВЭЖХ-ДМД и ВЭЖХ-МС ряда 1,2,4-триазол-3-тионов — веществ-полупродуктов в синтезе солей 1,2,4-триазол-3-тиоацетатных кислот, с целью дальнейшего использования полученных зависимостей при разработке методики количественного определения исследуемых веществ как индивидуально, так и в виде примесей к субстанциям вместе с гидразидами и карботіоамідами кислот. Для большинства исследуемых 1,2,4-триазол-3-тионов наблюдается распределительный механизм удерживания. Установлено, что взаимосвязь между LogD и коэффициентами емкости исследуемых соединений при 15%-ном содержании ацетонитрила носит экспоненциальный характер. Установлено, что взаимосвязь между LogD и десятичными логарифмами коэффициентов емкости исследуемых соединений при 15%-ном содержании ацетонитрила носит приблизительно линейный характер.

Ключевые слова: 1,2,4-триазол-3-тионы, жидкостная колоночная хроматография, закономерности удерживания, диодно-матричный детектор, одноквадрупольный масс-спектрометр.

UDC 543.544.068.7'51:547.792'286.2:615.31.074

Summary

Varynskyi B.O.

Zaporozhye State Medical University, Ukraine

Study by HPLC-DAD-MS retention regularities of the 1,2,4-triazoles-3-thione series — intermediate materials in the synthesis of active pharmaceutical ingredients for medicine manufacture

The aim of the study was determination of the retention dependence from acetonitrile content in the mobile phase for HPLC-DAD and HPLC-MS for series of the 1,2,4-triazole-3-thions — intermediate substances in the synthesis of the salts of 1,2,4-triazole-3-thioacetate acids. These retention regularities will be used for the development of the quantitative methods of determination these substances both individually and an impurities together with the hydrazides and carbothioamides of acids. LC MS: Agilent 1260 Infinity HPLC System (degasser, binary pump, autosampler, single quadrupole mass spectrometer Agilent 6120 with electro-spray ionization (ESI), diode-array detector) software package OpenLAB CDS. Column Zorbax SB-C18, 30 mm × 4.6 mm; 1.8 microns. Most of the studied 1,2,4-triazole-3-thions shown distributive retention mechanism. The correlation between LogD and capacity factor of studied compounds at 15 % acetonitrile content was established, it has exponential character. The correlation between LogD and decimal logarithms capacity factor of studied compounds at 15 % acetonitrile content was established, it has approximately linear character.

Keywords: 1,2,4-triazole-3-thions, column liquid chromatography, retention regularities, diode-array detector, single quadrupole mass spectrometer.

Варинський Борис Олександрович. К.фарм.н., доцент кафедри фізичної та колоїдної хімії Запорізького державного медичного університету.

Аналiтичний огляд

УДК 616(091)(075.8)

Григорьева А.С., Кацай А.Г., Конахович Н.Ф., Прохоров В.В.,
Стадниченко А.В., Швец В.И., Краснопольский Ю.М.

Национальный технический университет «Харьковский политехнический институт»
Государственное учреждение «Институт фармакологии и токсикологии АМН Украины»
ООО «НаноМедТех», Киев

Реальная нанофармакология: 25 лет разработки и применения липосомальных лекарственных препаратов в Украине

В статье приведены результаты 25-летних исследований, проведенных авторами в процессе получения липосомальных лекарственных форм. Предложена принципиальная технологическая платформа получения липосомальных препаратов, рассмотрены основные методы включения лекарственных субстанций в липосомы, методы контроля и стандартизации препаратов. Установлена эффективность клинического применения препаратов «Липин», «Липодокс», «Лиолив», «Липофлаворна». Предложены липосомальные формы фармацевтических субстанций (иринотекан, оксалиплатин, цитохром С, доцетаксел и др.). Обсуждается перспектива создания и использования липосомальных лекарственных форм. Обсуждаемые препараты находятся на различных стадиях доклинических и клинических испытаний. Многие из предложенных препаратов зарегистрированы и используются в медицинской практике Украины в течение четверти века.

Ключевые слова: нанофармакология, липосомы, липосомальные лекарственные препараты, активные фармацевтические субстанции, методы включения активных фармацевтических субстанций, стандартизация технологии.

На рубеже XXI века отмечено возрастание информационного и научного интереса к созданию качественно новых лекарственных форм препаратов. Целью таких разработок является оптимизация фармакотерапевтических эффектов лекарственных средств, повышение их безопасности и соответствия принципу целевого (таргетного) воздействия, а также расширение способов клинического применения, в т.ч. благодаря созданию парентеральных форм традиционно пероральных препаратов. Наряду с отмеченными факторами, получение линейки лекарственных форм препаратов на основе востребованных известных активных фармацевтических ингредиентов представляет значительный маркетинговый интерес.

Среди перспективных направлений создания оригинальных лекарственных форм в качестве «переносчиков» лекарственных субстанций рассматриваются различные нано-системы: фуллерены, нанодисперсии масло/вода, наночастицы на основе полимеров, полимер-протеинов, циклодекстринов, металлов, липосом и ряд других [1-4]. Однако сегодня только липосомы получили доказанный статус как *drug delivery systems*, а липосомальные препараты — как эффективные лекарственные средства на основе наночастиц [4-7].

Наноразмерные липидные артефакты — липосомы, полученные A. Vangham с сотр. около 50 лет назад, — представляют собой самоорганизующиеся системы из бислоистой мембраны

природных или синтетических фосфолипидов (ФЛ), которая ограничивает водную полость.

Концепция развития прикладной липосомологии в интересах фармакотерапии изначально предполагала введение в липосомы целенаправленно выбранных лекарственных субстанций на основе контролируемого процессинга свойств липосом.

В настоящее время в мире разработаны и лицензированы более 50 липосомальных препаратов в разных лекарственных формах, которые используются в клинике для внутривенного, внутримышечного, трансдермального и ингаляторного введения, а также как глазные капли [5, 8-10]. Среди них противоопухолевые, антимикробные и гормональные препараты, а также вакцины против вирусных и бактериальных антигенов, анестетики и другие препараты, заключенные в липосомы. Мировой рынок липосомальных лекарственных средств в 2014 году оценен в 213 млрд долл. с прогнозом роста до 350 млрд долл. к 2018 году.

До 30 липосомальных продуктов находятся на завершающих этапах доклинических исследований и клинических испытаний в 12 странах. Интерес к липосомам — первенцам и долгожителям нанофармакологии — не только не утрачен, но и возрастает. Это можно объяснить априорными преимуществами этих наночастиц: природная биосовместимость липидного материала липосом с организмом; безопасная биодеградация; определенная программиро-

ванность транспортирования благодаря предупреждению непосредственного влияния на препарат-партнер ферментативных систем и особенностям фармакокинетики самих липосом; избирательность депонирования относительно тканей, находящихся в состоянии гипоксии, очагов воспаления и новообразований; атоксичность и неантигенность, отсутствие системной токсичности или значимых побочных эффектов вне зависимости от состава липидной матрицы.

Амфифильность строения липосом обуславливает возможность конструирования систем транспорта веществ как липо-, так и гидрофильной природы, что позволяет значительно повысить биодоступность гидрофобных фармакологически активных субстанций вследствие создания их водорастворимых форм [4, 7].

В Украине научные исследования липосомальных лекарственных и диагностических препаратов были начаты в 80-х годах XX века. Их результатом стало формирование технологической платформы получения липосомального лекарственного препарата (LipoDrug) с определением основных критических стадий производства: получение раствора активного вещества в водной или органической фазе; создание липидной пленки; эмульгирование липидов в водной среде; непосредственное получение липосом по одному из известных методов (озвучивание, экструзия, инъекция, замораживание и оттаивание и др.); введение действующего вещества в липосомы при использовании гидрофильных субстанций; отделение не включенного в липосомы лекарственного вещества; стандартизирующая и стерилизующая фильтрация; замораживание, лиофилизация, герметизация препарата в атмосфере инертного газа; контроль и хранение препарата [11-13]. Предложены и валидированы основные методы контроля и стандартизации липосомальных препаратов: определение включения веществ в липосомы, размер частиц, физико-химические и биологические методы исследования [14, 15].

В 1991 г. в Украине впервые в мире был начат промышленный выпуск липосомального лекарственного препарата «Липин», разработанного междисциплинарной группой специалистов под руководством академика НАМН Украины А. В. Стефанова [16-18]. И сегодня Украина занимает одно из ведущих мест в области разработки и производства липосомальных продуктов. Лицензированы и выпускаются («Биолек», Харьков) лекарственные средства «Липодокс» (липосомальная форма доксорубицина), 1998 г., «Лиолив» (липосомальная форма

антраля), 2003 г., «Липофлавон» для инъекций, 2006 г., «Липофлавон», глазные капли (липосомальная форма биофлавоноида кверцетина), 2007 г. [19-24].

В 2011-2015 гг. проводится фармацевтическая разработка и доклинические исследования новых липосомальных форм противоопухолевых препаратов (оксалиплатин, рифабутин, иринотекан, таксаны), коэнзима Q₁₀ и других активных субстанций [25-28] на базе ООО «Технология лекарств». Завершение этих перспективных разработок, к сожалению, тормозится из-за отсутствия специализированного промышленного производства липосом в условиях GMP.

Анализ результатов экспериментальной разработки и промышленного освоения предложенной платформы LipoDrug [12] показал, что наиболее критическим ее этапом является включение активной фармацевтической субстанции в липосомы, механизм которого достаточно сложен и неоднозначен. Инкапсуляция в липосомы зависит от природы вещества-партнера: во внутренний объем наночастиц — преимущественно для гидрофильных соединений; в гидрофобную область липидного бислоя — преимущественно для липофильных веществ; путем адсорбции на поверхности липосомы и/или химического связывания с компонентами бислоя — как для липофильных, так и гидрофильных веществ.

Включение вещества в липосомы может реализовываться несколькими путями: включение в созданную липидную пленку липофильной лекарственной субстанции с последующей гидратацией в водной среде; гидратация липидной пленки водным раствором, содержащим активную фармацевтическую субстанцию; методом химического градиента ионов, который предполагает гидратацию созданной липидной пленки буферным раствором, содержащим компоненты, реагирующие путем ионного обмена или комплексообразования компонентов липидной мембраны липосом со специфической фармацевтической субстанцией.

С использованием метода химического градиента получены липосомальные формы доксорубицина гидрохлорида [12], идарубицина гидрохлорида [29] и иринотекана гидрохлорида [25]. Предложенные препараты стабильны при хранении в лиофилизированной форме с сохранением размера частиц в диапазоне 140 — 170 нм, а включение лекарственной субстанции составляет не менее 60 — 85 % в зависимости от предлагаемого состава липидов.

Использование метода липидной пленки оптимально для липосомальных препаратов с

липофильными субстанциями, количество которых в липосомах составляет не менее 85–95 %, тогда как гидрофильных веществ — не более 30–50 %. Липидную пленку с лекарственной субстанцией суспендируют в водный раствор с образованием мультисамеллярных везикул, последующая гомогенизация которых позволяет получать липосомы наноразмерного диапазона. При проведении процесса ресуспендирования критичным является влияние температуры системы, которая должна быть выше температуры фазового перехода используемого липида, а также такие факторы, как pH и ионная сила гидратирующего раствора, концентрация и заряд липида, а также соотношение «липид – вещество-партнер». С использованием метода липидной пленки реализована технология препаратов «Липин», «Лиолив», «Липофлавон» и получены экспериментальные липосомальные формы доцетаксела, убихинона, рифабутина и других субстанций.

С использованием метода химической связи, предполагающего образование комплекса между активной фармацевтической субстанцией и заряженными компонентами липидной мембраны, получены липосомальные формы цитохрома С и оксалиплатина, содержащие не менее 60–95 % включенного вещества в стабильных наноразмерных частицах (100–180 нм) [30].

При реализации различных методов включения лекарственной субстанции в липосомы важная роль принадлежит анионным ФЛ [30, 31]. Присутствие таковых в бислое мембраны липосомальных форм цитохрома С, доцетаксела, убихинона, оксалиплатина, иринотекана способствует повышению включаемости активной субстанции в липосомы, повышению технологичности процесса за счет интенсификации скорости фильтрации и стандартизации липосомальной эмульсии, а также стабильности параметров последней после регидратации лиофилизированного препарата.

С использованием предложенной технологической платформы LipoDrug получен ряд липосомальных лекарственных препаратов, которые успешно используются в клинической практике (Украина) или находятся на завершающих этапах доклинического и клинического изучения (Украина, Россия).

Комплексный анализ результатов этих исследований подтвердил ожидаемые преимущества фармакотерапевтической эффективности и безопасности созданных липосомальных форм по отношению к инкорпорированным лекарственным субстанциям: увеличение биодоступности («Липофлавон», «Лиолив»,

«Липотакс») [7, 12]; существенное повышение их фармакологической эффективности («Липин», «Липодокс», «Липофлавон») вследствие изменения фармакокинетики [7, 12]; пролонгация действия («Липодокс», «Липоплат») [12]; уменьшение побочных эффектов и фактора лекарственной резистентности («Липодокс» и липосомальные формы иринотекана и других цитостатиков) [32–34].

Отмеченные преимущества липосомальных форм, которые, несомненно, обусловлены комплексным влиянием системы «препарат-партнер – липосома», связаны, в том числе, с восстановлением поломок клеточных мембран при введении в организм собственно ФЛ-липосом. Наглядным примером этого является созданный на основе «пустых» липосом препарат «Липин». Он представляет собой модель классической биологической мембраны и успешно используется для лечения различных заболеваний (пульмонология, нефрология, гинекология, кардиология, стоматология и др.) [12, 35]. Результаты успешного 25-летнего ингаляторного применения «Липина» в пульмонологии, в частности для фармакотерапии хронического обструктивного заболевания легких, позволили разработать оригинальную схему комплексного использования двух липосомальных препаратов — «Липина» и «Липофлавона», при совмещении способов их введения в организм — инъекционного и ингаляционного [18].

Мембранопротекторная специфичность липосом обосновывает перспективность их применения в качестве препаратов сопровождения в схемах химиотерапии цитостатиками [36] или при патологических состояниях, сопровождающихся прогрессирующим снижением уровня ФЛ в мембранах, например при геморрагическом шоке [37].

Начаты исследования, направленные на включение в липосомы нескольких активных фармацевтических субстанций, например: иринотекан + флоксуридин, цитарабин + даунорубин [38], диклофенак натрия + дексаметазон [39]. Использование комплексных липосомальных препаратов может быть оптимальным решением при химиотерапии онкологических и инфекционных заболеваний.

Технологическая платформа LipoDrug впервые позволила создать препараты гидрофобных активных субстанций для применения в офтальмологии, прежде всего в форме липосомальных глазных капель. Подтверждением эффективности таких липосомальных средств являются успешные результаты многолетнего клинического использования препарата «Липофлавон»,

глазные капли (флавоноид кверцетин в липосомах), а также доклинических исследований липосомальных форм известных фармакологически активных субстанций — гормональных средств, цитохрома С и латанопроста для профилактики и лечения постоперационных состояний глаза, катаракты и глаукомы [40, 41]. Повышению биодоступности и соответствующего эффекта терапии может способствовать совмещение капельного и инъекционного способов введения, чему оптимально соответствует липосомальная форма таких препаратов. Для реализации этого многообещающего направления фармакотерапии в офтальмологии необходимы системные исследования особенностей безопасности инъекционного введения липосом в разные отделы глаза.

Рассматривая в целом вопросы безопасности липосом как неотъемлемую составляющую нормативных требований к любым лекарственным препаратам, следует подчеркнуть отмеченные выше атоксичность и неантигенность липосомальных средств. Среди лицензированных и разрабатываемых препаратов нет ни одного примера возрастания токсичности лекарственной субстанции вследствие ее включения в липосомы. Вместе с тем, для липосом, как и для всех наноразмерных фармакологических продуктов, необходимо специально учитывать отдаленные последствия воздействия, реакции гиперчувствительности и другие факторы безопасности.

Так, при введении мышам высоких доз фосфатидилхолиновых липосом на ранней стадии эмбриогенеза отмечены проявления эмбриотоксичности (гипертрофия головы плода и ускорение процесса окостенения скелета) вследствие увеличения трофики тканей, хотя имплантируемость и выживаемость эмбрионов не снижаются [42]. Внутривенное введение наночастиц на основе липидов может вызывать острые реакции гиперчувствительности, связанные с активацией комплемента [43]. Выраженность таких реакций в значительной степени зависит от липидной компоненты липосом, причем определяющим гиперчувствительность фактором может быть введение в их состав холестерина.

В состав ряда лицензированных липосомальных форм для покрытия вводят различные типы полиэтиленгликоля (ПЭГ), что повышает защищенность от влияния ретикулоэндотелиальной системы, а это, в свою очередь, приводит к увеличению полупериода существования препарата в кровяном русле и пролонгированию проникновения, например, в опухолевую

ткань. Липосомы с ПЭГ-покрытием предложено использовать для перорального введения (например, рекомбинантный человеческий эпидермальный фактор роста для заживления язвы желудка, для лечения онкологических заболеваний и т. д.). Однако применение лекарственного средства, инкапсулированного в ПЭГ-липосомы, приводит к увеличению токсического воздействия на кожу и слизистые. По нашему мнению, альтернативой ПЭГ при введении в желудочно-кишечный тракт могут быть природные липиды, например ганглиозиды и ФЛ. Установлено, что ганглиозиды GM₁, GM₃ и фосфатидилинозит обеспечивают экранирование поверхности липосомы, стабильность лекарственной формы и сохранение наноразмеров частиц [44, 45].

При разработке липосомальных препаратов важным является изучение распределения лекарственных субстанций по органам и тканям, в частности возможность прохождения системы гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Так, например, при сравнении распределения доксорубина, введенного в свободной форме и в составе липосомального препарата «Липодокс», нами выявлено накопление антибиотика в ткани мозга только при введении «Липодокса» [11]. Таким образом, в отличие от большинства химиотерапевтических препаратов, липосомы с размером около 140-160 нм способны проникать через ГЭБ. В доклинических исследованиях на крысах показано, что содержание доксорубина после введения липосомальной пегилированной формы в имплантированной опухоли мозга было в 14 раз выше по сравнению с таковой после введения доксорубина в свободной форме. Подтверждение проникновения липосом через ГЭБ дает основание прогнозировать возможность лечения опухолей органов центральной нервной системы или терапии больных с метастазами в головной мозг с использованием липосомальных форм антрациклиновых антибиотиков [46-48].

Представленные примеры липосомальных средств и краткое обсуждение их свойств свидетельствует о создании в Украине принципиальной технологической платформы получения современных эффективных препаратов на основе липосомальных носителей целенаправленно избранных активных фармацевтических субстанций и перспективности развития этого направления современной нанобиотехнологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Газит С. Нанобиотехнология – неопытные перспективы развития // С. Газит / М.: Научный мир. – 2011. – 150 с.

2. Гельперина С.Э. Системы доставки лекарственных веществ на основе полимерных наночастиц / С.Э. Гельперина, В.И. Шве́ц // Биотехнология. — 2009. — № 3. — С. 8-23.
3. Nanoparticle — based drug delivery system // S. Rangar, P. Sirohi, P. Verma et al. / Brazilian Archives of Biology and Technology. — 2014. — V. 57 (№ 2). — P. 209-222.
4. Rudy Jose Antonelli da Costa. Liofilization y obtencion de vesiculas lipidicas / Rudy Jose Antonelli da Costa // Universidad Dsalamanca. Campus excelencia Internacional. Salamanea. — 2013. — P. 1-69.
5. Grigorieva A.S. Real Nanopharmacology: Liposomic medicines in clinic / A.S. Grigorieva, N.F. Konakhoych, Yu.M. Krasnopolsky // International Liposome Society. Liposome Advances: Progress in drug and Vaccine Delivery London. — 2009 — P. 70-71.
6. Vail D.M. Pegylated liposomal doxorubicin: proof of principle using preclinical animal models and pharmacokinetic studies / D.M. Vail, M.A. Amantea, G.T. Colbern // Semin Oncol. — 2004. — V. 31. — P. 16-35.
7. Prospective clinical Applications of Nanosized Drugs / Y.M. Krasnopolskii, V.Y. Balabanyan, D.L. Shobolov et al. // Russian J. of General Chemistry. — 2013. — V. 83, № 12. — P. 2524-2540.
8. Current nanotechnological strategies for treating glaucoma / G. Goyal, T. Garg, G. Rath et al. // Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst. — 2014. — V. 31, № 5. — P. 365-405.
9. Tyagi S. Advancement and Patent of Liposomal Drug Delivery / S. Tyagi, P.K. Sharma, R. Malviya // Global J. of Pharmacology. — 2015. — V. 9, № 2. — P. 166-173.
10. Slingerland M. Liposomal drug formulation in cancer therapy: 15 years along the road / M. Slingerland, H.J. Guchelear, H. Gelderblom // Drug Discovery Today. — 2012. — V. 17, № 3/4. — P. 160-166.
11. Дудниченко А.С. Липосомальные лекарственные препараты в эксперименте и клинике / А.С. Дудниченко, Ю.М. Краснопольский, В.И. Шве́ц // Харьков: РА-Каравелла, 2001. — 143 с.
12. Краснопольский Ю.М. Фармацевтическая биотехнология: Бионанотехнология в фармации и медицине. Учебное пособие / Ю.М. Краснопольский, А.С. Дудниченко, В.И. Шве́ц // Харьков: НТУ «ХПИ», 2011. — 227 с.
13. Краснопольский Ю.М. Технологические принципы получения липосомальных лекарственных препаратов и их применение в клинике / Ю.М. Краснопольский, В.И. Шве́ц // Нанотехнология и охрана здоровья. — 2013. — № 2. — С. 10-19.
14. Стандартизация липосомальных лекарственных средств / Г.И. Борщевский, Е.К. Товмасын, Ю.М. Краснопольский и др. // Фармаком. — 2013. — № 2. — С. 5-12.
15. Краснопольский Ю.М. Исследование факторов риска при производстве липосомальных лекарственных препаратов / Ю.М. Краснопольский, А.С. Григорьева, Н.Ф. Ко́нахович // Фармакологія та лікарська токсикологія. — 2011. — № 5 (24). — С. 174-175.
16. Стефанов А.В. Липосомальные формы лекарственных препаратов / А.В. Стефанов, А.С. Григорьева // Сборник трудов «Стандартизация, контроль и производство иммунобиологических и лекарственных препаратов». — Харьков, 1998. — С. 158-176.
17. А. с. 1699343 СССР, МКИ А 61 К 9/127. Способ получения антигипоксического средства в липосомальной форме / А.В. Стефанов, С.А. Брыгинский, В.К. Лишко и Ю.М. Краснопольский (СССР). — № 4785619/14; заявл. 15.11.90; опубл. 15.12.91, Бюл. № 46.
18. Лимарев В.А. Клиническая эффективность использования фосфатидилхолинового липосом (Липина) в лечении ХОЗЛ с анемическим синдромом у лиц, перенесших туберкулезное лечение / В.А. Лимарев // Крымский терапевтический журнал. — 2011. — № 1. — С. 79-82.
19. Пат. UA 14596, МПК А61К 33/06, А61К 9/127. Спосіб одержання ліпосомальної композиції, що має антитоксичну гепатозахисну дію / Г.С. Григор'єва, О.В. Стефанов, Н.Ф. Ко́нахович та ін. — Опубл. 20.01.97.
20. Мембранопротекторна дія ліпосомального гепатопротектора «Ліолів» / М.Б. Рябушев, Г.С. Григор'єва, Н.Ф. Ко́нахович та ін. // Ліки. — 2001. — № 5-6. — С. 74-79.
21. Пат. UA 76393, МПК А61К 9/127, А61Р 31/00, А61К 47/44, А61Р 39/06, А61К 31/353, А61Р 35/00. Спосіб отримання ліпосомального засобу, що містить кверцетин / О.В. Стефанов, Г.С. Григор'єва, А.І. Соловійов та ін. — № а200604675; заявл. 27.04.06; опубл. 17.07.06, Бюл. № 7.
22. Пат. UA 64591, МПК А61К 47/44, А61К 9/127, А61К 47/36. Спосіб одержання ліпосомальної форми протипухлинного антибіотика / А.С. Дудниченко, Ю.П. Теміров, В.І. Шве́ць та ін. — № 2003076190; заявл. 03.07.03; опубл. 16.01.06, Бюл. № 1.
23. Храпай Е.В. Липофлаво́н повышает регенерацию нервных волокон в условиях экспериментальной модели травмы периферического нерва / Е.В. Храпай // Актуальні проблеми сучасної медицини. — 2010. — Т. 10, № 1. — С. 116-119.
24. Порівняння кардіопротекторної активності ліпосом та водорозчинної форми кверцетину / Г.В. Белік, Ю.В. Столетов, С.М. Дрововоз та ін. // Фармаком. — 2005. — № 4. — С. 107-110.
25. Стадниченко А.В. Технология получения липосомальных форм иринотекана / А.В. Стадниченко, Ю.М. Краснопольский, В.И. Шве́ц // Биофармацевтический журнал. — 2014. — Т. 6, № 6. — С. 3-9.
26. Стадниченко А.В. Некоторые аспекты получения липосомальной формы оксалиплатина / А.В. Стадниченко, Ю.М. Краснопольский, В.И. Шве́ц // Тонкие химические технологии. — 2015. — Т. 10, № 1. — С. 60-65.
27. Шахмаев А.Е. Изучение фармакологической активности препарата, содержащего гидрофобные биологически активные компоненты / А.Е. Шахмаев, И.В. Волчик, Ю.М. Краснопольский // Украинский биофармацевтический журнал. — 2013. — № 3 (26). — С. 40-44.
28. Создание липосомальной формы гидрофобного антиоксиданта убихинона / А.Е. Шахмаев, Т.В. Горбач, И.В. Волчик и др. // Фармаком. — 2014. — № 3. — С. 27-35.
29. Стадниченко А.В. Получение и характеристика липосомальной формы идарубицина / А.В. Стадниченко, Ю.М. Краснопольский // Фармаком. — 2007. — № 3. — С. 72-76.
30. Изучение влияния состава и заряда липосомальных наночастиц на их физико-химические и биологические свойства / А.Г. Кацай, В.В. Прохоров, А.В. Стадниченко и др. // Сборник материалов II Международной научно-практической конференции «Химия, био- и нанотехнологии, экология и экономика в пищевой и косметической промышленности». — Харьков, 2014. — С. 208-212.
31. Preparation and cardioprotective effect analysis of liposomal coenzyme Q₁₀ / А.Е. Shakhmaiev, T.V. Gorbach, L.A. Bobritskaya et al. // The Pharma Innovation Journal. — 2015. — V. 4, № 9. — P. 22-26.
32. Пономарева О.В. Липосомальная форма доксорубицина гидрохлорида «Липодокс» в лечении лимфогранулематоза и неходжкинских лимфом / О.В. Пономарева, Л.П. Киндзельский, Г.И. Кулик // Врачебное дело. — 2001. — № 1. — С. 112-117.
33. Пономарева О.В. Липосомальная форма доксорубицина (Липодокс) в лечении больных раком молочной железы / О.В. Пономарева, Г.И. Кулик, О.С. Бондарук // Онкология. — 2004. — Т. 6. — С. 211-214.
34. Афанасьева Д.А. Молекулярные механизмы преодоления множественной лекарственной устойчивости липосомальными противоопухолевыми препаратами / Д.А. Афанасьева, М.А. Барышникова, А.Ю. Барышников // Российский биотерапевтический журнал. — 2015. — Т. 14, № 1. — С. 3-11.
35. Добре́ля Н.В. Особливості антигіпертензивної дії фосфатидилхолинових ліпосом при артеріальній гіпертензії різного генезу / Н.В. Добре́ля, О.С. Хромов, А.І. Соловійов // Фармакологія та лікарська токсикологія. — 2012. — № 4 (29). — С. 16-21.
36. Компендиум. Лекарственные препараты. — К. : Мо́рион, 2013.

