

Главное событие фармацевтической отрасли
PHARM ComplEX
 Международный форум комплексного обеспечения фармацевтической индустрии

Организаторы:
 - Комитет Верховной Рады Украины по вопросам здравоохранения
 - Министерство здравоохранения Украины
 - Государственная служба Украины по лекарственным средствам

Партнеры:
 М.Р.ИОН, НИМЛАБОРРЕАТИВ, ТОМІС, TOKYO BOEKI CIS LTD., УкрФАРМА, АРРАД, Ассоциация фармацевтических производителей Украины «ФАРМАКОМ», УДФЯ, Українська асоціація фармацевтичних підприємств, Е-ЛІ, М.Ц.Л.

При поддержке:
 - Комиссии по фармации совета предпринимателей при Кабинете Министров Украины
 - Общественной организации Николаевской фармацевтической ассоциации «ФармРада»

27.09 – 30.09.2011 КИЕВ ЭКСПОПЛАЗА ufi
 Киев, ул. Салютная, 2-Б (ст. метро "Нивки") Member

PHARMComplex:

- Единственный в Украине Форум, отражающий состояние отечественной фармацевтической индустрии.
- Масштабное комплексное мероприятие фармацевтической индустрии Украины, консолидирующее интересы операторов фармацевтического рынка, государства, представителей научного, образовательного и инвестиционного секторов.

В рамках Форума:

<p>PHARMPROM II Международная специализированная выставка комплексного обеспечения фармацевтической промышленности</p>	<p>PARAPHARMEX II Международная специализированная выставка товаров для здоровья Соорганизатор: Компания «УкрКомЭкспо»</p>	<p>PHARMEX Международная специализированная выставка фармацевтической продукции</p>
<p>LABCompLEX Специализированная экспозиция комплексного обеспечения фармацевтических лабораторий</p>	<p>PHARMLogistEX Международная специализированная экспозиция логистических технологий для фармацевтической индустрии Организатор: ОО «Украинская логистическая ассоциация»</p>	<p>PHARMMARKET II Международная специализированная выставка комплексного обеспечения фармацевтических маркетов и аптек</p>

PHARMPACK *new* - новый раздел выставки PHARMPROM «Упаковка и упаковочное оборудование для фармацевтической промышленности»

- Деловая программа:**
- II Международная Конференция «Дни фармацевтической промышленности. Инновационные решения для производства и обеспечения качества лекарственных средств»
 - Конференция «День логистических технологий для фармацевтической индустрии»
 - Круглый стол по актуальным вопросам развития рынка парафармацевтики
 - Круглый стол по актуальным вопросам развития аптечных сетей
 - Круглые столы представителей профильных ассоциаций и органов власти (законодательной, исполнительной, контролирующей, регулирующей) по актуальным вопросам фармацевтической отрасли
 - Конференции для врачей-специалистов и главных врачей
 - Семинары и мастер-классы для специалистов фармацевтической отрасли

**Приглашаем принять участие в работе
 Международного форума фармацевтической индустрии
 PHARMComplex**

<p>Стратегический информационный партнер: Аптека Стратегический интернет-партнер: Аптека.ua www.apteka.ua</p>	<p>Генеральный информационный партнер: ЗАСЛАВСКИЙ Издательский дом Специализированный информационный партнер: ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ОТРАСЛЬ</p>	<p>Генеральный интернет-партнер: Pharma Информационный интернет-партнер: МедPharm CONNECT</p>	<p>Контактная информация: Компания «LMT Corporation» Тел.: +380 44 526 92 97 Тел./Факс: +380 44 526 92 89 pharm@lmt.kiev.ua www.lmt.kiev.ua</p>	<p>Информационный спонсор: LIKAR INFO Официальный туроператор: ЛИКАР</p>	<p>Информационные партнеры: МЕД ОВІСКИ, ФАРМАЦЕВТ, ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ БУДІВ, ПІРАЦІОП, МІСТЕР БІЛІСТЕР, РЕМЕДІУМ, Аптека</p>
---	--	--	---	---	--

Редакційна колегія

Головний редактор

Георгієвський В.П.

Алмакаєва Л.Г.
Андронаті С.А.
Вовк О.Г.
Гризодуб О.І.
Гудзенко О.П.
Діхтярьов С.І.
Загорій В.А.
Зайцев В.М.
Казарінов М.О.
Каленюк Т.Г.
Коваленко С.І.
Котов А.Г.
Кресюн В.Й.
Литвиненко В.І.
Логінова Л.П.
Ляпунов М.О.
Мазур І.А.
Маслова Н.Ф.
Немченко А.С.
Петренко В.В.
Печаєв В.К.
Саматов Р.С.
Тихоненко Т.М.
Товмасян Є.К.
Чайка Л.О.
Черних В.П.
Штейнгарт М.В.

- Науково-практичний журнал ФАРМАКОМ видається із серпня 1992 року. Свідоцтво про реєстрацію КВ № 12991-1875ПР від 13.08.2007.
- Засновники: Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції» та Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», м. Харків
- Передплата — редакційна (розсилання рекомендованими листами)
- Матеріали публікуються українською та російською мовами (у залежності від мови оригіналу)
- Статті, що опубліковані в журналі, приймаються ВАК України при розгляді дисертаційних робіт із фармацевтичних наук, а також реферуються в «Реферативном журнале» (Москва)
- Адреса редакції: ФАРМАКОМ, ДП «Фармакопейний центр», вул. Астрономічна, 33, Харків, 61085, тел. (057) 719-06-04, 719-06-07, факс (057) 315-15-49
e-mail: samatov@phukr.kharkov.ua
- <http://farmacomua.narod.ru>
- Повне або часткове передрукування матеріалів журналу можливе тільки за письмовим дозволом редакції

Зміст

Історія вітчизняної фармації

Алмакаєва Л.Г., Маслова Н.Ф., Георгієвський В.П.

Флагману вітчизняної фармації Державному підприємству
«Державний науковий центр лікарських засобів
і медичної продукції» — 90 років 7

Попова Н.В., Маслова Н.Ф., Попова Т.П.,

Діхтярьов С.І., Литвиненко В.І., Георгієвський В.П.

Результати та перспективи створення радіопротекторних
лікарських засобів рослинного походження 19

Система державного контролю якості лікарських засобів

Дмітрієва М.В., Леонт'єв Д.А., Гризодуб О.І.

Результати 8-го раунду Програми професійного тестування лабораторій
з контролю якості лікарських засобів: визначення супровідних домішок
у тестовому зразку лінкоміцину гідрохлориду методом ВЕРХ..... 28

Будова та властивості

Корнієнко В.І., Самура Б.А., Романенко М.І., Мартинюк О.О.

Дослідження залежності анальгетичної активності від хімічної структури
в ряду амонієвих солей *N*-(3-метил-7-ацетилметилксантиніл-8) піперазинію 36

Готові лікарські засоби

Алмакаєва Л.Г., Науменок Л.Г., Лібіна В.В., Орлова І.М.

Розробка складу пролонгованого лікарського засобу
на основі кеторолаку трометаміну 39

Філімонова Н.І., Спиридонов Д.А., Рибалкін М.В.

Дослідження антимікробної активності ліпофільного екстракту
бруньок тополі китайської у складі м'якої лікарської форми 45

Екстемпоральні лікарські засоби

Тихонов О.І., Ярних Т.Г., Гризодуб О.І., Георгієвський Г.В., Богуцька О.Є., Зубченко Т.М.

Пропозиції щодо доповнення до загальної статті ДФУ

5.Н.1.1. Виготовлення водних і неводних розчинів
для орального та зовнішнього застосування в умовах аптек 48

Стандартизація лікарських засобів

Зінченко О.А., Андрущенко Т.Л.

Кількісне визначення хондроїтину сульфату у багатокомпонентних
препаратах методом ексклюзивної хроматографії 52

Попова Н.В., Литвиненко В.І.

До питання про капсаїцин-стандарт 60

Технологія лікарських засобів

Ляпунов М.О., Безугла О.П., Бовтенко В.О., Столпер Ю.М.

Нові технології виробництва дозованих
аерозольних препаратів для інгаляцій під тиском 65

- Рецензенти: чл.-кор. НАНУ, д.фарм.н., професор Георгієвський В.П.; к.фарм.н. Леонт'єв Д.А.; д.б.н., професор Маслова Н.Ф.; д.фарм.н. Півень О.П.; Стандара В.М.; к.фарм.н. Столпер Ю.М.; к.мед.н. Чайка Л.О.
- Випуск підготували: Саматов Р.С., Тихоненко Т.М., Тихоненко Н.І.
- Рекомендовано до друку Вченою радою ДП «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції», протокол № 5 від 30.05.2011.
- Підписано до друку 20.06.11. Тираж 500 прим.

Фармакологічні дослідження*Позднякова А.Ю., Куценко Т.О., Бутко Я.О.*

Фармакотерапевтична ефективність поліфенольного комплексу із суцвіть липи серцелистої та сиропу на його основі при експериментальній індометациновій гастропатії..... 74

Шахватова Н.М., Волковой В.А., Фомина Г.П., Кіреєв І.В.

Вивчення протигіпоксичної дії таблетованої форми комплексу біологічно активних речовин *Lathyrus sativus* L. 77

Бондарєв Є.В., Штриголь С.Ю.

Статеві відмінності чутливості мишей до гострого охолодження 79

Цубанова Н.А., Штриголь С.Ю.

Вплив спіроциклічних похідних оксиндолу на нейромедіаторні моноаміни головного мозку мишей..... 81

Організація діяльності фармацевтичних підприємств*Сагайдак-Нікітюк Р.В.*

Підходи до структуризації логістичних витрат фармацевтичної галузі 84

Інтелектуальна власність у фармації*Маслова Н.Ф., Літвінова О.В.*

Актуальні проблеми захисту даних клінічних випробувань як об'єкта інтелектуальної власності у фармацевтичній галузі 93

Аналітичний огляд*Щокіна К.Г.*

Перспективи застосування цитокінових і антицитокінових препаратів 96

Семінари, конференції, конгреси*Георгієвський Г.В., Гризодуб О.І.*

До питання про введення до Державної Фармакопеї України вимог щодо якості екстемпоральної рецептури 101

Забезпечення якості лікарських засобів: теорія та практика..... 105

Содержание

История отечественной фармации

Алмакаева Л.Г., Маслова Н.Ф., Георгиевский В.П.

Флагману отечественной фармации Государственному предприятию «Государственный научный центр лекарственных средств и медицинской продукции» — 90 лет..... 7

Попова Н.В., Маслова Н.Ф., Попова Т.П.,

Дихтярев С.И., Литвиненко В.И., Георгиевский В.П.

Результаты и перспективы создания радиопротекторных лекарственных средств растительного происхождения 19

Система государственного контроля качества лекарственных средств

Дмитриева М.В., Леонтьев Д.А., Гризодуб А.И.

Результаты 8-го раунда Программы профессионального тестирования лабораторий по контролю качества лекарственных средств: определение сопутствующих примесей в тестовом образце линкомицина гидрохлорида методом ВЭЖХ 28

Строение и свойства

Корниенко В.И., Самура Б.А., Романенко Н.И., Мартынюк О.А.

Исследование зависимости анальгетической активности от химической структуры в ряду аммониевых солей N-(3-метил-7-ацетилметилксантинил-8) пиперазиния..... 36

Готовые лекарственные средства

Алмакаева Л.Г., Науменок Л.Г., Либина В.В., Орлова И.А.

Разработка состава пролонгированного лекарственного средства на основе кеторолака трометамин 39

Филимонова Н.И., Спиригонов Д.А., Рыбалкин Н.В.

Исследование антимикробной активности липофильного экстракта почек тополя китайского в составе мягкой лекарственной формы 45

Экстемпоральные лекарственные средства

Тихонов А.И., Ярных Т. Г., Гризодуб А.И.,

Георгиевский Г.В., Богуцкая Е.Е., Зубченко Т.Н.

Предложения по дополнению к общей статье ГФУ 5.N.1.1. Приготовление водных и неводных растворов для орального и наружного применения в условиях аптек 48

Стандартизация лекарственных средств

Зинченко А.А., Андриященко Т.Л.

Количественное определение хондроитина сульфата в многокомпонентных препаратах методом эксклюзионной хроматографии 52

Попова Н.В., Литвиненко В.И.

К вопросу о капсаицине – стандарте..... 60

Технология лекарственных средств

Ляпунов Н.А., Безуглая Е.П., Бовтенко В.А., Столпер Ю.М.

Новые технологии производства дозированных аэрозольных препаратов для ингаляций под давлением 65

Фармакологические исследования

Позднякова А.Ю., Куценко Т.А., Бутко Я.А.

Фармакотерапевтическая эффективность полифенольного комплекса из соцветий липы сердцевидной и сиропа на его основе при экспериментальной индометациновой гастропатии 74

Шахматова Н.Н., Волковой В.А., Фомина Г.П., Куреев И.В.

Изучение противогипоксичного действия таблетированной формы комплекса биологически активных веществ *Latyris sativus* L. 77

Бондарев Е.В., Штрыголь С.Ю.

Половые отличия чувствительности мышей к острому охлаждению..... 79

Цубанова Н.А, Штрыголь С.Ю.

Влияние спироциклических производных оксиндола на нейромедиаторные моноамины головного мозга мышей 81

Организация деятельности фармацевтических предприятий

Сагайдак-Никитюк Р.В.

Подходы к структуризации логистических расходов фармацевтической отрасли 84

Интеллектуальная собственность в фармации

Маслова Н.Ф., Литвинова Е.В.

Актуальные проблемы защиты данных клинических испытаний как объекта интеллектуальной собственности в фармацевтической отрасли 93

Аналитический обзор

Щекина Е.Г.

Перспективы применения цитокиновых и антицитокиновых препаратов 96

Семинары, конференции, конгрессы

Георгиевский Г.В., Гризодуб А.И.

К вопросу о введении в Государственную Фармакопею Украины требований к качеству экстемпоральной рецептуры 101

Обеспечение качества лекарственных средств: теория и практика 105

Історія вітчизняної фармації

До 90-річчя від заснування Державного підприємства «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції»

УДК 615+661.12]:061.62

Алмакаева Л.Г., Маслова Н.Ф., Георгиевский В.П.

Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств и медицинской продукции»

Флагману отечественной фармации Государственному предприятию «Государственный научный центр лекарственных средств и медицинской продукции» — 90 лет

В апреле 2010 года старейшему учреждению Украины в области создания лекарственных субстанций, препаратов и технологий их производства — Государственному предприятию «Государственный научный центр лекарственных средств и медицинской продукции (ГП ГНЦЛС)» — исполнилось 90 лет.

ГП ГНЦЛС является первым в Украине и СНГ научно-исследовательским центром в области научной и производственной фармации. С момента своего образования (1920 год) и до настоящего времени деятельность ГП ГНЦЛС направлена на разработку новых эффективных отечественных лекарственных средств и внедрения их в промышленное производство, создание, контроль качества и стандартизацию лекарственных средств.

Институт начинал свою деятельность с:

- борьбы с фальсификаторами (путем создания контрольно-аналитических лабораторий и обучением сотрудников методам анализа). В настоящее время это направление получило развитие как программа профессионального тестирования лабораторий;
- изучения лекарственной флоры Украины и других республик СССР;
- создания научных направлений изыскания и стандартизации биологически активных веществ;
- разработки новых методов анализа;
- технологии изготовления лекарственных форм.

В период с 20-х до 90-х годов прошлого столетия институт неоднократно переименовывался и переходил в подчинение Всеукраинского Аптечного Управления, Народного комиссариата Здравоохранения УССР, Министерства здравоохранения СССР, Министерства медицинской промышленности СССР.

За указанный период специалисты центра внесли весомый вклад в создание и обеспечение рынка отечественными препаратами за счет:

- исследования более 2-х тысяч видов лекарственных растений на основе создания новых методик, обнаружения, идентификации и установления структуры известных и новых природных соединений; разработки новых технологий получения индивидуальных и суммарных препаратов с последующим созданием на их основе новых лекарственных форм. Отметим, что такие фитопрепараты как кордигит, коргликон, строфантин-К, рунатин, плантаглюцид, эрготал, келлин, фламин не утратили своего значения и через 50 и более лет, находясь в арсенале жизненно необходимых ЛС;
- создания и внедрения в производство вспомогательных химико-фармацевтических веществ — водорастворимых эфиров целлюлозы, полиэтиленоксидов с различной молекулярной массой.

В результате исследований по влиянию технологических свойств вспомогательных лекарственных веществ разработаны новые технологии получения кишечнорастворимых таблеток, установлены режимы технологии покрытия таблеток, создания мазей, суппозиториев.

Исследования по пенообразованию, эмульгированию, пленкообразованию, а также по упаковочным материалам, позволили создать оригинальные медицинские аэрозоли камфолена, каметона, ингалипта, ливиана и др., вошедшие в аптечку космонавтов и широко применяемые в настоящее время при лечении различных заболеваний.

Разработаны новые принципы ампулирования инъекционных растворов и существующих технологий их производства: параконденсаци-

онная циркуляция жидкости в ампулах, ампулирование нестойких растворов лекарственных веществ с применением в качестве защиты газовой фазы, очистка растворов от механических загрязнений.

Изучена химия хлорацетальдегида (строение и реакционная способность), что позволило разработать технологии производства норсульфазола, нитазола.

Впервые показана возможность осуществления реакции с органическими реагентами в твердой фазе, что послужило обоснованием новой технологии получения фталазола и других сульфонамидов.

Проведены исследования в области анализа структуры, экономики готовых лекарственных средств и расширение их промышленного производства, что позволило осуществить перевод более 60 экспериментально изготовленных в аптеках лекарств в промышленное производство. Это был первый шаг в создании комбинированных лекарственных средств промышленного производства (таблетки папазол, викалин, раствор глюкозы с аскорбиновой кислотой и др.)

Разработка фундаментальных вопросов, теории и практики адсорбционной технологии выделения лекарственных веществ позволила создать и внедрить в производство технологии получения опийных алкалоидов.

Созданы комплексные технологии переработки растительного сырья: корня и корневищ солодки, листьев подорожника, плодов шиповника, соцветий календулы. С использованием ферментных систем растений и микроорганизмов создан ряд ферментных препаратов: нигедаза, ораза, аспераза и др.

Впервые в бывшем СССР проведены исследования по разработке лекарственных средств для детей, нашедшие отражение в медико-технических требованиях к детским лекарственным формам, утвержденным МЗ СССР.

Проведены исследования по созданию активных и нетоксичных растительных препаратов, снижающих уровень азотистых веществ в крови (фларонин), а также комбинированных растительных препаратов для профилактики почечнокаменной болезни (марелин, салимок, фитолит).

Особо необходимо подчеркнуть роль научного центра в:

- создании Государственной Фармакопеи СССР от 7-го до 10-го изданий;
- системе контроля качества и стандартизации лекарственных средств в бывшем СССР;
- биологической стандартизации сердечных гликозидов (1928 год);

- открытии принципа хроматографии в тонких слоях сорбентов (1938 год);
- методологических подходах к разработке метода «ускоренного старения» для определения срока годности лекарственных средств (1944 год);
- теоретических вопросах кислотно-основного титрования в неводных растворителях (1954 год);
- обнаружении нового явления в органической химии — хромоизомеризации (1947 год);
- открытии возможности осуществления реакций между органическими растворителями в твердой фазе (1949 год);
- обосновании обобщения линейного уравнения, описывающего динамику адсорбции и десорбции в условиях, обеспечивающих оптимальное проведение этих процессов, как составных частей адсорбционного метода выделения веществ из растворов (1965-1975 гг.);
- выделении и установлении строения природных соединений с установлением ряда закономерностей, относящихся к вопросу строения — биологическая активность;
- установлении обратной зависимости между величиной биологической активности и конформационной и термодинамической стабильностью соединений;
- открытии способности производных 5,6,7-тригидроксифлавона избирательно ингибировать липоксигеназный путь окисления арахидоновой кислоты, послужившем основой для создания нового поколения лекарственных препаратов, производных флавоноидов и аминокислот (1989-2000 гг.);
- развитии теоретических работ по исследованию вспомогательных веществ, активности и биодоступности лекарственных средств, по комплексному изучению механизмов и закономерностей физико-химического, фармакокинетического, фармако- и токсикодинамического взаимодействия веществ при комбинированном применении в твердых, мягких и инъекционных лекарственных формах (2000-2005 гг.).

Специалистами научного центра осуществлен цикл исследований по созданию и внедрению в производство группы комбинированных анальгетиков-антипиретиков массового потребления на основе парацетамола, в т.ч. взамен препаратов с высоко токсичным фенацетином, а также большой группы разнообразных противовоспалительных средств — ненаркотических анальгетиков. Изучены закономерности фармако- и токсикодинамики, фармакокинетики и биофармацевтических свойств большо-

го числа комбинированных таблетированных препаратов. В результате разработаны и внедрены в промышленное производство 37 высокоэффективных анальгетиков-антипиретиков: парацетамол, суппозитории (АО «Монфарм»); индовазин, гель (ЗАО «НПЦ «Борщаговский ХФЗ»).

Особое значение для производства мягких лекарственных форм (ЛФ) имеют разработанные в ГП ГНЦЛС новые гидрофильные основы, способствующие более эффективному действию лекарственных веществ (ЛВ). В ряде случаев использование этих основ позволило не только уменьшить концентрацию ЛВ в ЛФ, но и снизить токсичность, риск развития побочных эффектов, и открыло принципиально новые возможности в терапии различных заболеваний. С использованием новых запатентованных основ разработаны и внедрены в производство технологии получения мазей, суппозиторий, кремов, гелей для хирургии, комбустиологии, проктологии, гинекологии и дерматологии. Многие из этих препаратов, например, мазь «Фладекс», крем бензилбензоата, гель с диклофенаком натрия, Диклоцин-КМП-гель и др. являются импортозамещающими. Технология получения нового вспомогательного вещества проксанол-268, разработанная в научном центре, позволила найти решение, определяющее перспективные направления в разработке мягких ЛФ, что, в свою очередь, позволило создать значительный экспортный потенциал.

Научным центром выполнены работы по созданию 8 наименований ЛФ нового поколения. Среди них следует отметить трансдермальные системы для доставки лекарственных средств (ЛС) резорбтивного действия (например, система, содержащая сердечно-сосудистое средство форидон) и для доставки ЛС непосредственно к месту патологического процесса (например, пластырь для применения у взрослых и детей, содержащий НПВС — ортофен). Создана и передана в производство многокомпонентная система для наружного применения — мазь «Нитацид».

Приоритетной в Украине и странах СНГ является разработанная в ГП ГНЦЛС и внедренная в производство технология получения водорастворимых солей синтетических и природных биологически активных соединений с аминокислотами. Спектр фармакологического действия этих препаратов весьма широк. Среди них: гипоазотемическое средство (байкамин), детоксикант и актопротектор (аспалонат), противоотечные средства (раствор α -лизина эсци-

ната, эсгефол-гель), гемостимулятор (раствор α -лизина байкалината), обезболивающее и противовоспалительное средство (ацелизин), гепатопротекторное средство (глутаргин) и др.

Специалистами научного центра разработана оригинальная технология получения инъекционных ЛФ на основе микронизированных гетерогенных систем из известных биологически активных субстанций в виде коллоидных растворов, суспензий и эмульсий. Эти системы содержат микросферы размером от сотен нангстрем до нескольких микрометров, что позволяет создавать в организме человека условия для активного транспорта ЛВ через мембраны. Примерами препаратов, полученных по такой технологии, являются суспензия триамцинолона (стабильность которой значительно выше, чем у венгерского аналога) и раствор томерзола для инъекций (получен в соавторстве с разработчиком субстанции — Институтом органической химии НАН Украины).

В научном центре разработана также технология перевода твердых ЛВ в микрокристаллическую модификацию, не образующую агрегаты с микросферами, что позволяет повышать стабильность парентеральных суспензий и эмульсий при длительном хранении без нарушения равновесного состояния ЛФ.

Многие годы ГП ГНЦЛС выполнял функции главной организации по координации работ в области создания технологий и стандартизации, сертификации и метрологии ЛС, охраны труда, техники безопасности и промышленной санитарии. Специалистами научного центра в те годы был разработан пакет отраслевых нормативных документов, которые определили дальнейшее развитие отрасли.

Разработаны и введены в действие отраслевые стандарты — ОСТ 42У-1-92 и ОСТ 42У-2-92, касающиеся разработки и экспертизы нормативно-аналитической и технологической документации.

Подготовлены и изданы МУ 64У-1-97 «Производство лекарственных средств. Надлежащие правила и контроль качества» и монографии «Надлежащая производственная практика лекарственных средств», где собраны переведенные на русский язык руководства Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), Европейского Союза (ЕС), Системы сотрудничества по фармацевтическим инспекциям (PIC-PIC/S) по надлежащей производственной практике (GMP), стандарты ЕМ серии 45000, основные директивы Совета ЕС и Комиссии ЕС, а также другие документы, относящиеся к обеспечению качества лекарств (производству, кон-

тролю, инспектированию, лицензированию) и сертификации.

Разработан ряд документов для ГСТУ «Государственная система стандартизации фармацевтической продукции», целью создания которого является установление общих принципов и рекомендаций к разработке и производству ЛС в соответствии с требованиями надлежащей производственной практики (GMP), международных норм по регистрации ЛС, которые приняты Международной Конференцией по гармонизации технических требований к регистрации ЛС для человека и ЕС, а также современных международных стандартов по разным аспектам производства стерильной продукции в чистых зонах, которые приняты Международной организацией по стандартизации (ISO).

Разработаны следующие документы:

- Руководство «Лекарственные средства. Руководство по качеству. Фармацевтическая разработка».
- Руководство «Лекарственные средства. Руководство по качеству. Производство готовых лекарственных средств».
- Руководство «Лекарственные средства. Руководство по качеству. Валидация технологических процессов».
- Руководство «Лекарственные средства. Руководство по качеству. Вспомогательные вещества».
- Руководство «Лекарственные средства. Руководство по качеству. Спецификации и контрольные испытания готовой продукции».
- Руководство «Лекарственные средства. Руководство по качеству. Испытание стабильности».
- Руководство «Лекарственные средства. Руководство по качеству. Чистые помещения и связанные с ними среды, которые контролируются. Часть 1. Классификация чистоты воздуха».
- Руководство «Лекарственные средства. Руководство по качеству. Чистые помещения и связанные с ними среды, которые контролируются. Часть 2. Спецификации по испытанию и мониторингу с целью подтверждения стабильного соответствия руководству ISO 14644-1».
- Руководство «Лекарственные средства. Руководство по качеству. Производство фармацевтической продукции в асептических условиях. Часть 1. Общие требования».
- Руководство «Лекарственные средства. Руководство по качеству. Стерилизация медицинской продукции. Требования к валида-

ции и текущему контролю. Промышленная стерилизация влажным паром».

