

ISSN 2414-9195

ФАРМАКОМ

науково-практичний журнал

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

- наука

- технологія

- якість

- стандартизація

1/2
2019

Редакційна колегія

Головний редактор — Леонт'єв Д. А., д. фарм. н.

Заступник
головного редактора — Воловик Н. В., к. фарм. н.

Члени редакційної колегії: Алмакаєва Л. Г., д. фарм. н. (Харків)
Андронаті С. А., академік НАН України, д. х. н., професор (Одеса)
Асмолова Н. М., к. фарм. н., ст. наук. співроб. (Київ)
Блажеєвський М. Є., д. х. н., професор (Харків)
Борщевська М. І., д. фарм. н., професор (Київ)
Бунятян Н. Д., д. фарм. н. (Москва, Росія)
Васюк С. О., д. фарм. н., професор (Запоріжжя)
Вовк О. Г., к. б. н., доцент (Харків)
Георгієвський Г. В., д. фарм. н., ст. наук. співроб. (Харків)
Годовальников Г. В., д. фарм. н., професор (Мінськ, Білорусь)
Гризодуб О. І., д. х. н., професор (Харків)
Гудзенко О. П., д. фарм. н., професор (Рубіжне)
Джалілов Х. К., д. фарм. н., професор (Ташкент, Узбекистан)
Дмітрієва М. В., к. фарм. н., ст. наук. співроб. (Харків)
Загорій В. А., д. фарм. н., професор (Київ)
Зінченко О. А., к. фарм. н., ст. наук. співр. (Харків)
Казарінов М. О., д. фарм. н., професор (Харків)
Каленюк Т. Г., д. фарм. н., професор (Львів)
Керимов Ю. Б., д. фарм. н., професор (Баку, Азербайджан)
Коваленко С. І., д. фарм. н., професор (Запоріжжя)
Котов А. Г., д. фарм. н., ст. наук. співроб. (Харків)
Кошовий О. М., д. фарм. н., доцент (Харків)
Кресюн В. Й., д. мед. н., професор (Одеса)
Леонт'єв Д. А., д. фарм. н., ст. наук. співроб. (Харків)
Литвиненко В. І., д. х. н., професор (Харків)
Ляпунов М. О., д. фарм. н., професор (Харків)
Мазур І. А., д. фарм. н., професор (Запоріжжя)
Маслова Н. Ф., д. б. н., професор (Харків)
Миронов О. М., д. мед. н., професор (Москва, Росія)
Немченко А. С., д. фарм. н., професор (Харків)
Оганесян Е. Т., д. фарм. н., професор (П'ятигорськ, Росія)
Печаєв В. К. (Київ)
Півень О. П., д. фарм. н. (Харків)
Тулєгенова А. У., д. фарм. н., професор (Астана, Казахстан)
Чайка Л. О., к. мед. н., ст. наук. співроб. (Харків)
Шаповалов В. В., д. фарм. н., професор (Харків)
Шаповалова В. О., д. фарм. н., професор (Харків)

- Науково-практичний журнал ФАРМАКОМ видається із серпня 1992 року. Свідоцтво про реєстрацію КВ № 21361-11161ПР від 09.06.2015.
- Засновники: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», м. Харків, Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції», Запорізький державний медичний університет.
- Передплата — редакційна (розсилання рекомендованими листами).
- Матеріали публікуються українською та російською мовами (залежно від мови оригіналу).
- Журнал включено до переліку видань, в яких можуть публікуватись основні результати дисертаційних робіт. (Постанова президії ВАК України від 10.02.2010 № 221; Наказ МОН України від 11.07.2016 № 820)
 - Адреса редакції: ФАРМАКОМ, ДП «Фармакопейний центр», вул. Астрономічна, 33, Харків, 61085, тел./факс (057) 719-06-02. E-mail: pharmacomeditor@gmail.com.
 - <http://farmacomua.narod.ru>, <http://sphu.org> (сайт Фармакопейного центру).
 - Повне або часткове передрукування матеріалів журналу можливе тільки за письмовим дозволом редакції.

ISSN 2414-9195



9 772414 919001 1 3

© ФАРМАКОМ, 2019.

Зміст

Міжнародні конгреси, семінари, виставки*Дмітрієва М. В.*

10-та ювілейна міжнародна нарада фармакопей світу (IMWP)..... 5

Воловик Н. В., Леонтьєв Д. А.

13-й Міжнародний симпозиум з фармацевтичних стандартних зразків 7

До введення у дію Державної Фармакопеї України*Гризодуб О. І., Підпружников Ю. В., Леонтьєв Д. А., Петрус В. В., Іванов Л. В.*Пояснювальна записка до проекту розділу 12 «Застосування методу найменших квадратів у регресійному аналізі» загальної статті ДФУ 5.3.N.1 «Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту^N» 9**ПРОЕКТ**

Застосування методу найменших квадратів у регресійному аналізі 9

Стандартизація лікарських засобів і валідація методик контролю якості*Андрющенко Т. Л., Верушкін О. Г., Куліков А. Ю.*

Розробка та валідація методики кількісного визначення стрептоциду розчинного та норсульфазолу натрію в лікарському засобі «Інгаліпт» методом обернено-фазової ВЕРХ 25

Петрус В. В., Леонтьєв Д. А., Воловик Н. В., Гризодуб О. І.

Прогноз технологічного варіювання для промислового випуску таблеток дезлоратадину 37

Технологія лікарських засобів*Снегирьова Д. В., Алмакаєва Л. Г.*

Вибір технологічних параметрів виготовлення орального розчину на основі солей магнію лактату і магнію підолату 48

Алмакаєв М. С., Двінських Н. В.

Вибір способу стерилізації ін'єкційного розчину багатокомпонентного препарату нейротропної дії 54

Фітохімічні дослідження*Вовк О. Г., Котов А. Г., Котова Е. Е., Соколова О. О.*

Фармакопейна ідентифікація та діагностика методом мікроскопії лікарської рослинної сировини: корені, кореневища, кореневища з коренями 60

Фармако-економічні і маркетингові дослідження*Яковлєва Л. В., Баглай Т. О., Хоменко О. В.*

Фармакоеконімічний аналіз за методом мінімізації витрат лікарських засобів групи фторхінолонів, рекомендованих для лікування хворих на негоспітальну пневмонію 75

Ткачова О. В., Костюченко Т. Л.

Дослідження асортименту та споживання протигерпетичних лікарських засобів на фармацевтичному ринку України 81

-
- Рецензенти: к. б. н. Вовк О. Г.; д. фарм. н., проф. Гонтова Т. М.; д. х. н., професор Гризодуб О. І.; к. фарм. н. Жемерова К. Г.; д. фарм. н., професор Казарінов М. О.; д. фарм. н., професор Калинюк Т. Г.; д. фарм. н., ст. н. с. Леонтьєв Д. А.; д. ю. н, професор Пашков В. М.; д. фарм. н., професор Півень О. П.; к. фарм. н. Ханін Д. А.
 - Випуск підготували: Воловик Н. В., Саматов Р. С., Боярська В. О., Лук'янова І. С., Лук'янова О. С.
 - Рекомендовано до друку вченою радою ДП «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції», протокол № 3 від 05.06.2019.
 - Підписано до друку 19.06.19. Тираж 500 прим.
-

Дискусійний форум

Соловйов О. С.

Організаційні засади розвитку інноваційних
технологій у сфері обігу лікарських засобів 85

Содержание

Международные конгрессы, семинары, выставки

Дмитриева М. В.

10-е юбилейное международное совещание фармакопей мира (IMWP) 5

Воловик Н. В., Леонтьев Д. А.

13-й Международный симпозиум по фармацевтическим стандартным образцам..... 7

К введению в действие Государственной Фармакопеи Украины

Гризодуб А. И., Подпружников Ю. В., Леонтьев Д. А., Петрус В. В., Иванов Л. В.

Пояснительная записка к проекту раздела 12 «Применение метода наименьших квадратов в регрессионном анализе» общей статьи ГФУ 5.3.N.1 «Статистический анализ результатов химического эксперимента^N» 9

ПРОЕКТ

Применение метода наименьших квадратов в регрессионном анализе 9

Стандартизация лекарственных средств и валидация методик контроля качества

Андрющенко Т. Л., Верушкин А. Г., Куликов А. Ю.

Разработка и валидация методики количественного определения стрептоцида растворимого и норсульфазола натрия в препарате «Ингалипт» методом обращенно-фазовой ВЭЖХ..... 25

Петрус В. В., Леонтьев Д. А., Воловик Н. В., Гризодуб А. И.

Прогноз технологического варьирования для промышленного выпуска таблеток дезлоратадина 37

Технология лекарственных средств

Снегирева Д. В., Алмакаева Л. Г.

Выбор технологических параметров приготовления орального раствора на основе солей магния лактата и магния пидолата..... 48

Алмакаев М. С., Двинских Н. В.

Выбор способа стерилизации инъекционного раствора многокомпонентного препарата нейротропного действия 54

Фитохимические исследования

Вовк А. Г., Котов А. Г., Котова Э. Э., Соколова О. А.

Фармакопейная идентификация и диагностика методом микроскопии лекарственного растительного сырья: корни, корневища, корневища с корнями..... 60

Фармако-экономические и маркетинговые исследования

Яковлева Л. В., Баглай Т. А., Хоменко О. В.

Фармакоэкономический анализ по методу минимизации затрат лекарственных средств группы фторхинолонов, рекомендованных для лечения больных внебольничной пневмонией 75

Ткачева О. В., Костюченко Т. Л.

Исследование ассортимента и потребления противогерпетических лекарственных средств на фармацевтическом рынке Украины 81

Дискуссионный форум

Соловьев А. С.

Организационные основы развития инновационных технологий в сфере обращения лекарственных средств..... 85

Міжнародні конгреси, семінари, виставки

Дмитрієва М. В.

10-та ювілейна міжнародна нарада фармакопей світу (IMWP)

Делегація Державної Фармакопеї України (ДФУ) взяла участь у 10-й ювілейній міжнародній нараді фармакопей світу (IMWP), яка відбулася 4-5 березня 2019 р. в штаб-квартирі ВООЗ, Женева, Швейцарія.

Перша міжнародна нарада фармакопей світу, що була організована з ініціативи ВООЗ, відбулась 1 березня 2012 р. в штаб-квартирі ВООЗ у Женеві. Під час цієї основоположної зустрічі було досягнуто згоди між фармакопеями світу щодо розробки документа з Належної фармакопейної практики (GPhP), і ДФУ була серед ініціаторів розробки цього документа.

Розробка GPhP — складний багаторівневий процес, який вимагає значних зусиль від сторін-учасниць зі створення тексту документа, рецензування, врахування отриманих зауважень тощо. У результаті обговорення на восьми засіданнях IMWP був розроблений основний текст документа GPhP (опублікований: Annex 1 WHO Technical Report Series 996, 2016), а також гармонізовані підходи до розробки фармакопейних монографій на компаундовані препарати (опублікований: Annex 6, WHO Technical Report Series 1010, 2018)

і рослинні препарати (опублікований: Annex 7, WHO Technical Report Series 1010, 2018). Дев'ять і десята зустрічі присвячені пошуку моделей подальшої співпраці та гармонізації фармакопейних вимог. Одним із підсумків 10-ї наради IMWP стало написання спільного документа щодо підвищення цінності фармакопейних стандартів для здоров'я населення.

Оскільки ДФУ містить значну кількість не гармонізованих з Європейською Фармакопеею текстів, загальних статей, монографій на готові лікарські засоби, рослинну лікарську сировину, рослинні лікарські препарати, розробка GPhP є актуальним завданням для вироблення загальних принципів створення фармакопейних текстів та монографій. Довгостроковою перспективою такої роботи є гармонізація фармакопейних вимог у світовому масштабі.

У межах 10-ї зустрічі IMWP були проведені переговори з представниками Європейської Фармакопеї та EDQM, а також із представниками Фармакопеї США (USP) та Британської Фармакопеї (BP), з якими ДП «Фармакопейний центр» має договори про взаєморозуміння



і співпрацю. Під час зустрічі з представниками EDQM — Dr Susanne Keitel, Director EDQM, і Ms Cathie Vielle, Secretary to the European Pharmacopoeia Commission, було обговорено ряд робочих питань. У ході переговорів директор EDQM повідомила про свій намір заручитися підтримкою Постійного представництва України в Раді Європи для прискорення формування делегації від України, як повноправного члена Європейської Фармакопеї, для участі в засіданнях комісії Європейської Фармакопеї, а також для призначення експертів до експертних та робочих груп Європейської Фармакопеї.

На зустрічі з представниками Британської Фармакопеї — Dr James Pound, British Pharmacopoeia and Laboratory Services, і Dr Alistair Gibb, Editor-in-Chief, був наданий звіт Державної Фармакопеї України щодо використання текстів ВР в розробці ДФУ відповідно

до Меморандуму про взаєморозуміння між МНРА і ДП «Фармакопейний центр» із фармакопейного співробітництва. Представники ВР висловили задоволення звітом і подяку за зауваження і пропозиції, які надає ДП «Фармакопейний центр» у ході роботи з текстами ВР. Було підкреслено, що така співпраця сприяє вдосконаленню обох фармакопей. На зустрічі з представником USP — Dr Kevin Mooge, Senior Manager, Pharmacopoeial Collaboration, були обговорені робочі моменти співпраці відповідно до двосторонньої угоди між USP та ДП «Фармакопейний центр» про надання права копіювати і використовувати тексти USP-NF «Grant of Rights to Copy and Adapt the United States Pharmacopoeia-National Formulary», а також питання майбутньої Конвенції USP у 2020 р.

Воловик Н. В., Леонтьев Д. А.

13-й Міжнародний симпозиум з фармацевтичних стандартних зразків

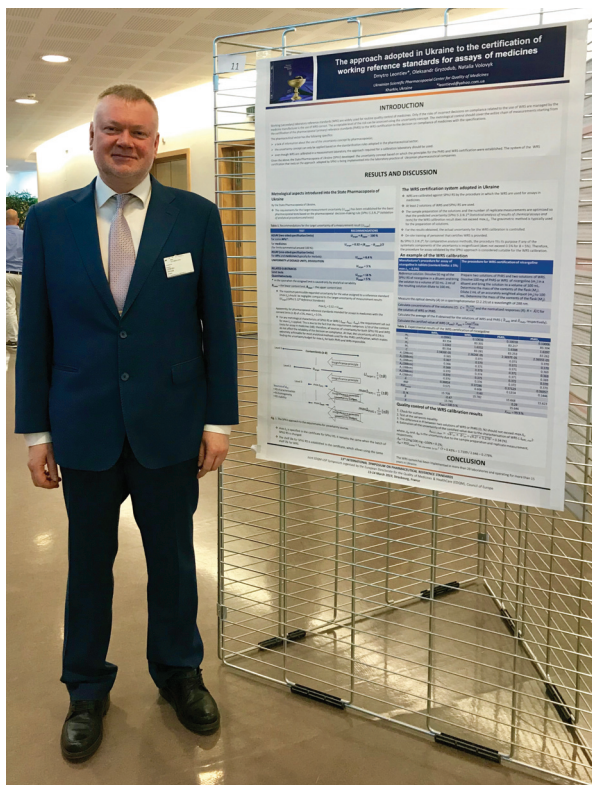
Фармацевтичні стандартні зразки відіграють важливу роль у розробці, виробництві та контролі якості лікарських засобів. Вони необхідні для оцінки безпечності та ефективності лікарських засобів та виявлення фальсифікатів. Тому проблема наявності якісних і доступних фармацевтичних стандартних зразків, які відповідають потребам виробників лікарських засобів та сучасним вимогам регуляторних органів, є незмінно актуальною.

Європейський директорат з контролю якості лікарських засобів та охорони здоров'я Ради Європи (EDQM) спільно з Фармакопеею США (USP) регулярно проводить симпозиуми з фармацевтичних стандартних зразків, на яких порушуються питання їх якості, відповідності потребам виробників лікарських засобів і вимогам регуляторних органів та інші. На симпозиум зазвичай запрошуються спікери з провідних фармакопей світу, регуляторних органів та представники провідних фармацевтичних компаній, що дає змогу комплексно розглянути проблему створення та використання стандартних зразків, а також поставити питання та обговорити гострі теми.

З 13 по 14 березня 2019 року в Страсбурзі, Франція, відбувся 13-й Міжнародний симпозиум з фармацевтичних стандартних зразків, в якому представники ДП «Фармакопейний центр» взяли участь утретє.

Симпозиум зібрав близько 130 учасників із 30 країн, які беруть участь у виробництві, характеристичній та використанні фармацевтичних стандартних зразків. Програма складалася з чотирьох секцій, що охоплювали створення та використання фармакопейних стандартних зразків, включно зі стандартними зразками для нових і складних біологічних і малих молекул, а також регуляторні аспекти. Також розглянуто питання, пов'язані з домішками, антибіотиками й продуктами генної терапії. Була жвава дискусія щодо потреби користувачів у стандартних зразках, придатних для використання, що виходять за межі описаних у фармакопейних монографіях.

Поряд з усними презентаціями була організована стендова сесія, на якій учасники, чії тези доповідей були схвалені науковою комісією з числа організаторів симпозиуму (USP та EDQM), мали можливість представити результати своїх робіт за тематикою симпозиуму.



Делегати симпозіуму від ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» — Дмитро Леонтєв, заступник директора з наукової роботи та начальник відділу валідації та стандартних зразків, та Наталя Воловик, заступник начальника відділу валідації та стандартних зразків, — скористалися нагодою представити результати своїх досліджень, а також порушити та обговорити актуальні питання з представниками інших фармакопей.

Дмитро Леонтєв презентував роботу під назвою «Підхід до атестації робочих стандартних зразків, прийнятий в Україні» (автори: Д. А. Леонтєв, О. І. Гризодуб, Н. В. Воловик).

Наталя Воловик презентувала роботу під назвою «Підхід Державної Фармакопеї України

до дослідження однорідності фармакопейних стандартних зразків» (автори: Н. В. Воловик, Д. А. Леонтєв, О. І. Гризодуб).

Абсолютно новою особливістю симпозіуму став конкурс стендових доповідей з погляду їх наукового значення. Експерти, призначені до наукового комітету, оцінювали презентації та визначали переможців. Співробітник ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» Наталя Воловик за підсумками конкурсного відбору отримала приз за представлену доповідь. Приз вручив Jaap Venema — головний науковий співробітник Фармакопеї США.



До введення у дію Державної Фармакопеї України

Гризодуб О. І., Підпружников Ю. В., Леонтьєв Д. А., Петрус В. В., Іванов Л. В.
Державне підприємство «Державний науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»,
Харків, Україна
Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна
ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Київ, Україна
НТУ «Харківський політехнічний інститут», Харків, Україна

ПОЯСНЮВАЛЬНА ЗАПИСКА

до проекту розділу 12 «Застосування методу найменших квадратів у регресійному аналізі» загальної статті ДФУ 5.3.N.1 «Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту^N»

Необхідність розробки цього розділу пов'язана з переходом вітчизняних підприємств на вимоги GMP. Водночас проводяться великі дослідження, пов'язані з валідацією аналітичних методик і технологічного процесу. У цих дослідженнях широко застосовується кореляційний метод, заснований на методі найменших квадратів (МНК).

Метою цього розділу є короткий теоретичний виклад застосування МНК з єдиного матричного погляду, який охоплює всі основні практично важливі для фармації аспекти застосування МНК: загальне формулювання, лінійний МНК, лінійний зважений МНК, нелінійний МНК і нелінійний зважений МНК.

Для ілюстрації викладеного теоретичного матеріалу наведено 4 приклади застосування МНК на реальних об'єктах:

- лінійний двопараметричний МНК (перевірка лінійності під час проведення валідації аналітичної методики),
- лінійний трипараметричний МНК (перевірка значущості впливу технологічних факторів під час відпрацювання технології),
- лінійний зважений двопараметричний МНК (перевірка лінійності в припущенні рівноточності відносної невизначеності ординат),
- нелінійний двопараметричний МНК (дослідження кінетики розчинення субстанції в середовищі розчинення).

Для зручності користувачів усі приклади наведені в такому вигляді, який дозволяє легко реалізувати їх в Excel[®], що забезпечує простежуваність. Ці приклади також можуть бути використані для перевірки розроблених програм.

Ще однією важливою метою цього розділу є встановлення фармакопейного стандарту представлення результатів обробки за МНК: коефіцієнти рівняння, їх стандартні відхилення, залишкове стандартне відхилення, коефіцієнт кореляції.

Включення цього розділу в ДФУ дозволить полегшити користувачам ДФУ застосування кореляційного аналізу у своїх дослідженнях.

ПРОЕКТ

12. ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОДУ НАЙМЕНШИХ КВАДРАТІВ У РЕГРЕСІЙНОМУ АНАЛІЗІ

- 12.1. Загальне формулювання методу найменших квадратів
- 12.2. Проблема нерівноточності значень ординат
 - 12.2.1. Допущення рівноточності ординат
 - 12.2.2. Загальний випадок
 - 12.2.3. Допущення рівності відносних стандартних відхилень ординат
- 12.3. Пряме числове розв'язання співвідношень (12.3) або (12.7)
- 12.4. Використання часткових похідних регресійної функції за параметрами
- 12.5. Лінійний метод найменших квадратів (ЛМНК)
- 12.6. Лінійний зважений метод найменших квадратів (ЛЗМНК)
- 12.7. Нелінійний метод найменших квадратів (НМНК)
- 12.8. Нелінійний зважений метод найменших квадратів (НЗМНК)
- 12.9. Приклади
 - 12.9.1. Валідація методики кількісного визначення таблеток амброксолу: розрахунок лінійної залежності методом найменших квадратів

- 12.9.2. Дослідження значимості впливу швидкості і сили пресування на однорідність маси і однорідність дозування одиниць ядер таблеток дезлоратадину
- 12.9.3. Лінійний зважений метод найменших квадратів: побудова калібрувальної прямої в припущенні рівності відносних невизначеностей ординат
- 12.9.4. Застосування нелінійного методу найменших квадратів для опису кінетики розчинення зразків субстанції фенсуциналу з різним розміром частинок

12. ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОДУ НАЙМЕНШИХ КВАДРАТІВ У РЕГРЕСІЙНОМУ АНАЛІЗІ

Під час проведення фармацевтичної розробки лікарських засобів і розробки методик аналізу часто виникає необхідність математичного опису залежності певної залежної змінної y (яку називають «функцією відгуку» або «цільовою функцією») від k незалежних змінних (факторів) x_1, x_2, \dots, x_k , значення яких визначаються умовами проведення експерименту.

Якщо провести n дослідів, експериментальну залежність значень функції відгуку y_i (ординати) від значень незалежних змінних $x_{1j}, x_{2j}, \dots, x_{kj}$ можна представити як Табл. 12.1.

Таблиця 12.1

Типове представлення експериментальних даних

Номер дослідів i	Значення незалежних змінних x_j для різних дослідів $i = 1, 2, \dots, n$				Значення залежної змінної y (ординати) у різних дослідях i
	x_{1i}	x_{2i}	...	x_{ki}	
1	x_{11}	x_{21}	...	x_{k1}	y_1
2	x_{12}	x_{22}	...	x_{k2}	y_2
...					
n	x_{1n}	x_{2n}	...	x_{kn}	y_n

Як видно, за результатами експерименту ми отримуємо функцію y , значення якої відомі тільки в деяких дискретних точках (дослідах). Для її математичного опису необхідно розв'язати завдання вибору аналітичної функції, яка буде у найкращий спосіб описувати функцію, задану в Табл. 12.1. Загалом таке завдання не має вирішення, оскільки неможливо тільки на підставі експерименту визначити вигляд математичної функції. Однак можна розв'язати більш часткове

завдання підбору параметрів, які описують деяку, наперед задану, функціональну залежність. Цим займається регресійний аналіз.

12.1. ЗАГАЛЬНЕ ФОРМУЛЮВАННЯ МЕТОДУ НАЙМЕНШИХ КВАДРАТІВ

Завдання регресійного аналізу можна сформулювати так. Для запропонованої математичної моделі загального вигляду

$$y^{calc} = f(x_1, x_2, \dots, x_k; b_1 \dots b_m) \quad (12.1)$$

необхідно підібрати такі оптимальні значення m постійних числових параметрів (коефіцієнтів регресії) $b_1 \dots b_m$, щоб експериментально виміряні величини y_i і розраховані за рівнянням (12.1) значення функції y_i^{calc} для кожного рядка Табл. 12.1 відрізнялися якнайменше.

Як залежні змінні, незалежні змінні і числові параметри можуть бути різні величини. Наприклад, у разі багатохвильової спектрофотометрії залежними змінними є оптичні густини за аналітичних довжин хвиль, незалежними змінними — показники поглинання аналізованих компонентів за цих довжин хвиль, а числовими параметрами, які необхідно знайти, — концентрації аналізованих компонентів. Під час опису кривих вивільнення залежними змінними є концентрації аналізованих речовин у розчині (або ступінь вивільнення у відсотках до максимальної концентрації), незалежною змінною — час вивільнення, а числовими параметрами, які треба знайти — коефіцієнти математичної моделі тощо. Визначимо залишкову дисперсію в такий спосіб:

$$s_0^2 = \frac{1}{n-m} \times \sum_{i=1}^{i=n} (y_i - y_i^{calc})^2 = \frac{1}{n-m} \times \sum_{i,j=1}^{n,k} [y_i - f(x_{ij}, b_1 \dots b_m)]^2 \quad (12.2)$$

Від звичайної дисперсії вона відрізняється тим, що використовує «плаваюче середнє»: як середнє значення для кожного y_i використовується y_i^{calc} , розраховане за рівнянням (12.1) для заданих значень параметрів $b_1 \dots b_m$. Оптимальність коефіцієнтів регресії $b_1 \dots b_m$ відповідає мінімуму залишкової дисперсії зі співвідношення (12.2), тобто:

$$s_0^2 = \frac{1}{n-m} \times \sum_{i=1}^{i=n} (y_i - y_i^{calc})^2 \rightarrow \min. \quad (12.3)$$

Загалом кількість параметрів m може відрізнятися від кількості незалежних змінних k .

Співвідношення (12.2-12.3) є загальним формулюванням *методу найменших квадратів* (МНК).

Враховуючи, що коли здійснюється варіювання параметрів $b_1 \dots b_m$, число ступенів свободи $(n - m)$ є постійною величиною, його можна виключити з розгляду. Тоді оптимальність параметрів $b_1 \dots b_m$ відповідає мінімуму залишкової суми квадратів (RSS):

$$RSS = \sum_{i=1}^{i=n} (y_i - y_i^{calc})^2 = \sum_{i,j=1}^{n,k} [y_i - f(x_{ij}, b_1 \dots b_m)]^2 \rightarrow \min. \quad (12.4)$$

Вираз (12.4) дав назву *методу найменших квадратів*, оскільки мінімізується сума квадратів відхилень експериментальних точок від запропонованої математичної моделі (12.1).

Слід зазначити, що під час опису регресії за математичною моделлю (12.1) деякі параметри $b_1 \dots b_m$, отримані за допомогою МНК, можуть бути статистично незначущими і тому мають бути відкинуті. Розрахунки за допомогою МНК мають бути повторені зі зменшеною кількістю параметрів. Водночас RSS може зменшитися не внаслідок покращення опису експериментальних даних, а просто через зменшення кількості параметрів. Для уникнення цього краще відразу використовувати більш загальні співвідношення (12.2-12.3), тим більше, що використання (12.4) не має ніяких переваг перед (12.2-12.3).

Для оптимізованих значень параметрів $b_1 \dots b_m$ залишкове стандартне відхилення s_0 розраховують зі співвідношення (12.2), а загальний індекс (коефіцієнт) кореляції R_c (див. рівняння (7.3а)) зі співвідношення:

$$R_c = \sqrt{1 - \frac{s_0^2}{s_y^2}}. \quad (12.5)$$

Тут s_y — стандартне відхилення величин y навколо свого середнього значення.

12.2. ПРОБЛЕМА НЕРІВНОТОЧНОСТІ ЗНАЧЕНЬ ОРДИНАТ

12.2.1. Допущення рівноточності ординат

Необхідно зазначити одну важливу обставину (що має загальний характер для всіх описів експериментальних даних за теоретичними рівняннями), яка стає актуальною в тому разі,

коли нас цікавить не тільки сам факт відповідності експериментальних даних теоретичним рівнянням, але й параметри цих рівнянь.

Йдеться про те, що розв'язання співвідношення (12.3) передбачає *рівноточність значень ординат* y_i (i , відповідно, відхилень від теоретичної кривої $y_i - y_i^{calc}$), тобто рівності абсолютних стандартних відхилень для значень ординат y_i :

$$s(y_i) = const, i = 1 \dots n. \quad (12.6)$$

Це допущення є коректним для достатньо вузького інтервалу величин y_i (зокрема, під час валідації методик кількісного визначення Фармакопея вимагає доказу лінійності аналітичного сигналу від концентрації в інтервалі 80-120 % від номінального значення), однак з розширенням цього інтервалу воно стає все менш і менш коректним.

Зазначимо, що «лінійність» і «рівноточність» — поняття різні. Аналітичний сигнал (y_i) може лінійно, але нерівноточно залежати від концентрації в межах аналітичного діапазону (можливий і зворотній випадок: залежність рівноточна, але нелінійна — див. нижче *нелінійний МНК*). Саме ця обставина ускладнює, зокрема, валідацію методик кількісного визначення в широкому інтервалі концентрацій.

Проблема нерівноточності стає ще більш актуальною в тому разі, коли як ординати використовують не значення самої функції відгуку (для яких часто можна припустити рівноточність), а якісь їх трансформовані величини (логарифми, зворотні величини тощо), які дозволяють отримати лінійні (за параметрами) залежності і застосувати ЛМНК. У такому разі для трансформованих значень функції відгуку допущення рівноточності (12.6) часто є некоректним. Тут доцільно використати *нелінійний МНК* для опису вихідної функції відгуку. Альтернативою може бути використання статистики функції декількох випадкових змінних (див. розділ 9) для знаходження взаємозв'язку вихідних і перетворених стандартних відхилень $s(y_i)$. Однак такий підхід за складністю мало чим відрізняється від *нелінійного МНК*, поступаючись останньому в коректності.

12.2.2. Загальний випадок

Загальним підходом до розв'язання проблеми нерівноточності значень ординат є введення в співвідношення (12.3) вагових множників, які ураховують цю нерівноточність. Як ваги w_i

логічно використовувати величини, зворотні дисперсіям $s^2(y_i)$ величин y_i . У цьому разі, враховуючи (12.2-12.3), загальне формулювання *зваженого методу найменших квадратів* (ЗМНК) має вигляд:

$$s_0^2(w) = \frac{1}{n-m} \times \sum_{i=1}^{i=n} [y_i - y_i^{calc}]^2 \times w_i =$$

$$= \frac{1}{n-m} \times \sum_{i,j=1}^{n,k} [y_i - f(x_{ij}, b_1 \dots b_m)]^2 \times w_i \rightarrow \min, \quad (12.7)$$

$$w_i = \frac{1}{s^2(y_i)}, \quad i = 1 \dots n. \quad (12.8)$$

Для оптимізованих значень параметрів $b_1 \dots b_m$ залишкове стандартне відхилення $s_0(w)$ розраховують за співвідношеннями (12.7-12.8), а загальний коефіцієнт кореляції $R_c(w)$ — за співвідношенням:

$$R_c(w) = \sqrt{1 - \frac{s_0^2(w)}{s_y^2}}, \quad (12.9)$$

які є узагальненнями співвідношень (12.2) і (12.5).

Слід зазначити, що знайдені за допомогою ЗМНК (12.7-12.9) параметри $b_1 \dots b_m$ і метрологічні характеристики регресії (12.1) значно складніше інтерпретувати, ніж у разі звичайного незваженого методу найменших квадратів (12.3). Із співвідношень (12.7-12.9) неважко бачити, що $s_0(w)$ являє собою середньоквадратичний критерій Стюдента, розрахований із критеріїв Стюдента для кожної точки, що може бути використано під час оцінки рівняння регресії (12.1). Водночас коефіцієнт кореляції $R_c(w)$ і розраховані за інформаційно-коваріаційною матрицею (див. нижче) стандартні відхилення параметрів $b_1 \dots b_m$ значно складніше інтерпретувати. Це обмежує застосування співвідношень (12.7-12.9) на практиці.

Також необхідно підкреслити, що у разі використання не генеральних (які зазвичай невідомі), а вибірових дисперсій $s^2(y_i)$, для коректного застосування зваженого методу найменших квадратів необхідно перевірити гіпотезу нерівності дисперсій за критерієм Бартлета (див. розділ 1.3.2) або Кокрена (див. розділ 1.3.3 — у разі якщо всі дисперсії мають однакове число ступенів свободи). Якщо критерії нерівності дисперсій не виконуються (а для вибірових дисперсій із малим числом ступенів свободи гіпотезу нерівності дисперсій дуже важко обґрунтувати), то застосування ЗМНК не є статистично коректним, і слід використовувати звичайний (незважений) МНК.

12.2.3. Допущення рівності відносних стандартних відхилень ординат

Важливим окремим випадком ЗМНК є використання допущення рівності відносних стандартних відхилень ординат, тобто:

$$s_r(y_i) = s(y_i) / y_i = \text{const}, \quad i = 1 \dots n. \quad (12.10)$$

Допущення (12.10) відповідає значенням ваг

$$w_i = \frac{1}{y_i^2}, \quad i = 1 \dots n. \quad (12.11)$$

у співвідношенні (12.8).

Допущення (12.10) зазвичай виконується в ширшому інтервалі, ніж допущення (12.4) рівності абсолютних стандартних відхилень, і його застосовують під час побудови калібрувальних прямих у ЛВМНК (див. розділ 12.7.3).

Для знаходження мінімуму s_0 (12.3) або $s_0(w)$ (12.7) можуть застосовуватися різні підходи, які можна поділити на числові й аналітичні.

Аналітичні підходи — це знаходження параметрів співвідношення (12.3) або (12.7) як функції, тобто точне розв'язання. Таке точне розв'язання можна отримати для *лінійного* (за параметрами) МНК (ЛМНК).

Загалом визначення параметрів співвідношень (12.3) або (12.7) може проводитися числовими методами оптимізації (мінімізації). У такому разі говорять про *нелінійний* МНК (НМНК).

12.3. ПРЯМЕ ЧИСЛОВЕ ВИЗНАЧЕННЯ ПАРАМЕТРІВ СПІВВІДНОШЕНЬ (12.3) АБО (12.7)

Одним з найпростіших варіантів НМНК є *метод самоузгодженого перебору* (МСП). МСП може бути застосований для будь-якого виду функції (12.1) — як лінійних, так і нелінійних за параметрами $b_1 \dots b_m$. Це дозволяє розглядати його окремо від інших варіантів НМНК.

Для реалізації МСП можна використовувати, наприклад, такий алгоритм:

1. Для кожного з m параметрів $b_1 \dots b_m$ задають вихідні значення $b_1(0) \dots b_m(0)$.
2. Для кожного з m параметрів $b_1 \dots b_m$ задають вихідні кроки ітерацій $\Delta b_1(0) \dots \Delta b_m(0)$.
3. Для кожного з m параметрів $b_1 \dots b_m$ задають діапазон — три вихідні точки: $[b_1(0) - \Delta b_1(0), b_1(0), [b_1(0) + \Delta b_1(0)]; \dots [b_m(0) - \Delta b_m(0), b_m(0), [b_m(0) + \Delta b_m(0)]$. Загальна кількість комбінацій точок за всіма параметрами становить 3^m .

4. Для всіх 3^m комбінацій заданих значень параметрів $b_1 \dots b_m$ розраховують значення функції (12.1) і розраховують значення функціоналів (12.3) або (12.7).
5. Вибирають комбінацію значень параметрів $b_1 \dots b_m$, яка відповідає мінімуму функціоналів (12.3) або (12.7). Вибрані в такий спосіб значення беруть за нові вихідні значення й ітераційний процес повторюють.
6. Якщо знайдене значення конкретного параметра b_i протягом трьох ітерацій змінюється (росте або зменшується) в одному напрямку, то його крок ітерації Δb_i збільшують удвічі.
7. Якщо знайдене значення конкретного параметра b_i протягом трьох ітерацій не змінюється, то його крок ітерації Δb_i зменшують удвічі.
8. Ітераційний процес завершують, коли значення функціоналів (12.3) або (12.7) на останній ітерації відрізняється від попереднього значення менше наперед заданої величини.
9. Залишкове стандартне відхилення s_0 і загальний коефіцієнт кореляції R_c розраховують для оптимізованих значень параметрів $b_1 \dots b_m$ за співвідношеннями (12.2), (12.5) або (12.7-12.9).
10. Стандартні відхилення для оптимізованих параметрів $b_1 \dots b_m$ розраховують на підставі інформаційно-коваріаційної матриці (див. нижче).

Переваги МСП

1. Він може бути застосований до будь-яких функцій (12.1) — як лінійних, так і нелінійних відносно параметрів $b_1 \dots b_m$.
2. Для знаходження параметрів $b_1 \dots b_m$ не вимагається розрахунку похідних функції (12.1) за параметрами $b_1 \dots b_m$ на кожному кроці ітерацій. Не потрібно також і обернення матриць. Цей аспект може бути важливим, наприклад, якщо функція (12.1) являє собою лінійну комбінацію експонент. Мінімізація функціоналів (12.3) або (12.7) у цьому разі належить до некоректних завдань.

Недоліки МСП

1. МСП є приблизним методом, на відміну від лінійного методу найменших квадратів, який дає аналітичне розв'язання.
2. Оптимізація параметрів $b_1 \dots b_m$ залежить від вихідних заданих значень $b_1(0) \dots b_m(0)$. Немає впевненості, що знайдений мінімум функціоналів (12.3) або (12.7) є глобальним, а не локальним. Тому знаходження оптимізованих значень $b_1 \dots b_m$ бажано повторити для різних вихідних значень $b_1(0) \dots b_m(0)$.

3. Застосування МСП вимагає розробки програм. У разі ЛМНК, а також НМНК для низки випадків можуть бути використані звичайні розрахунки в Excel®.

4. Для знаходження стандартних відхилень параметрів $b_1(0) \dots b_m(0)$ однаково необхідно отримання інформаційно-коваріаційної матриці, яку розраховують на підставі числових значень похідних функції (12.1) за параметрами $b_1 \dots b_m$.

12.4. ВИКОРИСТАННЯ ЧАСТКОВИХ ПОХІДНИХ РЕГРЕСІЙНОЇ ФУНКЦІЇ ЗА ПАРАМЕТРАМИ

Загальним підходом до знаходження мінімуму функціоналів (12.2-12.3) або (12.7) є використання часткових похідних за параметрами. У точці мінімуму всі частинні похідні виразів (12.3) або (12.7) за кожним з m параметрів $b_1 \dots b_m$ мають перетворитися на нуль.

У разі незваженого МНК, проводячи відповідне диференціювання виразу (12.2), отримаємо систему з m рівнянь:

$$\sum_{i,j=1}^{n,k} [y_i - f(x_{ij}, b_1 \dots b_m)] \times \frac{df(x_{ij}, b_1 \dots b_m)}{db_g} = 0, \quad g = 1, \dots, m. \quad (12.12)$$

Математичні методи розв'язання співвідношення (12.3) можна поділити на *лінійний метод найменших квадратів* (ЛМНК) і *нелінійний метод найменших квадратів* (НМНК).

ЛМНК дозволяє отримати точне розв'язання рівняння (12.3), і його застосовують у тому разі, коли функція (12.1) *лінійно залежить від параметрів* $b_0, b_1 \dots b_m$. Водночас сама функція (12.1) може бути і нелінійною до незалежних змінних x_j (наприклад, поліном $f = \sum b_j \times x^j$). Важливо, щоб змінні були лінійно незалежними одна від одної.

НМНК застосовують у тому разі, коли функція (12.1) *нелінійно залежить від параметрів* $b_1 \dots b_m$. Водночас сама функція (12.1) може бути як лінійною, так і нелінійною до незалежних змінних x_j .

12.5. ЛІНІЙНИЙ МЕТОД НАЙМЕНШИХ КВАДРАТІВ (ЛМНК)

Нехай регресійна залежність (12.1) є лінійною відносно параметрів $b_1 \dots b_m$:

$$y_i^{calc} = \sum_{j=1}^{j=m} x_{ij} \times b_j, \quad i = 1 \dots n \geq m. \quad (12.13)$$

У цьому разі число параметрів співпадає з числом незалежних змінних. Якщо є вільний член (b_1), то в співвідношенні (12.13) визначають $x_{i1} = 1$.

Завдання ЛМНК у цьому разі зводиться до розв'язання перевизначеної системи лінійних рівнянь (12.13).

Співвідношення (12.14) зручно записати в матричному вигляді:

$$y^{calc} = x \times b. \quad (12.14)$$

Тут y^{calc} — вектор-стовпець розрахованих значень функції (12.1) розміром $n \times 1$;
 x — матриця незалежних змінних розміром $m \times n$ (див. Табл. 12.1);
 b — вектор-стовпець параметрів розміром $m \times 1$.

Неважно бачити, що

$$x = \frac{\partial y^{calc}}{\partial b}, \quad (12.15)$$

тобто в рівнянні (12.14) ЛМНК матриця незалежних змінних x являє собою матрицю часткових похідних функції y^{calc} за параметрами b . Зауважимо, що у разі ЛМНК матриця x не залежить від параметрів b .

Тоді рівняння (12.2) у матричному вигляді буде таким:

$$s_0^2 = \frac{1}{n-m} \times (y - x \times b)^T \times (y - x \times b). \quad (12.16)$$

Тут y — вектор-стовпець експериментальних значень функції відгуку розміром $n \times 1$;
 T — символ транспонування матриці.

Проводячи диференціювання цього співвідношення за вектором параметрів b і прирівнюючи отримані похідні до нуля, отримаємо таку систему рівнянь у матричній формі:

$$(x^T \times x) \times b = x^T \times y. \quad (12.17)$$

Звідси отримаємо оптимізований вектор параметрів b :

$$b = [ICM \times x^T] \times y = RM \times y. \quad (12.18)$$

Тут RM — розрахункова;
 ICM — інформаційно-коваріаційна матриця вигляду:

$$LMHK: \quad ICM = (x^T \times x)^{-1}. \quad (12.19)$$

Залишкове стандартне відхилення s_0 розраховують за формулою (12.3), коефіцієнт кореляції R_c — за формулою (12.5).

Стандартні відхилення параметрів b_i розраховують із діагональних елементів інформаційно-коваріаційної матриці ICM :

$$s_{bi} = s_0 \times \sqrt{ICM_{ii}}. \quad (12.20)$$

Лінійний метод найменших квадратів (ЛМНК) є основою розрахунків усіх лінійних залежностей під час валідації кількісних методик. Він широко застосовується для опису поліноміальних регресій, а також у багатокомпонентній спектрофотометрії. Зокрема, всі рівняння МНК, МОРК і ММНК, які описані в національній частині загальної статті 2.2.25 «Абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій і видимій областях», отримані з використанням співвідношень (12.18-12.19).

Приклади застосування ЛМНК під час валідації методик кількісного визначення й у двофакторному кореляційному аналізі наведені в розділах 12.9.1 і 12.9.2.

12.6. ЛІНІЙНИЙ ЗВАЖЕНИЙ МЕТОД НАЙМЕНШИХ КВАДРАТІВ (ЛЗМНК)

Рівняння ЛЗМНК відрізняються від ЛМНК додатковим введенням діагональної матриці вагових коефіцієнтів w з елементами (12.8) на діагоналі:

$$LZMKNK: \quad w = \text{diag}\{w_1, w_2 \dots w_n\}. \quad (12.21)$$

Як вагові коефіцієнти можуть використовуватися також і квадрати зворотних значень самих ординат — у разі допущення рівності відносних дисперсій ординат — див. розділ 12.2.3.

Інформаційно-коваріаційна матриця (12.19) у цьому разі буде такою:

$$LZMKNK: \quad ICM = (x^T \times w \times x)^{-1}. \quad (12.22)$$

Оптимізований вектор параметрів (12.18) переходить у співвідношення:

$$LZMKNK: \quad b = [ICM_w \times x^T \times w] \times y = RM_w \times y. \quad (12.23)$$

Тут RM_w — зважена розрахункова матриця.

Зважені залишкове стандартне відхилення $s_0(w)$ і загальний коефіцієнт кореляції $R_c(w)$ знаходять із співвідношень (12.7-12.9).

Для розрахунку незважених залишкового стандартного відхилення s_0 і загального коефіцієнта кореляції R_c використовують співвідношення (12.2) і (12.5).

Приклад застосування ЛЗМНК для побудови калібрувальної прямої за допущенням рівно-

сті відносних стандартних відхилень ординат (12.10-12.11) наведений у розділі 12.9.3.