37. Лечебное взаимодействие липосом при геморрагическом шоке (экспериментальное исследование) / Г.Ф. Лескова, Г.Н. Крыжановский, В.И. Швец и др. // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 2012. — № 4. — С. 88-93.
38. Phase 2 trial of CPX-351, a fixed 5:1 molar ratio of cytarabine/daunorubicin in older adults with untreated AML / J.E. Lancet, J.E. Cortes, D.E. Hogge et al. // Blood. — 2014. — V. 123, № 21. — P. 3239-3246.
39. Elron-Grass I. Liposomal dexametasone-diclofenac combinations for local osteoarthritis treatment / I. Elron-Grass, Y. Glucksam, R. Margalit // International J. of Pharmaceutics. — 2009. — V. 376, № 1-2. — P. 84-91.
40. Петруня А.М. Эффект применения глазных капель и инъекционных форм препарата Липофлавон у больных непролиферативной диабетической ретинопатией / А.М. Петруня, А.В. Спектор // Офтальмологический журнал. — 2007. — № 2. — С. 36-39.
41. Nanomedicine for glaucoma: liposomes provide sustained release of latanoprost in the eye / J.V. Natarajan, M. Ang, A. Darwitan et al. // Int. J. Nanomedicine. — 2012. — V. 7. — P. 123-131.
42. Рябцева М.С. Оценка влияния фосфолипидной транспортной системы на показатели эмбрионального развития *in vivo* / М.С. Рябцева, О.В. Климова, Г.Г. Барсегян // Проблемы репродукции. — 2012. — № 2. — С. 23-26.
43. Animal model of Complement – Mediated Hypersensitivity Reaction to liposomes and other Lipid-Based Nanoparticles / J. Szebeni, C.R. Alving, L. Rosivall et al. // J. of Liposomal Research. — 2007. — V. 17, № 1. — P. 107-117.
44. Липосомы с диглицеридным конъюгатом метотрексата: активность в культуре метотрексат-резистентных клеток лейкемии / Е.Л. Водовозова, Н.Р. Кузнецова, Г.П. Гаенко // Биоорганическая химия. — 2007. — Т. 33, № 4. — С. 470-473.
45. Advances in liposomal drug delivery system / C. Keshari, S. Kumar, D. Sahoo et al. // International J. of Advances in Pharmaceutical Sciences. — 2014. — V. 5, № 3. — P. 2019-2033.
46. Orthmann A. Improving the transport of chemotherapeutic drugs across the blood-brain barrier / A. Orthmann, I. Fichter, R. Zeizing // Expert Rev. Clin. Pharmacol. — 2011. — V. 4, № 4. — P. 477-480.
47. Orthmann A. Treatment of experimental brain metastases with MTO-Liposomes: impact of fluidity and LPR-targeting on the therapeutic result / A. Orthmann // Pharm. Res. — 2012. — V. 29, № 7. — P. 1949-1959.
48. Boado R.I. The Trojan Horse Liposome Technology for Noviral Gene Transfer across blood-brain barrier / R.I. Boado, W.M. Pardridge // J. of Drug Delivery. — 2011.

УДК 616(091)(075.8)

Резюме

Григор'єва Г.С., Кацай О.Г., Конахович Н.Ф., Прохоров В.В., Стадніченко О.В., Швець В.І., Краснопольський Ю.М.
Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут»
Державна установа «Інститут фармакології і токсикології АМН України»
ТОВ «НаноМедТех», Київ

Реальна нанофармакологія: 25 років розробки та застосування ліпосомальних лікарських засобів в Україні

У статті наведені результати 25-річних досліджень, що були проведені авторами в процесі отримання ліпосомальних лікарських форм. Запропоновано принципову технологічну платформу отримання ліпосомальних препаратів, розглянуто основні методи включення лікарських субстанцій у ліпосоми, методи контролю та стандартизації препа-

ратів. Встановлено ефективність клінічного застосування препаратів «Ліпін», «Ліподокс», «Ліолів», «Ліпофлавон». Запропоновано лікарські форми фармацевтичних субстанцій (іринотекан, оксалиплатин, цитохром С, доцетаксел та ін.). Обговорюється перспектива створення та використання ліпосомальних лікарських форм. Запропоновані препарати знаходяться на різних стадіях доклінічних та клінічних випробувань. Багато із запропонованих препаратів зареєстровані та використовуються в медичній практиці України протягом чверті сторіччя.

Ключові слова: нанофармакологія, ліпосоми, ліпосомальні лікарські засоби, активні фармацевтичні субстанції, методи включення активних фармацевтичних субстанцій, стандартизація технології.

UDC 616(091)(075.8)

Summary

Grigorieva H.S., Kacai O.G., Konakhovich N.Ph., Prokhorov V.V., Stadnichenko O.V., Schvets V.I., Krasnopolskii Ju.M.
National Technical University «Kharkiv Polytechnic Institute», Ukraine
State Institution «Institute of Pharmacology and Toxicology of the Academy of Medical Sciences of Ukraine»
NanoMedTech LLC, Ukraine

The real nanopharmacology: 25 years of working up and using of liposomal medications in Ukraine

The article contains the results of investigations having been performed during 25 years by its authors while producing the liposomal pharmaceutical forms. There has been offered a fundamental processing platform for producing the liposomal drugs, as well as considered the main methods of introduction of the active pharmaceutical ingredients into liposomes and those of drugs control and standardization. There has been proved the efficiency of the clinical use of the following drugs: Lipin, Lipodox, Lioliv, Lipoflavon. The liposomal forms of active pharmaceutical ingredients (irinotecan, oxaliplatin, cytochrome C, docetaxel, etc.) have been offered. The prospect of liposomal pharmaceutical forms creation and use is being discussed. The drugs offered are at different stages of pre-clinical and clinical research. The range of the drugs offered has been registered and used in medical practice in Ukraine for 25 years.

Keywords: nanopharmacology, liposomes, liposomal drugs, active pharmaceutical ingredients, methods of introduction of the active pharmaceutical ingredients, technology standardization.

Григор'єва Анна Саввична. Д.х.н., зам. директора по науковій роботі ГУ «Інститут фармакології і токсикології АМН України».

Кацай Алексей Григорьевич. Хімік-аналітик ООО «НаноМедТех».

Конахович Наталья Филимоновна. К.х.н., старший науковий співробітник ГУ «Інститут фармакології і токсикології АМН України».

Прохоров Виталий Валентинович. Старший технолог ООО «НаноМедТех».

Стадніченко Александр Викторович. К.х.н., хімік-аналітик ООО «НаноМедТех».

Швец Виталий Иванович. Д.х.н., професор, зав. кафедрой біотехнології і біонанотехнології Університету тонкої хімічної технології ім. М.В. Ломоносова, г. Москва, академик РАН.

Краснопольський Юрій Михайлович. Професор кафедри біотехнології НТУ «ХПІ», д.фарм.н.

УДК 615.014(4)

Гудзь Н.І., Фетько М.М., Коритнюк Р.С., Давтян Л.Л., Георгієвський Г.В.
Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київ
Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»

Базисні вимоги до виготовлення лікарських засобів в умовах аптеки у країнах ЄС

Наведено аналіз Резолюції СМ/ResAP (2011)1, прийнятої Комітетом міністрів Ради Європи 19.01.2011 р. з метою наближення, адаптації та/або імплементації її положень у вітчизняні нормативно-правові документи стосовно вимог виготовлення лікарських засобів (ЛЗ) в умовах аптеки. Резолюція передбачає вимоги до якості та безпеки ЛЗ, виготовлених в умовах аптеки, відпуску виготовлених ЛЗ, містить рекомендації щодо визначення рівня ризику ЛЗ, визначає критерії для використання певного виду системи забезпечення якості: належна виробнича практика або належні практики виготовлення ЛЗ у закладах охорони здоров'я. Для встановлення ступеня ризику виготовлених в умовах аптеки ЛЗ пропонується 5-бальна система оцінювання за такими ознаками: спосіб введення ЛЗ в організм, складність технологічного процесу, спосіб доставки ЛЗ пацієнту, фармакологічні властивості, кількості виготовлених ЛЗ. Також даною резолюцією передбачений відпуск виготовлених ЛЗ іншим суб'єктам господарювання. Дані підходи рекомендується ввести до відповідних законодавчих документів України та у навчальний процес підготовки провізорів на до- і післядипломних етапах навчання.

Ключові слова: аптечне виготовлення, ступінь ризику, належні практики виготовлення лікарських засобів.

Вступ

За даними ліцензійного реєстру на початок 2015 року в Україні ліцензію на виробництво (виготовлення) лікарських засобів (ЛЗ) в умовах аптеки мали 284 суб'єкти господарювання для 395 аптек, що на 43 % менше порівняно з 2008 роком. У 2008 році ці показники становили 447 та 724 відповідно. Станом на 1 грудня 2013 року виробництво ЛЗ в умовах аптеки здійснювали 426 аптек, що становило близько 3 % від загальної кількості аптек в Україні (15 756). За 11 міс. 2013 р. кількість аптек, які займалися виготовленням ЛЗ, зменшилася на 2 %. Протягом 2014 року тільки одним центром зростання кількості виробничих аптек були аптеки приватної форми власності [1, 2, 3].

В Україні сегмент приватних аптек може також стати передовим у розвитку екстемпоральної рецептури [1]. В Україні приділяється велика увага розробці нормативних документів щодо виготовлення екстемпоральних лікарських засобів (ЕЛЗ), існує велика кількість публікацій, у яких висвітлюється стан нормативної бази, що регламентує технологію ЕЛЗ, виконуються дисертаційні роботи, присвячені тематиці, пов'язаній з аптечним виготовленням [1, 4-10]. Багато публікацій вітчизняних вчених та регуляторних органів присвячені вивченню причин зменшення кількості аптек з правом виготовлення [2, 3]. До таких причин можна віднести стрімке збільшення питомої частки ЛЗ промислового виробництва, відсутність великої кількості активних фармацевтичних інгредієнтів та дозволу на їх застосування з боку МОЗ України для виготовлення екстемпоральних ЛЗ, невеликий товарообіг екстемпоральної рецептури

за рахунок низької ціни, підвищення плати за оренду та комунальні послуги за рахунок наявності виробничого відділу, збільшення штату висококваліфікованих спеціалістів для роботи у виробничому відділі, сплату податку на додану вартість, значну кількість аналізів для перевірки якості виготовлених ЛЗ [2, 3, 4]. На нашу думку, до таких причин відносяться ще й такі: нечітка диференціація у вимогах нормативних документів до виготовлення ЛЗ в умовах аптеки залежно від виду лікарської форми та кількості вироблених ЛЗ; неможливість реалізації ЕЛЗ аптекам інших суб'єктів господарювання, які мають ліцензію на роздрібну торгівлю ЛЗ; недостатня концентрація уваги на лікуванні специфічних захворювань окремих пацієнтів «персоналізованими» ЛЗ та інші причини.

На думку провідних вітчизняних вчених у галузі фармації (О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних, Р.С. Коритнюк, Т.Г. Калинюк та ін.), розвиток аптечної служби України набуває важливого значення у контексті євроінтеграції України у зв'язку з тим, що в деяких європейських країнах усі аптеки повинні виготовляти ЕЛЗ [1, 5, 14, 15].

Мета дослідження — аналіз основних положень нормативних документів щодо виготовлення ЛЗ в умовах аптек у країнах Європейського Союзу (ЄС) як передумови для внесення пропозицій до чинного законодавства України стосовно збільшення суб'єктів господарювання з виготовлення й реалізації ЕЛЗ, а також його гармонізація і адаптація до європейських вимог.

Матеріали дослідження

Основним з першочергових завдань євроінтеграційного процесу в Україні є гармоні-

зація вітчизняних нормативно-правових та нормативно-технічних документів з вимогами відповідних документів ЄС. Тому є актуальним вивчення вимог Резолюції СМ/ResAP (2011)1 щодо якості та безпеки ЛЗ, виготовлених в аптеках, прийнятої Комітетом міністрів Ради Європи 19.01.2011 р., яка містить ряд важливих положень до виготовлення ЛЗ в умовах аптеки у країнах ЄС. Даною резолюцією передбачені загальні вимоги до процесу виготовлення, структури досьє на ЕЛЗ, реєстрації ЛЗ аптечного виготовлення, маркування, зміни складу комерційно доступних ЛЗ, видачі ліцензій для аптечного виготовлення, дистрибуції ЛЗ аптечного виготовлення [11]. Положення вищезгаданої резолюції відображені у положеннях госпітальної фармації Європейської асоціації госпітальних фармацевтів [12].

Положення даної резолюції направлені на виготовлення ЛЗ в умовах аптеки як спосіб забезпечення індивідуальних потреб пацієнтів. Відповідно до цієї резолюції виготовлення ЛЗ в умовах аптеки рекомендується, якщо фармацевтичний еквівалент незареєстрований або недоступний на ринку. В зв'язку з цим фармацевт повинен перевірити наявність на ринку фармацевтичного еквівалента ЛЗ, зважаючи на вид лікарської форми та дозування. У випадку наявності еквівалента фармацевт повинен повідомити лікаря і обговорити доцільність виготовлення ЛЗ в умовах аптеки [11].

У резолюції також подається класифікація аптек та їх відповідальність. Усі аптеки поділяються на три групи: аптеки, які займаються відпуском ЛЗ (*dispensing pharmacy*), виготовленням ЛЗ (*preparing pharmacy*) і виготовленням та відпуском ЛЗ. В ЄС дуже часто аптеки поєднують функції виготовлення і відпуску. Дана резолюція містить досить важливе положення: якщо аптека тільки виготовляє ЛЗ, то вона має відпускати лише тій аптеці, яка прийняла рецепт від пацієнта. Функція гарантування якості виготовленого ЛЗ покладається на аптеку, яка виготовляє ЛЗ [11, 12]. На нашу думку, запровадження цього положення резолюції у вітчизняних нормативних документах мало б вирішити питання виготовлення ЛЗ на замовлення аптек інших суб'єктів господарювання.

Відповідно до чинних ліцензійних умов та наказу МОЗ України № 812 від 17.10.2012 р. зі змінами реалізація виготовлених ЛЗ суб'єктам господарювання, які здійснюють реалізацію лікарських засобів, крім лікувально-профілактичних закладів, заборонена. Реалізація ЛЗ, вироблених (виготовлених) в аптеках, дозволяється через аптеки та структурні підрозділи суб'єкта гос-

подарювання, який є власником аптеки, що їх виробляє (виготовляє), з дотриманням умов зберігання, відпуску та транспортування [9, 10]. У європейському законодавстві, відповідно до положень госпітальної фармації, ЛЗ можуть вироблятися або в госпітальній аптеці, або під відповідальність госпітального фармацевта шляхом аутсорсингу [12].

Дана резолюція також передбачає реєстрацію ЛЗ, виготовленого в умовах аптеки, якщо він виробляється в кількостях, порівнюваних з промисловим рівнем. Виготовлений ЛЗ має вироблятися і розповсюджуватися відповідно до вимог належної виробничої практики і належної практики дистрибуції [11].

Зазначена вище резолюція також містить рекомендації для визначення фармацевтом рівня ризику препарату (з позицій безпеки для пацієнта) для того, щоб визначити більш прийнятні критерії різних систем забезпечення якості [11]. Навички управління ризиками розглядалися у Резолюції AP (97)2, прийнятій 30.09.1997 р. Комітетом Міністрів ЄС, як дисципліна, яка має бути введена в навчальний процес підготовки фармацевтів [13]. Для встановлення ступеня ризику виготовлених ЛЗ в умовах аптеки, а також використання певного виду системи забезпечення якості (належна виробнича практика (НВП) або належні практики виготовлення ЛЗ у закладах охорони здоров'я (НПВ)) у Резолюції СМ/ResAP (2011)1 пропонується підхід, який базується на п'яти чинниках: тип лікарської форми та спосіб застосування, щорічна кількість виготовлених ЛЗ, фармакологічний ефект та його терапевтичне вікно, спосіб виготовлення, тип поставки ЛЗ (зовнішня і внутрішня). Кожен чинник оцінюється від 1 до 5 балів. Парентеральні препарати оцінюються в 5 балів; очні лікарські форми, які наносяться на ушкоджене око, препарати для інгаляцій, стерильні ЛЗ для орального, сублінгвального та ректального застосування, нашкірного застосування — 4 бали; ЛЗ для орального, сублінгвального та ректального застосування — 3 бали; нестерильні лікарські форми для нашкірного нанесення та очні краплі на неушкоджене око — в 1 бал.

Щорічна кількість виготовлених ЛЗ у кожній країні ЄС має бути регламентована. Серед технологічних процесів найбільшу кількість балів мають асептичне наповнення і фінішна стерилізація (відповідно 5 і 4 бали). Розчинення, змішування, розведення, за винятком цих операцій при зміні складу комерційно доступного препарату, оцінюються в 2 бали, наповнення контейнерів нестерильним ЛЗ — 1 бал. Пряма поставка ЛЗ пацієнту (розглядається як

внутрішня) оцінюється в 1 бал, у той же час зовнішня (поставка, яка виключає пряму поставку пацієнту) оцінюється в 5 балів.

Систему якості визначає добуток, який отримується від множення балів п'яти чинників, включених в перелік робіт з виготовлення ЕЛЗ. Якщо ЛЗ знаходиться в групі високого ризику (добуток вище 100), тоді необхідно дотримуватися під час його виготовлення вимог НВП, і навпаки, якщо він знаходиться в групі низького ризику (добуток 100 і менше), тоді необхідно дотримуватися вимог НПВ РІС/С [11]. Дані положення доцільно врахувати з метою імплементації їх у чинні нормативні документи для диференціації вимог залежно від виду лікарських форм, які виготовляються в умовах аптеки, складності технологічних операцій, фармакологічних властивостей ЛЗ.

Також, на нашу думку, включення тем з управління ризиками та встановлення ступеня ризику виготовлених ЛЗ в умовах аптеки у навчальний процес підготовки провізорів на додипломному і післядипломному етапах підвищить компетентність спеціалістів [14, 15].

Висновок

Проведене дослідження свідчить про диференціацію вимог ЄС до забезпечення якості лікарських засобів, виготовлених в умовах аптеки, залежно від ступеня ризику, який може створюватися лікарським засобом. Резолюція СМ/ResAP (2011)1, прийнята Комітетом міністрів Ради Європи 19.01.2011 р., визначає критерії для використання певного виду системи забезпечення якості (належна виробнича практика (НВП) або належні практики виготовлення в закладах охорони здоров'я (НПВ)). Для встановлення ступеня ризику виготовлених в умовах аптеки ЛЗ пропонується 5-бальна система за такими ознаками: спосіб введення лікарського засобу в організм, складність технологічного процесу, спосіб доставки лікарського засобу пацієнтові, фармакологічні властивості, кількість виготовленого лікарського засобу. Також даною резолюцією передбачений відпуск виготовлених лікарських засобів іншим суб'єктам господарювання. Дані підходи рекомендується ввести до відповідних законодавчих документів України та у навчальний процес підготовки провізорів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Горбунова Е. Аптечное производство: есть ли в Украине перспективы для его развития? [Электронный ресурс] / Е. Горбунова // Ежегодник «Аптека». — 2015. — № 975 (4). — Режим доступа: <http://www.apteka.ua/article/321661> (дата обращения 07.10.15).

2. Екстемпоральне виробництво ліків: в Україні зменшується кількість таких аптек [Електронний ресурс] // Ежегодник «Аптека». — 2013. — № 920 (49). — Режим доступа: <http://www.apteka.ua/article/264473> (дата звернення 07.10.15).

3. Власенко І. Екстемпоральне виготовлення — візитна картка класичної аптеки [Електронний ресурс] / І. Власенко // Фармацевт практик. — 2007. — № 5. — С. 1-4. — Режим доступа: <http://inmeds.com.ua/content/farm/C1.pdf> (дата звернення 04.10.15).

4. Підгірний В.В. Актуальні питання приготування ліків в умовах аптеки / В.В. Підгірний // Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи: матеріали ІІ Міжнародної науково-практичної Інтернет-конференції (Харків, 27-30 квітня 2015 р.). — Харків. — 2015. — С. 146-149.

5. Ярних Т.Г. Вимоги Фармакопеї США та ДФУ до виготовлення ліків в умовах аптек / Т.Г. Ярних, О.А. Горова, Н.В. Романенко // Провізор. — 2008. — Вип. № 11. — Режим доступа: http://www.provisor.com.ua/archive/2008/N11/ekstem_118.php.

6. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптеки / О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних, М.Ф. Пасічник та ін. // Київ: МОЗ України, вид-во ТОВ «МОРІОН», 2015. — 109 с.

7. Савченко Л.П. Експериментальне дослідження відповідності якості порошків аптечного виготовлення вимогам Державної Фармакопеї: Автореф. дис. на здоб. наук. ступ. канд. фарм. наук: спец. 15.00.02 «Фармацевтична хімія та фармакогнозія» / Л.П. Савченко. — Харків, 2010. — 22 с.

8. Ревацький І.Ю. Комп'ютеризація інформаційного забезпечення фармацевтичної допомоги для дітей та підлітків: Дис. на здоб. наук. ступ. канд. фарм. наук: спец. 15.00.01 «Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація» / І.Ю. Ревацький. — Львів, 2015. — 162 с. — Режим доступа: http://www.meduniv.lviv.ua/files/pidrozdv/nv/Dysertacija_Revyskyu_I_Y.pdf.

9. Наказ МОЗ України № 723 від 31.10.2011 р. зі змінами «Про затвердження Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової, роздрібною торгівлі лікарськими засобами». — Режим доступа: <http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/z1420-11/print1448730542796433>.

10. Наказ МОЗ України № 812 від 17.10.2012 р. зі змінами «Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках». — Режим доступа: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z1846-12>.

11. Resolution CM/ResAP (2011)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients (Adopted by the Committee of Ministers on 19 January 2011 at the 1103rd meeting of the Ministers' Deputies) [Electronic resource]. — Access mode: <https://wcd.coe.int/ViewDoc.jsp?id=1734101&Site=CM>.

12. The European Statements of Hospital Pharmacy [Electronic resource] // European Journal of Hospital Pharmacy. — 2014. — Vol. 21, № 5. — P. 256-258. — Access mode: <http://ejhp.bmj.com/content/21/5/256.full.pdf+html>.

13. Resolution AP (97)2 on the development of the function of pharmacists and the adaptation of their initial training (Adopted by the Committee of Ministers on 30 September 1997 at the 602nd meeting of the Ministers' Deputies) [Electronic resource]. — Access mode: [https://wcd.coe.int/ViewDoc.jsp?Ref=ResAP\(97\)2&Language=lanEnglish&Site=CM&BackColorInternet=DBDCF2&BackColorIntranet=FDC864&BackColorLogged=FDC864](https://wcd.coe.int/ViewDoc.jsp?Ref=ResAP(97)2&Language=lanEnglish&Site=CM&BackColorInternet=DBDCF2&BackColorIntranet=FDC864&BackColorLogged=FDC864).

14. Гудзь Н.І. Формування компетентностей фахівців за спеціальністю «фармація» з урахуванням європейського досвіду / Н.І. Гудзь, Т.Г. Калинюк // Реалізація Закону України «Про вищу освіту» у вищій медичній та фармацевтичній освіті України: матер. Всеукраїнської навчально-наукової конф. з міжнар. уч., присвяченої пам'яті ректора чл.-кор. НАМН України, професора Л.Я. Ковальчу-

ка, м. Тернопіль, 21-22 травня 2015 р. — Тернопіль: ТДМУ, 2015. — С. 168-170.

15. Виготовлення лікарських засобів в умовах аптеки та госпітальна фармація в країнах Європейського Союзу / Р.С. Коритнюк, Н.І. Гудзь, М.М. Фетько та ін. // Фармаком. — 2015. — № 3-4. — С. 73-77.

УДК 615.014(4)

Резюме

Гудзь Н.И., Фетько Н.Н., Корытнюк Р.С.,

Давтян Л.Л., Георгиевский Г.В.

Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, Киев

Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств»

Требования к изготовлению лекарственных средств в условиях аптеки в странах ЕС

Приведен анализ Резолюции CM/ResAP (2011)1, принятой Комитетом министров Совета Европы 19.01.2011 г. с целью приближения, адаптации и/или имплементации ее положений в отечественные нормативно-правовые и нормативно-технические документы относительно требований изготовления лекарственных средств (ЛС) в условиях аптеки. Резолюция предусматривает требования к качеству и безопасности ЛС, изготовленных в условиях аптеки, отпуска изготовленных ЛС, содержит рекомендации по определению уровня риска ЛС, определяет критерии для использования определенного вида системы обеспечения качества: надлежащая производственная практика или надлежащие практики изготовления лекарственных средств в организациях здравоохранения. Для установления степени риска изготовленных в условиях аптеки ЛС предлагается 5-бальная система оценивания по следующим признакам: способ введения ЛС в организм, сложность технологического процесса, способ доставки ЛС пациенту, фармакологические свойства, количества изготовленных ЛС. Также данной резолюцией предусмотрен отпуск изготовленных ЛС другим субъектам хозяйствования. Данные подходы рекомендуются внедрить в соответствующие законодательные документы Украины и в учебный процесс подготовки провизоров на до- и последипломных этапах обучения.

Ключевые слова: аптечное изготовление, степень риска, надлежащие практики изготовления лекарственных средств.

UDC 615.014(4)

Summary

Hudz N.I., Fetko M.M., Korytნიuk R.S.,

Davtian L.L., Georgievsky G.V.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

Shupyk National Medical Academy of postgraduate education, Ukraine

State Enterprise «Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines»

Requirements for preparation of medicinal products in pharmacies in the countries of the European Union

This article views the main statements of Resolution CM/ResAP (2011)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients, adopted by the Committee of Min-

isters on 19.01.2011. The resolution was considered by us for the purpose of nearing, adoption, and/or implementation of its statements into the domestic legal, regulatory and technical documents on the requirements of the preparation of medicinal products in pharmacies. According to this Resolution, pharmacy preparation is advisable if a suitable pharmaceutical equivalent with a marketing authorization is either not authorized or not available. Before preparation, a risk assessment should always be carried out in order to define the level of the quality assurance system which should be applied to the preparation of the medicinal product. Risk management skills considered in Resolution AP (97)2, which was adopted on 09.30.1997 by Committee of Ministers, as a subject which should be introduced in the initial and further training of pharmacists.