— Руководство «Лекарственные средства. Исследование биодоступности и биоэквивалентности».

ГП ГНЦЛС с 1994 года являлся базовой отраслевой организацией в сфере охраны труда и окружающей среды. В связи с этим осуществлены следующие мероприятия:

1. Разработаны и пересмотрены в соответствии с международными стандартами отраслевые и межотраслевые нормативные акты по охране труда и экологии (всего 18 нормативных актов).

2. Создан банк данных по пожаровзрывоопасности 4700 веществ и санитарно-гигиеническим нормативам для 6000 вредных веществ и материалов в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе, в воде водоемов хозяйственно-бытового и рыбо-хозяйственного назначения.

3. Проведены комплексные исследования показателей пожаровзрывоопасности 2640 веществ и материалов, применяемых в производстве готовых лекарственных средств, в соответствии с ГОСТ 12.1.044 ССБТ «Пожаровзрывоопасность веществ и материалов. Номенклатура показателей и методы их определения». Создан программно-аппаратурный комплекс для получения и обработки данных на установке по определению показателей пожарной опасности твердых веществ «Универсал».

Во время становления независимости Украины научный центр объединил усилия с фармацевтическими производителями для создания и развития фарминдустрии Украины. ГП ГНЦЛС был основным исполнителем государственной целевой программы «Комплексная программа развития медицинской промышленности Украины на 1992-2003 гг.», утвержденной Постановлениями КМУ № 573 от 08.10.1992 г. и № 1538 от 16.12.1996 г. (Заказчики — Министерство здравоохранения Украины и Государственный департамент по контролю качества, безопасности и производству лекарственных средств и изделий медицинского назначения МЗУ). Выполнение программ Кабинета Министров Украины с 1997 по 2003 год позволило обеспечить фармацевтический рынок отечественными препаратами и создать нормативную базу по разработке и контролю качества препаратов и их производству. По разработкам научного центра украинскими производителями лекарственных средств выпускается продукции более чем на 40 млн. долларов в год и каждый 5-6 препарат — это разработка научного центра.

В настоящее время объем разработанных ГП ГНЦЛС препаратов в общем объеме фарма-

цветического рынка Украины занимает более 8 %, а в объеме рынка отечественных лекарственных средств — около 20 %. Научный центр обеспечил одну из прибыльных областей — фармацевтическую — более чем 450 препаратами наиболее важных фармакотерапевтических групп, в т.ч. эффективными оригинальными препаратами, не имеющими аналогов в мире: (Глутаргин, раствор для инъекций, таблетки; L-лизина эсцицинат, раствор для инъекций; Фитолит, таблетки; Фладекс, мазь; Кратал, гранулы; Ликсон, капли для питья; Седавит, таблетки, раствор для питья; Алобиок, глазные капли и др.). Специалистами научного центра разработаны внедрены в производство наиболее эффективные препараты-генерики, являющиеся золотым стандартом, в лечении многих заболеваний (Нимесулид, гель, ЗАО «ФФ «Дарница»»; Мометазон, крем, ЗАО «ФФ «Дарница»»; Нифедипин-ретард, таблетки, ЗАО «ФФ «Дарница»»; Розиглитазон, таблетки, ОАО «Фармак»; Диклофенак, гель 1 %, ЗАО «ФФ «Виола»» и др.).

Практические результаты одного из научных направлений ГП ГНЦЛС — создание лекарственных форм для педиатрии — нашли конкретное решение в совместных работах научного центра с ЗАО «НПЦ «Борщаговский ХФЗ»», ОАО «ФФ «Здоровье»» и ОАО «Лубны-фарм». Использование современных технологий и новых вспомогательных веществ позволили разработать жидкие детские лекарственные формы, отвечающие современным требованиям (не содержащие сахара и спирта, удобные лекарственные формы для детей младших возрастных групп, с продолжительным сроком годности). Получили разрешение к медицинскому применению в Украине отечественные сиропы для детей — Амброксол, Кетотифен, Парацетамол, Пироксикам, Феррум-Бо и др.

Благодаря многолетнему конструктивному сотрудничеству с ГП ГНЦЛС, ведущие фармацевтические заводы Украины стали прибыльными предприятиями, обеспечивающие фармацевтический рынок Украины лекарственными препаратами и обеспечивающие рабочие места тысячам граждан Украины.

Препараты, разработанные в научном центре, являются конкурентоспособными и защищены охраняемыми документами Украины и Российской Федерации. В настоящее время ГП ГНЦЛС сам или в соавторстве с заводами Украины обладает 251 патентами (в том числе 55 — с Российской Федерацией).

Объединение фундаментальных и прикладных исследований по химии и технологии биологически активных и вспомогательных веществ, фармакологических, биофармацевтических и

фармакокинетических исследований и аналитическое и технологическое сопровождение перспективных направлений по разработке отечественных лекарственных средств явилось теоретической и экспериментально-практической базой научного обоснования их состава. В этом, прежде всего, и состоит уникальность и научно-практическая значимость ГП ГНЦЛС в развитии фармацевтической науки и фармацевтической индустрии Украины.

Ученые ГП ГНЦЛС совместно с сотрудниками Фармакопейного комитета и с ведущими специалистами Украины создали Государственную Фармакопею Украины — полностью гармонизированную с Европейской Фармакопеей. Это дало возможность фармацевтической отрасли Украины первой среди других отраслей сделать шаг к интеграции Украины в Европейский Союз.

В 2009 году под руководством ведущего специалиста научного центра д.фарм.н., проф. Ляпунова Н.А. и ведущего научного сотрудника, к.фарм.н. Безуглой Е.П. подготовлены 3 Руководства для МЗ Украины и 2 отраслевых нормативных документа для фармацевтического сектора РФ:

- Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2008. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. — К.: МОЗ України, 2009. - 164 с.
- Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2008. Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції. — К.: МОЗ України, 2009. - 12 с.
- Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008. Лікарські засоби. Належна клінічна практика. — К.: МОЗ України, 2009. - 38 с.
- Руководство по надлежащей практике производства лекарственных средств для человека: Методические рекомендации. - М.: Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития, 2009 - 157 с.
- Руководство по надлежащей практике оптовой реализации лекарственных препаратов для медицинского применения: Методические рекомендации. - М.: ЗАО «ЮрИнфоР», 2009. — 38 с.

Большое внимание специалисты ГП ГНЦЛС уделяют подготовке кадров для научного центра, для заводов фармацевтической отрасли и для научно-исследовательских институтов. При поддержке Национальной академии наук и Министерства здравоохранения Украины специализированному ученому совету Научного центра впервые в Украине было разрешено принимать к защите докторские и кандидатские диссертации по специальности 15.00.03 —

стандартизация и организация производства лекарственных средств (приказ ВАК Украины от 03.11.1997 № 588). Введение этой специальности было обусловлено требованиями по созданию отечественных лекарств в соответствии с европейскими стандартами. При этом новая специальность предусматривает проведение фундаментальных и прикладных исследований с целью производства активных субстанций, стандартных образцов и вспомогательных веществ; стандартизации состава, способов производства, показателей качества, методик анализа, упаковки и хранения; валидации технологических процессов и аналитических методик для промышленного производства лекарственных средств; организации производства и обеспечения лекарственными средствами (маркетинг, менеджмент, планирование и прогнозирование развития фармацевтических предприятий).

Функционирует специализированный ученый совет по защите диссертаций по специальности – 15.00.03 – стандартизация и организация производства лекарственных средств

(Фото 1), под председательством член-корр. НАН Украины, д.фарм.н., проф. Георгиевского В.П., зам. председателя - д.фарм.н., проф. Казаринова Н.А.

К ГП ГНЦЛС для выполнения диссертаций прикреплены специалисты различных предприятий фармацевтического профиля: ОАО «Фармак», ЗАО «ФФ «Дарница», ООО «ФФ «Здоровье», ФК «Здоровье народа», ООО «Фарма Старт», АО «Киевмедпрепарат» и др.

Научные исследования, оформленные (защищенные) как докторские (68) и кандидатские (233) диссертации (из них за последние пять лет 3 докторские и 16 кандидатских), успешно защищены в специализированном ученом совете при ГП ГНЦЛС, который является научной базой по созданию новых лекарственных средств и готовых лекарственных форм, разработке методов контроля качества и стандартизации готовых лекарственных средств и технологических процессов.

В ГП ГНЦЛС трудятся известные ученые Украины, ведущие специалисты, с именами которых связаны разработки оригинальных пре-

Фото 1



Члены специализированного ученого совета ГП ГНЦЛС под председательством член-корр. НАН Украины, д.фарм.н., проф. Георгиевского В.П.

1-й ряд слева направо: д.фарм.н. Пивень Е.П., д.б.н., проф. Маслова Н.Ф., к.фарм.н. Бегунова Н.В.; *2-й ряд:* д.фарм.н., профессор Казаринов Н.А., д.фарм.н., профессор Литвиненко В.И., д.фарм.н., профессор Поддужников Ю.В., д.фарм.н., профессор член-корр. НАН Украины Георгиевский В.П., д.фарм.н. Алмакаева Л.Г., (оппоненты из НФаУ: д.фарм.н., профессор Дмитриевский Д.И., д.фарм.н., профессор Чуешов В.И.), д.фарм.н. Мерзликин С.И.; *3-й ряд:* д.х.н., профессор Гризодуб А.И., д.фарм.н., профессор Дихтярев С.И.

паратов и разработка нормативной документации для фармацевтического сектора Украины и стран СНГ, подготовка кадров высшей квалификации, — член-корреспондент НАН Украины, проф., д.фарм.н. Георгиевский В.П.; проф., д.б.н. Маслова Н.Ф. (Фото 2); д.фарм.н. Алмакаева Л.Г. (Фото 2); проф., д.фарм.н. Ляпунов Н.А. (Фото 3); проф., д.х.н. Гризодуб А.И.; проф., д.фарм.н. Казаринов Н.А. (фото 4); проф. д.х.н. Литвиненко В.И. (Фото 13); проф., д.фарм.н. Дихтярев С.И.; к.мед.н. Чайка Л.А. (Фото 14); к.б.н. Никитина Н.С. (Фото 15); к.фарм.н. Андриюкова Л.Н. (Фото 5); к.фарм.н. Жемерова Е.Г. (Фото 16) и др. Они возглавляют ведущие направления научного центра и продолжают держать мощный флагман фармации — ГП ГНЦЛС «на плаву», выдерживая «штормы» реорганизаций и финансовый кризис. Мощный научный потенциал, его стойкость, интеллигентность и нетерпимость к авантюризму, высокий профессионализм позволяют научному центру выживать в сложных условиях и иметь высокий авторитет и уважение у фармацевтических заводов Украины и стран СНГ. Научный центр тесно сотрудничает с заводами Российской Федерации, Белоруссии, Грузии и других стран. За последние годы для российских заводов разработано и внедрено более 20 препаратов-генериков. Ряд оригинальных лекарственных средств, разработанных в Грузии, прошли доклиническое изучение в научном центре (Сомна-Ritz капсу-

лы, Адено-Ritz, капсулы, Гепато-Ritz, капсулы, Лакто-G, капсулы, Вено-Ritz, капсулы, Хондро-Ritz, капсулы и др.).

Научный центр на протяжении последних 10 лет работал на износ по хоздоговорам с химико-фармацевтическими заводами Украины по разработке лекарственных средств и совершил прорыв для фармацевтической отрасли, внедрив в короткий срок более 300 генерических препаратов и более 30 оригинальных препаратов на фармацевтических предприятиях Украины. Предприятия получили большие прибыли от внедренных препаратов и смогли перевооружить свое производство в соответствии с требованиями надлежащей производственной практики (GMP). В Украине произошел большой разрыв между финансовыми возможностями производителей и интеллектуальным научным потенциалом научно-исследовательских организаций, и в первую очередь, это отразилось на потере темпов развития прикладной и фундаментальной науки по сравнению с темпами роста производства. Указанное четко проиллюстрировано на примере ведущего научного центра в области разработки лекарственных средств — ГП ГНЦЛС.

Научный центр за период своей деятельности не раз менял свою подчиненность и принадлежность, но оставался верным и преданным своим основным стратегическим направлениям — разработке лекарственных средств, фун-

Фото 2



Зам. директора ГП ГНЦЛС по научной работе д.фарм.н. Алмакаева Л.Г., главный науч. сотр., чл. корр. НАН Украины, д.фарм.н., профессор Георгиевский В.П., ученый секретарь, зав. лаб. биохимической фармакологии, д.б.н., профессор Маслова Н.Ф.

Фото 3



Зав. лабораторией жидких, мягких лекарственных форм и аэрозолей д.фарм.н., профессор Ляпунов Н.А.

Фото 4



Главный науч. сотр. лаборатории таблетированных лекарственных средств д.фарм.н., профессор Казаринов Н.А.

Фото 5



Зав. лабораторией глазных, ушных и назальных лекарственных средств к.фарм.н. Андрюкова Л.Н.

даментальным исследованиям в этой области, разработке нормативной документации, подготовке кадров для фармацевтического сектора Украины.

За последние 5 лет Научным центром разработано и внедрено 40 препаратов, из них 11 оригинальных (Глутаргин, 40 % концентрат;

Кардиоаргинин-Здоровье, раствор для инъекций и сироп (ООО «ФК «Здоровье»); Триосил, таблетки (ОАО «Фитофарм»); Фларосукцин, суспензия (ЗАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ»); Простатилен-Цинк, суппозитории (ЗАО «Лекхим-Харьков») и др.

Препараты-генерики нового поколения, разработанные в Научном центре, лидируют по уровню продаж, степени популярности и вытесняют импортные аналоги (Биспролол-Лугал, таблетки, ОАО «Луганский ХФЗ»; Целебрекс, капсулы, ООО «ФФ «Здоровье»»; Суматриптан, таблетки, ООО «Киевмедпрепарат» и др.), хотя при этом интеллектуальный потенциал научного центра не оценен заводами должным образом.

Кроме того, благодаря усилиям специалистов научного центра, которые разрабатывают современные наукоемкие технологии, фармацевтический рынок Украины в целом представлен многообразием видов лекарственных форм (их около 100). Заслуга технологов научного центра в том, что на основе одной субстанции в Украине как и за рубежом, ими разработано и внедрено в производство более 7 видов лекформ. Для этого научный центр оснащен технологическим оборудованием для их разработки, имеет ведущих специалистов в области технологии лекарственных форм (проф., д.фарм.н. Ляпунов Н.А. (Фото 6); д.фарм.н. Алмакаева Л.Г., проф., д.фарм.н. Казаринов Н.А., к.фарм.н. Андрюкова Л.Н., к.фарм.н. Воловик Н.В. (Фото 10), к.фарм.н. Столпер Ю.М. (Фото 7), н.с. Гончаров М.И. (Фото 8), к.фарм.н. Безуглая Е.П., к.фарм.н. Романова Я.Ю., к.фарм.н. Шевченко И.Г., к.фарм.н. Науменок Л.Г. (Фото 9), к.фарм.н. Бегунова Н.В. (Фото 9), к.фарм.н. Доля В.Т., к.фарм.н. Шитеева Т.Н. и др.

Анализ и разработку аналитической нормативной документации обеспечивают специалисты лаборатории анализа, качества и стандартизации лекарственных средств под руководством заведующей лабораторией к.фарм.н. Назаровой Е.С. (Фото 11, 12).

Курирует работы в указанном научном направлении член-корр. НАН Украины, проф., д.фарм.н. — Георгиевский В.П.

В научном центре создан новый отдел — Отдел фармакопейного контроля качества, основным заданием которого является государственный контроль качества лекарственных средств (по поручению Гослекинспекции МЗ Украины). Следует отметить, что Отдел фармакопейного контроля качества в своем составе имеет группы, которые могут проводить контроль качества по микробиологическим и биологическим пока-

Фото 6



Сотрудники лаборатории жидких, мягких лекарственных форм и аэрозолей

Фото 7



Ст. науч. сотр. лаборатории жидких, мягких лекарственных форм и аэрозолей, к.фарм.н. Столпер Ю.М. проводит наработку опытно-промышленной серии геля

Фото 8



Сотрудники лаборатории таблетированных лекарственных средств науч. сотр. Гончаров Н.А. и инженер Лаптева Л.Н. устанавливают технологические режимы грануляции в псевдооживленном слое

зателям, а также виварий, что особенно важно с учетом того факта, что лаборатории государственных территориальных инспекций контроля качества, как правило, не имеют возможности проводить испытания лекарственных средств по указанным показателям.

Биологические и микробиологические методы контроля качества нуждаются в дальнейшем развитии, в перспективе после технического переоснащения и реконструкции вивария ГП ГНЦАС может стать единственным современным центром контроля качества по биологическим и микробиологическим показателям в восточном регионе.

Поиск и выделение новых биологически активных веществ из растительного сырья продолжает проводить ведущий ученый в области разработки фитохимических препаратов проф., д.х.н. Литвиненко В.И. (Фото 13).

Им разработаны и внедрены в промышленное производство ряд лекарственных препаратов из различных растений (например: из корней шлемника байкальского — жидкий экстракт, зилинат, аспалинат, гистинат, байкамин и др.; из корней валерианы — валерика, гранулы, меновален, капсулы и др.). В качестве стандартов предложены кверцетин, рутин, изосалипурпозид, байкалин, скутелларин, капсаицин.

На высоком научном уровне проводится выполнение доклинических исследований (фармакологических, токсикологических и микробиологических). Ведущие специалисты фармакологи — проф., д.б.н., Маслова Н.Ф. (Фото 2), к.мед.н. Чайка Л.А. (Фото 14), возглавляют научные подразделения, которые занимаются поиском и фармакологическим изучением как оригинальных препаратов, так и генериков. Под руководством руководителя методологической группы по фармакокинетике, вед. науч. сотр., к.б.н. Либиной В.В. осуществляются фармакокинетические исследования и изучение биоэквивалентности лекарственных средств. Изучена биоэквивалентность препаратов зидовин (ООО «Фарма-старт»), ламидин (ООО «Фарма-старт»), боризол, таблетки (ОАО «НПЦ «Борщяговский ХФЗ»).

К наиболее значимым результатам совместной плодотворной работы фармакологов, технологов и аналитиков, выполненных в период 2006 — 2010 гг. и представленных на регистрацию и внедрение в производство, можно отнести следующие:

- изучение новых видов фармакологического действия известных субстанций, на основе которых разработаны новые лекарственные формы (на основе глутаргина — глутаргин, таблетки по 0.25 г., раствор для инъекций

Фото 9



Сотрудники лаборатории парентеральных и оральных жидких лекарственных средств: ст. науч. сотр., к.фарм.н. Бегунова Н.В., ст. науч. сотр., к.фарм.н. Науменок Л.Г., зав. лабораторией д.фарм.н. Алмакаева Л.Г.

20 %, ООО «ФФ «Здоровье»»; на основе кверцетина – корвитин, лиофилизированный порошок для инъекций; квертин, таблетки, ЗАО «НПЦ «Борщаговский ХФЗ»»);
— теоретически и экспериментально обоснован состав новых оригинальных комбинированных препаратов:

- Фларосукцин, сироп (ЗАО «НПЦ «Борщаговский ХФЗ»») — рекомендуется для профилактики и лечения мочекаменной болезни и хронической почечной недостаточности;
- Кардиоаргинин-Здоровье, раствор для инъекций и раствор для питья (ООО «ФФ «Здоровье») для оказания urgentной кардиологической помощи при угрозе сердечных катастроф у больных ИБС и ХСН, облитерирующем эндоартрите;
- Триосил, таблетки (ОАО «Фитофарм») — рекомендуется при хронических гепатитах различной этиологии (включая алкогольный);
- Прекард, таблетки (Тернопольская ФФ) — для профилактики и лечения ишемической болезни сердца;
- Фитосол, паста (ООО «Красная Звезда») — для лечения мочекаменной болезни;
- Простатилен-Цинк, суппозитории (АО «Лекхим-Харьков») — для лечения заболеваний предстательной железы;
- Кальций композитум, таблетки (ЗАО «НПЦ «Борщаговский ХФЗ»») — для профилактики и лечения в комплексной терапии остеопороза различной этиологии;
- Кальций Бо, сироп (ЗАО «НПЦ «Борщаговский ХФЗ»») — лечебно-профилактическое

Фото 10



Сотрудники лаборатории таблетированных лекарственных средств

средство при дефиците кальция и витамина D в организме (в следствие несбалансированного питания), при повышенной потребности организма в Кальции и витамине D в период интенсивного роста у детей;

- Сорбентомакс, гель оральный (ЗОО «ФФ «Здоровье») — для лечения интоксикации различного генеза, а также в комплексной терапии различных заболеваний почек, токсико-инфекционных поражениях печени, заболеваний желудочно-кишечного тракта, различных аллергических и кожных болезней;
- Вагицин, крем вагинальный (ОАО «Фитофарм») — для лечения вагинальных кандидозов;
- Комплафер, капсулы (ЗАО «НПЦ «Борщоговский ХФЗ») — для лечения длительно текущих тяжелых форм железодефицитной анемии, сопровождающихся серьезными метаболическими и функциональными нарушениями.

Безопасность указанных выше препаратов проверяют специалисты лаборатории лекарственной и промышленной токсикологии под руководством заведующей лабораторией к.б.н. Никитиной Н.С. (Фото 15). В лаборатории проводится изучение безвредности и специфич-

ности видов токсичности новых оригинальных лекарственных препаратов, в том числе и комплексных фитохимических композиций.

Микробиологические исследования в области разработки, производства и контроля качества готовых лекарственных средств, субстанций, вспомогательных веществ, изделий медицинского назначения и других объектов исследований, а также проведение исследований специфической антибактериальной и антифунгального действия ЛС осуществляется под руководством заведующей лабораторией к.фарм.н. Жемеревой Е.Г. (Фото 16, 17). Указанное подразделение также проводит научную работу по разработке методологических подходов к использованию микробиологических методов контроля качества в программах профессионального тестирования, а также изучение эффективности некоторых антимикробных консервантов в мягких лекарственных средствах для местного применения на гидрофильных основах.

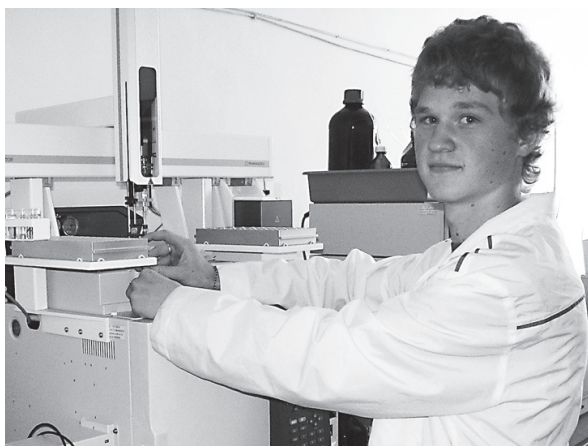
В соответствии с Постановлением Кабинета Министров Украины № 1734 от 23 декабря 2004 года ГП ГНЦЛС входит в Перечень предприятий, имеющих стратегическое значение для экономики и безопасности государства. Это учреждение, которое имеет возможность

Фото 11



Сотрудники лаборатории анализа, качества и стандартизации лекарственных средств

Фото 12



Ст. лаборант лаборатории жидких, мягких лекарственных форм и аэрозолей Зинченко И.А.

Фото 15



Сотрудники лаборатории лекарственной и промышленной токсикологии

Фото 13



Главный научный сотрудник лаборатории химии и технологии биополимеров д.х.н., профессор Литвиненко В.И.

Фото 16



Зав. лабораторией микробиологических исследований к.фарм.н. Жемерова Е.Г.

Фото 14



Сотрудники лаборатории общей фармакологии: зав. лабораторией к.мед.н. Чайка Л.А., ст. науч. сотр., к.б.н. Меркулова Ю.В.

Фото 17



Микробиологические исследования проводит мл. науч. сотр. Мельникова Е.Н.

в кратчайшие сроки разрабатывать и внедрять в производство жизненно-необходимые лекарственные средства и средства специального назначения для обеспечения потребностей обороны государства и гражданского населения в случае чрезвычайных ситуаций (внешняя опасность, терроризм, экологические и техногенные катастрофы и др.). Кроме того, научный центр разрабатывает значительную часть современных отечественных препаратов для здравоохранения Украины.

Однако государство не оценило весомый научно-практический вклад научного центра в фарминдустрию и, не смотря на то, что ГП ГНЦЛС входит в Перечень организаций, имеющих стратегическое значение для экономики и безопасности Украины, к сожалению, не оказало государственной финансовой поддержки в момент кризиса. Более того, были приостановлены и свернуты все государственные программы по разработке лекарственных средств, как социально значимых, так и для педиатрии, и по разработке нормативной документации по стандартизации и контролю качества препаратов. Также резко сократилось количество хозяйственных договоров с заводами.

Несмотря на сложную финансовую ситуацию, в которой находится научный центр, специалисты ГП ГНЦЛС продолжают обеспечивать номенклатуру заводов современными

конкурентоспособными препаратами различных фармакотерапевтических групп. Благодаря их творческой инициативе, таланту, самоотверженности, трудолюбию и весомому вкладу в фармацевтическую отрасль стало возможным частично отказаться от импорта лекарственных средств, значительно снизить цену препаратов (в 2-2.5 раза) и обеспечить рабочие места на фармацевтических предприятиях.

Развивая на протяжении 90 лет стратегические направления своей деятельности, ГП ГНЦЛС продолжает оставаться уникальным, единственным в Украине центром фундаментальной и прикладной фармацевтической науки, способным осуществлять комплексные исследования по разработке отечественных препаратов, начиная от разработки субстанции, и заканчивая внедрением в производство всех видов лекарственных форм, сопровождая представлением всей необходимой нормативной документации, в соответствии с Европейскими требованиями, для регистрации препаратов в Украине, странах СНГ и Европы.

В настоящее время специалисты научного центра ставят новые задачи и планируют развивать новые научные направления и новые виды своей деятельности и надеются на свою востребованность в фармацевтическом секторе Украины.

УДК 615.32:547.814.5.

Попова Н.В., Маслова Н.Ф., Попова Т.П.,
Дихтярев С.И., Литвиненко В.И., Георгиевский В.П.

Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств
и медицинской продукции»

Национальный фармацевтический университет

Результаты и перспективы создания радиопротекторных лекарственных средств растительного происхождения

Представлен обзор по результатам научных исследований сотрудников ГП ГНЦЛС в создании радиопротекторных лекарственных средств растительного происхождения. Предложены некоторые виды лекарственного растительного сырья в качестве перспективных источников создания эффективных и безопасных препаратов данной фармакотерапевтической группы.

Вопросы защиты людей от лучевых поражений и их последствий особо актуальны в Украине и на территориях соседних государств в связи с техногенной аварией на Чернобыльской АЭС, аварийной работой и штатным применением потенциальных источников радиационного воздействия [2].

Сотрудники ГП ГНЦЛС совместно со специалистами Института фармакологии ТНЦ

РАМН (РФ, г. Томск) с первых лет после аварии на ЧАЭС активно включились в исследования по созданию лекарственных препаратов из растений для лечения заболеваний, вызванных радиационным облучением, при которых страдает костный мозг и система кроветворения [14, 15].

Результаты исследований были использованы в работах по созданию лекарственных

средств (ЛС) в соответствии с Постановлением КМУ № 573 [3, 4, 13-15] программы «Семипалатинский полигон-Алтай» [16] и обсуждены на симпозиуме в Японии [42].

Целью данной работы является обзор результатов научных исследований по созданию отечественных радиопротекторных препаратов на основе растительного сырья, созданных в ГП ГНЦАС и других учреждениях, и представление новых растительных источников для их создания.

Согласно современным представлениям, в основе развития опустошения костного мозга лежит прямое повреждающее действие радиационного облучения на кроветворные клетки — предшественники. При этом установлено, что кроме поражения родоначальных клеток крови наблюдаются структурно-функциональные нарушения со стороны элементов, составляющих гемопоэз индуцирующее микроокружение (ГИМ), которые еще более дезорганизуют процессы пролиферации и дифференцирования сохранившихся клеток-предшественников [10].

Одной из актуальных проблем современной фармакологии является разработка генетически обоснованных методов коррекции патологии системы крови, основанных на принципах подражания естественным системам макроорганизма [23].

В последние годы получены данные, свидетельствующие об участии гликозаминогликанов в механизмах компенсации повреждений в системе гемопоэза при экстремальных воздействиях, в том числе — при лучевых миелодепрессиях [29].

Гликозаминогликаны (ГАГ), являясь большей составляющей частью клеточной мембраны, влияют на различные процессы в клетках, в том числе и на пролиферацию [30]. Из 8 типов гликозаминогликанов семь содержат в своем составе глюкуроновую кислоту (ГК), которая является биологически активным соединением углеводной природы [17]. В связи с указанным, логично предположить наличие у ГАГ и, в частности, у ГК, входящей в их состав, способности стимулировать процессы костномозгового кроветворения.

Для моделирования гемодепрессии был использован широко применяемый в медицинской практике цитостатический препарат циклофосфан (ЦФ), являющийся классическим радиометчиком, который вводили мышам однократно внутрибрюшинно в максимально переносимой дозе (МПД), либо мышей подвергали однократному тотальному облучению в дозе 2 Гр.

ГК при внутривенном введении (на 3-5 сутки эксперимента в дозе 50 мг/кг) избиратель-

но стимулировала процессы костномозгового грануломоноцитопоэза, что сопровождалось интенсивным восстановлением абсолютного числа нейтрофильных лейкоцитов и моноцитов в периферической крови [12]. Активация грануломоноцитопоэза ГК сопровождалась стимуляцией продукции интерлейкина-1 (ИЛ-1) и колониестимулирующей активности (КСА).

Принципиальное значение имеет тот факт, что добавление ГК в культуру ткани *in vitro* в концентрации 10^{-6} моль/л сопровождалось выраженной стимуляцией пролиферативной активности колониеобразующих единиц гранулоцитов/моноцитов (КОЕ-ГМ), а также индуцировало повышение уровня внутриклеточного Ca^{++} , цАМФ [22].

Полученные данные, свидетельствующие о наличии у ГК высокой гемостимулирующей активности, послужили основанием для развертывания исследований по созданию новых высокоэффективных гемостимуляторов для клинической практики.

В связи с этим, основой для проведения работ в указанном направлении явился поиск, отбор и синтез соединений, в структуру которых входила бы ГК.

Одним из объектов, который привлек внимание для исследования в данном направлении, был экстракт жидкий из корней шлемника байкальского, содержащий одно из основных биологически активных веществ (БАВ) — флавоноид байкалин, в структуру которого входит остаток ГК [25, 28].

Препарат вводили мышам ежедневно в течение 9 сут. в дозе 1 мл/кг за 48 ч до внутрибрюшинной инъекции цитостатика [4]. Введение растительного экстракта оказывало выраженное стимулирующее влияние на процессы регенерации преимущественно эритроидного ростка гемопоэза. При этом имело место и ускорение восстановления грануломоноцитопоэза. Картина костномозгового кроветворения соответствовала и динамике содержания элементов в периферической крови, выразившейся в развитии ретикулоцитоза и нейтрального лейкоцитоза.

Изучение механизмов гемостимулирующего эффекта препарата шлемника показало, что его применение сопровождается значительным ростом содержания в костном мозге колониеобразующих единиц эритроидного ряда (КОЕ-Э) (и в меньшей мере КОЕ-ГМ). Экстракт шлемника оказывал стимулирующее действие, что свидетельствует о значении дистантных механизмов в реализации регуляторных влияний препарата на гемопоэз.

Еще одним препаратом на основе байкалина является байкалинат лизина (БЛ). Препарат растворим в воде и предложен для внутримышечных и внутривенных инъекций [3, 24-26].

Исследования показали, что применение БЛ на фоне цитостатической и лучевой миелодепрессий способствовало выраженной стимуляции процессов костномозгового эритропоэза и, в меньшей степени, грануломоноцитопоэза. При этом наблюдалось увеличение в костном мозге как числа коммитированных клеток-предшественников, так и клеток-предшественников, морфологически дифференцируемых, с последующим увеличением в периферической крови количества эритроцитов, ретикулоцитов и лейкоцитов.

Эффективность и безопасность БЛ проверены в клинической практике. При этом установлено, что препарат обладает детоксицирующим, противовоспалительным, гемостимулирующим и иммуномоделирующим действием, ингибирует липоксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты. БЛ снижает гематоксическое действие миелоингибирующих факторов (цитостатиков, ионизирующего излучения), стимулируя эритроидный росток костного мозга, и положительно влияет на функциональное состояние паренхиматозных органов [5-9].

БЛ назначают при комплексном лечении больных, получавших курс химио- и лучевой терапии злокачественных новообразований, в качестве детоксицирующего и противовоспалительного средства при острой и хронической интоксикации тяжелыми металлами, органическими гепатотропными ядами и токсинами, а также при декомпенсации гепатобилиарной системы [19, 20, 34].

На препараты с противорадиационным и гемостимулирующим действием на основе экстрактов шлемника и байкалината лизина получены патенты [19, 20]. Итоги исследований в данном направлении обобщены в ряде монографий [13, 17, 18, 27].

Кроме этого, в ГП «ГНЦАС» разработана и внедрена на ОПХФО «Биостимулятор», (г. Одесса) технология комплексной переработки шиповника с выделением и стандартизацией липофильного комплекса Липохромин, который и стал базовой субстанцией для создания группы препаратов в различных лекарственных формах. Комплекс содержит каротиноиды, токоферолы, тритерпеновые спирты, стеролы, полиненасыщенные жирные кислоты. Каротиноиды обеспечивают в препаратах А-провитаминную активность, полиненасыщенные жирные кислоты и токоферолы — антиоксидантное дей-

ствие. Выделенный липофильный комплекс обладает противорадиационными, ранозаживляющими, иммуностимулирующими и противовоспалительными свойствами, способствует повышению устойчивости организма к неблагоприятным факторам окружающей среды, снижению риска онкологических, сердечно-сосудистых и инфекционных заболеваний. Как профилактическое радиопротекторное средство Липохромин стимулирует развитие процессов местного иммунитета, снижает депрессивное влияние лучевой и химиотерапии на иммунную систему, уровень лучевых поражений кожи и желудочно-кишечного тракта. Кроме этого, установлено положительное влияние на состояние гемопоэза и улучшение общего состояния пациентов. Разработанные лекарственные формы Липохромин 350 и Липохромин 800 рекомендуются в качестве профилактических и лекарственных средств при лучевой и химиотерапии злокачественных новообразований различной локализации, а также при пострадиационных расстройствах желудочно-кишечного тракта, системы гемопоэза, иммунного статуса и дисциркуляторных энцефалопатиях 1-2 степени с синдромом вегето-сосудистой дистонии. Оба препарата применяются в качестве профилактического провитаминного средства, повышающего иммунный статус в неблагоприятных условиях окружающей среды [1, 3, 4, 24].

В рамках международного научного проекта Комитета Европейского Содружества (КЕС) «Лечение жертв радиационных аварий» сотрудниками Харьковского НИИ медрадиологии АМН Украины и Радиологического института Оксфорда были проведены испытания препарата Липохромин на модели локальных радиационных поражений у больших белых английских свиней. На основании результатов данных исследований и их международной экспертизы предложенное применение Липохромин в качестве радиопротекторного средства признано высокоэффективным, препарат рекомендован для профилактики и лечения в случаях аварийных ситуаций, связанных с радиационным излучением [1, 3, 4].

Таким образом, в Украине творческими группами и коллективами специалистов Харькова и Киева разработаны теоретически-экспериментальные обоснования применения препаратов на основе растительного сырья для лечения радиационного поражения и получены убедительные практические результаты, которые позволили внедрить в промышленное производство радиопротекторные препара-

ты растительного происхождения, например, жидкий и сухой экстракты из корней шлемника байкальского, 20 % раствор байкалината лизина (зилинат), флакумин (смесь кемпферола, кверцетина и мирицетина из скумпии и сумаха), липохромин и др. [2, 3, 21, 23, 24]. Из них байкалинат лизина представляет собой соль аминокислоты с байкалином и является новым лекарственным средством [31].

Трудности, связанные с финансированием научных исследований в Украине в настоящее время, привели к полной потере интереса к проблеме создания лекарственных средств (ЛС) данного направления и их актуальности со стороны МЗ Украины, а также госзаказа на производство разработанных ЛС.

Создание радиопротекторных ЛС стало также предметом исследований и в других странах ввиду их потенциального использования в радиотерапии, исследованиях космоса, ликвидации последствий аварий и катастроф, связанных с источниками радиационного излучения, а также, прежде всего, по причине того, что, в идеале, эффективные, безопасные синтетические радиопротекторные ЛС, даже из применяемых, до настоящего времени отсутствуют.

Таким образом, поиск альтернативных источников потенциальных радиопротекторных ЛС, включая растения, продолжается и в настоящее время.

В древнеиндийской медицине, в традиционной индийской медицине, применялись некоторые виды лекарственного растительного сырья (ЛРС) для лечения заболеваний, обусловленных воздействием свободных радикалов и поэтому логично предполагать, что эти растения могут также оказывать протекторное действие от лучевого повреждения.

Систематический подход исследования растительных объектов может обеспечить идентификацию потенциальных лекарств-кандидатов из растительных источников, способствующих уменьшению лучевого поражения.

Представленные Aroga R. с соотр. результаты исследований позволяют обсудить биологически активные соединения из самых разнообразных растений, широко используемых в традиционных схемах лечения в медицине и проявляющих радиопротекторные свойства в опытах *in vitro*. Выявленные фармакологические эффекты, которые могут быть использованы для улучшения состояний, возникающих при воздействии радиации (включая их противорвотные, противовоспалительные, антиоксидантные, пролиферативные, ранозаживляющие свойства, а также стимуляцию гемопоэза) [32].

Среди многообразия растительного мира и таких известных в медицине видов, как *Centella asiatica* L., *Mentha piperita*, *Zingiber officinale* Roscoe, *Ginkgo biloba* L., *Glycyrrhiza glabra* L., *Ocimum sanctum* L., *Moringa oleifera* Lam., *Eleutherococcus senticosus* (Rupr. et Makino) Maxim., *Hippophae rhamnoides* L., *Panax ginseng* C.A. Mey, прежде всего в настоящее время обращено внимание на мяту перечную (*Mentha piperita*) и базилик священный (*Ocimum sanctum* L.) как перспективные источники лютеолина и его производных, обуславливающих радиопротекторную активность этих растений.

Mentha piperita (сем. Lamiaceae) — мята перечная — эфиромаслянистое растение с разнообразным спектром фармакологических свойств. Возбуждающие и ветрогонные свойства растения использовались для облегчения тошноты, стрессовых состояний и рвоты в течение многих веков. Антиоксидантные и антиперекисные свойства зависят от наличия в растении кофейной кислоты, эвгенола, розмариновой кислоты и α -токоферола [51]. Для выделенных веществ и эфирного масла мяты установлено, что они обладают антибактериальными и противогрибковыми свойствами. Листья *M. piperita* содержат 7-О-рутинозид эриодиктиола и лютеолина, в то время как эфирное масло мяты содержит ментол, ментон, неоментон, цинеол, метилацетат, изоментол, лимонен и пинен [51].

Профилактический прием экстракта из *M. piperita* защищает клетки крови у мышьяльбиносов при воздействии γ -радиации [53, 54].

Представлены убедительные результаты антимуtagenных свойств БАВ мяты, и, прежде всего, в роли фактора протекторной защиты [51]. Указанный эффект в отношении shamma (смесь измельченного табака), используемого в Саудовской Аравии и вызывающего карциногенез в слизистых полости рта и гортани, обусловлен, в значительной степени, антимуtagenными свойствами мяты [52].

Фармакологический эффект комплекса БАВ листьев *M. piperita* заключался в предотвращении вызванных радиацией изменений в слизистой оболочке мышей [55].

Предварительное пероральное введение комплекса БАВ *M. piperita* (1 г/кг массы тела животного в сутки) до лучевого облучения в дозе 8 Гр является эффективным в отношении повреждений хромосом в костном мозге мышьяльбиносов [56].

Jagetia и Valiga сообщили о протекторном эффекте (DMF: 1.27) веществ хлороформного извлечения из *Mentha arvensis* L. у мышей,

подвергнутых лучевому облучению в дозе 10 Гр [43].

Ocimum sanctum L. (базилик священный, сем. *Lamiaceae*) — индийское лекарственное растение, широко распространенное в субтропиках и тропиках. Лекарственная ценность растения отражена в древних индийских трактатах, и фактически каждая часть этого растения используется в традиционных схемах лечения медицины Аюрведы.

В частности, б. священный используется для лечения инфекций, кожных заболеваний, заболеваний печени, насморка и кашля, малярийной лихорадки и как противоядие при укусах змеями и ядовитыми насекомыми [57].

В течение прошлых десятилетий растение всесторонне исследовано и показано, что оно обладает широким диапазоном фармакологических эффектов, многие из которых являются целесообразными при лучевой защите, а также проявляет антибактериальное [49], противогрибковое [50], гипогликемическое [35], противовоспалительное [40, 62, 63], противовирусное [44], антиоксидантное [64], антиканцерогенное [45, 64], гепатопротекторное [36], болеутоляющее [40], иммуностимулирующее [41], ранозаживляющее свойства [58]. Об антистрессовой активности базилика священного также сообщали Bhargava K.P., Singh N. [33].

Листья и стебли б. священного содержат множество компонентов, включая апигенин, карвакрол, цирзилинеол, цирзимаритин, эвгенол, изотимонин, лютеолин, метилэвгенол, ориентин, розмариновую кислоту, сесквитерпен, углеводород кариофиллен, урсоловую кислоту, вицинин и др. [47].

В этанольном извлечении из б. священного обнаружены вицинин-2, розмариновая кислота, галютеолин, цирзилинеол, галловая кислота, метиловый и этиловый эфиры галловой кислоты, протокатеховая кислота, ванилиновая кислота, ванилин, кофейная кислота [48].

О радиопротективных свойствах б. священного сообщали Uma Devi и Ganasoundari. Тридцатидневные исследования на мышьях-альбиносах, подвергнутых воздействию радиации, проведены после лечения определенными дозами водных и спиртовых экстрактов из высушенных листьев б. священного. Установлено, что водный экстракт более эффективно увеличивает выживаемость опытных животных по сравнению с этанольным извлечением. Оптимальная защитная доза от радиации составляла 50 мг/кг при внутрибрюшинном введении, в то время как острая токсичность (LD_{50}) составляла 6 г/кг. При внутрибрюшинном введении

фракционируемая доза извлечения (10 мг/кг/день в течение 5 суток у мышей до облучения) была более эффективной по сравнению с однократной дозой (50 мг/кг внутрибрюшинно). Установлено, что внутрибрюшинный путь введения препарата более эффективен, чем пероральный [65].

Ganasoundari и др. изучили эффект б. священного на выживании мышей после смертельной дозы облучения всего тела и последующего сравнения полученных результатов с действием WR-2721 (амифостина), который является стандартом препарата-радиопротектора. Результаты исследований показали, что базилик священный усиливает восстановление и регенерацию гемопоэтических клеток-предшественников в костном мозге мышей. Внутрибрюшинная инъекция мышам оптимальной дозы (10 мг/кг ежедневно в течение 5 сут.) комплекса БАВ из листьев б. священного до воздействия предсмертельной (2 Гр) дозы γ -радиации на все тело привело к значительно более высоким показателям выживания стволовых клеток костного мозга, чем профилактическое лечение в дозе 300 мг/кг (приблизительно 40 % ее LD_{50}) WR-2721 (амифостином). Можно полагать, что по срокам введения защитной дозы и токсичности выделенный комплекс БАВ из растения является более эффективным радиопротектором, чем синтетический препарат [39].

Анализ хромосомных изменений в костном мозге мышей, подвергнутых γ -облучению, показал, что комплекс БАВ б. священного значительно уменьшает процент отклоняющихся метафаз и других хромосомных отклонений, вызванных предсмертельной дозой радиации всего тела (3-5 Гр). Введение комбинации комплекса БАВ из б. священного и WR-2721 мышам до γ -облучения значительно увеличивало защиту хромосом почти вдвое по сравнению с индивидуальным введением, и также устранило отсроченную токсичность хромосомы, связанную с обработкой WR-2721. Кроме того, комплекс из б. священного также защищал печень мышей от перекисного окисления липидов, вызванного радиацией. Указанный эффект объясняется увеличением уровня клеточных антиоксидантов (уменьшением глутатиона (GSH), GSH-трансферазы, GSH-пероксидазы и редуктазы, а также супероксиддисмутазы).

В статье Ganasoundari и др. показано, что водное извлечение листьев б. священного значительно подавляет *O*-радикальное повреждение, вызванное дезоксирибозой [38]. Комбинация WR-2721 и извлечения б. священного приводит к значительно более высокому ингибированию

O-радикальной активности по сравнению с любым индивидуальным агентом [39].

Ориентин (8-C-β-D-глюкопиранозид лютеолина) и виценин-1 (6-C-β-D-ксилопиранозидо-8-C-β-D-глюкопиранозид апигенина), растворимые в воде соединения из б. священного, не оказывали системной токсичности у мышей даже в дозе 100 мг/кг при внутрибрюшинном введении. Оба соединения значительно увеличили выживаемость мышей, при облучении γ-лучами всего тела животных в течение 30 мин до смертельного исхода. Оптимальная доза защиты от радиационного облучения, составляла 50 мкг/кг при внутрибрюшинном пути введения. Другие пути введения, например оральный и внутривенный, были менее эффективны [66, 67].

Флавоноиды ориентин и виценин были одинаково эффективны в защите от перекисного окисления липидов, вызванного γ-радиацией в печени мышей. Эти соединения также значительно уменьшали вызванные O-радикальные повреждения в условиях *in vitro* [68, 69] и защищали человеческие хромосомы лимфоцита [70, 71]. Хотя роль ориентина и виценина в лучевой защите установлена, но, вероятно, и другие компоненты б. священного могут также оказывать наблюдаемые радиопротекторные эффекты. Радиозащита целого организма обычно требует многообразных видов фармакологического действия, то есть одновременной защиты различных тканей и органов.

Очевидно, что многие растения за счет присутствия БАВ оказывают разнообразное множество биологических эффектов, которые могут быть применимы с целью уменьшения ионизации, вызванной радиационным повреждением тканей человека и животных.

В то же время, пока только небольшая часть подобных растений была исследована.

В дальнейших исследованиях необходимо систематически оценивать по эффективности использованные стандартизованные извлечения, идентифицировать биологически активные соединения, ответственные за радиопротекторное действие. Выделение биологически активных соединений, их идентификация с последующей комбинацией в соответствующих пропорциях с синтетическими радиопротекторными соединениями могут в целом усиливать эффекты растительных радиопротекторных ЛС.

Большинство радиопротекторов являются профилактическими, а не терапевтическими средствами, что ограничивает их использование. Известно, что критическое время до облучения, когда введение назначенных растительных средств обеспечивает максимальное

выживание, составляет в большинстве случаев от 30 мин до 2 ч.

В связи с вышеизложенным, понятна необходимость применения терапевтических прописей, которые могут быть эффективны на этапе пострадиационного облучения. Несколько растений, способных к радиационной защите, например, *Ginkgo biloba* и *Podophyllum hexandrum* несомненно являются в этом плане перспективными, однако их промышленные запасы ограничены.

Биотехнологические вмешательства с целью промышленного культивирования для масштабного производства растений с фармакологическим эффектом, но низким содержанием радиопротекторных компонентов, может уменьшить их эффективность в конечном результате. К сожалению, отсутствует информация о законченных клинических испытаниях в полном объеме с природными соединениями растительного происхождения в данном направлении.

Shimoi K. с сотр [46, 59] исследовали антикластогенный эффект 12 различных по структуре флавоноидов на облученных мышах. Установлено, что лютеолин имел наиболее значимый эффект подавления перекисидации липидов. Тетраметоксикверцетин (метилированный кверцетин), который имеет метоксигруппы вместо гидроксильных групп у C-3,7,3',4', и флоретин с открытым C-кольцом проявили наименьшую антикластогенную и антиокислительную активность.

На основании полученных результатов можно предположить, что радиопротекторный эффект флавоноидов на мышах может быть объяснен их антирадикальной способностью гидроксильных групп или эндогенных ферментов.

Позже Shimoi K. с сотр. [60] изучили радиопротекторный эффект чая ройбуш (*Aspalathus linearis*, семейства бобовых) и ряда флавоноидов. Одноразовое внутрижелудочное введение настоя чая (*Aspalathus linearis*) по 1 мл на мышь за 2 ч до γ-облучения (1.5 Гр) уменьшало количество микронуклеарных ретикулоцитов (MNRETs). После фракционирования компонентов чая, фракция флавоноидов проявила наибольшую антикластогенную и антиоксидантную активность. Из этой фракции лютеолин был выделен как эффективный компонент и показал наибольшую активность. Внутрижелудочное введение лютеолина (10 мкг/кг) за 2 ч до γ-облучения (6 Гр) подавляет перекисидацию липидов в костном мозге мышей, снижает раздражительность, имеет тенденцию защитного эффекта в отношении уменьшения

содержания эндогенной аскорбиновой кислоты в костном мозге мышей после γ -облучения (3Гр). Полученные результаты свидетельствуют о том, что флавоноиды с установленным антиоксидантным действием *in vitro* проявляют себя как антиоксиданты в естественных условиях, а их радиопротекторные эффекты объясняются антирадикальными свойствами в отношении гидроксильных радикалов.

Поэтому флавоноиды, в том числе и лютеолин, содержащиеся в лекарственных растениях, овощах и фруктах, важны и перспективны в роли антиоксидантов в питании, профилактике и лечении заболеваний, вызванных радиационным облучением человека.

Выводы

1. ГП ГНЦЛС в соавторстве с Институтом фармакологии ТНЦ РАМН (Россия, г. Томск), НИИ Медрадиологии АМН Украины разработан и внедрен ряд отечественных радиопротекторных препаратов на основе растительного сырья или в комбинации с аминокислотами (Флакумин, табл. по 0.02 г, (ОЗ «ГНЦЛС»); экстракт жидкий из корней шлемника байкальского, ЗАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ»; Липохромин 350, капс., и Липохромин 800, капс.; байкалинат лизина, р-р для инъекций).

2. Выявлены новые растительные источники (мята перечная, базилик священный, гинкго билоба и др.) для создания новых препаратов с широким спектром фармакологического действия, включая и радиопротекторные свойства.

3. Представлена информация об участии глюкозаминогликанов в механизмах компенсации повреждений в системе гемопозеза при лучевых поражениях. Предполагается, что глюкокуроновая кислота, входящая в состав глюкозаминогликанов, способна стимулировать процессы костномозгового кроветворения.