12.7. НЕЛІНІЙНИЙ МЕТОД НАЙМЕНШИХ КВАДРАТІВ (НМНК)

Розкладемо функцію y_i^{calc} (12.1) в ряд Тейлора з точністю до першого члена в точці y :

$$y_i^{calc} = y_i + \sum_{j=1}^{j=m} \frac{\partial f(x_{1i} \dots x_{ki}; b_{10} \dots b_{m0})}{\partial b_j} \times (b_j - b_{j0}) = (12.24)$$

$$= y_i + \sum_{j=1}^{j=m} E_{ij} \times \Delta b_j.$$

Тут E_{ij} — матриця часткових похідних за параметрами в точці $b_j = b_{j0}$:

$$E_{ij} = \frac{\partial f(x_{1i} \dots x_{ki}; b_{10} \dots b_{m0})}{\partial b_j}. \quad (12.25)$$

Співвідношення (12.24), з урахуванням (12.25), можна записати як:

$$y_i^{calc} - y_i = \Delta y_i = \sum_{j=1}^{j=m} E_{ij} \times \Delta b_j \quad (12.26)$$

або у матричному вигляді:

$$\Delta y = E \times \Delta b. \quad (12.27)$$

Неважко бачити, що співвідношення (12.27) за формою співпадає зі співвідношенням (12.14) звичайного ЛМНК. Це дозволяє використати співвідношення (12.13-12.20) звичайного ЛМНК для отримання оптимізованого вектора b в НМНК. Однак, на відміну від матриці x ЛМНК, у разі НМНК матриця часткових E залежить від параметрів b_j , тому процес отримання вектора b в НМНК є ітераційним.

Подібно (12.19) ЛМНК, інформаційно-коваріаційну матрицю НМНК знаходять зі співвідношення:

$$\text{НМНК: } ICM = (E^T \times E)^{-1}. \quad (12.28)$$

Подібно (12.18) ЛМНК, розрахункову матрицю і зміну вектора параметрів Δb в НМНК знаходять зі співвідношень:

$$\text{НМНК: } RM = ICM \times E^T. \quad (12.29)$$

$$\text{НМНК: } \Delta b = RM \times \Delta y. \quad (12.30)$$

Залишкове стандартне відхилення s_0 розраховують за формулою:

$$\text{НМНК: } s_0 = \sqrt{\frac{1}{(n-m)} \sum_{i=1}^{i=m} \Delta y_i^2}. \quad (12.31)$$

Стандартні відхилення параметрів b_i розраховують із діагональних елементів інформаційно-коваріаційної матриці ICM (12.28) і значення s_0 зі співвідношення (12.31):

$$s_{bi} = s_0 \times \sqrt{ICM_{ii}}. \quad (12.32)$$

Коефіцієнт кореляції R_c розраховують за формулою (12.5).

Алгоритм ітераційного процесу

1. Задають точність оптимізації. Оскільки оптимізація проводиться за мінімумом залишкового стандартного відхилення s_0 зі співвідношення (12.3), то задають мінімальну зміну $\min \Delta s_0$ на останньому етапі ітерації, після якого подальша оптимізація припиняється, тобто має виконуватися нерівність:

$$\Delta s_0 < \min s_0. \quad (12.33)$$

2. Задають вихідні наближення b_{j0} і для них розраховують за (12.13-12.14) значення y_{i0}^{calc} і вихідний вектор y_0^{calc} , а також матрицю частинних похідних E_{ij} за співвідношенням (12.25).
3. За співвідношенням (12.28-12.30) розраховують оптимізовані значення b_j (перша ітерація).
4. За співвідношенням (12.14) розраховують перше наближення для вектора y^{calc} .
5. Розраховують першу зміну вектора $\Delta y = y^{calc} - y$.
6. Використовуючи Δy , за співвідношенням (12.30) розраховують зміну вектора Δb .
7. За співвідношенням (12.31) розраховують залишкове стандартне відхилення s_0 для першої ітерації.
8. За співвідношенням (12.5) розраховують коефіцієнт кореляції R_c для першої ітерації.
9. За співвідношеннями (12.28) і (12.32) розраховують стандартні відхилення параметрів s_{bi} для першої ітерації.
10. Розраховують нове наближення для вектора $b = b_0 - \Delta b$.

Ітераційну процедуру повторюють із новим наближенням вектора b . Водночас розраховують зміну Δs_0 , порівнюючи з попередньою ітерацією. Процедuru ітерації продовжують, поки не буде виконуватися нерівність (12.33). Вектор b , який відповідає цьому, беруть за оптимальний. Для нього розраховують залишкове стандартне відхилення s_0 і загальний коефіцієнт кореляції R_c за співвідношеннями (12.31) і (12.5).

Приклад застосування НМНК наведений у Прикладі 12.9.4.

12.8. НЕЛІНІЙНИЙ ЗВАЖЕНИЙ МЕТОД НАЙМЕНШИХ КВАДРАТІВ (НЗМНК)

Процедура оптимізації така сама, як і для НМНК, але замість співвідношень (12.28), (12.29) і (12.31) використовують співвідношення:

$$\text{НЗМНК: } ICM = (E^T \times w \times E)^{-1}. \quad (12.34)$$

$$\text{НЗМНК: } RM = ICM \times E^T \times w. \quad (12.35)$$

Залишкове стандартне відхилення s_0 розраховують за співвідношенням:

$$\text{НЗМНК: } s_0 = \sqrt{\frac{1}{(n-m)} \sum_{i=1}^{i=m} \Delta y_i^2 \times w_i}. \quad (12.36)$$

12.9. ПРИКЛАДИ

12.9.1. Валідація методики кількісного визначення таблеток амброксолу: розрахунок лінійної залежності методом найменших квадратів

Під час валідації за стандартизованою процедурою (див. розділ 5.3.N.2 «Валідація аналітичних методик і випробувань») спектрофотометричної методики кількісного визначення таблеток амброксолу були отримані такі вихідні значення нормалізованих координат X і Y (Табл. 12.П-1).

Для підтвердження лінійності необхідно отримати параметри і метрологічні характеристики лінійної залежності:

$$Y = b_1 + b_2 \times X. \quad (12.П-1) \quad \text{Матрицю } x^T \text{ див. на Рис. 12П-1.}$$

Тут X і Y — вектори-стовпці з Табл. 12.П-1. У цьому разі число дослідів $n = 9$, число параметрів прямої (12.П-1) $m = 2$, число ступенів свободи $n - m = 7$.

Отримання параметрів і метрологічних характеристик прямої (12.П-1) можна проводити за формулами, наведеними в розділі 7 «Розрахунок і статистична оцінка параметрів лінійної залежності». Однак, як приклад, продемонструємо застосування більш загального матричного підходу, описаного в розділі 12.5.

У розрахунках припускається рівноточність ординат, тобто допущення (12.6). Наведена далі схема може бути легко реалізована в *Excel*[®], що забезпечує її простежуваність.

Матриці x і x^T

Ураховуючи, що в лінійній залежності (12.П-1) є вільний член b_1 , ці матриці мають у цьому разі вигляд:

$$x = \begin{pmatrix} 1 & 62.51 \\ 1 & 71.77 \\ 1 & 80.29 \\ 1 & 85.92 \\ 1 & 92.41 \\ 1 & 106.62 \\ 1 & 111.68 \\ 1 & 121.29 \\ 1 & 133.66 \end{pmatrix}.$$

Таблиця 12.П-1

Вихідні дані і результати розрахунків за прямою $Y = b_1 + b_2 \times X$

N дослідів	Вихідні дані		Розрахунки за прямою	
	X, %	Y, %	Y^{calc}	$Y - Y^{calc}$
1	62.51	63.07	62.89	0.1772
2	71.77	71.56	72.09	-0.5347
3	80.29	80.18	80.56	-0.3812
4	85.92	85.92	86.16	-0.2359
5	92.41	93.03	92.61	0.4249
6	106.62	107.6	106.73	0.8740
7	111.68	112.31	111.75	0.5558
8	121.29	121.2	121.30	-0.1039
9	133.66	132.82	133.60	-0.7762
$s_y =$		23.54	$s_0 = \sqrt{[(1/n-2) \times \sum(Y-Y^{calc})^2]} =$	0.584

Матриця $x^T \times x$

$$x^T x = \begin{bmatrix} 9 & 866.15 \\ 866.15 & 87843.3 \end{bmatrix}.$$

Детермінант цієї матриці дорівнює:

$$Det = 9 \times 87843.3 - 866.15^2 = 40373.7.$$

Інформаційно-коваріаційна матриця (12.19)

$$\begin{aligned} ICM &= (x^T \times x)^{-1} = \\ &= \frac{1}{40373.7} \times \begin{bmatrix} 87843.3 & -866.15 \\ -866.15 & 9 \end{bmatrix} = \\ &= \begin{bmatrix} 2.17576 & -0.02145 \\ -0.02145 & 0.0002229 \end{bmatrix}. \end{aligned}$$

Розрахункова матриця (12.18)

Розрахункову матрицю (12.18) див. на Рис. 12П-2.

Вектор параметрів (12.18)

$$RM \times Y = \begin{bmatrix} 0.7752 \\ 0.9937 \end{bmatrix}.$$

Отже, ми отримали лінійну залежність:

$$Y = 0.775 + 0.9937 \times X.$$

Розрахунки за цією залежністю величин Y^{calc} , відхилень $Y - Y^{calc}$ і залишкового стандартного відхилення s_0 за співвідношенням (12.3) наведені в Табл. 12.П-1. Використовуючи вихідне стандартне відхилення ординат $s_Y = 23.54\%$ і розраховане значення $s_0 = 0.586\%$, знайдемо за співвідношенням (12.5) загальний коефіцієнт кореляції:

$$R_c = \sqrt{1 - \frac{0.586^2}{23.54^2}} = 0.99969.$$

Використовуючи $s_0 = 0.586\%$ і діагональні елементи розрахованої вище інформаційно-

коваріаційної матриці, розрахуємо за формулою (12.20) стандартні відхилення для параметрів:

$$s_{b1} = 0.586 \times \sqrt{2.17576} = 0.861.$$

$$s_{b2} = 0.586 \times \sqrt{0.0002229} = 0.0087.$$

Підсумкові результати обробки експериментальних даних за допомогою МНК мають вигляд:

$$b_1 = 0.775, s_{b1} = 0.861; \quad b_2 = 0.9937, s_{b2} = 0.0087, \\ s_0 = 0.586; \quad R_c = 0.99969.$$

12.9.2. Дослідження значимості впливу швидкості і сили пресування на однорідність маси і однорідність дозування одиниць ядер таблеток дезлоратадину

На стадії фармацевтичної розробки таблеток дезлоратадину виникла необхідність оцінити значимість впливу двох факторів — сили пресування (x_2) і швидкості таблетування (x_3) — на однорідність маси (y_1) і однорідність дозованих одиниць (y_2) ядер таблеток перед їх покриттям плівковою оболонкою. Для цього зручно застосувати кореляційний двофакторний аналіз, використовуючи як функцію відгуку відповідні відносні дисперсії:

$$RSD_1^2 = y_1 = b_{11} + b_{12} \times x_2 + b_{13} \times x_3. \quad (12.П-2.1)$$

$$RSD_2^2 = y_2 = b_{21} + b_{22} \times x_2 + b_{23} \times x_3. \quad (12.П-2.2)$$

Тут

x_2 — сила пресування, кН;

x_3 — швидкість пресування, табл./хв.

$y_1 = RSD_1^2$ — відносна дисперсія маси ядер таблеток;

$y_2 = RSD_2^2$ — відносна дисперсія дозованих одиниць ядер таблеток.

Для отримання прямих (12.П-2.1) і (12.П-2.2) використовували ЛМНК, описаний у розділі 12.5. Оскільки є вільний член (b_1), то у співвідношеннях (12.П-2.1) і (12.П-2.2) поклали $x_1 = 1$.

$$x^T = \begin{bmatrix} 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 \\ 62.51 & 71.77 & 80.29 & 85.92 & 92.41 & 106.62 & 111.68 & 121.29 & 133.66 \end{bmatrix}$$

Рисунок 12П-1. Матриця x^T

$$RM = ICM \times x^T =$$

$$\begin{bmatrix} 0.83471 & 0.63605 & 0.45327 & 0.33249 & 0.19325 & -0.1116 & -0.2202 & -0.4263 & -0.6917 \\ -0.0075 & -0.0055 & -0.0036 & -0.0023 & -0.0009 & 0.00231 & 0.00344 & 0.00558 & 0.00834 \end{bmatrix}$$

Рисунок 12П-2. Розрахункова матриця (12.18)

Наведений нижче алгоритм легко реалізується в *Excel*[®], що забезпечує простежуваність розрахунків.

Вихідні дані наведені в Табл. 12.П-2.1.

У цьому разі кількість дослідів $n = 9$, число параметрів прямих (12.П-2.1) і (12.П-2.2) $m = 3$, кількість ступенів свободи $9 - 3 = 6$.

Для розрахунків за ЛМНК застосували підхід, описаний у розділі 12.5 і продемонстрований у розділі 12.7.1. Для розрахунків загальних коефіцієнтів кореляції використані значення s_y , наведені в Табл. 12.П-2.1.

Матриця $x^T \times x$ (за результатами Табл. 12.П-2.2)

9	105	315
105	1659	3675
315	3675	14775

Det матриці

$$x^T \times x = 9 \times (1659 \times 14775 - 3675 \times 3675) - 105 \times (105 \times 14775 - 315 \times 3675) + 315 \times (105 \times 3675 - 315 \times 1659) = 14647500$$

Інформаційно-коваріаційна матриця

$$ICM = (x^T \times x)^{-1}$$

Це матриця алгебраїчних доповнень елементів матриці $x^T \times x$ (див. вище), поділена на *Det*:

0.751398	-0.026882	-0.009333
-0.026882	0.002304	0.000000
-0.009333	0.000000	0.000267

Розрахункова матриця $RM = (x^T \times x)^{-1} \times x^T$

0.577419	-0.019969	-0.006667
0.344086	-0.019969	0
0.110753	-0.019969	0.006667
0.335484	0.000768	-0.006667
0.102151	0.000768	0
-0.131183	0.000768	0.006667
0.12043	0.019201	-0.006667
-0.112903	0.019201	0
-0.346237	0.019201	0.006667

Результати розрахунків наведені в Табл. 12.П-2.3. У ній представлено також критичне значення загального коефіцієнта кореляції $R_c = 0.621$ для ймовірності 95 % і кількості ступенів свободи $m - n = 9 - 3 = 6$ (див. Табл. 11.6). Значення

Таблиця 12.П-2.1

Вихідні дані залежності однорідності маси й однорідності дозованих одиниць від сили і швидкості пресування

№	Сила пресування	Швидкість пресування	Однорідність маси		Однорідність дозованих одиниць	
	x_1	x_2	$yRSD_1$	$y_1 = RSD_1^2$	RSD_2	$y_2 = RSD_2^2$
1	3	10	0.60	0.3571	2.17	4.6950
2	3	35	0.40	0.1584	2.08	4.3156
3	3	60	1.10	1.2100	1.33	1.7740
4	12	10	0.89	0.7987	1.75	3.0454
5	12	35	0.70	0.4969	1.48	2.1851
6	12	60	0.60	0.3550	0.90	0.8087
7	20	10	0.80	0.6336	1.99	3.9565
8	20	35	1.30	1.6968	1.43	2.0372
9	20	60	1.19	1.4144	2.23	4.9760
			$s_{y1} =$	0.533	$s_{y2} =$	1.47

Таблиця 12.П-2.2

Розрахунок матриці $x^T \times x$

№	$x_1 \times x_1$	$x_2 \times x_2$	$x_3 \times x_3$	$x_1 \times x_2 = x_2 \times x_1$	$x_1 \times x_3 = x_3 \times x_1$	$x_2 \times x_3 = x_3 \times x_2$
1	1	9	100	3	10	30
2	1	9	1225	3	35	105
3	1	9	3600	3	60	180
4	1	144	100	12	10	120
5	1	144	1225	12	35	420
6	1	144	3600	12	60	720
7	1	400	100	20	10	200
8	1	400	1225	20	35	700
9	1	400	3600	20	60	1200
Сума	9	1659	14775	105	315	3675

$R_c < 0.621$ статистично незначуще відрізняються від нуля.

Як видно з Табл. 12.П-2.3, в обох випадках коефіцієнти кореляції є статистично незначущими. Параметри b_2 і b_3 також незначуще відрізняються від нуля.

Отже, для цього обсягу експерименту і досліджуваного діапазону, результати регресійного аналізу свідчать про те, що сила і швидкість пресування статистично значуще не впливають

на фармакопейні характеристики *однорідність маси* і *однорідність дозованих одиниць*.

12.9.3. Лінійний зважений метод найменших квадратів: побудова калібрувальної прямої в припущенні рівності відносних невизначеностей ординат

Під час розробки спектрофотометричної методики кількісного визначення активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) в біологічному

Таблиця 12.П-2.3

Розрахунок вектора параметрів, стандартних відхилень і коефіцієнтів кореляції

Однорідність маси				
$RSD_1^2 = y_1 = b_{11} + b_{12} \times x_2 + b_{13} \times x_3$				
Матриця $RM \times y_1$			y_1^{calc}	$(y_1^{calc} - y_1)^2$
0.20621	-0.00713	-0.00238	0.25735	0.00995
0.05451	-0.00316	0	0.45568	0.08837
0.13401	-0.02416	0.00807	0.65401	0.30913
0.26795	0.00061	-0.00533	0.60579	0.03721
0.05076	0.00038	0	0.80412	0.09439
-0.04657	0.00027	0.00237	1.00245	0.41921
0.07631	0.01217	-0.00422	0.91551	0.07946
-0.19157	0.03258	0	1.11384	0.3398
-0.48973	0.02716	0.00943	1.31217	0.01046
0.06188	0.03872	0.00793	← Сума	$s_0(y_1) = \sqrt{(\Sigma / 6)} =$ 0.4810
b_{11}	b_{12}	b_{13}		
$b_{11} =$	0.062		$s_{b11} =$	$0.481 \times \sqrt{0.7514} =$ 0.417
$b_{12} =$	0.039		$s_{b12} =$	$0.481 \times \sqrt{0.002304} =$ 0.023
$b_{13} =$	0.0079		$s_{b13} =$	$0.481 \times \sqrt{0.000267} =$ 0.0079
$s_{y1} =$	0.533		$s_0(y_1) =$	0.481
		$R_c(y_1) =$		$\sqrt{[1 - (0.481 / 0.533)^2]} =$ 0.432 < 0.621 = R_c^{crit}
Однорідність дозованих одиниць				
$RSD_2^2 = y_2 = b_{21} + b_{22} \times x_2 + b_{23} \times x_3$				
Матриця $RM \times y_2$			Y_1^{calc}	$(y_2^{calc} - y_2)^2$
2.7109967	-0.09376	-0.0313	3.77864	0.83976
1.4849345	-0.08618	0	3.088941	1.50467
0.1964706	-0.03542	0.011826	2.399241	0.39098
1.0216739	0.002339	-0.0203	3.777834	0.53650
0.2232066	0.001678	0	3.088135	0.81552
-0.1060928	0.000621	0.005392	2.398436	2.52713
0.476484	0.07597	-0.02638	3.777119	0.03218
-0.2300048	0.039116	0	3.08742	1.10299
-1.7228809	0.095546	0.033173	2.397721	6.64764
4.055	-0.00009	-0.0276	$s_0(y_2) = \sqrt{(\Sigma / 6)} =$	1.549
b_{21}	b_{22}	b_{23}		
$b_{21} =$	4.055		$s_{b21} =$	$1.549 \times \sqrt{0.7514} =$ 1.343
$b_{22} =$	0.000		$s_{b22} =$	$1.549 \times \sqrt{0.002304} =$ 0.074
$b_{23} =$	-0.028		$s_{b23} =$	$1.549 \times \sqrt{0.000267} =$ 0.025
$s_{y2} =$	1.468		$s_0(y_2) =$	1.549
		$R_c(y_2) =$		$\sqrt{[1 - (1.549 / 1.468)^2]} =$ 0 < 0.621 = R_c^{crit}

середовищі виникла необхідність побудови калібрувального графіка залежності концентрації АФІ (y) від вимірюваної оптичної густини (x) з однаковою відносною невизначеністю результатів у широкому інтервалі концентрацій (див. Табл. 12.П-3.1). Для цього зручно застосувати ЛЗМНК, описаний у розділі 12.6, у припущенні рівності відносних стандартних відхилень (12.10-12.11).

Ми будемо калібрувальну залежність концентрації (x) від оптичної густини (y):

$$y = b_1 + b_2 \times x_2. \quad (12.П-3)$$

Тут x_2 і y — вектори-стовбці з Табл. 12.П-3. У цьому разі число дослідів $n = 9$, число параметрів прямої (12.П-4) $m = 2$, число ступенів свободи $n - m = 7$. Оскільки є вільний член, то покладаємо $x_1 = 1$.

Застосуємо той самий алгоритм, що і в розділі 12.7.1, з урахуванням появи вагових множників.

У розрахунках припускається рівність відносних стандартних відхилень ординат, тобто допущення (12.10-12.11). Наведена нижче схема може бути легко реалізована в *Excel*[®], що забезпечує її простежуваність.

Матриці x і x^T

Ураховуючи, що в лінійній залежності (12.П-1) є вільний член b_1 , ці матриці мають у цьому разі такий вигляд:

$$x = \begin{bmatrix} 1 & 0.135 \\ 1 & 0.269 \\ 1 & 0.407 \\ 1 & 0.531 \\ 1 & 0.635 \\ 1 & 0.783 \\ 1 & 0.893 \\ 1 & 1.040 \\ 1 & 1.180 \end{bmatrix}.$$

Матрицю x^T див. на Рис. 12П-3.

Матриця $x^T \times w \times x$ (за даними Табл. 12.П-3.2)

$$x^T \times w \times x = \begin{bmatrix} 1.3291 & 0.3479 \\ 0.3479 & 0.1566 \end{bmatrix}.$$

Детермінант цієї матриці дорівнює

$$Det = 1.3291 \times 0.1566 - 0.3479^2 = 0.087133.$$

Інформаційно-коваріаційна матриця (12.22)

$$\begin{aligned} ICM &= (x^T \times w \times x)^{-1} = \\ &= \frac{1}{0.087133} \times \begin{bmatrix} 0.1566 & -0.3479 \\ -0.3479 & 1.3291 \end{bmatrix} = \\ &= \begin{bmatrix} 1.7976 & -3.9928 \\ -3.9928 & 15.2532 \end{bmatrix}. \end{aligned}$$

Таблиця 12.П-3.1

Вихідні дані і результати розрахунків за прямою $Y = b_1 + b_2 \times x_2$

N дослідів	Вихідні дані		Ваги $w = 1 / y^2$	Розрахунки за ЛЗМНК*		Розрахунки за ЛМНК**	
	x_2 , оптична густина	y , мкг/мл		y^{calc}	$(y - y^{calc}) / y$	y^{calc}	$(y - y^{calc}) / y$
1	0.135	1.10	0.8264	1.13	0.0228	1.24	0.1256
2	0.269	2.15	0.2163	2.10	-0.0251	2.17	0.0115
3	0.407	3.15	0.1008	3.10	-0.0172	3.14	-0.0034
4	0.531	4.20	0.0567	3.99	-0.0489	4.01	-0.0462
5	0.635	4.80	0.0434	4.75	-0.0108	4.73	-0.0140
6	0.783	5.70	0.0308	5.82	0.0211	5.77	0.0118
7	0.893	6.50	0.0237	6.62	0.0181	6.54	0.0056
8	1.04	7.80	0.0164	7.68	-0.0150	7.56	-0.0303
9	1.18	8.30	0.0145	8.70	0.0478	8.54	0.0292
$s_y =$		2.468		$s_0 = \sqrt{(\sum \text{кв} / 7) =}$	0.0322		0.0537

* $y = 0.295 + 6.989 \times x_2$ (ЛЗМНК).

** $y = 0.147 + 7.246 \times x_2$ (ЛМНК).

$$x^T = \begin{bmatrix} 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 \\ 0.135 & 0.269 & 0.407 & 0.531 & 0.635 & 0.783 & 0.893 & 1.040 & 1.180 \end{bmatrix}.$$

Рисунок 12П-3. Матриця x^T

Розрахункова матриця (12.23)

Розрахункову матрицю (12.23) див. на Рис. 12П-4.

Вектор параметрів (12.23)

$$RM \times Y = \begin{bmatrix} 0.1469 \\ 7.2460 \end{bmatrix}.$$

Лінійна залежність, отримана за допомогою ЛЗМНК:

$$Y = 0.147 + 7.246 \times X.$$

Розрахунки за цією залежністю величин Y^{calc} , відхилень $Y - Y^{calc}$ і залишкового стандартного відхилення s_0 за співвідношеннями (12.7-12.8) наведені в Табл. 12.П-3.1 (ЛЗМНК). Використовуючи вихідне стандартне відхилення ординат $s_Y = 1.468$ і розраховане значення $s_0 = 0.0322$, знайдемо за співвідношенням (12.9) загальний коефіцієнт кореляції:

$$R_c = \sqrt{1 - \frac{0.0322^2}{1.468^2}} = 0.99992.$$

Використовуючи $s_0 = 0.0322$ і діагональні елементи розрахованої вище інформаційно-коваріаційної матриці, розрахуємо за рівняннями (12.20) і (12.22) стандартні відхилення для параметрів:

$$s_{b1} = 0.322 \times \sqrt{1.7976} = 0.254.$$

$$s_{b2} = 0.322 \times \sqrt{15.2532} = 0.740.$$

Підсумкові результати обробки експериментальних даних за допомогою ЛЗМНК мають вигляд:

$$b_1 = 0.147, \quad s_{b1} = 0.254; \quad b_2 = 7.246, \quad s_{b1} = 0.740; \\ s_0 = 0.0322; \quad R_c = 0.99992.$$

У Табл. 12.П-3.1 також наведені для порівняння результати розрахунків за звичайним (незваженим) ЛМНК (які виконані за схемою розділу 12.7.1). Як видно, значення параметрів b_1 і b_2 , розраховані за ЛЗМНК і ЛМНК помітно різняться. Водночас відносне залишкове стандартне відхилення s_0 для ЛЗМНК (0.0322) суттєво краще, ніж для ЛМНК (0.0537). Особливо великим є відносне відхилення для першої точки, розрахованої за ЛМНК (0.1256, або 12.56 %), яке значно гірше, ніж за ЛЗМНК (0.0228, або 2.28 %).

Отже, у цьому разі калібрування з використанням ЛЗМНК дає кращі результати, ніж ЛМНК.

12.9.4. Застосування нелінійного методу найменших квадратів для опису кінетики розчинення зразків субстанції фенсукциналу з різним розміром частинок

Під час фармацевтичної розробки готових лікарських засобів (ГЛЗ) субстанції фенсукциналу (ФС) постало питання, наскільки суттєвим для фармако-технологічних показників ГЛЗ є різниця в кінетиці розчинення фракцій ФС різного ступеня подрібнення (розмір частинок). Чим менше розмір частинок, тим більше швидкість розчинення, що може бути критичним

Таблиця 12.П-3.2

Розрахунок матриці $x^T \times w \times x$

x_1	x_2	w	$x_1 \times w \times x_1$	$x_2 \times w \times x_2$	$x_1 \times w \times x_2 = x_2 \times w \times x_1$
1	0.135	0.8264	0.8264	0.01506	0.1116
1	0.269	0.2163	0.2163	0.01565	0.0582
1	0.407	0.1008	0.1008	0.01669	0.0410
1	0.531	0.0567	0.0567	0.01598	0.0301
1	0.635	0.0434	0.0434	0.01750	0.0276
1	0.783	0.0308	0.0308	0.01887	0.0241
1	0.893	0.0237	0.0237	0.01887	0.0211
1	1.040	0.0164	0.0164	0.01778	0.0171
1	1.180	0.0145	0.0145	0.02021	0.0171
		Сума	1.3291	0.1566	0.3479

$$RM = ICM \times x^T \times w =$$

$$\begin{bmatrix} 1.04014 & 0.15653 & 0.17388 & -0.0183 & -0.0320 & -0.0409 & -0.04185 & -0.03871 & -0.04230 \\ -1.5980 & 0.02386 & 0.22326 & 0.23280 & 0.24709 & 0.24709 & 0.22789 & 0.19511 & 0.20331 \end{bmatrix}.$$

Рисунок 12П-4. Розрахункова матриця (12.23)

для технології отримання розчинів або для випробування «Розчинення» твердих лікарських засобів. З іншого боку, зменшення розміру частинок вимагає додаткових витрат. Крім того, зменшення розміру частинок субстанції часто призводить до зменшення її стабільності. Тому це питання становить практичний інтерес.

У процесі досліджень було показано, що за фіксованого середнього розміру частинок L залежність концентрації ФС ($C(L, t)$ мг/л), який перейшов у розчин, від часу розчинення (t , час) описується одночастевою експоненціальною моделлю:

$$y = C(L, t) = C(L, t = \infty) \times [1 - \exp(-k \times t)], \quad (12.П-4.1)$$

яка є функцією двох параметрів: $b_1 = C(L, t = \infty)$ — екстраполяційна максимальна концентрація ФС в розчині для цього середнього розміру частинок за безкінечного часу розчинення; $b_2 = k$ — параметр, що характеризує швидкість розчинення.

Експоненціальна модель (12.П-4.1) не може бути приведена до лінійного вигляду відносно параметрів $C(L, t = \infty)$ і k , тому для опису експериментальних даних за цим рівнянням необхідно використовувати нелінійний метод найменших квадратів (НМНК), який описаний у розділах 12.7-12.8. НМНК передбачає числову оптимізацію параметрів.

Експериментальні дані залежності концентрації фенсукцинала, який перейшов до розчину (0.1 М кислота хлористоводнева), від часу розчинення для різних фракцій фенсукцинала наведені в Табл. 12.П-4.1.

Дослідження кінетики розчинення проводили для часу: $t = 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90$ і 120 хв. Для розрахунків за допомогою НМНК доцільно використовувати час у годинах, що також зазначено в Табл. 12.П-4.1. Це суттєво зменшує часткові похідні за параметрами, що покращує збіжність процедури оптимізації.

Як видно з Табл. 12.П-4.1, стандартні відхилення не відрізняються значуще за критерієм Кокрена (див. Табл. 10.4), тобто виконуються вимоги (12.6) рівноточності ординат. Тому для розрахунків ми використовували звичайний (незважений) НМНК, описаний у розділі 12.7.

Нижче наведений приклад розрахунку за ітераційної процедури, описаної в розділі 12.7, для фракції 0.05-0.10 мм фенсукцинала. Ця процедура для двопараметричної одночастевої експоненціальної моделі (12.П-4.1) може бути легко реалізована в *Excel*[®], що забезпечує її простежуваність.

Похідні за параметрами (12.26)

Проводячи відповідне диференціювання функції (12.П-4.1) за параметрами $b_1 = C(L, t = \infty)$ і $b_2 = k$, отримаємо:

Таблиця 12.П-4.1

Вихідні результати дослідження кінетики розчинення в 0.1 М кислоті хлористоводневій різних фракцій фенсукцинала залежно від часу

Час	Концентрація фенсукцинала в розчині, $y = C$ мг/л для фракцій (мм):				Стандартне відхилення $s(y) = SD$ мг/л ($n = 3$)* для фракцій (мм):			
	0.05-0.10	0.10-0.16	0.16-0.315	0.315-0.50	0.05-0.10	0.10-0.16	0.16-0.315	0.315-0.50
0.0833 (5 хв)	4.07	5.8	4.80	4.2	1.16	1.50	0.87	0.71
0.167 (10 хв)	13.2	15.7	11.5	7.2	<u>3.06</u>	1.86	1.75	0.36
0.333 (20 хв)	20.9	21.5	16.0	10.2	2.65	1.54	<u>2.31</u>	0.58
0.50 (30 хв)	24.1	24.2	18.4	12.8	1.73	1.64	1.78	1.66
0.667 (40 хв)	26.2	26.5	20.2	14.3	1.21	2.05	1.70	2.11
0.833 (50 хв)	27.3	27.4	22.1	15.9	1.08	<u>2.19</u>	1.60	2.63
1.0 (60 хв)	27.8	28.6	22.6	17.0	0.85	1.73	1.12	<u>2.75</u>
2.0 (120 хв)	29.7	30.3	25.4	19.1	0.85	2.26	1.77	0.14
3.0 (180 хв)	30.4	30.8	25.0	21.0	0.78	1.48	0.00	0.07
$s_y = s_c =$	8.73	7.98	6.75	5.50				
Сума квадратів					25.41	30.06	22.16	22.68
Критерій Кокрена $G(0.95, \nu = 2) = SD_{max}^2 / \sum \text{квадратів} < 0.5157$					0.369	0.160	0.241	0.333

* Підкреслені максимальні значення, необхідні для перевірки гіпотези рівноточності ординат за Кокреном (Табл. 10.4).

$$E_{i1} = \frac{\partial y^{calc}}{\partial b_1} = \frac{\partial C(L, t_i)}{\partial C(L, t = \infty)} = 1 - \exp(-k \times t_i), \quad (12.П-4.2)$$

$$E_{i2} = \frac{\partial y^{calc}}{\partial b_2} = \frac{\partial C(L, t_i)}{\partial k} = C(L, t = \infty) \times \exp(-k \times t_i) \times t_i. \quad (12.П-4.3)$$

Кількість дослідів $n = 9$, число параметрів $m = 2$, число ступенів свободи $n - m = 7$.

Точність оптимізації $\Delta s_0 = 0.001$.

Вихідні наближення для параметрів: $b_{10} = 100$, $b_{20} = 10$.

Матриця $E^T \times E$ (за даними Табл. 12.П-4.2)

7.8916	6.192
6.192	24.539

Det матриці $E^T \times E = 7.8916 \times 24.539 + 6.192 \times 6.192 = 155.315$.

Інформаційно-коваріаційна матриця

$$ICM = (E^T \times E)^{-1}$$

Це матриця алгебраїчних доповнень, поділена на Det:

24.539 / 155.315	-6.192 / 155.315	=	0.1579975	-0.0398671
-6.192 / 155.315	7.8916 / 155.315		-0.0398671	0.05081042

Таблиця 12.П-4.2

Розрахунок матриці $E^T \times E$

№	t (час)	E_{i1}	E_{i2}	$E_{i1} \times E_{i1}$	$E_{i2} \times E_{i2}$	$E_{i1} \times E_{i2} = E_{i2} \times E_{i1}$
1	0.0833	0.5652569	3.6214	0.319515	13.11461	2.047027
2	0.167	0.8117529	3.1437	0.658943	9.8830131	2.5519288
3	0.333	0.9642069	1.1919	0.929695	1.4206504	1.1492482
4	0.5	0.9932621	0.3369	0.98657	0.1134998	0.3346274
5	0.667	0.9987316	0.0846	0.997465	0.0071575	0.0844949
6	0.833	0.9997588	0.0201	0.999518	0.0004036	0.0200848
7	1	0.9999546	0.0045	0.999909	2.061E ⁻⁰⁵	0.0045398
8	2	1	4E ⁻⁰⁷	1	1.699E ⁻¹³	4.122E ⁻⁰⁷
9	3	1	3E ⁻¹¹	1	7.881E ⁻²²	2.807E ⁻¹¹
Сума				7.891614	24.53936	6.191951

Таблиця 12.П-4.3

Розрахунок параметрів, стандартних відхилень, коефіцієнта кореляції і їх змін

№	y_i	y_i^{calc}	$\Delta y_i = y_i^{calc} - y_i$	$RM_{i1} \times \Delta y_i$	$RM_{i2} \times \Delta y_i$
1	4.07	56.52569	52.45569	-2.8885201	8.4700324
2	13.2	81.175293	67.975293	0.1987401	8.6581372
3	20.9	96.420689	75.520689	7.9163996	1.6706199
4	24.1	99.326205	75.226205	10.795094	-1.6911277
5	26.2	99.87316	73.67316	11.37692	-2.6167119
6	27.3	99.975883	72.675883	11.421629	-2.8224921
7	27.8	99.99546	72.19546	11.393115	-2.8614379
8	29.7	100	70.3	11.10722	-2.8026546
9	30.4	100	69.6	10.996623	-2.7747492
$s_y =$	8.813	$s_0 =$	79.680*		
$R_c = \sqrt{[1 - (79.680 / 8.813)^2]}$ — не має сенсу, тобто дорівнює 0					
$\Delta b_1 = \Delta C(L, t = \infty) =$				72.317**	
				$\Delta b_2 = \Delta k = 3.230**$	
$b_1 = b_{10} - \Delta b_1 =$				100 - 72.317 = 27.683	
$b_2 = b_{20} - \Delta b_2 =$					10 - 3.230 = 6.770
$s_{b1} =$				79.680 $\times \sqrt{0.1580} =$ 31.67	
$s_{b2} =$					79.680 $\times \sqrt{0.0508} =$ 17.96

* $\sqrt{(\sum \Delta y^2 / 7)}$.

** Сума наведених вище елементів.

Розрахункова матриця $RM = (E^T \times E)^{-1} \times E^T$

RM_{i1}	RM_{i2}
-0.05506591	0.1614702
0.00292371	0.1273718
0.10482425	0.0221214
0.14350177	-0.0224806
0.15442422	-0.0355178
0.15715844	-0.0388367
0.15780929	-0.0396346
0.15799745	-0.0398671
0.15799746	-0.0398671

Процедуру ітерацій повторюють, використовуючи отримані значення $b_1 = 27.683$ і $b_2 = 6.770$ замість вихідних значень $b_{10} = 100$, $b_{20} = 10$. Результати цих ітерацій наведені в Табл. 12.П-4.4.

Як видно, для отримання заданої точності залишкового стандартного відхилення ($\Delta s_0 < 0.001$) достатньо 6 ітерацій.

Підсумкові результати розрахунків за допомогою НМНК за рівнянням (12.П-4.1) для різних фракцій ФС, зазначених у Табл. 12.П-4.1, наведені в Табл. 12.П-4.5.

Як видно, у досліджуваному проміжку часу (5-180 хв) в 0.1 М кислоті хлористоводневій спостерігається дуже значна залежність максимального ступеня розчинення фенсукциналу $C(L, t = \infty)$ від розміру частинок. Це може суттєво впливати на технологічний процес отримання рідких лікарських засобів і на виконання фармакопейного тесту «Розчинення» для твердих лікарських засобів.

Таблиця 12.П-4.4
Результати знаходження параметрів рівнянь 12.П-4.1 за запропонованим алгоритмом

	Ітерації						
	0	1	2	3	4	5	6
$b_1 = C(L, t = \infty)$	100	27.683	28.64	28.168	29.737	29.788	29.788
$\Delta b_1 = \Delta C(L, t = \infty)$	72.4	-0.954	0.472	-0.422	-0.051	-3.19×10^{-5}	-3.19×10^{-5}
$b_2 = k$	10	6.770	1.549	2.792	3.214	3.221	3.2209
$\Delta b_2 = \Delta k$	3.23	5.221	-1.243	-0.424	-0.007	$1.43E^{-05}$	1.43×10^{-5}
s_0	79.7	4.269	7.046	2.741	1.3267	1.3254	1.32537
Δs_0		-75.411	2.777	-4.305	-1.4143	-0.0013	-3.0×10^{-5}
R_c	0	0.875	0.601	0.950	0.989	0.989	0.989
ΔR_c		0.875	-0.274	0.350	0.038	0.000	0.000
$s_{b1} = s_{C(L, t = \infty)}$	31.7	1.846	5.936	1.718	0.777	0.776	0.776
$s_{b2} = s_k$	18.0	2.204	0.784	0.544	0.290	0.290	0.290

Таблиця 12.П-4.5
Метрологічні характеристики кінетики розчинення фракцій фенсукциналу з різним розміром частинок в 0.1 М кислоті хлористоводневій (t — години)

$$C(L, t) = C(L, t = \infty) \times [1 - \exp(-k_i \times t)]$$

Розмір частинок, мм	$C(L, t = \infty)$ мг/л	s_c	k_i	s_k	s_0	R_c	Рівень значимості, R_c , %
0.05–0.10	29.8	0.77	3.22	0.29	1.32	0.989	100.00
0.10–0.16	27.9	0.72	2.97	0.25	1.19	0.989	100.00
0.16–0.315	24.5	0.61	3.00	0.25	1.00	0.989	100.00
0.315–0.50	19.8	0.62	2.11	0.18	0.87	0.987	100.00

Стандартизація лікарських засобів і валідація методик контролю якості

УДК 543.544.5.068.7+543.8+615.07

Андрющенко Т. Л., Верушкин А. Г., Куликов А. Ю.
Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств», Харьков, Украина

Разработка и валидация методики количественного определения стрептоцида растворимого и норсульфазола натрия в препарате «Ингалипт» методом обращенно-фазовой ВЭЖХ

Разработана методика для количественной оценки содержания стрептоцида растворимого и норсульфазола натрия в препарате «Ингалипт» с использованием метода обращенно-фазовой ВЭЖХ. Определение стрептоцида растворимого и норсульфазола натрия проводится за 10 мин в режиме изократического элюирования. Отделение определяемых сульфаниламидов от других действующих (тимол, масла эвкалиптовое и мяты перечной) и вспомогательных компонентов проводили на C18-сорбентах как с обычной привитой фазой (Nucleosil 100-5 C18), так и с внедренными полярными группами (Supelcosil LC-ABZ) с использованием подвижной фазы буферный раствор pH 4.0 – ацетонитрил (90:10 (об/об)). Для разработанной методики выполнена процедура валидации в соответствии с подходом Государственной Фармакопеи Украины. Показано, что методика по валидируемым параметрам (специфичность, линейность, диапазон применения, правильность, прецизионность, робастность) удовлетворяет рассчитанным критериям и может быть рекомендована для количественного определения стрептоцида растворимого и норсульфазола натрия в препарате «Ингалипт» как более селективная и корректная по сравнению с существующей методикой с использованием двухволновой спектрофотометрии.

Ключевые слова: стрептоцид растворимый, норсульфазол натрия, «Ингалипт», обращенно-фазовая ВЭЖХ, валидация.

UDC 543.544.5.068.7 + 543.8 + 615.07

Summary

Andriushchenko T. L., Verushkin O. G., Kulikov A. Yu.
Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines, Kharkiv, Ukraine

Development and validation of the assay procedure for sulfanilamide sodium and sulfathiazole sodium in the pharmaceutical preparation Ingalipt by reversed-phase HPLC

An isocratic reversed-phase HPLC chromatographic procedure for sulfanilamide sodium and sulfathiazole sodium assay in the pharmaceutical preparation Ingalipt, spray was developed and validated. The separation of sulfanilamide sodium and sulfathiazole sodium from other active ingredients (thymol, eucalyptus oil and peppermint oil) and additives was carried out on a conventional C18 column and on a C18 column with embedded polar groups (Nucleosil 100-5C18 and Supelcosil LC-ABZ, respectively) using a mobile phase of buffer solution (pH 4.0) – acetonitrile (90:10 v/v). The separation was achieved on a Supelcosil LC-ABZ column at a temperature of 35 °C and a flow-rate of 1.0 mL/min. The retention time was about 7.6 and 8.8 min for sulfanilamide sodium and sulfathiazole sodium, respectively; the total analysis time was approximately 10 min. The detection wavelength was 260 nm. The procedure was validated observing the approach of the State Pharmacopoeia of Ukraine. According to validation parameters (specificity, linearity, range, accuracy, precision, robustness), the developed procedure meets the calculated criteria. It proved more selective and correct than a two-wave spectrophotometric procedure. We recommend using the developed procedure for the assay of sulfanilamide sodium and sulfathiazole sodium in the pharmaceutical preparation Ingalipt, spray.

Keywords: sulfanilamide sodium, sulfathiazole sodium, Ingalipt, reversed-phase HPLC, validation.

УДК 543.544.5.068.7 + 543.8 + 615.07

Резюме

Андрющенко Т. Л., Верушкин О. Г., Куликов А. Ю.
Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», Харків, Україна

Розробка та валідація методики кількісного визначення стрептоциду розчинного та норсульфазолу натрію в лікарському засобі «Інгаліпт» методом обернено-фазової ВЕРХ

Розроблено методику для кількісної оцінки вмісту стрептоциду розчинного та норсульфазолу натрію в лікарському засобі «Інгаліпт» з використанням методу обернено-фазової ВЕРХ. Визначення стрептоциду розчинного та норсульфазолу натрію відбувається протягом 10 хв з використанням ізократичного елюювання. Відокремлення сульфаниламідів, що визначаються, від інших діючих (тимол, олія евкалиптова та олія м'яти перцевої) та допоміжних речовин проводили на C18-сорбентах як із загальним прищепленням октадецильними групами (Nucleosil 100-5C18), так і з інкорпорованими полярними групами (Supelcosil LC-ABZ) з використанням рухомої фази буферний розчин pH 4.0 – ацетонітрил (90:10 (об/об)). Для розробленої методики виконано процедуру валідації відповідно до вимог Державної Фармакопеї України. Доведено, що методика за параметрами, які валідуються (специфічність, лінійність, діапазон застосування, правильність, прецизійність, робастність), відповідає розрахованим критеріям та може бути рекомендована для кількісного визначення стрептоциду розчинного та норсульфазолу натрію в засобі «Інгаліпт» як більш селективна та коректна порівнюючи з існуючою методикою, яка використовує двохвильову спектрофотометрію.

Ключові слова: стрептоцид розчинний, норсульфазол натрію, «Інгаліпт», обернено-фазова ВЕРХ, валідація.

«Ингалипт» — комбинированный лекарственный препарат для местного применения при инфекционных заболеваниях верхних дыхательных путей; оказывает местное противовоспалительное и антисептическое действие. Антимикробное действие препарата обусловлено присутствующими в нем сульфаниламидами — стрептоцидом растворимым (4-сульфаниламидобензоламинометансульфат натрия) и норсульфазолом натрия (сульфатиазол натрия; натриевая соль 2-(параминобензолсульфамидо)-тиазола); структурные формулы приведены на Рис. 1.