Resolution CM/ResAP (2011)1 provides guidance on the determination of the level of risk of a pharmacy preparation and defines the criteria for the use of the certain type of quality assurance systems: good manufacturing practice or good practices for the preparation of medicinal products in health care establishments. In order to establish the degree of risk for a pharmacy preparation it is offered risk-based decision matrix which takes into consideration 5 such factors: a route of drug administration, the complexity of the technological process, the method of delivery of a pharmacy preparation to the patient, pharmacological properties, and the amount of a pharmacy preparation prepared annually. Also, the resolution provides the statement that pharmacy preparations should always be distributed by a dispensing pharmacy because this pharmacy receives the prescription for the patient.

Some statements of the Resolution are recommended to implement to the relevant legislative documents of Ukraine and in the educational process of training of pharmacists in the pre- and post-graduation stage.

Keywords: pharmacy preparation, the degree of risk, good practices for the preparation of medicinal products in health care establishments.

Коритнюк Раїса Сергіївна. Професор кафедри фармацевтичної технології ліків та біофармації Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (1994). Д.фарм.н. (1992).

Гудзь Наталія Іванівна. Доцент кафедри технології ліків та біофармації Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (2008). К.фарм.н. (2002).

Фетько Микола Миколайович. Завідувач навчально-виробничої аптеки Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.

Давтян Лєна Левонівна. Професор, завідувач кафедри фармацевтичної технології ліків та біофармації Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (1999). Д.фарм.н. (1998).

Георгієвський Геннадій Вікторович. Ст. науковий співробітник відділу Державної Фармакопеї України ДП «Фармакопейний центр». Д.фарм.н. (2013).

Мікробіологічні дослідження

УДК 615.28 : 615.451

Безуглая Е.П., Мельникова Е.Н., Жемерова Е.Г., Ляпунов А.Н., Зинченко И.А.
Государственное научное учреждение «Научно-технологический комплекс “Институт
монокристаллов” НАН Украины», Харьков
ООО «Научный центр разработок и внедрений», Харьков

Эффективность антимикробного консервирующего действия некоторых гидрофильных неводных растворителей в водных растворах и гелях

Изучена эффективность антимикробного консервирующего действия водных растворов таких гидрофильных неводных растворителей, как *N*-метилпирролидон (*N*-МП), пропиленгликоль (ПГ) и этанол, а также водных растворов смешанных растворителей *N*-МП – ПГ и *N*-МП – этанол. Установлено, что эффективность антимикробного консервирующего действия *N*-МП и этанола в концентрации 25 % (м/м) превышает требования критерия А в отношении бактерий и грибов. 25% водный раствор ПГ обладает антимикробным консервирующим действием относительно бактерий *Pseudomonas aeruginosa* (критерий А), *Staphylococcus aureus* (критерий В) и *Escherichia coli* (критерий В), а также дрожжеподобных грибов *Candida albicans* (критерий А) и не оказывает эффективного консервирующего действия на плесневые грибы *Aspergillus niger*. По убыванию эффективности консервирующего действия 25% водных растворов гидрофильные растворители можно расположить в ряду этанол \geq *N*-МП > ПГ. При снижении содержания *N*-МП до 15 % (м/м) эффективность антимикробного консервирующего действия его водного раствора не изменяется в отношении бактерий и уменьшается относительно грибов, в частности до уровня требований критерия В относительно *A. niger*. Комбинация *N*-МП и этанола в концентрациях 15 % (м/м) и 25 % (м/м) соответственно, а также *N*-МП и ПГ в таких же концентрациях обеспечивает эффективность антимикробного консервирующего действия их водных растворов, которая намного превышает требования критерия А в отношении бактерий и грибов. При этом более эффективной является система растворителей *N*-МП – этанол, для которой обнаружен синергизм антимикробного действия. Комбинация *N*-МП и этанола (96 %) в концентрациях 15 % (м/м) и 25 % (м/м) в геле на основе карбомера, а также *N*-МП и ПГ в концентрациях 18 % (м/м) и 32 % (м/м) в крем-геле обеспечила мягким лекарственным средствам эффективное антимикробное консервирующее действие, намного превышающее требования критерия А. Дополнительное введение в гель и крем-гель антимикробного консерванта феноксиэтанола в концентрации 0.5 % практически не оказало влияния на эффективность антимикробного консервирующего действия. Результаты исследований свидетельствуют о том, что гидрофильные неводные растворители, используемые в качестве соразтворителей и усилителей проникновения в мягких лекарственных средствах, могут обеспечивать в определенных концентрациях и комбинациях эффективное антимикробное консервирующее действие, что позволяет не вводить в состав препаратов в форме гелей и крем-гелей антимикробные консерванты.

Ключевые слова: эффективность антимикробного консервирующего действия, бактерии, грибы, гидрофильный неводный растворитель, раствор, гель, крем-гель.

На этапе фармацевтической разработки лекарственного препарата необходимо исследовать и обсудить его микробиологические свойства, в частности следует предоставить информацию о выборе и эффективности консервирующих систем в препаратах, которые содержат антимикробные консерванты, или об эффективности антимикробного консервирующего действия препаратов, которые не содержат антимикробных консервантов, но сами по себе обладают антимикробными свойствами [1, 2]. Наибольший риск микробная контаминация представляет для лекарственных препаратов, содержащих воду, например для жидких лекарственных форм в виде растворов, суспензий и эмульсий или мягких лекарственных средств (МЛС) в форме гелей, крем-гелей, кремов и т.д. [3].

Антимикробные консерванты, как правило, вводят в состав лекарственных препаратов для предотвращения риска микробной пролиферации в процессе их хранения и применения.

Антимикробные консерванты, благодаря наличию в их молекулах определенных химических групп, обеспечивают поражающее воздействие на клетки микроорганизмов, но, следовательно, при их использовании человеком также существует определенный риск неблагоприятных воздействий. Таким образом, включение антимикробных консервантов в лекарственный препарат требует особого обоснования. Всегда, когда возможно, необходимо избегать использования таких веществ, особенно в случае препаратов для применения в педиатрии. Следует использовать наименьшую подходящую концентрацию антимикробного консерванта [4]. Поэтому актуальными являются исследования, позволяющие обосновать существенное уменьшение содержания антимикробных консервантов или их отсутствие в составах лекарственных препаратов.

В связи с этим представляет интерес исследование тех вспомогательных веществ, которые

наряду со своим основным функциональным назначением способны обеспечить препарату эффективность антимикробного консервирующего действия, соответствующую фармакопейным требованиям [5, 6, 7]. К таким вспомогательным веществам можно отнести гидрофильные неводные растворители, используемые в технологии лекарств для растворения действующих и вспомогательных веществ, в качестве усилителей проникновения, компонентов дисперсионной среды или дисперсной фазы и т.д. [8]. В частности, известно об антимикробном действии этанола [8]; ранее была установлена эффективность антимикробного консервирующего действия гексиленгликоля в мягких лекарственных средствах, представляющих собой эмульсии 2-го рода [9].

Цель данной работы — исследование эффективности антимикробного консервирующего действия некоторых гидрофильных неводных растворителей в водных растворах и в МЛС в форме геля и крем-геля.

Объекты и методы исследований

В качестве объектов исследований использовали *N*-метилпирролидон (*N*-МП) (Ashland Speciality Ingredients), этанол (96 %), пропиленгликоль (ПГ) (DOW Chemical Company), воду очищенную [8, 10] и смешанные растворители (% м/м): № 1 — *N*-МП — вода (25:75); № 2 — этанол — вода (25:75); № 3 — ПГ — вода (25:75); № 4 — *N*-МП — вода (15:85); № 5 — *N*-МП — этанол — вода (15:25:60); № 6 — *N*-МП — ПГ — вода (15:25:60). Для приготовления смешанных растворителей в стерильную емкость последовательно переносили навеску каждого из растворителей и перемешивали.

Объектом исследований № 7 служил препарат «Амелотекс®» (мелоксикам), гель для наружного применения 1 % [11], в состав которого входят (на 100 г): мелоксикам — 1.0 г; *N*-метилпирролидон — 15.0 г; этанол (96 %) — 25.0 г; карбомер; нейтрализатор; отдушки; вода очищенная — до 100.0 г. Объектом исследований № 8 служил препарат такого же состава, в который дополнительно ввели 0.5 % антимикробного консерванта феноксиэтанола [8, 10].

Объектом исследований № 9 служила основа для крем-геля, в состав которой входят (на 100 г): *N*-метилпирролидон — 18.0 г; пропиленгликоль — 32.0 г; гелеобразователь; эмульгаторы 1-го и 2-го рода; антиоксиданты; масляная фаза; регулятор pH; вода очищенная — до 100.0 г. Объектом исследований № 10 служила основа для крем-геля такого же состава, в которую дополнительно ввели 0.5 % антимикробного консерванта феноксиэтанола [8, 10].

Исследование эффективности антимикробного консервирующего действия растворов и МЛС проводили биологическим методом, описанным в Европейской Фармакопее (ЕФ) и Государственной Фармакопее Украины (ГФУ) 1-го изд., дополнение 4 (5.1.3), а также в общей статье 34 (ОФС 42-0069-07) «Определение эффективности антимикробных консервантов лекарственных средств» Государственной Фармакопее РФ XII изд. (ГФ РФ) [5, 6, 7]. Методы исследования эффективности антимикробного консервирующего действия, описанные в этих фармакопеях, существенно не отличаются.

В эксперименте использовали следующие питательные среды:

- соево-казеиновый агар для подготовки рабочих культур тест-штаммов бактерий и определения общего числа бактерий;
- Сабуро-декстрозный агар для подготовки рабочих культур тест-штаммов грибов и определения общего числа грибов.

Для проведения исследований использовали следующие тест-штаммы микроорганизмов: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 (далее — *S. aureus*), *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 (далее — *P. aeruginosa*), *Escherichia coli* ATCC 25922 (далее — *E. coli*), *Candida albicans* ATCC 885-653 (далее — *C. albicans*), *Aspergillus niger* ATCC 16404 (далее — *A. niger*).

Подготовку тест-микроорганизмов осуществляли в соответствии с требованиями фармакопее [5, 6, 7]. Каждый тест-микроорганизм выращивали отдельно на соответствующей питательной среде. Тест-штаммы бактерий выращивали на соево-казеиновом агаре при температуре от 30 до 35 °С в течение 18-24 ч, тест-штаммы грибов — на поверхности Сабуро-декстрозного агара при температуре от 20 до 25 °С в течение 48 ч в случае *C. albicans* и 7 суток в случае *A. niger*. Для каждого из тест-микроорганизмов количество пассажей от исходного штамма было менее 5.

Инокулят (суспензию монокультуры) каждого из тест-микроорганизмов готовили в день испытания в соответствии с фармакопейными требованиями [5, 6, 7]. Инокулят содержал 10⁸ КОЕ/мл.

Испытание эффективности антимикробного консервирующего действия проводили методом, описанным ниже. Определенный объем испытуемого смешанного растворителя помещали в стерильный стеклянный флакон, а определенную массу геля или крем-геля — в стерильную алюминиевую трубу. К испытуемому образцу прибавляли инокулят из расчета 0.1 мл инокулята на 10 мл (г) образца. При ино-

куляции образцов инокулят вносили в растворитель через горловину флакона, а в гель или крем-гель — через открытый хвостовой конец тубы. Инокулированные образцы тщательно перемешивали для обеспечения равномерного распределения микроорганизмов, после чего закрывали флакон резиновой пробкой или зафальцовывали хвостовой конец тубы. Для каждого образца использовали по пять флаконов (туб), в каждый (каждую) вносили инокулят одного из пяти тест-микроорганизмов. Микробная нагрузка составляла 10^5 - 10^6 КОЕ в 1 мл (г) образца. Инокулированные образцы хранили в течение 28 суток в защищенном от света месте при температуре от 20 до 25 °С.

Для определения точного числа КОЕ в инокуляте и исходного числа микроорганизмов при проведении испытания готовили серийные десятикратные разведения инокулята в буферном растворе с натрия хлоридом и пептоном рН 7.0 и проводили высевы из каждого приготовленного разведения на две чашки Петри с соответствующей плотной питательной средой. Число КОЕ в 1 мл инокулята и исходное число микроорганизмов определяли исходя из среднего числа КОЕ на двух чашках с соответствующим разведением инокулята.

От инокулированных образцов отбирали пробы непосредственно после инокуляции (исходно), через 2, 7, 14 и 28 суток и делали высевы на плотные питательные среды для определения числа жизнеспособных клеток бактерий и грибов в 1 мл (г) образца.

Для всех испытуемых образцов были разработаны методики определения числа жизнеспособных клеток каждого из тест-микроорганизмов в инокулированных образцах, позволяющие эффективно нейтрализовать антимикробное действие образцов.

Проверку пригодности разработанных методик определения числа жизнеспособных микроорганизмов в инокулированных образцах проводили в соответствии с требованиями ЕФ (2.6.12) [10].

Результаты и их обсуждение

В соответствии с требованиями критерия А ЕФ и ГФУ (5.1.3) в препаратах для кожного применения логарифм снижения числа жизнеспособных клеток бактерий через 2 суток должен составлять не менее 2, через 7 суток — не менее 3, в дальнейшем число жизнеспособных клеток бактерий не должно увеличиваться. Логарифм снижения числа жизнеспособных клеток грибов через 14 суток должен составлять не менее 2, в дальнейшем число жизнеспособных клеток грибов не должно увеличиваться.

Критерий А соответствует рекомендованной эффективности. Если обосновано, что критерий А не может быть достигнут по объективным причинам, то препарат должен соответствовать критерию В. В соответствии с требованиями критерия В в препаратах для кожного применения логарифм снижения числа жизнеспособных клеток бактерий через 14 суток должен составлять не менее 3, в дальнейшем число жизнеспособных клеток бактерий не должно увеличиваться. Логарифм снижения числа жизнеспособных клеток грибов через 14 суток должен составлять не менее 1, в дальнейшем число жизнеспособных клеток грибов не должно увеличиваться.

Требования общей статьи 34 ГФ РФ менее жесткие, чем критерии А и В, поэтому при оценке эффективности антимикробного консервирующего действия образцов руководствовались критериями А и В, установленными в общей статье 5.1.3 ЕФ и ГФУ [5, 6, 7].

Таблица 1

Эффективность антимикробного консервирующего действия смешанных растворителей (образцы №№ 1-6) в отношении *S. aureus*

Экспозиция	Число КОЕ/мл <i>S. aureus</i> (lg снижения) в образце раствора					
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6
Исходная нагрузка	5.60×10^5	3.60×10^5	5.60×10^5	3.60×10^5	3.60×10^5	5.60×10^5
Исходный высев	6.30×10^5 (-0.05)	4.50×10^5 (-0.10)	6.85×10^5 (-0.09)	3.75×10^5 (-0.02)	2.10×10^5 (0.23)	6.85×10^5 (-0.09)
2 суток	НО	НО	7.50×10^3 (1.87)	НО	НО	НО
7 суток	НО	НО	5 (5.04)	НО	НО	НО
14 суток	НО	НО	НО	НО	НО	НО
28 суток	НО	НО	НО	НО	НО	НО

Примечания. НО — не обнаружено.

Образцы №№ 1, 2, 4, 5 и 6 соответствуют критерию А, а образец № 3 — критерию В.

Результаты исследований антимикробного консервирующего действия смешанных растворителей представлены в Табл. 1-5.

Как следует из Табл. 1-5, смешанные растворители, содержащие 25 % *N*-МП (образец № 1) или 25 % этанола (образец № 2), обладают эффективным антимикробным консервирующим действием в отношении бактерий и грибов. В этих смешанных растворителях наблюдается быстрая гибель бактерий *S. aureus*, *P. aeruginosa* и *E. coli*, а также дрожжеподобного гриба *C. albicans*; через 2 суток после инокуляции и при последующих высевах жизнеспособные клетки бактерий и *C. albicans* в образцах этих растворителей не обнаруживаются. При этом следует отметить эффективность антибактериального действия 25 % водного раствора этанола в отношении тест-штамма *P. aeruginosa*, для которого логарифм уменьшения числа жизнеспособных клеток уже в исходном высеве составил 3.13 (Табл. 2). В то же время в исходных высеве других тест-микроорганизмов из 25 % водного раствора этанола, а также в исходных высеве всех тест-микроорганизмов из 25 %

водного раствора *N*-МП число жизнеспособных клеток оставалось на уровне исходной нагрузки, то есть отсутствовала очень быстрая гибель бактерий и грибов, требуемая для антисептиков.

В отношении плесневого гриба *A. niger* двухкомпонентные растворители, содержащие 25 % *N*-МП или 25 % этанола, также обладают эффективным антимикробным консервирующим действием на уровне критерия А, однако жизнеспособные клетки *A. niger* в указанных растворителях не обнаруживаются только на 7-е сутки и при последующих высеве. На 2-е сутки логарифм уменьшения числа жизнеспособных клеток *A. niger* составил 1.36 для 25 % водного раствора *N*-МП и 4.29 для 25 % водного раствора этанола, эффективность которого в отношении *A. niger* оказалась несколько выше, чем у 25 % водного раствора *N*-МП.

Как следует из Табл. 1-5, двухкомпонентный растворитель, содержащий 25 % ПГ (образец № 3), обладает антимикробным консервирующим действием на уровне критерия В в отношении *S. aureus* и *E. coli* и на уровне крите-

Таблица 2

Эффективность антимикробного консервирующего действия смешанных растворителей (образцы №№ 1-6) в отношении *P. aeruginosa*

Экспозиция	Число КОЕ/мл <i>P. aeruginosa</i> (lg снижения) в образце раствора					
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6
Исходная нагрузка	1.18×10^6	5.65×10^5	1.18×10^6	5.65×10^5	5.65×10^5	1.18×10^6
Исходный высев	9.90×10^5 (0.08)	4.15×10^2 (3.13)	9.90×10^5 (0.08)	5.85×10^5 (-0.02)	НО	8.40×10^5 (0.15)
2 суток	НО	НО	НО	НО	НО	НО
7 суток	НО	НО	НО	НО	НО	НО
14 суток	НО	НО	НО	НО	НО	НО
28 суток	НО	НО	НО	НО	НО	НО

Примечания. НО — не обнаружено.

Образцы №№ 1, 2, 3, 4, 5 и 6 соответствуют критерию А.

Таблица 3

Эффективность антимикробного консервирующего действия смешанных растворителей (образцы №№ 1-6) в отношении *E. coli*

Экспозиция	Число КОЕ/мл <i>E. coli</i> (lg снижения) в образце раствора					
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6
Исходная нагрузка	5.55×10^5	7.60×10^5	5.55×10^5	7.60×10^5	7.60×10^5	5.55×10^5
Исходный высев	7.35×10^5 (-0.12)	1.65×10^5 (0.66)	7.95×10^5 (-0.16)	6.20×10^5 (0.09)	1.85×10^2 (3.61)	5.40×10^5 (0.01)
2 суток	НО	НО	3.05×10^4 (1.26)	НО	НО	5 (5.05)
7 суток	НО	НО	НО	НО	НО	НО
14 суток	НО	НО	НО	НО	НО	НО
28 суток	НО	НО	НО	НО	НО	НО

Примечания. НО — не обнаружено.

Образцы №№ 1, 2, 4, 5 и 6 соответствуют критерию А, а образец № 3 — критерию В.

рия А в отношении *P. aeruginosa* и *C. albicans*. В то же время этот смешанный растворитель не оказывает эффективного консервирующего действия (не соответствует критерию В) в отношении плесневого гриба *A. niger*; на 14-е сутки логарифм уменьшения числа жизнеспособных клеток *A. niger* был меньше 1 (критерий В) и составил всего лишь 0.66.

В 25 % водном растворе ПГ (образец № 3) гибель тест-микроорганизмов происходит медленнее, чем в 25 % водных растворах этанола и N-МП. Так, жизнеспособные клетки *E. coli* не обнаруживаются на 7-е сутки, *S. aureus* и *C. albicans* – на 14-е сутки, а жизнеспособные клетки *A. niger* обнаруживаются в большом количестве (1.60×10^4 КОЕ/мл) даже на 28-е сутки эксперимента. Исключением является тест-штамм *P. aeruginosa*, жизнеспособные клетки которого в 25 % водном растворе ПГ не были

обнаружены уже на 2-е сутки (Табл. 2). По эффективности антимикробного консервирующего действия в отношении тест-штамма *P. aeruginosa* 25 % водный раствор ПГ находится на уровне 25 % водного раствора N-МП (Табл. 2).

В целом, по убыванию эффективности антимикробного консервирующего действия 25 % водных растворов гидрофильные растворители можно расположить в ряду этанол \geq N-МП > ПГ.

При снижении содержания N-МП в водном растворе с 25 до 15 % (образец № 4) эффективность его антимикробного консервирующего действия не изменяется в отношении всех взятых в эксперимент тест-штаммов бактерий (Табл. 1, 2 и 3) и немного уменьшается в отношении дрожжеподобного гриба *C. albicans*, жизнеспособные клетки которого в небольшом количестве были обнаружены на 2-е сутки (Табл. 4).

Таблица 4

Эффективность антимикробного консервирующего действия смешанных растворителей (образцы №№ 1-6) в отношении *C. albicans*

Экспозиция	Число КОЕ/мл <i>C. albicans</i> (lg снижения) в образце раствора					
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6
Исходная нагрузка	0.89×10^5	2.00×10^5	0.89×10^5	2.00×10^5	2.00×10^5	0.89×10^5
Исходный высев	8.30×10^4 (0.03)	2.05×10^5 (-0.01)	1.02×10^5 (-0.06)	2.00×10^5 (0)	4.90×10^3 (1.61)	0.85×10^5 (0.02)
2 суток	НО	НО	7.50×10^3 (1.07)	3.00×10^1 (3.82)	НО	НО
7 суток	НО	НО	1.05×10^2 (2.93)	НО	НО	НО
14 суток	НО	НО	НО	НО	НО	НО
28 суток	НО	НО	НО	НО	НО	НО

Примечания. НО – не обнаружено. Образцы №№ 1, 2, 3, 4, 5 и 6 соответствуют критерию А.

Таблица 5

Эффективность антимикробного консервирующего действия смешанных растворителей (образцы №№ 1-6) в отношении *A. niger*

Экспозиция	Число КОЕ/мл <i>A. niger</i> (lg снижения) в образце раствора					
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6
Исходная нагрузка	1.05×10^5	2.90×10^5	1.05×10^5	2.90×10^5	2.90×10^5	1.05×10^5
Исходный высев	8.90×10^4 (0.07)	2.70×10^5 (0.03)	9.00×10^4 (0.07)	3.00×10^5 (-0.02)	6.00×10^4 (0.68)	0.82×10^5 (0.11)
2 суток	4.55×10^3 (1.36)	1.50×10^1 (4.29)	5.85×10^4 (0.25)	5.00×10^3 (1.76)	НО	1.22×10^3 (1.93)
7 суток	НО	НО	3.45×10^4 (0.48)	7.20×10^3 (1.61)	НО	НО
14 суток	НО	НО	2.30×10^4 (0.66)	1.05×10^4 (1.44)	НО	НО
28 суток	НО	НО	1.60×10^4 (0.82)	7.85×10^2 (2.57)	НО	НО

Примечания. НО – не обнаружено. Образцы №№ 1, 2, 5 и 6 соответствуют критерию А, образец № 4 – критерию В, а образец № 3 не соответствует критериям А и В.

В то же время эффективность антимикробного консервирующего действия в отношении плесневого гриба *A. niger* существенно уменьшается до уровня требований критерия В, а жизнеспособные клетки *A. niger* обнаруживаются в достаточно большом количестве (7.85×10^2 КОЕ/мл) даже на 28-е сутки эксперимента. Причем со 2-х по 14-е сутки отмечалось некоторое увеличение числа жизнеспособных клеток *A. niger* в 15 % водном растворе *N*-МП. Таким образом, *N*-МП в концентрациях до 15 % включительно не обладает эффективным антимикробным консервирующим действием на тест-штамм *A. niger* на уровне требований критерия А, что требует либо увеличения концентрации *N*-МП, либо его комбинации с другими гидрофильными неводными растворителями для повышения эффективности антимикробного консервирующего действия.

При комбинации в одном смешанном растворителе *N*-МП в концентрации 15 % и этанола или ПГ в концентрации 25 % эффективность антимикробного консервирующего действия та-

кого трехкомпонентного растворителя намного превышает требования критерия А в отношении всех взятых в эксперимент тест-штаммов бактерий и грибов. При этом в растворителе, содержащем 15 % *N*-МП и 25 % этанола (образец № 5), имеет место синергизм антимикробного действия в отношении тест-штаммов *P. aeruginosa*, *E. coli*, *C. albicans* и *A. niger* (Табл. 2-5). Степень выраженности синергического эффекта для различных микроорганизмов отличается. Так, жизнеспособные клетки *P. aeruginosa* не были обнаружены уже в исходном высеве, а логарифм уменьшения числа жизнеспособных клеток для других тест-микроорганизмов в исходном высеве составил: *E. coli* – 3.61, *C. albicans* – 1.61, *A. niger* – 0.68.

Трехкомпонентный растворитель, состоящий из 15 % *N*-МП, 25 % этанола и 60 % воды (образец № 5), оказался несколько эффективнее по антимикробному консервирующему действию по сравнению со смешанным растворителем, содержащим 15 % *N*-МП, 25 % ПГ и 60 % воды (образец № 6). Так, в исходном высеве из трех-

Таблица 6

Эффективность антимикробного консервирующего действия геля, содержащего 15 % *N*-МП и 25 % этанола (96 %), без антимикробного консерванта (образец № 7) и того же геля с 0.5 % феноксиэтанола (образец № 8)

Экспозиция	Число КОЕ/г микроорганизмов (lg снижения) в гелях № 7 / № 8				
	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>	<i>A. niger</i>
Исходная нагрузка	7.05×10^5	2.01×10^6	1.53×10^6	1.48×10^5	1.70×10^5
Исходный высеv	0.10×10^2 /НО (4.84 / –)	НО / НО	НО / НО	НО / НО	0.85×10^2 / 7.00×10^2 (3.30 / 2.39)
2 суток	НО / НО	НО / НО	НО / НО	НО / НО	НО / НО
7 суток	НО / НО	НО / НО	НО / НО	НО / НО	НО / НО
14 суток	НО / НО	НО / НО	НО / НО	НО / НО	НО / НО
28 суток	НО / НО	НО / НО	НО / НО	НО / НО	НО / НО

Примечания. НО – не обнаружено.

Образцы № 7 и № 8 соответствуют критерию А.

Таблица 7

Эффективность антимикробного консервирующего действия крем-геля, содержащего 18 % *N*-МП и 32 % ПГ, без антимикробного консерванта (образец № 9) и того же крем-геля с 0.5 % феноксиэтанола (образец № 10)

Экспозиция	Число КОЕ/г микроорганизмов (lg снижения) в крем-гелях № 9 / № 10				
	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>	<i>A. niger</i>
Исходная нагрузка	8.40×10^5	5.25×10^5	1.34×10^6	6.45×10^5	1.25×10^5
Исходный высеv	НО / НО	НО / НО	НО / НО	НО / НО	1.61×10^3 / 5.05×10^2 (2.22 / 2.39)
2 суток	НО / НО	НО / НО	НО / НО	НО / НО	НО / НО
7 суток	НО / НО	НО / НО	НО / НО	НО / НО	НО / НО
14 суток	НО / НО	НО / НО	НО / НО	НО / НО	НО / НО
28 суток	НО / НО	НО / НО	НО / НО	НО / НО	НО / НО

Примечания. НО – не обнаружено.