4. Флавоноиды (в том числе и лютеолин), содержащиеся в лекарственном растительном сырье, проявляют радиопротекторные свойства за счет их антиоксидантного действия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Георгиевский В.П. Результаты деятельности Государственного научного центра лекарственных средств по обеспечению здравоохранения Украины препаратами отечественного производства (1992-97 гг). Сообщение 1. Создание новых лекарственных средств / В.П. Георгиевский В.П., Е.А. Васильченко // Фармаком. - 1998. - № 3. - С. 2-12.
 2. Георгиевский В.П. Концепция создания препаратов природного происхождения в Государственном научном центре лекарственных средств / В.П. Георгиевский, Г.В. Оболенцева // Фармаком. - 1999. - № 3/4. - С. 27-38.
 3. Георгиевский В.П. От химической субстанции через оптимальную лекарственную форму к эффективному и безопасному лекарственному препарату // Технология

и стандартизация лекарств: Сб. науч. тр. - Харьков: ИГ «РИРЕГ», 2000. - Т. 2. - С. 4-45.
 4. Георгиевский В.П. К 80-летию Государственного научного центра лекарственных средств / В.П. Георгиевский, С.И. Дихтярев, Н.Ф. Маслова // Провизор. - 2000. - Вып. 4. - С. 3-5.
 5. Гладченко С.В. Изучение возможных механизмов противовоспалительного и антиаллергического действия флавоноидов шлемника байкальского / С.В. Гладченко, И.Г. Бутенко, Г.В. Оболенцева // Народная и нетрадиционная медицина и пути ее развития: Тез. докл. 1-й укр. конф. - Полтава, 1991. - С. 36-37.
 6. Гладченко С.В. Фармакологические свойства производных (арил)гетероамидов малоновой кислоты и 5,6,7-дигидроксифлавона - ингибиторов биосинтеза эйкозаноидов: Автореф. дис. ... д.мед.н. - М., 1993. - 48 с.
 7. Гладченко С.В. Поиск ингибиторов липоксигеназного пути каскада арахидоновой кислоты среди веществ растительного и синтетического происхождения / С.В. Гладченко, И.Г. Бутенко, Г.В. Оболенцева // Состояние и перспективы создания новых лекарственных средств и фитохимических препаратов: Тез. докл. - Харьков, 1990. - С. 215.
 8. Влияние синтетических производных байкалина на продукцию липоксигеназных метаболитов / С.В. Гладченко, Г.В. Оболенцева, И.Г. Бутенко, В.И. Кривобок // Экологическая патология и ее фармкоррекция: Тез докл. междуна-род. науч.-практ. конф. - Чита, 1991. - С. 121.
 9. К фармакологической характеристике байкалина и его синтетических производных / С.В. Гладченко, Г.В. Оболенцева, И.Г. Бутенко, А.Д. Дурнев, А.В. Кулакова // Тез. докл. респ. конф. «Реализация научных достижений в практической фармации». - Харьков, 1991. - С. 218-219.
 10. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Карпова Г.В. Роль лимфоцитов в регуляции гемопозеза. - Томск: Изд-во Томск. ун-та. - 1983. - 160 с.
 11. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Новицкий В.В. Рак легкого и система крови. - Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1992. - 237 с.
 12. Влияние глюкокуроновой кислоты на процессы регенерации грануломоноцитопозеза при цитостатической миелодепрессии / Е.Д. Гольдберг, А.М. Дыгай, Г.В. Карпова, Е.В. Симанина, И.А. Хлусов, В.П. Шахов, В.И. Агафонов // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 1993. - Т. 56, № 6. - С. 25-28.
 13. Шлемник байкальский: фитохимия и фармакологические свойства / Е.Д. Гольдберг, А.М. Дыгай, В.И. Литвиненко, Т.П. Попова, Н.И. Суслов. - Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1994. - 223 с.
 14. Створення фітохімічних препаратів для лікування захворювань, спричинених іонізуючою радіацією. 1. Гемостимулюючі властивості препаратів шоломниці / Є.Д. Гольдберг, О.М. Дигай, В.І. Литвиненко, Т.П. Попова, А.А. Резніченко, В.І. Агафонов // Фармац. журнал. - 1996. - № 3. - С. 65-70.
 15. Створення фітохімічних препаратів для лікування захворювань, спричинених іонізуючою радіацією. 2. Стимулятори кровотворення природного походження / Є.Д. Гольдберг, О.М. Дигай, В.І. Литвиненко, Т.П. Попова, В.Є. Гольдберг, В.І. Агафонов // Фармац. журнал. - 1997. - № 4. - С. 40-48.
 16. Создание лекарственных препаратов для терапии лучевых миелодепрессий / Е.Д. Гольдберг, А.М. Дыгай, В.И. Агафонов, В.Е. Гольдберг, И.А. Хлусов, В.В. Жданов, Е.В. Симанина, М.Ю. Минакова, В.И. Литвиненко, В.М. Рыжаков // Вестник научной программы «Семипалатинский полигон - Алтай». - 1997. - № 1 (13). - С. 96-100.
 17. Гольдберг Е.Д., Зуева Е.П. Препараты из лекарственных растений в комплексной терапии злокачественных новообразований. - Томск, 2000. - 129 с.
 18. Растения в комплексной терапии опухолей / Е.Д. Гольдберг, Т.Г. Разина, Е.П. Зуева, Е.Н. Амосова, С.Г. Крылова, В.Е. Гольдберг. - М.: Изд-во РАМН, 2008. - 232 с.

19. Пат. 2094045 РФ, А61К31/195. Гемостимулятор: Пат. 2094045 РФ, А61К31/195 Е.Д. Гольдберг (РФ), А.М. Дыгай (РФ), В.И. Агафонов (РФ), Е.В. Симанина (РФ), И.П. Ковалев (Украина), В.И. Литвиненко (Украина), Т.П. Попова (Украина), А.Т. Шейн (Украина), Ю.В. Шостенко (Украина); Научно-исследовательский институт фармакологии Томского научного центра. - № 94001368/14; Заявл. 10.01.1994; Оpubл. 27.10.1997, Бюл. № 30. - 9 с.
20. Пат. 2088249 РФ, А61К35/78. Гемостимулятор: Пат. 2088249 РФ, А61К35/78 Е.Д. Гольдберг, А.М. Дыгай, В.В. Жданов, И.А. Хлусов, П.А. Любавина, В.Е. Гольдберг, Е.В. Новицкий, В.И. Литвиненко, Т.П. Попова; Научно-исследовательский институт фармакологии Томского научного центра. - № 94013606/14; Заявл. 18.04.1994; Оpubл. 27.08.1997, Бюл. № 24. - 5 с.
21. Дихтярев С.И. Исследования по созданию фитохимических препаратов в ГП ГНЦАС / С.И. Дихтярев, В.И. Литвиненко // Фармаком. - 2005. - № 2/3. - С. 7-18.
22. Дыгай А.М., Шахов В.П., Юшков Б.Г. и др. // Пат. физиол. и эксперим. терапия. - 1989. - № 1. - С. 60-62.
23. Эффект экстракта шлемника байкальского, введенного одного или в комбинации с циклофосфамидом на природную цитотоксичную систему у мышей с карциномой легких Льюис / О.А. Капля, Е.Ю. Шерстобоев, Е.П. Зуева, Т.Г. Разина, Е.Н. Амосова, Г.Г. Крылова // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 2004. - Т. 137, № 5. - С. 471-474.
24. Лекарственные средства. Каталог препаратов, разработанных Государственным научным центром лекарственных средств. - Харьков, 1995. - 270 с.
25. Лекарственные средства. Каталог препаратов, разработанных Государственным научным центром лекарственных средств. - Харьков, 2000. - 512 с.
26. Литвиненко В.И. Химия природных флавоноидов и создание препаратов при комплексной переработке растительного сырья. - Дисс. ... д.х.н. в форме науч. докл. - Харьков, 1990. - 79 с.
27. Литвиненко В.И. Флавоноиды и лекарственные препараты на их основе / В.И. Литвиненко // Фармация Казахстана. - 2004. - Специальный выпуск. - С. 16-19.
28. Фитохимия и фармакологические свойства препаратов шлемника байкальского / В.И. Литвиненко, Т.П. Попова, В.Г. Воловик, Е.Д. Гольдберг, А.М. Дыгай, Н.И. Суслев. - Харьков, 2007. - 763 с.
29. Попова Т.П. Химическое и хемосистематическое изучение видов шлемника. - Автореф. дисс. ... к.фарм.н. - Харьков, 1984. - 28 с.
- 29.а. Северин М.Б. Регенерация тканей при экстремальных воздействиях на организм / М.Б. Северин, Б.Г. Юшков, А.П. Ястребов. - Екатеринбург, 1993. - 186 с.
30. Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань. - М., 1981 - 312 с.
31. Соли аминокислот с синтетическими и природными биологически активными веществами - новый тип лекарственных средств / А.Т. Шейн, Ю.В. Шостенко, И.П. Ковалев и др. // Научные достижения и проблемы производства лекарственных средств: Тез. докл. науч.-техн. практик. конф. - Харьков, 1995. - С. 146-148.
32. Radioprotection by Plant Products: Present Status and Future Prospects / R. Arora, D. Gupta, R. Chawla, R. Sagar, A. Sharma, R. Kumar, J. Prasad, S. Singh, N. Samanta, R.K. Sharma // Phytother. Res. - 2005. - Vol. 19. - P. 1-22.
33. Bhargava K.P. Antistress activity of *Ocimum sanctum* L. / K.R. Bhargava, N. Singh // Indian J. Med. Res. - 1981. - Vol. 73. - P. 443.
34. Butenko I.G. Anti-inflammatory properties and inhibition from *Scutellaria baicalensis* Georgi roots / I.G. Butenko, S.V. Gladtschenko, S.V. Galushko // Agents Actions. - 1993. - № 39. - P. 49-51.
35. Chattopadhyay R.R. A comparative evaluation of some blood sugar lowering agents of plant origin / R.R. Chattopadhyay // J. Ethnopharmacol. - 1999. - Vol. 67. - P. 367.
36. Hepatoprotective activity of *Ocimum sanctum* leaf extract against paracetamol induced hepatic damage in rats / Chattopadhyay R.R., Sarkar S.K., Ganguly S., Medda C., Basu T.K. // Indian J. Pharmacol. - 1992. - Vol. 24. - P. 163.
37. Ganasoundari A. Protection against radiation-induced chromosome damage in mouse bone marrow by *Ocimum sanctum* / A. Ganasoundari, P. Uma Devi, M.N.A. Rao // Mutat. Res. - 1997. - Vol. 373. - P. 271 - 276.
38. Ganasoundari A. Modification of normal tissue sensitivity by some medicinal plants / A. Ganasoundari, S.M. Zare, P. Uma Devi // Br. J. Radiol. - 1997. - Vol. 70. - P. 599 - 602.
39. Ganasoundari A. Enhancement of bone marrow radiation protection and reduction in WR-2721 toxicity by *Ocimum sanctum* / A. Ganasoundari, P. Uma Devi, B.S.S. Rao // Mutat. Res. - 1998. - Vol. 397. - P. 303 - 312.
40. Godhwani S. *Ocimum sanctum*: an experimental study evaluating its anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activity in animals / S. Godhwani, J.L. Godhwani, D.S. Vyas // J. Ethnopharmacol. - 1987. - Vol. 21. - P. 153.
41. Godhwani S. *Ocimum sanctum* - a preliminary study evaluating its immunoregulatory profile in albino rats / S. Godhwani, J.L. Godhwani, D.S. Vyas // J. Ethnopharmacol. - 1988. - Vol. 24. - P. 193.
42. Pharmacotherapy of cytostatic and radiation myelodepressions / E.D. Goldberg, A.M. Dygai, V.I. Agafonov, V.E. Goldberg, I.A. Khlusov, V.I. Litvinenko // Abstracts for Japan-Russia Joint Symposium on traditional medicine and homeostasis. - Toyama: Toyama med. and pharm. univ., 1996. - P. 12-16.
43. Jagetia G.C. Influence of the leaf extract of *Mentha arvensis* Linn. (mint) on the survival of mice exposed to different doses of gamma radiation / G.C. Jagetia, M.S. Baliga // Strahlenther. Onkol. - 2002. - Vol. 178. - P. 91 - 98.
44. A note on antiviral property of neem (*Melia azadirachta*) and tulsi (*Ocimum sanctum*) against Newcastle disease virus / R. Kumar, D.P. Singh, V.K. Chaturvedi, R.C. Pathak // Indian J. Comp. Microbiol. Immunol. Infect. Dis. - 1997. - Vol. 18. - P. 192.
45. Luteolin, a flavonoid with potentials for cancer prevention and therapy / Y. Lin, R. Shi, X. Wang, H.M. Shen // Curr Cancer Drug Targets. - 2008. - Vol. 8, № 7. - P. 634 - 636.
46. LutiMax with Luteolin a natural dietary bioflavonoid [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://www.lifeextensionvitamins.com/lunabiprcolu.html>. - Заголовок з екрану.
47. Nair A.G.R. Chemical investigation of certain south Indian plants / A.G.R. Nair, R. Gunasegaran, B.S. Joshi // Indian J. Chem. - 1982. - Vol. 21B. - P. 216.
48. Norr H. New constituents from *Ocimum sanctum* / H. Norr, H. Wagner // Planta Med. - 1982. - Vol. 58. - P. 574.
49. Phadke S.A. Screening of in vitro antibacterial activity of *Terminalia chebula*, *Eclipta alba* and *Ocimum sanctum* / S.A. Phadke, S.D. Kulkarni // Indian J. Med. Sci. - 1989. - Vol. 43. - P. 113.
50. Rai M.K. In vitro evaluation of medicinal plant extracts against *Pastalopsis mangifera* Hindustan / M.K. Rai // Antibiot. - 1996. - Vol. 86. - P. 53 - 58.
51. Rastogi R.P., Mehrotra B.N. Compendium of Indian Medicinal Plants. - New Delhi: Research Institute (CDRI) and Publications and Information Directorate, Council of Scientific and Industrial Research (CSIR), 1995. - Vol. 4. - P. 930.
52. Samman M.A. Mint prevents shamma-induced carcinogenesis in hamster cheek pouch / M.A. Samman, I.D. Bowen, K. Taiba, J. Antonius, M.A. Hannan // Carcinogenesis. - 1998. - Vol. 19. - P. 1795.
53. Samarth R.M. Modulatory effect of *Mentha piperita* (Linn.) on serum phosphatases activity in Swiss albino mice against gamma irradiation / R.M. Samarth, P.K. Goyal, A. Kumar // Indian J. Exp. Biol. - 2001. - Vol. 39. - P. 479.
54. Samarth R.M. Modulation of serum phosphatases activity in Swiss albino mice against gamma irradiation by *Mentha*

- piperita L. / R.M. Samarth, P.K. Goyal, A. Kumar // *Phytother. Res.* - 2002. - Vol. 16. - P. 586-589.
55. *Mentha piperita* (Linn.) leaf extract provides protection against radiation induced alterations in intestinal mucosal of Swiss albino mice / R.M. Samarth, M.R. Saini, J. Maharwal, A. Dhaka, A. Kumar // *Indian J. Exp. Biol.* - 2002. - Vol. 40. - P. 1245.
56. Samarth R.M. *Mentha piperita* (Linn.) leaf extract provides protection against radiation induced chromosomal damage in bone marrow of mice / R.M. Samarth, A. Kumar // *Indian J. Exp. Biol.* - 2003. - Vol. 41. - P. 229–237.
57. Satyavati G.V., Gupta K.A., Tandon N. *Medicinal Plants of India.* - New Delhi: Indian Council of Medical Research, 1987. - Vol. II. - P. 354.
58. Shetty S. Effect of *Ocimum sanctum* on wound healing / S. Shetty, S.L. Udupa, A.L. Udupa, K. Ullas // *Indian J. Pharmacol.* - 1999. - Vol. 31. - P. 78–81.
59. Radioprotective effect of antioxidative flavonoids in gamma-ray irradiated mice / K. Shimoi, S. Masuda, M. Furugori, S. Esaki, N. Kinae // *Carcinogenesis.* - 1994. - Vol. 15, № 11. - P. 2669–2672.
60. Radioprotective effects of antioxidative plant flavonoids in mice / K. Shimoi, S. Masuda, B. Shen, M. Furugori, N. Kinae // *Mutat. Res.* - 1996. - Vol. 350, № 1. - P. 153-161.
61. Metabolic fate of luteolin and its functional activity at focal site / K. Shimoi, N. Saka, K. Kaji, R. Nozawa, N. Kinae // *BioFactors.* - 2000. - Vol. 12. - P. 181-186.
62. Singh S. Antiasthmatic and anti-inflammatory activity of *Ocimum sanctum* / S. Singh, S.S. Agarwal // *Int. J. Pharmacogn.* - 1991. - Vol. 29. - P. 306.
63. Singh S. Evaluation of antiinflammatory potential of fixed oil of *Ocimum sanctum* (holy basil) and its possible mechanism of action / S. Singh, D.K. Majumdar, H.M. Rehan // *J. Ethnopharmacol.* - 1996. - Vol. 54. - P. 19.
64. Uma Devi P. Radioprotective, anticarcinogenic and antioxidant properties of the Indian holy basil, *Ocimum sanctum* / P. Uma Devi // *Indian J. Exp. Biol.* - 2001. - Vol. 39. - P. 185-190.
65. Uma Devi P. Radioprotective effect of leaf extract of Indian medicinal plant *Ocimum sanctum* / P. Uma Devi, A. Ganasoundari // *Indian J. Exp. Biol.* - 1995. - Vol. 33. - P. 205-209.
66. Uma Devi P. A comparative study of radioprotection by *Ocimum flavonoids* and synthetic aminothiol protectors in mouse / P. Uma Devi, K.S. Bisht, M. Vinitha // *Br. J. Radiol.* - 1998. - Vol. 71. - P. 782-784.
67. In vivo radioprotection by *Ocimum sanctum* flavonoids: survival of mice / P. Uma Devi, A. Ganasoundari, B.S.S. Rao, K.K. Srinivasan // *Radiat. Res.* - 1999. - Vol. 151. - P. 74-78.
68. Radiation protection by *Ocimum sanctum* flavonoids orientin and vicenin – mechanisms of action / P. Uma Devi, A. Ganasoundari, B. Vrinda, K.K. Srinivasan, M.K. Unnikrishnan // *Radiat. Res.* - 2000. - Vol. 154. - P. 455-460.
69. Uma Devi P. Radioprotective effect of *Phyllanthus niruri* on mouse chromosome / P. Uma Devi, R. Kamath, B.S.S. Rao // *Curr. Sci.* - 2000. - Vol. 78. - P. 1245-1247.
70. Vrinda B. Radioprotection of human lymphocyte chromosomes in vitro by orientin and vicenin / B. Vrinda, P. Uma Devi // *Mutat. Res.* - 2001. - Vol. 498. - P. 39–46.
71. Vokovic-Gacis B. Identification of natural antimutagens with modulating effects on DNA repair / B. Vokovic-Gacis, D. Simic // *Basic Life Sci.* - 1993. - Vol. 61. - P. 269.

Резюме

Попова Н.В., Маслова Н.Ф., Попова Т.П., Діхтярьов С.І., Литвіненко В.І., Георгієвський В.П.

Результати та перспективи створення радіопротекторних лікарських засобів рослинного походження

Представлено огляд за наслідками наукових досліджень співробітників ДП ГНЦЛЗ у створенні радіопротекторних лікарських засобів рослинного походження. Запропоновано деякі види лікарської рослинної сировини як перспективні джерела створення ефективних і безпечних препаратів даної фармакотерапевтичної групи.

Summary

Popova N.V., Maslova N.F., Popova T.P., Dikhtyarev S.I., Litvinenko V.I., Georgievskiy V.P.

Results and prospects of the development of herbal radioprotective drugs

The literature review on data of scientific studies of SE SSCD staff in the development of herbal radioprotective drugs. Some medicinal plants were proposed as promising sources of effective and safe drugs of this pharmacotherapeutic group.

Попова Наталия Вячеславовна. Окончила Харьковский фармацевтический институт (1981). Доцент кафедры фармакогнозии Национального фармацевтического университета.

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

Попова Татьяна Павловна. Окончила Харьковский фармацевтический институт (1970). К.фарм.н. (1984). Ст. науч. сотрудник сектора химии и технологии фенольных соединений ГП ГНЦЛС.

Дихтярев Сергей Иванович (р. 1951). Окончил Харьковский фармацевтический институт (1973). Д.фарм.н. (1992). Зав. сектором химии и технологии биополимеров ГП ГНЦЛС.

Литвиненко Василий Иванович. Окончил Харьковский фармацевтический институт (1959). Д.х.н. (1990). Профессор (1991). Академик ИА Украины. Гл. науч. сотр. сектора химии и технологии биополимеров ГП ГНЦЛС.

Георгієвський Віктор Петрович (р. 1937). Окончил фармацевтическое отделение 1-го Московского медицинского института (1959). Д.фарм.н. (1980). Профессор (1983). Чл.-корр. НАН Украины (2003). Засл. деятель науки и техники Украины (1991). Гл. науч. сотр. ГП ГНЦЛС. Главный научный консультант ГП УНФЦЛС. Главный редактор журнала «Фармаком».

Система державного контролю якості лікарських засобів

УДК 615.2/3.07:543.544.5

Дмитриева М.В., Леонтьев Д.А., Гризодуб А.И.

Государственное предприятие „Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств”

Результаты 8-го раунда Программы профессионального тестирования лабораторий по контролю качества лекарственных средств: определение сопутствующих примесей в тестовом образце линкомицина гидрохлорида методом ВЭЖХ

Приведены результаты определения сопутствующих примесей в тестовом образце линкомицина гидрохлорида методом ВЭЖХ, полученные при проведении 8-го раунда Программы профессионального тестирования лабораторий по контролю качества лекарственных средств. Проведен анализ источников ошибок для методики определения сопутствующих примесей методом внутренней нормализации. В соответствии с обоснованными критериями оценивания проанализирован уровень качества контроля лекарственных средств по этому показателю в лабораториях фармацевтической отрасли.

В рамках Программы профессионального тестирования лабораторий контроля качества лекарственных средств, действующей в фармацевтической отрасли Украины, в 2010 году был проведен восьмой раунд тестирования (ППТ-8), в котором приняли участие как отечественные лаборатории, так и лаборатории по контролю качества лекарственных средств стран СНГ.

Раунд был организован и проведен ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств» при поддержке Государственной инспекции по контролю качества лекарственных средств МЗ Украины, Государственного комитета Украины по вопросам технической регуляции и потребительской политики, Ассоциации фармацевтических производителей Украины.

Одним из тестовых заданий, предложенных участникам, было определение сопутствующих примесей в тестовом образце (ТО) линкомицина гидрохлорида методом ВЭЖХ. В тестировании по данному показателю участвовало 35 лабораторий - 23 лаборатории фармацевтических предприятий Украины; 1 лаборатория территориальной государственной инспекции Украины; 6 лабораторий других организаций, которые осуществляют контроль качества лекарственных средств в Украине; 5 лабораторий по контролю качества лекарственных средств стран СНГ (Беларусь, Грузия, Россия).

1. Цель тестирования

- обеспечение единства измерений при определении сопутствующих примесей методом ВЭЖХ;
- оценка метрологических параметров методики определения сопутствующих приме-

сей методом внутренней нормализации на примере определения содержания примеси линкомицина В в ТО линкомицина гидрохлорида;

- предоставление участникам необходимой информации для выявления проблем и усовершенствования их работы при определении сопутствующих примесей методом ВЭЖХ.

Результаты, полученные лабораториями, могут быть использованы сотрудниками, ответственными за обеспечение качества измерений, для принятия необходимых мер по предотвращению получения недостоверных результатов. Данные результаты могут быть использованы для подтверждения компетентности лаборатории в проведении контроля качества лекарственных средств при аккредитации или перееккредитации лаборатории.

2. Методика испытания

Определение содержания сопутствующих примесей методом ВЭЖХ в рамках тестирования предусматривает проведение испытаний согласно предоставленной методики, в соответствии с требованиями общих статей ЕФ/ГФУ «2.2.29. Жидкостная хроматография» и «2.2.46. Методы хроматографического разделения» [1, 2, 4], требованиями надлежащей лабораторной практики.

3. Задачи тестирования

Перед участниками тестирования были поставлены следующие задачи:

- определение содержания примеси линкомицина В в ТО линкомицина гидрохлорида методом ВЭЖХ в соответствии с предостав-

ленной методикой и требованиями общих статей ЕФ/ГФУ 2.2.29 и 2.2.46 [1, 2, 4].

— представление результатов определения в соответствии с предоставленной формой протокола.

4. Тестовый образец

В качестве ТО для определения примеси линкомицина В была аттестована субстанция линкомицина гидрохлорида, соответствующая фармакопейным требованиям.

Приписное значение содержания примеси линкомицина В в ТО линкомицина гидрохлорида составило 3.17 %. Следует отметить, что по фармакопейным требованиям значение содержания примесей в предельных испытаниях регламентируется с точностью до десятых, а иногда и до целых. Однако, учитывая хорошую сходимос ть методики определения и с целью повышения информативности дальнейших расчетов, значение содержания примеси линкомицина В, полученное при аттестации ТО линкомицина гидрохлорида, округлено с точностью до сотых.

5. Критерии оценивания результатов участников

5.1. Субстанция линкомицина гидрохлорида описана в ГФУ [3] и в ведущих Фармакопеях мира [4-6]. Для определения примеси линкомицина В в упомянутых Фармакопеях используются различные методы анализа и способы расчета. Предельно допустимое содержание примеси линкомицина В регламентируется на относительно высоком уровне — не более 5 %, таким образом, ее фактическое содержание может находиться в достаточно широком диапазоне. Поэтому формальное соответствие результатов участников фармакопейным требованиям не является эффективной оценкой качества работы лаборатории.

Организаторы оценивали результаты участников исходя из рекомендаций ГФУ [1] к неопределенности методики анализа при определении примесей в предельных испытаниях ($\Delta_{As} \leq 16\%$). В соответствии с разработанной концепцией ППТ, максимальное отклонение (*bias*, %) результатов участников от приписного значения не должно превышать максимально допустимую относительную неопределенность анализа Δ_{As} :

$$\begin{aligned} |bias| &\leq \Delta_{As}(\%) \\ |bias| &\leq 16\% \end{aligned}$$

Таким образом, максимально допустимое отклонение результатов участников при регламентируемом максимально допустимом содержании примеси линкомицина В (5 %), составляет $5 \times 16 / 100 = 0.8\%$ абс.

Пределы приемлемости при определении содержания примеси линкомицина В в ТО линкомицина гидрохлорида для участников ППТ-8 составляют:

$$\begin{aligned} \text{нижний предел} &= 3.17 - 0.80 = 2.37\%; \\ \text{верхний предел} &= 3.17 + 0.80 = 3.96\%. \end{aligned}$$

Оценка результатов, полученных участниками при проведении тестирования, осуществлялась следующим образом.

Результаты участников, для которых отклонение (bias) от приписного значения составило не более 0.8 % абс. от содержания примеси линкомицина В в ТО, то есть попали в интервал 2.37 % - 3.96 %, считались удовлетворительными.

Результаты участников, для которых отклонение (bias) от приписного значения составило более 0.8 % абс. от содержания примеси линкомицина В в ТО, то есть не попали в интервал 2.37 % - 3.96 %, считались неудовлетворительными.

5.2. Дополнительно была оценена возможность достоверного определения лабораториями содержания примесей в количественных испытаниях, что может быть необходимо, например, при фармазработке препарата. Оценку проводили, исходя из рекомендаций ГФУ [1] к неопределенности методики анализа при определении содержания примесей в количественном испытании ($\Delta_{As} \leq 5\%$). Максимальное отклонение (*bias*, %) результатов участников от приписного значения не должно превышать максимально допустимую относительную неопределенность анализа Δ_{As} :

$$\begin{aligned} |bias| &\leq \Delta_{As}(\%) \\ |bias| &\leq 5\% \end{aligned}$$

Таким образом, при регламентируемом максимально допустимом содержании примеси линкомицина В (5 %), допустимое отклонение результатов участников должно составлять $5 \times 5 / 100 = 0.25\%$ абс.