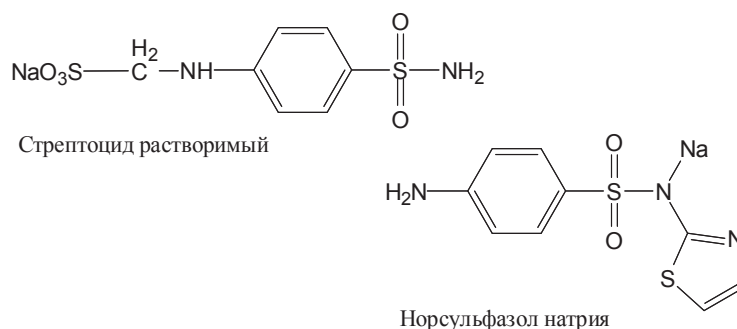
Количественное определение содержания сульфаниламидов в препарате «Ингалипт» проводят по методике с использованием модифицированного метода наименьших квадратов (многоволновая спектрофотометрия), которая была разработана в 1983-1986 годах в стенах ГНЦАС и которая была включена в соответствующую фармакопейную статью на аэрозольный препарат [1, 2].

До определенного момента методика с использованием многоволновой спектрофотометрии давала приемлемые результаты, но с течением времени было отмечено, что для препаратов, после изготовления которых прошло более 4–6 месяцев, методика давала некорректные результаты [3]. Исследования показали, что в течение срока годности препарата происходит заметный гидролиз стрептоцида растворимого с образованием стрептоцида, содержание которого могло составлять до 6 % (данные исследований до 1997 г. [3]). Там же было описано влияние гидролиза стрептоцида растворимого на количественную оценку содержания стрептоцида растворимого и норсульфазола натрия и было показано, что содержание стрептоцида в количестве 1 % приводит к завышению результата по определению стрептоцида растворимого примерно на 0.5 %, а норсульфазола натрия — примерно на 3 %.

В настоящее время также изменилась технология производства данного лекарственного средства. Если ранее аэрозоль «Ингалипт» выпускался в баллонах под давлением (давление создавалось азотом), то сейчас он, в основном, выпускается в баллончиках без давления — в виде спрея. Это привело к тому, что защитная атмосфера, которую создавал азот, отсутствует, и, как следствие, усиливаются как окислительные процессы для ряда вспомогательных (твин-80, эфирные масла) компонентов препарата (из-за постоянного «вливания» кислорода воздуха), так и гидролиз сульфаниламидов.

Еще один параметр, на который следует обратить внимание, — неопределенность количественного определения сульфаниламидов в препарате «Ингалипт». В работе [4] приведен пример расчета неопределенности методики количественного определения с использованием двухволновой спектрофотометрии именно для аэрозоля «Ингалипт». Сразу же следует отметить, что методика и, соответственно, расчеты приведены для состава препарата под давлением (под азотом) и с нормированием допусков по количественному содержанию ($B \pm 10\%$ от номинального содержания сульфаниламидов. Помимо этого была изменена нормировка допуска по количественному содержанию — стала составлять $\pm 5\%$ от номинального содержания действующего вещества в препарате. Отсюда получается, что полная максимальная неопределенность определения должна составлять не 3.2 % [4], а только 1.6 %. И, следовательно, рассчитанная неопределенность определения стрептоцида растворимого и норсульфазола натрия, которая составляет 2.1 % и 2.3 % соответственно, не удовлетворяет требованию к максимальной неопределенности в 1.6 % (превышает). Следовательно, методика некорректна и не может быть использована для адекватного контроля качества препарата «Ингалипт» с допусками содержания $\pm 5\%$.

Рисунок 1



Структурная формула сульфаниламидов, входящих в состав препарата «Ингалипт»

Из вышесказанного можно сделать вывод, что методика количественного определения стрептоцида растворимого и норсульфазола натрия в препарате «Ингалипт» нуждается в корректировке или переработке.

Различными исследователями [5-9] предлагаются методики с использованием метода ВЭЖХ для количественного определения стрептоцида растворимого и норсульфазола натрия в препарате «Ингалипт», однако для определения используется градиентный вариант жидкостной хроматографии, который, с нашей точки зрения, менее удобен для рутинного анализа по сравнению с изократическим режимом.

В работах [3, 10] приводятся условия для метода изократической ВЭЖХ, при помощи которых можно провести оценку содержания сульфаниламидов в аэрозоле «Ингалипт». Однако данная методика не была разработана в полном объеме, в частности, не была выполнена процедура валидации данной методики. Она использовалась для подтверждения правильности количественного определения стрептоцида растворимого и норсульфазола натрия методами трехволновой спектрофотометрии и многоволновой спектрофотометрии с использованием твердофазной экстракции как метода пробоподготовки.

Поэтому целью данной работы была доработка и валидация хроматографической методики с изократическим режимом элюирования для количественной оценки содержания стрептоцида растворимого и норсульфазола натрия в препарате «Ингалипт» которая позволяла бы проводить корректную оценку качества готового лекарственного средства.

Экспериментальная часть

Реактивы и растворы

В работе были использованы фармакопейные стандартные образцы Государственной Фармакопеи Украины (ФСО ГФУ) стрептоцида растворимого (содержание основного вещества 93.8 %) и норсульфазола натрия гексагидрата (содержание основного вещества 68.4 %). Субстанции стрептоцида растворимого (ООО «Фармхим», Украина, содержание основного вещества 99.2 %) и норсульфазола натрия (фирма Laboratorium Ofichem b.v., Нидерланды, содержание основного вещества 99.5 %) были использованы для исследований и приготовления модельных смесей. Калия дигидрофосфат, этанол 96 %, 40% водный раствор тетрабутиламония гидроксида, кислота фосфорная концентрированная, тимол, глицерин, твин-80 произ-

водства Sigma-Aldrich. Эвкалиптовое масло и масло мяты перечной были любезно предоставлены ООО «Микрофарм», Украина. Реактивы и субстанции отвечают соответствующим требованиям, предъявляемым к ним в ГФУ.

Препарат «Ингалипт» различных серий и от различных производителей был приобретен в аптечной сети Харькова, а также предоставлен ООО «Микрофарм».

Оборудование

Хроматографические измерения были проведены на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-20 (Shimadzu Corp., Германия). Хроматографические колонки: Supelcosil LC-ABZ (150 мм × 4.6 мм, 5 мкм, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Германия) и Nucleosil 100-5 C18 (150 мм × 4.6 мм, 5 мкм, Macherey-Nagel GmbH & Co, Германия). Разделение проводили при температуре (35.0 ± 0.1) °С; скорость подвижной фазы составляла 1.0 мл/мин; объем вводимой пробы — 10 мкл; длина волны детектирования — 260 нм.

Значение рН подвижных фаз контролировалось с помощью рН-метра 713 рН Meter (Metrohm, Швейцария).

Обработку хроматограмм проводили с использованием программы LCSolution (Shimadzu Corp., Германия).

Приготовление растворов

Стандартный раствор стрептоцида растворимого готовили следующим образом: 0.1355 г ФСО ГФУ стрептоцида растворимого помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяли в 20 мл 70% спирта, доводили объем раствора 70% спиртом до метки и перемешивали. Срок годности раствора при его хранении в темном прохладном месте — 14 сут.

Стандартный раствор норсульфазола натрия готовили следующим образом: 0.1935 г ФСО ГФУ норсульфазола натрия помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяли в 20 мл 70% спирта, доводили объем раствора 70% спиртом до метки и перемешивали. Срок годности раствора при его хранении в темном прохладном месте — 14 сут.

Растворы сравнения стрептоцида растворимого или норсульфазола натрия готовили разбавлением соответствующих стандартных растворов подвижной фазой до получения необходимой концентрации. Растворы использовали свежеприготовленными.

Раствор плацебо готовили следующим образом: навески тимоло, масла мяты перечной, эвкалиптового масла и других вспомогательных компонентов (согласно прописи готового ле-

карственного средства [1]) помещали в емкость вместимостью 100 мл и получали 30 г раствора плацебо «Ингалипт». Раствор плацебо хранили в плотно укупоренной таре в защищенном от света месте при температуре около +10 °С и использовали в течение 7 сут.

Модельную смесь препарата готовили следующим образом: в мерную колбу вместимостью 100 мл помещали по 8.0 мл стандартного раствора стрептоцида растворимого и норсульфазола натрия, 1.00 г раствора плацебо «Ингалипт», доводили объем раствора подвижной фазой до метки и перемешивали. Раствор использовали свежеприготовленным.

Испытуемый раствор препарата готовили следующим образом: 1.00 г (точная навеска) препарата помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводили объем раствора подвижной фазой до метки и перемешивали. Раствор использовали свежеприготовленным.

Результаты исследований и их обсуждение

Выбор состава подвижной фазы и хроматографических условий

Предварительные исследования показали, что из-за низкой гидрофобности разделяемых соединений (ClogP для стрептоцида составляет -1.06, стрептоцида растворимого — -1.34, норсульфазола натрия — -0.52) использование простейших водно-органических фаз не обеспечивает оптимального удерживания разделяемых сульфаниламидов, особенно стрептоцида и стрептоцида растворимого, и их разделения с использованием изократического режима элюирования, даже с использованием специфических сорбентов, которые специаль-

но предназначены для разделения веществ высокой гидрофильности [11].

Для увеличения удерживания и улучшения разделения стрептоцида (как продукта гидролиза), стрептоцида растворимого и норсульфазола натрия в состав подвижной фазы был введен ион-парный реагент — тетрабутиламмоний. Известно [11], что действие ион-парных реагентов зависит от pH подвижной фазы, и поэтому такая зависимость была исследована при разделении сульфаниламидов. На Рис. 2 представлена зависимость удерживания сульфаниламидов от pH подвижной фазы.

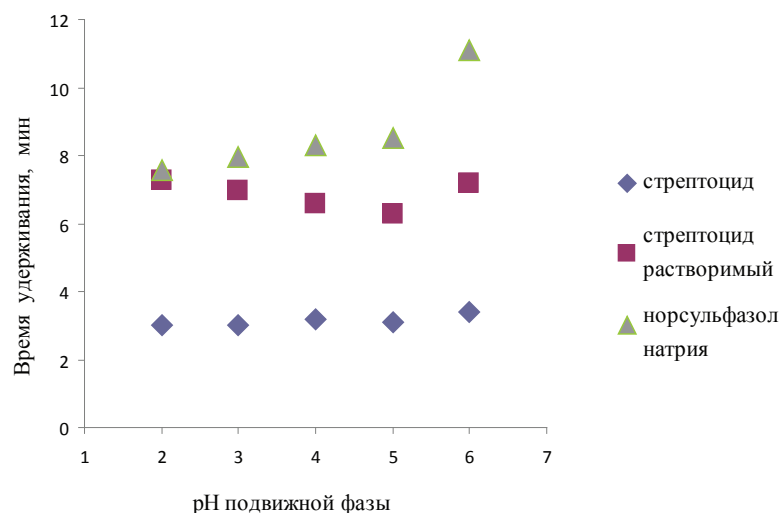
Как видно из Рис. 2, наиболее оптимальное pH для разделения сульфаниламидов находится в пределах 3-5, так как при pH более 6 наблюдается резкое увеличение удерживания норсульфазола натрия, что приводит к увеличению времени анализа. С учетом данных об эффективности системы, асимметрии хроматографических пиков и их разделения был выбран следующий состав подвижной фазы: буферный раствор pH 4.0, содержащий 10 % (об/об) ацетонитрила.

С выбранной подвижной фазой была разработана методика количественного определения сульфаниламидов в препарате «Ингалипт» и проведена ее валидация.

Методика количественного определения сульфаниламидов в препарате «Ингалипт»

Испытуемый раствор: около 1.00 г (точная навеска) препарата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора подвижной фазой до метки и перемешивают. Раствор используют свежеприготовленным.

Рисунок 2



Зависимость разделения сульфаниламидов от pH подвижной фазы

Раствор сравнения: около 0.500 г (точная навеска) стандартного образца стрептоцида растворимого (ФСО ГФУ или аналогичный) и около 0.500 г (точная навеска) стандартного образца сульфата натрия (ФСО ГФУ или аналогичный) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 50 мл 70% спирта, доводят объем раствора 70% спиртом до метки и перемешивают. Срок годности раствора 7 сут. 5.0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора подвижной фазой до метки и перемешивают. Раствор используют свежеприготовленным.

Подвижная фаза: в химический стакан вместимостью 500 мл помещают 5.00 г калия дигидрофосфата, 2.0 мл 40% водного раствора тетрабутиламония гидроксида и растворяют в 300 мл воды. Доводят значение рН до 4.0 кислотой фосфорной концентрированной (потенциометрически) и переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл. Прибавляют 100 мл ацетонитрила, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

По 10 мкл раствора сравнения и испытуемого раствора хроматографируют на жидкостном хроматографе со спектрофотометрическим детектором в следующих условиях:

- хроматографическая колонка Supelcosil LC-ABZ размером 150 × 4.6 мм, заполненная сорбентом с размером частиц 5 мкм, или аналогичная, которая удовлетворяет требованиям теста «Проверка пригодности хроматографической системы»;
- подвижная фаза — буферный раствор рН 4.0, содержащий 10 % (об/об) ацетонитрила, дегазированный удобным способом;
- температура термостата колонки — 35 °С;
- скорость подвижной фазы — 1.0 мл/мин;
- длина волны детектирования — 260 нм.

Содержание стрептоцида растворимого или норсульфазола натрия (X) в 1 г препарата, в граммах, рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{S_i \times m_0 \times 5 \times 100 \times P}{S_0 \times 100 \times 50 \times m \times 100} = \frac{S_i \times m_0 \times P \times 0.001}{S_0 \times m},$$

где S_i — средняя площадь пика стрептоцида растворимого или норсульфазола натрия, рассчитанная из хроматограмм испытуемого раствора;

S_0 — средняя площадь пика стрептоцида растворимого или норсульфазола натрия, рассчитанная из хроматограмм раствора сравнения;

m_0 — масса навески стандартного образца стрептоцида растворимого или норсульфазола натрия, в граммах;

m — масса навески препарата, в граммах;

P — содержание основного вещества в стандартном образце стрептоцида растворимого или норсульфазола натрия, в процентах.

Содержание стрептоцида растворимого или норсульфазола натрия (сульфата натрия гексагидрата) в 1 г препарата должно быть от 0.0273 г до 0.0262 г.

Результаты считаются пригодными, если выполняются следующие условия:

- коэффициент симметрии пика стрептоцида растворимого или норсульфазола натрия должен быть не более 1.8;
- степень разделения пиков стрептоцида растворимого и норсульфазола натрия должна быть не менее 1.5;
- эффективность хроматографической системы, рассчитанная по пику стрептоцида растворимого или норсульфазола натрия из хроматограмм испытуемого раствора и раствора сравнения, должна быть не менее 3000 теоретических тарелок;
- относительное стандартное отклонение площадей пиков стрептоцида растворимого или норсульфазола натрия, рассчитанное по пику стрептоцида растворимого или норсульфазола натрия из хроматограмм испытуемого раствора и раствора сравнения, должно соответствовать требованиям ГФУ, 2.2.46.

Валидация методики количественного определения сульфаниламидов в препарате «Ингалипт»

Валидацию методики проводили в соответствии с рекомендациями ГФУ [12] и Руководства СРМР/ICH/381/95.

Для метода количественного определения валидация проводится по следующим характеристикам: специфичность, правильность, прецизионность, линейность, диапазон применения и робастность. Также должна быть рассчитана полная неопределенность методики количественного определения сульфаниламидов.

Содержание стрептоцида растворимого или норсульфазола натрия гексагидрата в 1 г препарата должно быть от 0.0237 г до 0.0262 г (номинальное содержание каждого сульфаниламида 0.750 г в 30 г препарата или 0.0250 г в 1 г препарата), то есть ± 5 % от номинального содержания ($B = 5$). Следовательно, максимально

допустимая неопределенность результатов количественного определения стрептоцида растворимого и/или норсульфазола натрия должна быть $\Delta_{Ass} \leq B \times 0.32 = 5 \times 0.32 = 1.6 \%$.

Неопределенность пробоподготовки должна быть незначимой по сравнению с максимально допустимой неопределенностью анализа [ГФУ]: $\Delta_{Sp} \leq \Delta_{Ass} \times 0.32 = 1.6 \times 0.32 = 0.51 \%$.

Специфичность методики

Критерии приемлемости для характеристики «специфичность» следующие: 1) на хроматограмме раствора плацебо должны отсутствовать пики со временем удерживания, совпадающим со временем удерживания пиков определяемых сульфаниламидов, и 2) время удерживания пиков сульфаниламидов на хроматограммах испытуемого раствора должно совпадать со временем удерживания пиков сульфаниламидов на хроматограммах раствора сравнения с точностью, не превышающей статистически значимую разницу между временами удерживания.

На Рис. 3 приведены хроматограммы, полученные при изучении специфичности методики.

Как видно из Рис. 3, в области выхода пиков определяемых сульфаниламидов (около 7.61 мин и 8.77 мин) на хроматограмме раствора плацебо (Рис. 3Б) не наблюдается дополнительных пиков, следовательно первый критерий выполняется. Выполнение второго критерия наглядно

демонстрируют хроматограммы, приведенные на Рис. 3А (раствор стандартного образца сульфаниламидов) и Рис. 3В (испытуемый раствор препарата); времена выхода пиков стрептоцида растворимого и/или норсульфазола натрия на обеих приведенных хроматограммах различаются незначимо.

Из всего вышесказанного можно сделать вывод, что методика определения сульфаниламидов в препарате «Ингалипт» методом ВЭЖХ является специфичной.

Линейность методики

Характеристику «линейность» исследовали в диапазоне концентраций сульфаниламидов от 75 % до 125 % по отношению к номинальному значению; измерения проводили для 12 растворов различной концентрации с шагом 5 % в 3 параллельных определениях.

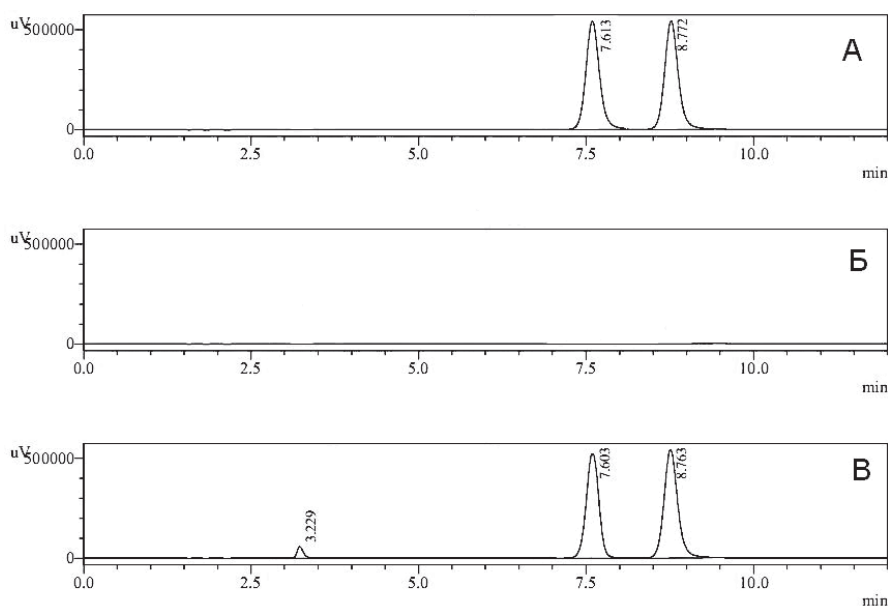
Зависимость между взятым (C_i/C_{st}) и найденным (S_i/S_{st}) количеством определяемого вещества в области действия методики должна быть линейной (в нормализованной системе координат) и должна быть представлена уравнением вида $(S_i/S_{st}) \times 100 = b \times (C_i/C_{st}) \times 100 + a$.

Для характеристики «линейность» должны выполняться следующие условия:

1. Свободный член (a) должен быть статистически неотличим от нуля.

Критерий статистической незначимости параметра a не должен превышать свой дове-

Рисунок 3



Хроматограммы стандартного раствора стрептоцида растворимого ($R_t = 7.61$) и норсульфазола натрия ($R_t = 8.77$) (А), раствора плацебо (Б) и испытуемого раствора препарата (В), полученные в предлагаемых условиях хроматографирования. Пик с $R_t = 3.2$ соответствует стрептоциду (сульфаниламид)

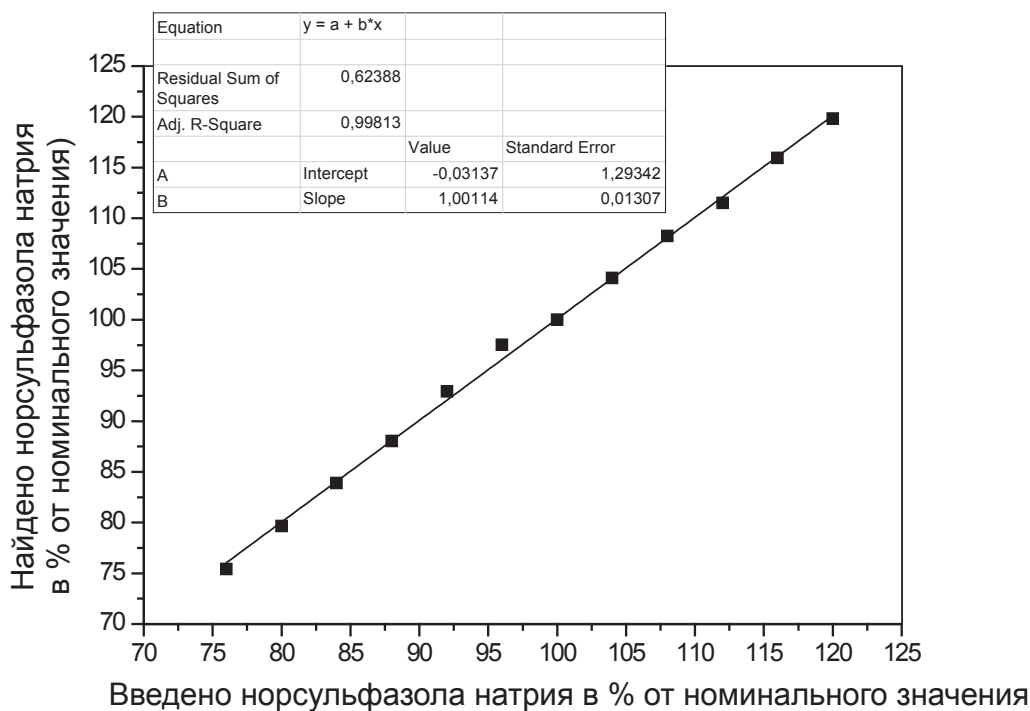
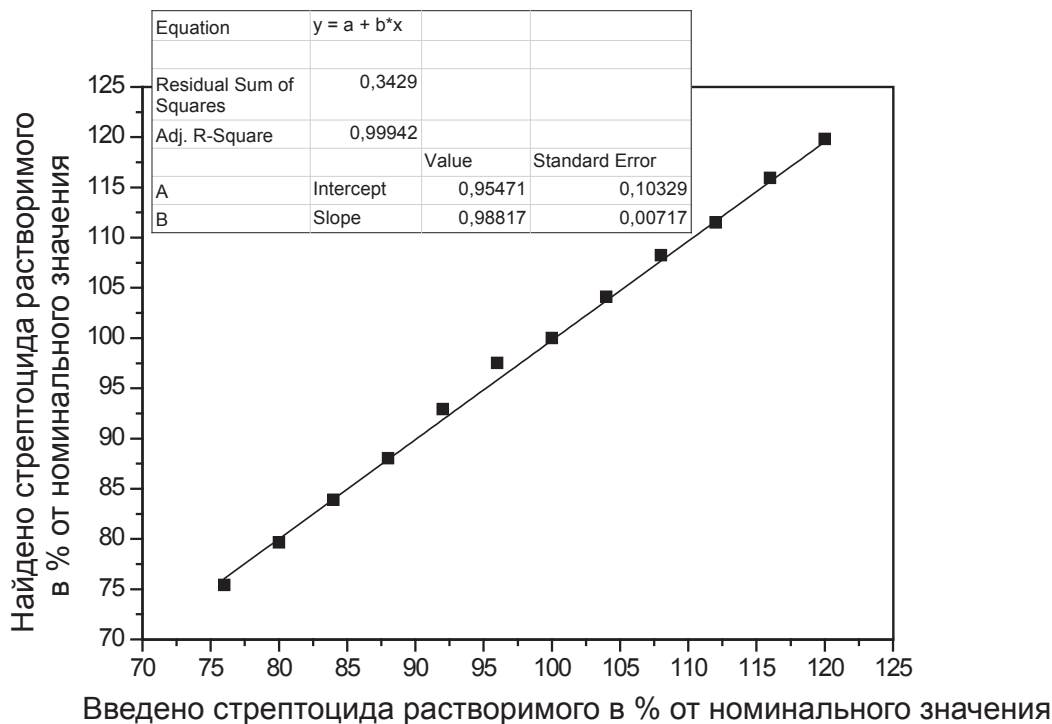
рительный интервал, а именно: $a \leq \Delta_a = t(95\%, n - 2) \times S_a = 1.8125 \times S_a$.

Критерий практической незначимости рассчитывают — в случае, если не выполняется критерий статистической незначимости — по формуле ($B = 5\%$ и $X_{min} = 75\%$):

$$a \leq \frac{0.32 \times \Delta_{As}(\%)}{1 - (X_{min} / 100)} = \frac{0.32 \times 1.6}{1 - (75 / 100)} = 2.0.$$

2. Относительное остаточное стандартное отклонение (RSD_0) не должно превышать

Рисунок 4



Графики линейной зависимости найденного количества сульфаниламида от введенного

$$RSD_0 \leq \frac{\Delta_{As}}{t(95\%, n-2)} = \frac{1.6}{1.8125} = 0.88\% .$$

3. Индекс корреляции (R_C), рассчитанный с использованием величины $RSD_Y = 16.536\%$, должен превышать величину

$$R_C = r \geq \sqrt{1 - \frac{RSD_0^2}{RSD_Y^2}} = \sqrt{1 - \frac{(0.8828)^2}{(16.536)^2}} = 0.9986 .$$

График линейной зависимости найденного количества стрептоцида растворимого и норсульфазола натрия от введенного представлен на Рис. 4, а результаты расчета параметров линейной зависимости и соответствие их рассчитанным критериям — в Табл. 1.

Как видно из данных, приведенных на Рис. 4 и в Табл. 1, предлагаемая методика удовлетворяет всем рассчитанным критериям; методика линейна в изучаемом диапазоне концентраций как стрептоцида растворимого, так и норсульфазола натрия (от 75 % до 125 % по отношению к номинальному содержанию определяемого сульфаниламида).

Прецизионность (сходимость) и правильность методики

Для оценки сходимости используют относительный доверительный интервал, который должен быть менее максимально допустимой неопределенности результатов анализа: $\Delta_{As} \leq 1.6\%$ (при $B = 5\%$).

Для оценки правильности определяется степень соответствия между известным истин-

ным значением и значением, полученным по данной методике, то есть методика не должна иметь значимой систематической погрешности (Δ): $\Delta = |\bar{Z} - 100|$ не должна значимо отличаться от нуля.

Для характеристики «правильность» должны выполняться следующие условия:

1. Критерий статистической незначимости: $\Delta \% \leq \Delta_z / \sqrt{n}$.

2. Критерий практической незначимости: $\Delta \% \leq 0.32 \times 1.6 = 0.51\%$.

Правильность и прецизионность методики были проверены методом «введено-найденно». Результаты количественного определения каждого из компонентов в модельных растворах в исследуемой области концентраций и расчет метрологических характеристик приведены в Табл. 2 и 3.

Из данных, приведенных в Табл. 2 и 3, следует, что методика количественного определения стрептоцида растворимого и/или норсульфазола натрия характеризуется достаточной правильностью и прецизионностью (сходимостью) во всем диапазоне концентраций (от 75 % до 125 %), так как полученные значения доверительного интервала и систематической погрешности не превышают рассчитанных критических величин. Методика является корректной и не имеет практически значимой систематической ошибки.

Прогнозирование полной неопределенности методики

Для подтверждения корректности методики при ее воспроизведении в других лабора-

Таблица 1

Характеристики линейной зависимости найденной концентрации сульфаниламида от введенной

Параметры	Значения	Критерии приемлемости		Заключение
		требования 1	требования 2	
Стрептоцид растворимый				
b	0.98817			
S_b	0.00717			
a	0.95471	$\leq 1.8125 \times S_a = 0.187$	≤ 2.0	Выдерживается по второму критерию
S_a	0.10329			
RSD_0	0.3469	≤ 0.89		Выполняются
$R_C = r$	0.99974	≥ 0.9986		Выполняются
Норсульфазол натрия				
b	1.00114			
S_b	0.01307			
a	0.03137	≤ 2.34	≤ 2.0	Выдерживается по обоим критериям
S_a	1.29342			
RSD_0	0.62388	≤ 0.89		Выполняются
$R_C = r$	0.99915	≥ 0.9986		Выполняются

ториях была рассчитана полная неопределенность методики (Δ_{As}^{calc}), которая включает в себя неопределенность пробоподготовки (Δ_{SP}) и неопределенность конечной аналитической операции (Δ_{FAO}).

$$\Delta_{As}^{calc} = \sqrt{\Delta_{SP}^2 + \Delta_{FAO}^2} .$$

Рассчитанная полная неопределенность методики не должна превышать максимально допустимую неопределенность результатов анализа: $\Delta_{As} \leq 1.6\%$ (при $B = 5\%$).

В Табл. 4 приведены результаты оценки неопределенности пробоподготовки и оценка неопределенности конечной аналитической операции.

Неопределенность пробоподготовки для стрептоцида растворимого и/или норсульфазола натрия незначима. Тогда к сходимости площадей пиков (RSD) можно применять требования ГФУ, 2.2.46. Фактическое значение сходимости для 3 параллельных хроматограмм существенно меньше критического значения, и поэтому методика с высокой надежностью должна воспроизводиться в других лабораториях при выполнении небольшого числа хроматограмм.

Робастность методики

Для подтверждения «работоспособности» методики была проверена ее робастность, то есть влияние небольших изменений в условиях хроматографирования на результаты определения сульфаниламидов.

Проведенные исследования показали, что изменения скорости подвижной фазы ($\pm 10\%$), температуры колонки ($\pm 5\text{ }^\circ\text{C}$) и pH подвижной фазы (± 0.1 единица pH) не оказывают заметного влияния на результаты количественной оценки содержания стрептоцида растворимого и норсульфазола натрия в препарате «Ингалипт».

В рамках оценки робастности методики была изучена стабильность растворов сравнения и испытуемого раствора препарата (определение проводилось с использованием модельной смеси). Исследования показали, что изучаемые растворы стабильны по крайней мере в течение 12 ч. Дальнейшее хранение растворов нецелесообразно, так как в кислой подвижной фазе усиливается гидролиз стрептоцида растворимого и при длительном хранении возможно получение некорректных результатов. Поэтому в

Таблица 2

Результаты определения стрептоцида растворимого из модельных смесей препарата и их статистическая обработка

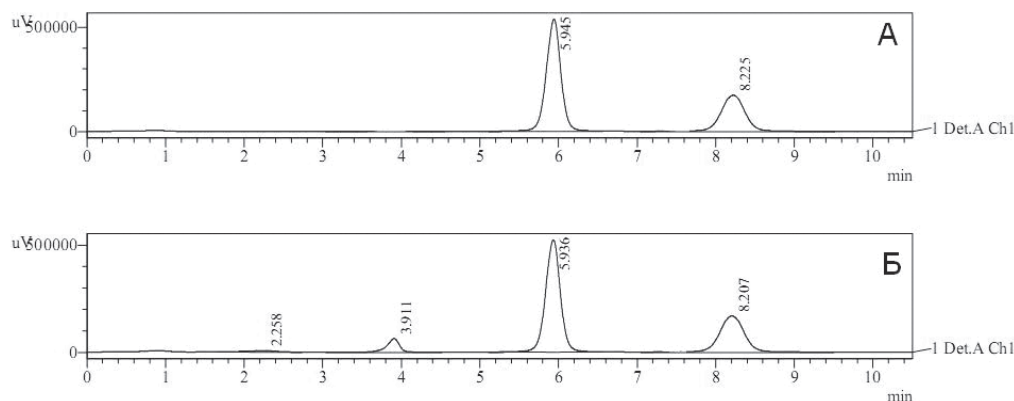
№ р-ра	Концентрация стрептоцида растворимого в мг/мл	Введено в % к концентрации раствора сравнения ($X_i = C_i / C_{st}$, %)	Средняя площадь пика	Найдено в % к концентрации раствора сравнения (Y_i , %)	Найдено в % к введенному $Z_i = 100 \times (Y_i / X_i)$
1	0.1932	75.78	7762856	75.40	99.50
2	0.2034	79.91	8186022	79.59	99.59
3	0.2135	84.00	8604829	83.73	99.67
4	0.2237	88.25	9040371	88.03	99.75
5	0.2339	91.99	9422956	91.81	99.81
6	0.2440	95.28	9759700	95.14	99.86
7	0.2542	100.00	10243667	99.92	99.92
8	0.2644	103.99	10652847	103.97	99.98
9	0.2745	108.22	11085804	108.25	100.02
10	0.2847	111.31	11401943	111.37	100.06
11	0.2949	115.64	11845468	115.76	100.10
12	0.3050	119.17	12206950	119.33	100.14
Среднее, \bar{Z} , % =					99.87
Относительное стандартное отклонение, RSD_{Z_i} , % =					0.207
Относительный доверительный интервал $\Delta_z\% = t(95\%, n - 1) \times RSD_z = 1.7956 \times 0.207 =$					0.37
Критическое значение для сходимости результатов $\Delta_{Asr}\%$ =					1.6
Систематическая погрешность $\Delta\% = \bar{Z} - 100 $					0.13
Критерий статистической незначимости $\Delta \leq \Delta_z / \sqrt{n}$					0.107
Критерий практической незначимости $\Delta \leq \Delta_{As} \times 0.32$ (если не выполняется требование к критерию статистической незначимости)					0.51

методике рекомендовано использовать свеже-приготовленные растворы.

Незначительные изменения при проведении количественного определения сульфаниламидов были отмечены при замене колонки Supelcosil LC-ABZ на колонку Nucleosil 100-5C18. На Рис. 5 приведены хроматограммы раствора стандартного образца сульфаниламидов и испытуемого

раствора препарата «Ингалипт», полученные на колонке Nucleosil 100-5C18. Можно отметить, что на колонке Nucleosil 100-5C18 увеличивается степень разделения пиков стрептоцида растворимого и норсульфазола натрия и происходит несколько большее уширение пика норсульфазола натрия (Рис. 2 и 5).

Рисунок 5



Хроматограммы стандартного раствора сульфаниламидов (А) и испытуемого раствора препарата (Б), полученные в предлагаемых условиях хроматографирования (изучение робастности методики) на колонке Nucleosil 100-5C18

Таблица 3

Результаты определения норсульфазола натрия из модельных смесей препарата и их статистическая обработка

№ р-ра	Концентрация норсульфазола натрия в мг/мл	Введено в % к концентрации раствора сравнения ($X_i = C_i/C_{st}$ %)	Средняя площадь пика	Найдено в % к концентрации раствора сравнения (Y_i %)	Найдено в % к введенному $Z_i = 100 \times (Y_i/X_i)$
1	0.2012	75.41	6884602	75.42	100.02
2	0.2118	79.64	7270730	79.66	100.04
3	0.2224	83.90	7660049	83.94	100.05
4	0.2329	88.04	8038369	88.09	100.06
5	0.2435	92.93	8484138	92.99	100.07
6	0.2541	97.51	8902704	97.59	100.08
7	0.2647	100.00	9130065	100.09	100.09
8	0.2753	104.10	9504388	104.20	100.09
9	0.2859	108.24	9881950	108.34	100.10
10	0.2965	111.50	10179610	111.61	100.11
11	0.3071	115.94	10585768	116.08	100.11
12	0.3176	119.81	10938404	119.95	100.12
Среднее, \bar{Z} , % =					100.08
Относительное стандартное отклонение, RSD_z , % =					0.003
Относительный доверительный интервал Δ_z % = $t(95\%, n - 1) \times RSD_z = 1,7956 \times 0.003 =$					0.005
Критическое значение для сходимости результатов Δ_{As} , % =					1.6
Систематическая погрешность $\Delta\% = \bar{Z} - 100 $					0.08
Критерий статистической незначимости $\Delta \leq \Delta_z/\sqrt{n}$					0.001
Критерий практической незначимости $\Delta \leq \Delta_{As} \times 0.32$ (если не выполняется требование к критерию статистической незначимости)					0.51

Сравнение результатов количественного определения модельных смесей препарата «Ингалипт», полученных на колонках Nucleosil 100-5C18 и Supelcosil LC-ABZ, с использованием F-критерия показало, что результаты различаются незначимо, следовательно вышеуказанные колонки являются взаимозаменяемыми.

На основании проведенных валидационных исследований были разработаны и предложены критерии для пригодности хроматографической системы. Критерий «коэффициент симметрии» для пиков сульфаниламидов расширен до величины 1.8, которая несколько больше рекомендуемой в ГФУ величины (0.8-1.5). Это связано с влиянием используемого в подвижной фазе

ион-парного реагента на удерживание и асимметрию хроматографического пика, особенно при использовании классического сорбента с привитыми С18-группами, что можно увидеть, сравнив хроматограммы, представленные на Рис. 3 и 5 (на колонке Nucleosil 100-5C18 асимметрия пика норсульфазола натрия составляет 1.75, в то время как на колонке Supelcosil LC-ABZ — 1.3). Предложенное увеличение коэффициента симметрии не оказывает значимого влияния на количественную оценку содержания сульфаниламидов в препарате «Ингалипт», что и было показано проведенными исследованиями при разработке и валидации методики.

Таблица 4

Расчет неопределенности методики количественного определения стрептоцида растворимого и/или норсульфазола натрия

Расчет неопределенности пробоподготовки			
Раствор сравнения		Испытуемый раствор	
Аналитическая операция	Неопределенность, %	Аналитическая операция	Неопределенность, %
Взятие навески СО сульфаниламида (500 мг)	0.04	Взятие навески препарата (1000 мг)	0.02
Доведение до объема в мерной колбе на 100 мл	0.12	Доведение до объема 100 мл	0.12
Аликвота 5.0 мл	0.37		
Доведение до объема в мерной колбе 100 мл	0.12		
Неопределенность пробоподготовки $\Delta_{sp} = 0/43 \leq \Delta_{spmax} = 0.51$			
Расчет неопределенности конечной аналитической операции по стрептоциду растворимому			
	Раствор сравнения	Испытуемый раствор	
Площадь хроматографического пика	10281057	10270803	
	10211299	10273357	
	10230948	10263941	
Среднее значение	10241101	10269367	
RSD, %	0.351	0.047	
$\Delta_{FAO}^i = \frac{1}{\sqrt{3}} \times t(95\%, n_0 - 1) \times RSD_i$	0.592	0.080	
Неопределенность конечной аналитической операции $\Delta_{FAO} = 0.60\%$			
Расчет неопределенности конечной аналитической операции по норсульфазолу натрию			
	Раствор сравнения	Испытуемый раствор	
Площадь хроматографического пика	9161944	9210297	
	9104163	9210283	
	9117733	9211549	
Среднее значение	9127947	9210710	
RSD, %	0.331	0.008	
$\Delta_{FAO}^i = \frac{1}{\sqrt{3}} \times t(95\%, n_0 - 1) \times RSD_i$	0.558	0.013	
Неопределенность конечной аналитической операции $\Delta_{FAO} = 0.56\%$			

Выводы

1. Разработана методика количественного определения стрептоцида растворимого и норсульфазола натрия в препарате «Ингалипт» с использованием метода обращенно-фазовой ВЭЖХ. Для разработанной методики была выполнена процедура валидации в соответствии с требованиями ГФУ.

2. Показано, что по изучаемым валидационным характеристикам (специфичность, правильность, прецизионность, линейность, диапазон применения, робастность) разработанная методика удовлетворяет требованиям, описанным в ГФУ.

3. Прогнозируемая неопределенность пробоподготовки незначима по сравнению с полной неопределенностью методики. Для сходимости площадей пиков при проверке пригодности хроматографической системы могут использоваться требования ГФУ, 2.2.46, N.

ЛИТЕРАТУРА

1. ФС 42-1000-86 «Аэрозоль Ингалипт».
2. Гризодуб А.И. Контроль качества препарата «Ингалипт» / А.И. Гризодуб, М.Г. Левин, В.П. Георгиевский. // Хим.-фарм. журн. — 1985. — Т. 19, № 2. — С. 242–248.
3. Куликов А.Ю. Оптимизация условий жидкостной хроматографии при контроле качества некоторых лекарственных средств и субстанций // Дис. ... канд. хим. наук. — Харьков. 1997. — 140 с.
4. Гризодуб А.И. Применение спектрофотометрии в видимой и УФ-областях спектра в контроле качества лекарственных средств // Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств: в 3 т. / Под ред. чл.-корр. НАН Украины В.П. Георгиевского. — Харьков: НТМТ, 2011. — Т. 1. — С. 96-202.
5. Шакирова Л.Ш. Проточно-инжекционные определения некоторых химиотерапевтических, анальгезирующих и антиаритмических лекарственных веществ в биологических жидкостях и лекарственных формах: автореф. дис. ... канд. хим. наук. — Казань, 2000. — 19 с.
6. Барышева С.В. Ион-парная хроматография кислотных и основных производных бензола в растворах поверхностно-активных веществ и сильных электролитов: автореф. дис. ... канд. хим. наук. — Саратов, 2003. — 23 с.
7. Сумина Е.Г. Гидрофобные и солевые эффекты в растворах ПАВ в спектрофотометрическом анализе и жидкостной хроматографии: автореф. дис. ... д-ра хим. наук. — Саратов, 2004. — 48 с.
8. Голубицкий Г.Б. Хроматографический анализ многокомпонентных полифункциональных лекарственных препаратов: автореф. дис. ... д-ра хим. наук. — Курск, 2011. — 37 с.
9. Басова Е.М. Возможности градиентной ВЭЖХ при анализе некоторых многокомпонентных лекарственных форм / Басова Е.М., Голубицкий Г.Б., Иванов В.М. // Журн. аналит. химии. — 2008. — Т. 63, № 9. — С. 962–968.
10. Применение метода твердофазной экстракции в контроле качества лекарственных препаратов. Сообщение 1. Применение ТФЭ в анализе аэрозоля «Ингалипт» / [Н.Н. Асмолова, А.Ю. Куликов, М.Г. Левин и др.]. // Фармаком. — 1996. — №4/5. — С. 20–24.
11. Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств: в 3 т. / Под ред. чл.-корр. НАН Украины В.П. Георгиевского. — Харьков: НТМТ, 2011. — Т. 1. — 464 с., Т. 2. — 474 с., Т. 3. — 520 с.
12. 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», 2015.

Андриющенко Татьяна Леонидовна. Зам. заведующего лаборатории фармакопейного анализа ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств».

Andriushcenko Tatiana Leonidovna. Deputy Head of the Laboratory of Pharmacopoeial Analysis at Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines.

Андриющенко Тетяна Леонидівна. Заст. завідувача лабораторії фармакопейного аналізу ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів».

Верушкин Алексей Геннадиевич. Ст. науч. сотр. лаборатории фармакопейного анализа ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств».

Verushkin Aleksei Hennadievich. Senior Research Fellow of the Laboratory of Pharmacopoeial Analysis at Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines.

Верушкін Олексій Геннадійович. Ст. н. с. лабораторії фармакопейного аналізу ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів».

Куликов Артем Юрьевич. Д. х. н. (2014). Ст. науч. сотр. лаборатории фармакопейного анализа ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств».

Kulikov Artem Yuriyovich. PhD in Chemistry (2014). Senior Research Fellow of the Laboratory of Pharmacopoeial Analysis at Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines.

Куліков Артем Юрійович. Д. х. н. (2014). Ст. н. с. лабораторії фармакопейного аналізу ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів».

УДК 615.453.6:615.07

Петрус В. В., Леонтьєв Д. А., Воловик Н. В., Гризодуб О. І.
Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна
ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Київ, Україна
Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», Харків, Україна

Прогноз технологічного варіювання для промислового випуску таблеток дезлоратадину

Стратегія усереднення для тесту «Кількісне визначення» (КВ) може бути розроблена тільки за наявності інформації щодо технологічного варіювання (ТВ), яке очікується у промисловому виробництві. Прогноз ТВ можна зробити на підставі вивчення варіювання у лабораторних серіях, якщо продемонстровано, що технологія робасна. Мета даної роботи полягала в оцінці ризику невідповідності таблеток «Алердез» специфікаціям за показниками КВ і «Однорідність дозування в одиниці препарату» (ОДО) за рахунок ТВ. Об'єктами дослідження слугували лабораторні серії ядер таблеток «Алердез» (5 мг дезлоратадину), виготовлених методом прямого пресування в лабораторії ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ». Визначено, що критичними параметрами, які характеризують робасність технології є швидкість та сила пресування. Обґрунтовано, що для оцінки ТВ однорідності вмісту достатньо використовувати результати аналізу 10 дозованих одиниць. З використанням лінійної регресії показано, що за відношенням до функції відгуку, всі коефіцієнти регресійних рівнянь і коефіцієнти кореляції є статистично незначущими, що дозволяє стверджувати, що технологія робасна, а отримані оцінки можна використовувати як прогнозоване ТВ для промислового випуску. Об'єднане відносне стандартне відхилення (*RSD*) для результатів ОДО дорівнює 1.8 %, тобто технологія є «безпроблемною», і для розрахунку результатів КВ достатньо використовувати результати ОДО для 5 одиниць препарату або виконувати КВ з 5 одиниць препарату. Показано існування статистично значущого невідомого фактору, який впливає на варіювання вмісту субстанції в препараті між серіями, що унеможливає застосування гарантуючих допусків для КВ, проте не призводить до суттєвого ризику браку промислової серії за показником ОДО. Отримані результати демонструють необхідність контролю відхилення середнього вмісту від номінального значення при налаштуванні випуску промислової серії. Незважаючи на те, що неоднорідність таблетмаси є статистично значуще вищою за варіювання ваги таблетки, ризик браку промислової серії за показником ОДО класифікований як низький. У зв'язку з цим інформацію щодо оцінки компонентів технологічного варіювання включають тільки в протокол трансферу аналітичної методики без жодних подальших коригувальних дій.