Образцы № 9 и № 10 соответствуют критерию А.

компонентного растворителя, содержащего ПГ, практически не произошло уменьшения числа жизнеспособных клеток *P. aeruginosa*, *E. coli*, *C. albicans* и *A. niger*, а на 2-е сутки в образцах этого растворителя еще обнаруживались единичные жизнеспособные клетки тест-штамма *E. coli* и жизнеспособные клетки *A. niger* в количестве 1.22×10^3 КОЕ/мл (Табл. 2-5). Для повышения эффективности антимикробного консервирующего действия такого трехкомпонентного растворителя, видимо, рационально некоторое повышение концентрации *N*-МП и ПГ.

В Табл. 6 и 7 представлены результаты исследований эффективности антимикробного консервирующего действия МЛС на гидрофильных основах, содержащих смешанные растворители в отсутствии антимикробных консервантов и в присутствии 0.5 % феноксиэтанола.

Как следует из Табл. 6 и 7, гель на основе карбомера, содержащий 15 % *N*-МП и 25 % этанола (96 %) (образец № 7), и крем-гель, содержащий 18 % *N*-МП и 32 % ПГ (образец № 9), проявили высокую эффективность антимикробного консервирующего действия, намного превосходящую требования критерия А. В образцах двух МЛС наблюдается быстрая гибель бактерий и грибов. Уже в исходном высеве из геля на основе карбомера не обнаруживаются жизнеспособные клетки *E. coli*, *P. aeruginosa* и *C. albicans*. Логарифм уменьшения числа жизнеспособных клеток *S. aureus* в исходном высеве составил 4.84, а *A. niger* — 3.30 (Табл. 6). В исходном высеве из крем-геля не обнаруживаются жизнеспособные клетки *S. aureus*, *E. coli* и *P. aeruginosa*, а также *C. albicans*. Логарифм уменьшения числа жизнеспособных клеток *A. niger* составил 2.22 (Табл. 7). Через 2-е суток и при последующих посевах жизнеспособные клетки бактерий и грибов в образцах геля и крем-геля не обнаруживаются (Табл. 6 и 7).

Дополнительное введение в состав геля на основе карбомера и крем-геля антимикробного консерванта феноксиэтанола в концентрации 0.5 % (образцы № 8 и № 10) практически не оказало влияния на эффективность их антимикробного консервирующего действия, что демонстрируют данные Табл. 6 и 7. Результаты исследований свидетельствуют о том, что гидрофильные неводные растворители, используемые в качестве соразтворителей и усилителей проникновения, могут обеспечивать в гелях и крем-гелях эффективное антимикробное консервирующее действие, что позволяет не вводить в состав таких МЛС антимикробные консерванты.

Выводы

1. Установлено, что эффективность антимикробного консервирующего действия 25 % водных растворов *N*-МП и этанола превышает требования критерия А в отношении бактерий и грибов, а 25 % водный раствор ПГ обладает антимикробным консервирующим действием на уровне критерия А только в отношении *P. aeruginosa* и *C. albicans*, на уровне критерия В относительно *S. aureus* и *E. coli* и не оказывает эффективного консервирующего действия на плесневые грибы *A. niger*. По убыванию эффективности консервирующего действия 25 % водных растворов гидрофильные растворители можно расположить в ряду: этанол \geq *N*-МП $>$ ПГ.

2. При уменьшении содержания *N*-МП до 15 % эффективность антимикробного консервирующего действия его водного раствора не изменяется в отношении бактерий и снижается в отношении грибов, в частности, до уровня требований критерия В относительно *A. niger*.

3. Комбинация *N*-МП и этанола в концентрациях 15 % и 25 % соответственно, а также *N*-МП и ПГ в таких же концентрациях обеспечивает эффективность антимикробного консервирующего действия их водных растворов, которая намного превышает требования критерия А в отношении бактерий и грибов. При этом более эффективна система растворителей *N*-МП — этанол, для которой обнаружен синергизм антимикробного действия относительно тест-штаммов *P. aeruginosa*, *E. coli*, *C. albicans* и *A. niger*.

4. Сочетание 15 % *N*-МП и 25 % этанола (96 %) в геле на основе карбомера, а также 18 % *N*-МП и 32 % ПГ в крем-геле обеспечивает мягким лекарственным средствам эффективное антимикробное консервирующее действие, намного превышающее требования критерия А. Дополнительное введение в гель и крем-гель антимикробного консерванта феноксиэтанола в концентрации 0.5 % практически не оказывает влияния на эффективность антимикробного консервирующего действия.

5. Гидрофильные неводные растворители, используемые в качестве соразтворителей и усилителей проникновения в МЛС на гидрофильных основах, могут обеспечивать в определенных концентрациях и комбинациях эффективное антимикробное консервирующее действие, что позволяет не вводить в состав препаратов в форме гелей и крем-гелей антимикробные консерванты.

ЛИТЕРАТУРА

1. EMEA/CHMP/167068/2004 – ICH. – Part I. – ICH Topic Q 8 (R2). – Step 5: Note for Guidance on Pharmaceutical Development, 2009.
2. Фармацевтическая разработка лекарственных препаратов. Глава 9 / Ляпунов Н.А., Безуглая Е.П., Столпер Ю.М. и др. // Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств (в 3 томах) / Под ред. В.П. Георгиевского. – Том 3. Метрологическое и нормативное обеспечение создания, производства и контроля качества лекарственных средств. – Харьков: НТМТ, 2011. – Т. 3. – С. 1419-1512.
3. Настанова 42-3:6:2004. – Настанови з якості. Лікарські засоби. Допоміжні речовини / М. Ляпунов, В. Георгієвський, О. Безугла та ін. – Київ: МОЗ України, 2004. – VI + 12 с.
4. EMEA/CHMP/QWP/396951/2006. – Guideline on Excipients in the Dossier for Application for Marketing Authorisation of a Medicinal Product, 2007.
5. 5.1.3. Efficacy of antimicrobial preservation // European Pharmacopoeia. 8th Edition. – European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). – Council of Europe, 67075 Strasbourg Cedex, France 2013. – P. 557-558.
6. 5.1.3. Ефективність антимікробних консервантів // Державна Фармакопея України. – 1-е вид. – Додовнення 4. – Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2011. – С. 169-171.
7. ОФС 42-0066-07. Определение эффективности антимикробных консервантов лекарственных средств // Государственная фармакопея Российской Федерации. – XII изд. – М.: Изд-во «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2008. – С. 216-219.
8. Pharmaceutical Excipients / Eds. R.C. Rowe, P.J. Sheskey, S.C. Owen. – Pharmaceutical Press, London, 2006 (Electronic version).
9. Влияние вспомогательных веществ на эффективность антимикробного консервирующего действия крема мометазона фуората / Дунай Е.В., Ляпунов Н.А., Жемерова Е.Г., Ляпунова А.Н. // Фармаком. – 2007. – № 3. – С. 62-65.
10. European Pharmacopoeia. 8th Edition. – European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). – Council of Europe, 67075 Strasbourg Cedex, France 2013. – 3655 p.
11. Государственный реестр лекарственных средств России [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/>.

УДК 615.28 : 615.451

Резюме

Безугла О.П., Мельникова О.М., Жемерова К.Г., Ляпунов О.М., Зінченко І.О.

Державна наукова установа «Науково-технологічний комплекс "Інститут монокристалів" НАН України», Харків
ТОВ «Науковий центр розробок і впроваджень», Харків

Ефективність антимікробної консервуючої дії деяких гідрофільних неводних розчинників у водних розчинах і гелях

Досліджено ефективність антимікробної консервуючої дії водних розчинів таких гідрофільних неводних розчинників, як *N*-метилпіролідон (*N*-МП), пропіленгліколь (ПГ) та етанол, а також водних розчинів змішаних розчинників *N*-МП – ПГ і *N*-МП – етанол. Встановлено, що ефективність антимікробної консервуючої дії *N*-МП та етанолу в концентрації 25 % (м/м) перевищує вимоги критерію А стосовно бактерій і грибів. 25 % водний розчин ПГ виявляє антимікробну консервуючу дію відносно бактерій *Pseudomonas aeruginosa* (критерій А), *Staphylococcus aureus* (критерій В) та *Escherichia coli* (критерій В), а також дріжджоподібних грибів *Candida albicans* (критерій А) і не виявляє ефективної консервуючої дії на плісневі гриби

Aspergillus niger. За зменшенням ефективності консервуючої дії 25 % водних розчинів гідрофільні розчинники можна розташувати в ряду етанол \geq *N*-МП > ПГ. При зниженні вмісту *N*-МП до 15 % (м/м) ефективність антимікробної консервуючої дії його водного розчину не змінюється стосовно бактерій і зменшується відносно грибів, зокрема до рівня вимог критерію В щодо *A. niger*. Комбінація *N*-МП та етанолу в концентраціях 15 % (м/м) і 25 % (м/м) відповідно, а також *N*-МП та ПГ в таких самих концентраціях забезпечує ефективність антимікробної консервуючої дії їх водних розчинів, що значно перевищує вимоги критерію А стосовно бактерій та грибів. При цьому більш ефективною є система розчинників *N*-МП – етанол, для якої виявлено синергізм антимікробної дії. Комбінація *N*-МП та етанолу (96 %) в концентраціях 15 % (м/м) і 25 % (м/м) в гелі на основі карбомеру, а також *N*-МП та ПГ в концентраціях 18 % (м/м) і 32 % (м/м) в крем-гелі забезпечила м'яким лікарським засобом ефективну антимікробну консервуючу дію, що значною мірою перевищує вимоги критерію А. Додаткове введення в гель та крем-гель антимікробного консерванта феноксіетанолу в концентрації 0.5 % практично не вплинуло на ефективність антимікробної консервуючої дії. Результати досліджень свідчать, що гідрофільні неводні розчинники, використовувані як співрозчинники та підсилювачі проникнення в м'яких лікарських засобах, можуть забезпечити в певних концентраціях та комбінаціях ефективну антимікробну консервуючу дію, що дозволяє не вводити до складу препаратів у формі гелів і крем-гелів антимікробні консерванти.

Ключові слова: ефективність антимікробної консервуючої дії, бактерії, гриби, гідрофільний неводний розчинник, розчин, гель, крем-гель.

UDC 615.28 : 615.451

Summary

Bezuglaya O.P., Melnikova O.N., Gemerova K.G., Lyapunov O.M., Zinchenko I.O.

State Scientific Institution «Institute for Single Crystals» of National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkov, Ukraine
«Scientific Centre of Developments and Innovations» Ltd., Kharkov, Ukraine

Efficacy of antimicrobial preservation of certain hydrophilic non-aqueous solvents in aqueous solutions and gels

The efficacy of antimicrobial preservation of aqueous solutions of certain hydrophilic non-aqueous solvents such as *N*-methylpyrrolidone (*N*-MP), propylene glycol (PG), ethanol as well as aqueous solutions of mixed solvents *N*-MP – PG and *N*-MP – ethanol was studied. It has been shown that the efficacy of the antimicrobial preservative activity of *N*-MP and ethanol at a concentration of 25 % (w/w) exceeds the criteria A requirements against bacteria and fungi. 25 % propylene glycol solution has antimicrobial preservative effect on bacteria *Pseudomonas aeruginosa* (criteria A), *Staphylococcus aureus* (criteria B) and *Escherichia coli* (criteria B) as well as the yeast fungus *Candida albicans* (criteria A) and does not provide an effective preservative activity against fungus *Aspergillus niger*. 25 % aqueous solutions of hydrophilic solvents in respect to efficacy of antimicrobial activity descending can be positioned in such sequence: ethanol \geq *N*-MP > PG. By reducing the content of *N*-MP to 15 % (w/w) the efficacy of antimicrobial preservative activity of its aqueous solution is not changed against bacteria and is reduced against fungi, in particular, to criteria B requirements in relation to *A. niger*. Combination *N*-MP and ethanol at concentrations of 15 % (w/w) and 25 % (w/w), respectively, as well as the combination *N*-MP and PG at the same concentrations ensures effective antimicrobial preservative activity of aqueous solutions, which exceeds greatly the criteria A requirements against bacteria and fungi. The solvent system *N*-MP – ethanol is more efficient; synergism of the antimicrobial activity was observed for this system. The combination of

N-MP and ethanol (96 %) at concentrations of 15 % (w/w) and 25 % (w/w) in gel based on carbomer as well as the combination of *N*-MP and PG at concentrations of 18 % (w/w) and 32 % (w/w) in cream-gel provided semi-solid preparations with an effective antimicrobial preservative activity, greatly exceeding the criteria A requirements. The further addition in the gel and the cream-gel of antimicrobial preservative phenoxyethanol at a concentration of 0.5 % had almost no impact on the efficacy of antimicrobial preservation. The research results indicate that the hydrophilic non-aqueous solvents used as co-solvents and permeation enhancers in semi-solid preparations with hydrophilic bases provide in certain concentrations and combinations effective antimicrobial preservation that allows to not add antimicrobial preservatives in such preparations as gels and cream-gels.

Keywords: efficacy of antimicrobial preservation, bacteria, fungi, hydrophilic non-aqueous solvent, a solution, a gel, a cream-gel.

Безуглая Елена Петровна. Ст. науч. сотр. отдела оптически активных органических соединений ГНУ «НТК "Институт монокристаллов" НАН Украины» (2013). К.фарм.н. (1996). Ст. науч. сотр. (2000).

Мельникова Елена Николаевна. Окончила Харьковский государственный университет (1996). Научный сотрудник ООО «Научный центр разработок и внедрений» (2013).

Жемерова Екатерина Георгиевна. Окончила Харьковский государственный университет (1985). Директор ООО «Научный центр разработок и внедрений» (2015). К.фарм.н. (2006).

Ляпунов Алексей Николаевич (р. 1988). Окончил Национальный фармацевтический университет, факультет «Промышленная фармация» (2013). Инженер отдела оптически активных органических соединений ГНУ «НТК "Институт монокристаллов" НАН Украины» (2013).

Зинченко Игорь Александрович (р. 1990). Окончил Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина, химический факультет (2013). Инженер отдела оптически активных органических соединений ГНУ «НТК "Институт монокристаллов" НАН Украины» (2013).

Технологія лікарських засобів

УДК 615.453.62:615.281.9+57.021

Качапут О.І.

Центральна лабораторія фармацевтичної розробки ПАТ «Фармак», м. Київ

Вибір якісного складу лікарського препарату у формі суспензії для ін'єкцій на основі субстанцій бетаметазону дипропіонат та бетаметазону натрію фосфат

Використовуючи математичне планування експерименту та багатofакторний дисперсійний аналіз, проведено вибір якісного складу лікарського препарату у формі суспензії для ін'єкцій на основі субстанцій бетаметазону дипропіонат та бетаметазону натрію фосфат. При проведенні досліджень було використано математичне планування експерименту за схемою 4×4 греко-латинського квадрата третього порядку та вивчено вплив 19 допоміжних речовин, які використовуються вітчизняними та закордонними фармацевтичними виробниками при створенні ін'єкційних суспензійних препаратів. За результатами виконаних досліджень було обрано найбільш оптимальні допоміжні речовини для розробки складу лікарського препарату у формі суспензії для ін'єкцій на основі двох ефірів субстанції бетаметазон.

Ключові слова: суспензія для ін'єкцій, допоміжні речовини, бетаметазону дипропіонат, бетаметазону натрію фосфат, якісний склад, математичне планування, фармацевтичні фактори, дисперсійний аналіз.

Вступ

Ревматичні хвороби розглядаються у всьому світі як одна з найбільш поширених патологій та як одна з найбільш значимих медичних та соціально-економічних проблем сучасного суспільства [1]. Сьогодні ревматична патологія посідає третє місце після захворювань органів кровообігу та травлення. Найбільшу частку серед ревматологічних недугів становить ревматоїдний артрит — одне з найбільш інвалідизуючих та поширених захворювань сполучної тканини [2]. При суглобовій формі ревматоїдного артриту з переважним ураженням вели-

ких суглобів доцільним є внутрішньосуглобове введення глюкокортикостероїдів. Відповідно до прийнятої на даний час стратегії лікування ревматоїдного артриту, глюкокортикостероїди використовують головним чином як «міст-терапію», призначаючи їх при високій активності захворювання на кілька місяців до настання ефекту з подальшим поступовим зниженням дози аж до її відміни [3].

Поширеними є «депо-форми» глюкокортикостероїдів, які забезпечують тривалу терапевтичну дію після введення парентеральним шляхом. Одним із напрямків пролонгації терапевтичної дії препаратів є використання сус-

пензійних ін'єкційних форм для застосування в ревматології [8].

Спектр комбінованих препаратів вітчизняного виробництва специфічного призначення для місцевого лікування ревматоїдного артрити, остеоартрити та різноманітних моноартрозів обмежений, а наявні препарати представлені, в основному, лікарськими засобами закордонних виробників, і їх кількість не вирішує проблеми медикаментозного забезпечення хворих якісними та доступними ліками.

Мета дослідження

Вибір допоміжних речовин для розробки складу лікарського препарату у формі суспензії для ін'єкцій на основі субстанції бетаметазону дипропіонат та бетаметазону натрію фосфат.

Методи дослідження

Для реалізації мети досліджень було використано математичне планування експерименту за схемою 4×4 греко-латинського квадрата третього порядку [4]. Було реалізовано 16 дослідів у двох повторностях і вивчено вплив 19 допоміжних речовин, які використовуються вітчизняними та закордонними фармацевтичними виробниками при створенні ін'єкційних суспензійних препаратів [5]. Результати досліджень було оброблено за допомогою дисперсійного аналізу та ілюстровано діаграмами [4]. Модельні розчини досліджували за основними фармако-технологічними показниками відповідно до методик ДФУ [6, 7].

Для досліджень було взято субстанції активних речовин бетаметазону дипропіонат та бетаметазону натрію фосфат фірми Crystal Pharma S.A.U., Іспанія. Всі допоміжні речовини, що досліджувалися, відповідали вимогам Європейської Фармакопеї чинного видання.

Результати досліджень та їх обговорення

Перед початком досліджень щодо вибору якісного складу допоміжних речовин попередньо було оцінено хімічну сумісність активних речовин бетаметазону дипропіонат та бетаметазону натрію фосфат.

Бетаметазону дипропіонат являє собою білий або майже білий кристалічний порошок. Практично нерозчинний у воді, легко розчинний у ацетоні та метиленхлориді, помірно розчинний у етанолі 96 %.

Бетаметазону натрію фосфат являє собою білий або майже білий порошок. Дуже гігроскопічний, легко розчинний у воді, мало розчинний у етанолі 96 % та практично нерозчинний у метиленхлориді.

Враховуючи хімічну природу та основні фізико-хімічні властивості субстанцій бетаметазону дипропіонат та бетаметазону натрію фосфат, а також той факт, що одна із даних активних речовин (бетаметазону дипропіонат) буде знаходитися у готовій лікарській формі у нерозчиненому вигляді, а інша (бетаметазону натрію фосфат) — у розчиненому, ризик хімічної взаємодії даних речовин був оцінений як мінімальний та був підтверджений шляхом вивчення стабільності модельних розчинів за прискорених температурних умов зберігання.

Вибрані для досліджень допоміжні речовини були умовно розподілені на 4 групи (фактори) по 4 речовини (рівні факторів) в кожній. Першу групу (фактор А) було умовно названо «сурфактанти» — речовини, які під час приготування суспензії сприяють змочуванню твердих частинок активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) як дисперсної фази (у даному випадку бетаметазону дипропіонату), а в процесі зберігання готового препарату забезпечують агрегативну стійкість суспензії. Другу групу (фактор В) умовно назвали «осмотичні агенти» — компоненти, що сприяють отриманню оптимальної осмоляльності надосадової частини препарату (дисперсного середовища). Третя група (фактор С) була умовно названа «буферні агенти» — компоненти буферної системи, що забезпечують необхідний рівень рН препарату. До четвертої групи (фактор D) були віднесені «суспендуючі агенти» — компоненти в'язкості, що забезпечують стійкість до осідання частинок (седиментаційна стійкість) суспензії.

Перелік якісних факторів та їх рівнів наведено в Табл. 1.

При вивченні чотирьох факторів, кожний з яких взятий на чотирьох рівнях, необхідно було реалізувати $4^4 = 256$ дослідів. З метою зменшення кількості дослідів було використано один із планів дисперсійного аналізу — дробовий план $1/4^4$, що забезпечило можливість скоротити число дослідів в 16 разів. Таким чином, як план експерименту було використано 4×4 греко-латинський квадрат третього порядку.

Кожна із 16 серій була реалізована та досліджена двічі. План експерименту та результати досліджень ін'єкційної суспензії на основі бетаметазону дипропіонату та бетаметазону натрію фосфату наведено в Табл. 2.

Модельні розчини було вивчено за основними фармако-технологічними показниками якості: час змочування субстанції бетаметазону дипропіонату, ресуспендованість суспензії, час стійкості суспензії, в'язкість, осмоляльність та стабільність показника рН при зберіганні.

Результати досліджень за кожним показником якості (відгуком) були оброблені методом дисперсійного аналізу. За отриманими даними для значущих факторів здійснювали оцінку впливу їх рівнів за допомогою критерію Дункана і для наочності такого порівняння будували стовпчикові діаграми [4].

Результати дисперсійного аналізу показали, що всі чотири фактори виявились статистично значущими і суттєво впливають на вивчені показники якості.

Результати статистичної обробки отриманих результатів дослідження часу змочування субстанції бетаметазону дипропіонат (y_1) показали статистичну значущість факторів А і D ($A > D$). При цьому, чим менший час змочування субстанції бетаметазону дипропіонат, тим кращі технологічні параметри приготування суспензії. Незначущість факторів В та С показує, що при використанні будь-якого з осмотичних агентів та компонентів буферної системи було отримано близькі результати.

На Рис. 1 показано вплив «сурфактантів» (допоміжних речовин для змочування твердих частинок активної речовини) на час змочування субстанції бетаметазону дипропіонат.

Найменший час змочування бетаметазону дипропіонату спостерігається при використанні полісорбату 80, який має перевагу над полісорбатом 20, поллоксамером 188 та поллоксамером 407.

Ранжований ряд переваг для фактора D має такий вигляд: $d_3 > d_1 > d_4 > d_2$. Лідером в даній групі сполук є комбінація кармелози натрію та поліетиленгліколю 4000 (d_3), якій поступаються кармело́за натрію (d_1), повідон (d_4) та поліетиленгліколь 4000 (d_2).

Результати дисперсійного аналізу з визначення ресуспендованості (y_2) показали статистичну значущість факторів А і D ($A > D$). При цьому, чим менший час ресуспендування, тим кращим вважається препарат для використання його пацієнтом.

Вплив сурфактантів на ресуспендування, можна представити таким ранжованим рядом: $a_1 > a_2 > a_3 > a_4$. Найкращий результат спостерігається при застосуванні як сурфактанта полісорбату 80. Значення часу ресуспендування в цьому випадку становить 9.5 с, що повністю відповідає діючим регуляторним вимогам.

На Рис. 2 представлено вплив компонентів в'язкості (суспендуючих агентів) на ресуспендованість препарату. Найменший час ресуспендування препарату спостерігається при використанні комбінації кармелози натрію та поліетиленгліколю 4000 як суспендуючих агентів. Дана комбінація (d_3) має перевагу перед кармело́зою натрію (d_1), поліетиленгліколем 4000 (d_2) та повідоном (d_4).

Результати дисперсійного аналізу експериментальних даних часу стійкості суспензії (y_3) показали, що на цей показник значною мірою статистично впливають фактори А, В та D ($A > D > B$). При цьому враховували, що час стійкості суспензійного препарату згідно з ДФУ [7] має становити не менше 5 хв (300 с).

Ранжований ряд для сурфактантів (фактор А) має такий вигляд: $a_1 > a_2 > a_3 > a_4$. Найкращий результат отримують при використанні полісорбату 80, якому значно поступаються полісорбат 20, поллоксамер 188 та поллоксамер 407.

Ряд переваг для фактора В є таким: $b_2 > b_1 > b_4 > b_3$. Дані результати вказують, що найбільш бажаним є застосування натрію хло-

Таблиця 1

Фармацевтичні фактори та їх рівні

Фактори	Рівні факторів
А – сурфактанти	a_1 – полісорбат 80. a_2 – полісорбат 20. a_3 – поллоксамер 188. a_4 – поллоксамер 407.
В – осмотичні агенти	v_1 – калію хлорид. v_2 – натрію хлорид. v_3 – сорбіт. v_4 – маніт.
С – буферні агенти	c_1 – динатрію гідрофосфат додекагідрат / натрію дигідрофосфат дигідрат. c_2 – динатрію гідрофосфат дигідрат / 0.1 М кислота хлористоводнева. c_3 – динатрію гідрофосфат безводний. c_4 – кислоти лимонної моногідрат / динатрію гідрофосфат дигідрат.
Д – суспендуючі агенти	d_1 – кармело́за натрію (Walocel® CRT 30 PA). d_2 – поліетиленгліколь 4000. d_3 – кармело́за натрію (Walocel® CRT 30 PA) / поліетиленгліколь 4000. d_4 – повідон (Plasdone® C15).

риду. Даний компонент, окрім функцій осморегулятора, також виконує функцію стабілізатора, створюючи на частинках дисперсної фази дзета-потенціал певного заряду та величини для забезпечення агрегативної стабільності (дана стабільність характеризується швидкістю осідання та стійкістю до злипання нерозчинених частинок дисперсної фази).

На Рис. 3 представлено вплив компонентів в'язкості (суспендуєючих агентів) на час стійкості суспензії. Відповідно до отриманих результатів комбінація кармелози натрію та поліетиленгліколю 4000 як суспендуєючих агентів забезпечує найбільший час стійкості суспензійного препарату. Дана комбінація (d_3) має перевагу перед кармелозою натрію (d_1), повідоном (d_4) та поліетиленгліколем 4000 (d_2).

Результати дисперсійного аналізу даних з в'язкості (y_4) суспензії показали, що тільки фактор D (суспендуєючі агенти) є значущим. Ранжований ряд переваг для фактора D має такий вигляд: $d_3 > d_1 > d_2 > d_4$. Лідером в даній групі сполук є комбінація кармелози натрію та поліетиленгліколю 4000 (d_3), якій поступаються кармелоза натрію (d_1), поліетиленгліколь 4000 (d_2) та повідон (d_4).

Дисперсійний аналіз експериментальних даних показав, що на осмоляльність (y_5) суспензії на основі субстанції бетаметазону дипропіонат та бетаметазону натрію фосфат впливають фактори B та C ($B > C$). Відповідно до діючих регуляторних вимог до ін'єкційних препаратів, бажано, щоб значення осмоляльності розчину було в межах 214.20 – 655.24 мосмоль/кг [6, 7].

На Рис. 4 представлено вплив осмотичних агентів на осмоляльність суспензії. Найкращий результат осмоляльності отримують при використанні натрію хлориду як осмотичного агента.

Ряд переваг для фактора C є таким: $c_3 > c_1 > c_4 > c_2$. Динатрію гідрофосфат безводний має перевагу перед іншими буферними агентами.