Пределы приемлемости для достоверного определения содержания примеси линкомицина В в ТО линкомицина гидрохлорида в количественных испытаниях составляют:

$$\begin{aligned} \text{нижний предел} &= 3.17 - 0.25 = 2.92\%; \\ \text{верхний предел} &= 3.17 + 0.25 = 3.42\%. \end{aligned}$$

Участники, для результатов которых отклонение (*bias*) от приписного значения было не более 0.25 % абс. от содержания примеси линкомицина В в ТО линкомицина гидрохлорида, то есть находились в интервале 2.92 %-3.42 % подтвердили свою возможность достоверно определять содержание примесей в количественных испытаниях.

Участники, для результатов которых отклонение (*bias*) от приписного значения было более

0,25 % абс. от содержания примеси линкомицина В в ТО линкомицина гидрохлорида, то есть выходили за пределы интервала 2.92 % - 3.42 % поставили под сомнение свою возможность достоверно определять содержание примесей в количественных испытаниях.

5.3. Дополнительно для оценки качества выполнения анализа каждой лабораторией отно-

сительно среднего по отрасли был применен статистический критерий.

Рассчитывали отклонение среднего значения для лаборатории (d_i) от среднего значения, полученного для всех лабораторий (\bar{x}):

$$d_i = |x_i - \bar{x}|,$$

где:

Таблица 1

Результаты определения содержания примеси линкомицина В в ТО линкомицина гидрохлорида участниками 8-го раунда ППТ

Код участника	Результаты участников		Приписное значение ТО	bias , %	среднее*	d_i
	содержание, %	RSD %				
24	3.17	0.84	3.17 %	0	3.15 %	0.02
61	3.16	0.63		0.01		0.01
27	3.16	0.63		0.01		0.01
58	3.16	0.29		0.01		0.01
67	3.163	1.84		0.01		0.01
69	3.179	0.38		0.01		0.03
48	3.18	1.55		0.01		0.03
42	3.188	1.17		0.02		0.04
60	3.19	1.35		0.02		0.04
25	3.144	0.9		0.03		0.01
54	3.2	0.21		0.03		0.05
47	3.13	0.51		0.04		0.02
23	3.12	0.9		0.05		0.03
59	3.219	1.95		0.05		0.07
46	3.11	0.37		0.06		0.04
50	3.1	0.001		0.07		0.05
33	3.1	0.2		0.07		0.05
62	3.1	0.76		0.07		0.05
43	3.08	0.64		0.09		0.07
22	3.26	0.94		0.09		0.11
66	3.27	0.44		0.1		0.12
32	3.05	1.49		0.12		0.1
49	3.04	0.5		0.13		0.11
44	3.031	0.07		0.14		0.12
18	3.31	0.35		0.14		0.16
65	3.01	1.26		0.16		0.14
41	3.3577	2.16		0.19		0.21
36	3.36	0.23		0.19		0.21
34	3.372	1.5		0.2		0.22
28	3.38	0.51		0.21		0.23
40	3.38	0.89	0.21	0.23		
38	2.91	0.2	0.26	0.24		
68	2.8505	0.89	0.32	0.3		
51	2.8	2.38	0.37	0.35		
39	0.192	5.56	2.98	2.96		
Критерии оценивания			$bias \leq 0.8$ для предельн. испыт. $bias \leq 0.25$ для колич. испыт.	$s^* = 0.14$ $2s^* = 0.28$ $3s^* = 0.42$		

Примечания:

* — среднее и s рассчитаны без учета результатов участника под кодом 39;

■ — возможность определять содержание примесей в количественных испытаниях под сомнением;

■ — неудовлетворительные результаты.

Таблица 2

Сравнение аттестованного значения и медианы результатов участников

Аттестованное значение ТО	Медиана	Разность	Критерий незначимости	Вывод
3.17	3.16	0.01	≤ 0.08	незначима

Таблица 3

Сравнение средних значений и медианы результатов участников

Среднее значение	Медиана	Разность	Критерий незначимости	Вывод
3.15	3.16	0.01	≤ 0.08	незначима

x_i — среднее значение, полученное для i -той лаборатории.

Далее рассчитывали стандартное отклонение s для d_i [7].

Результаты, для которых отклонение (d_i) было более $3 \times s$, считались статистически достоверно плохими относительно среднего уровня по отрасли.

Результаты, для которых отклонение (d_i) было от $2 \times s$ до $3 \times s$, считались сомнительными.

Результаты, для которых отклонение (d_i) было не более $2 \times s$, считались хорошего уровня в среднем по отрасли.

Оценка результатов по дополнительным критериям (пп. 5.2., 5.3.) носит информационный характер и не влияет на принятие решения о результатах тестирования. Однако, эта информация должна быть принята во внимание руководителями лабораторий или уполномоченными сотрудниками для оценки качества производимых в лаборатории анализов, риска

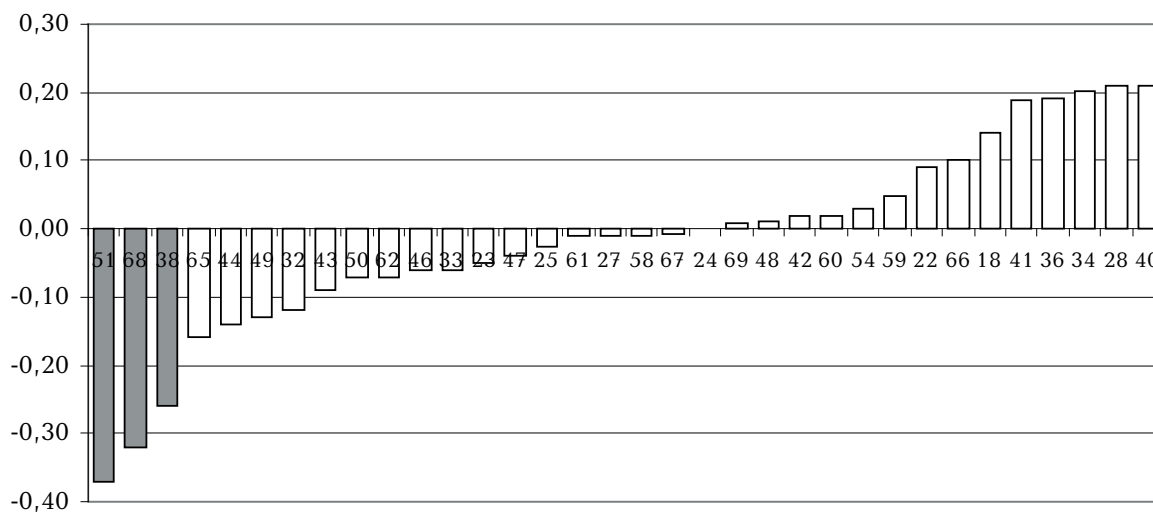
получения ошибочно позитивных или ошибочно негативных результатов.

Подробное обсуждение параметров оценки результатов приведено в Разделе 7.

5.4. Дополнительно оценивали отсутствие систематической погрешности для результатов участников. Для этого использовали подходы «робастной статистики», согласно которым систематическая погрешность результатов участников отсутствует, если среднее значение результатов участников незначимо отличается от медианы [8]. Критерием незначимости отличия была незначимость влияния смещения среднего относительно медианы на интервал приемлемости для определения примесей в количественных испытаниях, т.е. отличие не должно превышать значение: $0.25 \times 0.32 = 0.08$.

5.5. Также оценивали правильность аттестованного значения содержания примеси В в ТО линкомицина гидрохлорида, используя подходы «робастной статистики» [8]. Правильность аттестованного значения подтверждена, если

Рисунок 1



Отклонение результатов участников от приписного значения содержания линкомицина В в ТО линкомицина гидрохлорида (без учета результатов участника под кодом 39).

оно незначимо отличается от медианы, рассчитанной для содержания примеси В в ТО линкомицина по результатам всех участников. Для оценки незначимости отличия использовали критерий п. 5.4.

6. Результаты определения сопутствующих примесей в ТО линкомицина гидрохлорида

Следует отметить, что в предоставленной участникам методике тестирования не был указан способ расчета содержания примеси линкомицина В. Поэтому ее содержание можно было рассчитывать по классическому методу внутренней нормализации, то есть по отношению площади пика примеси В к сумме площадей всех пиков на хроматограмме (за исключением системных) — в соответствии с общей статьей 2.2.46. ЕФ/ГФУ [1, 4] или, как указано в монографии «Lincomycin Hydrochloride» USP [5] — по отношению площади пика примеси линкомицина В к сумме площадей пика примеси линкомицина В и основного пика линкомицина.

Как показали наши предварительные исследования, при расчетах двумя указанными способами разность в найденном содержании примеси составила не более 0.03 %, что незначимо по сравнению с допустимым отклонением для результатов участников (0.8 %) и не оказывает влияния на оценку результатов участников. Поэтому оценку результатов тестирования осуществляли по результатам участников в неизменном виде, независимо от использованного участниками способа расчета содержания примеси линкомицина В. Результаты участников представлены в Табл. 1 в порядке возрастания отклонения от приписного значения.

7. Оценка результатов участников и анализ допущенных ошибок

7.1. Оценка правильности аттестованного значения содержания примеси В в ТО линкомицина гидрохлорида

Правильность аттестованного значения содержания примеси линкомицина В в ТО линкомицина гидрохлорида подтверждали методом робастной статистики по разности аттестованного значения и медианы результатов участников. Если эта разность незначима, то правильность аттестованного значения подтверждена. Данные представлены в Табл. 2.

Приведенные данные свидетельствуют, что аттестованное значение ТО незначимо отличается от медианы. Это подтверждает правильность аттестованного значения содержания примеси линкомицина В в ТО линкомицина гидрохлорида.

7.2. Результаты тестирования в соответствии с разработанным критерием оценивания

Результаты 22 участников из 35 рассчитаны с применением подхода USP, 11 участников (в Табл. 1 коды помечены жирным шрифтом) — с применением подхода общей статьи 2.2.46. ЕР/ГФУ. 2 участника (в Табл. 1 коды выделены курсивом) применили способ расчета линкомицина В, указанный в монографии «Линкомицина гидрохлорид» ЕР/ГФУ.

При оценивании результатов участников в соответствии с разработанным критерием удовлетворительные результаты тестирования показали 97 % участников (34 из 35 участников). Участник под кодом 39 показал неудовлетворительный результат тестирования, так

Таблица 4

Результаты пересчета организаторами полученных результатов в соответствии с подходом USP

Код	Результаты участников, рассчитанные по ГФУ*	Результаты, пересчитанные организаторами по USP	Разница в результатах	Среднее**
60	3.19	3.21	0.02	0.033
47	3.13	3.14	0.01	
46	3.11	3.13	0.02	
33	3.11	3.13	0.02	
50	3.10	3.12	0.02	
36	3.36	3.38	0.02	
54	3.17	3.19	0.02	
58	3.16	3.19	0.03	
34	3.37	3.41	0.04	
67	3.16	3.28	0.12	
27	3.16	3.53	0.37	

Примечания:

* — впоследствии округлены организатором с точностью до десятых;

** — рассчитано по результатам 10-ти участников без результатов участника под кодом 27.

как ошибочно идентифицировал пик примеси линкомицина В. Столь высокий процент удовлетворительных результатов свидетельствует о высоком профессиональном уровне при выполнении анализов методом ВЭЖХ в фармацевтической отрасли.

7.3. Оценка возможности достоверного определения лабораториями количественного содержания примесей

В соответствии с результатами, приведенными в Табл. 1, 31 участник из 35, т.е. 90 % всех участников подтвердили свою возможность достоверно определять количественное содержание примесей. Кроме участника под кодом 39 результаты еще троих участников под кодами 38, 51 и 68 не попали в регламентируемый интервал допустимого отклонения содержания примеси линкомицина В в количественных испытаниях.

7.4. Подтверждение отсутствия систематической погрешности среднего результата участников

Для результатов участников рассчитывали среднее значение содержания сопутствующих примесей методом ВЭЖХ в ТО линкомицина гидрохлорида, а также значение медианы всех результатов. Полученные данные представлены в Табл. 3.

Исходя из принципа незначимости [1] разность между медианой и средним значением содержания примеси по результатам участников является незначимой. Это подтверждает гипотезу, что распределение результатов участников близко к Гауссову распределению и среднее значение есть наилучшей оценкой истинного значения.

7.5. Оценка качества выполнения анализа каждой лабораторией относительно среднего по отрасли

Результаты оценки по статистическому критерию также представлены в Табл. 1.

Результаты, для которых отклонение (d_i) составило более $3 \times s = 0.42$, считались плохими относительно среднего уровня по отрасли.

Результаты, для которых отклонение (d_i) составило от $2 \times s = 0.28$ до $3 \times s = 0.42$, считались сомнительными.

Следует отметить, что оценка, полученная участниками тестирования по данному критерию, практически совпадает с оценкой результатов тестирования в соответствии с критерием, разработанным на основе требований ГФУ к максимально допустимой неопределенности анализа. Так, результаты участника под кодом 39 оказались неудовлетворительными

как в соответствии с разработанным критерием приемлемости, так и по статистическому критерию относительно среднего по отрасли. Двое из трех участников, результаты которых не соответствовали критерию приемлемости при определении содержания примеси в количественных испытаниях, показали сомнительные результаты относительно среднего по отрасли (участники под кодами 51, 68).

7.6. Оценка метрологических параметров методики определения сопутствующих примесей методом внутренней нормализации

Результаты, представленные участниками, характеризуются очень хорошей сходимостью ($RSD_{tot} = 1.1\%$). Такая сходимость является удовлетворительной и для методик количественного определения.

В то же время отмечается достаточно большая систематическая погрешность (отклонение результатов участников до 12 % отн.). В общем, такие характеристики присущи методикам с применением метода внутренней нормализации. Возможными причинами таких систематических погрешностей могут быть проблемы, связанные корректным определением начала и конца пика при его интегрировании. Следует отметить, что работа методом стандарта исключает или в значительной степени уменьшает данную систематическую погрешность анализа.

7.7. Анализ ошибок, допущенных лабораториями в ходе тестирования

Форма протокола содержит вопросы к участникам тестирования относительно соблюдения ими фармакопейных требований и требований надлежащей лабораторной практики при выполнении анализа. При заполнении формы протокола участники могут продемонстрировать, а организаторы ППТ проследить правильность выполнения анализа в соответствии с указанными требованиями.

7.7.1. Применение различных подходов к расчету содержания примеси линкомицина В

Как уже было отмечено в п. 7.2., большинство участников (63 %) рассчитывали содержание линкомицина В в соответствии с требованиями USP, 31 % участников использовали подходы общей статьи 2.2.46. ЕФ/ГФУ, 2 участника (6 %) рассчитывали содержание линкомицина В в соответствии с монографией «Линкомицина гидрохлорид» ЕФ/ГФУ.

Для сравнения, организаторами пересчитаны результаты в соответствии с подходом USP, исходя из первичных данных участников. Следует отметить, что способ расчетов, использованный участниками, не повлиял на принятие

решения о результатах тестирования. Однако анализ результатов, полученных различными способами, позволил организаторам оценить надежность результатов, полученных с использованием различных подходов.

В п. 6 уже отмечено, что при аттестации ТО разность в найденном содержании примеси линкомицина В составила не более 0.03 % при расчетах двумя указанными способами. Это подтверждают и результаты других участников, которые проводили расчет по ЕФ/ГФУ (Табл. 4).

Так, среднее значение разности в найденном содержании примеси линкомицина В при расчетах с использованием двух подходов для 10 из 11 участников составила 0.03 %. Однако для участника (код 27) эта разность составила 0.37, что превышает среднее различие по всем участникам более, чем в 10 раз. Разница в результатах участника под кодом 67 также ощутимо (в 3-4 раза) выше, чем других участников. Причиной такой разницы в результатах могли быть различные факторы, как некорректное вычитание системных пиков, так и ненадлежащее качество использованных растворителей, чистота посуды, недостаточно отмытая или некондиционная колонка и/или другие.

Таким образом, подход USP к расчету содержания примеси линкомицина В является более надежным, так как снижает риск получения лабораторией ложноположительных или ложноотрицательных результатов анализа вследствие влияния неучтенных факторов.

7.7.2. Расчет относительного времени хроматографирования

В частных фармакопейных статьях часто выражают время хроматографирования в относительных единицах, относительно времени удерживания основного компонента. В форме протокола участникам следовало указать относительное время хроматографирования (относительно пика линкомицина). Явился неожиданным тот факт, что на фоне столь высокого процента удовлетворительных результатов только 46 % участников (16 из 35) правильно рассчитали относительное время хроматографирования. Семь участников (коды 22, 25, 33, 43, 48, 51, 59) неправильно рассчитали время хроматографирования относительно пика линкомицина, т.е. получили значение меньшее 1. Два участника (коды 18, 41) указали не относительное, а абсолютное время удерживания. Десять участников (коды 27, 28, 32, 36, 58, 61, 66, 67, 68, 69) по каким-то причинам вообще не заполнили данную графу.

7.7.3. Расчет относительного стандартного отклонения

Организаторами были пересчитаны величины относительного стандартного отклонения площадей пиков, а также промежуточных и конечного результатов в соответствии с тестовым заданием, из данных, предоставленных участниками. Обнаружено, что участники под кодами 27, 39, 67 допустили ошибки при расчете относительного стандартного отклонения площадей пиков. Данные ошибки произошли из-за ошибок в переносе первичных данных в форму протокола. Участники под кодами 18, 23, 33, 36, 39, 42 допустили ошибки при расчете *RSD* единичных значений результатов для растворов ТО. Возможно, значения *RSD* были рассчитаны с учетом дополнительных результатов, которые не вошли в форму протокола, а это приводит к отсутствию прослеживаемости результатов. Величины *RSD* результатов участников, отличающиеся от пересчитанных организаторами, выделены в Табл. 1 жирным шрифтом.

7.7.4. Округление результатов

В тестовом задании не была указана регламентация содержания примеси линкомицина В и, соответственно, не было единых требований к округлению конечных результатов. Исходя из требований к неопределенности методики, а, соответственно, и критериев оценивания при определении предельного содержания примеси ($\pm 0.8\%$), достаточным является округление результата до десятых (3 участника). Исходя из точности методики и относительно большого содержания примеси в ТО, а также для обсчета результатов организаторами, информативными являются сотые (19 участников). Дальнейшее увеличение количества цифр после запятой не соответствует реальной точности анализа и не является корректным (11 участников).

7.7.5. Общие замечания к процедуре тестирования и оформлению результатов

Следует отметить, что ряд участников (коды 32, 36, 48) выполняли анализ на колонке не с заданным типом сорбента, а участники под кодами 32 и 48 использовали колонку с другими геометрическими параметрами. Число теоретических тарелок, указанное участником под кодом 32, не соответствует требуемому в тесте «Проверка пригодности хроматографической системы». Для данного анализа это не сказалось существенно на результатах тестирования, но в общем случае необходимо руководствоваться указаниями общей статьи 2.2.46 [1, 4] по допустимым модификациям условий

анализа. Результаты, которые получены с несоблюдением требований данной статьи, в случае арбитражного контроля могут быть признаны недействительными.

Имеется ряд замечаний к оформлению результатов анализа в соответствии с предоставленной формой протокола.

Участники под кодами 27, 34, 39, 44, 49, 65, 67 допустили ошибки при переносе первичных данных в форму протокола. В системе качества лабораторий должна быть внедрена процедура, которая контролирует отсутствие подобных ошибок перенесения.

Участник под кодом 62 указал массы навесок не в требуемых единицах массы, а участник под кодом 28 вообще не указал массы навесок, которые использовал в анализе. Ненадлежащее заполнение форм протоколов, в частности, отсутствие навесок приводит к невозможности проследить условия выполнения анализа. В случае возникновения ситуации «Out of Specification» это затрудняет возможность исследовать ее причину.

Таким образом, только 7 лабораторий (под кодами 24, 38, 40, 46, 47, 54, 60) выполнили анализ в полном объеме и при этом не допустили ошибок и неточностей.

Выводы

В тестировании по показателю определение сопутствующих примесей в ТО линкомицина гидрохлорида методом ВЭЖХ приняло участие 35 лабораторий в том числе 23 лаборатории фармацевтических предприятий Украины; 1 лаборатория территориальной государственной инспекции Украины; 6 лабораторий других организаций, которые осуществляют контроль качества лекарственных средств в Украине; 5 лабораторий по контролю качества лекарственных средств стран СНГ.

97 % лабораторий фармацевтической отрасли, принявших участие в тестировании, подтвердили свою возможность контролировать качество лекарственных средств по показателю «Сопутствующие примеси» и показали удовлетворительные результаты при определении сопутствующих примесей в ТО линкомицина гидрохлорида методом ВЭЖХ.

При достаточно высоком уровне положительных результатов в отрасли только 20 % участников избежали ошибок и выполнили анализ с учетом всех фармакопейных требований и требований надлежащей лабораторной практики. Результаты остальных участников формально могут быть признаны недействительными в случае арбитражного контроля.

При аттестации ТО линкомицина гидрохлорида впервые, используя подходы «робастной статистики», была оценена правильность аттестованного значения содержания примеси В в ТО линкомицина гидрохлорида.

ЛИТЕРАТУРА

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Доповнення 2. — Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. — 620 с.
2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 1-е вид. — Доповнення 3. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2009. — 280 с.
3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр» - 1-е вид. — Харьков: РИРЕГ, 2001. — 556 с.
4. European Pharmacopoeia. — 6th ed. — Strasbourg: Council of Europe, 2007. — 1173 p.
5. The United State Pharmacopoeia. — 33 ed. — Rockville: The United State Pharmacopoeial Convention, Inc., 2009. — 3187 p.
6. British Pharmacopoeia. — London: HMSO, 2005. — Vol. 1. — 1389 p.
7. Статистический анализ результатов химического эксперимента // Государственная Фармакопея Украины / Государственное предприятие «Научно-экспертный фармакопейный центр» - 1-ое изд. — Харьков: РИРЕГ, 2001. — Дополнение 1. — 2004. - С. 187-214.
8. Аналитическая химия. Проблемы и подходы: В 2 т: Пер. с англ. / Под ред. Р. Кельнера, Ж.-М. Мерме, М. Отто, М. Видмера.-М.: «Мир»:ООО «Издательство АСТ», 2004.- Т. 1. - С. 64-67.

Резюме

Дмітрієва М.В., Леонтьєв Д.А., Гризодуб О.І.

Результати 8-го раунду Програми професійного тестування лабораторій з контролю якості лікарських засобів: визначення супровідних домішок у тестовому зразку лінкоміцину гідрохлориду методом ВЕРХ

Наведено результати визначення супровідних домішок у тестовому зразку лінкоміцину гідрохлориду методом ВЕРХ, отримані при проведенні 8-го раунду Програми професійного тестування лабораторій з контролю якості лікарських засобів. Проведено аналіз джерел помилок для методики визначення супровідних домішок методом внутрішньої нормалізації. Згідно з обґрунтованими критеріями оцінювання проаналізовано рівень якості контролю лікарських засобів за цим показником у лабораторіях фармацевтичної галузі.

Summary

Dmitrieva, M.V., Leontiev D.A., Gryzodub A.I.

Results of the 8 Round of the Professional Testing Scheme of laboratories for the quality control of drugs: determination of related substances in a test sample of lincomycin hydrochloride by HPLC

The results of the determination of related substances in a test sample of lincomycin hydrochloride by HPLC, obtained during the 8 Round of the Professional Testing Scheme of laboratories for the quality control of drugs were presented. The analysis of errors sources of the method of the determination of related substances by the method of internal normalization have been conducted. In accordance with reasonable criteria for evaluation, the level of the quality control of drugs regarding this parameter in the laboratories of the pharmaceutical industry was analyzed.

Дмитриева Марина Васильевна. Окончила химический факультет Харьковского государственного университета (1995). Работает в ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств» (с 1995). Руководитель группы по разработке и внедрению Программы профессионального тестирования. К.фарм.н. (2008).

Леонтьев Дмитрий Анатольевич (р. 1963). Окончил биологический факультет Харьковского государственного университета (1986). Работает в ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств» (1993). Руководитель группы «Валидация методик, стандартные образцы и метрология» отдела ГФУ. К.фарм.н. (1997).

Зам. директора ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств» по науке (2005).

Гризодуб Александр Иванович (р. 1948). Окончил химический факультет Харьковского государственного университета (1971). Директор ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств» (2005). Д.х.н. (1990). Профессор (1996). Член Международной ассоциации официальных аналитических химиков (1997). Член Международной федерации фармацевтов (2004). Член Научного Совета НАН Украины по проблеме «Аналитическая химия» (2004).

Будова та властивості

УДК 615.212:615.276:547.857.4

Корниенко В.И., Самура Б.А., Романенко Н.И., Мартынюк О.А.
Харьковская зооветеринарная академия
Национальный фармацевтический университет
Запорожский государственный медицинский университет

Исследование зависимости анальгетической активности от химической структуры в ряду аммониевых солей *N*-(3-метил-7-ацетилметилксантинил-8) пиперазиния

Проведено изучение зависимости анальгетической активности от химической структуры среди аммониевых солей *N*-(3-метил-7-ацетилметилксантинил-8) пиперазиния. Выявлено *L*- α -аминопропионатную аммониевую соль *N*-(3-метил-7-ацетилметилксантинил-8)-пиперазиния (соединение 7), которая при возбуждении афферентных висцеральных ноцицепторов химическим раздражителем уменьшает количество укусных корчей на 60.3 %. Установлено, что аммониевые соли *N*-(3-метил-7-ацетилметилксантинил-8) пиперазиния являются перспективной группой органических соединений для дальнейшего целенаправленного синтеза и фармакологического скрининга с целью создания фармакологических веществ с анальгетической активностью.

Боль является распространенным симптомом, который сопровождает течение большинства заболеваний. Болевой синдром при остеоартрозе, особенно в начале болезни, выражен не столь сильно, как при хронических воспалительных ревматических заболеваниях. Развитие боли приводит к функциональным нарушениям деятельности сердечно-сосудистой системы, дыхания, пищеварения и др. [3, 11]. Основным механизмом, приводящим к развитию болевого синдрома, считается постепенная деградация и снижение синтеза матрикса хряща, потеря им своих амортизационных свойств, нарушение костного обмена с развитием остеофитов [4, 12].