Ключові слова: технологічне варіювання, стратегія усереднення для кількісного визначення, тверді дозовані лікарські засоби, кількісне визначення, однорідність дозованих одиниць, невизначеність результатів аналізу, трансфер аналітичної методики.

UDC 615.453.6:615.07

Summary

Petrus V. V., Leontiev D. A., Volovyk N. V., Gryzodub O. I.
National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine
PJSC SIC «Borshchahivskiy CPP», Kyiv, Ukraine
Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines, Kharkiv, Ukraine

A technological variation forecast in the industrial production of desloratadine tablets

The averaging strategy for the test Assay can be developed if there is information on technological variation expected in industrial production. An Assay forecast can be based on a study of variation in laboratory batches if the robustness of technology is demonstrated. This work aimed at assessing the risk of non-compliance of the tablets Alerdez with the specifications for Assay and Uniformity of Dosage Units (UDU) caused by technological variation. The laboratory batches of the cores of the tablets Alerdez (5 mg desloratadine) made by direct compression in the laboratory of PJSC SIC «Borshchahivskiy CPP» served as the study objects. We established that the critical parameters that determine the robustness of technology are pressing speed and pressing force. The results of the analysis of 10 dosage units are sufficient to assess the technological variation of content uniformity. Using linear regression, it is shown that all regression equation coefficients and correlation coefficients are not statistically different from zero with respect to the response function. This implies that the technology is robust, and the estimates obtained can be used as a predicted variation for industrial production. The combined relative standard deviation (*RSD*) for UDU results is 1.8 %, meaning that the technology is «problem-free» and, consequently, it is sufficient to use the UDU results for five units or determine assay from five units to calculate the assay results. There is a statistically significant unknown factor affecting the between-batches variation, which excludes the possibility of using the guard bands for assay but not leads to a considerable risk of non-compliance of industrial batches by UDU. The results show the need to control the deviation of the average content from the nominal value when setting the tablet press for the industrial production of tablets. Even though the tablet mass heterogeneity is statistically significantly higher than the weight variation in tablets, the risk of non-compliance of industrial batches by UDU is low. Consequently, the information on the evaluation of technological variation components is rational to include in the transfer protocol without any further corrective actions.

Keywords: technological variation, averaging strategy for assay, solid dosage medicines, assay, uniformity of dosage units, uncertainty of the analysis results, transfer of analytical procedures.

УДК 615.453.6:615.07

Резюме

Петрус В. В., Леонтьев Д. А., Воловик Н. В., Гризодуб А. И.

Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина

ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ», Киев, Украина

Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств», Харьков, Украина

Прогноз технологического варьирования для промышленного выпуска таблеток дезлоратадина

Стратегия усреднения для теста «Количественное определение» (КО) может быть разработана только при наличии информации о технологическом варьировании (ТВ), которое ожидается при промышленном производстве. Прогноз ТВ можно сделать на основании изучения варьирования в лабораторных сериях, если продемонстрировано, что технология робастна. Цель данной работы заключалась в оценке риска несоответствия таблеток «Алердез» спецификациям по показателям КО и «Однородность дозирования в единице препарата» (ОДЕ) за счет ТВ. Объектами исследования служили лабораторные серии ядер таблеток «Алердез» (5 мг дезлоратадина), изготовленных методом прямого прессования в лаборатории ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ». Определено, что критическими параметрами, которые характеризуют робастность технологии, являются скорость и сила прессования. Обосновано, что для оценки технологического варьирования однородности содержания достаточно использовать результаты анализа 10 дозированных единиц. С использованием линейной регрессии показано, что по отношению к функции отклика все коэффициенты регрессионных уравнений и коэффициенты корреляции статистически незначимы, что позволяет утверждать, что технология является робастной, а полученные оценки можно использовать как прогнозируемое ТВ для промышленного выпуска. Объединенное относительное стандартное отклонение (RSD) для результатов ОДЕ равно 1,8 %, т.е. технология является «беспроблемной», и для расчета результатов количественного определения (КО) достаточно использовать результаты ОДЕ для 5 единиц препарата или проводить количественное определение из 5 единиц препарата. Показано наличие статистически значимого неизвестного фактора, который влияет на варьирование содержания субстанции в препарате между сериями, что делает невозможным использование гарантирующих допусков для КО, однако не приводит к существенному риску брака промышленной серии по показателю ОДЕ. Полученные результаты демонстрируют необходимость контроля отклонения среднего содержания от номинального значения при настройке выпуска промышленной серии. Несмотря на то, что неоднородность таблеточной массы статистически значимо выше варьирования веса таблетки, риск брака промышленной серии по показателю ОДЕ классифицирован как низкий. В связи с этим информацию об оценке компонентов технологического варьирования включают только в протокол трансфера аналитической методики без каких-либо дальнейших корректирующих действий.

Ключевые слова: технологическое варьирование, стратегия усреднения для количественного определения, твердые дозированные лекарственные средства, количественное определение, однородность дозированных единиц, неопределенность результатов анализа, трансфер аналитической методики.

Вступ

Отримання усередненої однорідної таблетмаси для проведення кількісного визначення (КВ) для таблеток, вкритих плівковою оболонкою, може бути ускладненим. Така сама проблема існує і для капсул. У такому разі можливо проводити КВ не з 20 одиниць, а з мінімально припустимою кількістю одиниць твердого дозованого лікарського засобу (ТДЛЗ), цілком використовуючи їх для приготування випробовуваного розчину. Однак використання всіх 20 одиниць для приготування випробовуваного розчину може викликати труднощі. Використання меншої кількості одиниць ТДЛЗ має бути метрологічно обґрунтованим. Також результат для тесту КВ для активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) може розраховуватися з результатів аналізу індивідуальних таблеток і поєднуватися з випробуванням «Однорідність дозованих одиниць» (ОДО) методом прямого визначення [1]. Під час розрахунку КВ із результатів ОДО для КВ у будь-якому разі достатнім є аналіз 30 одиниць [2, 3] (тобто для стадії ОДО L2). Використання меншої кількості одиниць твердих дозованих лікарських засобів має бути метрологічно обґрунтованим. Однак визначення ОДО може проводитися тільки з 10 одиниць (тобто обмеж-

уватися стадією L1), і без відповідного метрологічного обґрунтування залишається незрозумілим, чи є такі результати ОДО достатніми для розрахунку результату КВ. Крім того, на етапі фармацевтичної розробки можуть бути потрібні тільки результати КВ без проведення тесту ОДО. Тому цікавим є визначення, для якої мінімальної кількості результатів аналізів індивідуальних одиниць ТДЛЗ є коректним розраховувати результат для КВ. Отже, аналітична методика контролю якості ТДЛЗ за тестом КВ має супроводжуватися науково обґрунтованою стратегією усереднення [2, 3], а саме обґрунтуванням:

- яку мінімальну кількість одиниць ТДЛЗ необхідно використовувати в КВ для отримання усередненої таблетмаси;
- для якої мінімальної кількості результатів визначення вмісту в одиниці ТДЛЗ із тесту ОДО можна розраховувати результат для тесту КВ.

Стратегія усереднення залежить від фактичного технологічного варіювання для певного препарату. Отже, розробка і валідація методики КВ може бути завершена тільки після оцінки технологічного варіювання під час рутин-

ного виробництва. Це призводить до замкненого кола, оскільки обов'язковою умовою для промислового випуску є наявність валідованої методики КВ.

Для розв'язання цієї проблеми нами був запропонований алгоритм оцінки прогнозованого технологічного варіювання під час промислового випуску за результатами аналізу лабораторних серій ТДЛЗ [3]. Цей алгоритм в уточненому вигляді наведено нижче.

1. Підготовка експерименту.
 - 1.1. Визначення технологічних параметрів, які можуть критично вплинути на технологічне варіювання.
 - 1.2. Встановлення діапазону варіювання для обраних критичних параметрів.
 - 1.3. Розробка дизайну експерименту з напрацювання лабораторно-промислових серій.
 - 1.4. Визначення достатньої кількості аналізованих одиниць ТДЛЗ, яка дозволить із заданою надійністю отримати інформацію.
2. Напрацювання експериментальних серій ЛЗ за різних параметрів технологічного процесу.
3. Аналіз одиниць ТДЛЗ з напрацьованих серій.
4. Обробка результатів.
 - 4.1. Оцінка робастності технології.
 - 4.2. Розробка метрологічно обґрунтованої стратегії усереднення для тесту КВ.
 - 4.3. Оцінка значущості/незначущості неоднорідності таблетмаси до неоднорідності ваги одиниці ТДЛЗ.

Метою нашої роботи є:

- 1) прогноз робастності технології виробництва щодо факторів технологічного процесу (таблетування);
- 2) встановлення прогнозованого для промислового випуску генерального значення технологічного варіювання, вираженого як відносне стандартне відхилення (RSD) вмісту діючої речовини в одиницях ТДЛЗ;
- 3) встановлення значущості/незначущості неоднорідності таблетмаси (RSD_1) до варіювання маси ТДЛЗ (RSD_2).

Як наслідок:

- 4) формування метрологічно обґрунтованої стратегії усереднення для конкретних ТДЛЗ для тесту КВ;
- 5) встановлення ризику невиконання тесту ОДО.

Матеріали та методи

Об'єкт дослідження: дев'ять лабораторних серій ядер таблеток «Алердез», призначених для покриття плівковою оболонкою, по 5 мг дезлоратадину, вироблених у лабораторії ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна (серії № E01-E09). Серії отримані за взаємного варіювання параметрів процесу таблетування.

Об'єкт дослідження має такий склад у перерахунку на одну таблетку:

АФІ: дезлоратадин, у перерахунку на 100% речовину ($C_{19}H_{19}ClN_2$), — 5 мг;

гопоміжні речовини: кальцію гідрофосфат дигідрат, целюлоза, крохмаль, тальк, гіпромелоза, макрогол / ПЕГ 400, макрогол / ПЕГ 4000, полівініловий спирт, діоксид титану, індигокармін.

Стандартні зразки та реактиви

Стандартний зразок дезлоратадину ФСЗ ДФУ (сертифіковане значення для спектрофотометричного аналізу 99.7 %).

0.1 М розчин кислоти хлористоводневої, вода очищена Р.

Аналітичне обладнання та прилади

Спектрофотометр Lambda 25 (Perkin Elmer), кювети з товщиною шару 1 см.

Аналітичні ваги (Mettler Toledo XP 205DR) і рН-метр (Metrohm).

Мірний посуд ISO класу А, верифікований у лабораторії.

Методика для методу прямого визначення ОДО

Розчин порівняння. 40 мг стандартного зразка дезлоратадину розчиняють у 100 мл *0.1 М розчину кислоти хлористоводневої*. 5.0 мл отриманого розчину розводять у 100 мл *0.1 М розчину кислоти хлористоводневої*.

Випробовуваний розчин. 1 таблетку (або ядро таблетки) розчиняють у 250 мл *0.1 М розчину кислоти хлористоводневої*, витримуючи на ультразвуковій бані протягом 15 хв. Отриманий розчин фільтрують крізь PTFE-фільтр з розміром пор 0.45 мкм.

Довжина хвилі детектування — 282 нм.

Довжина оптичного шляху — 1 см.

Компенсаційний розчин — *0.1 М розчин кислоти хлористоводневої*.

Фактична невизначеність результатів аналізу випробовуваних зразків (варіювання результату визначення вмісту АФІ в одиниці ТДЛЗ, виражене як RSD) складала $RSD_{AP} = 0.27\%$.

Результати та їх обговорення

Експеримент та обробку результатів виконували відповідно до плану, наведеного у вступі.

1. Підготовка експерименту

1.1. Визначення технологічних параметрів, які можуть критично вплинути на технологічне варіювання

Препарат «Алердез» виготовляється за технологічною схемою «пряме змішування, пряме пресування», Рис. 1. Ідентифікація можливих джерел невизначеності щодо критичних параметрів, які є їх причинами, виконана у такий спосіб.

Виявлені характеристики пов'язані з кінцевими показниками якості для ТДЛЗ (КВ та ОДО), на які впливає технологічне варіювання:

- μ_1 — правильність співвідношення зважених інгредієнтів;
- μ_2 — середнє значення вмісту АФІ в серії;
- $RSD_1(1)$ — неоднорідність вмісту АФІ в одиниці ТДЛЗ, обумовлена неоднорідністю таблетмаси. Визначається процесом змішування таблетмаси до таблетування (за відсутності сегрегації таблетмаси до її пресування);
- RSD_2 — неоднорідність маси одиниць ТДЛЗ;
- RSD_3 — сумарна невизначеність технологічного варіювання ТДЛЗ, обумовлена RSD_1 і RSD_2 .

Нами визначені стадії технологічного процесу, які роблять внесок до технологічного варіювання і мають бути оцінені. Це три основні стадії (зважування, змішування, таблетування), які пов'язані безпосередньо з виробництвом ТДЛЗ, і три допоміжні — аналіз вихідних інгредієнтів, аналіз проміжних продуктів та аналіз ЛЗ. У разі допоміжних стадій додатковий внесок у варіювання (RSD_1 і RSD_3) робить процес аналізу. Методики аналізу валідовані і для них оцінено RSD одержуваних результатів. Під час оцінки технологічного варіювання можна не враховувати внесок методики аналізу, якщо він є незначущим щодо фактичного середнього (з 9 серій) сумарного варіювання одержуваних результатів. Внесок невизначеності зважування таблеток (RSD_2) є завжди незначущим, тому його вплив на результати визначення маси таблеток не враховують. Оцінку значущості впливу методики аналізу на результати ОДО необхідно проводити з експериментальних даних.

(1) Тут і далі варіювання характеризується відносним стандартним відхиленням (RSD).

Для цих стадій технологічного процесу нами виявлені параметри, які можуть впливати на технологічне варіювання.

Вплив кожної основної стадії технологічного процесу на характеристики ТДЛЗ ми визначили у такий спосіб.

1. Правильність співвідношення зважених інгредієнтів впливає безпосередньо на вміст АФІ в таблетмасі (μ_1) і такою самою мірою — на середній вміст АФІ в серії (μ_2). Зважування необхідно проводити так, щоб невизначеність цього процесу була незначуща. Тому надалі вплив зважування не розглядається.

2. Процес змішування впливає безпосередньо на неоднорідність таблетмаси до таблетування і після таблетування (RSD_1).

3. Процес таблетування впливає безпосередньо на неоднорідність маси одиниці ТДЛЗ (RSD_2).

Основне завдання, яке необхідно розв'язати для стадії перемішування, — досягнення максимальної однорідності таблетмаси. У цій статті оптимізація зазначеного процесу не вивчається, усі лабораторні серії напрацьовані з тієї самої таблетмаси. На підставі попередньої оцінки однорідності таблетмаси витримує вимоги щодо «гарантуючих» допусків [4]. Ми вважаємо, що для лабораторних серій була отримана гранично досяжна однорідність, тому значення перемішування розглядається як константа.

Визначено три параметри стадії таблетування, які впливають на ефективність процесу:

- встановлена середня маса ЛЗ;
- швидкість пресування;
- сила пресування.

Середня маса ЛЗ встановлюється безпосередньо в процесі виробництва за допомогою підбору висоти нижнього плунжера оператором перед випуском кожної серії. Завдяки регулюванню цієї висоти змінюється маса таблетмаси, яка наповнює матрицю, і, як наслідок, — маса ЛЗ. Як показано в [3], цей параметр має відповідати номінальному значенню маси ЛЗ з максимальним відхиленням у межах 0.5 % — 1.5 % в процесі виробництва, оскільки у разі відхилення більш ніж на 1.5 % під час розрахунку ОДО використовується інша схема розрахунку, а величина 0.5 % відповідає максимально допустимій невизначеності для стандартного зразка [5] і вже не контролюється методикою КВ. Оскільки задання оператором відповідності середньої маси номінальному значенню з корекцією на фактичний вміст АФІ не контролювалося, вплив цього фактора може бути вивчений з експериментальних даних.

Рисунок 1



Типова схема виробництва ТДЛЗ

Широкий діапазон для швидкості пресування відображає робастність системи виробництва і забезпечує її гнучкість [6], тому цей фактор має бути вивченим для діапазону варіювання, який перевищує очікуваний під час рутинного виробництва.

Сила пресування таблеток впливає на міцність, що так само може позначитися на ускладненні вивільнення АФІ в тестах «Однорідність» та «Розчинення». З іншого боку, чим сильніше пресуються таблетки, тим менша невизначеність процесу пресування [6], тому цей фактор має бути вивчений для діапазону варіювання,

який перевищує очікуваний під час рутинного виробництва.

1.2. Встановлення діапазону варіювання для вибраних критичних параметрів

Були запропоновані такі діапазони для виявлених факторів, які перевищують ті, що рекомендовані виробником обладнання як оптимальні.

Перший фактор — швидкість пресування. Стандартна продуктивність — 35 табл./хв. Запропонований діапазон: мінімальна продуктивність — 10 табл./хв; максимальна продуктивність — 60 табл./хв.

Таблиця 1

Дизайн експерименту для вивчення робастності технології

№ лабораторної серії	X_1^*	X_2^*	Y_1^{**}	Y_2^{**}
	Сила пресування, кН	Швидкість пресування, табл./хв	Середня маса ядер таблеток у серії або середнє значення вмісту АФІ в серії відповідно, у % від номінального значення	Дисперсія для маси таблеток у серії або дисперсія ОДО
1	3	10	Результати розраховуються з експериментальних даних	
2	3	35		
3	3	60		
4	12	10		
5	12	35		
6	12	60		
7	20	10		
8	20	35		
9	20	60		

*X — вхідні фактори експерименту.

**Y — функція відгуку експерименту.

Другий фактор — сила пресування. Стандартна (технологічно обумовлена) сила — 12 кН. Запропонований діапазон: мінімальна сила, за якої таблетка відповідає фармако-технологічним вимогами ДФУ / Ph. Eur., — 3 кН; максимальна сила — 20 кН.

Третій фактор — висота нижнього плунжера. Цей фактор задається під час виробництва кожної конкретної серії оператором, тому він відсутній у дизайні експерименту. Однак його наявність призводить до того, що кожна серія буде мати свою середню масу і середній вміст АФІ.

1.3. Розробка дизайну експерименту з напрацювання лабораторно-промислових серій

Як видно з розглянутого вище, критичними факторами, вплив яких на однорідність вмісту АФІ в одиниці ЛЗ (ОДО) вимагає експериментального вивчення, є сила пресування (у кілоньютонах) і швидкість пресування (таблеток за хвилину).

Така невелика кількість факторів робить неефективним застосування класичного дисперсійного аналізу [7] для виявлення їх впливу на технологічне варіювання через дуже маленьке число ступенів свободи. У зв'язку з цим для

оцінки значущості впливу факторів на технологічне варіювання результатів запропоновано використовувати лінійні регресії:

$$Y_1 = A_{01} + A_{11} \times X_1 + A_{21} \times X_2, \quad (1)$$

$$Y_2 = A_{02} + A_{12} \times X_1 + A_{22} \times X_2, \quad (2)$$

Тут

X_1 — сила пресування, у кілоньютонах;

X_2 — швидкість пресування, таблеток за хвилину;

$Y_1 = \mu$ — або середня маса ядер таблеток у серії, у міліграмах, або середнє значення вмісту АФІ в серії, у відсотках від номінального вмісту, відповідно;

$Y_2 = RSD^2$ — або дисперсія маси таблеток у серії, або дисперсія ОДО відповідно;

A — відповідні коефіцієнти для функції середніх значень (Y_1 , рівняння 1) або дисперсій (Y_2 , рівняння 2).

Технологія є робасною за параметрами X_1 і X_2 , якщо коефіцієнти A_1 і A_2 рівнянь (1-2), а також індекси кореляції R_C [5] статистично незначуще відрізняються від нуля.

Запропонований дизайн представлений у Табл. 1.

Таблиця 2

Результати експерименту для 9 серій ядер таблеток «Алердез»

Номер серії	Однорідність маси, мг			ОДО, %		
	Середнє значення (Y_1)	RSD_2 (Y_2)	n^*	Середнє значення (Y_1)	RSD_3 (Y_2)	n^*
1	100.4	0.6	99	101.0	2.2	10
2	100.5	0.4	100	100.4	2.1	10
3	100.0	1.1	99	103.3	1.4	10
4	100.7	0.9	99	104.0	1.8	10
5	99.3	0.7	100	101.5	1.5	10
6	100.7	0.6	100	102.1	0.9	10
7	100.5	0.8	100	99.4	2.0	10
8	99.8	1.3	50	101.7	1.5	10
9	100.9	1.2	50	101.4	2.3	10
Середнє за всіма 9 серіями	100.3			101.6		
RSD за всіма 9 серіями	0.51			1.40		
$t(0.95, 8) =$	2.31			2.31		
Δ за всіма 9 серіями	1.18			3.22		

* — число проаналізованих одиниць.

Таблиця 3

Однорідність маси: результати перевірки рівноточності для RSD_2 за Бартлетом і розраховане значення об'єднаного RSD_{2_pooled}

Загальне число ступенів свободи	Розраховане значення χ^2	Критичні значення		RSD_{2_pooled} %
		$\chi^2(95\%, 788)$	$\chi^2(99\%, 788)$	
788	172.5	854.4	883.3	0.84

1.4. Визначення достатньої кількості аналізованих одиниць ТДЛЗ, яка дозволить із заданою надійністю отримати інформацію

Значення коефіцієнта Стьюдента (t), яке використовується для оцінки довірчих інтервалів, зменшується зі збільшенням числа ступенів свободи (f) спочатку дуже сильно і потім все повільніше, прагнучи до значення 1.65 для $f = \infty$. Водночас, починаючи з $f = 5$, подальше зменшення t не перевищує 30 % від значення t для $f = \infty$, що є незначним для рівня надійності 95 %, який використовується в ДФУ [5]. Запропоновано для кожної серії визначати показник ОДО для стадії L1 (10 одиниць ТДЛЗ). Це забезпечує для кожної серії число ступенів свободи $f = n - 1 = 10 - 1 = 99$, що дозволяє отримати об'єктивну статистичну оцінку.

2. Напрацювання експериментальних серій ЛЗ за різних параметрів технологічного процесу

Для проведення експерименту були напрацьовані 9 лабораторних серій, кожна з яких

виготовлялась за взаємного варіювання обраних параметрів процесу таблетування (X_1 і X_2) у межах запропонованого діапазону, як зазначено в Табл. 1.

3. Аналіз одиниць ТДЛЗ із напрацьованих серій

Проведено аналіз кожної серії за першою стадією тесту ОДО (10 одиниць ТДЛЗ) і для цих одиниць визначена їх маса.

Крім того, визначено індивідуальну масу таблеток у кожній серії (від 50 до 100 таблеток).

4. Обробка результатів

4.1. Оцінка робастності технології

Результати експерименту для 9 серій наведені в Табл. 2.

Далі у розрахунках використовуються фактичні значення кількості зважених таблеток для різних серій (Табл. 2).

Результати перевірки рівноточності RSD_2 і RSD_3 і розраховані значення RSD_{2_pooled} і RSD_{3_pooled} наведені в Табл. 3 і 4 відповідно.

Таблиця 4

Однорідність дозованих одиниць: результати перевірки рівноточності для RSD_3 за Бартлетом і розраховане значення об'єднаного RSD_{3_pooled}

Загальне число ступенів свободи	Розраховане значення χ^2	Критичні значення		RSD_{3_pooled} %
		$\chi^2(95\%, 81)$	$\chi^2(99\%, 81)$	
81	10.6	103.0	113.5	1.80

Таблиця 5

Результати регресійного аналізу (формули (1-2)) для експериментальних серій

Назва показника	Функція	A_0	SD_{A_0}	A_1	SD_{A_1}	A_2	SD_{A_2}	$R_c > 0.582$	S_0	SD_{range}	$RSD (f=8), \%$	$RSD, \%$
Однорідність маси	Середня маса ядра таблетки в серії, мг	100.2	0.512	0.0056*	0.0284*	0*	0.0096*	0*	0.59*	0.51*	0.51	0.84 ($f = 788$)
	$RSD_Y^2 (RSD_2)$	0.065*	0.416*	0.039*	0.039*	0.0079*	0.0078*	0.430*	0.48*	0.53*		
ОДО	Середній вміст АФІ в серії, %	101.6	1.321	-0.04*	0.073*	0.016*	0.025*	0*	1.533*	1.40*	1.40	1.80 ($f = 81$)
	$RSD_Y^2 (RSD_3)$	4.054	1.347	-0.001*	0.075*	-0.028*	0.025*	0*	1.546*	1.47*		

* — статистично незначущі величини (виділені підкреслюванням);

де

A_0, A_1, A_2 — відповідні коефіцієнти рівнянь (1-2);

SD_A — стандартні відхилення для відповідних коефіцієнтів рівнянь (1-2);

R_c — індекс кореляції;

S_0 — залишкове стандартне відхилення;

S_Y — стандартне відхилення для значень технологічних факторів;

$RSD (f = 8)$ — відносне стандартне відхилення, розраховане для ваги таблеток або вмісту АФІ (Y_1) і відповідних для них дисперсій (Y_2), для відповідних середніх значень кожної з 9 серій;

RSD — об'єднане відносне стандартне відхилення, розраховане для ваги таблеток або вмісту АФІ (Y_1) і відповідних для них дисперсій (Y_2), для відповідних індивідуальних значень з усіх 9 серій.

Можна бачити, що значення RSD маси таблеток (RSD_2) і варіювання АФІ між одиницями ТДЛЗ (RSD_3) рівноточні, що дозволяє використовувати об'єднане RSD_{pooled} як середнє значення для варіювання, яке, з огляду на велику кількість ступенів свободи, можна вважати генеральним.

Аналітичне варіювання результатів аналізу, за даними валідації методики ($RSD_{AP} = 0.27\%$), є незначущим щодо фактичного технологічного варіювання ($RSD_{3_pooled} \times 0.32 = 0.57$; $RSD_{AP} = 0.27$, тобто менше, ніж $RSD_{3_pooled} \times 0.32$) і може не враховуватися під час оцінки RSD_3 [5]. Тому надалі для всіх оцінок використовуються експериментально отримані значення RSD_3 .

Результати обробки даних Табл. 2 за рівняннями (1-2) представлені в Табл. 5.

Як видно з Табл. 5, коефіцієнти A_1 і A_2 рівнянь (1-2) статистично незначуще відрізняються від нуля. Дорівнюють нулю або незначуще відрізняються від нуля і коефіцієнти кореляції. Це свідчить про те, що сила і швидкість пресування не впливають ані на середнє значення вмісту АФІ в серії або на однорідність вмісту АФІ (рівняння 1), ані на варіювання результатів (рівняння 2). Отже, технологічний процес є робастним за цими технологічними факторами. Це дозволяє використовувати отримані результати як оцінку технологічного варіювання під час промислового виробництва.

4.2. Розробка метрологічно обґрунтованої стратегії усереднення для тесту КВ

Оскільки було показано, що технологія таблетування робастна, отримані значення RSD_{3_pooled} можуть виступати як оцінка технологічного варіювання під час рутинного (серійного) виробництва і можуть бути використані для розробки метрологічно коректної стратегії усереднення для тесту КВ.

На підставі результатів, наведених у звіті [8], нами було запропоновано класифікувати технології виробництва, для яких $RSD_3 \leq 2$, як «безпроблемні» [3]. Можна бачити, що «Алердез» належить до таких. Для таких препаратів метрологічно коректно використовувати для тесту КВ усереднення з 5 одиниць ТДЛЗ [2, 3]. Подальше зменшення кількості одиниць ТДЛЗ видається некоректним, тому що настільки маленька вибірка перестає відображати властивості генеральної сукупності [9]. Тому КВ може проводитися не менш ніж з 5 таблеток або розраховуватися з результатів тесту ОДО для стадії L1 або навіть з індивідуальних результатів аналізу 5 таблеток. Ця інформація внесена в методику КВ, у протокол передачі методики.

4.3. Аналіз факторів технологічного варіювання

Даний аналіз проводиться, щоб оцінити ризик невиконання тесту ОДО або КВ під час рутинного виробництва та надати допомогу у встановленні причин отримання результатів, що не відповідають специфікації.

ОДО. Як видно з Табл. 4, довірчий інтервал ОДО для одиничного вмісту становить $1.99 \times 1.80 = 3.58\%$, що значно менше вимог загальної статті 2.9.40 ДФУ (15.0%). Це свідчить про дуже хорошу якість технології.

Варіювання, пов'язане з результатами ОДО, може бути оцінено незалежно іншим способом. Фактичний довірчий інтервал для середніх значень вмісту з 10 таблеток за результатами аналізу 9 серій дорівнює $RSD(f=8) \times t(\text{two-side}, 95\%) = 1.40 \times 2.306 = 3.22\%$ (Табл. 5). Цьому інтервалу буде еквівалентний інтервал, отриманий вище для індивідуальних значень, усереднений за 10 таблетками, тобто $3.58 / \sqrt{10} = 1.13\%$. Можна бачити, що варіювання для середніх значень між серіями (3.22%) істотно вище такого між таблетками в межах серії (1.13%).

Оскільки відсутня кореляція збіжності ОДО (як RSD^2) із силою пресування і швидкістю таблетування, то на різницю в ОДО між серіями впливає не тільки фактор неоднорідності маси таблеток, але і якийсь інший фактор (набагато більш значущий), який викликає невизначеність, рівну $\sqrt{(3.22^2 - 1.13^2)} = 3.0\%$. Ця невизначеність істотно більше, ніж оцінка для аналітичної методики. Зазначимо, що на варіювання середніх значень між серіями впливає висота нижнього плунжера, яка задається оператором. Задавання цього параметра (як і фактичне відхилення середнього вмісту для серії від номінального значення) може не регламентуватися, однак, як нами було обґрунтовано раніше [3], раціонально домагатися відхилення 0.5% – 1.5%. Отримані результати підтверджують, що цей параметр дійсно потребує регламентації і контролю.

Оцінити ризик впливу цього фактора на невиконання тесту ОДО можна у такий спосіб. Для стадії ОДО L1 (з 10 одиниць ЛЗ) запропоновано використовувати «гарантуюче» RSD , яке дорівнює 4.07% [4]. Відповідний довірчий інтервал буде дорівнювати $\Delta = 4.07 \times 2.2622 = 9.2\%$. Можна бачити, що невстановлений фактор є незначущим щодо довірчого інтервалу, відповідного «гарантуючому» RSD ($9.2\% \times 0.32 = 3.0$). Однак сумарне варіювання (3.22%) трохи вище рівня незначущості, тому можна класифікувати ризик непроходження тесту ОДО як «низький». Ця інформація має бути включена

до протоколу передачі методики для надання допомоги під час розслідування причин отримання результатів, що не відповідають специфікації (OOS).

Однак, з іншого боку, під час розрахунку результатів ОДО у випадку, коли середнє значення вмісту відрізняється від номінального більш ніж на 1.5 %, використовується опорне значення M для корекції результатів. «Поріг», починаючи з якого необхідно використовувати корекцію, гарно стикується з вимогами до максимально припустимої невизначеності результатів аналізу $max \Delta_{As} = 1.6 \%$, завдяки якій результат КВ може відхилитися від номінального вмісту фактично на ті самі $1.6 \% \approx 1.5 \%$. Тому відхилення середнього значення вмісту на величину, меншу 1.5 %, не потребує ніякого обґрунтування або пояснення. З нашого погляду, відхилення на більш ніж 1.5 % (і внаслідок цього необхідність використання корекції для розрахунку результатів ОДО) потребує виявлення причин, пояснення чи обґрунтування.

КВ. Ризик невідповідності за показником КВ можна оцінити у такий спосіб. Відповідно до ДФУ («Загальний текст» (5.3.N.1), п. 6.3.3 «Урахування факторів неоднорідності для до-

зованих одиниць») та враховуючи обговорення в [3], «гарантуючі» допуски для КВ не мають бути вужчими за наступний інтервал (сумарне варіювання, яке складається з фактичного технологічного варіювання та максимально припустимого варіювання для результатів аналізу, одержаних під час контролю якості ТДАС дезлоратадину в іншій лабораторії):

$$X_0 - 0.37 \times RSD_3 - max \Delta_{As} \leq X \leq X_0 + 0.37 \times RSD_3 + max \Delta_{As} \quad (3)$$

де X_0 — генеральне значення вмісту діючої речовини у відсотках до номінального вмісту;

$max \Delta_{As}$ — максимально припустима невизначеність результатів аналізу, виражена як довірчий інтервал, яка для допусків вмісту $\pm 5 \%$ становить 1.6 %.

У нашому випадку одержана оцінка варіювання для X_0 дорівнює 3.0 %. Отже, сумарне варіювання (Δ_{Σ}) становить:

$$\Delta_{\Sigma} = 3.0 \% + 0.37 \times 1.8 \% + 1.6 \% = 5.3 \% \quad (4)$$

Тобто сумарне варіювання не тільки не дозволяє встановлювати хоч якісь «гарантуючі» допуски, а взагалі перевищує допуски вмісту

Таблиця 6

Результати вивчення невизначеності технологічного варіювання АФІ, викликаного неоднорідністю таблетмаси

X_1 Сила пресування, кН	X_2 Швидкість пресування, табл./хв	$RSD_{1,}$ %
3	10	2.3
3	35	2.1
3	60	1.2
12	10	2.1
12	35	1.6
12	60	1.3
20	10	1.9
20	35	1.9
20	60	1.4

Таблиця 7

Однорідність таблетмаси: результати перевірки рівноточності RSD_1 за Бартлетом і розраховане значення $RSD_{1, pooled}$

Загальне число ступенів свободи	Розраховане значення χ^2	Критичне значення		$RSD_{1, pooled}$ %
		$\chi^2(95 \%, 81)$	$\chi^2(99 \%, 81)$	
81	7.39	103.0	113.5	1.79

Таблиця 8

Результати оцінки компонентів технологічного варіювання

Джерело технологічного варіювання	Значення
$RSD_{2, pooled}$ (маса одиниць ГЛЗ)	0.84
$RSD_{1, pooled}$ (однорідність таблетмаси)	1.79
$RSD_{3, pooled}$ (вміст АФІ)	1.80

для КВ, що призводить до необґрунтовано високого ризику бракування препарату під час його контролю незалежною лабораторією. Тому в протоколі трансферу наведено рекомендацію перед випуском промислової серії препарату забезпечити, щоб відхилення середнього значення вмісту АФІ від номінального вмісту не перевищувало 1.5 %.

Однорідність таблетмаси. Крім того, для оцінки факторів варіювання для кожного проаналізованого ядра таблетки розраховували вміст АФІ в перерахунку на вагу цього ядра таблетки. Це значення характеризує однорідність таблетмаси після таблетування.

Результати оцінки технологічного варіювання АФІ, викликаного неоднорідністю таблетмаси, наведені в Табл. 6.

Результати перевірки рівноточності RSD_1 і розраховане значення RSD_{1_pooled} наведені в Табл. 7.

Значення RSD_{pooled} для різних видів технологічного варіювання наведені в Табл. 8.

Ці компоненти теоретично пов'язані співвідношенням (5):

$$RSD_3^2 = RSD_1^2 + RSD_2^2. \quad (5)$$

Однак через те, що експериментальні значення є вибірковими, це співвідношення може не виконуватися.

З Табл. 8 видно, що оцінка варіювання, обумовленого неоднорідністю таблетмаси (RSD_1), збігається з такою для варіювання вмісту АФІ між одиницями ТДЛЗ (RSD_3). Цей ефект пояснюється тим, що варіювання, обумовлене масою таблетки (RSD_2), удвічі менше, ніж RSD_1 і RSD_3 , і тому практично не впливає на величину RSD_1 і RSD_3 . Зазначимо, що вміст АФІ в препараті «Алердез» становить 5 % до маси ядра таблетки, і в процесі виробництва для гомогенізації використовується стадія прямого змішування. Усе це призводить до того, що варіювання від неоднорідності таблетмаси істотно вище варіювання маси ядер таблеток. Ці відмінності є статистично значущими за критерієм Фішера (6) для 95% і 99% рівня значущості:

$$\begin{aligned} F &= RSD_{1_pooled}^2 / RSD_{2_pooled}^2 = \\ &= 1.79^2 / 0.84^2 = 4.541; \\ F(95\%; 81; 788) &= 1.291, \\ F(99\%; 81; 788) &= 1.432. \end{aligned} \quad (6)$$

Необхідно зазначити, що отримані оцінки варіювання не перебільшують «гарантуючі» допуски для RSD_3 ($\leq 4.07\%$) [4], тому ризик невиконання тесту ОДО слід класифікувати як «низький». У зв'язку з цим інформацію про оцінку компонентів технологічного варіюван-

ня тільки включають до протоколу трансферу аналітичної процедури без будь-яких подальших коригувальних дій.

Висновки

1) Для препарату «Алердез» визначені технологічні чинники, які можуть критично вплинути на технологічне варіювання під час рутинного виробництва; визначені діапазони їх варіювання і запропонований дизайн експерименту з варіювання цих факторів.

2) Обґрунтовано, що для отримання надійної інформації про вплив цих чинників достатнім є число одиниць ТДЛЗ = 10 (відповідає L1 стадії тесту ОДО), для яких необхідно визначити вміст АФІ та індивідуальну вагу.

3) Встановлено, що технологія є робасною щодо факторів таблетування, тому технологічне варіювання для лабораторних серій може використовуватися як оцінка для промислового виробництва.

4) Показано, що препарат «Алердез» належить до «безпроблемних»: варіювання АФІ між одиницями ТДЛЗ (виражене як RSD) становить 1.79 % ($< 2\%$).

5) Для препарату «Алердез» на варіювання результатів ОДО статистично значуще впливає невиявлений фактор (який вносить невизначеність 3.0 %, виражену як довірчий інтервал). Однак цей фактор є незначущим щодо «гарантуючого RSD » для тесту ОДО. Тому ризик невиконання тесту ОДО є низьким.

6) Наявність цього фактора може бути пов'язана з висотою наповнення таблетмаси, що задається оператором, який визначає відхилення середнього вмісту для серії від номінального значення, водночас цей вміст не регламентується. Отримані результати підтверджують, що цей параметр потребує контролю.

7) На підставі оцінки технологічного варіювання ($RSD \leq 2\%$) для тесту КВ досить використовувати усереднення з 5 одиниць ТДЛЗ.

8) Варіювання вмісту АФІ в ядрах таблетки статистично значуще до варіювання ваги в одиницях ТДЛЗ, тобто неоднорідність таблетмаси є статистично значущою. Ризик невиконання тесту ОДО через неоднорідність таблетмаси класифіковано як «низький».

ЛІТЕРАТУРА

1. Pharmacopoeial harmonisation (5.8) // European Pharmacopoeia. 9th Ed. Suppl. 3. — Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM — Council of Europe), 2017. — P. 4741-4755.
2. Леонтьев Д.А. Изучение влияния неоднородности растертой таблеточной массы на результаты количественного определения дезлоратадина в таблетках, покрытых оболочкой / Д.А. Леонтьев, В.В. Петрус, Н.В. Воловик, А.И. Гризодуб // Научный форум: медицина, биология и химия:

- сб. ст. по материалам IX Междунар. науч.-практ. конф. — № 1 (9). — Москва: МЦНО, 2018. — С. 72-78.
3. Леонтьев Д.А. Количественное определение и однородность дозированных единиц: эффекты неоднородности и обеспечение качества / Д.А. Леонтьев, В.В. Петрус, Н.В. Воловик, А.И. Гризодуб // Фармаком. — 2018. — № 2. — С. 45-55.
4. Выполнение тестов «Однородность содержания» и «Расхождение» при серийном контроле качества лекарственных средств / А.И. Гризодуб, Д.А. Леонтьев, М.Г. Левин [и др.] // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. — 2004. — Т. 2, Вип. 1 (5). — С. 24-34; Там же. — 2005. — Т. 3, Вип. 1 (9). — С. 60-64.
5. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Доповнення 1. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016.
6. Levin M., Pharmaceutical Process Scale-Up. 2nd Ed. / Metropolitan Computing Corporation East Hanover, New Jersey, U.S.A. — 2006.
7. Юденков В.А. Дисперсионный анализ. — Минск, 2013.
8. Results of Statistical Analysis of Blend and Dosage Unit Content Uniformity Data Obtained from the Product Quality Research Institute Blend Uniformity Working Group Data-Mining Effort / G. Boehm, J. Clark, J. Dietrick, et al. // PDA J. Pharm. Sci. Technol. — March/April 2004, 58:62–74.
9. Bolton S. Pharmaceutical statistics: practical and clinical applications. 4th Ed. / Sanford Bolton, Charles Bon. — New York: Marcel Dekker, Inc. — 2004. — 776 p.

Петрус Василь Васильович. Аспірант Національного фармацевтичного університету (2016). Інженер дослідно-впроваджувальної лабораторії ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» (2015).

Petrus Vasyl Vasyliovych. Postgraduate student of the Department of Pharmaceutical Chemistry at National University of Pharmacy (2016). Engineer of the research and implementation laboratory at PJSC SIC «Borshchahivskiy CPP» (2015).

Петрус Василій Васильевич. Аспірант Національного фармацевтичного університету (2016). Інженер опытно-внедренческой лаборатории ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ» (2015).

Леонтьев Дмитро Анатолійович. Д. фарм. н. (2016). Начальник відділу валідації та стандартних зразків ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Професор кафедри фармацевтичної хімії Національного

фармацевтичного університету. ORCID iD: 0000-0003-1129-8749.

Leontiev Dmytro Anatoliiovych. PhD in Pharmacy (2016), Head of the Department of Validation and Reference Standards at Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines. Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry at National University of Pharmacy. ORCID iD: 0000-0003-1129-8749.

Леонтьев Дмитрий Анатольевич. Д. фарм. н. (2016). Начальник отдела валидации и стандартных образцов ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств». Профессор кафедры фармацевтической химии Национального фармацевтического университета. ORCID iD: 0000-0003-1129-8749.

Воловик Наталя Валеріївна. К. фарм. н. (2008). Заст. начальника відділу валідації та стандартних зразків ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». ORCID iD: 0000-0002-9660-8162.

Volovyk Natalia Valeriivna. PhD in Pharmacy (2008). Deputy Head of the Department of Validation and Reference Standards at Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines. ORCID iD: 0000-0002-9660-8162.

Воловик Наталья Валерьевна. К. фарм. н. (2008). Зам. начальника отдела валидации и стандартных образцов ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств». ORCID iD: 0000-0002-9660-8162.

Гризодуб Олександр Іванович. Д. х. н. (1990), професор (1996). Головний н. с., директор ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». ORCID iD: 0000-0002-6029-7825.

Gryzodub Oleksandr Ivanovych. PhD in Chemistry (1990), Full Professor (1996). Chief Scientific Officer, Director at Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines. ORCID iD: 0000-0002-6029-7825.

Гризодуб Александр Иванович. Д. х. н. (1990), профессор (1996). Гл. науч. сотр., директор ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств». ORCID iD: 0000-0002-6029-7825.

Технологія лікарських засобів

УДК 615.014.2:546.46:615.451.2

Снегирева Д. В., Алмакаева Л. Г.

Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина

Выбор технологических параметров приготовления орального раствора на основе солей магния лактата и магния пидолата

Наличие минеральных веществ в организме человека в определенных количествах является неременным условием для сохранения его здоровья. Дефицит макроэлемента магния является довольно распространенной проблемой во всем мире, поэтому актуальным вопросом является пополнение фармацевтического рынка Украины отечественными высококачественными, биодоступными, стабильными препаратами для устранения дефицита магния.

Нами разработана технология получения комбинированного орального раствора на основе солей магния. Действующими веществами препарата являются магния лактат, магния пидолат, пиридоксина гидрохлорид. Вспомогательными веществами являются натрия метабисульфит, натрия сахаринат, ароматизаторы «вишня», «карамель». Отработаны временные и температурные режимы получения раствора, порядок загрузки действующих и вспомогательных веществ. На основании данных экспериментальных работ выбраны временные и температурные режимы получения соли магния лактата. Соль получают в реакторе для приготовления раствора из исходных субстанций магния оксида и молочной кислоты. Этот прием позволяет избежать нескольких технологических стадий и уменьшить затраты на производство. В связи с тем, что соли магния способны окисляться в водной среде и пиридоксина гидрохлорид является неустойчивым соединением, в раствор также предложено вводить антиоксидант. Для придания раствору приятных органолептических характеристик выбраны подсластитель и ароматизатор. Проведен промежуточный контроль приготовленного раствора по основным показателям. Разработанный состав и способ приготовления орального раствора авторы планируют использовать для разработки конкурентоспособного отечественного препарата.