Дисперсійний аналіз експериментальних даних показав, що на стабільність показника рН (y_6) впливає лише фактор C (буферні агенти). Незначущість факторів A, B та D показує, що при використанні будь-якого зі змочувальних речовин, осмотичних та суспендуєючих агентів отримують близькі результати. При цьому оцінку динаміки показника рН проведено протягом 1 місяця за стресових температурних умов збе-

Таблиця 2

Чотирьохфакторний експеримент на основі греко-латинського квадрата третього порядку та результати досліджень суспензії на основі бетаметазону дипропіонату та бетаметазону натрію фосфату

№ серії	A	B	C	D	y_1	y_1'	y_2	y_2'	y_3	y_3'	y_4	y_4'	y_5	y_5'	y_6	y_6'	D	D'
1	a ₁	b ₁	c ₁	d ₁	81	86	7	7	400	433	2.278	1.923	129	138	4	2	0	0.23
2	a ₁	b ₂	c ₂	d ₄	94	89	10	11	363	370	1.694	1.421	260	252	2	4	0.37	0
3	a ₁	b ₃	c ₃	d ₂	89	91	15	13	305	291	2.289	1.945	133	140	5	3	0.33	0.27
4	a ₁	b ₄	c ₄	d ₃	78	70	7	6	461	424	3.763	3.458	137	145	2	4	0.38	0.54
5	a ₂	b ₁	c ₂	d ₃	110	103	16	18	401	361	3.579	3.837	129	122	4	2	0	0
6	a ₂	b ₂	c ₁	d ₂	125	116	21	19	257	290	1.673	1.872	270	262	5	4	0.3	0.44
7	a ₂	b ₃	c ₄	d ₄	120	129	22	21	187	215	1.814	2.198	107	112	2	3	0	0
8	a ₂	b ₄	c ₃	d ₁	120	110	17	18	351	319	2.173	2.499	142	150	5	5	0.31	0.28
9	a ₃	b ₁	c ₃	d ₄	185	192	24	27	210	259	1.683	1.429	150	159	5	5	0.08	0
10	a ₃	b ₂	c ₄	d ₁	190	182	21	20	312	264	2.572	2.753	260	253	4	2	0.36	0.3
11	a ₃	b ₃	c ₁	d ₃	180	170	18	17	277	240	3.681	3.973	117	125	2	4	0	0
12	a ₃	b ₄	c ₂	d ₂	190	199	27	25	178	139	2.194	1.914	122	128	4	2	0	0
13	a ₄	b ₁	c ₄	d ₂	217	208	25	28	124	147	1.894	1.618	138	143	4	2	0	0
14	a ₄	b ₂	c ₃	d ₃	197	203	21	20	290	264	3.982	3.712	274	289	5	5	0.34	0.31
15	a ₄	b ₃	c ₂	d ₁	203	195	24	22	232	195	1.935	2.387	105	112	4	2	0	0
16	a ₄	b ₄	c ₁	d ₄	208	198	29	26	172	134	1.319	1.589	130	137	2	4	0	0

Примітки:

y_1, y_1' — час змочування бетаметазону дипропіонату першої та другої серії відповідно, с;

y_2, y_2' — час ресуспендування першої та другої серії відповідно, с;

y_3, y_3' — час стійкості суспензії першої і другої серії відповідно, с;

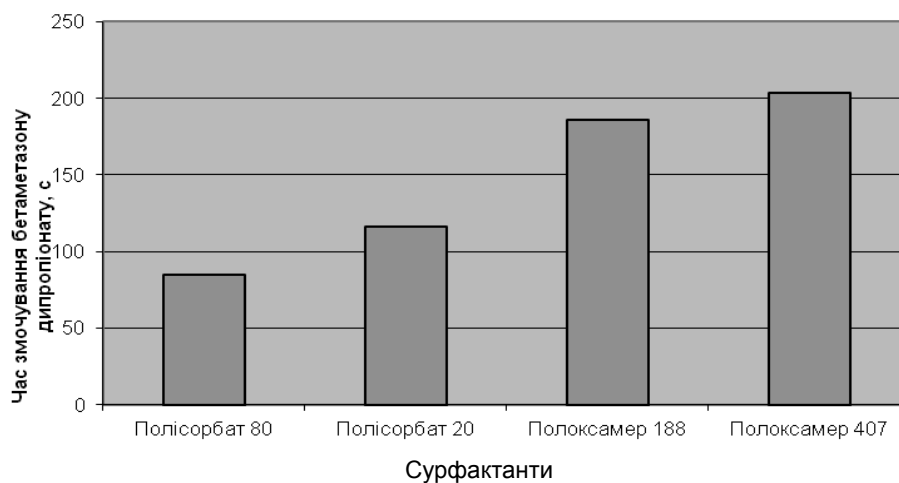
y_4, y_4' — в'язкість першої та другої серії відповідно, мПа·с;

y_5, y_5' — осмоляльність першої та другої серії відповідно, мосмоль/кг;

y_6, y_6' — стабільність показника рН при зберіганні першої та другої серії відповідно, бали;

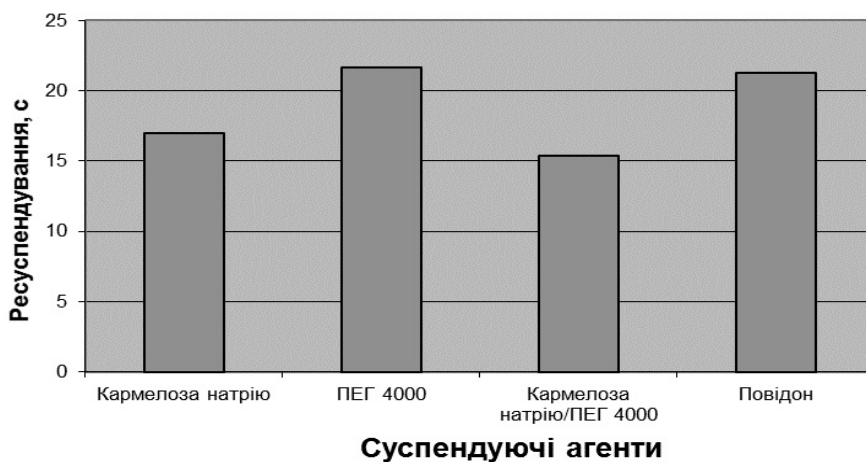
D, D' — функція бажаності першої та другої серії відповідно.

Рисунок 1



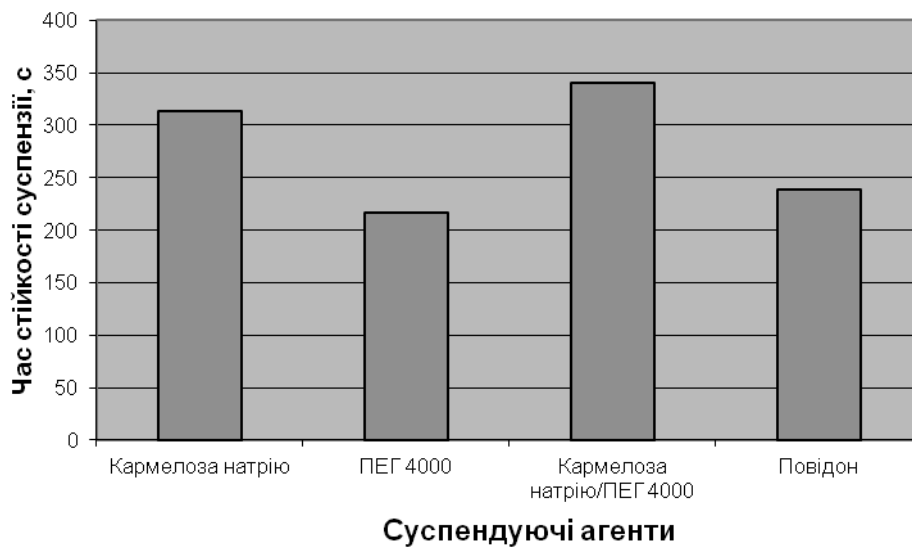
Вплив сурфактантів на час змочування бетаметазону дипропіонату

Рисунок 2



Вплив компонентів в'язкості на ресуспендованість препарату

Рисунок 3



Вплив компонентів в'язкості на час стійкості суспензії

рігання, що становлять 60 °С. Оцінка показника рН представлена в Табл. 3.

Таблиця 3

Оцінка динаміки показника рН при зберіганні

№ з/п	Зміна показника рН у часі	Бали
1	$\Delta \leq 0.1$	5
2	0.1 – 0.2	4
3	0.2 – 0.3	3
4	0.3 – 0.4	2

На Рис. 5 представлено вплив буферних компонентів на стабільність показника рН.

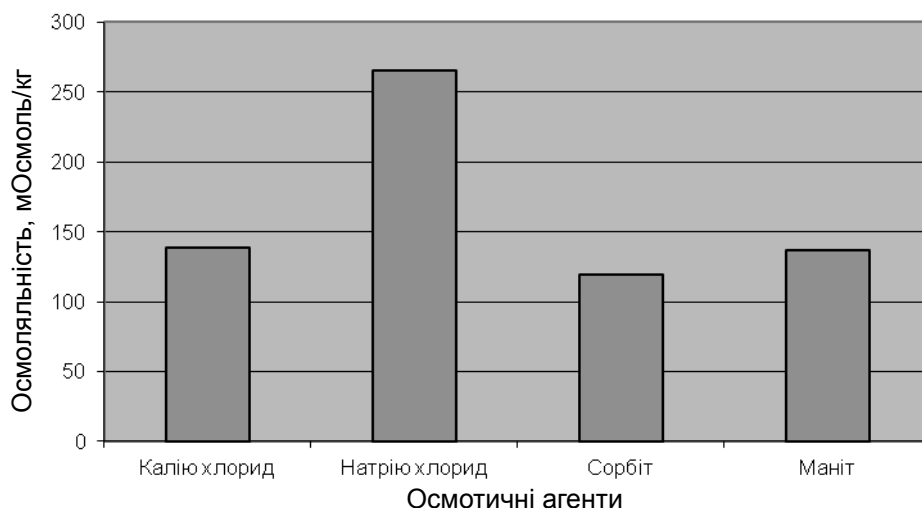
Як видно з даного рисунку, найкращі результати стабільності показника рН спостерігають-

ся при використанні динатрію гідрофосфату безводного, який має перевагу перед іншими буферними агентами.

Проведені дослідження дозволили встановити, як впливає природа змочувальних речовин, осмотичних агентів, компонентів буферної системи та суспензуючих агентів на 6 показників якості ін'єкційної суспензії на основі комбінації субстанцій бетаметазону дипропіонат та бетаметазону натрію фосфат.

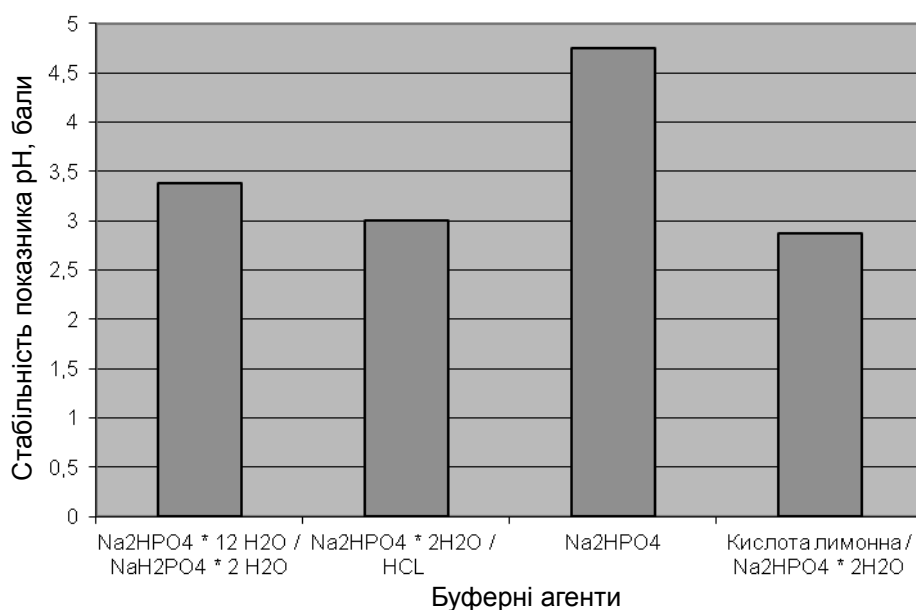
З метою підтвердження отриманих результатів використовували узагальнений показник якості — функцію бажаності [4]. Для цього первинні результати за всіма вивченими відгука-

Рисунок 4



Вплив осмотичних агентів на осмоляльність суспензії

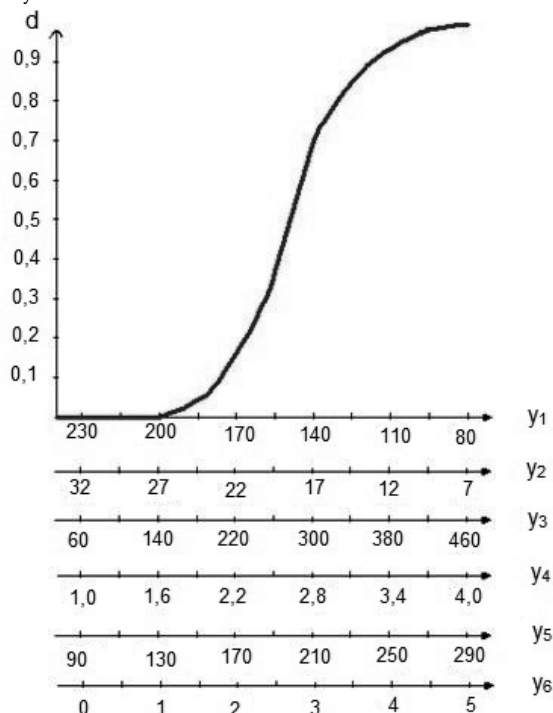
Рисунок 5



Вплив компонентів буферної системи на стабільність показника рН

ми ($y_1 - y_6$) переводили в безрозмірні значення (d) (Рис. 6).

Рисунок 6



Функція бажаності

Примітки:

- y_1 — час змочування бетаметазону дипропіонату, с;
- y_2 — час ресуспендування, с;
- y_3 — час стійкості суспензії, с;
- y_4 — в'язкість, мПа·с;
- y_5 — осмоляльність, мосмоль/кг;
- y_6 — стабільність показника рН при зберіганні, бали.

Дисперсійний аналіз результатів, отриманих за допомогою функції бажаності, дозволив підтвердити вибір кращих допоміжних речовин. Найкращі показники якості ін'єкційної суспензії на основі комбінації субстанцій бетаметазону дипропіонат та бетаметазону натрію фосфат отримують при використанні як допоміжних речовин полісорбату 80, натрію хлориду, динатрію гідрофосфату безводного, кармелози натрію та поліетиленгліколю 4000.

Висновки

Відповідно до дизайну досліджень було реалізовано 16 дослідів у двох повторностях та вивчено вплив 19 допоміжних речовин на 6 основних показників якості ін'єкційної суспензійної фармацевтичної композиції на основі субстанцій бетаметазону дипропіонат та бетаметазону натрію фосфат. Для досліджень було використано математичне планування експерименту за схемою 4×4 греко-латинського квадрата третього порядку.

Отримані результати, що були оброблені за допомогою методів дисперсійного аналізу, до-

зволили встановити, як впливає природа змочувальних речовин, осмотичних агентів, компонентів буферної системи та суспендуючих агентів на основні показники якості ін'єкційної суспензії на основі комбінації субстанцій бетаметазону дипропіонат та бетаметазону натрію фосфат.

Якісний вибір кращих допоміжних речовин було підтверджено за допомогою узагальненого показника якості — функції бажаності.

За результатами проведених досліджень для подальшого вивчення кількісних факторів було обрано найбільш оптимальні допоміжні речовини для розробки складу лікарського препарату у формі суспензії для ін'єкцій на основі субстанцій бетаметазону дипропіонат та бетаметазону натрію фосфат: із групи сурфактантів — полісорбат 80 (a_1), із групи осмотичних агентів — натрію хлорид (b_2), із групи буферних агентів — динатрію гідрофосфат безводний (c_3), із групи суспендуючих агентів — комбінація кармелози натрію та поліетиленгліколю 4000 (d_3).

ЛІТЕРАТУРА

1. Ревматоїдний артрит. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. — Реком. наказом МОЗУ від 11.04.2014 р. № 263 / [під ред. Яременко О.Б. та ін.]. — 2014. — 252 с.
2. Нейко Є.М. Ревматоїдний артрит: сучасний погляд на проблему / Є.М. Нейко, Р.І. Яцишин, О.В. Фтефюк // Український ревматологічний журнал. — 2009. — № 2. — С. 35-39.
3. Малей М. Сучасні підходи до лікування ревматоїдного артрити / М. Малей // Медичні аспекти здоров'я жінки. — 2010. — № 8. — С. 57-66.
4. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / [за заг. ред. Т.А. Грошового]. — Тернопіль: ТДМУ, 2008. — 368 с.
5. Качапут О.І. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовують у лікарських препаратах у формі суспензій для ін'єкцій, зареєстрованих на ринку України / О.І. Качапут, С.М. Гуресва // Фармацевтичний часопис. — 2015. — № 2 (34). — С. 36-39.
6. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
7. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Доповнення 2. — Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. — 620 с.
8. Kulshreshtha Alok K. Pharmaceutical suspensions From Formulation Development to Manufacturing / K. Kulshreshtha Alok, N. Onkar Singh, G. Wall. — London: Michael Springer New York Dordrecht Heidelberg, 2010. — 327 p.

УДК 615.453.62:615.281.9+57.021

Резюме

Качапут А.И.

Центральная лаборатория фармацевтической разработки ПАО «Фармак», г. Киев

Выбор качественного состава лекарственного препарата в форме суспензии для инъекций на основе субстанций бетаметазона дипропионат и бетаметазона натрия фосфат

Используя математическое планирование эксперимента и многофакторный дисперсионный анализ, проведен

выбор качественного состава лекарственного препарата в форме суспензии для инъекций на основе субстанций бетаметазона дипропионат и бетаметазона натрия фосфат. При проведении исследований было использовано математическое планирование эксперимента по схеме 4×4 греко-латинского квадрата третьего порядка и изучено влияние 19 вспомогательных веществ, которые используются отечественными и зарубежными фармацевтическими производителями при создании инъекционных суспензионных препаратов. По результатам проведенных исследований были выбраны наиболее оптимальные вспомогательные вещества для разработки состава лекарственного препарата в форме суспензии для инъекций на основе двух эфиров субстанции бетаметазон.

Ключевые слова: суспензия для инъекций, вспомогательные вещества, бетаметазона дипропионат, бетаметазона натрия фосфат, качественный состав, математическое планирование, фармацевтические факторы, дисперсионный анализ.

UDC 615.453.62:615.281.9 + 57.021

Summary

Качапут О.І.

Central laboratory of pharmaceutical development Farmak JSC, Kyiv

Qualitative composition selection of drug product in suspension for injection form based on betamethasone dipropionate and betamethasone sodium phosphate as drug substance

Using mathematical planning of experiment and multi-variable dispersive analysis, qualitative composition selection of drug product in suspension for injection form based on betamethasone dipropionate and betamethasone sodium phosphate was done.

During researching the mathematical planning of experiment using 4×4 scheme of Graeco-Latin square of order 3 was

done and studied the effect of 19 excipients that used the domestic and foreign pharmaceutical manufacturers within the development of finished drug products in the injection suspension forms.

Model solutions were studied regarding the main pharmaceutical technological quality properties: time for wetting of betamethasone dipropionate, suspension resuspendability, suspension stability time, viscosity, osmolality, the pH stability during storage. The research results of each quality parameters (response) were processed by analysis of variance. Using obtained results for the important factors did the assessment of exposure levels by Duncan test and built the comparison column charts for information.

The generalized indicator of quality — the desirability function was used for the confirmation of obtained results. Analysis of variance results that was obtained using the desirability function confirmed the choice of the best excipients.

Experiments have established as the nature of the wetting agents, osmotic agents, buffer system components and suspending agents influence on the six quality parameters for the injectable suspension based on the combination of betamethasone dipropionate and betamethasone sodium phosphate.

Taking into account the executed research results, the most appropriate excipients for the composition development of drug product in suspension for injection form based on the two esters of betamethasone were selected.

Keywords: suspension for injection, excipients, betamethasone dipropionate, betamethasone sodium phosphate, qualitative composition, mathematical planning, pharmaceutical factors, dispersive analysis.

Качапут Олександр Іванович. Начальник лабораторії спеціальних проектів з фармацевтичної розробки, центральна лабораторія фармацевтичної розробки ПАТ «Фармак».

Фітохімічні дослідження

УДК 615.322:615.451.16:582.688.3

Количев І.О., Кошовий О.М., Загайко А.Л., Краснікова Т.О., Ковальова А.М.
Національний фармацевтичний університет**Перспективи створення нового гіпоглікемічного лікарського засобу на основі біологічно активних речовин листя чорниці звичайної**

У сухому екстракті з листя чорниці звичайної було виявлено 15 речовин фенольної природи, з них 8 гідроксикоричних кислот, 5 флавоноїдів, арбутин, і одну речовину ідентифікувати не вдалося. Домінуючими речовинами є хлорогенова кислота і рутин. У сухому екстракті було виявлено 5 моноцукрів. Хромато-мас-спектрометричним методом було ідентифіковано 31 органічну кислоту та встановлено їх кількісний вміст. Дослідження амінокислотного складу екстракту виявило 19 амінокислот, 5 з яких є незамінними — треонін, метіонін, ізолейцин, лейцин, аргінін. Домінуючими сполуками є глютамінова кислота, аспарагін, серін, гама-аміномасляна кислота та лейцин. Встановлені гіпоглікемічний, гіполіпідемічний і антиоксидантний ефекти сухого екстракту з листя ч. звичайної. У результаті вивчення хімічного складу і фармакологічної активності екстракту з листя ч. звичайної показана перспективність створення нового лікарського засобу з гіпоглікемічною активністю.

Ключові слова: чорниця звичайна, листя, сухий екстракт, гіпоглікемічна активність.

Цукровий діабет — глобальна медико-соціальна проблема. У розвинутих країнах світу цукровим діабетом хворіє від 5 до 12 % населення, та за прогнозами рівень цього захворювання може збільшитися до 30-35 %. Діабет II типу — захворювання, яке з часом прогресує, але раціональне та систематичне застосування цукрознижуючих синтетичних та фітопрепаратів дозволяє суттєво відстрочити початок використання інсуліну. Відомо, що при захворюванні цукровим діабетом значну роль відіграє дієтотерапія, а лікарські рослини займають проміжну позицію між призначеннями дієтичної терапії та лікарськими засобами [1, 2].

У народній та науковій медицині пагони та листя чорниці застосовуються як цукрознижуючий засіб у вигляді відварів і входять до складу цукрознижуючих зборів «Арфазетин» та «Мірфазин» [3], але на ринку України не має жодного стандартизованого лікарського засобу на основі екстрактів з цієї сировини. Враховуючи широке розповсюдження цукрового діабету в Україні та світі, доцільно створити новий лікарський засіб з гіпоглікемічною активністю на основі біологічно активних речовин (БАР) листя ч. звичайної.

Метою наших досліджень було вивчення можливості створення нового гіпоглікемічного лікарського засобу на основі біологічно активних речовин листя ч. звичайної.

Вивчення якісного складу та кількісного вмісту БАР у екстракті

Об'єктом дослідження був сухий екстракт з листя ч. звичайної, одержаний з використанням 50 % етанолу.

Для цього 0.5 кг листя ч. звичайної, подрібненого до розміру частинок 1–2 мм, поміщали в колбу, заливали 1.5 л 50 % етанолу, екстрагували протягом доби при кімнатній температурі. Екстракцію повторювали тричі з новими порціями екстрагента (1.0 л). Отримані витяги об'єднували, відстоювали протягом доби, відфільтровували. Фільтрат випаровували за допомогою ротаційного вакуум-випарного апарату до сухого екстракту.

Для попередньої ідентифікації БАР екстракту використовували загальноприйняті методи досліджень — якісні реакції, паперову (ПХ) і тонкошарову (ТШХ) хроматографію.

Дослідження речовин флавоноїдної природи проводили методом ТШХ з достовірними зразками флавоноїдів у системі розчинників кислота оцтова льодяна — вода — етилацетат (20:20:60). Проявлення хроматограм проводили розчином *n*-диметиламінобензальдегіду, після чого пластинку нагрівали при температурі 100–105 °С протягом 10 хв до проявлення плям і переглядали при денному світлі [4, 5].

Дослідження вмісту гідроксикоричних кислот. Для аналізу використовували метод двоїрної ПХ у системах: I — *n*-бутанол — оцтова кислота — вода (4:1:2) і II — 15 % оцтова кислота. Проявлення хроматограм проводили парами аміаку і діазореактивом [4, 5].

Дослідження вмісту фенольних сполук. Якісний та кількісний склад фенольних сполук у сухому екстракті з листя ч. звичайної до і після кислотного гідролізу визначали методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) за допомогою хроматографа Agilent Technologies (модель 1100) з діодно-матричним детектором

G1316A. Для проведення аналізу використовували хроматографічну колонку розміром 2.1×150 мм, заповнену октадецилсилільним сорбентом зернистістю $3.5 \mu\text{м}$ ZORBAX-SB C-18. Аналіз проводили за таких умов: температура термостата — 35°C ; швидкість потоку рухомої фази — 0.25 мл/хв ; як рухома фаза використовували розчин А ($0.1\% \text{ H}_3\text{PO}_4$, 180 мкл/л триетиламіну, 3 мл/л тетрагідрофурану у воді) і розчин В (MeOH) у співвідношенні 90:10 (перші 8 хв), 70:30 (з 8-ї по 24-у хвилини), а з 24-ї хвилини використовували тільки розчин В; робочий тиск елюента — $240\text{--}300 \text{ кПа}$. Ідентифікацію фенольних сполук проводили за часом утримування стандартів гідроксикоричних кислот і флавоноїдів і їх спектральними характеристиками [6].

Для гідролізу 300 мкл 4% спиртового розчину сухого екстракту з листя ч. звичайної поміщали у віалу на 2 мл , додавали 300 мкл 6 М розчину кислоти хлористоводневої в етанолі (1:1 за об'ємом). Герметично закрити віалу витримували в термошафі при 100°C протягом години. Після охолодження вміст віали центрифугували і переносили у віалу для аналізу.

Дослідження вмісту моносахаридів. Вивчення якісного складу та кількісного вмісту моносахаридів у сухому екстракті з листя ч. звичайної до і після гідролізу проводили методом ВЕРХ за допомогою хроматографа Agilent Technologies (модель 1100). Для проведення аналізу використовували карбогідратну хроматографічну колонку розміром $7.8 \times 300 \text{ мм}$ Supelcogel-C610H. Для проведення аналізу встановлювали такий режим хроматографування: швидкість подачі рухомої фази — 0.5 мл/хв ; елюент — 0.1% водний розчин H_3PO_4 ; робочий тиск елюента — $33\text{--}36 \text{ кПа}$; температура термостата колонки — 30°C ; об'єм проби — 5 мкл . Детектування проводили рефрактометричним методом. Ідентифікацію цукрів проводили за часом утримування стандартів.