Для купирования болевого синдрома широко применяются ненаркотические анальгетики, а именно - нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), обладающие анальгетическими свойствами [2, 8, 13]. Однако большинство препаратов данной группы являются высоко-

токсичными, недостаточно эффективными и могут оказывать побочные действия. Длительный прием неселективных НПВС связан с риском развития таких побочных эффектов: гастропатии, нефропатии, с ухудшением течения артериальной гипертензии и сердечно-сосудистой недостаточности, особенно у больных пожилого возраста [6, 7]. Появление НПВС, подавляющих синтез циклооксигеназы ЦОГ-2, позволяет повысить безопасность лечения этого контингента больных [9].

Анальгетические эффекты НПВС определяются ингибированием фермента ЦОГ-2, а наиболее часто встречающиеся побочные эффекты (поражение желудочно-кишечного тракта, нарушение функции почек и агрегации тромбоцитов) – ингибированием ЦОГ-1. Особенно высок риск осложнений лекарственной терапии НПВС у лиц пожилого и старческого возраста [14, 15]. Поэтому в последние годы особое внимание привлечено к разработке препаратов

нового поколения. В связи с этим поиск более эффективных лекарственных препаратов с малой токсичностью и широкой терапевтического действия остается актуальной проблемой современной медицины.

Результаты компьютерного прогноза возможных видов фармакологической активности, выполненных по программе PASS, свидетельствуют с высокой вероятностью о наличии у аммониевых солей *N*-(3-метил-7-ацетилметилксантинил-8) пиперазиния анальгетических свойств, что послужило основанием для проведения данных исследований.

Целью настоящей работы является изучение зависимости анальгетической активности от химической структуры в ряду впервые синтезированных аммониевых солей *N*-(3-метил-7-ацетилметилксантинил-8) пиперазиния.

Материал и методы

Объектом исследований были аммониевые соли *N*-(3-метил-7-ацетилметилксантинил-8) пиперазиния (соединения 1-9), синтез которых проведен на кафедре биологической химии Запорожского государственного медицинского университета под руководством д.фарм.н., профессора Романенко Н.И.

Структура синтезированных соединений подтверждена с помощью современных физико-химических методов элементного анализа, УФ-, ИК-, ПМР- и масс-спектрометрии, встречным синтезом, а чистота синтезированных веществ контролировалась методом тонкослойной хроматографии. Данные вещества являются белыми кристаллическими порошками, без запаха, с горьким вкусом, растворимы в воде, легко

растворимы в диметилфосфамиде, растворимы в спирте при нагревании, практически не растворимы в эфире, хлороформе, кислоте уксусной ледяной.

Анальгетическую активность определяли на модели «уксусных корчей» в опытах на белых крысах линии Вистар обоего пола массой (170-195) г. Корчи вызывали внутрибрюшинным введением 1 % водного раствора кислоты уксусной в дозе 1 мл на 100 г массы тела животного. Подсчет числа корчей проводили через 20 мин после внутрибрюшинного введения кислоты уксусной в течение 30 мин. Изучаемые вещества в дозе 0.05 LD₅₀, в виде (3-5) % водной суспензии, стабилизированной твином-80, вводили внутривентрикулярно с помощью специального металлического зонда за 30 мин до введения кислоты уксусной. Уменьшение количества корчей у опытных животных по сравнению с контрольной группой служило показателем анальгетических свойств исследуемых веществ. Анальгетическую активность (в процентах) оценивали по способности веществ уменьшать количество корчей в опытной группе животных по сравнению с контрольной группой и вычисляли по формуле:

$$\frac{C_k - C_d}{C_d} \times 100\%$$

где:

C_к — среднее количество корчей в контрольной группе;

C_а — среднее количество корчей в опытной группе.

При проведении исследований животные находились в стандартных условиях согласно с

Таблица

Анальгетическая активность аммониевых солей *N*-(3-метил-7-ацетилметилксантинил-8) пиперазиния

Номер соединения	Название соединения	Доза, мг/кг	Количество корчей в течение 30 мин (M±m)	Доверительный интервал при p=0.05	В процентах к контролю	Анальгетическая активность, в процентах
1	γ-7992	19.0	21.43±1.35	18.13÷24.74	51.4	48.6
2	γ-7993	16.5	20.57±1.02	18.07÷23.07	49.3	50.7
3	γ-7994	40.8	31.14±1.96	26.34÷35.94*	74.7	25.3
4	γ-7995	17.5	33.43±0.93	31.15÷35.71*	80.2	19.8
5	γ-7996	33.5	24.71±1.07	22.09÷27.33	59.3	40.7
6	γ-7997	40.5	21.71±1.01	19.24÷24.18	52.1	47.9
7	γ-7998	21.0	16.57±0.70	14.95÷18.29	39.7	60.3
8	γ-7999	36.0	18.52±0.50	11.77÷14.23*	44.4	55.6
9	γ-8000	28.0	19.71±0.70	17.99÷21.43	47.3	52.7
контроль		—	41.7±0.38	40.77÷42.67	100	—
диклофенак натрия		10.0	22.4 ± 1.4*	34.5÷55.9	58.8	41.2

Примечание.

* — достоверность различий по отношению к контролю при p<0.05.

нормами и принципами Директивы Совета ЕС по защите позвоночных животных, которых используют для экспериментальных и других научных целей.

Полученные данные обработаны общепринятыми методами вариационной статистики по критерию *t* Стьюдента с использованием программного обеспечения «Windows-2000», электронных таблиц Excel и пакета математической обработки Mathcad-5.0 [2, 6].

Результаты исследований и их обсуждение

Анализ полученных результатов изучения анальгетической активности аммониевых солей *N*-(3-метил-7-ацетилметилксантинил-8) пиперазиния (Таблица) показывают, что исследуемые вещества оказывают влияние на рефлекторную возбудимость висцеральных ноцицепторов при воздействии на них химическим раздражителем. Установлено, что все соединения вызывают уменьшение количества укусных корчей в диапазоне от 19.8 % до 60.3 %. Наиболее выраженное анальгетическое действие проявила *L*- α -аминопропионатная аммониевая соль *N*-(3-метил-7-ацетилметилксантинил-8-) пиперазиния (соединение 7), которая при возбуждении афферентных висцеральных ноцицепторов химическим раздражителем уменьшает количество укусных корчей на 60.3 % ($p < 0.05$). Замена *L*- α -аминопропионатной аммониевой соли (соединение 7) на β -аминопропионатную (соединение 8), оксалатную (соединения 1, 9), сукцинатную (соединение 2), аминокетатную (соединение 6), цитратную (соединение 5), пиперазиновую (соединение 3), и *L*-глутаматную (соединение 4) аммониевые соли приводит к уменьшению анальгетической активности данных веществ. Препарат сравнения диклофенак натрия вызывает уменьшение количества укусных корчей на 41.2 %.

Можно предположить, что анальгетический эффект аммониевых солей *N*-(3-метил-7-ацетилметилксантинил-8) пиперазиния связан с угнетением синтеза простагландинов и медиаторов боли, а также ингибированием экспрессии генов, ответственных за синтез провоспалительных цитокинов ФНО- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, а также усилением экспрессии генов, ответственных за синтез противовоспалительных цитокинов IL-10.

Таким образом, из всех изученных веществ наибольшей анальгетической активностью обладает соединение 7, которое сопоставимо с анальгетической активностью диклофенака натрия. Установленные результаты могут позволить рекомендовать данный ряд произво-

дных для последующего изучения фармакологической активности с перспективностью разработки фармакологических веществ для лечения болевых синдромов и воспалительных процессов разной этиологии.

Выводы

1. *L*- α -аминопропионатная аммониевая соль *N*-(3-метил-7-ацетилметилксантинил-8) пиперазиния (соединение 7) на 60.3 % уменьшает чувствительность висцеральных ноцицепторов на химический раздражитель и по анальгетической активности превосходит диклофенак натрия.

2. Аммониевые соли *N*-(3-метил-7-ацетилметилксантинил-8) пиперазиния являются перспективной группой органических веществ для дальнейшего синтеза и проведения фармакологического скрининга с целью создания на их основе более безопасных ненаркотических анальгетических средств для лечения болевых синдромов и воспалительных процессов различной этиологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів / [Под ред. О.В. Стефанова]. — К.: Авіцена, 2001. — С. 433-443.
2. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, Н.П. Бабич. — К.: Морион, 2000. — 320 с.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. — [15-е изд., перераб., испр. и доп.]. — М.: ООО Изд-во Новая волна, 2005. — 1200 с.
4. Насонов Е.Л. Поражение желудка, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов / Е.Л. Насонов, А.Е. Каратеев // Клиническая медицина. - 2000. — № 3. — С. 4-9.
5. Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов / Е.Л. Насонов // Российский медицинский журнал. - 2002. — Т. 10, № 4. — С. 206-212.
6. Насонов Е.Л. Болевой синдром при патологии опорно-двигательного аппарата / Е.Л. Насонов / Врач. — 2002. - № 4. — С. 15-19.
7. Сернов Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л.Н. Сернов, В.В. Гацура. - М., 2000. - 352 с.
8. Сороцкая В.Н. Желудочно-кишечные осложнения как одна из причин смерти больных ревматическими заболеваниями / В.Н. Сороцкая, А.Е. Каратеев // Научно-практическая ревматология. - 2005. — № 4. — С. 34-37.
9. Basic biology and clinical application of specific cyclooxygenase-2 inhibitors / Crofford L.J., Lipsky P.E., Brooks P. et. al. // Arthritis Rheum. - 2000. — Vol. 43. — P. 4-13.
10. Inflammatory response to acute myocardial infarction augments neointimal hyperplasia after vascular injury in a remote artery / Takaoka Minoru, Uemura Shiro, Kawata Hiroyuki et al. // Arteriosclerosis, Thrombosis and Vasc. Biol. - 2006. - Vol. 26, № 9. - P. 360-365.
11. Sachs C. Oral analgesics for acute nonspecific pain / C. Sachs // Am. Fam. Physicia. - 2005. — Vol. 71. - P. 913-918.
12. Schmidt L.E. Alpha-fetoprotein is a predictor of outcome in acetaminophen-induced liver injury / L.E. Schmidt, K. Dahlhoff // Hepatology. - 2005. — Vol. 41, № 1. — P. 26-31.
13. Volans G. Ibuprofen overdose / G. Volans, J. Monaghan, M. Colbridge // Int. J. Clin. Pract. Suppl. - 2003. — Vol. 135. — P. 54-60.

14. Determination of ibuprofen in dog plasma by liquid chromatography and application in pharmacokinetic studies of an ibuprofen prodrug in dogs / P. Wang, M. Qi, L. Liu, L. Fang // J. Pharm. Biomed. Anal. - 2005. — Vol. 38, № 4. — P. 714-719.

15. Wilcox C.M. Patterns of use and public perception of over-the-counter pain relievers: focus on nonsteroidal antiinflammatory drugs / C.M. Wilcox, B. Cryer, G. Triadafilopoulos // J. Rheumatol. - 2005. — Vol. 32, № 11. — P. 2218-2224.

Резюме

Корнієнко В.І., Самура Б.А.,
Романенко М.І., Мартинюк О.О.

Дослідження залежності анальгетичної активності від хімічної структури в ряду амонієвих солей *N*-(3-метил-7-ацетилметилксантиніл-8) піперазинію

Проведено вивчення залежності анальгетичної активності від хімічної структури серед амонієвих солей *N*-(3-метил-7-ацетилметилксантиніл-8) піперазинію. Виявлено *L*- α -амінопропіонатну амонієву сіль *N*-(3-метил-7-ацетилметилксантиніл-8) піперазинію (сполука 7), що при збудженні аферентних вісцеральних ноцицепторів хімічним подразником зменшує кількість опітових судом на 60.3%. Встановлено, що амонієві солі *N*-(3-метил-7-ацетилметилксантиніл-8) піперазинію є перспективною групою органічних сполук для подальшого цілеспрямованого синтезу та фармакологічного скринінгу з метою створення фармакологічних речовин з анальгетичною активністю.

Summary

Kornienko V.I., Samura B.A.,
Romanenko M.I., Martyniuk O.A.

Study of the dependance of analgesic activity from the chemical structure in a raw of *N*-(3-methyl-7-acetylmethylxantinyll-8)piperazine ammonium salts

The study of dependence of analgesic activity from the chemical structure of *N*-(3-methyl-7-acetylmethylxantinyll-8)piperazine ammonium salts was conducted. *N*-(3-Methyl-7-8-acetylmethylxantinyll)piperazine *L*- α -aminopropionate ammonium salt (compound 7), which at the effect on visceral afferent nociceptors by the chemical irritant reduced the amount of acetic cramps for 60.3 per cent, were identified. It was established that *N*-(3-methyl-7-acetylmethylxantinyll-8)piperazine ammonium salts are a perspective group of organic compounds for further target synthesis and pharmacological screening in order to develop pharmacological substances with analgesic activity.

Корнієнко Валентина Івановна. К.фарм.н. Доцент кафедри фармакології и токсикології ХЗВА.

Самура Борис Андреевич. Засл. деятель науки и техники Украины. Д.фарм.н. Профессор. Зав. кафедрой фармакотерапии НФаУ.

Романенко Николай Иванович. Д.фарм.н. Профессор кафедры биохимии ЗГМУ.

Мартинюк Ольга Александровна. Лаборант кафедры биохимии ЗГМУ.

Готові лікарські засоби

УДК 615.356:577.164.1]:615.456

Алмакаева Л.Г., Науменок Л.Г., Либина В.В., Орлова И.А.

Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств и медицинской продукции»

Разработка состава пролонгированного лекарственного средства на основе кеторолака трометамин

На этапе фармацевтической разработки разработан и обоснован состав пролонгированного лекарственного средства для парентерального применения на основе кеторолака трометамин. Приведены результаты по выбору оптимального рН раствора, обоснован выбор стабилизаторов, позволяющих получить стабильный препарат в течение регламентированного срока хранения.

Препараты на основе кеторолака трометамин относятся к группе нестероидных противовоспалительных средств - ненаркотических анальгетиков. В спектре фармакологических свойств кеторолака наиболее выраженной является анальгетическая активность, значительно превосходящая его противовоспалительное действие. Указанное обуславливает и перечень показаний к его применению. Препараты кеторолака предназначены для купирования болевого синдрома средней и сильной интенсивности, в первую очередь, постоперационного и посттравматического генеза.

Опыт клинического применения кеторолака свидетельствует, что он является достаточно сильным обезболивающим средством, сопоставимым по эффективности с наркотическими анальгетиками, но характеризующимся при этом отсутствием развития привыкания, физической и психической зависимости, наркотического эффекта и других опасных побочных явлений, присущих опиатам. По фармакокинетическим параметрам кеторолак характеризуется быстрым всасыванием из места введения в системный кровоток и столь же быстрой эли-

минацией. Указанные фармакокинетические свойства обуславливают относительно кратковременный фармакотерапевтический эффект препаратов кеторолака [1-4].

В настоящее время кеторолак производится в форме таблеток (10 мг) и растворов для инъекций (30 мг/мл). Существующие инъекционные препараты кеторолака представляют собой обычные растворы, не содержащие вспомогательных веществ, влияющих на скорость всасывания и/или выведения действующего вещества. Исключение составляет препарат пролонгированного действия Кетолонг-Дарница, раствор для инъекций [5].

Целью настоящей работы является разработка состава и технологии пролонгированного препарата на основе кеторолака трометамин, который по фармакологическому действию, безопасности и пролонгирующему эффекту мог бы соответствовать препарату-аналогу (Кетолонг-Дарница) [5].

Объекты и методы

Для исследований использовалась субстанция кеторолака трометамин фирмы «Qumisa

Sintetica S.A», Испания. Объектом исследования явились лабораторные образцы инъекционных растворов кеторолака трометамин различных составов.

В ходе исследований проводился качественный и количественный контроль образцов препарата. В качестве показателей, характеризующих стабильность лекарственного средства, исследовали прозрачность, цветность, механические включения, pH раствора, содержание действующего вещества [6-8].

Результаты исследований и их обсуждение

Для выбора оптимального состава и получения стабильной инъекционной лекарственной формы исследовались физико-химические и технологические свойства действующих и вспомогательных веществ, которые входят в состав препарата. Для обеспечения пролонгированного действия препарата использовались различные вещества — неводные растворители, высокомолекулярные вещества. Пролонгирующие вещества (пролонгаторы) — вспомогательные вещества, увеличивающие время нахождения

Таблица 1

Состав лабораторных образцов раствора кеторолака трометамин

Серия	Компонентный состав
11.12.07	кеторолак трометамин — 30 мг пропиленгликоль — 450 мг натрия хлорид — 4 мг динатрия эдетат (трилон Б) — 1 мг хлорбутанол гемигидрат — 5 мг 0,5М раствор трометамин - до pH 7.5 вода для инъекций - до 1 мл
20.05.08/1	кеторолак трометамин — 30 мг пропиленгликоль — 350 мг колидон-25 — 40 мг натрия хлорид — 4 мг динатрия эдетат (трилон Б) — 1 мг хлорбутанол гемигидрат — 5 мг 0.5 М раствор трометамин - до pH 7.5 вода для инъекций - до 1 мл
20.05.08/2	кеторолак трометамин — 30 мг пропиленгликоль — 450 мг колидон-25 — 40 мг натрия хлорид — 4 мг динатрия эдетат (трилон Б) — 1 мг хлорбутанол гемигидрат — 5 мг 0.5 М раствор трометамин - до pH 7.5 вода для инъекций - до 1 мл
20.05.08/3	кеторолак трометамин — 30 мг полиэтиленгликоль — 120 мг колидон-25 — 40 мг натрия хлорид — 4 мг динатрия эдетат (трилон Б) — 1 мг хлорбутанол гемигидрат — 5 мг 0.5 М раствор трометамин - до pH 7.5 вода для инъекций - до 1 мл

Таблица 2

Основные фармакокинетические параметры кеторолака трометамин при однократном внутримышечном введении кроликам

Параметры фармакокинетики	Кетанов	Кетолонг-Дарница	Лабораторные серии раствора кеторолака			
			11.12.07	20.05.08/1	20.05.08/2	20.05.08/3
C_{max} , МКГ/мл	9.5	10.1	8.6	8.9	7.8	10.9
T_{max} , ч	0.50	0.25	0.75	0.50	0.75	0.25
MRT , ч	2.47	2.74	2.77	2.44	2.45	2.04
K_{el} , ч	0.406	0.365	0.385	0.416	0.409	0.476
$T_{1/2}$, ч	1.71	1.90	1.80	1.67	1.70	1.46
$AUC_{0-\infty}$, МКГ·ч/мл	23.62	26.74	26.90	21.10	20.75	24.39
AUC_{0-t} , МКГ·ч/мл	21.83	23.71	23.98	19.29	18.88	22.97
F , %	100.0	113.2	113.9	89.3	87.9	103.3
C_{max}/AUC	0.402	0.377	0.321	0.423	0.377	0.445

лекарственных веществ в организме. Использование пролонгированных лекарственных форм вызвано отрицательными явлениями, возникающими при быстром выведении лекарственных веществ из организма или быстрым разрушением в нем, поэтому в состав лекарственных средств вводят вещества, однократный прием которых сохранял бы в организме в течении длительного или заданного времени терапевтически активную концентрацию лекарственного средства [9-10].

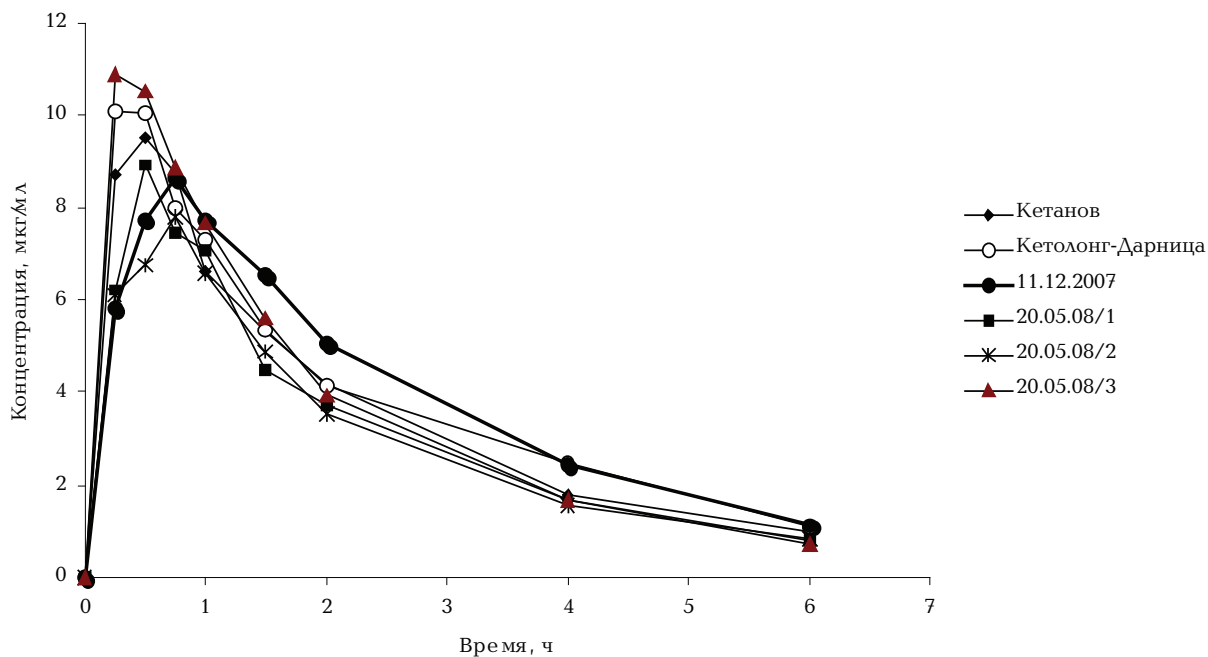
Фармакокинетическая оценка препарата проведена в лаборатории общей фармакологии

ГП ГНЦАС при однократном внутримышечном введении кроликам по показателям концентрации препарата в плазме крови с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с предварительной твердофазной экстракцией действующего вещества из плазмы животных.

Исследовались лабораторные образцы инъекционных растворов кеторолака трометамин различных составов, представленные в Табл. 1.

В качестве препаратов сравнения использовали:

Рисунок 1



Динамика содержания кеторолака в плазме крови кроликов после однократного внутримышечного введения сравнимых инъекционных растворов

— *Кетанов*, раствор для инъекций («Ranbaxy», Индия)

— *Кетолонг-Дарница*, раствор для инъекций (ЗАО «Фармацевтическая фирма «Дарница»)

Фармакокинетические кривые, отражающие результаты определения концентрации кеторолака в плазме крови кроликов при внутримышечном введении в форме растворов с содержанием разных вспомогательных веществ, представлены на Рис. 1.

В Табл. 2 представлены основные модельно-независимые фармакокинетические константы кеторолака при внутримышечном введении кроликам сравниваемых растворов.

Сравнительный анализ приведенных данных показывает, что среди изученных лабораторных образцов раствора кеторолака по величине основных фармакокинетических констант наиболее близким к пролонгированной форме Кетолонг-Дарница является серия 11.12.07. Ее относительная биодоступность (F') составляет 110.8 % и является практически равной биодоступности препарата Кетолонг-Дарница.

По сравнению с обычным раствором кеторолака (референтный препарат Кетанов) эта серия характеризуется тенденцией в сторону более продолжительного времени достижения максимальной концентрации (T_{max}) и более длительного времени удерживания в крови (MRT).

Другие изученные лабораторные образцы раствора кеторолака либо не имеют фармакокинетических отличий от Кетанова, либо уступают обоим референтным препаратам.

Для выбора оптимального состава и получения стабильной инъекционной лекарственной формы исследовались физико-химические и технологические свойства кеторолака трометамин, как основного активного вещества, которое входит в состав препарата в количестве, обоснованном фармакологически.

Кеторолака трометамин представляет собой соль сильного основания и слабой кислоты, т.е. гидролитические процессы для данного вещества усиливаются в кислой среде. Для подавления гидролиза данной соли необходимо создание слабощелочной среды, что достигается добавлением 0.5 М раствора трометамин до рН 7.5.

Для подтверждения оптимальных пределов рН раствора кеторолака трометамин были наработаны опытные серии препарата с критическими значениями рН раствора. Из литературных источников [2, 5] известно, что оптимальными пределами рН для аналогов

раствора кеторолака трометамин являются пределы 6.9-7.9, следовательно, критические значения рН для этого раствора должны быть ниже и выше этих пределов. С целью уточнения этого интервала нами проведены исследования растворов установленного состава с различным значением рН, которые достигались добавлением различных количеств 0.5 М раствора трометамин. Результаты исследований представлены в Табл. 3.

Для поддержания микробиологической стабильности в состав препарата введен консервант хлорбутанол гемигидрат.

Одним из требований, предъявляемым к инъекционным лекарственным средствам, является изотонирование раствора до уровня осмотического давления биологических жидкостей организма. Выбранное количество натрия хлорида позволило получить изотонический раствор кеторолака трометамин, раствора для инъекций, и подтверждено расчетным методом, основанным на законе Вант-Гоффа [10].

На процессы деструкции лекарственных веществ в растворах влияют различные факторы: присутствие кислорода воздуха в растворе и в воздушном пространстве ампулы, присутствие ионов тяжелых металлов, которые катализируют процессы окисления. Источником попадания ионов тяжелых металлов в раствор могут быть их примеси в исходном сырье и материалах, оборудовании, контактирующем с раствором на стадиях технологического процесса [11-12].

С целью определения негативного влияния кислорода воздуха на раствор кеторолака трометамин ампулирование препарата проводилось в условиях газовой защиты азотом и без газовой защиты при шприцевом наполнении ампул (замены воздушной фазы над раствором на инертный газ при наполнении и запайке ампул). Проводился контроль показателей качества серий препарата, приготовленных без газовой защиты, а также серий, приготовленных с запайкой ампул в токе азота. Результаты исследований представлены в Табл. 4.

Из данных Табл. 4 видно, что использование газовой защиты азотом влияет на качество препарата, по показателю «Цветность» препарат не соответствует проекту АНД, и при производстве препарата в промышленных условиях рекомендована газовая защита азотом.