Ключевые слова: соли магния, оральный раствор, вспомогательные вещества, способ приготовления, технологические параметры, результаты анализа.

UDC 615.014.2:546.46:615.451.2

Summary

Snehyrova D. V., Almayeva L. G.

National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

Selection of technological parameters for the preparation of oral solution containing salts of magnesium lactate and magnesium pidolate

Mineral substances are essential for human health. Deficiency of magnesium is a broad problem throughout the world, so the provision of the pharmaceutical market of Ukraine with domestic bioavailable and stable medicines of high quality is a topical issue. We have developed a technology for obtaining a combined oral solution containing magnesium salts, in which magnesium lactate, magnesium pidolate, and pyridoxine hydrochloride are the active ingredients, and sodium metabisulphite, saccharin sodium, and flavours «cherry» and «caramel» are the excipients. The optimum time and temperature regimes for solution obtaining, as well as the loading sequence of active substances and excipients, have been chosen. The salt is obtained in the reactor for solution preparation using magnesium oxide and lactic acid as starting materials. This technique allows for reducing the number of process steps as well as production costs. As magnesium salts are can oxidize in an aqueous medium and pyridoxine hydrochloride is an unstable compound, an antioxidant was also introduced in the pharmaceutical composition. A sweetener and a flavour were added to give the solution pleasant organoleptic characteristics. An intermediate control of the prepared solution for the main test parameters was conducted. The developed composition and method for preparation of the oral solution is planned to be used in the creation of a competitive domestic medicine.

Keywords: magnesium salts, oral solution, excipients, preparation method, technological parameters, analysis results.

УДК 615.014.2:546.46:615.451.2

Резюме

Снегирьова Д. В., Алмакаєва Л. Г.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

Вибір технологічних параметрів виготовлення орального розчину на основі солей магнію лактату і магнію підолату

Наявність мінеральних речовин в організмі людини в певних кількостях є невідмінною умовою для збереження її здоров'я. Дефіцит макроелемента магнію є досить поширеною проблемою у всьому світі, тому актуальним питанням є поповнення фармацевтичного ринку України вітчизняними високоякісними, біодоступними, стабільними препаратами для усунення дефіциту магнію.

Нами розроблено технологію отримання комбінованого орального розчину на основі солей магнію. Діючими речовинами препарату є магнію лактат, магнію підолат, піридоксину гідрохлорид. Допоміжними речовинами є натрію метабісульфіт, натрію сахарин, ароматизатори «вишня», «карамель». Відпрацьовано часові й температурні режими отримання розчину, порядок завантаження діючих та допоміжних речовин. На підставі даних експериментальних робіт обрані часові й температурні режими отримання солі магнію лактату. Сіль отримують у реакторі для приготування розчину з вихідних субстанцій магнію оксиду і молочної кислоти. Цей прийом дозволяє уникнути декількох технологічних стадій і зменшити витрати на виробництво. У зв'язку з тим, що солі магнію здатні окиснюватись у водному середовищі й піридоксину гідрохлорид є нестійкою сполукою, у розчин також запропоновано вводити антиоксидант. Для надання розчину приємних органолептичних характеристик підібрані підсолоджувач і ароматизатор. Проведено проміжний контроль приготова-

ного розчину за основними показниками. Розроблені склад і спосіб приготування орального розчину автори планують використати для розробки конкурентоспроможного вітчизняного препарату.

Ключові слова: солі магнію, оральний розчин, допоміжні речовини, спосіб приготування, технологічні параметри, результати аналізу.

Введение

Минеральные вещества составляют значительную часть человеческого тела [1]. Минералы участвуют в важнейших процессах организма — водно-солевом и кислотно-щелочном обмене, поддерживают осмотическое давление в клетках, влияют на иммунитет, кроветворение, свертываемость крови и др. Особое значение имеет тот факт, что минералы играют существенную роль в большинстве ферментативных процессов, так как примерно треть всех ферментов содержит в своем составе металл или активируются металлом [2].

Магний — один из важнейших биогенных макроэлементов организма человека. Его роль несомненно велика: он является кофактором и принимает участие более чем в 300 биохимических реакциях, является универсальным регулятором различных процессов, участвует в синтезе белка и нуклеиновых кислот, в хранении, переносе и утилизации энергии и т. д. При недостатке этого макроэлемента развивается целый комплекс проблем со здоровьем — от раздражительности и бессонницы до сахарного диабета и ишемической болезни сердца [3-6]. Дефицит магния может возникать при его пониженном поступлении (например, при несбалансированном и неправильном питании, диете, парентеральном питании), повышенной потребности (например, при высоких физических нагрузках, периодах роста, беременности), нарушениях всасывания или повышенном выделении из организма (например, при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, продолжительной диарее, полиурии), различных эндокринных заболеваниях (например, гиперкальциемия, гиперальдостеронизм), диабете, состоянии хронического стресса, алкоголизме, а также медикаментозном лечении (например, диуретики выводят магний из организма). Дефицит элемента магния является довольно распространенной проблемой, что подтверждается научными мировыми исследованиями [7-10]. В связи с вышеизложенными факторами, необходимо принимать меры для поддержания необходимого уровня магния или восполнения его дефицита. Для этого используют магнийсодержащие препараты.

На сегодняшний день в мире существует около трех десятков магнийсодержащих активных фармацевтических ингредиентов (АФИ)

[11]. АФИ магния пидолат широко доступен на рынке Европейского Союза (ЕС). В настоящее время в странах ЕС, по неполным данным, его потребление составляет более 80 т/год в виде различных лекарственных форм — оральных растворов в ампулах, флаконов с порошком для приготовления орального раствора, капсул, инъекционных растворов, а также в виде различных добавок [12]. Сейчас украинскому потребителю доступен только один препарат импортного производства, в который входит АФИ магния пидолат, — раствор для орального применения. Потребление этого лекарственного средства в 2016 г. составило 139 тыс. упаковок (около 2 т/год АФИ) [13]. Поэтому, для импортозамещения необходимо создать конкурентоспособный отечественный препарат на основе магния пидолат. Для достижения этой цели нами предлагается создание генерического препарата, в состав которого входят АФИ магния лактат, магния пидолат и пиридоксина гидрохлорид. Пиридоксина гидрохлорид повышает всасывание магния в желудочно-кишечном тракте, увеличивает проницаемость клеточной мембраны и фиксирует ионы элемента внутри клетки. С другой стороны, магний участвует в активации пиридоксина гидрохлорида в печени, способствуя более быстрому его вовлечению в метаболические процессы.

Выбор препарата в форме раствора для орального применения основан на данных об отсутствии отечественных магнийсодержащих лекарственных средств в виде оральных растворов и сиропов на фармацевтическом рынке Украины [14]. С другой стороны, важно то, что в жидкой лекарственной форме проявляется высокая биологическая доступность лекарственных веществ, что является преимуществом в детской, гериатрической практике; также данная лекарственная форма отличается простотой в технологии.

Цель данной работы — выбор технологических параметров приготовления раствора для орального применения на основе магния лактата, магния пидолат и пиридоксина гидрохлорида.

Материалы и методы исследований

Объект исследования — процесс получения магния лактата в водной среде при приготовлении орального раствора. При разработке со-

става и технологии использованы следующие исходные субстанции действующих веществ:

а) магния оксид и L-молочная кислота — для получения магния лактата, а также пиридоксина гидрохлорид. Вещества соответствовали требованиям Государственной Фармакопеи Украины (ГФУ) [15] и/или Европейской Фармакопеи (ЕФ) [16].

б) концентрат магния пидолата (внутренняя спецификация, полученный в научно-исследовательской лаборатории парентеральных и оральных жидких лекарственных средств Национального фармацевтического университета).

в) вспомогательные вещества: натрия метабисульфит, натрия сахаринат, которые соответствовали требованиям ГФУ [15] и ЕФ [16]. Ароматизаторы пищевые «вишня», «малина», «персик», «карамель» соответствовали ТУ У 15.8-23788752-001-2001. Растворитель — вода очищенная (соответствовала требованиям ГФУ [15, Т. 2, с. 129].

При разработке состава орального раствора использовали органолептические, физико-химические, фармако-технологические методы согласно требованиям ГФУ [15] и ЕФ [16]. В ходе исследований, pH среды измеряли потенциометрическим методом согласно ГФУ, 2.2.20 [15]. Полноту прохождения реакции солеобразования магния лактата контролировали также потенциометрическим методом. Количественное определение магния проводили комплексонометрическим методом (ГФУ, 2.5.11 [15]), пиридоксина гидрохлорида — методом жидкостной хроматографии (ГФУ, 2.2.29 [15]). В исследованиях использовали лабораторное и аналитическое оборудование, прошедшее метрологическую поверку. Обработку экспериментальных данных при проведении контроля на стадии приготовления раствора проводили с помощью методов математической статистики согласно ГФУ, 5.3 [15].

Результаты исследований и их обсуждение

При разработке технологии получения орального раствора на основе солей магния необходимо изучить литературные данные отно-

сительно физико-химических свойств АФИ и вспомогательных ингредиентов, их совместимости в растворе, технологических параметров приготовления. Главная задача исследований — выбор таких комбинаций действующих, вспомогательных веществ и технологии, которые дадут возможность в последующем достигнуть химической и микробиологической стабильности препарата в процессе хранения.

Разрабатываемый препарат представляет собой комбинированный раствор для орального применения, в состав которого входят АФИ магния лактат, магния пидолат и пиридоксина гидрохлорид (витамин В₆). Основой для выбора композиции АФИ стал импортный препарат «Магне В₆», раствор для орального применения в специальных стеклянных ампулах по 10 мл.

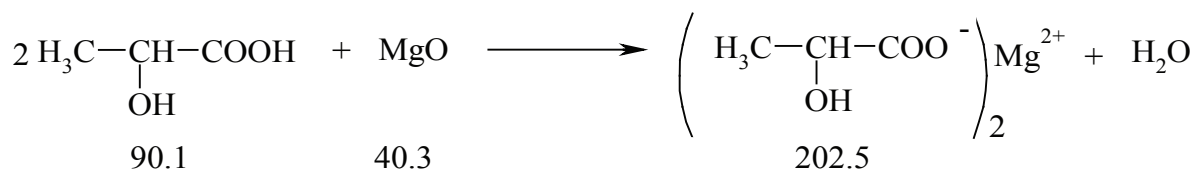
Новизна работы заключается в использовании технологических приемов, которые упрощают технологию получения орального раствора и одновременно делают ее более экономичной. Первый АФИ (магния лактат) получают непосредственно в реакторе для приготовления раствора из исходных ингредиентов — магния оксида и молочной кислоты. Это позволяет избежать нескольких технологических стадий (кристаллизации, выделения из раствора, фильтрации, сушки, упаковки) и существенно уменьшить затраты на производство.

Другой АФИ (магния пидолат) добавляют в виде концентрата. Концентрат получают из дешевых исходных продуктов — магния оксида и глутаминовой кислоты; технология получения концентрата описана в нашей статье [12].

Перед началом проведения реакции солеобразования магния лактата необходимо было изучить литературные данные относительно известных методов его получения, выбрать соотношение исходных ингредиентов, порядок и скорость их введения, подобрать наиболее оптимальные температурные и временные режимы прохождения реакции.

Для получения соли было рассчитано количество исходных ингредиентов, исходя из реакции солеобразования. Согласно уравнению, молочная кислота вступает в реакцию с магния оксидом в соотношении 2:1 (Рис. 1). Это позво-

Рисунок 1



Реакция образования магния лактата

лило рассчитать количество магния оксида и молочной кислоты для получения соли магния лактата. С учетом стехиометрических коэффициентов реакции, для получения 1000 мл раствора необходимо загрузить 3.701 г магния оксида и 16.551 г L-молочной кислоты.

Нами уже была опубликована работа, которая касалась технологии получения магния лактата из технических продуктов (магния оксида и D,L-молочной кислоты) с выделением целевого продукта в виде кристаллического порошка [17].

При разработке технологии получения соли особое внимание необходимо уделить температурным режимам приготовления. Из литературных данных известно, что реакцию солеобразования проводят в широком диапазоне интервалов температур — при нагревании от 37 °С до 100 °С [18-20].

Исходя из этого, нами изучались различные температурные и временные режимы получения магния лактата. Данные приведены в Табл. 1.

Полученные данные свидетельствуют о том, что наиболее приемлемым является вариант № 5 (Табл. 1). Оптимальной температурой загрузки исходных веществ является 60-70 °С, с последующим нагревом реакционной смеси до 100 °С.

При низкой температуре реакция проходит медленно и не полностью. Это подтверждается наличием в растворе мелкой взвеси. С другой стороны, при достижении температуры 80-90 °С во время добавления исходных ингредиентов сразу происходит бурная экзотермическая реакция, выделяется большое количество пузырь-

ков газа, температура раствора возрастает. Это приводит к разбрызгиванию реакционной смеси и потере действующих веществ.

Поэтому был выбран вариант № 5: после добавления L-молочной кислоты и магния оксида при 60-70 °С температуру раствора необходимо повысить до (95 ± 5) °С и выдерживать 15–20 мин.

Полноту прохождения реакции после нагрева оценивали по достижении необходимого уровня pH и визуально по полному растворению исходных ингредиентов. Согласно монографии ЕФ на субстанцию Magnesium lactate dihydrate [16, p. 2961], диапазон pH для АФИ магния лактата дигидрата составляет 6.5-8.5. Поэтому при определении полноты прохождения реакции учитывали эти данные. При необходимости, pH корректировали добавлением магния оксида.

С другой стороны, в результате экспериментальных данных также было установлено, что добавление АФИ пиридоксина гидрохлорида в раствор при pH > 7.0 сразу приводит к изменению цвета раствора. Это можно объяснить тем, что все производные витамина B₆ высокочувствительны к действию света, особенно при нейтральных и щелочных значениях pH. При кислых значениях раствора они более резистентны к такому воздействию [21]. Следовательно, для добавления пиридоксина гидрохлорида необходимо было подобрать оптимальную среду.

Обобщая вышеуказанное, необходимым условием сохранения стабильности раствора являлся подбор оптимального значения pH сре-

Таблица 1

Влияние температуры и времени перемешивания на прохождение реакции

Порядок загрузки ингредиентов	№	Температура, °С	Время перемешивания реакционной смеси, мин	Наблюдения
Вода очищенная L-молочная кислота Магния оксид	1	40 – 50	15 – 20	раствор мутный
			20 – 30	то же
	2	60 – 70	15 – 20	раствор мутный, небольшое уменьшение мутности
			20 – 30	раствор остается мутным
	3	80 – 90	моментально	«бурная» экзотермическая реакция, повышение температуры раствора, выделение пузырьков газа
	4	загрузка: 60 – 70 перемешивание: 70 – 80	5	небольшая опалесценция
			20 – 30	
	5	загрузка: 60 – 70 перемешивание: 90 – 100	5	прозрачный раствор
			15 – 20	

ды, которое будет соответствовать диапазону стабильности всех действующих веществ. При исследовании было установлено, что оптимальными параметрами приготовления раствора является получение соли магния лактата при рН 6.5-6.7 с последующим добавлением полученного концентрата магния пидолата, который имеет рН 6.0-6.5 [16, р. 2964].

Пидолатовая кислота является нестабильной в присутствии кислорода воздуха в связи со способностью к окислению ее свободных реакционных групп.

Поэтому для предотвращения деструкции витамина В₆ и окисления солей магния рекомендовано в раствор солей магния вводить антиоксидант.

В качестве антиоксиданта мы использовали натрия метабисульфит, относящийся к прямым антиоксидантам. Механизм стабилизации данной группы антиоксидантов заключается в том, что они легче вступают в реакцию с кислородом, который растворен в растворе, чем действующие вещества, тем самым защищая их от окисления. Раствор охлаждали до температуры 30-40 °С и добавляли антиоксидант.

После прибавления в раствор натрия метабисульфита вводили пиридоксина гидрохлорид. При визуальном контроле раствор был прозрачным, бесцветным.

При разработке лекарственных форм в виде сиропов и растворов для приема внутрь особую роль следует уделить их вкусовым качествам.

Соли магния имеют специфический вкус, поэтому необходимо было подобрать коррегенты для придания раствору приятного вкуса и запаха. В фармацевтическом производстве с этой целью используют подсластители и ароматизаторы. Для подбора коррегентов и их оптимальных количеств были использованы методика А. И. Тенцовой (методика определения числовых индексов) и метод И. А. Егорова (метод оценки вкуса с помощью буквенных и числовых индексов) [22].

В качестве подсластителя выбран натрия сахаринат. Из ряда использованных в эксперименте ароматизаторов — «вишня», «малина», «персик» — лучшие органолептические свойства имели растворы при добавлении ароматизатора «вишня».

Состав раствора приведен в Табл. 2.

Разработанный способ приготовления орального раствора заключается в следующем. В реактор для приготовления раствора заливают воду, очищенную при температуре 60-70 °С, и постепенно добавляют при перемешивании рассчитанное количество L-молочной кислоты, затем магния оксида; нагревают до 95-100 °С и выдерживают 15-20 мин, контролируют рН (значение составляет 6.5-6.7). Далее охлаждают и при (60 ± 2) °С добавляют рассчитанное количество концентрата магния пидолата при перемешивании, выдерживают 5-10 мин, контролируют рН (значение составляет 6.0-6.3). Раствор охлаждают до 30-40 °С и добавляют

Таблица 2

Компонентный состав раствора на 10 мл (одну дозу)

Вещество	Количество, г	Функция
Магния лактат дигидрат	0.186	Действующее вещество
Магния пидолат	0.936	Действующее вещество
Пиридоксина гидрохлорид	0.010	Действующее вещество
Натрия метабисульфит	0.015	Антиоксидант
Натрия сахаринат	0.015	Подсластитель
Ароматизаторы «вишня», «карамель»	0.060	Ароматизатор
Вода очищенная	до 10 мл	Растворитель

Таблица 3

Основные показатели качества орального раствора на стадии приготовления

Показатели (проект МКК)	Номер серии		
	1	2	3
рН. 5.5-6.5 (ГФУ, 2.2.3)	5.95	5.96	5.95
Цветность. Светло коричневый раствор (визуально)	Соответствует	Соответствует	Соответствует
Плотность. 1.050-1.070 (ГФУ, 2.2.5)	1.057	1.057	1.055
Количественное содержание			
Пиридоксина гидрохлорид. 0.95-1.05 мг/мл (ГФУ, 2.2.29)	0.992	0.989	0.993
Магний. 9.00-11.00 мг/мл (ГФУ, 2.5.11)	10.53	10.55	10.56

при перемешивании рассчитанное количество натрия метабисульфита, затем пиридоксина гидрохлорида, натрия сахарината и ароматизаторов «вишня» и «карамель», перемешивают и выдерживают 5-10 мин. Далее раствор доводят водой очищенной до необходимого объема, фильтруют. В последующем нами планируются проведения исследований по выбору первичной упаковки и режима стерилизации орального раствора.

На стадии приготовления орального раствора проводят постадийный контроль каждой серии по следующим показателям: рН, цветность, плотность, количественное содержание магния и пиридоксина гидрохлорида.

Количественное содержание магния определяют согласно разработанной методике с использованием комплексонометрического титрования (ГФУ, 2.5.11.). Количественное определение пиридоксина гидрохлорида проводят методом ВЭЖХ (ГФУ, 2.2.29.), на колонке Waters Atlantis Т3, 150×4.6 мм, 3 мкм, с предколонкой 20×4.6 мм, используя спектрофотометрический детектор при длине волны 262 нм. Результаты контроля трех наработанных серий орального раствора по вышеуказанной технологии приведены в Табл. 3.

Выводы

1. Выбран качественный и количественный состав комбинированного орального раствора на основе солей магния лактата и магния пидолата.

2. Выбраны температурные и временные режимы солеобразования магния лактата. Соль получают непосредственно в реакторе для приготовления раствора из магния оксида и молочной кислоты без выделения целевого продукта в кристаллической форме. Загрузку исходных ингредиентов (молочной кислоты и магния оксида) в воду очищенную необходимо осуществлять при 60-70 °С, далее выдерживать реакционную смесь при 95-100 °С в течение 15-20 мин.

3. Отработаны технологические параметры приготовления орального раствора: определены температурные, временные режимы приготовления, порядок загрузки основных и вспомогательных веществ. Выбранные параметры станут основой для получения препарата и проведения дальнейших технологических исследований, а именно: выбора режимов фильтрации и стерилизации, первичной упаковки.

4. В результате исследований установлено, что витамин В₆ необходимо добавлять в раствор при рН 6.0-6.3 после загрузки антиоксиданта. Подобраны корректирующие вещества и

их порядок загрузки на стадии приготовления орального раствора.

5. Качество раствора, приготовленного согласно представленной технологии, подтверждено показателями постадийного контроля.

ЛИТЕРАТУРА

1. Скальный А.В., Рудаков И.А. Биоэлементы в медицине. — Оникс 21 век, Мир, 2004. — 272 с.
2. Румянцев Е.В., Ангина Е.В., Чистяков Ю.В. Химические основы жизни. — Москва: Химия, Колос С, 2007. — 560 с.
3. Чекман И.С., Горчакова Н.А., Николай С.Л. Магний в медицине. — Кишинев, 1982. — 101 с.
4. Спасов А.А. Магний в медицинской практике. — Волгоград, 2000. — 268 с.
5. Громова О.А. Дефицит магния как проблема стресса и дезадаптации у детей / О.А. Громова, И.Ю. Торшин, Т.Р. Гришина, Л.Э. Федотова // Русский медицинский журнал. — 2012. — № 16. — С. 813—821.
6. Низовцева О.А. Комплексная терапия сердечно-сосудистых заболеваний и дефицит магния // Трудный пациент. — 2014. — № 7. — С. 37—41.
7. DiNicolantonio J.J. Subclinical magnesium deficiency: a principal driver of cardiovascular disease and a public health crisis [Электронный ресурс] / J.J. DiNicolantonio, J.H. O'Keefe, W. Wilson // Open Heart. — 2018. — Режим доступа до ресурсу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5786912/>.
8. Bertinato J. Serum Magnesium Concentrations in the Canadian Population and Associations with Diabetes, Glycemic Regulation, and Insulin Resistance / J. Bertinato, K. Wang, S. Hayward // Nutrients. — 2017. — № 3. — С. 296.
9. Naithani M. Magnesium: The fifth electrolyte / M. Naithani, J. Bharadwaj, A. Darbari // Journal of Medical Nutrition and Care. — 2014. — № 2. — С. 66—72.
10. Al Alawi A.M. Magnesium and Human Health: Perspectives and Research Directions [Электронный ресурс] / A.M. Al Alawi, S.W. Majoni, F. Falhammar // International Journal of Endocrinology. — 2018. — Режим доступа до ресурсу: <https://www.hindawi.com/journals/ije/2018/9041694/>.
11. Снегирева Д.В. Систематизация структуры и синтез магниесодержащих лекарственных средств и пищевых добавок / Д.В. Снегирева [и др.] // Рецепт. — 2016. — № 3. — С. 375—386.
12. Снегирева Д.В. Магния пидолат: технология получения и аналитическое качество / Д.В. Снегирева [и др.] // Рецепт. — 2017. — № 2. — С. 161—171.
13. Система дослідження ринку «Фармстандарт» компанії «Моріон» [Электронный ресурс]. — Режим доступа к ресурсу: <http://www.pharmstandart.com.ua/>.
14. Снегирев В.П. Соединения магния: лекарственные средства, их потребление и перспективы создания нового препарата. Часть 1. 100 магниесодержащих лекарственных препаратов украинского фармацевтического рынка / В.П. Снегирев [и др.] // Вестник фармації. — 2017. — № 4. — С. 33—43.
15. 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—2015.
16. European Pharmacopoeia. 9th Edition. — European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). — Council of Europe, 67075 Strasbourg Cedex, France 2016. — 4016 p.
17. Снегирева Д.В. Технология получения промежуточного продукта эволюции природы — магния S-лактата дигидрата / Д.В. Снегирева [и др.] // Международный жур-

нал експериментального образования. — 2015. — № 9. — С. 87 — 88.

18. Patent 8337867 US A61K 9/00. Metal lactate powder and method of preparation/ Vorage M. (NL), Janissen M. (NL). — № 12/320883; appl. 06.02.09; publ. 25.12.12.

19. Patent 9090548 NL C07C 51/02. Carboxylate acidification/ Baro A. C. (ES), Breugel V. J. (NL) and ect. (NL). — № 14/376639; appl. 08.02.13; publ. 28.07.15.

20. Gong W. Direct synthesis of porous Mg(OH)₂ nanoplates from natural brucite / W. Gong, D. Wu, Z. Cheng [et al.]. // Materials Research Bulletin. — 2013. — №3. — С. 1333 — 1337.

21. Адрианов Н.В. Витамин В₆ [Электронный ресурс] / Н. В. Адрианов // Электронная медицина. — Режим доступа к ресурсу: http://www.elm.su/articles/vit/V6_vit.html.

22. Чуешов В.І. Технологія ліків промислового виробництва: Підруч. для студ. вищ. фарм. навч. закл. і фарм. ф-тів вищ. мед. навч. закл. / В.І. Чуешов [та ін.]; за ред. В.І. Чуешова. — Х.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2003. — 720 с.

Снегирева Дарья Владимировна. Аспирант кафедры промышленной фармации Национального фармацевтического университета. Мл. науч. сотр. научно-исследовательской лаборатории парентеральных и оральных жидких лекарственных средств Национального фармацевтического университета.

Snehyrova Daria Vladimirovna. Postgraduate student of the Department of Industrial Pharmacy at the

National University of Pharmacy. Junior researcher at the Scientific and Research Laboratory of Parenteral and Oral Liquid Medicines of the National University of Pharmacy.

Снегирьова Дар'я Володимирівна. Аспірант кафедри промислової фармації Національного фармацевтичного університету. Мол. н. с. науково-дослідної лабораторії парентеральних та оральних рідких лікарських засобів Національного фармацевтичного університету.

Алмакаева Людмила Григорьевна. Д. фарм. н. (2009), профессор (2015). Зав. научно-исследовательской лабораторией парентеральных и оральных жидких лекарственных средств Национального фармацевтического университета (2011).

Almakayeva Lyudmyla Grygorivna. Doctor of Pharmacy (2009), Professor (2015), Head of the Scientific and Research Laboratory of Parenteral and Oral Liquid Medicines of the National University of Pharmacy (2011).

Алмакаєва Людмила Григорівна. Д. фарм. н. (2009), професор (2015). Зав. науково-дослідної лабораторії парентеральних та оральних рідких лікарських засобів Національного фармацевтичного університету (2011).

УДК 615.451.1; 615.072

Алмакаєв М. С., Двінських Н. В.
Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

Вибір способу стерилізації ін'єкційного розчину багатокомпонентного препарату нейротропної дії

Створення комплексних лікарських препаратів (ЛП) для лікування захворювань периферичної нервової системи на сьогодні є актуальним завданням. Для його вирішення виконано фармацевтичну розробку нового лікарського засобу на основі піримідинових нуклеотидів та вітаміну В₆ як розчину для ін'єкцій в ампулах. Одним із критичних показників якості препарату для парентерального застосування є стерильність. У статті представлені дослідження, метою яких було забезпечення стерильності нового оригінального комбінованого препарату на основі нуклеотидів із вітаміном та визначення зв'язку між способом стерилізації та якістю готової продукції як розчину для парентерального застосування в ампулах скляних. Наведено чинники, які було враховано під час вибору раціонального методу стерилізації.

Серії зразків досліджуваного розчину для ін'єкцій в ампулах піддавали стерилізації за температур 121 °С, 110 °С і 100 °С та контролювали за показниками проекту МКЯ. Виявлено невідповідність за показниками «Ступінь забарвлення» та «Сторонні домішки». Тому для забезпечення стерильності препарату досліджували стерилізуючу фільтрацію розчину через мембрани з розміром пор 0.2 мкм з дотриманням асептичних умов під час проведення фільтрації та наповнення попередньо простерилізованих ампул. Визначено придатність фільтрувальних матеріалів для проведення стерилізуючої фільтрації досліджуваного розчину.

Обраний спосіб досягнення стерильності розчину — стерилізуюча фільтрація. Визначено оптимальний режим фільтрації та фільтрувальні матеріали для його здійснення. Експериментально доведено, що обраний спосіб забезпечує досягнення стерильності препарату, не викликає деструкції компонентів і зміни фізико-хімічних властивостей розчину, що відповідає вимогам нормативних документів із виробництва стерильних ЛП.

Ключові слова: піримідинові нуклеотиди, піридоксину гідрохлорид, розчин для ін'єкцій, стерилізація, асептика, фільтрувальні матеріали.

UDC 615.451.1; 615.072

Summary

Almakaiev M. S., Dvinskykh N. V.

National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

The selection of the sterilization method of an injection solution of a multicomponent neurotropic drug

The creation of complex drugs for the treatment of diseases of the peripheral nervous system is currently an urgent task, to solve which the pharmaceutical development of a new drug containing pyrimidine nucleotides and vitamin B₆ was carried out. The article presents a study aimed at ensuring the sterility of the new drug and determining the relationship between the sterilization method and the quality of the finished product — a solution for parenteral use in glass ampoules.

Sample batches of the test solution for injection in ampoules were sterilized at 121 °C, 110 °C, and 100 °C and then tested for the compliance with the draft specification. The non-compliance by the tests «Colour» and «Related substances» was observed. To ensure sterility of the drug, we studied the sterilizing filtration of the solution through membranes with a pore size of 0.2 µm, observing aseptic conditions during filtration and filling the beforehand sterilized ampoules. The suitability of filter materials for the sterilizing filtration of the test solution was determined.

The sterilizing filtration was chosen as a method for ensuring the sterility of the solution. The optimum filtration mode and filter materials were determined. The chosen method ensures the sterility of the drug, does not cause the destruction of components nor changes in the physicochemical properties of the solution, and meets the regulatory requirements for the production of sterile drugs.

Keywords: pyrimidine nucleotides, pyridoxine hydrochloride, injection solution, sterilization, asepsis, filter materials.

УДК 615.451.1; 615.072

Резюме

Алмакаев М. С., Двинских Н. В.

Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина

Выбор способа стерилизации инъекционного раствора многокомпонентного препарата нейротропного действия

Создание комплексных лекарственных препаратов (ЛП) для лечения заболеваний периферической нервной системы в настоящее время является актуальной задачей. Для ее решения выполнена фармацевтическая разработка нового лекарственного средства на основе пиримидиновых нуклеотидов и витамина В₆ в виде раствора для инъекций в ампулах. Одним из критических показателей качества препарата для парентерального применения является стерильность. В статье представлено исследование, целью которого было обеспечение стерильности нового оригинального комбинированного препарата на основе нуклеотидов с витамином и определение связи между способом стерилизации и качеством готовой продукции в виде раствора для парентерального применения в ампулах стеклянных. Приведены факторы, которые были учтены при выборе рационального метода стерилизации.

Серии образцов исследуемого раствора для инъекций в ампулах подвергали стерилизации при температурах 121 °C, 110 °C, 100 °C и контролировали по показателям проекта МКК. Выявлено несоответствие по показателям «Степень окраски» и «Посторонние примеси». Поэтому для обеспечения стерильности препарата исследовали стерилизующую фильтрацию раствора через мембраны с размером пор 0.2 мкм с соблюдением асептических условий при проведении фильтрации и наполнении предварительно простерилизованных ампул. Определена пригодность фильтрующих материалов для проведения стерилизующей фильтрации исследуемого раствора.

Выбран способ достижения стерильности раствора — стерилизующая фильтрация. Определен оптимальный режим фильтрации и фильтрующие материалы для его осуществления. Экспериментально доказано, что выбранный способ обеспечивает достижение стерильности препарата, не вызывает разрушения компонентов и изменения физико-химических свойств раствора, соответствует требованиям нормативных документов по производству стерильных ЛП. **Ключевые слова:** пиримидиновые нуклеотиды, пиридоксина гидрохлорид, раствор для инъекций, стерилизация, асептика, фильтровальные материалы.

Створення комплексних лікарських препаратів (ЛП), здатних запобігти руйнуванню нервової тканини і сприяти функціональній життєдіяльності, а як наслідок — поліпшенню якості життя, на сьогодні є актуальним і соціально значущим завданням. Під час проведення розробки складу та технологічного процесу отримання нового препарату слід керуватися потенційними критичними показниками якості (CQAs), визначеними на підставі попередніх наукових даних [1].

Нами проведено фармацевтичну розробку (ФР) нового оригінального комбінованого препарату «Нейронуклеос» для лікування захворювань периферичної нервової системи на основі піримідинових нуклеотидів та вітаміну В₆ як розчину для ін'єкцій в ампулах. Аналогічних препаратів, що містять комбінацію нуклеотидів із вітамінами, на фармацевтичному ринку нашої країни і за кордоном немає. В Україні зареєстровані імпортовані препарати «Нуклео Ц.М.Ф. форте» і «Кельтикан», що містять тільки піримідинові нуклеотиди, у формі ліофілізованих порошків для приготування розчину для ін'єкцій. Вітчизняних препаратів з аналогічними АФІ немає [2].

Під час попередніх робіт нами були визначені аспекти властивостей та характеристик діючих та допоміжних речовин, системи первинного пакування і параметрів виробничих процесів, які є критичними для якості препарату. Критичні характеристики складових препарату і критичні параметри процесу визначали за допомогою оцінки того ступеня, після якого їх зміни можуть негативно вплинути на якість лікарського препарату [1, 3-5].

Оскільки розроблюваний ЛП передбачається для парентерального застосування, він має бути стерильним, отже стерильність є одним з критичних показників якості [1, 3, 4]. Цьому показнику приділяється чимало уваги, оскільки він значною мірою забезпечує необхідну якість та безпеку лікарського засобу (ЛЗ). Важливим є вивчення впливу процедури стерилізації на лікарський засіб, а саме на збереження його стабільності.

Отже, актуальним є проведення досліджень із вибору підходящого способу отримання стерильного лікарського засобу та обґрунтування цього вибору.

Метою наших досліджень було забезпечити стерильність нового комбінованого препа-

рату на основі нуклеотидів з вітаміном на підставі визначення зв'язку між способом стерилізації та якістю готової продукції як розчину для парентерального застосування в ампулах скляних. Проведені дослідження необхідні для фармацевтичної розробки препарату та можуть слугувати основою для управління ризиками для якості.

Методи досліджень

Як об'єкти дослідження використано зразки розчину на основі піримідинових нуклеотидів (динатрієвих солей уродин-5-монофосфату і цитидин-5-монофосфату) та вітаміну В₆ (піридоксину гідрохлориду) в ампулах по 2 мл, а також способи досягнення стерильності препарату.

Параметри режимів стерилізації (температуру, тиск та тривалість) контролювали фізичними інструментальними методами. Дослідження показників якості простерилізованих зразків проводили за методиками, наведеними в ДФУ [3] та проекті методів контролю якості (МКЯ): фізико-хімічні методи визначення ступеня забарвлення та прозорості, потенціометричний метод визначення рН, метод ВЕРХ для визначення вмісту домішок та кількісного вмісту діючих речовин, а також мікробіологічний метод визначення стерильності (випробування проводили методом мембранної фільтрації на системі закритого типу «Steritest», використовуючи каністри «Steritest EZ» виробництва фірми Millipore).

Загальні результати

Вибір раціонального методу стерилізації для розроблюваного препарату здійснювався з урахуванням ряду чинників. Насамперед спосіб та режим стерилізації мають відповідати вимогам та рекомендаціям нормативних документів для розробки та виробництва стерильних лікарських форм [1, 3, 4], умови проведення стерилізації препарату не мають призводити до зміни фізико-хімічного стану розчину та деструкції компонентів. Також слід урахувати виробничі умови, наявне обладнання, матеріало- та ресурсовитратність методу стерилізації.

Так, наприклад, використання методів стерилізації, які мають жорсткі температурні режими (насичена пара під тиском або текуча пара) є найбільш дешевими та найменш ресурсовитратними, водночас вони найбільш поширені та мають необхідну ефективність.

У ДФУ, 5.5.1 [3], зазначено, що в усіх випадках, коли це можливо, стерилізацію ЛЗ треба проводити в контейнері (кінцева стерилізація) одним з описаних методів, переважним є стерилізація насиченою парою під тиском. Особливо це стосується стерилізації готових ЛЗ як водних розчинів. Стандартні умови за такого методу стерилізації такі: прогрівання за температури не менше 121 °С протягом 15 хв. Допускається модифікувати режим, тобто використовувати інші поєднання часу та температури, якщо достатньо переконливо доведено, що обраний режим під час рутинного застосування забезпечує необхідний та відтворюваний рівень летальності мікроорганізмів у межах установлених допусків.

Для вибору оптимального режиму стерилізації ампул із розчином розроблюваного ЛЗ використовували зразки препарату комбінованого складу, поміщеного в ампули по 2 мл.

До складу препарату входять діючі речовини складної хімічної структури (два піримідинових нуклеотиди та піридоксину гідрохлорид) і декілька допоміжних речовин. Були проаналізовані їх властивості на основі літературних даних та експериментальних досліджень модельних сумішей за сумісною присутністю та під дією фізичних та фізико-хімічних факторів (підвищена температура, різні рівні рН, дія окиснювачів тощо).

Отримані дані щодо термічної стійкості компонентів розчину свідчили про необхідність дослідження не тільки рекомендованого способу стерилізації парою під тиском, а й модифікованих режимів із температурою нижче 121 °С.

Були приготовані 3 серії зразків досліджуваного розчину для ін'єкцій в ампулах. На підставі попередніх досліджень світлостабільності розчину як первинна упаковка були обрані ампули місткістю 2 мл типу АСШП-В-2-НВ-НТ зі світлозахисного скла за ТУ 9462-001-53908805-2006 або ампули типу ИП-2С КИ-сз зі скла марки «FIOLAX світлозахисне» за ТУ У 00480945-005-96.

Загальну кількість ампул кожної серії розділили на 3 частини та піддали стерилізації за такими режимами: температура 121 °С протягом 15 хв, температура 110 °С протягом 30 хв та стерилізація текучою парою за 100 °С протягом 30 хв. Проведено контроль препарату «Нейронуклеос» до та після стерилізації згідно зі специфікацією проекту МКЯ. Середні дані з контролю 3 серій наведені в Табл. 1.

З даних Табл. 1 видно, що всі зразки препарату «Нейронуклеос», розчин для ін'єкцій в ампулах по 2 мл, простерилізовані за трьома режимами, були стерильними.

У зразках препарату, які піддавали термічній стерилізації за всіх наведених параметрів, розчин набував жовтуватого відтінку, що переви-

щує за інтенсивністю еталон ВУ₆, регламентований у специфікації для показника «Ступінь забарвлення». Аналіз домішок у зразках цих серій показав перевищення меж для домішки А піридоксину та дезоксипіридоксину, що свідчить про наявність гідролітичних і окиснювальних процесів у розчині за підвищеної температури.

Отже, термічна стерилізація не може бути рекомендована для стерилізації препарату «Нейронуклеос», розчин для ін'єкцій в ампулах по 2 мл.

Тому для забезпечення стерильності препарату була досліджена стерилізуюча фільтрація розчину через мембрани з розміром пор 0.22 мкм із дотриманням асептичних умов під час проведення фільтрації та наповнення попередньо простерилізованих ампул розчином по 2.15 мл.

Наступним завданням науково-дослідної роботи було дослідження фільтрувальних матеріалів, які здатні ефективно затримувати мікроорганізми, але не впливають на фізико-хімічну стабільність розчину через утримання його інгредієнтів або виділення в нього сторонніх речовин. Також необхідно було встановити розмір пор фільтра для попередньої фільтрації, який забезпечує додаткове очищення розчину для ін'єкцій від механічних частинок і знижує навантаження на мембрану стерилізуючої фільтрації.

Для досліджень були обрані мембранні фільтри, виготовлені з капрону (типу «МІФІА», Бі-

лорусь), нейлону (типу «Ultipor N 66», фірми «Палл», Німеччина), поліефірсульфону (типу «PROPOR PES», фірми Domnick Hunter, Англія, які використовують в Україні у виробництві стерильних розчинів в ампулах, з розміром пор 0.45 мкм та 0.8 мкм (попередня фільтрація) та 0.2 мкм (стерилізуюча фільтрація).

Під час вибору фільтра враховувалася як характеристика матеріалу фільтра, так і властивості розчину (у розчині — солі, утворені органічними катіонами та неорганічними аніонами та нап्लाки, розчинник — водно-гліцерінова суміш, рН фільтрованого розчину від 4.0 до 4.8).

За даними виробників матеріал цих типів фільтрів за робочим діапазоном рН відповідає досліджуваному розчину і витримує стерилізацію автоклавуванням.

Визначення придатності фільтрувального матеріалу проводили у такий спосіб. Кожну мембрану поміщали в тримач типу «Міліпор» (площа поверхні, що фільтрує, 17.34 см²). Розчин пропускали через фільтр під тиском стисненого повітря зі швидкістю потоку 1 мл/хв. Частина фільтрованого розчину після кожного з досліджуваних фільтрів в асептичних умовах поміщали в ампули та запаювали (контрольний розчин). Також збирали аліквоти фільтрованого розчину через 20 хв, 30 хв, 40 хв фільтрації та аналізували на сумісність із матеріалом фільтра за такими показниками: прозорість, ступінь забарвлення, рН, сторонні домішки і кількісний вміст. Для підтвердження ефективності стерилі-

Таблиця 1

Вплив режимів стерилізації на показники якості зразків препарату

Показники якості (проект МКЯ)	Вихідні дані	Режим стерилізації		
		121 °С, 15 хв	110 °С, 30 хв	100 °С, 30 хв
Прозорість (має бути прозорим у порівнянні з водою)	прозорий	прозорий	прозорий	прозорий
Кольоровість (має бути не інтенсивніше ВУ ₆)	ВУ ₇	ВУ ₅	інтенсивніше ВУ ₆	інтенсивніше ВУ ₆
рН (від 4.0 до 4.8)	4.52 ± 0.01	4.10 ± 0.01	4.10 ± 0.01	4.33 ± 0.01
Сторонні домішки, %				
Домішка А піридоксину (не більше 1.0 %)	відповідає	не відповідає	не відповідає	не відповідає
Домішка В (дезоксипіридоксину) (не більше 1.0 %)	відповідає	не відповідає	не відповідає	не відповідає
Кількісний вміст, мг/мл				
Уридин-5-монофосфат, динатрієва сіль (від 1.80 до 2.20)	2.05 ± 0.01	1.80 ± 0.02	1.81 ± 0.01	1.94 ± 0.01
Цитидин-5-монофосфат, динатрієва сіль (від 4.50 до 5.50)	4.95 ± 0.01	4.52 ± 0.01	4.52 ± 0.02	4.54 ± 0.01
Піридоксину гідрохлорид (від 22.50 до 27.50)	25.28 ± 0.01	23.00 ± 0.02	23.10 ± 0.02	23.80 ± 0.01
Стерильність (має бути стерильним)	—	стерильний	стерильний	стерильний

Примітка. N = 3.

лізації фільтруванням використовували метод мембранної фільтрації (ДФУ, 2.6.1 [3]). Отримані результати наведені в Табл. 2.

Показники 3 паралельних випробувань для всіх досліджених типів фільтрувальних матеріалів збігалися з показниками контрольного розчину «Нейронуклеос», що дозволило зробити висновок про сумісність цих фільтрів із розчином.

Дослідження розчину, фільтрованого через усі види мембран та поміщеного в ампули, виявило стерильність в усіх випадках.

Для порівняльного вивчення ефективності фільтрації, проведеної в 1 або 2 етапи (попередня та стерилізуюча фільтрація), був зроблений підрахунок механічних частинок у розчинах препарату після пропускання його через одну мембрану з розміром пор 0.2 мкм і через дві мембрани з розмірами пор 0.45 мкм та 0.2 мкм для всіх досліджуваних фільтрувальних матеріалів. Дослідження виконували в умовах ламінарного потоку фільтрованого повітря (у ламінарному боксі) для запобігання потраплянню механічних частинок у досліджуваний розчин. Методика підготовки до випробування та його проведення наведена в ДФУ, 2.9.19 [3]. Фільтрували порції розчину по 50 мл під тиском стисненого повітря 0.7-0.8 МПа через той самий тримач, який зазначений вище. Кількість частинок

визначали за допомогою приладу світлоблокувальної дії «ПРМ-4М». Першу профільтровану порцію не досліджували; з результатів, які було отримано під час дослідження трьох наступних порцій, розраховували середню кількість частинок в 1 мл.

Вивчення ефективності фільтрації показало, що у разі/під час фільтрації розчину для ін'єкцій через одинарну мембрану з розміром пор 0.2 мкм вміст частинок із розміром близько 0.2 мкм в 1 мл розчину становить близько 360, а кількість частинок розміром від 0.5 мкм до 1 мкм зменшується до 0. Послідовне використання мембран із розміром пор 0.45 і 0.2 мкм знижує кількість частинок розміром близько 0.2 мкм в 1 мл розчину до 40 ± 5 одиниць.