Кількісне визначення суми фенольних сполук, похідних гідроксикоричних кислот і флавоноїдів. Проводили спектрофотометричним методом. Оптичну густину вимірювали на спектрофотометрі Spescol 1500 (Швейцарія). Вміст похідних гідроксикоричних кислот визначали у перерахунку на хлорогенову кислоту за 327 нм , вміст суми флавоноїдів — у перерахунку на рутин за довжини хвилі 417 нм після утворення комплексу з алюмінію хлоридом, вміст суми фенольних сполук — у перерахунку на галову кислоту за 270 нм . Для статистичної достовірності проводили не менше п'яти паралельних дослідів [4, 5].

Дослідження вмісту жирних та органічних кислот. До 0.50 мг сухого спиртового екстракту у віалі на 2 мл додавали внутрішній стандарт (50 мкг тридекану в гексані) і 1.0 мл метилюючого агента — 14% хлористий метилен у метанолі, Supelco № 3-3033. Суміш витримували у герметично закритій віалі 8 год при 65°C . За цей час з екстракту повністю витягається жирна олія і відбувається переетерифікація жирних кислот. Реакційну суміш зливали з осаду і розбавляли 1 мл води очищеної. Для отримання метилових ефірів жирних кислот додавали 0.2 мл хлористого метилену, струшували протягом 1 год та хроматографували.

Аналіз метилових ефірів жирних кислот проводили з використанням хромато-мас-спектрометра 5973N/6890N MSD/DS Agilent Technologies (США). Для розподілу використовували капілярну колонку HP-INNOWAX, ($30 \text{ м} \times 250 \mu\text{м}$). Нерухома фаза — INNOWAX. Рухома фаза — гелій, швидкість потоку газу — 1 мл/хв . Температура нагрівача введення проби — 250°C . Температура термостата програмується від 50 до 250°C . Ідентифікацію метилових ефірів кислот проводили на основі розрахунку еквівалентної довжини аліфатичного ланцюга (ECL) з використанням даних бібліотеки мас-спектрів NIST 05 і Willey 2007 із загальною кількістю спектрів більше $470\,000$ у поєднанні з програмами для ідентифікації AMDIS і NIST; також порівнювали час утримання з часом утримання стандартних сполук (Sigma).

Дослідження якісного та кількісного вмісту вільних та зв'язаних амінокислот. Проводили за допомогою рідинного хроматографа фірми Agilent Technologies (модель 1100). Для проведення аналізу була використана хроматографічна колонка розміром $4.6 \times 50 \text{ мм}$, заповнена октадецилсилільним сорбентом зернистості $1.8 \mu\text{м}$ ZORBAX-XDB C18 [7, 8].

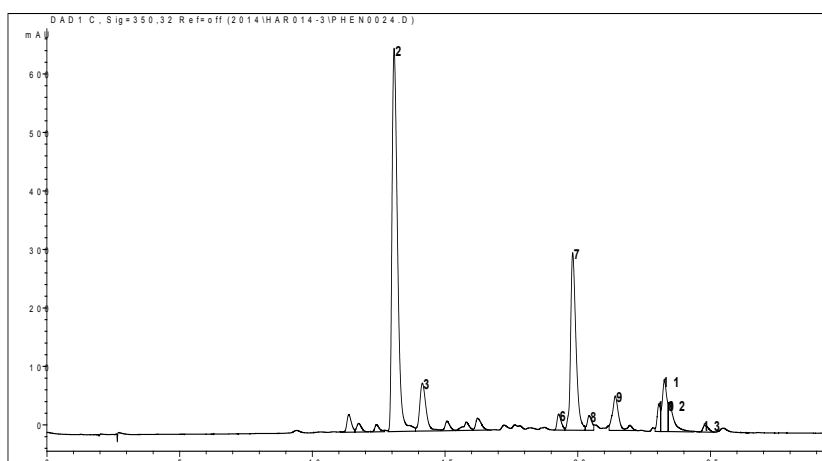
Визначення гіпоглікемічної активності екстракту

Експеримент проводили на 18-місячних самцях щурів лінії Wistar масою $320\text{--}400 \text{ г}$. Інсулінорезистентність моделювали утриманням тварин на дієті, збагаченій фруктозою (60.3% фруктози, 18.3% білка, 5.2% жирів) [9].

Піддослідні тварини були розділені на 4 групи:

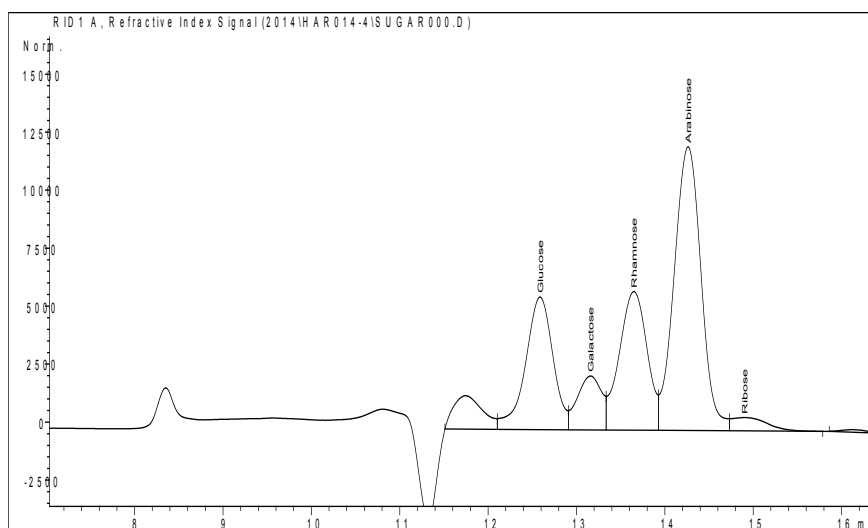
- 1) інтактні тварини, які утримувалися на стандартному раціоні віварію НФаУ;
- 2) тварини, які утримувалися 6 тижнів на фруктозній дієті;
- 3) тварини, які утримувалися 4 тижні на фруктозній дієті і ще 2 тижні на дієті з що-

Рисунок 1



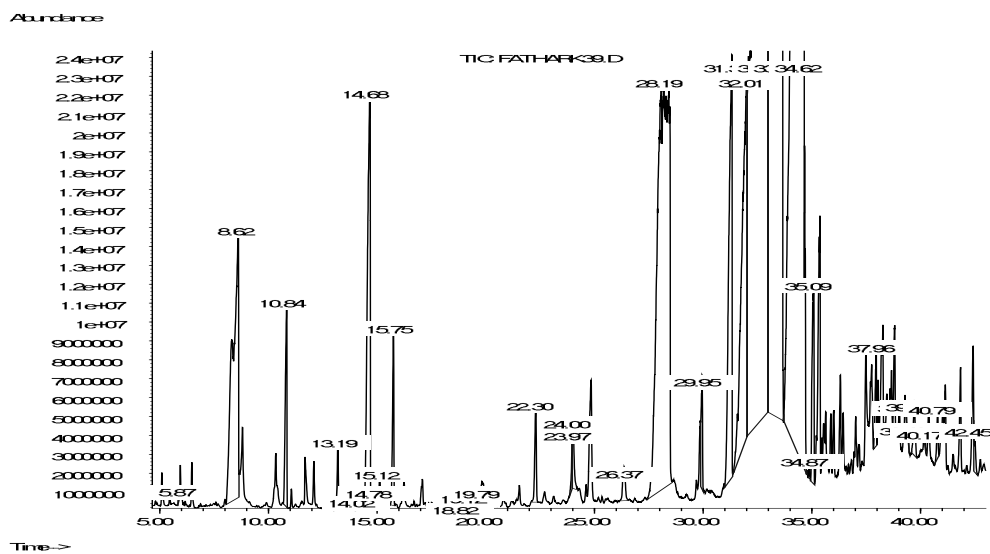
Типова хроматограма фенольних сполук сухого екстракту з листя ч. звичайної

Рисунок 2



Типова хроматограма моноцукрів сухого екстракту з листя ч. звичайної

Рисунок 3



Типова хроматограма органічних кислот сухого екстракту з листя ч. звичайної

- денним введенням сухого екстракту з листя чорниці в дозі 2.5 мг на 100 г маси тіла;
- 4) тварини, які утримувалися 4 тижні на фруктозній дієті і ще 2 тижні на дієті з щоденним введенням сухого екстракту з листя чорниці з додаванням аргініну в дозі 2.5 мг на 100 г маси тіла.

Доза екстракту чорниці та аргініну була підібрана з урахуванням мінімальної активної дози (1 мг поліфенолів на 100 г маси тіла, доза аргініну — 5 % від ЕД 50). Тварин декапітували під хлоразоло-уретановим наркозом. Об'єктами дослідження була сироватка крові. При виконанні експериментів дотримувалися «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (ухвалено Першим національним конгресом з біоетики 20 вересня 2001 р., Київ, Україна), гармонізованих з Європейською конвенцією про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986).

Вміст глюкози, інсуліну і триацилгліцеролів (ТАГ) визначали з використанням стандартних наборів фірми «Фелісіт-Діагностика» (Україна) та фірми Lachema (Чехія). Концентрації α -холестерину і β -холестерину визначали за допомогою стандартних ферментативних холестеролоксидазних наборів фірми Boehringer Mannheim GmbH Diagnostica (Німеччина), попередньо розділивши фракції ліпопротеїнів турбідиметричним методом [10]. Вміст аргініну та цитруліну визначали фотометричними ме-

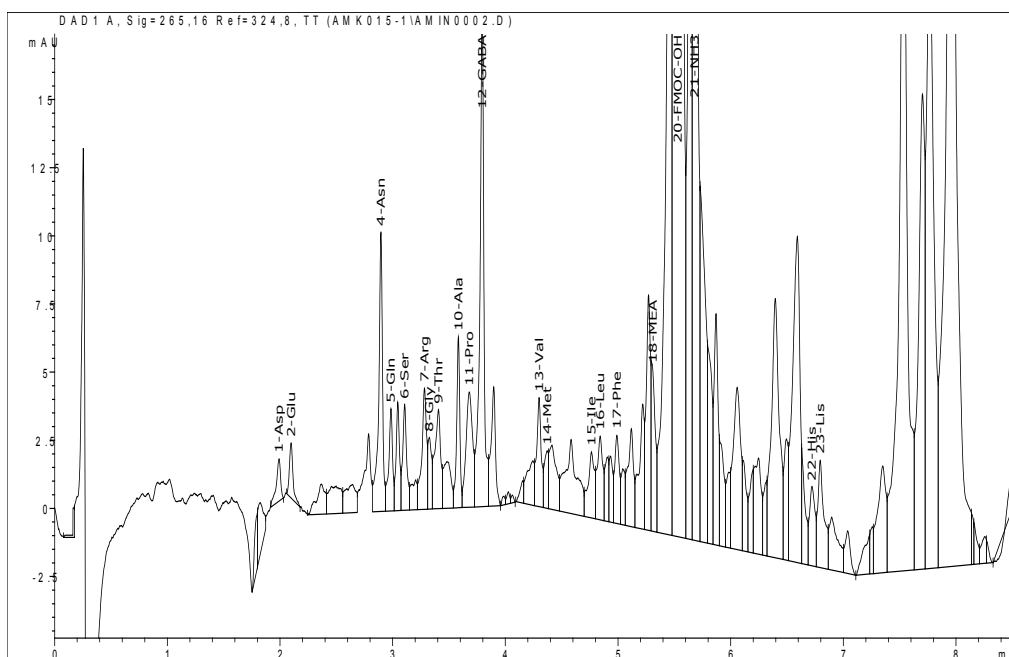
тодами з використанням стандартних наборів реактивів. Для оцінки рівня ендogenous NO визначали вміст нітритів і нітратів спектрофотометрично за допомогою реактиву Грісса [10]. Для статистичної обробки фармакологічних досліджень використовували програми Statistica for Windows, v.6.0, з використанням непараметричного критерію Мана-Вітні.

Обговорення результатів і висновки

У результаті попереднього вивчення БАР у сухому екстракті з листя ч. звичайної методами ТШХ і ПХ з достовірними зразками було встановлено наявність таких груп БАР: прості феноли, похідні гідроксикоричних кислот і флавоноїдів, зокрема кавової, хлорогенової кислот, рутину і кемпферол-3-О-глікозиду.

У результаті дослідження фенольного складу сухого екстракту з листя ч. звичайної методом ВЕРХ було виявлено 14 сполук фенольної природи, зокрема 8 гідроксикоричних кислот, 3 з яких встановлені: хлорогенова (2989.45 мг / 100 г), кавова (177.3 мг / 100 г), *n*-кумарова (65.1 мг / 100 г); 3 флавоноїди: (-)-епікатехін (742.35 мг / 100 г), рутин (1549.50 мг / 100 г), кемпферол-3-О-глікозид (323.15 мг / 100 г); арбутин (17 мг / 100 г) і одну сполуку ідентифікувати не вдалося. Домінуючими компонентами є хлорогенова кислота і рутин. Після кислотного гідролізу в екстракті ідентифіковано 2 аглікони флавоноїдів — кверцетин (1108.3 мг / 100 г) і кемферол (1235 мг / 100 г); 2 гідроксикоричні кислоти — кавова (549.1 мг / 100 г) та *n*-кумарова

Рисунок 4



Типова хроматограма амінокислот сухого екстракту з листя ч. звичайної

(138.2 мг / 100 г). Це свідчить про те, що решта 6 речовин, які не були ідентифіковані, відносяться до їх глікозидів.

У результаті дослідження моноцукрового складу сухого екстракту з листя ч. звичайної до і після гідролізу було виявлено 5 моносахаридів. До гідролізу: глюкоза (3.425 г / 100 г), галактоза (1.34 г / 100 г), рамноза (4.465 г / 100 г), арабіноза (6.585 г / 100 г) і рибоза (0.51 г / 100 г). Після гідролізу: глюкоза (3.96 г / 100 г), галактоза (1.41 г / 100 г), рамноза (4.86 г / 100 г), арабіноза (7.66 г / 100 г) і рибоза (0.576 г / 100 г). Після гідролізу кількість глюкози, рамнози й арабінози в екстракті збільшується, що свідчить про наявність у ньому глюкозидів, рамнозидів і арабінозидів фенольних сполук.

У спиртовому екстракті з листя ч. звичайної хромато-мас-спектрометричним методом було виявлено 31 органічну кислоту та встановлено їх кількісний вміст. Вміст органічних кислот у сухому екстракті з листя ч. звичайної становить 27.34 г/кг. Домінуючими сполуками є такі кислоти: олеїнова (23.25 %), пальмітинова (14.51 %), ліолева (18.84 %), ліоленова (24.03 %), стеаринова (5.51 %), лимонна (3.97 %) та левулінова (3.41 %). Відносний вміст кислот розраховували у відсотках від їх загального вмісту.

У результаті дослідження амінокислотного складу сухого екстракту з листя ч. звичайної було виявлено 19 амінокислот: аспарагінова та глутамінова кислоти, глутамін, аспарагін, серин, аргінін, гліцин, треонін, аланін, пролін, гама-аміномасляна кислота, фенілаланін, метіонін,

ізолейцин, лейцин, гістидин, цистеїн, моноетаноламін, тірозин. П'ять амінокислот є незамінними — треонін, метіонін, ізолейцин, лейцин та аргінін. Домінуючими сполуками є глутамінова кислота, аспарагін, серин, гама-аміномасляна кислота та лейцин. Загальний вміст амінокислот до гідролізу становить 0.325 %, а після гідролізу збільшується до 0.93 %. Це свідчить про те, що більшість амінокислот знаходяться у зв'язаному стані.

Результати кількісного визначення основних груп БАР у сухому екстракті з листя ч. звичайної наведені в Табл. 1.

Отже, в сухому екстракті спостерігається високий вміст гідроксикоричних кислот і флавоноїдів. Запропоновані методики і результати аналізу будуть використані при стандартизації цього екстракту.

При дослідженні сухого екстракту з листя ч. звичайної на гіпоглікемічну активність встановлено, що утримання щурів на збагаченій фруктозній дієті викликає збільшення рівня глюкози в сироватці крові майже втричі (Табл. 2). У цей же час спостерігається гіперінсулінемія, що при одночасній гіперглікемії свідчить про нечутливість клітин до інсуліну, тобто про розвиток інсулінорезистентності. Зростання концентрації ТАГ, що досягається через шість тижнів експерименту, є наслідком мобілізації жиру з жирової тканини і посилення ендогенного синтезу ТАГ і ліпопротеїнів дуже низької густини печінкою через ослаблення інгібуючої дії інсуліну на ліполіз.

Таблиця 1

Кількісний вміст основних груп БАР у сухому екстракті з листя ч. звичайної

Група БАР	Метод	Вміст, %
Гідроксикоричні кислоти	Спектрофотометричний (у перерахунку на хлорогенову кислоту)	9.1 ± 0.07
	ВЕРХ	3.94 ± 0.07
Флавоноїди	Спектрофотометричний (у перерахунку на рутин)	2.01 ± 0.10
	ВЕРХ	2.64 ± 0.05
Сума фенольних сполук	Спектрофотометричний (у перерахунку на галову кислоту)	18.37 ± 0.95
	ВЕРХ	6.71 ± 0.10

Таблиця 2

Вміст глюкози, інсуліну, ТАГ, α-ХС і β-холістеролів у сироватці крові щурів при введенні сухого екстракту з листя ч. звичайної на фоні високофруктозної дієти (M ± m, n = 6)

Показники	Інтакт	Дієта	Дієта + екстракт чорниці	Дієта + екстракт чорниці + аргінін
Глюкоза, ммоль/л	4.5 ± 0.1	13.7 ± 0.2*	9.2 ± 0.2*#	7.5 ± 0.4*#
Інсулін, пг/мл	1264 ± 27	2876 ± 43*	2334 ± 37*#	1619 ± 40*#
ТАГ, ммоль/л	0.86 ± 0.05	2.37 ± 0.06*	1.97 ± 0.11*#	1.34 ± 0.06*#
α-ХС, ммоль/л	1.24 ± 0.02	0.73 ± 0.05*	0.98 ± 0.07*#	1.13 ± 0.04*#
β-ХС, ммоль/л	2.62 ± 0.04	3.63 ± 0.06	3.47 ± 0.03*#	3.08 ± 0.04*#

* — відхилення достовірно щодо інтакту (p ≤ 0.05).

— відхилення достовірно щодо дієти (p ≤ 0.05).

У патогенезі цукрового діабету важливу роль відіграють порушення функціонування ендотелію судин. Ключовим фактором, що регулює тонус судинного ендотелію, є найважливіший фізіологічний вазодилататор — монооксид азоту. Даний медіатор утворюється з аргініну під дією Ca^{2+} -залежного ферменту NO-синтази (NOS). Продуктом реакції, крім NO, є також амінокислота цитрулін.

Результати показників системи оксиду азоту представлені в Табл. 3.

Встановлено, що введення сухого екстракту з листя ч. звичайної проявляє нормалізуючу дію на метаболічні порушення на тлі високофруктозної дієти. Встановлені ефекти обумовлені гіпоглікемічними, гіполіпідемічними і антиоксидантними властивостями компонентів. Спостерігається більш значний вплив комплексу екстракту з додаванням аргініну, вочевидь обумовлений протекторними властивостями аргініну.

Висновки

На підставі вивчення хімічного складу та фармакологічної активності показана перспективність створення нового гіпоглікемічного лікарського засобу на основі сухого екстракту з листя чорниці звичайної.

ЛІТЕРАТУРА

1. Клінічна діабетологія / А.С. Єфімов, Н.А. Скробонська. — 1-е вид. — К.: Здоров'я, 1998. — 320 с.
2. Клиническая эндокринология: Руководство / Н.Т. Старкова. — Изд. 3-е, перераб. и доп. — Санкт-Петербург: Питер, 2002. — 576 с.
3. Компендиум 2008 — лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. — К.: Морион, 2008. — 2270 с.
4. Дослідження фенольних сполук сухого екстракту з листя шавлії, одержаного шляхом комплексної переробки після виробництва настоянки / Г.В. Вовк, О.М. Кошовий, А.М. Комісаренко // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. — 2014. — № 4. — С. 237-240.
5. Analysis of lipophilic compounds from corylus avellana leaves / Yu.S. Prokopenko, N.A. Bliznyuk, V.A. Georgiyants et al. // Chemistry of Natural Compounds. — 2014. — Vol. 50, Issue 41. — P. 106-107.
6. Phenolic compounds from *Potentilla anserina* / A.M. Kovaleva, E.R. Abdulkafarova // Chemistry of Natural Compounds. — 2011. — Vol. 47, Issue 3. — P. 446-447.
7. Jámbor A. Quantitation of amino acids in plasma by high performance liquid chromatography: Simultaneous deproteinization

and derivatization with 9-fluorenylmethylloxycarbonyl chloride / A. Jámbor, I. Molnár-Perl // Journal of Chromatography. — Vol. 1216, Issue 34. — 21 August 2009. — P. 6218-6223.

8. Jámbor A. Amino acid analysis by high-performance liquid chromatography after derivatization with 9-fluorenylmethylloxycarbonyl chloride. Literature overview and further study / A. Jámbor, I. Molnár-Perl // Journal of Chromatography. — Vol. 1216, Issue 15. — 10 April 2009. — P. 3064-3077.

9. Endothelial dysfunction in high fructose containing diet fed rats: increased nitric oxide and decreased endothelin-1 levels in liver tissue / M. Altas, A. Var, K. Ozbilgin et al. // Dicle University Med School. — 2010. — V. 37, № 3. — P. 193-198.

10. Кейтс М. Техника липидологии. — М.: Мир, 1975. — 322 с.

УДК 615.322:615.451.16:582.688.3

Резюме

Кольчев И.А., Кошевой О.Н., Загайко А.Л., Красникова Т.А., Ковалева А.М.

Национальный фармацевтический университет

Перспективы создания нового гипогликемического лекарственного средства на основе биологически активных веществ листьев черники обыкновенной

В сухом экстракте из листьев черники обыкновенной было обнаружено 15 веществ фенольной природы, из них 8 гидроксикоричных кислот, 5 флавоноидов, арбутин, и одно вещество идентифицировать не удалось. Доминирующими веществами являются хлорогеновая кислота и рутин. В сухом экстракте были обнаружены 5 моносахаридов. Хромато-масс-спектрометрическим методом была идентифицирована 31 органическая кислота и установлено их количественное содержание. Исследование аминокислотного состава экстракта выявило 19 аминокислот, 5 из которых являются незаменимыми — треонин, метионин, изолейцин, лейцин, аргинин. Доминирующими соединениями являются глутаминовая кислота, аспарагин, серин, гамма-аминомасляная кислота и лейцин.

Установлены гипогликемический, гиполипидемический и антиоксидантный эффекты сухого экстракта из листьев ч. обыкновенной. В результате изучения химического состава и фармакологической активности сухого экстракта из листьев ч. обыкновенной показана перспективность создания нового лекарственного средства с гипогликемической активностью.

Ключевые слова: черника обыкновенная, листья, сухой экстракт, гипогликемический эффект.

UDC 615.322:615.451.16:582.688.3

Summary

Kolychev I.O., Koshovyi O.M., Zagayko A.L., Krasnikova T.O., Kovalyova A.M.

The National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

Prospects of the new hypoglycemic medicines creation on the basis of Bilberry leaves biologically active substances

In the dry extract from Bilberry leaves such groups of biological active substances were established as simple phenols,

Таблиця 3

Вміст нітратів, нітритів, цитруліну та аргініну в сироватці крові щурів при введенні сухого екстракту з листя ч. звичайної на фоні високофруктозної дієти ($M \pm m$, $n = 6$)

Показники	Інтакт	Дієта	Дієта + екстракт чорниці	Дієта + екстракт чорниці + аргінін
NO_2^- , NO_3^- , мкмоль/л	124 ± 8	$91 \pm 4^*$	$94 \pm 6^*$	120 ± 9
Цитрулін, мкмоль/л	43.4 ± 4.2	$31 \pm 2.5^*$	$35 \pm 3.7^{* \#}$	40.1 ± 4.2
Аргінін, мкмоль/л	66 ± 2	$97.6 \pm 4.1^*$	$82.7 \pm 2.5^{* \#}$	67 ± 2

* — відхилення достовірно щодо інтакту ($p \leq 0.05$).

— відхилення достовірно щодо дієти ($p \leq 0.05$).

derivatives of hydroxycinnamic acids and flavonoids: caffeic, chlorogenic acids, rutin and kaempferol-3-O-glycosides. 15 phenolic substances were found by HPLC method. There were 8 hydroxycinnamic acids, 5 flavonoids, arbutin and non-identified substance. The dominant substances are chlorogenic acid and rutin. 5 monosaccharides were identified in the dry extract. 31 organic acids were discovered and their quantitative content were determined by chromatography-mass-spectrometric method. The content of organic acids in the dry extract from the Bilberry leaves is 27.34 g/kg. 19 amino acids, 5 of which are indispensable — threonine, methionine, isoleucine, leucine, arginine were detected. The dominant compounds are glutamic acid, asparagine, serine, gamma-aminobutyric acid, leucine. The total content of amino acids before hydrolysis is 0.325 %, and after hydrolysis it increases to 0.93 %. The dry extract has a high content of flavonoids and hydroxycinnamic acids and adapted spectrophotometry methods will be used for its standardization.

Hypoglycemic, hypolipidemic and antioxidant effects of the dry extract from Bilberry leaves were installed. The study of the chemical composition and pharmacological activity of the dry extract from the Blueberry leaves shows a prospect of creation a new drug with hypoglycemic activity.

Keywords: Blueberry, leaves, dry extract, hypoglycemic activity.

Колічев Ілля Олександрович. Аспірант кафедри фармакогнозії Національного фармацевтичного університету.

Кошовий Олег Миколайович. Д.фарм.н. (2013), доцент (2011), завідувач кафедри фармакогнозії Національного фармацевтичного університету (2013).

Загайко Андрій Леонідович. Д.б.н. (2009), професор (2010), завідувач кафедри біологічної хімії Національного фармацевтичного університету (2010).

Краснікова Тетяна Олександрівна. К.фарм.н. (1999), доцент кафедри фармакогнозії Національного фармацевтичного університету (2002).

Ковальова Алла Михайлівна. Д.фарм.н. (2002), професор кафедри фармакогнозії Національного фармацевтичного університету (2003).

Фармако-экономичні та маркетингові дослідження

УДК 615.12

Багирова А.Б.

Азербайджанский медицинский университет

Изучение ассортимента аптечных учреждений Азербайджанской Республики

Приведены результаты исследований по изучению ассортимента аптечных учреждений Азербайджанской Республики.

Исследование проведено на аптечных учреждениях, условно разделенных на 3 группы: аптеки, имеющие условия для самообслуживания (ИУС), аптеки, имеющие мало условий для самообслуживания (ИМУС), и аптеки, не имеющие условий для самообслуживания (НИУС).

Для исследований ассортимент фармацевтической продукции разделили на следующие категории: лекарственные средства, косметические средства, средства гигиены, детские продукты, предметы по уходу за больными и оптические средства.