Для предотвращения окисления действующего вещества (кеторолака трометамин) был использован динатрия эдетат (трилон Б) как не прямой антиоксидант, образующий комплексы с металлами, которые катализируют процессы

Таблица 3

Изучение влияния pH среды на стабильность инъекционного раствора

Показатель	Серия 11.12.07	Серия 20.05.08/1	Серия 20.05.08/2	Серия 20.05.08/3
pH раствора (6.9-7.9)	6.5	6.9	7.9	8.5
прозрачность (должен быть прозрачным; ГФУ, 2.2.1)	взвесь	прозрачный	прозрачный	прозрачный
цветность (не интенсивнее эталона Y ₄ ; ГФУ, 2.2.2, метод II)	соответствует	соответствует	соответствует	не соответствует
механические включения; РД 42У-001-93, ГФУ, 2.9.20.	не соответствует	соответствует	соответствует	не соответствует

Таблица 4

Изменение показателей качества в растворе кеторолака трометамин под влиянием кислорода в процессе хранения

Срок хранения	Прозрачность (ГФУ; 2.2.1)		Цветность (не интенсивнее эталона Y ₄ ; ГФУ, 2.2.2, метод II)		pH (6.9-7.9)	
	без азота	с азотом	без азота	с азотом	без азота	с азотом
исходные данные	прозрачный	прозрачный	соответствует	соответствует	7.5	7.5
3 мес.	прозрачный	прозрачный	соответствует	соответствует	7.5	7.5
6 мес.	прозрачный	прозрачный	соответствует	соответствует	7.52	7.53
9 мес.	прозрачный	прозрачный	не соответствует	соответствует	7.6	7.6
12 мес.	прозрачный	прозрачный	не соответствует	соответствует	7.6	7.6

Примечание.

Количественное содержание кеторолака трометамин (от 0.027 г/мл до 0.033 г/мл) и сопутствующие примеси (не более 2.0 % примесей суммарно) находились в регламентируемых пределах в течение всего срока хранения и определялись методом ВЭЖХ.

Таблица 5

Влияние динатрия эдетата на стабильность инъекционного раствора при хранении

Содержание динатрия эдетата	pH (6.9-7.9)		Прозрачность (ГФУ; 2.2.1)		Цветность (не интенсивнее эталона Y ₄ ; ГФУ, 2.2.2, метод II)		Количественное содержание кеторолака трометамин (метод ВЭЖХ) (от 0.027 г/мл до 0.033 г/мл)		Срок хранения
	исходное	конечное	исходное	конечное	исходное	конечное	исходное	конечное	
0.03	7.3	7.3	прозрачный	прозрачный	соответствует	не соответствует	0.031	0.031	3 мес.
0.05	7.5	7.6	прозрачный	прозрачный	соответствует	не соответствует	0.029	0.0290	6 мес.
0.07	7.2	7.2	прозрачный	прозрачный	соответствует	не соответствует	0.031	0.030	9 мес.
0.1	7.4	7.4	прозрачный	прозрачный	соответствует	соответствует	0.030	0.031	12 мес.
0.1	7.4	7.4	прозрачный	прозрачный	соответствует	соответствует	0.030	0.031	24 мес.

окисления. Проведены исследования по выбору оптимальной концентрации динатрия эдетата (Табл. 5).

Как видно из Табл. 5, применение динатрия эдетата в количествах (0.03-0.07) % не оказыва-

ло стабилизирующего действия на раствор и вызывало изменения его физико-химических свойств в течение 3-9 месяцев хранения. Присутствие в растворе динатрия эдетата в концентрации 0.1 % обеспечивало стабильность раствора в течении 24 мес. хранения.

Таким образом, разработан состав лекарственного средства на основе кеторолака трометамин, который позволяет создать стабильный инъекционный препарат в ампулах по 1 мл и обеспечить его биодоступность на уровне препарата-аналога Кетолонг-Дарница.

Выводы

1. Проведенные исследования позволили обосновать состав пролонгированного инъекционного лекарственного средства на основе кеторолака трометамин.

2. В результате исследований, проведенных по определению пределов рН среды для инъекционного препарата на основе кеторолака трометамин, определены оптимальные пределы рН для раствора.

3. Обоснован выбор антиоксиданта и его концентрация, позволяющая сохранить стабильность препарата в течение регламентированного срока хранения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лебедева Р.Н. Методы применения кеторолака трометамин у больных в раннем послеоперационном периоде / Р.Н. Лебедева // Анестезиология и реаниматология. — 1997. — № 5. — С. 98-102.
2. Buckley M. Ketorolac. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential / M. Buckley, R. Brogden // Drugs. — 1990. — № 39(1). — P. 86-109.
3. Дзяк Г.В. Нестероидные противовоспалительные препараты: новые представления о механизме действия и новые возможности / Г.В. Дзяк // Диагностика та лікування. — 1997. — № 3. — С. 12-16.
4. Насонова В.А., Сигидин Я.А. Патогенетическая терапия ревматических заболеваний. — М.: Медицина, 1985. — 288 с.
5. Компендиум 2009 — лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. — К.: МОРИОН, 2009. — 1670 с.
6. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». - 1-е вид. - Харків: РИРЕГ, 2001. - 556 с.
7. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». - 1-е вид. - Харків: РИРЕГ, 2001. — Дополнения 1. - 2004.- 520 с.
8. Руководство по качеству. Лекарственное средство, спецификации: контрольные испытания и критерии приемлемости. Руководство 42-3.2: 2004. — Киев: МОЗ Украины, 2004. — 42 с.
9. Изучение физико-химических свойств пролонгаторов для глазных лекарственных форм / М.А. Халикова, О.О. Новиков, Т.С. Киселева, М.Ю. Новикова, Е.Т. Жилыкова // Кубанский научный медицинский вестник — 2009. - № 3. — С. 132-135.
10. Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. тр. / Под ред. В.П. Георгиевского и Ф.А. Конева. — Харьков: ООО «РИРЕГ», 1996. - 784 с.
11. Гройсман А.Ш. Растворимость кислорода в растворах электролитов / А.Ш. Гройсман, Н.Е. Хомутов // Успехи химии. — 1990. — Т. 59. - Вып. 8. - С. 1217-1250.
12. Гухман Л.М. Оценка степени вытеснения кислорода азотом при ампулировании лекарственных препаратов / Л.М. Гухман // Хим.—фарм. журн. — 1990. — Т. 24, № 4. — С. 65-66.

Резюме

Алмакаева Л.Г., Науменок Л.Г., Лібіна В.В., Орлова І.М.

Розробка складу пролонгованого лікарського засобу на основі кеторолаку трометаміну

На етапі фармацевтичної розробки розроблено та обґрунтовано склад пролонгованого лікарського засобу для парентерального застосування на основі кеторолаку трометаміну. Надано результати з вибору оптимального рН розчину, обґрунтовано вибір стабілізаторів, що дозволяють одержати стабільний препарат протягом регламентованого терміну зберігання.

Алмакаева Люмила Григорьевна. Окончила Харьковский политехнический институт (1983). Зав. лабораторией парентеральных и оральных жидких лекарственных средств (1996). Д.фарм.н. (2009). Член редакционного совета Государственной Фармакопеи Украины (ГПУ).

Науменок Людмила Григорьевна. Окончила Пятигорский фармацевтический институт (1982). Работает в ГП ГНЦЛС (с 1982). Ст. науч. сотр. лаборатории парентеральных и оральных жидких лекарственных средств. К.фарм.н. (2004).

Либина Виктория Витальевна. Окончила Харьковский государственный университет. Работает в ГП ГНЦЛС (с 1978). Вед. науч. сотр. методологической группы по фармакокинетике лаборатории общей фармакологии ГП ГНЦЛС. К.б.н. (1997). Ст. науч. сотр. (2002).

Орлова Ирина Николаевна. Окончила Харьковский государственный университет (1981). Науч. сотр. методологической группы по фармакокинетике лаборатории общей фармакологии ГП ГНЦЛС.

665.584.22:577.352.24

Філімонова Н.І., Спиридонов Д.А., Рибалкін М.В.
Національний фармацевтичний університет

Дослідження антимікробної активності ліпофільного екстракту бруньок тополі китайської у складі м'якої лікарської форми

Наведено результати експериментального дослідження антимікробної активності ліпофільного екстракту бруньок тополі китайської (*Populus simonii* Carr.) у складі м'якої лікарської форми. На підставі проведених дослідів було визначено оптимальну концентрацію ліпофільного екстракту та тип основи, у якій антимікробна активність є найвищою. Антибактеріальна активність зразків вивчалася методом дифузії в агар. У результаті проведених досліджень доведено досить високу протимікробну ефективність екстракту у складі обраної лікарської форми, підібрано оптимальну концентрацію екстракту у мазевій основі.

У теперішній час лікування ран залишається однією з актуальних проблем медицини. Клінічний перебіг ранового процесу характеризується різноманітністю його варіантів і симптоматики, а також тісним зв'язком загальних і місцевих факторів, основними із яких є характер і ступінь пошкодження тканини, наявність патологічного збудника гнійної інфекції, стан неспецифічної резистентності організму та здатність до імунної відповіді [1].

Рановий процес — складний комплекс біологічних реакцій організму, що розвивається у відповідь на пошкодження тканин і спрямований на їх загоєння. Із позицій загальної патології рановим процесом є окремий випадок запалення, що виявляється поєднанням місцевих деструктивно-запальних змін і загальних реакцій.

У перебігу ранового процесу виділено дві основні фази: перша — запалення, друга — регенерації [1, 2].

При інфекційних ускладненнях рани, разом з хірургічною обробкою та системною медикаментозною терапією, важливу роль відводять місцевому лікуванню. Основне місце в арсеналі лікарських засобів місцевої терапії займають м'які лікарські засоби (МЛЗ): мазі, креми, лініменти, гелі, пасти [2]. Важливою особливістю МЛФ є наявність в їх складі великої кількості допоміжних речовин, від яких значною мірою залежить дія препарату [4].

Мазі, що застосовують у лікуванні першої фази ранового процесу, повинні мати антимікробну, протизапальну, анестезуючу дію, а також високу осмотичну активність, що дозволяє забезпечити інтенсивне видалення ексудату із глибини рани. У другій фазі ранового процесу використовують мазі, що забезпечують оптимальні умови для росту грануляцій і захищають їх від шкідливого впливу навколишнього середовища [1, 2].

Здатність виявляти фармакологічну активність у мазей пов'язана із типом основи, що ві-

діграє значну роль у транспортуванні активних речовин до осередку рани [7, 8].

Зважаючи на вищенаведене, потрібно було визначити оптимальну концентрацію досліджуваного ліпофільного екстракту та тип основи, у якій антимікробна активність його є найвищою. Основним компонентом МЛЗ став ліпофільний екстракт бруньок тополі китайської (*Populus Simonii* Carr.) (далі ЛЕБТ). У складі цієї лікарської субстанції наявні такі біологічно активні компоненти, як ефірна олія бруньок тополі китайської (до 0.7 % (м/м)), дубильні речовини, органічні кислоти, а також маловивчені глікозиди. Поєднання всіх цих речовин в одному рослинному екстракті обумовлює перспективність використання його як лікарської речовини, що виявляє антимікробну активність [10].

Препарати рослинного походження є альтернативою синтетичним лікарським засобам, що частіше спричиняють побічні дії [4]. Безумовною перевагою фітопрепаратів є також м'яка терапевтична дія, здатність комплексно впливати на різні ланки патологічного процесу, низька токсичність, можливість тривалого застосування у різних вікових групах [10]. Раціональне поєднання активних компонентів у фітопрепаратах обумовлює їх клінічну ефективність навіть при використанні у малих дозах.

Першим етапом наших досліджень було вивчення антимікробної активності зразків мазей із ЛЕБТ, що виготовлені на основах різної природи: гідрофобній, емульсійній і гідрофільній. Одним із важливих етапів був вибір оптимальних допоміжних речовин, що за мінімальної концентрації діючих речовин забезпечували би їх максимальну ефективність і весь спектр фармакологічної дії. Сучасні біофармацевтичні дослідження лікарських препаратів для місцевого застосування довели, що при обґрунтованому виборі носія можна забезпечити виражену, а інколи й підсилену дію активних речовин, введених до складу лікарського засобу [8]. Згідно із загальноприйнятими вимогами допоміжні

речовини для МЛЗ вибирають з урахуванням призначення препарату, його ефективності та нешкідливості, біодоступності діючих речовин, сумісності компонентів препарату, технологічних і реологічних властивостей, фізико-хімічної, хімічної та мікробіологічної стабільності протягом терміну придатності [7, 9].

Тому дослідження з метою розробки складу МЛЗ доцільно починати з вибору оптимального типу основи, а також її базових компонентів.

Метою даної роботи є вибір типу мазевої основи та концентрації ЛЕБТ, що забезпечують належну антимікробну дію препарату.

Матеріали та методи

Готували модельні мазеві основи різних типів. Склад модельних мазевих основ наведено в Табл. 1.

Таблиця 1

Склад модельних мазевих основ

№ основи	Тип основи	Допоміжні речовини	Вміст речовин, г
1	гідрофобна	вазелін ланолін	60.0 40.0
2	емульсійна типу о/в	масло вазелінове ПЕО-400 емульгатор № 1 вода очищена	10.0 10.0 8.0 72.0
3	гідрофільна	ПЕО-400 ПЕО-1500	80.0 20.0

На підставі попередніх досліджень [10], було виготовлено зразки мазей на вищезазначених основах із концентрацією діючої речовини становила 3.5 % (м/м) та 7 % (м/м). В якості мікробіологічної моделі використовувався набір музейних штамів мікроорганізмів, а саме: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus subtilis* ATCC 27853, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Escherichia coli* ATCC 49619, *Candida albicans* ATCC 885-653. Мікробне навантаження для досліджуваних штамів становило 10^5 КУО/мл

для *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* та *Bacillus subtilis* і 10^7 КУО/мл для *Pseudomonas aeruginosa* та *Candida albicans*. Вивчення ступеня та спектра протимікробної активності досліджуваної лікарської форми проводили методом дифузії в агар [5]. Результати досліджень наведено в Табл. 2.

Результати досліджень та їх обговорення

При оцінюванні антибактеріальних властивостей виготовлених МЛЗ враховували такі критерії [11]:

- відсутність зон затримки росту мікроорганізмів навколо лунки; зони затримки до 10 мм діаметром вказують на те, що мікроорганізм резистентний до внесеного до лунки зразка;
- зони затримки росту діаметром (10-15) мм вказують на низьку чутливість культури відносно досліджуваного зразка;
- зони затримки росту діаметром (15-25) мм характеризують як показник достатньої чутливості мікроорганізму до досліджуваного зразка;
- зони затримки росту яких більше 25 мм діаметром, свідчать про високу чутливість мікроорганізму до досліджуваного зразка.

Виходячи із даних, представлених у Табл. 2, можна зробити висновки, що мазь на гідрофобній вазелін-ланоліновій основі (зразок №1) практично не виявляє антимікробної активності. Емульсійна основа типу о/в (зразок № 2) виявила кращу дію, але антимікробна активність відносно запропонованих культур виявилась недостатньою. Найбільшу антимікробну активність виявив зразок, виготовлений на гідрофільній основі, а саме - на поліетеленоксидній (ПЕО) основі (зразок № 3).

Також, виходячи з одержаних даних, чітко видно, що оптимальною концентрацією ліпофільного екстракту бруньок тополі китайської у мазевій основі є 5 % (м/м). Зразки препаратів з концентрацією ЛЕБТ 3 % (м/м) мали найнижчу

Таблиця 2

Результати визначення антимікробної активності зразків мазі

Штам мікроорганізму	Зона затримки росту мікробів (мм)								
	гідрофобна основа, концентрація в ній діючої речовини			емульсійна основа типу о/в, концентрація в ній діючої речовини			гідрофільна основа, концентрація в ній діючої речовини		
	3 % (м/м)	5 % (м/м)	7 % (м/м)	3 % (м/м)	5 % (м/м)	7 % (м/м)	3 % (м/м)	5 % (м/м)	7 % (м/м)
<i>S. aureus</i>	9.44±0.4	10.74±0.1	10.74±0.1	13.62±0.8	15.12±0.6	15.12±0.6	23.34±0.67	24.35±0.80	24.35±0.77
<i>E. coli</i>	11.05±0.67	12.34±1.13	12.34±1.13	14.2±0.56	15.3±0.87	15.3±0.87	16.74±1.13	19.85±0.49	19.85±0.49
<i>B. subtilis</i>	12.9±0.54	14.1±0.83	14.1±0.83	15.9±0.23	17.23±0.58	17.23±0.58	28.73±0.65	30.04±0.71	30.04±0.72
<i>Ps. aeruginosa</i>	10.1±0.67	11.0±1.1	11.0±1.1	13.5±0.74	14.2±0.71	14.2±0.71	17.69±0.32	18.32±1.21	18.32±1.22
<i>C. albicans</i>	10.8±0.57	12.1±0.24	12.1±0.24	14.6±0.45	16.31±0.40	16.31±0.4	18.9±0.34	20.63±0.74	20.63±0.74

антимікробну активність, а зразки з концентрацією ЛЕБТ 7 % (м/м) не перевищують результатів, отриманих на зразках із концентрацією ЛЕБТ 5 % (м/м).

Таким чином, на підставі проведених досліджень встановлено, що найбільшу антимікробну активність виявляє зразок мазі на поліетиленоксидній основі (зразок № 3). Встановлено, що концентрація діючої речовини у мазевій основі має становити 5 % (м/м). Узагальнюючи результати проведених мікробіологічних досліджень, слід зазначити, що мазь із ЛЕБТ виявляє широкий спектр антимікробної дії по відношенню до основних збудників гнійно-запальних захворювань.

Результати проведених досліджень дозволяють стверджувати, що досліджувана композиція з ЛЕБТ за антимікробним спектром і силою антимікробної дії може бути перспективною у лікуванні ранового процесу на першій стадії.

Висновки

1. За результатами мікробіологічних досліджень обрано оптимальну концентрацію ліпофільного екстракту бруньок тополі китайської у складі мазі, що становить 5 % (м/м).

2. На підставі проведених експериментальних досліджень визначено оптимальний тип мазевої основи (гідрофільна поліетиленоксидна).

ЛІТЕРАТУРА

1. Рани та раньова інфекція / Під ред. АМН СРСР проф. М.І. Кузина та проф. Б.М. Костюченко. — М.: Медицина, 1990. — С. 223-297.
2. Теория и практика местного лечения гнойных ран / Безуглая Е.П., Белов С.Г., Гунько В.Г. и др. / Под ред. Б.М. Дадченко. — К.: Здоровье, 1995. — 384 с.
3. Деримедведь Л.В. Рациональное применение мазей / Л.В. Деримедведь, І.М. Перцев, Г.В. Загорій // Провизор. — 2002. - № 1. — С. 20-22.
4. Тихонов В.О. Фізико-хімічні дослідження комбінованої мазі з амікацином / О.І. Тихонов, В.О. Доровський // Вісн. фармації. — 2005. — № 4. — С. 31-34.
5. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний центр». — 1-е вид. — Харків: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
6. Козлова Н.Г. Лікарські препарати на основі горобини чорноплодної у формі мазі та супозиторіїв / Н.Г. Козлова, О.Є. Замараєва, І.Н. Долгая // Вісник фармації. — 2002. - № 2 (30). — С. 93-95.
7. Резников А. Актуальные проблемы разработки новых лекарственных средств / А. Резников // Еженедельник Аптека. — 2001. - № 49. — С. 6.
8. Фармацевтичні та біологічні аспекти мазей / Перцев І.М., Котенко А.М., Чуєшов О.В., Халєєва О.А. / Під ред. проф. І.М. Перцева. — Х.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2003. — 288 с.

9. Ляпунова А.Н. Создание мягких лекарственных средств на различных основах. Исследование реологических свойств гелей, образованных карбомерами / А.Н. Ляпунова, Н.В. Лоловик. — Фармаком. - 2001. - № 2 — С. 52-61.

10. Філімонова Н.І. Протимікробна активність ліпофільного екстракту бруньок тополі китайської / Філімонова Н.І., Спиридонов Д.А. // Biomedical and biosocial anthropology. - 2010. - № 15. - С. 108-110.

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

12. Rudikoff D. Atopic dermatitis / D. Rudikoff, M. Lebowohl // Lancet. - 1998. — Vol. 351, № 6. — P. 1715-1721.

13. Beinrain V.S. Managin Atopic Dermatits / V.S. Beinrain // Dermatol. Nurs. — 1999. — Vol. 11, № 3. — P. 171-187.

Резюме

Філімонова Н.І., Спиридонов Д.А., Рыбалкин Н.В.

Исследование антимикробной активности липофильного экстракта почек тополя китайского в составе мягкой лекарственной формы

Приведены результаты экспериментального исследования антимикробной активности липофильного экстракта почек тополя китайского (*Populus simonii* Carr.) в составе мягкой лекарственной формы. В результате проведенных исследований была определена оптимальная концентрация липофильного экстракта и тип основы, в которой антимикробная активность является наивысшей. Антибактериальная активность образцов изучалась методом диффузии в агар. В результате проведенных исследований доказана достаточно высокая противомикробная эффективность экстракта в составе выбранной лекарственной формы, подобрана оптимальная концентрация экстракта в мазевой основе.

Summary

Filimonova N.I., Spiridonov D.A., Ribalkin N.V.

Study of antimicrobial effect of lipophilic extracts of *Populus simonii* Carr. buds as the compound of the soft dosage form

Data of the experimental study of antimicrobial activity of lipophilic extract of *Populus simonii* Carr. buds as the compound of a soft dosage form was given. As a result of conducted studies the optimal concentration of lipophilic extract and type of the base, in which antimicrobial activity is highest, was determined. Antibacterial effect of samples was studied by agar diffusion. The study proved relatively high antimicrobial efficacy of the extract in the chosen dosage form, the optimum concentration of the extract in an ointment base was established.

Філімонова Наталія Ігорівна. Д.мед.н. (2004). Професор (2006). Зав. кафедри мікробіології, вірусології та імунології НФаУ (2008).

Спиридонов Дмитро Андрійович. Аспірант кафедри мікробіології, вірусології та імунології Національного фармацевтичного університету (НФаУ) (2008).

Рибалкін Микола Вікторович. Аспірант кафедри мікробіології, вірусології та імунології НФаУ (2008).

Екстемпоральні лікарські засоби

УДК 615.014.24:615.451

Тихонов О.І., Ярних Т.Г., Гризодуб О.І., Георгієвський Г.В., Богуцька О.Є., Зубченко Т.М.
Національний фармацевтичний університет
Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»

Пропозиції щодо доповнення до загальної статті ДФУ 5.N.1.1. Виготовлення водних і неводних розчинів для орального та зовнішнього застосування в умовах аптек

Представлено пропозиції щодо доповнення до загальної статті ДФУ 5.N.1 «Екстемпоральні лікарські засоби» із приготування водних і неводних розчинів для орального та зовнішнього застосування «ex tempore». Приведено технологію розчинів, вимоги щодо їх упаковки, маркування, умов зберігання та контролю якості.

Екстемпоральні лікарські засоби, у тому числі водні та неводні розчини для орального та зовнішнього застосування, що виготовлені в умовах аптек, історично є альтернативою промисловим готовим лікарським засобам (ГЛЗ). Однак, є різниця у підходах щодо технології виготовлення й аналізу якості між промисловими ГЛЗ та екстемпоральними ЛЗ.

Метою даної роботи є визначення загальних підходів щодо приготування водних і неводних розчинів для орального та зовнішнього застосування в умовах аптек.

Технологія виготовлення екстемпоральних водних і неводних розчинів для орального та зовнішнього застосування має забезпечувати відповідність вимогам загальних статей на лікарські форми «Рідкі лікарські засоби для зовнішнього застосування» та «Рідкі лікарські засоби для орального застосування», окремих статей Державної Фармакопеї України (ДФУ) та чинних нормативних документів. Виготовлення лікарських засобів в умовах аптек передбачає перевірку правильності оформлення рецептурного бланка, сумісність інгредієнтів, перевірку дози та норми відпуску, визначення концентрації розчинів і способи їх приготування. Розрахунок інгредієнтів і визначення технології виготовлення проводиться згідно зі статтею ДФУ 5.N.1. У процесі розробки даної статті були використані літературні джерела [1-14].

Отже, було розроблено такі пропозиції щодо доповнення до статті 5.N.1.1 ДФУ.

ВИЗНАЧЕННЯ

Розчинники. Розчинник для виготовлення рідких водних і неводних розчинів обирають відповідно до природи діючої речовини (діючих речовин). При виготовленні розчинів для орального застосування розчинник має забезпечувати органолептичну якість лікарського засобу.

Вода очищена має відповідати вимогам ДФУ.

Використовувані неводні розчинники мають бути фармакопейної якості.

Позначення концентрації розчинів і способи їх прописування. Кількість розчиненої речовини у рецепті визначають у масо-об'ємних відсотках (маса/об'єм - маса речовини у 100 мл розчину); окремо зазначають кількість речовини у грамах і розчинника у мілілітрах або доведення до заданого об'єму (лат. м. - ad); вказують відношення кількості речовини до загального об'єму розчину; ступінь розведення й об'єм розчину.

Розрахунки інгредієнтів (5.N.1.1.2). Розраховують масу речовин, у перерахунку на суху речовину. При розрахунку об'єму води очищеної враховують загальний вміст лікарських речовин. Якщо маса речовин перевищує 3 % від об'єму, необхідно враховувати коефіцієнт збільшення об'єму. *Коефіцієнт збільшення об'єму (КЗО) (мл/г) – приріст об'єму водного розчину, у мілілітрах, при розчиненні 1 г речовини при температурі 20 °С.* Від загального об'єму води очищеної віднімається добуток маси речовини на коефіцієнт збільшення об'єму. Якщо необхідно, від об'єму води очищеної віднімають також об'єм концентрованих розчинів.

Технологічні стадії виготовлення водних розчинів. Підбір відповідних контейнерів і закупорювальних засобів, відмірювання води очищеної, відважування лікарських речовин, розчинення, перемішування, проціджування або фільтрування, оцінка якості, маркування, оформлення до відпуску проводиться згідно до вимог ДФУ.

Приготування рідких лікарських форм із використанням сухих речовин. Розчинення та змішування сухих лікарських речовин про-

диться з урахуванням їх фізико-хімічних властивостей. У воді очищеній спочатку розчиняють отруйні та наркотичні лікарські речовини, що отримують за вимогою у особи, яка призначена в аптеці за наказом, потім додають сильнодіючі речовини та речовини загального списку. Спочатку додають мало розчинні речовини, а потім легко розчинні речовини. Для прискорення процесу розчин перемішують за допомогою скляної палички, проціджують або фільтрують у контейнер для відпуску.

Додавання концентрованих розчинів та інших рідких лікарських засобів. Концентровані розчини або інші водні розчини додають безпосередньо у контейнер для відпуску. Концентровані розчини готують відповідно до вимог статті 5.N.1.1 ДФУ. Потім додають сумарні фітопрепарати, далі - настойки за порядком збільшення концентрації спирту. Леткі, пахучі лікарські засоби додають останніми.