На підставі отриманих даних виявлено, що використання фільтрувальних мембран трьох досліджених типів у комбінації 0.45 + 0.2 мкм не тільки забезпечує необхідну чистоту розчину від механічних включень та його стерильність, але і підвищує ефективність фільтрації. Крім того, підвищується також і швидкість фільтрації.

Отже, під час фільтрації досліджуваного розчину для досягнення більшої ефективності необхідно комбінувати попередню фільтрацію через мембрани 0.45 мкм та стерилізуючу — через мембрани 0.2 мкм.

Таблиця 2

Визначення сумісності з розчином та стерилізуючої здатності фільтрувальних мембран

Показники якості (проект МКЯ)	Тривалість фільтрації, хв	Матеріал фільтра		
		капрон	нейлон	поліефірсульфен
<i>pH</i> (4.0 – 4.8)	0 (контрольний розчин)	4.30 ± 0.01	4.30 ± 0.01	4.30 ± 0.02
	20	4.31 ± 0.01	4.30 ± 0.01	4.30 ± 0.01
	30	4.30 ± 0.01	4.28 ± 0.02	4.31 ± 0.01
	40	4.31 ± 0.02	4.30 ± 0.01	4.29 ± 0.01
Прозорість (має бути прозорим у порівнянні з водою)	0	прозорий	прозорий	прозорий
	20, 30, 40	прозорий	прозорий	прозорий
Ступінь забарвлення (має бути не інтенсивніше BY_6)	0	не інтенсивніше еталона BY_6	не інтенсивніше еталона BY_6	не інтенсивніше еталона BY_6
	20, 30, 40	не інтенсивніше еталона BY_6	не інтенсивніше еталона BY_6	не інтенсивніше еталона BY_6
Механічні включення, зокрема й відокремлені волокна фільтра	0	відсутність	відсутність	відсутність
	20, 30, 40	відсутність	відсутність	відсутність
Сторонні домішки*	0	відповідає	відповідає	відповідає
	20, 30, 40	відповідає	відповідає	відповідає
Кількісний вміст*	0	відповідає	відповідає	відповідає
	20, 30, 40	відповідає	відповідає	відповідає
Стерильність	—	стерильний	стерильний	стерильний

Примітки. N = 3.

* — межі зазначені в Табл. 1.

Тому для забезпечення стерильності препарату рекомендована фільтрація розчину через комплект мембран досліджених типів з розмірами пор 0.45 мкм і 0.2 мкм та наповнення стерильних ампул розчином по 2.15 мл в асептичних умовах.

Висновки

1. Для забезпечення стерильності препарату «Нейронуклеос», розчин для ін'єкцій в ампулах по 2 мл, були проведені дослідження кількох способів забезпечення стерильності розчину.

2. Обраний спосіб стерилізації — фільтрування в асептичних умовах через стерильний фільтр із номінальним розміром пор 0.2 мкм — гарантує досягнення стерильності препарату, водночас не викликає деструкції компонентів і зміни фізико-хімічних властивостей розчину, відповідає вимогам нормативних документів із виробництва стерильних ЛЗ, а також відповідає способам, застосовуваним у вітчизняній і закордонній практиці.

3. Обрано оптимальний режим фільтрації й асортимент придатних до використання присутніх на фармацевтичному ринку фільтрувальних матеріалів з урахуванням взаємного впливу компонентів розчину, рН середовища і матеріалу фільтра.

ЛІТЕРАТУРА

1. Настанова. Лікарські засоби. Настанова з якості. Фармацевтична розробка. СТ-Н МОЗУ 42-3.1:2004 / ред. М. Ляпунов, В. Георгієвський, О. Безугла [та ін.]. Київ: МОЗ України, 2014. 16 с.
2. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://www.drz.kiev.ua>.
3. 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», 2015. Т. 1. 1128 с.

4. Настанова. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016 / ред. М. Ляпунов О. Безугла [та ін.]. Київ: МОЗ України, 2016. 335 с.

5. Алмакаєв М.С., Бегунова Н.В., Стрельников Л.С. Вибір режиму стерилізації нового комбінованого ін'єкційного розчину «Нейронуклеос» // Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології: зб. наук. пр. Харків, 2016. С. 63–65.

Алмакаєв Максим Сергійович. К. фарм. н. (2009), ст. н. с. (2015), ст. н. с. Державної науково-дослідної лабораторії з контролю якості лікарських засобів Національного фармацевтичного університету.

Almakaiev Maksym Sergeievich. PhD in Pharmacy, Senior Researcher. Senior Research Officer of the Scientific and Research Laboratory of Parenteral and Oral Liquid Medicines at National University of Pharmacy.

Алмакаєв Максим Сергеевич. К. фарм. н. (2009), ст. науч. сотр. (2015), ст. науч. сотр. Государственной научно-исследовательской лаборатории по контролю качества лекарственных средств Национального фармацевтического университета.

Двінських Наталія Власівна. К. фарм. н. (2006), ст. н. с. (2015), ст. н. с. науково-дослідної лабораторії парентеральних та оральних рідких лікарських засобів Національного фармацевтичного університету.

Dvinskikh Nataliia Vlasovna. PhD in Pharmacy, Senior Researcher. Senior Research Officer at the Scientific and Research Laboratory of Parenteral and Oral Liquid Medicines at National University of Pharmacy.

Двинских Наталья Власовна. К. фарм. н. (2006), ст. науч. сотр. (2015), ст. науч. сотр. научно-исследовательской лаборатории парентеральных и оральных жидких лекарственных средств Национального фармацевтического университета.

Фітохімічні дослідження

УДК 615.11 : 615.322

Вовк О. Г., Котов А. Г., Котова Е. Е., Соколова О. О.

Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», Харків, Україна

Фармакопейна ідентифікація та діагностика методом мікроскопії лікарської рослинної сировини: корені, кореневища, кореневища з коренями

Показано доцільність точної ідентифікації та правильної діагностики лікарської рослинної сировини (ЛРС). Проведено порівняльний аналіз вимог до загальних підходів щодо ідентифікації ЛРС, зокрема коренів, кореневищ, кореневищ з коренями, у фармакопеях різних країн світу, а саме у Європейській Фармакопеї (Ph. Eur.), Німецькій Фармакопеї (DAB), Британській трав'яній Фармакопеї (British Herbal Pharmacopoeia), Французькій Фармакопеї (Pharmacopée Française), Фармакопеї США (The United States Pharmacopoeia), Державній фармакопеї Російської Федерації та Державній Фармакопеї Республіки Білорусь. Виявлено, що для точного визначення, яка саме сировина є об'єктом мікроскопічної ідентифікації, необхідно, крім власне назви монографії, обов'язково враховувати інформацію про ЛРС у розділах «Визначення», «Ідентифікація А» та «Ідентифікація В» монографії. Проаналізовано 53 монографії Ph. Eur. та 6 національних монографій на ЛРС, введених до Державної Фармакопеї України (ДФУ), у яких сировиною є зазначені підземні органи. У результаті порівняльного аналізу текстів розділу «Ідентифікація В» у монографіях на ЛРС — корені, кореневища та кореневища з коренями встановлено перелік мікроструктур, характерних для кожної ЛРС, та з'ясовано їх діагностичну значимість. За вимогами Ph. Eur. та ДФУ діагностичне значення мають такі мікроскопічні структури: наявність на коренях ризодерми або епіблеми з кореневими волосками; наявність епідерми на кореневищах або корневих шийках коренів; наявність епідерми кореневищ злаків зі специфічними парними оокорковілою та окремілюю клітинами; забарвлення клітин корка; особливості паренхіми; секреторні структури; розгалужені молочники; особливості волокон, склереїд та провідних тканин; кристалічні включення кальцію оксалату — друзи, рафіди, стиліоди та призматичні кристали; особливості крохмальних зерен; сферокристалічні або кутасті маси інуліну. Успішна, науково точна ідентифікація, діагностика та стандартизація ЛРС вимагає наявності відповідного сучасного обладнання, досвіду та професіоналізму фахівців.

Ключові слова: фармакопейна діагностика, ідентифікація, мікроскопія, лікарська рослинна сировина, корені, кореневища.

UDC 615.11 : 615.322

Summary

Vovk O. G., Kotov A. G., Kotova E. E., Sokolova O. O.

Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines, Kharkiv, Ukraine

Pharmacopoeial identification and diagnostics of herbal drugs: roots, rhizomes, rhizomes with roots by the microscopy method

The expediency of accurate identification and correct diagnostics of herbal drugs is shown. A comparative analysis of the requirements for general approaches to the identification of herbal drugs, in particular roots, rhizomes, rhizomes with roots described in the various pharmacopoeias of the world, namely the European Pharmacopoeia (Ph. Eur.), the German Pharmacopoeia (DAB), British Herbal Pharmacopoeia, The French Pharmacopoeia (Pharmacopée Française), the United States Pharmacopoeia, the State Pharmacopoeia of the Russian Federation and the State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus is conducted. The results revealed that apart from the name of the monograph, the information concerning herbal drugs described in the sections «Definition», «Identification A» and «Identification B» should be taken into account to determine exactly which herbal drug is the object for microscopic identification. 53 monographs of Ph. Eur. and 6 national monographs of the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPhU) on the herbal drugs that are underground organs are examined. Based on the comparative analysis of the texts reported in the section «Identification B» in the monographs on roots, rhizomes and rhizomes with roots of Ph. Eur. and SPhU, a list of microstructures characteristic of each herbal drug was compiled, and their diagnostic significance was determined. According to the requirements of Ph. Eur. and SPhU, the following microscopic structures are of diagnostic value: presence of rhizodermis or epiblema with root hairs in the roots; presence of the epidermis in rhizomes or root necks; presence of the epidermis in rhizomes of cereals with specific paired suberized and siliconized cells; colour of the cell cork; features of parenchyma cells; secretory structures; branched lactifers; features of fibers, sclereids and vascular tissues; crystalline inclusions of calcium oxalate — druses, raphides, styloids and prismatic crystals; features of starch grains; spherocrystalline or irregular masses of inulin. Successful, scientifically accurate identification, diagnostics and standardization of herbal drugs requires appropriate modern equipment, as well as experience and professionalism of specialists.

Keywords: pharmacopoeial diagnostics, identification, microscopy, herbal drugs, roots, rhizomes.

УДК 615.11 : 615.322

Резюме

Вовк А. Г., Котов А. Г., Котова Э. Э., Соколова О. А.

Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств», Харьков, Украина

Фармакопейная идентификация и диагностика методом микроскопии лекарственного растительного сырья: корни, корневища, корневища с корнями

Показана целесообразность точной идентификации и правильной диагностики лекарственного растительного сырья (ЛРС). Проведен сравнительный анализ требований к общим подходам к идентификации ЛРС, а именно корней, корневищ, корневищ с корнями, в фармакопеях различных стран мира, а именно в Европейской Фармакопее (Ph. Eur.), Не-

мецкой Фармакопее (DAB), Британской травяной Фармакопее (British Herbal Pharmacopoeia), Французской Фармакопее (Pharmacopée Française), Фармакопее США (The United States Pharmacopoeia), Государственной фармакопее Российской Федерации и Государственной Фармакопее Республики Беларусь. Выявлено, что для точного определения, какое именно сырье является объектом идентификации методом микроскопии, необходимо, кроме собственно названия монографии, обязательно учитывать информацию о ЛРС в разделах «Определение», «Идентификация А» и «Идентификация В». Проанализированы 53 монографии Ph. Eur. и 6 национальных монографий, введенных в Государственную Фармакопею Украины (ГФУ), на ЛРС, в которых сырьем являются подземные органы. В результате сравнительного анализа текстов раздела «Идентификация В» в монографиях на ЛРС (корни, корневища и корневища с корнями) установлен перечень микроструктур, характерных для каждого ЛРС, и выяснена их диагностическая значимость. По требованиям Ph. Eur. и ГФУ диагностическое значение имеют такие микроскопические структуры: наличие ризодермы или эпиблемы с корневыми волосками на корнях; наличие эпидермы на корневищах или корневых шейках корней; наличие эпидермы корневищ злаков со специфическими парными опробковевшей и окремневшей клетками; окраска клеток пробки; особенности клеток паренхимы; секреторные структуры; разветвленные млечники; особенности волокон, склерейд и проводящих тканей; кристаллические включения кальция оксалата — друзы, рафиды, стилоиды и призматические кристаллы; особенности крахмальных зерен; сферокристаллические или угловатые массы инулина. Успешная, научно точная идентификация, диагностика и стандартизация ЛРС требует наличия соответствующего современного оборудования, опыта и профессионализма специалистов.

Ключевые слова: фармакопейная диагностика, идентификация, микроскопия, лекарственное растительное сырье, корни, корневища.

Безсумнівно, для фармацевтичних підприємств — виробників лікарських засобів з лікарської рослинної сировини (ЛРС) першочерговим завданням є правильна, точна ідентифікація або визначення приналежності ЛРС, яка пропонується фармацевтичним ринком, до визначеного ботанічного виду. Саме такі вимоги зазначені у фармакопеях різних країн світу.

Для достовірного наукового визначення ЛРС фармакопеї традиційно використовують такі методи:

- макроскопічний, або метод морфологічного аналізу, який дозволяє встановити відповідність зовнішніх ознак ЛРС ботанічному діагнозу зазначеного у визначенні виду;
- мікроскопічний, або метод анатомічного аналізу, який дозволяє виявити у ЛРС саме ті мікроскопічні структури, які мають важливе значення для її ідентифікації та діагностики.

За вимогами Ph. Eur. ЛРС за станом може бути цілою, фрагментованою, ламаною або різаною [1]. Стан сировини, віднесеної до одного із зазначених перших трьох типів, дозволяє визначити ботанічний вид сировини макроскопічним методом, тобто за морфологічними зовнішніми ознаками. Ідентичність різаної сировини ботанічному виду визначають зазвичай мікроскопічним методом. Також на фармацевтичному ринку України деякі виробники пропонують ЛРС у вигляді гранул (кукурудзи стовпчики з приймочками, ТОВ «Ліктрави»). Наукову відповідність гранульованої сировини ботанічному виду, зазначеному продавцем, можливо встановити лише дослідивши під мікроскопом подрібнену на порошок сировину.

Мікроскопічний аналіз ЛРС, який пропонують виконувати різні фармакопеї, відрізняється деякими деталями. Зокрема, ГФ XI та

Державна Фармакопея Республіки Білорусь пропонують досліджувати анатомічну будову органів лікарських рослин (листка, стебла, кореня, корневища, кори) на їх поперечному зрізі або вивчати особливості будови покривних тканин, розглядаючи поверхню (вигляд з поверхні) пластинки листка, приквітка, фрагментів суцвіття, квітки, чашолистка, пелюстки [2, 3]. Британська трав'яна Фармакопея та DAB наводять детальний опис мікроскопічної будови відповідного органа рослини на поперечному зрізі та перелік анатомічних микроструктур, які виявляються в сировині, подрібненій на порошок, та є діагностичними для зазначеної сировини [4, 5]. Аналогічні дослідження переважно пропонує і Фармакопея Франції, в окремих випадках пропонується розглядати під мікроскопом лише порошок [6].

Державна фармакопея Російської Федерації (ГФ РФ) здійснює мікроскопічну ідентифікацію ЛРС за детальним описом анатомічної будови відповідного органа рослини [7]. Водночас описується анатомічна будова цілої сировини (вигляд з поверхні та на поперечному зрізі), що супроводжується якісними мікрофотографіями. Діагностичні микроструктури крупно подрібненої сировини виявляються за допомогою лупи (10×) та стереомікроскопа (16×). Крім того, як правило, надається інформація про перелік микроструктур, які мають бути наявні в порошку під час переглядання препарату під мікроскопом. Також ГФ РФ XIV видання пропонує проводити мікроскопічне дослідження сировини на «давнених» препаратах [8].

Фармакопея США у статтях на ЛРС у розділі «Мікроскопія» наводить опис анатомічної будови органів лікарських рослин, розглядаючи їх структуру з поверхні та на поперечному зрізі [9]. У більшості випадків, крім зазначеної статті на ЛРС, наявна також окрема стаття на

порошок із цієї сировини. У цій статті наведено перелік мікроструктур, важливих для діагностики ЛРС.

Ph. Eur. наводить для переважної більшості ЛРС перелік діагностичних мікроструктур, які мають виявлятися в здрібненій на порошок сировині. Деколи діагностичні мікроструктури виявляються під час перегляду з поверхні пластинки листка, частин суцвіття або квітки. У більшості випадків Ph. Eur. супроводжує відповідний розділ монографії на ЛРС аналітичними рисунками зазначених у тексті мікроструктур. Перелік мікроскопічних діагностичних ознак коренів і кореневищ, необхідних для достовірного фармакогностичного аналізу та ідентифікації сировини, наведений у Американській трав'яній Фармакопеї (American Herbal Pharmacopoeia) та навчальному посібнику [10-12].

Ретельний аналіз мікроскопічної стандартизації ЛРС та визначення її діагностичних структур є актуальною потребою сьогодення.

Мета нашого дослідження — порівняльний аналіз текстів розділу «Ідентифікація В» у монографіях на ЛРС — корені, кореневища та кореневища з коренями, введених до Ph. Eur. та ДФУ та запланованих для введення до ДФУ 2.4, встановлення переліку мікроструктур, характерних для кожної ЛРС, та з'ясування їх діагностичної значимості.

Матеріали та методи

Матеріалом нашого дослідження були тексти мікроскопічного аналізу сировини у розділах «Ідентифікація В» 53 монографій Ph. Eur. та 6 національних монографій ДФУ на ЛРС, де сировиною слугують підземні органи (Табл. 1): корені (26 монографій), кореневища (13 монографій), кореневища з коренями (20 монографій) [1, 13-16].

Результати досліджень та їх обговорення

Часто назва монографії (Валеріани корені, Дягелю лікарського корені, Ехінацеї білої корені, Ехінацеї вузьколистої корені, Ехінацеї пурпурової корені, Іпекакуани корені, Первоцвіту корені, Родовика корені, Тирличу корені) не свідчить про те, що в описі ідентифікації сировини методом мікроскопії зазначених монографій охарактеризовані лише діагностичні анатомічні структури коренів. Як правило, у названих монографіях наведено також особливості мікроскопічної будови кореневищ. Щоб точно визначити, яка саме сировина є об'єктом мікроскопічної ідентифікації, необхідно, крім власне назви монографії, обов'язково враховувати інформацію про ЛРС у розділах «Визначення», «Ідентифікація А» та «Ідентифікація В».

Серед досліджених монографій тексти 53 з них є адаптованим перекладом українською мовою відповідних монографій Ph. Eur., інші 6 монографій (Валеріани корені^N, Вовчуга польового корені^N, Ехінацеї пурпурової корені^N, Лепехи кореневища^N, Лопуха корені^N, Марени кореневища та корені^N) — це оригінальні національні монографії.

Фрагменти текстів ідентифікації ЛРС методом мікроскопії у Ph. Eur. (англійською мовою) і ДФУ (переклад тексту Ph. Eur. українською мовою) наведено в Табл. 2.

Аналіз зазначеної інформації виявив таке.

Серед проаналізованих видів ЛРС лише для сировини «Вовчуга польового корені^N» та «Китяток сенега корені» наведена мікроскопічна характеристика за допомогою опису анатомічної будови кореня на поперечному зрізі (Ідентифікація В) та опису порошку (Ідентифікація С) [1, 16]. Мікроскопічна характеристика всіх інших видів ЛРС базується на дослідженні сировини, подрібненої на порошок.

Ідентифікація сировини методом мікроскопії у досліджених монографіях включає характеристику покривних, паренхімних, видільних (секреторних), механічних, провідних тканин і клітинних включень: запасних поживних речовин і кристалічних включень — кінцевих продуктів обміну речовин.

Покривні тканини

За даними монографій Ph. Eur., зрідка в порошку коренів зазначених видів ЛРС виявляються фрагменти, що складаються з первинних за походженням тканин. Це, зокрема, фрагменти *ризогерми* або *епіблеми* зі всмоктувальної зони кореня з кореневими волосками або їх рубцями (Валеріани корені, Первоцвіту корені, Рускус колючий).

У здрібненій на порошок кореневищах деяких видів виявляються: фрагменти *епігерми* з коричневих багатокутних клітин (Клопогін китичний) або з клітин із нерівномірно потовщеними оболонками та рубців від опалих покривних волосків (Куркуми кореневища); фрагменти епідерми з товстостінними одноклітинними покривними волосками, загостреними на верхівці (Куркума яванська); фрагменти кореневища, вкритого лускоподібними волосками, що формують тканину з клітин із товстостінними, дещо звивистими оболонками (Дринарії кореневища); зрідка на епідермі кореневищ виявляються довгі звивисті товстостінні одноклітинні покривні волоски, фрагментовані та ізольовані (Куркуми кореневища). Дуже рідко в порошку виявляються фрагменти епідерми кореневої

Таблиця 1

Назви монографій та визначення ЛРС

ЛРС: підземні органи		
Корені	Кореневища	Кореневища з коренями
Алтеї корені: очищені або неочищені корені	Анамарени асфodelової кореневища: очищені або неочищені кореневища з видаленими коренями	Валеріани корені різані: кореневища, оточені коренями та столонами
Астрагалу монгольського корені: корені з додатковими коренями та залишками кореневої шийки	Атрактилодесу крупнокoshiкового кореневища: кореневища з видаленими коренями	Валеріани корені: кореневища, оточені коренями та столонами
Вайди корені: корені	Атрактилодесу ланцетного кореневища: кореневища з видаленими коренями	Валеріани корені ^N : кореневища, оточені коренями та столонами
Вовчуга корені: цілі або різані корені	Беламканди китайської кореневища: кореневища з видаленими коренями	Гідрастису канадського кореневища: висушені кореневища та корені
Вовчуга польового корені ^N : корені зі стеблореннями	Діоскореї супротивнолистої кореневища: кореневища із зовнішньою корою та видаленими волокнистими коренями	Гірчака гостролистого кореневища та корені: кореневища та корені з видаленими корінцями
Гарпагофітуму лежачого корені — бульбоподібні бічні корені	Діоскореї ніппонської кореневища: кореневища з видаленими коренями	Дягелю лікарського корені: кореневища та корені
Гірчака багатоквіткового корені: бульбоподібні корені	Дринарії кореневища: кореневища, луски можуть бути видалені	Елеутерокок: підземні органи: кореневища та корені
Дудника даурського корені: корені з видаленими корінцями	Кропиви корені: кореневища	Ехінацеї білої корені: підземні частини — кореневища та корені
Дудника китайського корені: корені з видаленими корінцями	Куркума яванська: розрізані на тонкі шматочки кореневища	Ехінацеї вузьколистої корені: підземні частини — кореневища та корені
Дудника пушистого корені: корені без корінців	Лепехи кореневища ^N : кореневища, звільнені від коренів, залишків стебел і основ листків	Ехінацеї пурпурової корені: підземні частини — кореневища та корені
Женьшень: корені	Перстач прямостоячий: кореневища без коренів	Ехінацеї пурпурової корені ^N : підземні частини — кореневища та корені
Китяток сенега корені: корені та кореневі шийки	Пирію повзучого кореневища: кореневища без додаткових коренів	Іпекакуани корені: підземні органи — кореневища та корені
Кульбаби лікарської корені: підземні частини — корені	Сичуанського любистку кореневища: кореневища з видаленими корінцями	Клопогін китичний: кореневища та корені
Ласкавцю корені: цілі або фрагментовані корені		Куркуми кореневища: цілі, оброблені кип'ятінням або гарячою парою кореневища з коренями та видаленою зовнішньою поверхнею
Лопуха корені ^N : корені		Марени кореневища та корені ^N
Несправжнього женьшеню корені: головні корені без бічних коренів		Первоцвіту корені: кореневища з коренями
Пеларгонії корені: підземні органи — корені		Родовика корені: підземні частини без корінців — кореневища та корені

Таблиця 1 (продовження)

ЛРС: підземні органи		
Корені	Кореневища	Кореневища з коренями
Платикодону корені: очищені або неочищені корені з видаленими корінцями		Рускус колючий: підземні частини: кореневища та корені
Пуерарії лопатевої корені: фрагментовані корені		Тирличу корені: підземні частини — кореневища та корені
Пуерарії Томсона корені: корені з видаленою зовнішньою корою		Шавлії червонокореневищної кореневища та корені: кореневища та корені
Ратанії корені: підземні органи — корені		
Солодки корені: корені та столони		
Софори жовтіючої корені: корені з видаленими кореневими шийками та корінцями		
Сосюреї корені: корені з видаленими корінцями		
Стефанії чотиритичинкової корені: очищені корені		
Шоломниці байкальської корені: очищені корені без корінців		

шийки з продихами та одноклітинними волосками з лусок бруньки (Китяток сенега корені). Фрагменти епідерми кореневища злаків вирізняються наявністю товстої кутикули, видовжених прямокутних товстостінних основних клітин, які чергуються зі специфічними парними клітинами — окорковілою та окремнілою (Пирію повзучого кореневища).

Корені та кореневища дводольних рослин мають вторинну анатомічну будову. Захисну функцію в них виконує вторинна покривна тканина — корок, фрагменти якого виявляються в порошок лише за умови, що сировина складається з неочищених коренів або кореневищ (Алтеї корені, Валеріани корені, Вовчуга корені, Гірчака зміїного корені). Фрагменти корка складаються з багатокутних або прямокутних клітин (вигляд з поверхні), а в поперечному зрізі видно, що корок, як правило, кількшаровий або багатшаровий, складається з однорідних тонкостінних таблитчастих клітин (Перстач прямостоячий, Сосюреї корені, Кропиви корені). Фрагменти корка мають жовтаво-коричневе (Гарпагофітуму лежачого корені, Гідрастису канадського кореневища, Тирличу корені, Шоломниці байкальської корені), оранжево-коричневе (Дудника пушистого корені, Анамарени асфодолової кореневища), червонувато-коричневе (Кульбаби лікарської корені), коричневе (Перстач прямостоячий, Кропиви корені, Сосюреї корені) забарвлення; клітини корка

містять жовтаво-коричневий пігмент (Шавлії червонокореневищної кореневища та корені) або флобафени темно-коричневого кольору (Ратанії корені).

Основна паренхіма

У порошок виявляються: фрагменти *корової паренхіми* з видовжених тонкостінних клітин (Марени кореневища та корені), із крупних тонкостінних клітин із червоно-коричневими зернистими включеннями та окремими жовтими краплями (Гарпагофітуму лежачого корені); фрагменти *паренхіми із серцевинних променів* із прямокутних (Сосюреї корені) або напівпрямокутних клітин із дещо потовщеними, облямованими та пористими оболонками (Гірчака гостролистого кореневища та корені); фрагменти *паренхіми серцевини* кореневища з товстостінних жолобчасто-яйцеподібних клітин (Клопогін китичний); фрагменти паренхіми з клітин із тонкими або дещо потовщеними оболонками (Женьшень, Пирію повзучого кореневища, Дудника пушистого корені, Лопуха корені), з багатгранних або яйцеподібних клітин (Діоскореї супротивнолистої кореневища), і клітин із дещо нерівномірно потовщеними оболонками та дрібними трикутними міжклітинниками (Клопогін китичний), фрагменти паренхіми з округлих або овальних, тонкостінних, пухко розташованих клітин, заповнених крохмальними зернами (Лепехи кореневища^N).

Таблиця 2

Фармакопейна ідентифікація та діагностика методом мікроскопії лікарської рослинної сировини — коренів, кореневищ, кореневищ з коренями — у монографіях Ph. Eur. і ДФУ

Ч. ч.	European Pharmacopoeia	Державна Фармакопея України	Назва монографії
Покривні тканини			
1	Thin-walled, elongated cells of the piliferous layer (surface view, transverse section), some with root hairs or their scars; the piliferous layer is usually accompanied by an underlying layer of cells	Тонкостінні видовжені клітини <i>всисного шару</i> (вигляд з поверхні, поперечний зріз), деякі з кореневими волосками або їх рубцями; всисний шар зазвичай з прилеглим нижнім шаром	Валеріани корені
2	Brownish fragments from the dermal tissue of the roots showing absorbent hairs	Коричнюваті фрагменти покривної тканини кореня з <i>кореневими волосками</i>	Первоцвіту корені
3	Fragments of dermal tissue from the rhizome composed of 1 or 2 layers of polygonal cells with irregularly thickened walls	Фрагменти покривної тканини кореневища з 1 або 2 шарів багатокутних клітин із нерівномірно потовщеними оболонками	Валеріани корені
4	Yellow or brownish fragments of the epidermis of the rhizome covered by a striated cuticle, accompanied by parenchyma from the bark	Жовті або коричнюваті фрагменти <i>епідерми</i> кореневищ, вкритої складчастою кутикулою з прилеглою паренхімою кори	Первоцвіту корені
5	Fragments of epidermis with of thick-walled unicellular covering trichomes with a pointed tip	Фрагменти <i>епідерми</i> з товстостінними одноклітинними покривними волосками, загостреними на верхівці	Куркума яванська
6	Fragments of scaly hairs of many reddish-brown cells	Фрагменти лускоподібних волосків із численних червонувато-коричневих клітин	Дринарії кореневища
7	Fragments of the epidermis covered with a thick cuticle and composed of rectangular and elongated, thick-walled cells with pitted, slightly wavy walls, which usually alternate with small, thin-walled, rounded or almost square twin cells	Фрагменти <i>епідерми</i> , вкритої товстою кутикулою, із прямокутних і видовжених товстостінних клітин з пористими, дещо звивистими оболонками, які зазвичай чергуються із дрібними тонкостінними <i>парними клітинами</i> округлої або майже квадратної форми	Пирію повзучого кореневища
8	Fragments of the epidermis of the rhizome, with brown polygonal cells	Фрагменти <i>епідерми</i> кореневища з коричневих багатокутних клітин	Клопогін китичний
9	Fragments of epidermis with cells whose walls are slightly and irregularly thickened and scars of covering trichomes	Фрагменти <i>епідерми</i> із клітин із дещо нерівномірно потовщеними оболонками та рубців від покривних волосків	Куркуми кореневища
10	Occasional long and flexuous, thick-walled, unicellular covering trichomes, fragmented and free	Зрідка довгі і звивисті, товстостінні одноклітинні <i>покривні волоски</i> , фрагментовані та вільні	Куркуми кореневища
11	Rare cork fragments with polyhedral cells (surface view)	Зрідка фрагменти <i>корка</i> з багатограних клітин (вигляд з поверхні)	4 монографії
12	Fragments of cork with thin-walled, tabular cells, occasional fragments with brown cells	Фрагменти <i>корка</i> з тонкостінних, табличчастих, зрідка коричневих клітин	13 монографій
13	Cork fragments consisting of several layers, often accompanied by collenchymatous phelloderm	Фрагменти <i>корка</i> з декількох шарів, часто з прилеглою коленхіматозною феллодермою	Астрагалу монгольського корені
14	Cork cells containing dark brown phlobaphenes	Клітини <i>корка</i> , що містять флобафени темно-коричневого кольору	Ратанії корені

Таблиця 2 (продовження)

Ч. ч.	European Pharmacopoeia	Державна Фармакопея України	Назва монографії
Покривні тканини			
15	Fragments of orange cork, consisting of several layers of superimposed cells (surface view, transverse section)	Фрагменти оранжевого <i>корка</i> з декількох шарів пластинчастих клітин (вигляд з поверхні, поперечний зріз)	Платикодону корені
16	Fragments of yellowish-brown to reddish-brown cork (surface view) with rectangular, flattened or polygonal cells (transverse section)	Фрагменти жовтаво-коричневого або червонувато-коричневого <i>корка</i> (вигляд з поверхні) із прямокутних, сплюснених або багатокутних клітин (поперечний зріз)	Ласкавцю корені, Шоломниці байкальської корені
17	—	Фрагменти <i>корка</i> з п'яти-шестикутних тонкостінних клітин (вигляд з поверхні), фрагменти <i>корка</i> (поперечний зріз) із декількох шарів табличчастих прямокутних тонкостінних клітин.	Марени кореневища та корені ^N
18	Fragments of dermal tissue consisting of thin-walled, yellowish-brown cork cells and thick-walled collenchymatous cells (phelloderm)	Фрагменти <i>покривної тканини</i> з тонкостінних жовтаво-коричневих клітин <i>корка</i> та товстостінних коленхіматозних клітин (фелодерма)	Тирличу корені
Основна паренхіма			
19	Fragments of cortical parenchyma consisting of large, thin-walled cells, sometimes containing reddish-brown granular inclusions and isolated yellow droplets	Фрагменти <i>корової паренхіми</i> із крупних тонкостінних клітин, деколи з чевонувато-коричневими гранулярними вклученнями та окремими жовтими краплями	Гарпагофітуму лежачого корені
20	—	Фрагменти <i>корової паренхіми</i> з видовжених тонкостінних клітин	Марени кореневища та корені ^N
21	Fragments of the parenchyma of the pith of the rhizome with thick-walled and channelled ovoid cells	Фрагменти <i>паренхіми серцевини</i> кореневища з товстостінних жолобчасто-яйцеподібних клітин	Клопогін китичний
22	Fragments of the medullary rays, with rectangular or sub-rectangular cells with slightly thickened, beaded and pitted walls	Фрагменти <i>серцевинних променів</i> із прямокутних або напівпрямокутних клітин із дещо потовщеними, облямованими та пористими оболонками	Гірчака гостролистого кореневища та корені
23	Fragments of medullary ray, composed of aligned rectangular cells (longitudinal section)	Фрагменти <i>серцевинних променів</i> , які складаються з вирівняних прямокутних клітин (поздовжній зріз)	Беламканди китайської кореневища
24	Fragments of parenchyma with large ovoid cells having slightly thickened and pitted walls	Фрагменти <i>паренхіми</i> з крупних яйцеподібних клітин із дещо потовщеними та пористими оболонками	6 монографій
25	—	Фрагменти <i>паренхіми</i> з заповнених крохмальними зернами, округлих або овальних, тонкостінних клітин, пухко розташованих, з крупними округлими міжклітинниками	Лепехи кореневища ^N
26	Fragments of parenchymatous cells with thin or slightly thickened walls	Фрагменти <i>паренхімних клітин</i> із тонкими або дещо потовщеними оболонками	5 монографій
27	Thick-walled and pitted, polygonal parenchyma	<i>Паренхіма</i> з товстостінних та пористих багатокутних клітин	Перстач прямостоячий
28	Numerous fragments of parenchyma consisting of polyhedral or ovoid cells with thin walls	Численні фрагменти <i>паренхіми</i> з багатоганних або яйцеподібних клітин із тонкими оболонками	Діоскореї супротивнолистої кореневища

Таблиця 2 (продовження)

Ч. ч.	European Pharmacopoeia	Державна Фармакопея України	Назва монографії
Покривні тканини			
29	Numerous fragments of parenchyma consisting of rounded cells, with slightly and regularly thickened walls with small triangular spaces between them	Численні фрагменти <i>паренхіми</i> з округлих клітин зі слабо, рівномірно потовщеними оболонками з дрібними трикутними міжклітинниками між ними	Клопогін китичний
30	Thin-walled parenchyma of the ground tissue, some cells containing brown oleoresin	<i>Тонкостінна паренхіма</i> основної тканини, деякі з клітин містять коричневу смолу	Імбир
31	Fragments of parenchyma consisting of polygonal or elongated, thin-walled cells that may contain yellowish-brown pigment	Фрагменти <i>паренхіми</i> з багатокутних або видовжених тонкостінних клітин, які містять жовтаво-коричневий та червонувато-коричневий пігмент	3 монографії
32	Somewhat rounded parenchyma cells with irregularly thickened and pitted walls, granular and oily contents	Майже округлі <i>паренхімні клітини</i> з нерівномірно потовщеними та пористими оболонками, із зернистим і маслянистим вмістом	Беламканди китайської кореневища, Тирличу корені
33	Fragments of parenchyma with cells containing mucilage	Фрагменти <i>паренхіми</i> зі слизовмісними клітинами	Алтеї корені
34	Fragments of thin-walled parenchyma containing reddish-brown tannin	Фрагменти тонкостінної <i>паренхіми</i> , клітини якої містять танін червонувато-коричневого кольору	Перстач прямо-стоячий, Сичуанського любистку кореневища
Видільні (секреторні) тканини — ендогенні секреторні структури			
35	Secretory canals, usually broken, with thin-walled secretory cells with yellow, yellowish-orange, yellowish-brown, pale brown, brown, orangish-red or reddish-brown contents and oil droplets	<i>Секреторні канали</i> зазвичай розірвані, з тонкостінних секреторних клітин, з жовтим, жовтаво-оранжевим, жовтаво-коричневим, блідо-коричневим, коричневим, оранжево-червоним або червоно-коричневим вмістом і краплями олії	11 монографій
36	Secretory cavities with yellow oil droplets	<i>Секреторні вмістища</i> із жовтими краплями олії	Ехінацеї пурпурової корені
37	Fragments of oil glands with thin-walled cells and granular orange-brown contents	Фрагменти <i>олійних залоз</i> із тонкостінними клітинами і зернистим оранжево-коричневим вмістом	Атрактилодесу крупнокошикового кореневища, Атрактилодесу ланцетного кореневища
38	Fragments of parenchyma including some secretory cells that contain masses of brownish-yellow oil	Фрагменти <i>паренхіми із секреторними клітинами</i> з коричнювато-жовтою олією	Куркуми кореневища
39	Fragments of parenchyma with branched laticiferous vessels with granular contents.	Фрагменти <i>паренхіми</i> з розгалуженими <i>латексовмісними судинами</i> з гранулярним вмістом	Кульбаби лікарської корені
40	Fragments of phloem containing articulated laticiferous tubes, with thick non-lignified walls and granular yellowish-grey or brown contents (longitudinal sectio, transverse section)	Фрагменти флоєми із членистих <i>латексовмісних трубок</i> із товстими нелігніфікованими оболонками та зернистим вмістом жовтаво-сірого або коричневого кольору (поздовжній зріз, поперечний зріз)	Платикодону корені
Механічні тканини			
41	Fibres colourless, mainly unlignified, thick-walled with split or pointed ends	<i>Волокна</i> безбарвні, переважно нелігніфіковані, товстостінні, із розщепленими та загостреними кінцями	5 монографій

Таблиця 2 (продовження)

Ч. ч.	European Pharmacopoeia	Державна Фармакопея України	Назва монографії
Покривні тканини			
42	Groups of thick-walled, narrow fibres, often accompanied by a parenchymatous crystal sheath containing prisms of calcium oxalate	Групи товстостінних вузьких <i>волокон</i> , часто з прилеглими паренхімними кристалоносними обкладками, що містять призматичні кристали кальцію оксалату	4 монографії
43	Groups and fragments of sclerenchymatous thick-walled fibres	Групи та фрагменти товстостінних склеренхімних <i>волокон</i>	4 монографії
44	Fibres usually in bundles, long and fusiform, with pitted walls showing oblique or criss-cross striations	Пучки довгастих і веретеноподібних <i>волокон</i> з пористими оболонками та косою або перехресною смугастістю	Шавлії червоно-кореневищної кореневища та корені
45	Phloem or xylem fibres, single or in bundles, fusiform, with thick, channelled walls	<i>Флоемні</i> або <i>ксилемні волокна</i> , поодинокі або в пучках, веретеноподібні, з товстими жолобоподібними оболонками	4 монографії
46	Lignified fibres frequently broken, with sparse, oblique pits	Здерев'янілі <i>волокна</i> часто поламані, з розсіяними косими порами	Шоломниці байкальської корені
47	—	Фрагменти <i>волокон</i> із дещо потовщеними оболонками та зрідка з дрібними призматичними кристалами кальцію оксалату	Лепехи кореневища ^N
48	Occasional bundles of long, fusiform fibres, usually fragmented, with walls showing slit-, V- or Y-shaped pits (surface view)	Зрідка пучки довгих веретеноподібних <i>волокон</i> , зазвичай фрагментованих, зі щілоподібними, V-подібними або Y-подібними порами в оболонках (вигляд зверху)	Беламканди китайської кореневища
50	Short lignified fibres occurring singly or joined together in long bundles, sometimes with phytomelanin deposits	Короткі здерев'янілі <i>волокна</i> , поодинокі або зібрані у довгі пучки, деколи із фітомеланіновими відкладеннями	Ехінацеї блідої корені, Ехінацеї вузьколистої корені
51	Numerous light-brown spindle-shaped fibres that are joined together in long bundles without black deposits	Численні світло-коричневі веретеноподібні <i>волокна</i> поєднані у довгі пучки, без чорних відкладень	Ехінацеї пурпурової корені
52	Groups of thin-walled, pitted fibres, usually found associated with the vessel	Групи тонкостінних пористих <i>волокон</i> , зазвичай об'єднаних із судинами	Гідрастису канадського кореневища, Імбир
53	Fragments of fibres, isolated or in bundles, with moderately thickened and slightly pitted walls	Фрагменти <i>волокон</i> , поодиноких або в пучках, із помірно потовщеними та дещо пористими оболонками	4 монографії
54	Stone cells occasionally visible, rounded, oblong or irregular, slightly thick-walled	<i>Кам'янисті клітини</i> зрідка наявні, округлі, видовжені або неправильної форми, дещо товстостінні	Астрагалу монгольського корені
55	Fragments of parenchyma underneath the cork containing sclereids with a wide lumen	Фрагменти паренхіми з прилеглим корком, що містить <i>склереїди</i> із широкою порожниною	Пеларгонії корені
56	Fragments of phelloderm containing sclereids	Фрагменти фелодерми, що містить <i>склереїди</i>	Стефанії чотири-тичinkової корені
57	Few groups of sclereids with thick walls and a narrow lumen from the pith of the rhizome	Деякі групи <i>склереїд</i> із товстими оболонками та вузькими порожнинами із серцевини кореневища	Валеріани корені
58	Occasional groups of rectangular sclereids with moderately thickened walls and a large lumen, from the stem base	Зрідка групи прямокутних <i>склереїд</i> із помірно потовщеними оболонками та крупними порожнинами із основи стебла	Валеріани корені

Таблиця 2 (продовження)

Ч. ч.	European Pharmacopoeia	Державна Фармакопея України	Назва монографії
Покривні тканини			
59	Sclereids, isolated or in small groups, with very thick, channelled walls	<i>Склереїди</i> поодинокі або у дрібних групах, з дуже товстими, жолобоподібними оболонками	Атрактилодесу крупнокошикового кореневища, Атрактилодесу ланцетного кореневища
60	Rare sclereids, in groups or, more often, isolated	Зрідка <i>склереїди</i> в групах або, що частіше, ізольовані	Софори жовтіючої корені
61	Large, strongly pitted, yellowish-green sclereids from the medullary parenchyma of the rhizome	Крупні, дуже пористі, жовтаво-зелені <i>склереїди</i> із серцевинної паренхіми кореневища	Первоцвіту корені
62	Rectangular or polygonal sclereids with dark reddish-brown contents	Прямокутні або багатокутні <i>склереїди</i> з темно-червонувато-коричневим вмістом	Гарпагофітуму лежачого корені
63	Groups of sclereids of the rhizome, with variously-shaped cells, rounded, elongated or rectangular; the walls are moderately thickened and distinctly beaded, with large, rounded or oval pits	Групи <i>склереїд</i> із кореневища округлої, видовженої або прямокутної форми; оболонки їх помірно потовщені, із чітко облямованими, крупними, округлими або овальними порами	Рускус колючий
64	Sclereids and fibres are absent	<i>Склереїди</i> та <i>волокна</i> відсутні	Ревінь
Провідні тканини			
65	Fragments of vessels, bordered-pitted or with reticulate, scalariform or spiral thickenings	Фрагменти <i>судин</i> , облямовано-пористих або із сітчастим, драбинчастим або спіральним потовщенням	Усі досліджені монографії
Клітинні вclusions. Кристалічні вclusions — кальцію оксалату кристали			
66	Cluster crystals of calcium oxalate isolated or included in parenchymatous cells	<i>Друзи кальцію оксалату</i> ізольовані або у клітинах паренхіми	11 монографій
67	Raphides of calcium oxalate in bundles in parenchymatous cells or scattered throughout the powder	<i>Рафіди кальцію оксалату</i> в пучках у клітинах паренхіми або розсіяні в порошок	5 монографій
68	The bundles of large, whole or broken acicular crystals of calcium oxalate, in cells, or free large acicular crystals	Пучки крупних, цілих або поламаних <i>голчастих кристалів кальцію оксалату</i> в клітинах, або вільні крупні голчасті кристали (<i>стилоїди</i>)	Анемарени асфоделової кореневища
69	Fragments of parenchyma with polyhedral or subrectangular cells, many of which contain small needle-shaped crystals of calcium oxalate	Фрагменти паренхіми з багатокутних або майже прямокутних клітин, більшість яких містять <i>дрібні голчасті кристали кальцію оксалату</i>	Атрактилодесу великокошикового кореневища, Атрактилодесу ланцетного кореневища
70	Prism crystals of calcium oxalate in the parenchyma or numerous free, usually broken	<i>Призматичні кристали кальцію оксалату</i> в паренхімі або численні ізольовані, зазвичай поламані	6 монографій
71	Small calcium oxalate prism crystals may be present in the parenchymatous cells	<i>Дрібні призматичні кристали кальцію оксалату</i> можуть виявлятися в паренхімних клітинах	Платикодону корені
72	Calcium oxalate prisms, 10-25 μm in diameter, either isolated or inside parenchymatous cells, sometimes several prisms in the same cell, or forming crystal sheaths around the fibres	<i>Призматичні кристали кальцію оксалату</i> 10-25 мкм у діаметрі, ізольовані або в клітинах паренхіми, деколи кілька призматичних кристалів у тій самій клітині, або навколо волокон утворюється кристалоносна обкладка	Софори жовтіючої корені

Таблиця 2 (продовження)

Ч. ч.	European Pharmacopoeia	Державна Фармакопея України	Назва монографії
Покривні тканини			
73	Rare fine, rod-shaped calcium oxalate crystals	Зрідка тонкі <i>прутоподібні кристали кальцію оксалату</i>	Стефанії чотиритичинкової корені
74	Crystal cells with thickened walls	Товстостінні <i>кристаловмісні клітини</i>	Пуерарії лопатевої корені, Пуерарії Томсона корені
75	Numerous ovoid or spherical, orange-brown granular masses	Численні яйцеподібні або кулясті, <i>оранжево-коричневі зернисті маси</i>	Гідрастису канадського кореневища
76	Moderately thick-walled cells containing droplets of oil, small prisms and minute needles of calcium oxalate	Клітини з помірно потовщеними оболонками, з <i>краплями олії, грібними призматичними та дуже грібними голчастими кристалами кальцію оксалату</i>	Тирличу корені
Клітинні включення. Запасні поживні речовини			
77	Abundant thin-walled pitted parenchyma with sphaero-crystalline masses of inulin	Численні клітини паренхіми з тонкими пористими оболонками та <i>сферокристалічними масами інуліну</i>	6 монографій
78	Abundant inulin fragments, irregular, mostly angular, some wing-like, either free or included in parenchymatous cells	Численні <i>фрагменти інуліну</i> , нерівні, здебільшого кутасті, окремі крилоподібні, вільні або в паренхімних клітинах	Беламканди китайської кореневища
79	Numerous pieces of inulin, angular, irregular or crystallised in a fan shape, free or included in parenchyma cells	Численні <i>шматочки інуліну</i> , кутасті, неправильні або кристалізовані, віялоподібної форми, вільні або в паренхімних клітинах	Платикодону корені
80	Starch granules occasionally with a longitudinal hilum. The starch granules are mostly simple a few being 2-4 compound	<i>Крохмальні зерна</i> зрідка з видовженим центром крохмалеутворення. <i>Крохмальні зерна</i> переважно прості, деякі 2-4-компонентні	13 монографій
81	Small, rounded or ovoid, simple starch granules, with a punctiform hilum	Дрібні, округлі або яйцеподібні, прості <i>крохмальні зерна</i> з крапчастим центром крохмалеутворення	Дудника пушистого корені
82	Rounded starch granules, simple or sometimes 2-4 compound, free or inside parenchymatous cells	Округлі <i>крохмальні зерна</i> , прості або деколи 2-4-компонентні, вільні або в клітинах паренхіми	8 монографій
83	Single or compound starch grains, with spot, cleft, V-shaped, stellate or Y-shaped hilum	Прості або складні <i>крохмальні зерна</i> з крапко-, тріщино-, V-подібним, зірчастим або Y-подібним центром крохмалеутворення	8 монографій
84	Simple starch granules without striations or cracks	<i>Крохмальні зерна</i> прості, без смуг або тріщин	Пеларгонії корені
85	Starch granules, free or included in parenchymatous cells, usually gelatinised and agglomerated in a starchy paste	<i>Крохмальні зерна</i> , вільні або в клітинах паренхіми, зазвичай желатиноподібні та скупчені в крохмальний клейстер	Куркуми кореневища

Примітка. Знак «—» означає, що відповідна монографія є національною та відсутня у Ph. Eur.