Было изучено отношение населения к ассортименту аптечных учреждений и выявлено, что население более всего устраивает ассортимент аптечных учреждений ИУС (лекарственные средства — $(76.6 \pm 0.6) \%$, косметические средства — $(60.3 \pm 0.7) \%$, средства гигиены — $(62.4 \pm 0.7) \%$, детские продукты — $(64.7 \pm 0.7) \%$, предметы по уходу за больными и оптические средства — $(72.5 \pm 0.6) \%$).

Наибольший удельный вес в ассортименте аптечных учреждений ИУС, ИМУС и НИУС приходится на долю лекарственных средств ($(87.1 \pm 0.4) \%$ — $(89.5 \pm 0.3) \%$, $(84.2 \pm 0.5) \%$ — $(84.3 \pm 0.5) \%$ и $(82.9 \pm 0.6) \%$ — $(83.3 \pm 0.6) \%$ соответственно), предметов по уходу за больными и оптических средств ($(6.2 \pm 0.3) \%$ — $(5.4 \pm 0.2) \%$, $(8.8 \pm 0.4) \%$ — $(7.4 \pm 0.3) \%$ и $(9.7 \pm 0.5) \%$ — $(9.5 \pm 0.5) \%$ соответственно).

Ключевые слова: условия самообслуживания, аптечные учреждения, ассортимент, лекарственные средства, косметические средства, средства гигиены.

Для сохранения конкурентоспособности и влияния на фармацевтическом рынке для аптечных учреждений большое значение имеет наличие в них широкого ассортимента фармацевтических продуктов и медицинских изделий [1]. Анализ ассортимента всех сегментов рынка на протяжении длительного времени проводится в ходе маркетинговых исследований [2, 3].

В последнее время одним из ведущих направлений товарной политики является ассортиментная политика [4-6].

Ассортимент аптечных учреждений на фармацевтическом рынке Азербайджанской Республики изучен мало. Наличие широкого ассортимента и его высокий удельный вес уменьшает отказ, привлекает в аптеки большее количество покупателей и, таким образом, повышая объем продаж, способствует увеличению прибыли [7].

Учитывая роль ассортимента на фармацевтическом рынке, мы поставили цель проанализировать и изучить аптеки, имеющие условия для самообслуживания (ИУС), аптеки, имеющие мало условий для самообслуживания (ИМУС), и аптеки, не имеющие условий для самообслуживания (НИУС).

Материалы и методы исследований

Чтобы упростить маркетинговые исследования по ассортименту, маркетологи разделя-

ют аптечный ассортимент на следующие категории:

- 1) лекарственные средства;
- 2) косметические средства;
- 3) средства гигиены;
- 4) детские продукты [5].

Однако, в связи с тем, что аптечные учреждения нельзя отнести исключительно к объектам рынка (они также относятся к медицинским учреждениям), мы считаем целесообразным добавление к ассортименту аптек таких категорий, как биологически активные добавки (БАД), парфюмерия, предметы по уходу за больными и оптические средства.

Таким образом, нижеследующая классификация ассортимента аптечных учреждений облегчает проведение маркетинговых исследований и сравнение результата с ассортиментом рыночных учреждений:

- 1) лекарственные средства и БАД;
- 2) косметические средства и парфюмерия;
- 3) средства гигиены;
- 4) детские продукты;
- 5) предметы по уходу за больными и оптические средства.

Мы изучили отношение к ассортименту (путем обращения с вопросом «Устраивает ли вас ассортимент аптеки?») 5 080 человек, посетивших аптеки ИУС, 7 080 человек, посетивших аптеки ИМУС, и 9 000 человек, посетивших

аптеки НИУС. Респондентам было предложено три варианта ответов: «устраивает», «мало устраивает», «не устраивает». Устный опрос проводился в аптеках городов Баку, Сумгаита, Гянджи, Лянкарана, Хачмаза, Губы и Шеки Азербайджанской Республики.

Для изучения удельного веса лекарственных средств и БАД, косметических средств и парфюмерии, средств гигиены, детских продуктов и предметов по уходу за больными и оптических средств в общем количестве ассортиментных групп нами были привлечены в исследование 16 аптечных учреждений ИУС, 364 — ИМУС и 366 — НИУС. Были определены пределы минимального и максимального ассортимента в аптеках.

В каждой из аптек трех видов был вычислен удельный вес лекарственных средств и БАД, косметических средств и парфюмерии, средств гигиены, детских продуктов, предметов по уходу за больными и оптических средств.

Вычисления проводились следующим образом.

Например, максимальный предел лекарственных средств и БАД в 7 аптечных учреждениях ИУС составляет 10 000 наименований, косметических средств и парфюмерии — 160, средств гигиены — 165, детских продуктов — 250, предметов по уходу за больными и оптических средств — 600 наименований.

Общее количество ассортимента составляет 11 175 наименований (10 000 + 160 + 165 + 250 + 600). Здесь удельный вес лекарственных средств будет составлять $10\,000 \times 100 / 11\,175 = 89.5\%$.

Посредством этих вычислений был рассчитан удельный вес и остальных изучаемых категорий продукции. Следует отметить, что при поступлении и реализации товара в аптеках количество ассортимента меняется.

В связи с этим были учтены изменения в аптеках в течение 10 дней и было принято в расчет среднее количество наименований продуктов каждой категории. Среднее количество вычислялось по формуле:

$$\text{среднее количество} = \frac{n_1 + n_2 + n_3 + n_4 + n_1 - n_n}{10},$$

где $n_1 \dots n_n$ — количество ассортимента в данный день.

Для определения удельного веса, приходящегося на долю ассортимента в аптечных учреждениях ИУС, ИМУС, НИУС, во всех случаях принимались в расчет максимальные пределы количества ассортимента, которые суммировались, и из этой суммы рассчитывался удель-

ный вес, приходящийся на долю каждого вида аптеки.

Разъясним это на примере.

Максимальный предел ассортимента лекарственных средств и БАД в наблюдаемых нами аптечных учреждениях ИУС составляет 10 000 наименований, в аптечных учреждениях ИМУС — 5 000 наименований, а в аптечных учреждениях НИУС — 3 500 наименований.

Тогда максимальный предел общего количества ассортимента лекарственных средств и БАД составляет $10\,000 + 5\,000 + 3\,500 = 18\,500$ наименований.

Следовательно, удельный вес (%) лекарственных средств и БАД, приходящихся на долю аптек ИУС, составляет $10\,000 / 18.500 \times 100 = 54.1\%$.

При помощи таких расчетов выявлен удельный вес, приходящийся и на долю других видов аптек.

Результаты исследования и их обсуждение

Было изучено отношение населения к ассортиментным группам аптечных учреждений ИУС, ИМУС и НИУС. Результаты приведены в Табл. 1-3.

Как видно из Табл. 1-3, ассортимент лекарственных средств и БАД в аптечных учреждениях ИУС устраивал (76.6 ± 0.6) %, мало устраивал (19.9 ± 0.6) %, не устраивал в (3.5 ± 0.3) % опрошенных, в аптечных учреждениях ИМУС устраивал (56.9 ± 0.6) %, мало устраивал (30.0 ± 0.5) %, не устраивал (13.1 ± 0.4) % опрошенных и в аптечных учреждениях НИУС устраивал (42.2 ± 0.5) %, мало устраивал (34.5 ± 0.5) % и не устраивал (19.3 ± 0.4) % опрошенных.

Ассортимент косметических средств и парфюмерии в аптечных учреждениях ИУС устраивал (60.3 ± 0.7) %, мало устраивал (21.8 ± 0.6) %, не устраивал (17.9 ± 0.5) % респондентов, в аптечных учреждениях ИМУС устраивал (56.2 ± 0.6) %, мало устраивал (29.1 ± 0.5) %, не устраивал (14.7 ± 0.4) % респондентов, в аптечных учреждениях НИУС устраивал (28.9 ± 0.5) %, мало устраивал (31.5 ± 0.5) % и не устраивал (40.1 ± 0.5) % респондентов.

Ассортимент средств гигиены в аптечных учреждениях ИУС устраивал (62.4 ± 0.7) %, мало устраивал (22.2 ± 0.6) %, не устраивал (15.4 ± 0.5) % опрошенных, в аптечных учреждениях ИМУС устраивал (54.6 ± 0.6) %, мало устраивал (26.8 ± 0.5) %, не устраивал (18.6 ± 0.5) % опрошенных и в аптечных учреждениях НИУС устраивал (28.7 ± 0.5) %, мало устраивал (29.4 ± 0.5) % и не устраивал (41.9 ± 0.5) % опрошенных.

Ассортимент детских продуктов в аптечных учреждениях ИУС устраивал (64.7 ± 0.7) %, не устраивал (35.3 ± 0.7) % опрошенных.

мало устраивал (22.0 ± 0.6) %, не устраивал (13.3 ± 0.5) % опрошенного населения, в аптечных учреждениях ИМУС устраивал (52.4 ± 0.6) %, мало устраивал (29.1 ± 0.5) %, не устраивал (18.5 ± 0.5) % опрошенного населения и в аптечных учреждениях НИУС устраивал (30.0 ± 0.5) %, мало устраивал (26.2 ± 0.5) % и не устраивал (43.8 ± 0.5) % опрошенного населения.

Ассортимент предметов по уходу за больными и оптических средств в аптечных учреждениях ИУС устраивал (72.5 ± 0.6) %, мало устраивал (23.5 ± 0.6) %, не устраивал (4.0 ± 0.3) % респондентов, в аптечных учреждениях ИМУС устраивал (56.4 ± 0.6) %, мало устраивал (28.7 ± 0.5) %, не устраивал (14.9 ± 0.4) % респондентов и в аптечных учреждениях НИУС устраивал (27.6 ± 0.5) %, мало устраивал (30.7 ± 0.5) % и не устраивал (41.7 ± 0.5) % респондентов.

Анализ данных Табл. 1-3 подтверждает, что большой ассортимент в аптечных учреждениях ИУС устраивает население. Ассортимент аптечных учреждений ИМУС устраивает население в средней степени.

В связи с тем, что в аптечных учреждениях НИУС очень много отказов, их ассортимент устраивает население в весьма малой степени. Недостаточность ассортимента в аптечных учреждениях как ИУС, так и ИМУС и НИУС является причиной отказа и в итоге способствует уменьшению определенной доли прибыли и потере покупателей.

В ходе следующего исследования определяли удельный вес ассортимента в аптечных учреждениях ИУС, ИМУС, НИУС. Результаты приведены в Табл. 4-6.

Как видно из Табл. 4-6, удельный вес ассортимента лекарственных средств и БАД наибо-

Таблица 1

Отношение населения к ассортиментным группам аптек, имеющих условия для самообслуживания

Название ассортиментных групп	устраивает		мало устраивает		не устраивает	
	п	%	п	%	п	%
Лекарственные средства и БАД	3 892	76.6 ± 0.6	1 012	19.9 ± 0.6	176	3.5 ± 0.3
Косметические средства и парфюмерия	3 064	60.3 ± 0.7	1 106	21.8 ± 0.6	910	17.9 ± 0.5
Средства гигиены	3 172	64.7 ± 0.7	1 125	22.2 ± 0.6	783	15.4 ± 0.5
Детские продукты	3 289	64.7 ± 0.7	1 118	22.0 ± 0.6	673	13.3 ± 0.5
Предметы по уходу за больными и оптические средства	3 682	72.5 ± 0.6	1 196	23.5 ± 0.6	202	4.0 ± 0.3

Таблица 2

Отношение населения к ассортиментным группам аптек, имеющих мало условий для самообслуживания

Название ассортиментных групп	устраивает		мало устраивает		не устраивает	
	п	%	п	%	п	%
Лекарственные средства и БАД	4 025	56.9 ± 0.6	2 125	30.0 ± 0.5	930	13.1 ± 0.4
Косметические средства и парфюмерия	3 982	56.2 ± 0.6	2 060	29.1 ± 0.5	1 038	14.7 ± 0.4
Средства гигиены	3 866	54.6 ± 0.6	1 900	26.8 ± 0.5	1 314	18.6 ± 0.5
Детские продукты	3 708	52.4 ± 0.6	2 060	29.1 ± 0.5	1 312	18.5 ± 0.5
Предметы по уходу за больными и оптические средства	3 996	56.4 ± 0.6	2 030	28.7 ± 0.5	1 054	14.9 ± 0.4

Таблица 3

Отношение населения к ассортиментным группам аптек, не имеющих условий для самообслуживания

Название ассортиментных групп	устраивает		мало устраивает		не устраивает	
	п	%	п	%	п	%
Лекарственные средства и БАД	4 246	42.2 ± 0.5	3 102	34.5 ± 0.5	1 742	19.3 ± 0.4
Косметические средства и парфюмерия	2 605	28.9 ± 0.5	2 788	31.0 ± 0.5	3 607	40.1 ± 0.5
Средства гигиены	2 586	28.7 ± 0.5	2 644	29.4 ± 0.5	3 770	41.9 ± 0.5
Детские продукты	2 700	30.0 ± 0.5	2 362	26.2 ± 0.5	3 938	43.8 ± 0.5
Предметы по уходу за больными и оптические средства	2 480	27.6 ± 0.5	2 760	30.7 ± 0.5	3 760	41.7 ± 0.5

лее высокий (в аптеках ИУС — $(84.2 \pm 0.5) \%$ — $(81.3 \pm 0.6) \%$ и $(83.6 \pm 0.6) \%$ — $(84.1 \pm 0.5) \%$ соответственно; в аптеках ИМУС — $(82.9 \pm 0.6) \%$ — $(83.3 \pm 0.6) \%$ и $(87.5 \pm 0.8) \%$ — $(86.3 \pm 0.6) \%$ соответственно; в аптеках НИУС — $(88.7 \pm 1.1) \%$ — $(89.2 \pm 0.9) \%$ и $(90.9 \pm 1.2) \%$ — $(88.7 \pm 1.1) \%$ соответственно). После лекарственных средств и БАД, высокий удельный вес приходится на долю предметов по уходу за больными и оптических средств (аптеки ИУС — $(8.8 \pm 0.4) \%$ — $(8.8 \pm 0.4) \%$ и $(9.6 \pm 0.2) \%$ — $(8.8 \pm 0.4) \%$; аптеки ИМУС — $(9.7 \pm 0.5) \%$ — $(9.5 \pm 0.5) \%$

и $(4.6 \pm 0.5) \%$ — $(7.2 \pm 0.4) \%$); а в аптеках НИУС после лекарственных средств и БАД высокий удельный вес приходится на долю детских продуктов $(5.1 \pm 0.8) \%$ — $(4.5 \pm 0.6) \%$ и $(3.6 \pm 0.8) \%$ — $(5.1 \pm 0.8) \%$.

Удельный вес ассортимента косметических средств, парфюмерии, средств гигиены, детских продуктов в аптеках ИУС, ИМУС и НИУС варьируется от $(1.5 \pm 0.3) \%$ до $(4.6 \pm 0.5) \%$.

Для повышения уровня обеспечения населения лекарственными средствами и другой фармацевтической продукцией, а также для

Таблица 4

Удельный вес ассортиментных групп в аптечных учреждениях, имеющих условия для самообслуживания

Количество аптечных учреждений	Лекарственные средства и БАД	Косметические средства и парфюмерия	Средства гигиены	Детские продукты	Предметы по уходу за больными и оптические средства
7	4 010–4 050, $(84.2 \pm 0.5) \%$ — $(81.3 \pm 0.6) \%$	95–140, $(2.0 \pm 0.2) \%$ — $(2.8 \pm 0.2) \%$	90–150, $(1.9 \pm 0.2) \%$ — $(3.0 \pm 0.2) \%$	150–202, $(3.1 \pm 0.3) \%$ — $(4.1 \pm 0.3) \%$	420–440, $(8.8 \pm 0.4) \%$ — $(8.8 \pm 0.4) \%$
9	3 500–4 000, $(83.6 \pm 0.6) \%$ — $(84.1 \pm 0.5) \%$	80–95, $(1.9 \pm 0.2) \%$ — $(2.0 \pm 0.2) \%$	75–90, $(1.8 \pm 0.2) \%$ — $(1.9 \pm 0.2) \%$	130–150, $(3.1 \pm 0.3) \%$ — $(3.2 \pm 0.2) \%$	400–420, $(9.6 \pm 0.2) \%$ — $(8.8 \pm 0.4) \%$

Таблица 5

Удельный вес ассортиментных групп в аптечных учреждениях, имеющих мало условий для самообслуживания

Количество аптечных учреждений	Лекарственные средства и БАД	Косметические средства и парфюмерия	Средства гигиены	Детские продукты	Предметы по уходу за больными и оптические средства
154	3 000–3 500, $(82.9 \pm 0.6) \%$ — $(83.3 \pm 0.6) \%$	70–85, $(1.9 \pm 0.2) \%$ — $(2.0 \pm 0.2) \%$	80–95, $(2.2 \pm 0.2) \%$ — $(2.0 \pm 0.2) \%$	120–130, $(3.3 \pm 0.3) \%$ — $(3.1 \pm 0.3) \%$	350–420, $(9.7 \pm 0.5) \%$ — $(9.5 \pm 0.5) \%$
210	1 500–3 000, $(87.5 \pm 0.8) \%$ — $(86.3 \pm 0.6) \%$	30–65, $(1.8 \pm 0.3) \%$ — $(1.9 \pm 0.2) \%$	25–60, $(1.5 \pm 0.3) \%$ — $(1.7 \pm 0.2) \%$	80–100, $(4.6 \pm 0.5) \%$ — $(2.9 \pm 0.3) \%$	80–250, $(4.6 \pm 0.5) \%$ — $(7.2 \pm 0.4) \%$

Таблица 6

Удельный вес ассортиментных групп в аптечных учреждениях, не имеющих условий для самообслуживания

Количество аптечных учреждений	Лекарственные средства и БАД	Косметические средства и парфюмерия	Средства гигиены	Детские продукты	Предметы по уходу за больными и оптические средства
176	7 000–1 000, $(88.7 \pm 1.1) \%$ — $(89.2 \pm 0.9) \%$	15–20, $(1.9 \pm 0.2) \%$ — $(1.8 \pm 0.4) \%$	14–20, $(1.8 \pm 0.5) \%$ — $(1.8 \pm 0.4) \%$	40–50, $(5.1 \pm 0.8) \%$ — $(4.5 \pm 0.6) \%$	20–30, $(2.5 \pm 0.6) \%$ — $(2.7 \pm 0.5) \%$
196	500–700, $(90.9 \pm 1.2) \%$ — $(88.7 \pm 1.1) \%$	10–15, $(1.8 \pm 0.6) \%$ — $(1.9 \pm 0.2) \%$	10–14, $(1.8 \pm 0.6) \%$ — $(1.8 \pm 0.52) \%$	20–40, $(3.6 \pm 0.8) \%$ — $(5.1 \pm 0.8) \%$	10–20, $(1.8 \pm 0.6) \%$ — $(2.5 \pm 0.6) \%$

повышения конкурентоспособности целесообразным является расширение ассортимента аптечных учреждений, имеющих условия для самообслуживания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воронович И.В. Ассортиментная и ценовая политика государственных аптек Москвы / Воронович И.В., Косова И.В., Лоскутова Е.Е. // Фармация и фармакология. – 2015. – Т. 3. – № 4 (10). – С. 31-36.
2. Дун И.Р. Анализ и диагностика ассортиментной политики на примере аптечной сети «36,6» / Дун И.Р., Альтемирова А.А // Международный студенческий научный вестник. – 2014. – № 2. – С. 1.
3. Письменная Е.Б. Ассортиментная политика: работа над ошибками // Маркетинг и маркетинговые исследования. – 2009. – № 2. – С. 152-158.
4. Славич-Пристапа А.С. Практический маркетинг для аптек. – М.: Ремедиум, 2005. – 138 с.
5. Тельнова Е.А. Ассортиментная политика как элемент доступности и качества лекарственной помощи / Тельнова Е.А., Гильдеева Г.Н. // Ремедиум. – 2007. – № 7. – С. 14-20.
6. Умнова О.А. Инновационное проектирование для малых фармацевтических предприятий (на примере липосомальной парфюмерно-косметической продукции) / Умнова О.А., Дремова Н.Б., Кузякова Л.М. // Ремедиум. – 2012. – № 6. – С. 46-51.
7. Armstrong Q., Kotler F. Marketing: İlk addim. 7-ci nəşr (перевод). – Bakı, 2006. – 581 s.

УДК 615.12

Резюме

Багірова А.Б.

Азербайджанський медичний університет

Вивчення асортименту аптечних закладів Азербайджанської Республіки

Наведено результати досліджень з вивчення асортименту аптечних закладів Азербайджанської Республіки.

Дослідження проведено на аптечних закладах, умовно розділених на 3 групи: аптеки, що мають умови для самообслуговування (МУС), аптеки, що мають мало умов для самообслуговування (ММУС), й аптеки, що не мають умов для самообслуговування (НМУС).

Для досліджень асортимент фармацевтичної продукції розділили на такі категорії: лікарські засоби, косметичні засоби, засоби гігієни, дитячі продукти, предмети для догляду за хворими й оптичні засоби.

Було вивчено ставлення населення до асортименту аптечних закладів і виявлено, що населення більш за все влаштовує асортимент аптечних закладів МУС (лікарські засоби — 76.6 ± 0.6 % , косметичні засоби —

60.3 ± 0.7 % , засоби гігієни — 62.4 ± 0.7 % , дитячі продукти — 64.7 ± 0.7 % , предмети для догляду за хворими й оптичні засоби — 72.5 ± 0.6 %).

Найбільша питома вага в асортименті аптечних закладів МУС, ММУС та НМУС припадає на долю лікарських засобів (87.1 ± 0.4 % — 89.5 ± 0.3 % , 84.2 ± 0.5 % — 84.3 ± 0.5 % і 82.9 ± 0.6 % — 83.3 ± 0.6 % відповідно), предметів для догляду за хворими й оптичних засобів (6.2 ± 0.3 % — 5.4 ± 0.2 % , 8.8 ± 0.4 % — 7.4 ± 0.3 % і 9.7 ± 0.5 % — 9.5 ± 0.5 % відповідно).

Ключові слова: умови самообслуговування, аптечні заклади, асортимент, лікарські засоби, косметичні засоби, засоби гігієни.

UDC 615.12

Summary

Baghirova A.B.

Azerbaijan Medical University, Baku

Research conducted on studying of the assortment in pharmacies in Republic of Azerbaijan

The article presents data on the results of research on studying of the assortment of pharmacies.

The study was conducted at pharmacies, which are conditionally divided into 3 types — pharmacies, having the conditions for self-service (HCS), the pharmacies, having a little conditions for self-service (HLCS) and pharmacies that do not have the conditions for self-service (NHCS).

It is considered expedient the following division of the assortment of pharmaceutical products: medicines, cosmetic products, hygiene products, baby products, items for nursing care and optical means.

It was studied the populations attitude to the assortment of pharmacies and was found that they are most satisfied with the assortment of pharmacies with HCS (medicines — 76.6 ± 0.6 % , cosmetic products — 60.3 ± 0.7 % , hygiene products — 62.4 ± 0.7 % , baby products — 64.7 ± 0.7 % , items for nursing care and optical means — 72.5 ± 0.6 %).

The largest proportion in the assortment of pharmacies with HCS, HLCS and NCS accounted on a share of medicines (87.1 ± 0.4 % — 89.5 ± 0.3 % , 84.2 ± 0.5 % — 84.3 ± 0.5 % , 82.9 ± 0.6 % — 83.3 ± 0.6 %), items for nursing care and optical means (6.2 ± 0.3 % — 5.4 ± 0.2 % , 8.8 ± 0.4 % — 7.4 ± 0.3 % , 9.7 ± 0.5 % — 9.5 ± 0.5 %).

Keywords: conditions for self-service, pharmacies, assortment, pharmaceuticals, cosmetics, personal hygiene products.

Багірова Айнур Багадур кызы. Закончила фармацевтический факультет Азербайджанского медицинского университета. К.фарм.н. Ассистент кафедры технологии и управления фармации Азербайджанского медицинского университета, г. Баку.

Медичне та фармацевтичне право, судова фармація

УДК 340.15:615.077:369.013.5

Шаповалов В.В. (мол.), Шаповалов В.В., Рогожнікова О.В., Шаповалова В.О.
Харківська медична академія післядипломної освіти
Департамент охорони здоров'я Харківської обласної державної адміністрації

Державні засади вдосконалення медикаментозного забезпечення на регіональному рівні громадян, постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи, на основі фармацевтичного права

У статті розглянуті основні недоліки у медикаментозному забезпеченні пільгових категорій громадян, які мають статус постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи та отримують пільги відповідно до Закону України «Про статус і соціальний захист громадян, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи». Проаналізовано нормативно-правові документи України щодо пільгового забезпечення постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи необхідною фармацевтичною допомогою. Запропоновано шляхи вдосконалення медикаментозного забезпечення зазначених категорій пільгового контингенту пацієнтів з огляду на норми фармацевтичного права.

Ключові слова: медикаментозне забезпечення, лікарські засоби, пільгові категорії громадян, ліквідатори аварії на ЧАЕС, постраждалі внаслідок катастрофи на ЧАЕС, фармацевтичне право.

Аварія на Чорнобильській АЕС стала масштабною техногенною катастрофою ХХ століття, що призвела до численних екологічних, соціально-економічних, демографічних наслідків, але її основним негативним результатом є радіаційний вплив на здоров'я людей, які мешкали або мешкають до сьогодні на забруднених територіях (на теперішній час там мешкають близько 300 осіб — працівники закладів, установ зони відчуження та самопоселенці), а також тих, хто брав участь у ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС [1, 2]. Показники захворюваності на різноманітні хвороби постраждалих внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС утримуються на високих рівнях [3], що робить пріоритетною проблему вдосконалення медикаментозного забезпечення пацієнтів за пільговими рецептами лікарів. Отже, дотримання прав громадян, постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи, насамперед права на пільгове медикаментозне забезпечення, залишається предметом уваги держави та громадських організацій.

Мета

Вивчити особливості забезпечення лікарськими засобами (ЛЗ) громадян, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи і віднесені до пільгових категорій пацієнтів, шляхом узагальнення прикладів з судово-фармацевтичної практики на основі фармацевтичного права.

Матеріали та методи дослідження

Опрацьовано нормативно-правові документи України за темою роботи (понад 800), документальну інформацію щодо медикаментозного забезпечення за пільговими рецептами лікарів

(близько 250 історій хвороб, медичних карток, листків лікарських призначень, пільгових рецептів). Режим контролю досліджуваних лікарських засобів визначено за формулою (1) [4-7]:

$$PK = KFG + KPG + NPG, \quad (1)$$

- де PK — режим контролю (вимоги законодавчих, нормативно-правових та інструктивно-методичних документів до номенклатурно-правової і класифікаційно-правової характеристики ЛЗ);
- KFG — клініко-фармакологічна група ЛЗ (група, що вказує на фармакотерапевтичну дію);
- KPG — класифікаційно-правова група ЛЗ (група, що вказує на профіль безпеки щодо дії ЛЗ на організм пацієнта);
- NPG — номенклатурно-правова група ЛЗ (група, що вказує на форму відпуску ЛЗ).