Видільні (секреторні) тканини — ендогенні секреторні структури

Досить часто у складі фрагментів основної паренхіми виявляються *секреторні клітини — ідіобласти* з: коричнювато-жовтою олією (Куркуми кореневища), краплями олії (Тирличу ко-

рені), жовтаво-коричневим пігментом (Шавлії червонокореневищної кореневища та корені, Куркума яванська), коричневою смолою (Імбир), зернистим і олійним вмістом (Сосюреї корені), червонувато-коричневими гранулярними включеннями та окремими жовтими кра-

плями (Гарпагофітуму лежачого корені), таніном червонувато-коричневого кольору (Перстач прямостоячий), жовтаво-коричневими або червонувато-коричневими включеннями (Гірчака багатоквіткового корені), слизом (Алтеї корені) або кристалами (Пуерарії лопатевої корені, Пуерарії Томсона корені).

Секреторні вмістища — це переважно секреторні канали або їх фрагменти (Любистку корені) з жовтим, жовтаво-коричневим або блідо-коричневим вмістом (Дудника даурського корені, Дудника китайського корені, Дудника пушистого корені, Дягелю лікарського корені), коричневим вмістом (Елеутерокок), гранулярними масами жовтаво-коричневої смоли (Женьшень, Несправжнього женьшеню корені), жовтими краплями олії (Ехінацеї пурпурової корені); фрагменти смоляних каналів із червонувато-коричневим вмістом (Ехінацеї блідої корені, Ехінацеї вузьколистої корені); фрагменти олійних залоз із зернистим оранжево-коричневим вмістом (Атрактилодесу крупнокошикового кореневища, Атрактилодесу ланцетного кореневища). Лише у фрагментах паренхіми коренів кульбаби лікарської наявні *молочники* — розгалужені молочні судини з гранулярним вмістом (Кульбаби лікарської корені).

Механічні тканини досліджених підземних органів представлені *волокнами* та *склереїдами*. Склереїди та волокна, за даними досліджених монографій Ph. Eur., відсутні лише у підземних частинах ревеню (*Rhubarb*).

Волокна зрідка поодинокі, короткі та здерев'янілі (Ехінацеї блідої корені, Ехінацеї вузьколистої корені). У більшості досліджених видів волокна поєднані в групи або довгі пучки, тонкостінні (Гідрастису канадського кореневища, Імбир), з помірно потовщеними оболонками (Атрактилодесу крупнокошикового кореневища, Атрактилодесу ланцетного кореневища, Пирію повзучого кореневища), товстостінні (Елеутерокок, Кропиви корені, Перстач прямостоячий, Рускус колючий), зрідка з пористими оболонками з косою або перехресною смугастістю (Шавлії червонокореневищної кореневища та корені), безбарвні, переважно нелігніфіковані, товстостінні, зі щілиноподібними або крапчастими кінцями (Алтеї корені, Астрагалу монгольського корені, Ратанії корені, Родовика корені), товстостінні, вузькі, часто з прилеглими кристалоносними обкладками, що містять призматичні кристали кальцію оксалату (Вовчуга корені, Пуерарії лопатевої корені, Пуерарії Томсона корені, Солодки корені), пучки товстостінних і жолобчастих флоемних волокон (Гірчака гостролистого кореневища та

корені, Шоломниці байкальської корені), пучки довгих веретеноподібних волокон зі щілиноподібними, V-подібними або Y-подібними порами в оболонках (Бенлакманди китайської кореневища). У видів ехінацеї пучки волокон із фітомеланіновими відкладеннями (Ехінацеї блідої корені, Ехінацеї вузьколистої корені) або без таких відкладень (Ехінацеї пурпурової корені).

Склереїди поодинокі або в групах, округлі, видовжені або неправильної, мінливої форми (Астрагалу монгольського корені, Рускус колючий, Ехінацеї блідої корені, Ехінацеї вузьколистої корені), ізодіаметричні (Ехінацеї пурпурової корені), прямокутні або багатокутні (Валеріани корені, Гарпагофітуму лежачого кореневища, Рускус колючий), поодинокі або в дрібних групах, з дуже товстими, жолобчастими оболонками (Атрактилодесу крупнокошикового кореневища, Атрактилодесу ланцетного кореневища), крупні, дуже пористі, жовто-зелені (Первоцвіту корені), з червонувато-коричневим вмістом (Гарпагофітуму лежачого корені), оточені чорними фітомеланіновими відкладеннями (Ехінацеї блідої корені, Ехінацеї вузьколистої корені, Ехінацеї пурпурової корені).

Провідні тканини підземних органів у всій дослідженій ЛРС представлені фрагментами провідних пучків або судин зі спіральним, драбинчастим, сітчастим або облямовано-пористим потовщенням вторинних оболонок їх члеників, які трапляються в різних модифікаціях, властивих для кожного виду сировини.

Клітинні включення. Запасні поживні речовини

Крохмальні зерна переважно прості або складні, 2-4-компонентні, вільні або в клітинах паренхіми, з видовженим (Алтеї корені, Астрагалу монгольського корені, Валеріани корені, Женьшень, Іпекакуани корені, Любистку корені, Несправжнього женьшеню корені, Первоцвіту корені, Ратанії корені, Родовика корені, Дудника даурського корені, Дудника китайського корені), крапчастим, зірчастим, тріщиноподібним, V-подібним або Y-подібним центром крохмалеутворення (Вайди корені, Гірчака багатоквіткового корені, Діоскореї супротивнолистої кореневища, Дудника пушистого корені, Імбир, Клопогін китичний, Пуерарії лопатевої корені, Стефанії чотиритичинкової корені). Деколи крохмальні зерна прості, без смуг або тріщин (Пеларгонії корені), зрідка крохмальні зерна желатиноподібні та скупчені в крохмальний клейстер (Куркуми кореневища).

Інулін наявний у клітинах паренхіми підземних органів видів із родини Айстрових (*Asteraceae*) у вигляді сферокристалічних мас (Ехінацеї блідої корені, Ехінацеї вузьколистий корені, Кульбаби лікарської корені, Атрактилодесу крупнокоричкового кореневища, Атрактилодесу ланцетного кореневища, Лопуха корені) або численних нерівних кутастих мас (Беламканди китайської кореневища) інуліну, вільних або в паренхімних клітинах.

Клітинні включення. Кристалічні включення — кальцію оксалату кристали

Друзи — зірчасті зростки кристалів виявляються ізольовані або в клітинах паренхіми (Артеї корені, Валеріани корені, Гірчака зміїного кореневища, Женьшень, Пеларгонії корені, Перстач прямостоячий, Ревінь, Родовика корені, Гірчака багатоквіткового корені, Елеутерокок, Кропива корені).

Рафіди — голчасті кристали виявляються в клітинах паренхіми або розсіяні в порошок (Іпекакуани корені, Рускус колючий, Анамарени асфодолової кореневища, Діоскореї супротивнолистої кореневища, Марени кореневища та корені). Зрідка трапляються пучки крупних цілих або поламаних голчастих кристалів кальцію оксалату (стилоїди), ізольованих або в клітинах паренхіми (Анамарени асфодолової кореневища), або паренхімні клітини містять дрібні голчасті кристали (Атрактилодесу крупнокоричкового кореневища, Атрактилодесу ланцетного кореневища).

Призматичні кристали виявляються в клітинах паренхіми або численні ізольовані, звичайно поламані (Гарпагофітуму лежачого корені, Белакманди китайської кореневища, Вовчуга корені, Ратанії корені, Солодки корені). Клітини з дрібними призматичними та дуже дрібними голчастими кристалами виявляються у ЛРС Тирличу корені, а з тонкими прутоподібними кристалами — у Стефанії чотиритичинкової коренях.

Отже, за Ph. Eur. / ДФУ, *діагностичне значення* для коренів, кореневищ, кореневищ із коренями мають такі мікроскопічні структури:

- *ризодерма* або *епіблема* з кореневими волосками на коренях;
- *епідерма* на кореневищах або кореневих шийках коренів;
- *епідерма* кореневищ злаків зі специфічними *парними оокорковілою та окремною клітинами*;
- забарвлення клітин *корка*;
- клітини *паренхіми: корової, серцевинних променів та серцевини* кореневищ;

- *видільні (секреторні) структури*: секреторні клітини-ідіобласти із вмістом різного кольору;

- *секреторні вмістища* — секреторні канали або їх фрагменти із вмістом різного кольору, олією, смолою, зернистими включеннями, слизом або кристалами;

- розгалужені *молочники* з гранулярним вмістом виявлені лише у порошок «Кульбаби лікарської корені»;

- *механічні тканини* досліджених підземних органів представлені *волокнами та склереїдами*, які, за даними досліджених монографій Ph. Eur., відсутні лише в підземних частинах ревеню (*Rhubarb*);

- *волокна*: тонкостінні або товстостінні, поодинокі або в пучках, пористість їх оболонок, наявність кристалоносних оболонок або фітомеланінових відкладень (Ехінацеї блідої корені та Ехінацеї вузьколистий корені);

- *склереїди* поодинокі або в пучках, їх форма та забарвлення, наявність фітомеланінових відкладень;

- *провідні тканини* підземних органів у всій дослідженій ЛРС представлені фрагментами провідних пучків або судин зі спіральним, драбинчастим, сітчастим або облямовано-пористим потовщенням вторинних оболонок їх членків, які трапляються в різних модифікаціях, властивих для кожного виду сировини;

- *кристалічні включення* — кальцію оксалату кристали;

- *друзи* — зірчасті зростки кристалів виявляються ізольовані або в клітинах паренхіми видів родин із класу Магноліопсид (Дводольні);

- *рафіди* — голчасті кристали виявляються як пучки в клітинах паренхіми або розсіяні в порошок переважно видів класу Ліліопсид (Однодольні), але наявні також у деяких представників Магноліопсид із родини Маренових (Марени кореневища та корені, Іпекакуани корені);

- *стилоїди* — пучки крупних цілих або поламаних *голчастих кристалів* кальцію оксалату, ізольованих або в клітинах паренхіми (Анамарени асфодолової кореневища);

- *призматичні кристали* в клітинах паренхіми або численні ізольовані;

- *крохмальні зерна* переважно прості або складні, 2-4-компонентні, вільні або в клітинах паренхіми, з видовженим, крапчастим, зірчастим, тріщиноподібним, V-подібним або Y-подібним центром крохмалеутворення;

— сферокристалічні або нерівні кутасті маси *инуліну* в клітинах паренхіми підземних органів видів із родини Айстрових (*Asteraceae*).

Висновки

1. Досліджено тексти розділу «Ідентифікація В» (ідентифікація сировини методом мікроскопії) у 59 монографіях на ЛРС, у якій сировиною є підземні органи: корені (26 монографій), кореневища (13 монографій), кореневища з коренями (20 монографій).

2. Для точного визначення, яка саме сировина є об'єктом ідентифікації методом мікроскопії у монографіях Ph. Eur. / ДФУ, необхідно, крім власне назви монографії, обов'язково враховувати інформацію про ЛРС, наявну в розділах «Визначення», «Ідентифікація А» та «Ідентифікація В» монографії.

3. У переліку досліджених монографій тексти 53 із них є адаптованим перекладом українською мовою відповідних монографій Ph. Eur., інші 6 монографій (Валеріани корені^N, Вовчуга польового корені^N, Ехінацеї пурпурової корені^N, Лепехи кореневища^N, Лопуха корені^N, Марени кореневища та корені^N) — це оригінальні національні монографії.

4. Серед проаналізованих видів ЛРС Ph. Eur. / ДФУ лише для сировини «Senega root» (Китяток сенега корені) наведена її мікроскопічна характеристика як за результатами дослідження анатомічної будови кореня на поперечному зрізі (Ідентифікація В), так і за описом діагностичних мікроструктур, наявних у порошок (Ідентифікація С). Мікроскопічна характеристика всіх інших видів ЛРС базується лише на дослідженні сировини, подрібненої на порошок.

5. За результатами проведеного аналізу значених монографій визначено мікроскопічні структури, що мають важливе значення для ідентифікації, діагностики та стандартизації ЛРС — коренів, кореневищ, кореневищ з коренями.

6. Успішна, науково точна ідентифікація, діагностика та стандартизація ЛРС, особливо якщо сировина подрібнена на порошок, вимагає наявності відповідного сучасного обладнання, величезного досвіду, високого рівня знань і професіоналізму фахівця-мікроскопіста.

ЛІТЕРАТУРА

1. European Pharmacopoeia. — 9.6th ed. — Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2018.
2. Государственная фармакопея СССР. Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. — 11-е изд., доп. — М.: Медицина, 1989. — 400 с.
3. Государственная Фармакопея Республики Беларусь: в 3 т. Т. 2. Контроль качества вспомогательных веществ и лекарственного растительного сырья / УП «Центр экс-

пертиз и испытаний в здравоохранении»; под общ. ред. А. А. Шерякова. — Молодечно: «Типография «Победа», 2008. — 472 с.

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

5. Deutsches Arzneibuch 10. Bd 3. — Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag, 1991.

6. Pharmacopée française. [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <https://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Pharmacopée-francaise-Preparations-homeopathiques-Anglais>, вільний. — Заголовок з екрана (дата звернення 15.12.2018).

7. Государственная фармакопея Российской Федерации. — XII-е изд., М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2008. — 704 с: ил.

8. Государственная фармакопея Российской Федерации [Електронний ресурс] // XIV-е изд. — Режим доступа к ресурсу: http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_4/HTML/index.html.

9. The United States Pharmacopoeia — National Formulary. Vol. 1. — USP 33—NF 28. — Rockville: The United States Pharmacopoeial Convention, 2009. — 1771 p.

10. Upton R., Graff A., Jolliffe G., Länger R., Williamson E. American Herbal Pharmacopoeia: Botanical pharmacognosy — microscopic characterization of botanical medicine. CRC Press, 2011. — 800 p.

11. Самылина И.А., Аносова О.Г. Фармакогнозия. Атлас: учебное пособие в 2 т. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — Т. 2. — 384 с.

12. Самылина И.А., Аносова О.Г. Фармакогнозия. Атлас: учебное пособие в 2 т. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — Т. 1. — 192 с.

13. 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.

14. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Доповнення 1. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. — 360 с.

15. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Доповнення 2. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. — 336 с.

16. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Доповнення 3. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. — 416 с.

Вовк Олександра Григорівна. К. фарм. н. (1969), доцент (1972). Провідний фахівець зі стандартизації сектора експериментальної підтримки розробки монографій на ЛРС ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів».

Vovk Oleksandra Grygorivna. Ph. D. in Pharmacy (1969), Associate Professor (1972). Leading Standardization Specialist of the Department of Experimental Support of the Development of Monographs on Herbal Drugs at Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines.

Вовк Олександра Григорьевна. К. фарм. н. (1969), доцент (1972). Ведущий специалист по стандартизации сектора экспериментальной поддержки разра-

ботки монографій на ЛРС ГП «Український научний фармакопейний центр качества лекарственных средств».

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

Kotov Andrii Georgiiovich. Sc. D. in Pharmacy (2014). Head of the Department of the State Pharmacopoeia at Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines.

Котов Андрей Георгиевич. Д. фарм. н. (2014). Начальник отдела ГФУ ГП «Український научний фармакопейний центр качества лекарственных средств».

Котова Еліна Едуардівна. К. фарм. н. (2005). Зав. сектору експериментальної підтримки розробки монографій на ЛРС ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів».

Kotova Elina Eduardivna. Ph. D. in Pharmacy (2005). Head of the Department for Experimental Support of

the Development of Monographs on Herbal Drugs at Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines.

Котова Элина Эдуардовна. К. фарм. н. (2005). Зав. сектора експериментальної підтримки розробки монографій на ЛРС ГП «Український научний фармакопейний центр качества лекарственных средств».

Соколова Ольга Олександрівна. Мол. н. с. відділу ДФУ ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів».

Sokolova Olga Oleksandrivna. Junior Research Assistant of the Department of the State Pharmacopoeia at Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines.

Соколова Ольга Александровна. Мл. науч. сотр. отдела ГФУ ГП «Український научний фармакопейний центр качества лекарственных средств».

Фармако-економічні і маркетингові дослідження

УДК 615.035.1: 615.035.2

Яковлева Л. В., Баглай Т. О., Хоменко О. В.
Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

Фармакоеконімічний аналіз за методом мінімізації витрат лікарських засобів групи фторхінолонів, рекомендованих для лікування хворих на негоспітальну пневмонію

Негоспітальна пневмонія лишається поширеним і потенційно небезпечним для життя захворюванням, спричиненим мікроорганізмами, найчастіше *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* і *Mycoplasma pneumoniae*. Діагностування цієї хвороби є абсолютним показанням для призначення протимікробних лікарських засобів, а зволікання з останнім призводить до значного підвищення ризику смерті, середньостатистичний показник якої в Україні становить до 14.1 на 100 тис. дорослого населення. В Уніфікованому протоколі надання медичної допомоги дорослим, хворим на негоспітальну пневмонію, представлено препарати 35 міжнародних непатентованих назв із 7 груп. У дослідженні за мету поставлено визначення найбільш економічно доцільної фармакотерапії хворих на негоспітальну пневмонію препаратами групи синтетичних хіміотерапевтичних засобів — фторхінолонів, використовуючи аналіз мінімізації витрат (cost-minimization analysis, CMA). Тільки 6 міжнародних непатентованих назв лікарських засобів фторхінолонів (офлоксацин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, геміфлоксацин, гатифлоксацин) рекомендовані в медико-технологічній документації України як препарати другої лінії для лікування хворих на негоспітальну пневмонію. За цінами вітчизняного ринку станом на грудень 2018 р. вартість 7-денного курсу терапії для діагнозу «негоспітальна пневмонія» препаратами фторхінолонів становить від 16.60 грн до 1048.60 грн, за даними аналітичної системи «Фармстандарт» компанії «Моріон». Вартість прямих витрат такого лікування суттєво варіюється між засобами міжнародних непатентованих назв і має мінімальну межу для торгових найменувань офлоксацину — 17.50 грн, ципрофлоксацину — 16.60 грн, левофлоксацину — 57.08 грн, моксифлоксацину — 156.76 грн, гатифлоксацину — 129.53 грн. Препарат геміфлоксацину представлено одним торговим найменуванням і вартість курсу лікування цим препаратом становить 1048.60 грн. Лікарські засоби фторхінолонів добре представлені в роздрібній мережі України 145 торговими найменуваннями, але сучасніші препарати є дорожчими та мають менше число торгових найменувань-генериків, що яскраво видно на прикладі геміфлоксацину.

Ключові слова: негоспітальна пневмонія, антибактеріальні лікарські засоби, аналіз мінімізації витрат, фторхінолони.

UDC 615.035.1: 615.035.2

Summary

Iakovlieva L. V., Bahlai T. O., Khomenko O. V.
National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

The pharmaco-economic analysis of fluoroquinolone drugs recommended for the treatment of patients with community-acquired pneumonia by the cost-minimization method

Community-acquired pneumonia remains a widespread and potentially life-threatening disease caused by microorganisms, mainly *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Mycoplasma pneumoniae*. The diagnosed disease is an indication for antimicrobial drugs prescription, postponing which leads to a significant increase on the risk of death, the average rate of which is as high as 14.1 per 100k of the adult population in Ukraine. The Unified Protocol for providing medical care to adults with community-acquired pneumonia includes drugs of 35 international nonproprietary names from seven groups. In the study, for patients with community-acquired pneumonia, the most economically viable pharmacotherapy with drugs of a group of synthetic chemotherapeutic agents — fluoroquinolones — was determined using the cost-minimization analysis (CMA). The medical and technology documentation of Ukraine recommends only six international nonproprietary names of fluoroquinolone drugs (Ofloxacin, Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Gemifloxacin, Gatifloxacin) as second-line drugs for the treatment of patients with community-acquired pneumonia. According to the Morion's analytical system «Pharmstandard», the cost of a 7-day course of therapy of community-acquired pneumonia by fluoroquinolones ranged from UAH 16.60 to UAH 1048.60 as of December 2018. The direct cost of the treatment varied considerably among international nonproprietary names and had a minimum threshold for the trade names as follows: Ofloxacin — UAH 17.50, Ciprofloxacin — UAH 16.60, Levofloxacin — UAH 57.08, Moxifloxacin — UAH 156.76, Gatifloxacin — UAH 129.53. The drug of Gemifloxacin was represented by one trade name, the cost of treatment by which was UAH 1048.60. Fluoroquinolone drugs are well presented in the retail network of Ukraine with 145 trade names, the modern ones of which are more expensive and mainly not generics, as is seen in the example of Gemifloxacin.

Keywords: community-acquired pneumonia, antibacterial drugs, cost-minimization analysis, fluoroquinolones.

УДК 615.035.1: 615.035.2

Резюме

Яковлева Л. В., Баглай Т. А., Хоменко О. В.
Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина

Фармакоэкономический анализ по методу минимизации затрат лекарственных средств группы фторхинолонов, рекомендованных для лечения больных внебольничной пневмонией

Внебольничная пневмония остается распространенным и потенциально опасным для жизни заболеванием, вызванным микроорганизмами, чаще всего *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Mycoplasma pneumoniae*. Диагностирование этой болезни является абсолютным показанием для назначения противомикробных лекарственных средств, а промедление с последним приводит к значительному повышению риска смерти, среднестатистический показатель кото-

рой в Україні становить до 14.1 на 100 тис. дорослого населення. В Уніфікованому протоколі надання медичної допомоги дорослим, хворим на негоспітальну пневмонію, представлено препарати 35 міжнародних непатентованих названь із 7 груп. В дослідженні метою поставлено визначити найбільш економічно вигідну фарматерапію хворих на негоспітальну пневмонію препаратами групи синтетических хіміотерапевтических засобів — фторхінолонів, використовуючи аналіз мінімізації витрат (cost-minimization analysis, CMA). Тільки 6 міжнародних непатентованих названь лікарствесних засобів фторхінолонів (офлоксацин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин, гатифлоксацин) рекомендовано в медико-технологіческій документації України як препарати другої лінії для лікування хворих на негоспітальну пневмонію. По цінам вітчизняного ринку по станом на грудень 2018 г. ціна 7-денного курсу терапії для діагнозу «негоспітальна пневмонія» препаратами фторхінолонів становить від 16.60 грн до 1048.60 грн, по даним аналітическої системи «Фармстандарт» компанії «Моріон». Ціна прямих витрат такої лікування суттєво варіюється між засобами міжнародних непатентованих названь і має мінімальну межу для торгових названь офлоксацина — 17.50 грн, ципрофлоксацина — 16.60 грн, левофлоксацина — 57.08 грн, моксифлоксацина — 156.76 грн, гатифлоксацина — 129.53 грн. Препарат гемифлоксацин представлено одним торговим названням і ціна курсу лікування даним препаратом становить 1048.60 грн. Лікарствесні засоби фторхінолонів добре представлені в розничній мережі України 145 торговими названнями, але сучасні препарати більш дорогі і мають менше число торгових названь-генериків, що видно на прикладі гемифлоксацина.

Ключові слова: негоспітальна пневмонія, антибактеріальні лікарствесні засоби, аналіз мінімізації витрат, фторхінолоны.

Вступ

Незважаючи на достатній арсенал сучасних ефективних протимікробних препаратів, негоспітальна пневмонія (НП) посідає одне з провідних місць у структурі бронхо-легеневої патології зі збереженням тенденції до підвищення захворюваності [1]. Негоспітальна пневмонія залишається не тільки поширеним, але й потенційно небезпечним для життя захворюванням і є, на сьогодні, медичною проблемою. За статистичними даними, показник захворюваності в Україні на 2016 р. становив 458.3 на 100 тис. дорослого населення, а смертність — 14.1 [2].

Діагноз НП — абсолютне показання до призначення антибіотиків, які є основою лікування захворювання. Антибактеріальну терапію необхідно починати одразу після встановлення діагнозу, особливо у тих пацієнтів з НП, які потребують госпіталізації. Не можна зволікати з терміновим призначенням антибіотиків пацієнтам із тяжким перебігом захворювання через відсутність результатів бактеріоскопії і посіву мокротиння, оскільки затримка введення першої дози антибіотика понад 4 год., а за наявності септичного шоку — вже на 1 год., зумовлює значне підвищення ризику смерті таких хворих [3].

Негоспітальну пневмонію викликає багато видів мікроорганізмів, найчастіше — *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* (як правило, у курців) і *Mycoplasma pneumoniae*. У ~25 % хворих виявляють інфекцію кількома мікроорганізмами (коінфекція). У нижні дихальні шляхи мікроорганізми найчастіше потрапляють внаслідок мікроаспірацій вмісту верхніх дихальних шляхів, аспірацій вмісту ротової порожнини і верхніх дихальних шляхів, інгаляційно (внаслідок вдихання краплинок мокротиння з дихальних шляхів хворого з вірусною

інфекцією, що виділяються під час кашлю), у разі інфекції *Legionella* — шляхом вдихання аерозолу краплинок води, у яких містяться ці бактерії. Крім того, у хворих з імуносупресією запалення легень можуть викликати гриби, віруси та мікобактерії [4].

За сучасними принципами лікування хворих на НП першого та другого ступеня тяжкості переважно відбувається амбулаторно. Але на всіх етапах обстеження слід відокремлювати важких пацієнтів, які мають бути госпіталізовані [3].

Для лікування хворих на НП використовують препарати близько 35 міжнародних непатентованих названь (МНН) з 7 фармакологічних груп, що представлені на ринку України близько 500 торговими названнями (ТН) та рекомендовані Уніфікованим клінічним протоколом медичної допомоги (УКПМД) [5].

Грунтуючись на показниках захворюваності на НП і великій кількості ТН препаратів терапії цієї нозології, для співставлення клінічних результатів застосування останніх і відповідних фінансових витрат використовують методи фармакоеконічного аналізу [6-8], що дозволяють порівнювати ресурси прямих і непрямих витрат на лікування, методичні технології та їх результати.

Мета: за допомогою методу мінімізації витрат визначити препарати групи фторхінолонів для найбільш економічно доцільної фармакотерапії хворих на НП.

Матеріали і методи дослідження

Аналіз мінімізації витрат (cost minimization analysis, CMA) лікарських засобів здійснено на підставі роздільної вартості лікарських препаратів за даними аналітическої системи дослідження ринку «Фармстандарт» компанії «Моріон» станом на грудень 2018 р. [9].

Методом мінімізації витрат співставляються вартості прямих і непрямих витрат на терапію захворювання препаратами однакової клінічної ефективності [10, 11]. Це дозволяє фінансово порівнювати лікарські засоби (зокрема, препарати-генерики) різних ТН однієї МНН.

У процесі розрахунку вартості курсу лікування хворих на НП були використані МНН групи фторхінолонів, рекомендованих УКПМД хворим на НП I і II груп легкого і середнього ступеня тяжкості захворювання, яким показано амбулаторне лікування [3]. У дослідженні були оцінені тільки прямі витрати на лікування хворих з НП лікарськими засобами групи фторхінолонів за наявними на вітчизняному ринку ТН окремо кожного МНН.

Результати досліджень і їх обговорення

Класифікація препаратів групи фторхінолонів виділяє 4 покоління [12]. Перше покоління представлено препаратами, які виявляють незначну ефективність щодо грампозитивних мікроорганізмів. У цю групу входять кислоти оксолінова і налідиксова. Особливістю другого покоління препаратів є ефективність стосовно пневмококів, атипичних мікроорганізмів,

а також стафілококів, які виявляють стійкість до пеніцилінів. До другого покоління належать ципрофлоксацин, ломефлоксацин, офлоксацин, норфлоксацин. До третього покоління належать левофлоксацин та спарфлоксацин. Їх ще називають респіраторними препаратами, що пов'язано з їх ефективністю до збудників запальних захворювань верхніх і нижніх дихальних шляхів. Представники четвертого покоління (моксифлоксацин) виявляють активність щодо збудників анаеробних інфекцій.

Респіраторні фторхінолони добре всмоктуються і мають високу біодоступність (левофлоксацин — до 99 %, моксифлоксацин — до 92 %). Водночас створюються високі концентрації препаратів у слизовій бронхів, альвеолярних макрофагах, легеневої паренхімі, що перевищують концентрації у сироватці крові. Істотно, що особливості фармакокінетики препаратів дозволяють їх застосовувати один раз на добу [12].

Хінолони чинять бактерицидний ефект. Інгібуючи два життєво важливих ферменти мікробної клітини — ДНК-гіразу та топоізомеразу IV, порушують синтез ДНК, пригнічують важливі

Таблиця 1

Аналіз антибактеріальних ЛЗ групи фторхінолонів в УКПМД хворим на негоспітальну пневмонію та наявність на ринку України

Ч. ч.	АТС	МНН	Торгових найменувань на ринку України	УКПМД хворим на НП
1	J01MA01	Ofloxacin (офлоксацин)	12	+
2	J01MA02	Ciprofloxacin (ципрофлоксацин)	32	+
3	J01MA03	Pefloxacin (пєфлоксацин)	2	—
4	J01MA04	Enoxacin (єноксацин)	—	—
5	J01MA05	Temafloxacin (темафлоксацин)	—	—
6	J01MA06	Norfloxacin (норфлоксацин)	2	—
7	J01MA07	Lomefloxacin (лемефлоксацин)	2	—
8	J01MA08	Fleroxacin (флероксацин)	—	—
9	J01MA09	Sparfloxacin (спарфлоксацин)	—	—
10	J01MA10	Rufloxacin (руфлоксацин)	—	—
11	J01MA11	Greprofloxacin (грепафлоксацин)	—	—
12	J01MA12	Levofloxacin (левофлоксацин)	79	+
13	J01MA13	Trovafloxacin (тровафлоксацин)	—	—
14	J01MA14	Moxifloxacin (моксифлоксацин)	8	+
15	J01MA15	Gemifloxacin (геміфлоксацин)	1	+
16	J01MA16	Gatifloxacin (гатифлоксацин)	7	+
17	J01MA17	Prulifloxacin (пруліфлоксацин)	—	—
18	J01MA18	Pazufloxacin (пазуфлоксацин)	—	—
19	J01MA19	Garenoxacin (гарєноксацин)	—	—
20	J01MA21	Sitafloxacin (ситафлоксацин)	—	—
21	J01MA22	Tosufloxacin (тосуфлоксацин)	—	—
22	J01MA23	Delafloxacin (делафлоксацин)	—	—
Усього		22 МНН	145 ТН	6 МНН

Таблиця 2

Антимікробні засоби групи фторхінолонів, які рекомендовані для лікування дорослих хворих на НП (за УКПМД)

МНН	Шлях введення	Доза та режим введення
Офлоксацин	усередину	0.4 г через 24 год
Ципрофлоксацин	в/в, усередину	0.4 г через 12 год 0.5 г через 12 год
Левовфлоксацин	в/в, усередину	0.5 г через 12-24 год 0.75 г через 24 год
Моксифлоксацин	в/в, усередину	0.4 г через 24 год
Геміфлоксацин	усередину	0.320 г через 24 год
Гатифлоксацин	усередину	0.4 г через 24 год

функції бактерій, що викликає загибель мікроорганізмів [13].

Для хворих на НП фторхінолони є альтернативними препаратами. А як стартові антибактеріальні препарати (АБП) їх застосовують у хворих з факторами ризику мікробних асоціацій, наприклад у пацієнтів віком понад 65 років із супутніми хронічними соматичними захворюваннями, цукровим діабетом, алкоголізмом, злісним тютюнопалінням, а також із муковісцидозом [3].

За даними Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я (ВООЗ), відомо 22 МНН фторхінолонів усіх поколінь [14]. З них на ринку України представлено тільки 9 МНН, а для лікування хворих на НП використовуються тільки 6 МНН, що представлені 145 ТН (Табл. 1).

Спосіб та режим застосування ЛЗ хворих на НП I та II груп легкого та середнього ступеня тяжкості захворювання згідно з УКПМД представлено у Табл. 2 [3]. Тривалість лікування становить зазвичай 7 днів за протоколом (УКПМД).

Вартість амбулаторного лікування хворих на НП I та II груп препаратами фторхінолонів різниться від 16.60 грн до 1048.60 грн за 7-денний курс лікування пероральними АБП (Табл. 3). Для більшої наочності обрали до 5 ТН на основі кожної МНН з найменшою та найвищою вартістю курсу лікування (Табл. 3).

Найдешевшим офлоксацином на курс лікування став «ОФЛОКСАЦИН-200» (таб. п/о 200 мг, блістер № 10, виробництва Великої Британії) — 17.50 грн, а найдорожчим — «ОФЛОКСИН®-200» (таб. п/о 200 мг, блістер № 10, виробництва Франції) — 244.34 грн.

Найдешевшим представником на основі ципрофлоксацину на курс лікування став «ЦИПРОФЛОКСАЦИН» (таб. п/о 250 мг, блістер № 10, виробництва ТОВ «Здоров'я», Україна) — 16.60 грн, а найдорожчим — «ЦИПРОБАЙ®» (таб. п/о 500 мг, блістер № 10, виробництва

Bayer Pharmaceuticals, Німеччина) — 208.14 грн на 7-денний курс лікування.

Левовфлоксацин представлений на ринку найширше — 79 ТН. Вартість лікування становить від 57.08 грн препаратом «ЛЕВОФЛОКСАЦИН-АСТРАФАРМ» (таб. п/о 500 мг, блістер № 14, виробництва ТОВ «Астрафарм», Україна) до 364.00 грн препаратом «ЛЕВОМАК» (таб. п/о 250 мг, блістер № 5, виробництва Macleods Pharmaceuticals Ltd., Індія) на курс лікування.

Одним із найдорожчих курсів є лікування препаратами моксифлоксацину, геміфлоксацину та гатифлоксацину. Від 156.76 грн препаратом «МОФЛАКСА®» (таб. п/о 400 мг, блістер № 5, виробництва Словенії) до 1048.60 грн препаратом «ФАКТИВ» (таб. п/о 320 мг, блістер № 5, виробництва Туреччини).

Висновки. Лікарські засоби групи фторхінолонів обмежено представлені на ринку України (з 22 МНН є тільки 145 ТН на основі 9 МНН), але достатньо для вибору препаратів для лікування хворих на НП (6 МНН, 139 ТН). Вартість 7-денного курсу лікування становить від 16.60 грн до 1048.60 грн.

Мінімальні прямі витрати на лікування НП препаратами фторхінолонів становлять для МНН офлоксацину — 17.50 грн, ципрофлоксацину — 16.60 грн, левофлоксацину — 57.08 грн, моксифлоксацину — 156.76 грн, гатифлоксацину — 129.53 грн і геміфлоксацину — 1048.60 грн.

Також можемо прослідкувати тенденцію, що сучасніші препарати є дорожчими — курс лікування препаратами третього покоління фторхінолонів стартує від 150 грн, — а також представлені в Україні меншою кількістю ТН, мають меншу кількість генериків (геміфлоксацин — 1 ТН).

ЛІТЕРАТУРА

1. Watkins R.R., Lemonovich T.L. Diagnosis and Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Am. Fam. Physician.* 2011. Vol. 83, № 11. P. 1299-1306.
2. Порівняльні дані про розповсюдженість хвороб органів дихання і медичну допомогу хворим на хвороби

Таблиця 3

Вартість курсу лікування хворих на НП фторхінолонами

Ч. ч.	Торгове найменування та лікарська форма	Вартість упаковки, грн	Вартість курсу лікування (7 днів), грн
Ж01МА01 Офлоксацин			
1.	ОФЛОКСАЦИН таб. 200 мг № 10 Артеріум ПАО (Україна, Київ)	13.43	18.80
2.	ОФЛОКСАЦИН таб. п/о 400 мг № 5 Червона зірка ПАО (Україна, Харків)	14.06	19.68
3.	ОФЛОКСАЦИН-ДАРНИЦЯ таб. п/о 200 мг № 10 Дарниця ПАО (Україна, Київ)	19.91	27.87
4.	ОФЛОКСИН®-200 таб. п/о 200 мг блістер № 10 Sanofi (Франція)	174.53	244.34
5.	ОФЛОКСАЦИН-200 таб. п/о 200 мг блістер № 10 Euro Lifecare (Велика Британія)	12.50	17.50
Ж01МА02 Ципрофлоксацин			
1.	ЦИПРИНОЛ® таб. п/о 250 мг № 10 KRKA d.d. Novo Mesto (Словенія)	110.93	155.30
2.	ЦИПРОБАЙ® таб. п/о 500 мг блістер № 10 Bayer Pharmaceuticals (Німеччина)	297.34	208.14
3.	ЦИПРОФЛОКСАЦИН таб. п/о 250 мг блістер № 10 Здоров'я ТОВ (Україна, Харків)	11.86	16.60
4.	ЦИПРОФЛОКСАЦИН таб. п/о 500 мг блістер № 700 Лекхім ПАТ (Україна, Київ)	2240.00	22.40
5.	ЦИТЕРАЛ® таб. п/о 500 мг блістер № 10 Alkaloid (Македонія)	81.14	56.80
Ж01М А12 Левофлоксацин			
1.	Л-ФЛОКС таб. п/о 500 мг блістер № 50 Lupin (Індія)	550.00	77.00
2.	ЛЕВОМАК таб. п/о 250 мг блістер № 5 Macleods Pharmaceuticals Ltd. (Індія)	130.00	364.00
3.	ЛЕВОФЛОКСАЦИН-АСТРАФАРМ таб. п/о 500 мг блістер № 14 Астрафарм ТОВ (Україна, Вишневе)	114.16	57.08
4.	ЛЕВОФЛОКСАЦИН-ТЕВА таб. п/о 500 мг блістер № 10 Teva (Ізраїль)	141.71	99.20
5.	ЛЕФЛОКС таб. п/о 500 мг блістер № 5 Дарниця ПАТ (Україна, Київ)	123.88	173.43
Ж01М А14 Моксифлоксацин			
1.	АВЕЛОКС® таб. п/о 400 мг блістер № 5 Bayer Pharmaceuticals (Німеччина)	489.36	685.10
2.	МОКСИН таб. п/о 400 мг блістер № 5 Scan Biotech (Індія)	368.24	515.54
3.	МОКСИФЛОКСАЦИН САНДОЗ® таб. п/о 400 мг блістер № 7 Novartis (Швейцарія)	235.75	235.75
4.	МОФЛАКСА® таб. п/о 400 мг блістер № 5 KRKA d.d. Novo Mesto (Словенія)	111.97	156.76
5.	МОКСИФЛОКСАЦИН-ФАРМЕКС таб. п/о 400 мг блістер № 5 Здоров'я ТОВ (Україна, Харків)	312.53	437.54
Ж01М А15 Геміфлоксацин			
1.	ФАКТИВ таб. п/о 320 мг блістер № 5 Abdi Ibrahim (Туреччина)	749.00	1048.60
Ж01М А16 Гатифлоксацин			
1.	ГАТИМАК таб. п/о 400 мг блістер № 5 Macleods Pharmaceuticals Ltd (Індія)	172.03	240.84
2.	ОЗЕРЛІК® таб. п/о 400 мг блістер № 10 Кусум Фарм ТОВ (Україна, Київ)	185.04	129.53

- пульмонологічного та алергологічного профілю в Україні за 2010-2016 рр. / М.І. Линник та ін. Київ: Видавництво Ліра-К, 2017. 48 с.
3. Уніфікований протокол надання медичної допомоги дорослим хворим на негоспітальну пневмонію: Адаптована клінічна настанова / розроб.: НАМНУ. Вид. офіц. Київ: НАМН України, 2016. 108 с.
4. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике / Чучалин А.Г. и др. Москва, 2010. 106 с.
5. Нормативно-директивні документи МОЗ України. URL: <http://mozdocs.kiev.ua/> (дата звернення: 01.03.2019).
6. Uzbekova A.A., Abdilova Sh.M., Bakhtybaeva M.R., Kobets M.N., Kobets Yu.N. Cost-effectiveness based pharmaco-economic analysis in a bronchoalveolitis therapy. *Actual Questions Of Development of New Drugs: Abstracts of XX International Scientific And Practical Conference Of Young Scientists And Student*. April 22-23, 2014. Kharkiv, 2014. P. 259.
7. Яковлева Л.В., Матяшова Н.О. АВС-аналіз антибактеріальних засобів. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. № 2 (28). 2013. С. 94-99.
8. Машечко А.М., Макаренко О.В., Маврутенков В.В. Клініко-економічний аналіз витрат на фармакотерапію гострого тонзиліту в умовах стаціонару. *Фармацевтичний часопис*. 2016. № 4. С. 48-53.
9. Програмний комплекс «Аптека» компанії «Моріон». URL: <https://pharmbase.com.ua/uk/optovi-propozitsiyi/> (дата звернення: 01.03.2019).
10. Мостовий Ю.М., Томашкевич Г.І., Константинович-Чічирель Т.В. Фармакоепідеміологічні та фармакоекономічні дослідження у медицині. Вінниця, 2003. 87 с.
11. *Pharmaceutical Medicine and Translational Clinical Research* / Edited by Divya Vohora and Gursharan Singhu 2018. Academic Press. P. 465-472.
12. Фармакологія в помощь студенту, провизору и врачу / С.М. Дроговоз и др. Харьков: Титул, 2013. 900 с.
13. Heeb S., Fletcher M.P., Chhabra S.R., Diggle S.P., Williams P., Camara M. Quinolones: from antibiotics to autoinducers. *FEMS Microbiol Rev*. 2011. Vol. 35. P. 247-274.
14. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. URL: https://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/ (date of access: 01.03.2019).
- Яковлева Лариса Василівна.** Д. фарм. н. (1992), професор (1994), заслужений діяч науки і техніки України (2007), завідувач кафедри фармакоелектроніки НФаУ.
- Яковлева Лариса Васильевна.** Sc. D. in Pharmacy (1992), Full Professor (1994), Honoured Scientist and Engineer of Ukraine (2007). Head of the Pharmacoeconomics Department at National University of Pharmacy.
- Яковлева Лариса Васильевна.** Д. фарм. н. (1992), професор (1994), заслуженный деятель науки и техники Украины (2007), заведующая кафедрой фармакоэкономики НФаУ.
- Баглай Тетяна Олександрівна.** Аспірант кафедри фармакоелектроніки НФаУ.
- Bahlai Tetiana Oleksandrivna.** Postgraduate student of the Pharmacoeconomics Department at National University of Pharmacy.
- Баглай Татьяна Александровна.** Аспірант кафедри фармакоелектроніки НФаУ.
- Хоменко Оксана Василівна.** Магістрант кафедри фармакоелектроніки НФаУ.
- Khomenko Oksana Vasylivna.** MA-student of the Pharmacoeconomics Department at National University of Pharmacy.
- Хоменко Оксана Васильевна.** Магістрант кафедри фармакоелектроніки НФаУ.

УДК 615.281.8: 616.523: 615.454.1:614.27

Ткачова О. В., Костюченко Т. Л.
Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

Дослідження асортименту та споживання протигерпетичних лікарських засобів на фармацевтичному ринку України

Значне розповсюдження герпетичної інфекції у світі, а також тяжкість перебігу захворювань, що виникають на тлі герпетичної інфекції, свідчить про актуальність забезпечення фармацевтичного ринку, зокрема, України, якісними лікарськими засобами для супутніх захворювань. За даними ВООЗ, захворювання, що обумовлені вірусом простого герпесу (15.8 %), посідають друге місце після грипу (35.8 %) як причина смертності від вірусних інфекцій. Для лікування герпетичної інфекції на фармацевтичному ринку України представлено низку препаратів із протигерпетичною дією, що використовуються як для системного, так і для зовнішнього застосування. Проте в літературі за останні 5 років відсутні узагальнені дані про асортимент та споживання препаратів, що призначені для зовнішнього застосування при наскірній локалізації герпетичної інфекції, на фармацевтичному ринку України. Дана стаття присвячена дослідженню асортименту та споживання протигерпетичних лікарських засобів для зовнішнього застосування в Україні у 2014-2017 рр. Отримані результати показали, що протигерпетичні лікарські засоби на фармацевтичному ринку України за 2014-2017 рр. були представлені 19-21 торговими назвами на основі 7 міжнародних непатентованих назв здебільшого іноземних виробників. Препарати мали широкий діапазон цін (11.63-2 564.91 грн), що дозволило оптимізувати витрати на лікування хворих із герпетичними захворюваннями. Аналіз динаміки споживання в Україні протигерпетичних засобів, призначених для зовнішнього застосування, показав, що протягом 2014-2016 рр. об'єми споживання цієї групи препаратів дуже повільно зростали від 0.093 DID (2014 р.) до 0.132 DID (2016 р.), а у 2017 р. підвищилися майже в 13 разів і склали 1.704 DID. Препарати ацикловіру були лідерами за споживанням протягом усіх досліджуваних років, що пов'язано з їх низькою вартістю, високою ефективністю та відносно рідкими проявами побічної дії.

Ключові слова: протівірусні засоби, герпес, м'які лікарські засоби, фармацевтичний ринок.

UDC 615.281.8: 616.523: 615.454.1:614.27

Summary

Tkachova O. V., Kostyuchenko T. L.
National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

A study of the assortment and consumption of antiherpetic medicines on the pharmaceutical market of Ukraine

The significant worldwide spread of herpes infection, as well as the severity of its course, raises the burning issue of providing quality medicines for the treatment of the related diseases to the pharmaceutical market, particularly in Ukraine. According to the WHO, diseases caused by the herpes simplex virus (15.8 %) are second after the flu (35.8 %) in ranking the causes of death from viral infections. There are a number of anti-herpes medicines for both systemic and topical administration on the pharmaceutical market of Ukraine. However, the generalised data on the range and consumption of antiherpetic medicines for topical administration are absent in the literature for the past five years. This article is devoted to the study of the range and use of antiherpetic medicines for topical administration in Ukraine in 2014-2017. The results showed that 19 to 21 TN of anti-herpes medicines containing 7 INN, mostly of foreign manufacture, were present on the pharmaceutical market of Ukraine. The wide range of their prices (UAH 11.63 to 2564.91) allowed optimising costs for patients. The consumption of antiherpetic drugs increased from 0.093 DID in 2014 to 1.704 DID in 2017. During the years studied, acyclovir preparations were in the lead in consumption due to their low cost, high efficiency and relatively rare side effects.

Keywords: antivirals, herpes, semi-solid medicines, pharmaceutical market.

УДК 615.281.8: 616.523: 615.454.1:614.27

Резюме

Ткачова О. В., Костюченко Т. Л.
Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

Исследование ассортимента и потребления противогерпетических лекарственных средств на фармацевтическом рынке Украины

Значительное распространение герпетической инфекции в мире, а также тяжесть ее течения свидетельствуют об актуальности обеспечения фармацевтического рынка, в частности, Украины, качественными лекарственными средствами для лечения сопутствующих заболеваний. По данным ВОЗ, заболевания, обусловленные вирусом простого герпеса (15.8 %), занимают второе место после гриппа (35.8 %) как причина смертности от вирусных инфекций. Для лечения герпетической инфекции на фармацевтическом рынке Украины представлен ряд препаратов с противогерпетическим действием, используемых как для системного, так и для наружного применения. Однако в литературе за последние 5 лет отсутствуют обобщенные данные об ассортименте и потреблении противогерпетических средств для наружного применения. Данная статья посвящена исследованию ассортимента и потребления противогерпетических лекарственных средств для наружного применения в Украине в 2014-2017 гг. Полученные результаты показали, что противогерпетические лекарственные средства на фармацевтическом рынке Украины за 2014-2017 гг. были представлены 19-21 торговыми наименованиями на основе 7 международных непатентованных названий в большей степени иностранных производителей. Препараты имели широкий диапазон цен (11.63-2564.91 грн), что позволяло оптимизировать затраты на лечение больных с герпетическими заболеваниями. Анализ динамики потребления противогерпетических средств для наружного применения в Украине показал, что в течение 2014-2016 гг. объемы потребления данной группы препаратов незначительно увеличились от 0.093 DID (2014 г.) до 0.132 DID (2016 г.), а в 2017 г. повысились почти в 13 раз и составили 1.704 DID. Препараты ацикловира были лидерами по потреблению в течение всех исследуемых лет, что связано с их низкой стоимостью, высокой эффективностью и относительно редкими проявлениями побочного действия.

Ключевые слова: противовирусные средства, герпес, мягкие лекарственные средства, фармацевтический рынок.

Вступ

Герпес простий — хронічна рецидивна антропонозна патологія, яку спричиняють герпесвіруси людини 1-го та 2-го типів (ГВЛ-1 та ГВЛ-2), або ще їх називають вірусами простого герпесу типу 1 і типу 2 (ВПГ-1 та ВПГ-2). Обидва віруси — ВПГ-1 і ВПГ-2 — є виключно заразними і невиліковними. ВПГ-1 передається переважно у результаті орального контакту і в більшості випадків викликає оролабіальний герпес, або «герпес губ» навколо рота. ВПГ-2 майже завжди передається статевим шляхом і викликає генітальний герпес [1, 2]. Носіями вірусу простого герпесу типу 1 є дві третини населення у світі віком до 50 років [3]. Захворювання, що викликає вірус простого герпесу — це серйозна проблема для охорони здоров'я в усьому світі. Тільки в США щороку реєструється 98 млн випадків лабіального герпесу та 8,5–9,0 млн — рецидивуючого герпесу геніталій, більше 5 тис. випадків герпетичного енцефаліту та близько 50 тис. випадків офтальмогерпесу [4].

За даними ВООЗ, захворювання, що обумовлені вірусом простого герпесу (15,8 %), посідають друге місце після грипу (35,8 %) як причина смертності від вірусних інфекцій. В Україні протягом останніх десяти років захворюваність на герпетичні інфекції зросла з 8 до 20 випадків на 100 тис. населення. У великих містах ці цифри вищі у 3–4 рази [2, 5, 6].

Лікування герпетичної інфекції спрямоване на пригнічення репродукції вірусу в період гострих проявів і формування адекватної імунної відповіді з її тривалим збереженням [7, 8]. Для цього використовується низка лікарських засобів (ЛЗ) з противірусною (протигерпетичною) дією як для системного, так і для зовнішнього застосування. До основних протигерпетичних ЛЗ належать аналоги нуклеозидів — ацикловір, пенцикловір, валацикловір, фамацикловір [4, 9]. Водночас валацикловір і фамацикловір є початково неактивними сполуками, які в організмі людини перетворюються на ацикловір і пенцикловір відповідно. Механізм дії цих сполук базується на блокуванні синтезу ДНК-реплікованого вірусу шляхом інгібування ферменту ДНК-полімерази. Недоліком зазначених препаратів є відсутність впливу на віруси, що перебувають у латентному стані [4].

Проведений аналіз доступних джерел літератури за останні 5 років показав відсутність узагальнених даних про асортимент та споживання ЛЗ на фармацевтичному ринку України, що використовують для зовнішнього застосування в разі герпетичної інфекції. Тому ця проблема потребує подальшого вивчення.

Метою цієї роботи стало дослідження асортименту та споживання протигерпетичних ЛЗ для зовнішнього застосування на фармацевтичному ринку України за період 2014-2017 років.

Матеріали та методи

Аналіз асортименту ЛЗ для зовнішнього застосування проводили за період 2014-2017 років за даними інформаційно-пошукової системи «Моріон», яка дозволяє аналізувати асортимент, середні роздрібні ціни, кількість реалізованих упаковок та кількість DDD (Defined Daily Dose — встановлена добова доза) ЛЗ за певний період [10].

Аналіз споживання препаратів проводили за допомогою АТС/DDD-методології, що рекомендована ВООЗ. Для розрахунку споживання ЛЗ був використаний показник DDDs (кількість DDD, які були вжиті хворими в Україні протягом року) на 1000 жителів на день (DDD_s/1000/день, або DID) [11]. Розрахунок DID проводили за формулою: $DID = DDDs \times 1000 / \text{кількість жителів в Україні} \times 365 \text{ днів}$. Статистичні дані про кількість жителів в Україні за досліджувані роки знаходили на сайті Державної служби статистики України [12].

Отримані результати

Протигерпетичні ЛЗ для зовнішнього застосування на фармацевтичному ринку України представлені у фармакологічній групі «проти-вірусні засоби» та мають АТС-код D06BB. Протягом 2014-2017 років ЛЗ були представлені на ринку кількісно від 19 до 21 торговими назвами (ТН) на основі 7 МНН (Табл. 1).

На ринку здебільшого переважали протигерпетичні ЛЗ іноземних виробників із Бельгії, Великобританії, Польщі, Індії. Препарати були представлені як креми, мазі, саше і мали широкий діапазон цін (11.63-2564.91 грн), що дозволяє оптимізувати витрати на лікування хворих із герпетичною інфекцією. Найдешевшим препаратом на ринку виявився ЛЗ «Ацикловір» компанії Elegant (Індія), крем 5 %, туба 5 г, а найдорожчим став ЛЗ «Кераворт», компанії Glenmark (Індія), крем 5 % саше 250 мг, № 24.

Одним із кількісних показників, що характеризує тенденції у лікуванні хворих на герпесвірусну інфекцію, є рівень споживання протигерпетичних лікарських засобів, аналіз якого проводили за показником DDD_s/1000 жителів/день (DID). Результати аналізу споживання протигерпетичних лікарських засобів наведені у Табл. 2.

Аналіз динаміки споживання протигерпетичних ЛЗ в Україні показав, що за період

Таблиця 1

Аналіз асортименту протигерпетичних ЛЗ на фармацевтичному ринку України за 2014-2017 роки

№	АТС код, МНН ЛЗ	Кількість ТН				Співвідношення іноз./вітч.				Діапазон цін min-max			
		2014	2015	2016	2017	2014	2015	2016	2017	2014	2015	2016	2017
1	D06BB03 Ацикловір	10	11	11	11	5/5	5/6	5/6	5/6	11.63 – 77.23	16.67 – 115.13	17.59 – 154.30	22.21 – 142.55
2	D06BB04 Подофілотоксин	1	1	1	1	1/0	1/0	1/0	1/0	265.43	352.45	342.97	331.39
3	D06BB06 Пенцикловір	2	2	3	4	2/0	2/0	2/1	2/2	62.29 – 84.11	113.74 – 115.74	32.45 – 118.23	24.70 – 141.93
4	D06BB10 Іміквімод	2	2	2	1	2/0	2/0	2/0	1/0	1778.27 – 1814.08	1233.38 – 2564.91	1188.88 – 1357.23	1428.42
5	D06BB11 Докозанол	2	2	2	1	0/2	0/2	0/2	0/1	71.54 – 81.11	76.50 – 95.90	80.95 – 93.07	105.28
6	D06BB16 Денотівір	1	1	1	1	1/0	1/0	1/0	1/0	54.12	97.54	86.79	89.75
7	D06BB20 Інші препарати	1	—	—	1	1/0	—	—	1/0	78.24	—	—	40.70
8	D06BB53 Ацикловір, комбінації	—	—	—	1	—	—	—	1/0	—	—	—	62.59
	Усього ЛЗ	19	19	20	21	12/7	11/8	11/9	12/9	11.63 – 1814.08	16.67 – 2564.91	17.59 – 1357.23	22.21 – 1428.42

Примітка. «—» — ЛЗ відсутні на фармацевтичному ринку України.

Таблиця 2

Результати дослідження споживання протигерпетичних лікарських засобів за 2014-2017 роки

№	АТС-код та МНН	DDD/1000 жителів/день			
		2014 р.	2015 р.	2016 р.	2017 р.
1	D06BB03 Ацикловір	0.086	0.072	0.126	1.70
2	D06BB04 Подофілотоксин	0.00022	0.00031	0.00016	0.00021
3	D06BB06 Пенцикловір	0.0057	0.00504	0.00395	0.0015
4	D06BB10 Іміквімод	0.00001	0.00018	0.00059	0.00009
5	D06BB11 Докозанол	0.00068	0.00096	0.00124	0.0011
6	D06BB16 Денотівір	0.00096	0.00053	0.00039	0.00075
7	D06BB20 Інші препарати	0.00001	—	—	0.000003
8	D06BB53 Ацикловір, комбінації	—	—	—	0.00031
	Загальне споживання ЛЗ	0.093	0.079	0.132	1.704

Примітки.

1. «—» — ЛЗ відсутні на фармацевтичному ринку України.

2. Кількість знаків після коми варіює від 2 до 6 залежно від отриманих показників споживання.

2014-2017 рр. загальне споживання цих препаратів становило 0.093 DID (2014 р.), 0.079 DID (2015 р.), 0.132 DID (2016 р.) та 1.704 DID (2017 р.).

Згідно з отриманими даними, за 2014-2016 рр. показники споживання цієї групи препаратів були дуже низькими та незначно зростали, але у 2017 р. підвищилися майже в 13 разів. Препарати ацикловіру були лідерами за споживанням протягом усіх досліджуваних років. Імовірно, поширене використання ацикловіру пов'язане не тільки з відносно низькою ціною препарату, а й із найбільшим асортиментом ТН цього ЛЗ на ринку та виразною клінічною ефективністю препарату [13].

Ацикловір є родоначальником протигерпетичних препаратів — блокаторів синтезу вірусної ДНК. Препарат став «золотим стандартом» протигерпетичної терапії, безпечним для людей усіх вікових груп. Препарат має дуже низьку токсичність, тому що не діє на ДНК-полімеразу клітин людини і неактивний у здорових клітинах [13].

Висновки

Протигерпетичні препарати на фармацевтичному ринку України за 2014-2017 рр. були кількісно представлені від 19 до 21 ТН на основі 7 МНН здебільшого іноземними виробни-

ками. Препарати мали широкий діапазон цін (11.63-2564.91 грн.), що дозволяє оптимізувати витрати на лікування хворих із герпетичними захворюваннями.

Аналіз динаміки споживання протигерпетичних засобів в Україні показав, що протягом 2014-2017 рр. їх загальне споживання склало 0.093 DID (2014 р.), 0.079 DID (2015 р.), 0.132 DID (2016 р.) та 1.704 DID (2017 р.). За 2014-2016 рр. показники споживання цієї групи препаратів дуже повільно зростали, а у 2017 р. підвищилися майже в 13 разів. Препарати ацикловіру були лідерами за споживанням протягом усіх досліджуваних років, що пов'язано зі значним асортиментом генеричних ТН на ринку, низькою вартістю, високою ефективністю та низькою токсичністю ацикловіру.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бенюк В.А. До питання удосконалення протирецидивної терапії генітального герпесу // Здоров'я жінки. — 2013. — № 7. — С. 163–166.
2. Овчинникова Л.К. Герпетическая инфекция // Фарм-спектр. — 2008. — № 20. — С. 34–38.
3. Arduino P.G., Porter S.R. Oral and perioral herpes simplex virus type 1 (HSV-1) infection: review of its management // Oral Dis. — 2006. — Vol. 12 (3), № 5. — P. 254–270.
4. Волянський Ю.Л., Бобрицька Л.О. Дослідження специфічної активності лікарського препарату на основі валацикловіру // Запорозький медичний журнал. — 2011. — Т. 13, № 6. — С. 103–105.
5. Дегтяренко О.В. Характеристика вірусу простого герпесу // Сучасна стоматологія. — 2012. — № 5. — С. 34–36.
6. Мавров Г.И., Запольский М.Э. Эпидемиология герпетической инфекции и герпес-ассоциированных заболеваний // Український журнал дерматології, венерології, косметології. — 2013. — № 2 (49). — С. 17–22.
7. von Muller L., Mertens T. Human cytomegalovirus infection and antiviral immunity in septic patients without canonical immunosuppression // Med. Microbiol. Immunol. — 2008. — Vol. 197. — P. 75–82.
8. Богадельников І.Р. Роль герпесвірусної інфекції в організмі людини // Сучасні медичні технології. — 2009. — № 3. — С. 57–61.
9. Вивчення протигерпетичної активності таблеток альтабор / Т.В. Крутських, Н.В. Нестерова, С.Д. Загородня // Фармацевтичний часопис. — 2015. — № 2. — С. 108–110.
10. Програмний комплекс «Аптека» компанії «Моріон» [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://pharmbase.com.ua/ru/>. — Дата звернення: 20.02.19.
11. Вивчення споживання лікарських засобів за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією та встановленими добовими дозами: метод. рек. / А.М. Морозов, Л.В. Яковлева, А.В. Степаненко та ін. — Харків: Стиль-Іздат. — 2013. — 34 с.
12. Державна служба статистики України [Електронний ресурс]. — Режим доступу: www.ukrstat.gov.ua. — Дата звернення: 20.02.19.
13. Казанцева И.А., Казанцева Н.Н. Эффективность местного применения ацикловира в лечении герпеса губ у детей // Вестник ВолГМУ. — 2016. — Вып. 4 (60). — С. 96–98.

Ткачова Оксана Віталіївна. Д. фарм. н. (2014). Доцент кафедри фармакоекономіки Національного фармацевтичного університету.

Tkachova Oksana Vitaliivna. Sc. D. in Pharmacy (2014). Associate Professor of the Department of Pharmacoeconomics at National University of Pharmacy.

Ткачева Оксана Віталіївна. Д. фарм. н. (2014), доцент кафедри фармакоекономіки Національного фармацевтичного університету (2007).

Костюченко Тетяна Леонідівна. Студентка 5 курсу Національного фармацевтичного університету за спеціальністю «Клінічна фармація», член студентського наукового товариства кафедри фармакоекономіки.

Kostyuchenko Tatyana Leonidivna. 5th-year student at National University of Pharmacy, Member of the Student Scientific Society of the Department of Pharmacoeconomics.

Костюченко Тетяна Леонідівна. Студентка 5 курсу Національного фармацевтичного університету по спеціальності «Клінічна фармація», член студентського наукового товариства кафедри фармакоекономіки.

Дискусійний форум

УДК 615.1.661.12

Соловійов О. С.

Завідувач кафедри загальної та клінічної фармації Межрегіональної Академії управління персоналом, Київ, Україна

Організаційні засади розвитку інноваційних технологій у сфері обігу лікарських засобів

У статті обґрунтовується необхідність розвитку інновацій на ринку лікарських засобів, зокрема шляхом модернізації. Показано, що витрати на інноваційні лікарські засоби загалом сприяють здешевленню медичної допомоги завдяки підвищенню ефективності медикаментозного лікування. Однак, недосконалість державної законодавчої політики в сфері охорони здоров'я перешкоджає інноваціям. Тому необхідно нормативне запровадження відповідних медичних стандартів, що просувають оригінальні лікарські засоби з високою терапевтичною активністю, а не генерики.

Ключові слова: фармацевтичний ринок, інновації, нормативна документація, охорона здоров'я, ефективність ліків.

UDC 615.1.661.12

Summary

Soloviov O. S.

Head of the Department of General and Clinical Pharmacy of the Interregional Academy of Personnel Management, Kyiv, Ukraine

Organisational bases for the development of innovative technologies in the field of turnover of medicines

The article brings the need for innovations in the pharmaceutical market, including by modernization. The paper substantiates that the cost of innovative medicines, in general, contributes to cheaper medical care due to the enhancement of the treatment. However, the imperfection of the state legislative policy in the field of health care prevents innovations. Therefore, the regulatory introduction of relevant medical standards promoting original medicines with high therapeutic properties rather than generics is necessary.

Keywords: pharmaceutical market, innovations, regulatory documentation, healthcare, drug efficacy.

УДК 615.1.661.12

Резюме

Соловьёв А. С.

Заведующий кафедрой общей и клинической фармации Межрегиональной Академии управления персоналом, Киев, Украина

Организационные основы развития инновационных технологий в сфере обращения лекарственных средств

В статье обосновывается необходимость развития инноваций на рынке лекарственных средств, в том числе путем модернизации. Показано, что расходы на инновационные лекарственные средства в целом способствуют удешевлению медицинской помощи благодаря повышению эффективности медикаментозного лечения. Однако, несовершенство государственной законодательной политики в сфере здравоохранения препятствует инновациям. Поэтому необходимо нормативное введение соответствующих медицинских стандартов, продвигающих оригинальные лекарственные средства с высокой терапевтической активностью, а не генерики.

Ключевые слова: фармацевтический рынок, инновации, нормативная документация, охрана здоровья, эффективность лекарств.

Вступ

Інноваційна діяльність на ринку лікарських засобів належить до діяльності, пов'язаної з модернізацією технологічних процесів, освоєнням нового обладнання, впровадженням нових технологій, а також організаційних проектів, спрямованих на реформування системи управління фармацевтичною сферою, шляхом створення нових моделей функціонування фармпідприємств. Основним напрямом інноваційного розвитку на ринку лікарських засобів є ефективна організація, яка забезпечується на рівні не лише створення лікарських засобів, а й виробництва, оптової та роздрібною торгівлі лікарськими засобами. Зі свого боку формування інноваційного середовища під час здійснення виробництва лі-

карських засобів та підтримка умов його ефективного функціонування нерозривно пов'язані з діяльністю держави. Отримання соціальних ефектів від діяльності елементів інноваційної інфраструктури можливе за умови сприяння інноваційній діяльності. На сьогодні участь України у світових економічних процесах передбачає узгодження механізмів вироблення та імплементації національного законодавства про охорону здоров'я відповідно до стандартів країн ЄС. Але гостра соціально-економічна криза в Україні та фінансування фармацевтичного сектора як складової системи охорони здоров'я за залишковим принципом призводять до значного погіршення загального стану здоров'я населення. А втім: «Юридичні механізми вве-

дення та просування лікарських засобів на фармацевтичному ринку безпосередньо пов'язані з їх властивостями та мають свої «показання» і «протипоказання» до застосування, а також «побічні ефекти». Саме це й обумовлює специфіку всіх об'єктів інтелектуальної власності, пов'язаних із розробкою, виробництвом та обігом лікарських засобів» [1]. Однак на сьогодні розвиток ринку лікарських засобів характеризується необхідністю постійного росту продуктивності фармацевтичних виробників в умовах обмеження первісних ресурсів. Але динамічний соціально-економічний розвиток кожної країни неможливий без всебічного і безперервного використання нововведень, які є каталізаторами загального розвитку. Проте на сьогодні існує загроза переорієнтації вітчизняної фармацевтичної науки на вирішення проблем інноваційного розвитку інших країн і перетворення України на експортера лікарських засобів із низьким рівнем ефективності та якості.

До таких загальновідомих причин виникнення проблеми можна віднести відсутність дієвих стимулів, які заохочували б виробників фармацевтичної продукції здійснювати технологічну модернізацію своїх підприємств шляхом активного запровадження нових науково-технічних розробок. Хоча закордонні дослідники і звертають увагу на те, що зростання медичних технологій є рушійною силою зростання витрат на медичну допомогу, що становить до 50 % зростання таких витрат за останні десятиліття [2]. Однак зрозуміло, що хоча розробки інноваційних лікарських засобів можуть призвести до збільшення витрат на медичну допомогу, проте вони також впливають на якість лікування і, як наслідок, у загальному результаті все одно вартість лікування завдяки ефективності знижується [3].

У цьому контексті необхідно визначити, чи відповідає фармацевтичне законодавство, а також фактичний стан справ у сфері виробництва лікарських засобів необхідному критерію інноваційного розвитку в цій сфері.

Матеріали і методи досліджень

Метод спостереження — встановлення індивідуальності лікарських засобів як об'єкта дослідження. Порівняльний метод — для порівняння лікарських засобів як об'єкта дослідження з іншими об'єктами. Статистичний метод — статистична обробка кількісного матеріалу, зібраного в результаті інших досліджень, щоб встановити певні закономірності. Метод емпіричного дослідження — дослідження кон-

кретних явищ та впровадження їх у практичну діяльність людей. Історичний метод — дослідження історичних закономірностей створення інноваційних лікарських засобів, зокрема й витрат на їх створення.

Аналіз останніх джерел і публікацій

Важливі теоретико-методичні проблеми становлення організаційних засад розвитку інновацій у фармацевтичній сфері як фактора створення та виробництва лікарських засобів на рівні реалізації інноваційної стратегії посідають вагоме місце в роботах науковців усіх наукових напрямів, а саме: Д. В. Карамішева, А. А. Котвіцької, І. В. Кубарєвої, А. С. Немченко, О. В. Посилкіної, В. В. Страшного тощо. Значна увага дослідниками приділяється національній інноваційній системі фармацевтичного ринку щодо окремих видів лікарських засобів.

Метою цієї статті є дослідження організаційних засад розвитку інноваційних технологій на ринку лікарських засобів загалом.

Результати досліджень і їх обговорення

До недоліків інноваційної діяльності в промисловому фармацевтичному секторі можна віднести недосконалість державної політики щодо обов'язкового впровадження в лікувальному процесі нових, більш ефективних оригінальних лікарських засобів. Для усунення зазначених недоліків необхідне нормативне впровадження відповідних медичних стандартів. Таке становище свідчить про те, що промислова інноваційна діяльність у сфері охорони здоров'я нерозривно пов'язана з організаційною сферою інноваційної діяльності [4].

Ефективність лікарських засобів вітчизняного виробництва не завжди відповідає необхідним критеріям. Водночас оригінальні лікарські засоби іноземного виробництва для більшості населення залишаються недоступними. Як наслідок, зростають масштаби небезпечних хвороб. Водночас для виведення інноваційного препарату на ринок необхідно продемонструвати, що він принципово відрізняється від методів терапії, що вже існують. Найбільш яскравим прикладом, який підтверджує значення розробки принципово нових лікарських засобів, є створення препаратів інсуліну, завдяки яким пацієнти з цукровим діабетом живуть десятиліттями, тоді як до їх винайдення прогноз виживаності для таких хворих становив близько 1 року [5]. Як наслідок, актуальною виявляється проблема вдосконалення державної економічної та науково-технічної політики щодо забез-

печення пріоритетних напрямів модернізації вітчизняного фармацевтичного виробництва, підвищення його конкурентоспроможності. Однак, як стверджують фахівці, великі фармацевтичні компанії вкладають значні кошти в розробку інноваційних лікарських засобів. Вартість створення одного інноваційного лікарського засобу оцінюється в 0.4-1.2 млрд доларів США залежно від складності молекули діючої речовини [6]. До того ж кожен інноваційний лікарський засіб має свій життєвий цикл, який в середньому може тривати 10 – 15 років та, окрім часових, потребує дуже значних фінансових затрат. Наприклад, у дослідження і розробку (Research & Development (R&D)) одного препарату інвестуються мільярди доларів, водночас лєвова частка з них припадає саме на забезпечення доказів якості, безпечності та ефективності препарату за рахунок проведення клінічних досліджень [5]. Крім того, період розробки інноваційних ліків останнім часом постійно збільшується. Так, термін розробки інноваційних лікарських засобів у 1960-х роках був близько 8 років. У 1970-х роках цей термін вже становив більше 11 років, а з 1980 року до цього часу — вже більш ніж 14 років [7]. Збільшення термінів розробок, як вже зазначалося, пов'язано з необхідністю проведення клінічних досліджень, вимоги до яких постійно зростають. Саме з 1962 року жоден виробник лікарських засобів у США не міг зареєструвати препарат без докладного реєстраційного досьє з даними доклінічних і клінічних досліджень, що стало поворотним моментом в історії світової фармації [5].

Зрозуміло, що не всі вітчизняні фармацевтичні виробники готові до таких витрат коштів та часу. Але виникає питання, чи готова держава стимулювати цих фармвиробників. Зрозуміло, що ні. Хоча існує погляд, що стимулювання та активізація інноваційних процесів, становлення інформаційного суспільства віднесені державою до пріоритетних національних інтересів і взяті нею за орієнтир під час формування курсу подальшого соціально-економічного розвитку [8, с. 25]. Крім того, у законодавстві мають бути чітко визначені джерела фінансування заходів інноваційної реструктуризації промисловості, зокрема фармацевтичної, якими мають стати: 1) власні кошти фармацевтичних підприємств — створення виробничих об'єднань для концентрації фінансових ресурсів і наступного їх спрямування на інноваційну реструктуризацію, удосконалення механізмів оподаткування підприємств для підвищення інвестиційних можливостей; 2) державні інвестиційні ресурси

— запровадження нових підходів у проведенні державної інноваційної політики, зокрема за допомогою венчурного капіталу, застосування лізингових операцій для прискореного впровадження вимог належної виробничої практики (GMP) до виробництва лікарських засобів, кредитування інноваційних проектів на пільгових умовах, а також на умовах майнового забезпечення і державних гарантій їх повернення; 3) ресурси фінансово-кредитної сфери — запровадження пільгових кредитних ставок за користування кредитами, зокрема й реструктуризації банківської системи та підвищення рівня її капіталізації; розширення цільового пакету банків [1]. До того ж домінуюче становище в розробці інноваційних медикаментів, як показує історія, має приватний сектор [9]. Саме приватні компанії стали розробниками більше 90 % новітніх медикаментів у США в останні роки [10]. Разом із цим вплив держави на інноваційні процеси є досить серйозним і носить опосередкований характер [11]. Застосування інновацій у сфері обігу лікарських засобів, крім іншого, може включати впровадження у виробництво об'єктів інтелектуальної власності з одержанням кінцевого продукту чи результату. А інноваційні проекти можуть бути промисловими — спрямованими на випуск та продаж нових продуктів, удосконалення технологій, розширення присутності на ринку тощо; проектами дослідження і розвитку, зосередженими на науково-дослідній діяльності, розробленні програмних засобів опрацювання інформації, удосконалення існуючих методів діагностики і лікування; організаційними проектами, спрямованими на реформування системи управління охороною здоров'я шляхом створення нових моделей функціонування галузі, створення нових структурних підрозділів, запровадження нових форм організації та проведення медичних науково-практичних конференцій і семінарів для оптимізації впровадження наукових розробок та доведення їх до споживача [12]. Важливою складовою інтелектуальних ресурсів є структурні активи і, зокрема, інтелектуальна власність. Фармацевтичний сектор є одним з основних користувачів існуючої патентної системи охорони об'єктів інтелектуальної власності. Їх створення у фармації має суттєві відмінності від інших галузей і полягає в багатостадійності інноваційного процесу (розробці технології, складу та лікарської форми препарату, проведенні його доклінічних і клінічних досліджень, дослідному виробництві, реєстрації і впровадженні лікарських засобів у серійне виробництво), жорсткій

конкуренції на внутрішньому та зовнішньому фармацевтичних ринках. Водночас фармацевтичні компанії мають великий ризик отримання негативного результату на одній з останніх стадій вивчення препарату (наприклад, ризик низької біодоступності за висновками експертів дорівнює 39 %, ризик токсичності лікарських засобів — 21 %, неналежна ефективність — 30 %, комерційні причини — 9 %) [13]. Якщо у виробництві лікарських засобів економічний процес послідовного перетворення ідеї на інноваційний об'єкт у правовій площині можна сформулювати так: новація — нововведення — об'єкт інтелектуальної власності — інноваційна розробка — інноваційний продукт — новація — інноваційна продукція, то процес інноваційного удосконалення організації системи охорони здоров'я має іншу структуру і умовно його можна сформулювати так: новація — нововведення — інноваційна розробка (інноваційний проект) — новація — інноваційна продукція [14]. У будь-якому разі в сфері охорони здоров'я формою цільового управління інноваційною діяльністю є інноваційний проект як система взаємозумовлених і взаємопов'язаних за ресурсами, термінами і виконавцями заходів, спрямованих на досягнення конкурентних цілей або завдань на пріоритетних напрямках розвитку галузі. Економічна ефективність інноваційного проекту визначається розміром доходів чи прибутку, отриманих за рахунок реалізації інновації протягом життєвого циклу проекту [15, с. 395]. Управління інтелектуальними ресурсами потребує особливої уваги як з боку держави, так і фармацевтичних підприємств у плані забезпечення фінансуванням з різних джерел, підвищення їх рівня та значущості у створенні інноваційної продукції, посилення їх ролі у формуванні інтелектуального капіталу підприємств [16]. Загальна ефективність ре-

зультатів інноваційного проекту визначається показниками, що характеризують, наприклад, зменшення кількості професійних захворювань працівників внаслідок поліпшення умов праці, зменшення загальної кількості захворювань завдяки поліпшенню екологічної ситуації тощо. Тому необхідно констатувати наявність розбіжностей щодо стимулювання витрат соціальної інноваційної діяльності організаційної сфери галузі охорони здоров'я та інноваційної діяльності науково-виробничою сфері галузі охорони здоров'я, пов'язаних із бажанням високоєфективного лікування хворих, з одного боку, та виробництвом і ввезенням насамперед недорогих генеричних лікарських засобів і виробів медичного призначення та застарілої медичної техніки — з іншого. Саме тому дослідники пропонують створити умови для отримання вітчизняними фармвиробниками пільгових кредитів для впровадження інноваційних проектів, реконструкції технологічного обладнання, впровадження нових технологій тощо [17].

Необхідно констатувати, що фармацевтичні компанії, що виробляють інноваційні ліки, прагнуть відшкодувати витрати за більш короткий період продажів і завищують ціни на медикаменти. Для цього компанії прагнуть випустити препарати одночасно з високою ціною і потенційно великим ринком збуту. Тобто вибрати ті терапевтичні категорії, де, наприклад, страхова медична система країни готова купувати велику кількість дорогих медикаментів (відповідно до існуючих у країні пріоритетів). Прибутковість інноваційних ліків пояснюється тим, що вони продаються під запатентованим брендом, тобто за ефективного патентного права компанія-власник бренду опиняється в ексклюзивних умовах. Однак особливе становище інноваційного лікарського препарату і відповідна прибутковість обмежені терміном дії патенту.

Таблиця 1

Світові обсяги продажів 10 головних блокбастерів у 2013-2016 рр., млрд дол. США, поточні ціни

Назва блокбастеру	2013	2014	2015	2016
Humira	10.65	12.54	14.01	16.07
Harvoni	—	—	13.86	9.08
Enbrel	8.32	8.53	8.69	8.87
Rituxan	8.63	8.67	8.35	8.58
Remicade	8.94	9.24	8.76	7.82
Revlimid	4.28	4.98	5.80	6.97
Avastin	6.77	6.95	6.65	6.75
Herceptin	6.37	6.79	6.50	6.75
Lantus	6.55	7.27	6.77	6.05
Prevnar	3.97	4.46	6.24	5.71
Усього	64.48	69.43	85.63	82.65

Відповідно до представленої таблиці, інноваційні лікарські засоби посіли істотне місце в загальному обсязі галузевих продажів 10 головних блокбастерів у 2016 р. і зібрали майже 10 % глобального ринку.

Усього блокбастерів, представлених на ринку в 2016 р., більше 100, і разом вони приносять фармацевтичним компаніям близько 300 млрд доларів США, тобто третина всього обсягу продажів у фармацевтиці формується 1 % медикаментів [18].

Як відомо, у разі закінчення терміну дії патенту продажі препарату різко падають, оскільки конкуренти заздалегідь створюють аналоги цього бренду (генерики).

У разі появи на ринку генериків вартість лікування відповідних захворювань, як правило, знижується (наприклад, у випадку з препаратами, що знижують рівень холестерину), однак може спостерігатися і зворотна тенденція, викликана появою нових брендів, які позиціонуються як більш ефективні і є ще дорожчі, ніж оригінальний бренд, який втратив свою ринкову частку через появу генериків [19]. Наприклад, у 2013-2014 роках широку популярність здобув новий лікарський препарат (Sovaldi®) від гепатиту С, який за вартістю виявився недоступним більшості пацієнтів навіть у найбільш економічно розвинених країнах світу [20].

Висновок

Результати дослідження дозволяють констатувати, що формування та реалізація основних положень концепції інноваційної системи підприємства є доцільною для створення сприятливих економічних та соціальних умов розвитку сфери наукових досліджень та розробок і перетворення її разом з окремими операційними процесами на сферу інноваційного бізнесу та, відповідно, постійного підвищення технологічного рівня виробництва і конкурентоспроможності продукції.

Створення нового продукту у фармацевтичній сфері є важко прогнозованим процесом, який може обірватися на останніх стадіях клінічних досліджень. До того ж визначальне для бізнесу рішення про виведення на ринок фінального продукту знаходиться за межами компетенції і впливу компанії-виробника, а вразливість продукту перед регулятором величезна, зважаючи на необхідність створення нового препарату і проходження всього циклу клінічних досліджень у разі провалу, що принципово відрізняє життєвий цикл інноваційних медикаментів від продуктів інших наукоємних галузей.

ЛІТЕРАТУРА

1. Пашков В.М. Господарсько-правові аспекти промислового виробництва інноваційних лікарських засобів. Вісник Академії правових наук України. 2011. № 4 (67). С. 126 – 136.
2. Abe Dunn. Drug Innovations and Welfare Measures Computed from Market Demand: The Case of Anti-Cholesterol Drugs. EconPapers. URL: <https://econpapers.repec.org/paper/beawpaper/0057.htm>.
3. Ernst R. Berndt. Pharmaceuticals in U.S. Health Care: Determinants of Quantity and Price. Journal of Economic Perspectives. 2002. Vol. 16, No. 4. P. 45-66.
4. Пашков В.М. Господарсько-правові засади розвитку інноваційних технологій в сфері охорони здоров'я. Актуальні питання інноваційного розвитку. 2011. № 1. С. 42 – 48.
5. Бондарчук І. Фармацевтичні інновації сьогодні — це шанс на здорове майбутнє завтра. Щотижневик «Аптека». 2017. № 16 (1087). URL: <https://www.apteka.ua/article/409232>.
6. Лукьянчук Е. Создание нового торгового названия: прежде чем найти принца, нужно поцеловать много жаб. Щотижневик «Аптека». 2011. № 33 (804). С. 12 – 13.
7. PhRMA. Delivering on the Promise of Pharmaceutical Innovation. 2006: The Need to Maintain Strong and Predictable Intellectual Property Rights. Available at URL: www.ftc.gov/os/comments/intelpropertycomments/phrma020422.pdf.
8. Атаманова Ю.С. Інноваційне право України: проблеми теорії та систематизації. Харків: Н.М. Вапнярчук, 2005. 128 с.
9. The Pharmaceutical Industry in Figures. EFPIA. 2015. URL: <https://www.efpia.eu/media/25822/2015-the-pharmaceuticalindustry-in-figures.pdf>.
10. The Pharmaceutical Industry in Figures. EFPIA. 2016. URL: <http://www.efpia.eu/uploads/Modules/Documents/the-pharmaceutical-industry-in-figures-2016.pdf>.
11. Time to Change. Bringing Outcome to Market in a New Era of Breakthrough Science. Accenture. 2017. URL: https://www.accenture.com/t20171122T085255Z__w___/usen/_acnmedia/Accenture/Conversion-Assets/DocCom/Images/Global-3/22/AccenturePharma-High-Performance-Business-Research-2017.pdf.
12. Карамішев Д.В., Немченко А.С. Реалізація та оцінка ефективності інноваційних проектів у системі охорони здоров'я. Економіка та держава. 2006. № 2. С. 86 – 88.
13. Посилкіна О.В., Деренська Я.М., Костюк Г.В. Управління проектами у фармацевтичному виробництві. Харків: НФАУ, 2010. 543 с.
14. Пашков В.М. Господарсько-правові засади розвитку інноваційних технологій в сфері охорони здоров'я. Актуальні питання інноваційного розвитку. 2011. № 1. С. 42 – 48.
15. Стадник В.В., Йохна М.А. Інноваційний менеджмент: Навч. посіб. Київ: Академвидав, 2006. 464 с.
16. Літвінова О.В., Посилкіна О.В. Інтелектуальні ресурси як фактор інноваційного розвитку фармації. Управління і економіка фармації. 2014. № 6 (38). С. 52 – 59.
17. Vitaliy M. Pashkov, Iryna A. Golovanova, Andrii A. Olefir. The impact of the legal regime of intellectual property protection in the pharmaceutical market. Wiadomo ci Lekarskie. 2016. Tom LXIX. Nr. 3 (Cz. II). P. 582 – 586.
18. 2016 Global R&D Funding Forecast. R&D Magazine. 2016. 36 p.
19. Babar Z.U.D. Pharmaceutical prices in the 21st century. Springer International Publishing, 2015. 411 p.
20. Bennato A.R., Valletti T. Pharmaceutical innovation and parallel trade. International Journal of Industrial Organization. 2014. Vol. 33. P. 83 – 92.

Соловійов Олексій Станіславович.
Д. фарм. н. (2018), д. мед. н. (2017), доцент. Завідувач кафедри загальної та клінічної фармації, Міжрегіональна Академія управління персоналом.

Soloviov Oleksii Stanislavovych. PhD in Pharmacy (2018), PhD in Medical Sciences (2017), Associate professor. Head of the Department of General and Clinical Pharmacy at Interregional Academy of Personnel Management.

Соловьев Алексей Станиславович. Д. фарм. н. (2018), д. мед. н. (2017), доцент. Заведующий кафедрой общей и клинической фармации, Межрегиональная Академия управления персоналом.



X ЮВІЛЕЙНА МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА PHARMATECHXPO

ОБЛАДНАННЯ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ПРОМИСЛОВОСТІ



МІЖНАРОДНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ КОНГРЕС

NEW!

Конгрес внесено до «Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів і науково-практичних конференцій, які проводимуться у 2019 році», затвердженому НАМН та МОЗ України



- Міністерства охорони здоров'я України
- Державної служби України з лікарських засобів і контролю за наркотиками
- ДП «Державний експертний центр МОЗ України»

За підтримки:

- ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»
- Національної академії медичних наук України
- ДП «Український фармацевтичний інститут якості»

Організатори:



Співорганізатор:



Офіційний партнер:



УВАГА! НОВЕ МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ



Виставковий центр ACCO International
Україна, м. Київ, пр-т Перемоги, 40-Б, ст. метро «Шулявська»

МІЖНАРОДНА УЧАСТЬ ТА ВІДВІДУВАННЯ

ПОВНИЙ СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ І ТЕХНОЛОГІЙ, СИРОВИНИ, КОМПЛЕКСНИХ РІШЕНЬ
ТА ПОСЛУГ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ПРОМИСЛОВОСТІ

ТОРГОВИХ МАРОК,
СВІТОВИХ БРЕНДІВ

240

17-19
ВЕРЕСНЯ
2019

20

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИХ
ЗАХОДІВ

ВІДВІДУВАЧІВ

3 000

110

ДОПОВІДАЧІВ

МІЖНАРОДНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ КОНГРЕС: КОНФЕРЕНЦІЇ, СЕМІНАРИ, КРУГЛІ СТОЛИ

МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ

Офіційне видання виставки:



Інформаційний партнер:



З питань участі у Виставці:

+380 (44) 206-10-98
@ pharm@lmt.kiev.ua



З питань участі у Конгресі:

+380 (44) 206-10-99
@ info@pharmatechexpo.com.ua

www.pharmatechexpo.com.ua

Тематика публікацій

До впровадження Державної Фармакопеї України

До видання Доповнень до Державної Фармакопеї України

Проблеми. Пошук. Рішення.

Міжнародні конгреси, семінари, виставки

До проблеми виявлення фальсифікованих лікарських засобів

Аналітичний огляд

Фітохімічні дослідження

Синтез та вивчення фармакологічної дії

Біотехнологічні дослідження

Будова та властивості

Одержання лікарських і допоміжних речовин

Готові лікарські засоби

Ферменти

Стандартизація лікарських засобів

Технологія лікарських засобів

Рослинні препарати та їх фармакологічна дія

Фармакологічні дослідження

Клінічне вивчення

Організація діяльності фармацевтичних підприємств

Техніко-економічні та маркетингові дослідження

Історія вітчизняної фармації

Вітчизняні виробники лікарських засобів