Проведено судово-фармацевтичний моніторинг звернень та скарг, що надійшли з гарячої лінії Департаменту охорони здоров'я Харківської обласної державної адміністрації (63 звернення та скарги за 2014 р.). При проведенні дослідження використано методи нормативно-правового, документального, порівняльного, графічного та судово-фармацевтичного аналізу.

Результати дослідження та їх обговорення

Станом на 01.01.2014 р. статус постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи в Україні мають 2 082 136 осіб, це майже 5 % населення України, серед них 237 276 учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС (питома вага

в загальній кількості становить 11 %); 1 844 860 потерпілих від аварії на ЧАЕС (89 %), із них 449 412 — діти (22 %) [1]. У Харківській області станом на 01.01.2014 р. 21 391 особа має статус постраждалої внаслідок Чорнобильської катастрофи та право на отримання пільг при медикаментозному забезпеченні. При проведенні нормативно-правового аналізу за період з 1990 року по 2015 рік визначені законодавчі акти, які дозволяють регулювати різні аспекти життєдіяльності громадян України у зв'язку з Чорнобильською катастрофою [5, 8-13]. Основою законодавчого забезпечення захисту постраждалого населення є Закон України «Про статус і соціальний захист громадян, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи», який визначає основні положення щодо гарантованих Конституцією України прав громадян на охорону здоров'я та їх життя, передбачає понад 50 видів пільг, компенсацій, допомог [9]. Відповідно до статті 13 [9] держава бере на себе відповідальність за завдану шкоду громадянам та зобов'язується відшкодувати її, зокрема шкоду за втрачене здоров'я. Відтак фінансування витрат на відновлення втраченого здоров'я здійснюється за рахунок коштів державного бюджету (стаття 63) [9]. Забезпечення громадян, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, ЛЗ за пільговими рецептами лікарів здійснюється відповідно до норм медичного і фармацевтичного права, згідно із Законом України «Про статус та соціальний захист громадян, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи» [9], Постановою Кабінету Міністрів України від 17.08.1998 № 1303 «Про впорядкування безоплатного та пільгового відпуску лікарських засобів за рецептами лікарів у разі амбулаторного лікування окремих груп населення та за певними категоріями захворювань» [14]. Перелік ЛЗ, що відпускаються пільговим категоріям за пільговими рецептами лікарів, визначений та затверджений Постановою Кабінету Міністрів України від 05.09.1996 № 1071 «Про порядок закупівлі лікарських засобів закладами та установами охорони здоров'я, що фінансуються з бюджету» [15].

За отриманими даними на фармацевтичне забезпечення пацієнтів пільгового контингенту, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи, з державного бюджету на 2014 рік на Харківську область було виділено 1126.9 тис. грн. Даний обсяг коштів дозволив скористатися пільгою лише 2585 особам (що становить 12 % від загальної кількості пільгових пацієнтів досліджуваної категорії, які мешкають на території Харківської області). Отже, у середньому

на одного чорнобильця на рік було витрачено 436 грн, на місяць — 36 грн, на день — 1.20 грн. З іншого боку, через постійне зростання цін на ЛЗ аптечні заклади неспроможні забезпечувати пацієнтів за пільговими рецептами лікарів. Незадовільне медичне обслуговування, низькі стандарти життя, несприятлива екологічна ситуація, політична нестабільність та, як наслідок, зростання цін на ЛЗ, накопичення заборгованості держави з соціальних виплат призводять до чисельних звернень та скарг пацієнтів до органів державної влади [3, 16-19]. Нижче наводимо типовий приклад із судово-фармацевтичної практики щодо відмови у забезпеченні ЛЗ пацієнтів, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи.

Приклад 1. За період з серпня по грудень 2014 р. гр. Б. (постраждалий внаслідок Чорнобильської катастрофи) та його дружина 26 разів зверталися до територіальних підрозділів департаментів соціального захисту населення, охорони здоров'я, до гарячих ліній Міністерства охорони здоров'я, Кабінету Міністрів України щодо відмови працівників аптеки А. прийняти пільгові рецепти на забезпечення ЛЗ; останнє звернення у вигляді позовної заяви — до районного суду м. Харкова (Рис. 1). При виділенні у 2014 р. 69 810 грн з державного бюджету на забезпечення одного району м. Харкова гр. Б. був забезпечений ЛЗ на суму 3233 грн, що становить 4.6 % від загальної суми потреби. На підставі аналізу даного прикладу з'ясовано, що Департаментом соціального захисту населення Харківської обласної державної адміністрації направлено пропозиції до Міністерства соціальної політики України про можливість збільшення фінансування за програмою КФКВ 090212 «Пільги на медичне обслуговування громадян, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи» з метою зменшення рівня соціальної напруги у регіоні.

За результатами дослідження на регіональному рівні систематизовано регіональний типовий перелік виписаних ЛЗ для досліджуваного пільгового контингенту пацієнтів, в яких їм було відмовлено, та визначено режим контролю ЛЗ (Таблиця).

За даними Таблиці встановлено, що відмовлено аптеками у забезпеченні ЛЗ, віднесеними до таких клініко-фармакологічних груп: антидіабетичні засоби; засоби, що впливають на систему травлення та метаболічні процеси; антитромботичні засоби; периферичні вазодилататори; блокатори бета-адренорецепторів; гіполіпідемічні препарати; препарати вітаміну В1, у тому числі у комбінації з вітамінами В6 та В12; кардіологічні засоби; антибактеріальні

Рисунок 1

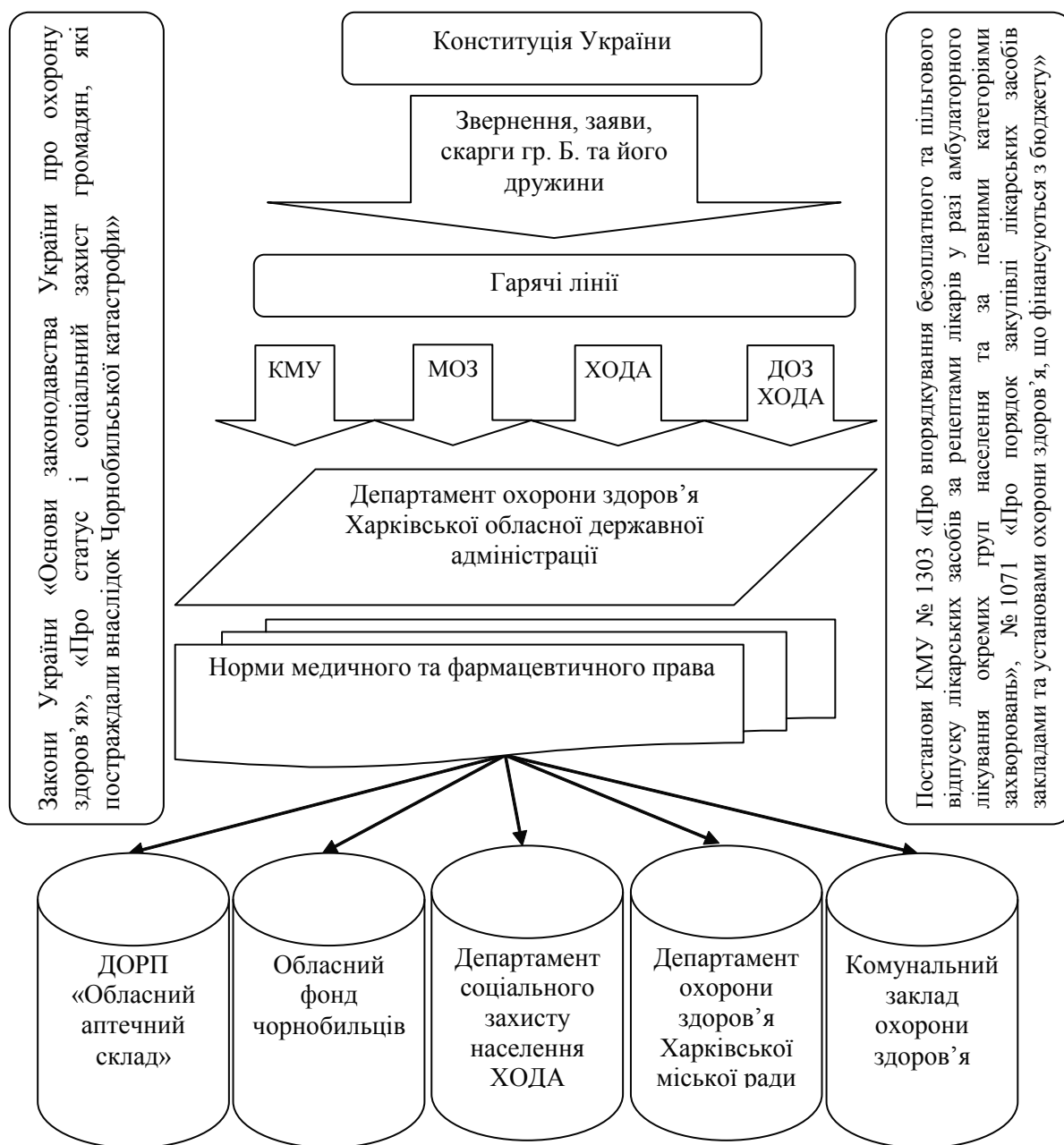


Схема звернень гр. Б., ліквідатора аварії на ЧАЕС, щодо отримання лікарських засобів за пільговими рецептами лікарів на регіональному рівні

засоби групи хінолінів та бета-лактамі антибіотики. За статистичними даними, підвищена захворюваність пільгового контингенту пацієнтів, постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи, прослідковується для ендокринної (130 %) та нервової (130 %) систем; також спостерігається тенденція росту злоякісних новоутворень (110 %), особливо лейкемії, раку щитоподібної та молочної залоз, а також пізніх форм солідних пухлин — раку легенів та сечовивідних шляхів [20, 21].

У ході проведення аналізу з'ясовано, що пацієнтам, які постраждали від радіації, виписуються пільгові рецепти лікаря при таких захворюваннях:

- захворювання системи кровообігу (12 %);
- захворювання органів травлення (7 %);
- хвороби нервової системи (11 %);
- захворювання ендокринної системи (23 %);
- захворювання органів дихання (9 %);
- серцево-судинні захворювання (30 %);
- інші захворювання (8 %).

Для вирішення питання ефективного розподілу коштів з державного бюджету на медикаментозне забезпечення пільгових категорій пацієнтів, постраждалих від наслідків Чорнобильської катастрофи, запропоновано науково-практичні рекомендації (Рис. 2).

Однією з обов'язкових передумов успішного фармацевтичного забезпечення пільгових контингентів пацієнтів є налагоджене планування потреби в коштах для придбання ЛЗ, адже саме від правильності розрахунків залежить, наскільки постраждали будуть забезпечені життєво необхідними медикаментами. Через відсутність в Україні єдиної бази даних щодо кількості громадян, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи, зробити реальний розрахунок потреби в коштах надзвичайно важко. Окрім цього, розподіл фінансування на пільгове забезпечення ЛЗ здійснюється без урахування кількості постраждалих, які перебувають на диспансерному обліку [22].

Висновки

В Україні існує проблема в реалізації державних заходів медикаментозного забезпечення громадян, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи, а також у визначенні пріоритетних напрямків удосконалення діючої системи соціального захисту населення. Для вирішення цих питань необхідно сформулювати цілісну та ефективну систему надання соціальних гарантій пільговим категоріям громадян; налагодити взаємодію центральних та місцевих органів виконавчої влади щодо використання бюджетних коштів, спрямованих на медикаментозне забезпечення пільгових категорій громадян; забезпечити прозорість використання бюджетних коштів, спрямованих на надання послуг громадянам на пільгових умовах.

ЛІТЕРАТУРА

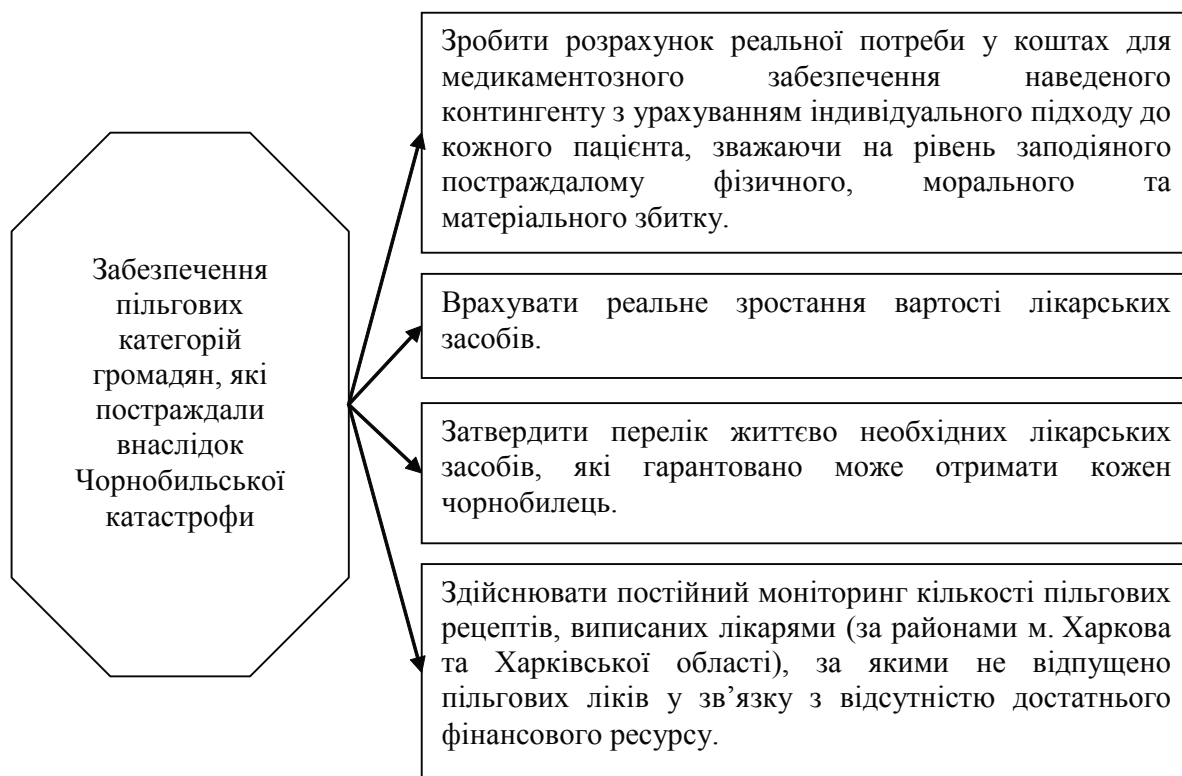
1. Кихтенко О. Правительство не сократило ни одной льготы для наиболее уязвимых категорий граждан [Электронный ресурс] / О. Кихтенко // В час пик. — 04.03.2014. — Режим доступа: <http://vchasplik.ua/ukraina/249916pravitelstvo-ne>

Таблиця

Режим контролю регіонального переліку ЛЗ, на які виписано пільгові рецепти, проте відмовлено у забезпеченні

Ч. ч.	Режим контролю			Назва ЛЗ
	АТС-код, КФГ	НПГ	КПГ	
1.	A10B B02 — антидіабетичні засоби	За рецептом	Загальна група	«Сіофор», 1000 мг, № 30; «Сіофор», 500 мг, № 60
2.	A10B B12 — антидіабетичні засоби	За рецептом	Загальна група	«Олтар», 2 мг, № 30; «Олтар», 3 мг, № 30
3.	A11D B — препарати вітаміну B1, у тому числі в комбінації з вітамінами B6 та B12	Без рецепта	Загальна група	«Вітаксон», 2,0, № 5
4.	A16A X01 — засоби, що впливають на систему травлення та метаболічні процеси	За рецептом	Загальна група	«Діаліпон», 300, № 30; «Берлітлон», 600 мг, № 30
5.	A16A X19 — засоби, що впливають на систему травлення та метаболічні процеси	За рецептом	Загальна група	«Актовегін», 40 мг/мл, по 10 мл у ампулах № 5; «Актовегін», 200 мг, № 50
6.	B01A C06 — антитромботичні засоби	За рецептом	Загальна група	«Кардіомагніл», 75 мг, № 30
7.	C01E B14 — інші кардіологічні засоби. Простагландини	За рецептом	Загальна група	«Рибоксин», 20 мг/мл, по 10 мл у ампулах № 10
8.	C04A D03 — периферичні вазодилататори	За рецептом	Загальна група	«Вазоніт», 600 мг, № 20; «Трентал», 20 мг/мл, по 5 мл у ампулах № 5
9.	C07A B12 — блокатори бета-адренорецепторів	За рецептом	Загальна група	«Небілет», 5 мг, № 28
10.	C10A A05 — гіполіпідемічні препарати, монокомпонентні	За рецептом	Загальна група	«Аторис», 20 мг, № 30
11.	J01D D04 — інші бета-лактамі антибіотики	За рецептом	Загальна група	«Цефтриаксон», 500 мг, № 5
12.	J01M A02 — антибактеріальні засоби групи хінолінів	За рецептом	Загальна група	«Ципрофлоксацин», 2 мг/мл, 100 мл

Рисунок 2



Заходи, що мають сприяти ефективному розподілу коштів з державного бюджету для пільгового забезпечення медикаментами громадян, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи

sokratilo-ni-odnoy-lgoty-dlya-naibolee-uyazvimyh-kategoriy-grazhdan.

2. Опришко В.Ф. Правові чорнобильські проблеми [Електронний ресурс] / В.Ф. Опришко. — Режим доступу: http://www.nbuv.gov.ua/Portal/soc_gum/pre/2009/Opryshko.pdf.

3. Пасталиця С.В. Оптимізація фармацевтичного забезпечення пацієнтів пільгового режиму на регіональному рівні: Автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук: спец. 15.00.01 «Технологія ліків та організація фармацевтичної справи» / С.В. Пасталиця. — Харків, 2010. — 20 с.

4. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 19.07.2005 р. № 360 «Про затвердження Правил виписування рецептів та вимог-замовлень на лікарські засоби і виробів медичного призначення, Порядку відпуску лікарських засобів і виробів медичного призначення з аптек та їх структурних підрозділів, Інструкції про порядок зберігання, обліку та знищення рецептурних бланків та вимог-замовлень» // Український вісник психоневрології. — 2009. — Т. 17. — Вип. 2 (додаток). — С. 212-222.

5. Фармацевтичне законодавство: Навч. посіб. з грифом МОН України / В.О. Шаповалова, В.В. Шаповалов, М.М. Халін та ін. — [2-е вид.]. — Харків, 2010. — 142 с. — (Серія: Фармацевтичне право).

6. Шаповалов В.В. Визначення стабільності оптової ціни на лікарський засіб Морфін за судово-фармацевтичним та економічним показниками на основі фармацевтичного права / В.В. Шаповалов, О.В. Рогожнікова // Український вісник психоневрології. — 2014. — Т. 22, Вип. 2 (79). — С. 115-119.

7. Legislation in pharmacy, forensic pharmacy and evidence-based pharmacy : Study book (Series: Pharmaceutical law) / V.A. Shapovalova, V.V. Shapovalov (Jr.), V.V. Shapovalov et al. — [3-rd ed.]. — Kharkiv, 2011. — 160 p.

8. Закон України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» // Відомості Верховної Ради України. — 1993. — № 4. — С. 19.

9. Закон України «Про статус і соціальний захист громадян, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи» // Відомості Верховної Ради України. — 1991. — № 16. — С. 200.

10. Конституція України // Фармацевтичне право і доказова фармація в системі правовідносин держава-закон-виробник-оптовик-менеджер-лікар-пацієнт-провізор-ліки-контролюючі та правоохоронні органи: Матеріали наук.-практ. конф., 16 лист. 2007 р. / За ред. В.О. Шаповалової, В.П. Черних, В.В. Шаповалова та ін. — Харків, 2007. — С. 214-274.

11. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 17.01.1995 р. № 6 «Про розвиток та вдосконалення судово-медичної служби України» [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z0248-95>.

12. Фармацевтичне право в наркології / За ред. В.О. Шаповалової, І.К. Сосіна, В.В. Шаповалова. — Харків: Факт, 2004. — 800 с.

13. Шаповалов В.В. (мол.). Про підвищення рівня застосування норм медичного та фармацевтичного права в ланцюзі «лікар-пацієнт-провізор» як елемент захисту прав та безпеки пацієнтів [Електронний ресурс] / В.В. Шаповалов (мол.) // Время. — 31.07.2013. — № 103. — Режим доступу: <http://timeua.info/310713/78055.html>.

14. Постанова Кабінету Міністрів України від 17.08.1998 р. № 1303 «Про впорядкування безоплатного та пільгового відпуску лікарських засобів за рецептами лікарів у разі амбулаторного лікування окремих груп населення та за певними категоріями захворювань» // Офіційний вісник України. — 1998. — № 33. — С. 61.

15. Постанова Кабінету Міністрів України від 05.09.1996 р. № 1071 «Про порядок закупівлі лікарських засобів закладами та установами охорони здоров'я, що фінансуються з бюджету» в ост. ред. від 14.11.2013 р. № 972 // Офіційний вісник України. — 2013. — № 91. — С. 351.

16. Медицинское и фармацевтическое право: анализ клинико-фармакологических групп лекарственных средств, применяемых в фармакотерапии кардиологических заболеваний в рамках формулярной системы России и Украины / В.В. Шаповалов (мл.), О.А. Рыщенко, В.В. Шаповалов и др. // Научные ведомости Белгородского государственного университета (Серия: Медицина. Фармация). — 2014. — № 24 (195), Вып. 28. — С. 137-143.

17. Судово-фармацевтичне дослідження регіонального рівня забезпечення лікарськими засобами пацієнтів з нейроендокринними онкологічними захворюваннями на основі медичного та фармацевтичного права / Рищенко О.О., Шаповалов В.В., Шаповалова В.О., Рязанцева Н.М. // Фармаком. — 2014. — № 3. — С. 56-62.

18. Судово-фармацевтичні ризики: неналежне виконання професійних обов'язків медичним або фармацевтичним працівником, що заважає забезпеченню лікарськими засобами пільгового контингенту на основі фармацевтичного права [Електронний ресурс] / В.В. Шаповалов (мол.), В.В. Шаповалов, В.О. Шаповалова, О.В. Рогожнікова // Теорія і практика правознавства. — 2014. — № 2 (6). — Режим доступу: <http://nauka.jur-academy.kharkov.ua>.

19. Шаповалов В.В. Введение в медицинское, фармацевтическое право и судебную фармацию / В.В. Шаповалов, В.В. Шаповалов (мл.), В.А. Шаповалова // Право и этика биомедицинской деятельности в России и за рубежом: Сб. науч. ст. — Пенза: Изд-во ПГУ, 2014. — ISBN 978-5-94170-857-4. — С. 186-194.

20. МАГАТЭ: Чернобыль. Истинные размеры аварии [Электронный ресурс] // International Atomic Energy Agency, 2005. — Режим доступа: <http://www.iaea.org/NewsCenter/PressReleases/2005/prn200512.html>.

21. Ryschenko O.O. Medical and pharmaceutical law: the formulary system in Ukraine [Electronic resource] / O.O. Ryschenko, V.O. Shapovalova, V.V. Shapovalov // E-Journal: Research Bulletin SWorld «Modern scientific research and their practical application» (ISSN 2227-6920). — 2013. — Vol. J21306-016. — P. 96-101. — Access to the document: <http://www.sworld.com.ua/index.php/ru/e-journal/2227-6920/j213/20935-j21306>.

22. Глущенко Л.М. Організаційно-правові проблеми забезпечення лікарськими засобами постраждалих та учасників ліквідації аварії на ЧАЕС та механізм їх вирішення / Л. М. Глущенко // Правове регулювання економіки. — 2010. — № 10. — С. 152-164.

УДК 340.15:615.077:369.013.5

Резюме

Шаповалов В.В. (мл.), Шаповалов В.В., Рогожнікова О.В., Шаповалова В.А.

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Департамент здравоохранения Харьковской областной государственной администрации

Государственные принципы усовершенствования медикаментозного обеспечения на региональном уровне граждан, пострадавших в результате Чернобыльской катастрофы, на основе фармацевтического права

В статье рассмотрены основные недостатки в медикаментозном обеспечении льготных категорий граждан, имеющих статус пострадавших в результате Чернобыльской катастрофы и получающих льготы в соответствии с Законом Украины «О статусе и социальной защите граждан, пострадавших в результате Чернобыльской катастрофы», с применением судебно-фармацевтической практи-

ки. Проанализированы нормативно-правовые документы Украины, касающиеся льготного обеспечения пострадавших вследствие Чернобыльской катастрофы необходимой фармацевтической помощью. Предложены пути усовершенствования медикаментозного обеспечения указанных категорий льготного контингента пациентов с применением норм фармацевтического права.

Ключевые слова: медикаментозное обеспечение, лекарственные средства, льготные категории граждан, ликвидаторы аварии на ЧАЭС, пострадавшие в результате катастрофы на ЧАЭС, фармацевтическое право.

UDC 340.15:615.077:369.013.5

Summary

Shapovalov V.V. (Jr.), Shapovalov V.V., Rogozhnikova O.V., Shapovalova V.O. Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education Department of Healthcare of Kharkiv Regional State Administration

Government principles regarding the improvement of medical provision on regional level for citizens affected by the Chernobyl disaster based on the pharmaceutical law

The article discusses the main disadvantages in the provision of privileged categories of citizens who have the status of victims of the Chernobyl disaster and receive benefits in accordance with the Law of Ukraine «On the status and social protection of citizens affected by the Chernobyl catastrophe» with the use of forensic and pharmaceutical practice. Analyzed legal documents of Ukraine concerning the provision of preferential categories of citizens affected by the Chernobyl disaster with necessary pharmaceutical care. Proposed the ways to improve medical support of these categories of preferential patients with the use of standards of pharmaceutical law, namely to develop an integrated and effective system of social guarantees for privileged categories of citizens; ensure transparency in the use of budget funds allocated for the provision of services to citizens on favorable terms; make the calculation of real need in the media regarding the above provision of medical contingent with individual approach to each patient, taking into account the level caused to the victim's physical, moral and material damage; continuously monitor the amount of preferential prescriptions by doctors (in districts of Kharkiv and Kharkiv region), which is not subsidized medicines released due to lack of adequate financial resources; taking into account the actual increase in the cost of medicines, which are guaranteed to get every Chernobyl disaster patient.

Keywords: medical provision, medicines, privileged categories of citizens, the liquidators of the Chernobyl accident affected by the Chernobyl disaster, pharmaceutical law.

Шаповалов Валентин Валерійович. Доцент кафедри медичного та фармацевтичного права, загальної і клінічної фармації Харківської медичної академії післядипломної освіти. К.фарм.н. (2009). Доктор філософії (2010).

Шаповалов Валерій Володимирович. Начальник відділу фармації Департаменту охорони здоров'я Харківської обласної державної адміністрації. Д.фарм.н. (2002). Професор.

Рогожнікова Оксана Василівна. Старший викладач кафедри медичного та фармацевтичного права, загальної і клінічної фармації Харківської медичної академії післядипломної освіти.

Шаповалова Вікторія Олексіївна. Завідувач кафедри медичного та фармацевтичного права, загальної і клінічної фармації Харківської медичної академії післядипломної освіти. Д.фарм.н. (1996). Професор.