Особливі випадки приготування водних розчинів. Розчинність лікарських речовин у воді очищеній залежить від їх фізико-хімічних властивостей. При приготуванні розчинів використовують додаткові технологічні операції: розчинення у гарячій воді, подрібнення у ступці, додавання допоміжних речовин. У гарячій воді краще розчиняються такі термостійкі речовини, як кислота борна, натрію тетраборат, кофеїн, кальцію глюконат, етакридину лактат, фурацилін тощо. До розчину фурациліну додають допоміжну речовину - розчин 0.9 % натрію хлориду, що сприяє розчиненню фурациліну. Крупнокристалічні речовини (міді сульфат, галуни тощо), що повільно розчиняються, розтирають у ступці з невеликою кількістю води очищеної. При приготуванні розчину отруйної речовини *ртуті дихлориду* (сулеми) його підфарбовують 1 % розчином еозину. В аптеках можливо використовувати концентрований розчин отруйної речовини (1:10): рівна кількість ртуті дихлориду та натрію хлориду, підфарбований достатньою кількістю еозину. На сигнатурі (копії рецепту, якою оформлюється екстемпоральний лікарський засіб, якщо рецепт залишається в аптеці) обов'язково треба зазначити барвник. Контейнер із розчином має бути оформленим додатковими етикетками «Отрута» (із зображенням черепа зі схрещеними кістками), «Поводитись обережно».

Розчини із сильними окиснювачами (срібла нітратом, калію перманганатом, йодом тощо) готують на профільтрованій воді очищеній. Лікарські речовини відважують на кружок із пергаментного паперу. Якщо необхідно, розчини

окиснювачів (наприклад, розчини для спринцювання) фільтрують крізь скляні фільтри, якщо в аптеці немає скляних фільтрів можна використовувати паперовий фільтр і вату, попередньо промиту гарячою водою, у даному разі концентрація окиснювача не має перевищувати 5 %.

Розчини калію перманганату концентрацією до 1 % готують у контейнері із забарвленого скла. Спочатку поміщають розраховану масу речовини, а потім розчинник. Розчини з концентрацією більше 1 %: у ступці розтирають калію перманганат із невеликою кількістю води очищеної, додають залишок води очищеної. Срібла нітрат відважують за загальними правилами приготування розчинів із отруйними речовинами. Розчини срібла нітрату готують у контейнері із забарвленого скла. Розчини срібла нітрату із концентрацією 2 % і більше відпускаються тільки в руки лікаря. При приготуванні розчинів йоду використовують його здатність утворювати легко розчинні комплекси із калію йодидом. Для внутрішнього застосування використовується 5 % розчин йоду (розчин Люголю), для зовнішнього - 1 %. При приготуванні розчину йоду 5 % обов'язково потрібно перевіряти вищу разову дозу (ВРД) та вищу добову дозу (ВДД) йоду (ВРД йоду кристалічного складає 0.025; ВДД — 0.075). Йод мало розчинний у воді (1:5000), його розчиняють у насиченому розчині калію йодиду, якого додають подвійну кількість від маси йоду.

Розчини з лікарськими речовинами, що взаємно погіршують розчинність. Якщо розчинення речовин супроводжується хімічною реакцією з утворенням нових речовин, розчинник розділяють на 2 рівні частини, в одній частині розчиняють першу речовину, у другій - іншу речовину, або використовують їх концентровані розчини.

Якщо до складу лікарського препарату входить вода м'ятна, як пахучу рідину її додають в останню чергу. При прописуванні рідкого лікарського засобу, до складу якого входить вода м'ятна, а вода очищена не прописана, використовувати концентровані розчини не можна, розчини готують із речовин, їх розчиняють у воді м'ятній. У даному разі при проведенні розрахунків використовувати КЗО не потрібно.

Із метою удосконалення технології водних розчинів в аптеці використовують **внутрішньоаптечні заготовки** (концентровані розчини, воду м'ятну, воду кропну, сироп цукровий тощо).

Приготування води м'ятної та води кропної. В асептичних умовах у стерильний посуд із при-

тертою пробкою відміряють 1 л води очищеної кімнатної температури, додають краплями 0.44 г олії м'яти перцевої або 0.05 г ефірної олії кропу звичайного, закривають та енергійно збовтують до розчинення олії (близько 1 хв). Одержують прозору рідину із запахом м'яти перцевої або кропу звичайного. Контроль проводять згідно нормативних документів. Термін придатності 30 діб.

Сироп цукровий готують шляхом розчинення цукру (64 ч.) у воді очищеній (36 ч.) при нагрівання, фільтрують у гарячому вигляді. Вимоги до сиропів наведені у статті «Сиропа» (ДФУ 1.2. с. 334). Зберігають сироп у щільно закупореному контейнері, у прохолодному, захищеному від світла місці.

Для виготовлення водних розчинів застосовують концентровані розчини, що описані в 5.N.1, а також напівфабрикати.

Неводні розчини

ВИЗНАЧЕННЯ

Розчини лікарських речовин на неводних розчинниках

Розрахунки інгредієнтів. Кількість лікарських речовин і розчинника прописує лікар. При приготуванні неводних розчинів КЗО не враховується. Якщо не має інших зазначень, спиртові розчини готують на 96 % спирті. Спиртові розчини брильянтового зеленого 1 %, 2 % готують на спирті (70 % об/об); кислоти саліцилової 1 %, 2 %, кислоти борної 1 %, 2 %; 3 %, левоміцетину 0.25 %, 1 %, 2 %; 3 %, 5 %, таніну 4 %, фурациліну (1:1500), резорцину 1 %, 2 %, спирт камфорний 2 % — на спирті (70 % об/об); розчини ментолу спиртові 1 %, 2 % — на 96 % спирті; розчин метиленового синього 1 %, водню пероксиду 1.5 % — на 96 % спирті; розчини йоду спиртові 1 %, 2 %, цитралю — на 96 % спирті.

Для приготування спирту необхідної концентрації використовують алкоголеметричні таблиці.

ВИГОТОВЛЕННЯ

Виготовлення проводять згідно з вимогами статті 5.N.1.1.

Неводні розчини звичайно готують за масою, спиртові розчини готують масо-об'ємним способом. Технологічні стадії: підбір контейнерів і закупорювальних засобів, відважування сухих лікарських речовин у зважений контейнер, відважування або відмірювання розчинників, розчинення, змішування, контроль якості, маркування (оформлення до відпуску). Леткі розчинники додають в останню чергу. Як-

що необхідно, неводний розчин підігривають до температури (40-50) °С. При використанні комбінованих розчинників (води очищеної, спирту, гліцерину тощо) враховують розчинність лікарських речовин і властивості розчинників. Якщо необхідно, неводні розчини проціджують крізь марлю.

ВНУТРІШНЬОАПТЕЧНИЙ КОНТРОЛЬ

Письмовий, опитувальний, органолептичний, фізичний, хімічний і контроль при відпуску екстемпоральних розчинів для орального та зовнішнього застосування проводять згідно з вимогами, зазначеними в розділі 5.N.1.

Відхилення за масою (об'ємом) вмісту контейнера для рідких лікарських засобів, що виготовляються екстемпорально, визначають згідно з вимогами статті 2.9.40.

УПАКОВКА

Контейнери, в яких відпускають розчини мають відповідати вимогам загальної статті 3.2. *Контейнери.*

Вибір упаковки й закупорювальних засобів здійснюють залежно від властивостей рідких екстемпоральних лікарських засобів відповідно до вимог, зазначених в розділі 5.N.1. Розчини відпускають у контейнерах із безбарвного або забарвленого скла, закупорених кришками, що нагвинчуються, у комплекті із прокладками. Концентровані розчини зберігають у контейнерах (штангласах) із безбарвного або забарвленого скла із притертими пробками.

МАРКУВАННЯ

Маркування проводять відповідно до вимог, зазначених у розділі 5.N.1. Екстемпоральні рідкі лікарські засоби після виготовлення оформлюють номером рецепту та загальними етикетками «Мікстура», «Внутрішнє», «Зовнішнє» або «Краплі». Якщо необхідно, на етикетці можуть бути попереджувальні написи «Перед вживанням збовтувати», «Зберігати у прохолодному і захищеному від світла місці», завжди зазначають «Берегти від дітей».

Рідкі лікарські препарати з отруйними та наркотичними (психотропними) речовинами печатають, оформляють сигнатурою та попереджувальною етикеткою «Поводитись обережно». Рідкі лікарські засоби, що містять етанол, оформляють сигнатурою.

ЗБЕРІГАННЯ

Екстемпоральні рідкі лікарські засоби зберігають при кімнатній температурі, якщо необхідно — у прохолодному, захищеному від

світла місці — 10 діб або протягом часу, зазначеного у статті 5.N.1.1.1. «Терміни й умови зберігання екстемпоральних нестерильних лікарських засобів».

Висновки

Показано необхідність актуалізації вимог щодо приготування водних і неводних розчинів для орального та зовнішнього застосування в умовах аптек.

Надано пропозиції щодо доповнення до загальної статті ДФУ 5.N.1.1. *Виготовлення водних і неводних розчинів для орального та зовнішнього застосування в умовах аптек.*

ЛІТЕРАТУРА

1. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек: Методичні рекомендації (Затверджено наказом МОЗ України від 03 серпня 2005 року, № 391). — 2-е вид. — Київ: Міністерство охорони здоров'я України, 2005. — 98 с.
2. Державна Фармакопея України // Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: РІПЕР, 2001 — 536 с.
3. Державна Фармакопея України // Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. Доповнення 1. — Харків: РІПЕР, 2004. — 520 с.
4. Державна Фармакопея України // Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. Доповнення 2. — Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008 — 620 с.
5. Государственная Фармакопея СССР. — X изд. — М.: Медицина, 1968. — 1079 с.
6. Рідкі лікарські форми : Екстемпоральна рецептура: Методичні рекомендації / О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних, Н.Ф. Орловецька та ін. / За ред. О.І. Тихонова і Т.Г. Ярних. — Х.: Вид-во НФаУ; Оригінал, 2005. — 160 с.
7. Тихонов О.І., Ярних Т.Г. Аптечна технологія ліків: Підручник для фарм. вузів і факультетів. / За ред. О.І. Тихонова. — Х.: РВП «Оригінал», 1995. — 600 с.
8. Тихонов А.И., Ярних Т.Г. Технология лекарств: Учеб. для фармац. вузов и фак.: Пер. с укр. / Под ред. А.И. Тихонова. — Х.: Изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2002. — 704 с.
9. Технология лекарств: Учеб. для фармац. вузов и фак. / Пер. с укр. — 2-е изд., испр. и доп. / Под ред. А.И. Тихонова. — Х.: РВП «Оригінал», 2006. — 704 с.
10. Тихонов О.І., Ярних Т.Г. Аптечна технологія ліків: Підручник для студентів фармацевтичних факультетів ВМНЗ України III-IV рівнів акредитації / 3-є вид. / За ред. О.І. Тихонова. — Вінниця: Вид-во НОВА КНИГА, 2007. — 640 с.
11. European Pharmacopoeia. — 4th ed. — Council of Europe: Strasbourg, 2000. — 2570 p.
12. European Pharmacopoeia. — 6th ed. — Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealsCare, 2007.
13. United State Pharmacopoeia. — XXIV ed. — Rockville: The United State Pharmacopoeial, inc., 2000. — 2569 p.
14. USP Pharmacists Pharmacopoeia. — II ed. — Rockville: The United State Pharmacopoeial, inc., 2008. — 1519 p.

Резюме

Тихонов А.И., Ярних Т. Г., Гризодуб А.И., Георгиевский Г.В., Богущкая Е.Е., Зубченко Т.Н.

Предложения по дополнению к общей статье ГФУ 5.N.1.1. Приготовление водных и неводных растворов для орального и наружного применения в условиях аптек

Представлены предложения по дополнению к общей статье ГФУ 5.N.1 «Экстемпоральные лекарственные средства» по приготовлению водных и неводных растворов для орального и наружного применения «ex tempore». Приведена технология растворов, требования к их упаковке, маркировке, условиям хранения и контролю качества.

Summary

Tikhonov A.I., Yarnykh T.G., Gryzodub A.I., Georgievsky G.V., Bogutskaya E.E., Zubchenko T.N.

Preparation of aqueous and non-aqueous solutions for oral and topical use in pharmacies: proposals for the supplement to the chapter of SPU 5.N.1.1 «Extempore drugs»

Proposals for the supplement of the SPU general monograph 5.N.1 «Extempore drugs» for the preparation of aqueous and non-aqueous solutions for oral and topical use «ex tempore» were present. The technology of solutions, requirements for their packaging, labeling, storage conditions and quality control were given.

Тихонов Олександр Іванович. Закінчив Харківський фармацевтичний інститут (1961). Зав. кафедрою аптечної технології ліків НФаУ. Академік Української АН. Засл. діяч науки та техніки України. Д.фарм.н. Професор.

Ярних Тетяна Григорівна. Закінчила Харківський державний фармацевтичний інститут (1985). Зав. кафедрою технології ліків НФаУ. Д.фарм.н. Професор. Засл. діяч науки та техніки України.

Гризодуб Олександр Іванович. Закінчив Харківський державний університет (1971). Директор державного підприємства «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» Державного підприємства «Український фармацевтичний інститут якості», д. х. н., професор. Дійсний член Нью-Йоркської Академії Наук. Член Міжнародної асоціації офіційних аналітичних хіміків.

Георгієвський Геннадій Вікторович. Закінчив харківський фармацевтичний інститут. К.фарм.н. Ст. наук. співр. Керівник наукового напрямку «Екстемпоральні лікарські засоби» ДФУ.

Богущка Олена Євгенівна. Закінчила Харківський Державний фармацевтичний інститут (1981). К.фарм.н.. Доцент кафедри аптечної технології ліків НФаУ.

Зубченко Тамара Миколаївна. Закінчила Український заочний політехнічний інститут (1974). К.фарм.н.. Асистент кафедри аптечної технології ліків НФаУ.

Стандартизація лікарських засобів

УДК 615.454.1:547.458]:543.544.153

Зинченко А.А., Андрищенко Т.Л.

Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств»

Количественное определение хондроитина сульфата в многокомпонентных препаратах методом эксклюзионной хроматографии

Предложена методика количественного определения высокомолекулярного действующего вещества — натриевой соли хондроитина сульфата в многокомпонентных препаратах методом эксклюзионной хроматографии. Показаны приемлемые условия хроматографирования, обеспечивающие выполнение требований к метрологическим характеристикам для методик количественного определения при 5 % допуске содержания действующего вещества. Приведены основные валидационные характеристики методики.

В последние десятилетия при лечении ряда заболеваний суставов и позвоночника, таких как первичный артроз, межпозвоночный остеохондроз, остеоартроз, остеопороз, пародонтопатия, при переломах костей широкое распространение получили препараты на основе хондроитина. Причем, в медицинской практике используют как простые по составу препараты, примером которых могут быть капсулы, содержащие различные количества натриевой соли хондроитина сульфата (далее хондроитина сульфата) с глюкозамином, так и сложные препараты, например мази, в составе которых содержится более 10 различных компонентов.

Обзор препаратов, содержащих хондроитина сульфат, приведен в [1].

Помимо медицинских препаратов хондроитина сульфата на рынках СНГ имеется большое количество разнообразных биологически активных добавок, содержащих хондроитина сульфат, поэтому проблема контроля качества подобного типа препаратов является актуальной.

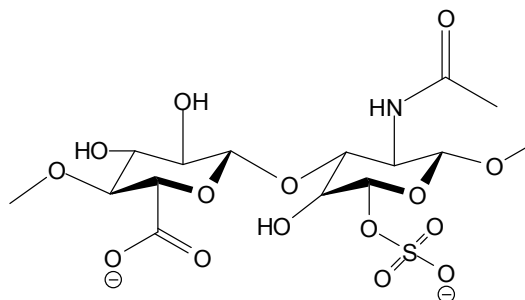
Субстанция натриевой соли хондроитина сульфата (Рис. 1) описана в монографиях Европейской Фармакопеи, Фармакопеех США, Великобритании [2, 3, 4] и др. Во всех этих монографиях количественное определение хондроитина сульфата предложено проводить титрометрическим методом с использованием в качестве титранта раствора цетилпиридиния.

По методике Фармакопеи США точку эквивалентности регистрируют фотометрическим методом, с применением фототрода, а в Европейской Фармакопее и Фармакопее Великобритании предусмотрено два варианта - фотометрический и визуальный. Фотометрический метод фактически является фототурбидиметрическим и подробно описан в [5, 6].

При титровании хондроитина сульфата цетилпиридинием образуется нерастворимое в

водной среде соединение, поглощающее и рассеивающее световой поток. При прибавлении раствора цетилпиридиния наблюдается снижение оптического пропускания среды, которое затем увеличивается после достижения точки эквивалентности за счет разбавления раствора титрантом.

Рисунок 1



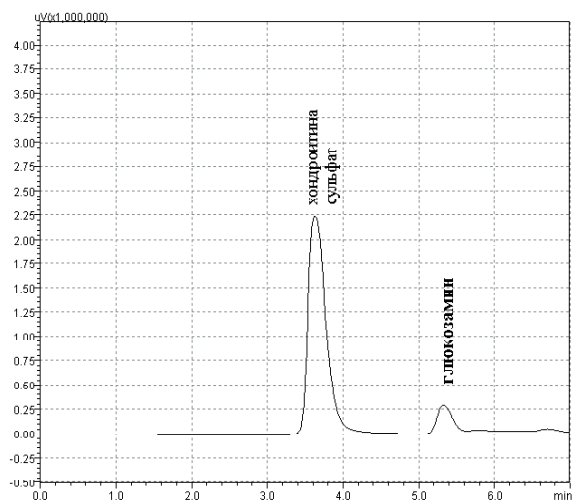
Структурная формула хондроитина сульфата

Подобного типа методика может быть применена для количественного определения хондроитина сульфата в препаратах, другие компоненты которых, например глюкозамин, растворимы в воде и не реагируют с цетилпиридинием. Для сложных многокомпонентных препаратов, таких как мази, такая методика не приемлема из-за мешающего влияния других не растворимых в воде компонентов. Помимо титрометрических методов для количественного определения хондроитина сульфата применяют спектрофотометрический метод с предварительным получением окрашенного соединения реакцией с карбозолом в кислой среде. Эта методика включена в несколько действующих в РФ аналитических нормативных документов на препараты простого состава, однако, попытки валидировать подобную методику или использовать такой метод для более сложных препаратов к удовлетворительным результатам не привели.

Применение традиционных хроматографических методов с использованием прямофазных колонок позволило сотрудникам ГП ГНЦЛС Шеину А.Т. и Назаровой Е.С. для целого ряда простых по составу хондроитинсодержащих препаратов подобрать условия хроматографирования, при которых получают удовлетворительные метрологические характеристики методики количественного определения хондроитина сульфата.

В качестве примера на Рис. 2 приведена хроматограмма, полученная при количественном определении действующих веществ препарата «Терафлекс» в следующих условиях: колонка Spherisorb CN, 5 мкм; подвижная фаза: фосфатный буферный раствор pH 4.5 – ацетонитрил (95:5), скорость подвижной фазы 0.5 мл/мин; длина волны регистрации 195 нм.

Рисунок 2



Хроматограмма раствора препарата, содержащего хондроитина сульфат и глюкозамин, полученная на колонке «Spherisorb CN»

Существенным недостатком такой методики является крайне малый коэффициент емкости для пика хондроитина сульфата (около 1.1). Это приводит к тому, что метрологические характеристики методики остаются приемлемыми только при отсутствии в анализируемом образце несорбируемых примесей, которые элюируются в мертвом объеме. При наличии таких примесей или при наличии других компонентов препарата с такими же свойствами метрологические характеристики методики получаются крайне неудовлетворительными. Существенно увеличить коэффициент емкости хроматографической системы можно, введя в состав подвижной фазы ион-парный реагент, с которым будут взаимодействовать

сульфогруппы хондроитина, и применяя градиентный режим элюирования. Условия хроматографирования, описанные в работе [7], обеспечивают разделение пиков мономеров хондроитина, получаемые предварительным гидролизом проб специфическими ферментами (chondroitinase ACII enzyme). Предложенная методика вполне может быть применена для научных исследований, однако использовать её для контроля качества многокомпонентных препаратов проблематично как по времени исполнения, цене, так и из-за мешающего влияния консервантов, гелеобразователей и других вспомогательных веществ.

Существенно упростить процедуру пробоподготовки для любых по составу препаратов и обеспечить при этом гарантированное разделение хроматографической зоны хондроитина сульфата от других веществ можно, применив эксклюзионную хроматографию. Разделение компонентов в этом режиме осуществляется по размерам молекул, и подобрать колонку с необходимыми для разделения хондроитина сульфата и других компонентов препаратов свойствами не сложно. В литературе имеются данные о возможности применения эксклюзионной хроматографии [8, 9] для определения молекулярной массы хондроитина сульфата. Но поскольку условия хроматографирования при определении молекулярных масс и молекулярно-массового распределения рассчитаны на максимальное разделение фракций самого хондроитина сульфата, а для количественного определения достаточно обеспечить только разделение хроматографических зон хондроитина сульфата от других компонентов препарата, для решения этой задачи условия хроматографирования авторами были несколько изменены.

Для большинства колонок, применяемых в эксклюзионной хроматографии, график зависимости объема элюирования от молекулярной массы имеет форму S-образной кривой (Рис. 3), основным рабочим участком которой является средняя, почти линейная область. В этой области проводят определение средней молекулярной массы веществ, их молекулярно-массового распределения и других характеристик. В этой же области также возможно проведение и количественного определения веществ. Форма хроматографического пика, элюированного в этой области, отражает распределение молекул по массам, и если это распределение не является Гауссовым, форма пика тоже будет отличаться от гауссовой. Хроматограмма, полученная в этих условиях (рабочий диапазон для декстранов от 1000 до 7×10^5), представлена на Рис. 4.

Рисунок 3

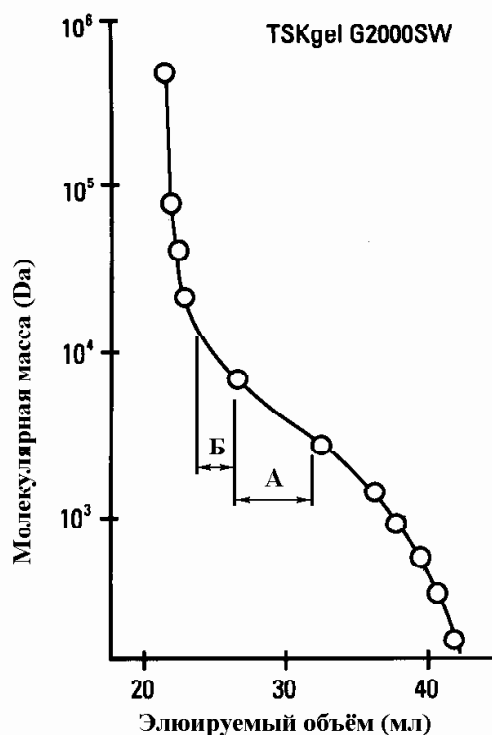
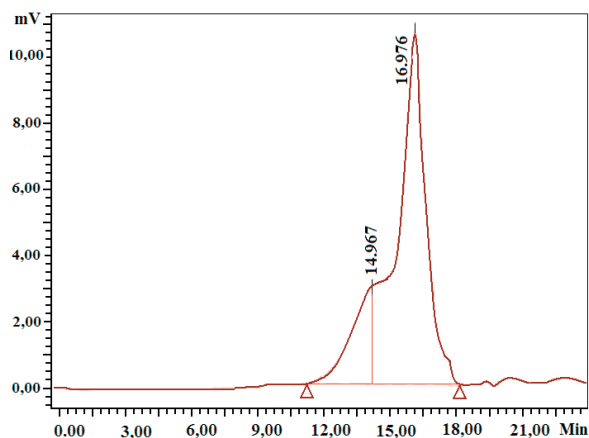


График зависимости объема элюента от молекулярной массы (размера) аналита

Рисунок 4



Хроматограмма раствора хондроитина сульфата, полученная в условиях определения молекулярно-массового распределения

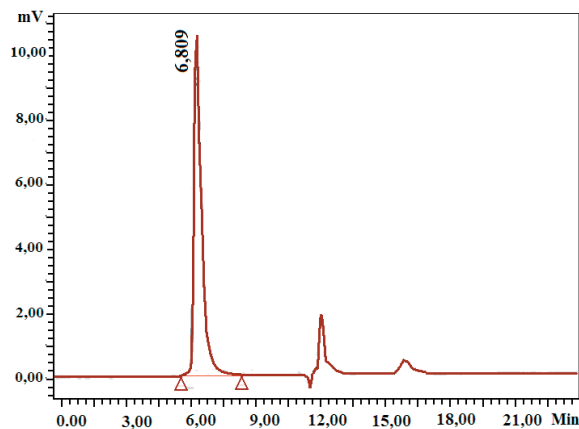
В случае, когда время удерживания пика хондроитина сульфата соответствует участку Б (Рис. 3), т.е. при хроматографировании на колонке с рабочим диапазоном, смещенным в более низкомолекулярную область (рабочий диапазон для декстранов от 1000 до 3×10^4), форма пика становится значительно более симметричной (Рис. 5). При этом увеличивается ко-

эффициент разделения пиков определяемого вещества и других вспомогательных веществ препаратов.

Учитывая вышесказанное, авторами была разработана хроматографическая методика количественного определения хондроитина сульфата в условиях, при которых время удерживания пика хондроитина сульфата соответствует участку Б на Рис 3. Данная методика является универсальной и была применена для количественного определения хондроитина сульфата в сложных по составу препаратах, таких как кремы, мази, в состав которых входят более 10 различных вспомогательных и действующих веществ.

Разработку и валидацию методики применительно к многокомпонентному препарату проводили с использованием жидкостного хроматографа «Waters 2690» с рефрактометрическим детектором модели 2410 и хроматографа LC-20 фирмы «Shimadzu» (Япония) с рефрактометрическим детектором RID-10, при этом применяли колонки: TSKgel G2000SW, TSKgel G3000PW, TSKgel G4000PW фирмы «TOSOH BIOSCIENCE», Япония и OHpak SB-803 HQ и OHpak SB-804 HQ, фирмы «Showa Denko K.K.», Япония.

Рисунок 5



Хроматограмма раствора хондроитина сульфата, полученная в условиях разработанной методики количественного определения

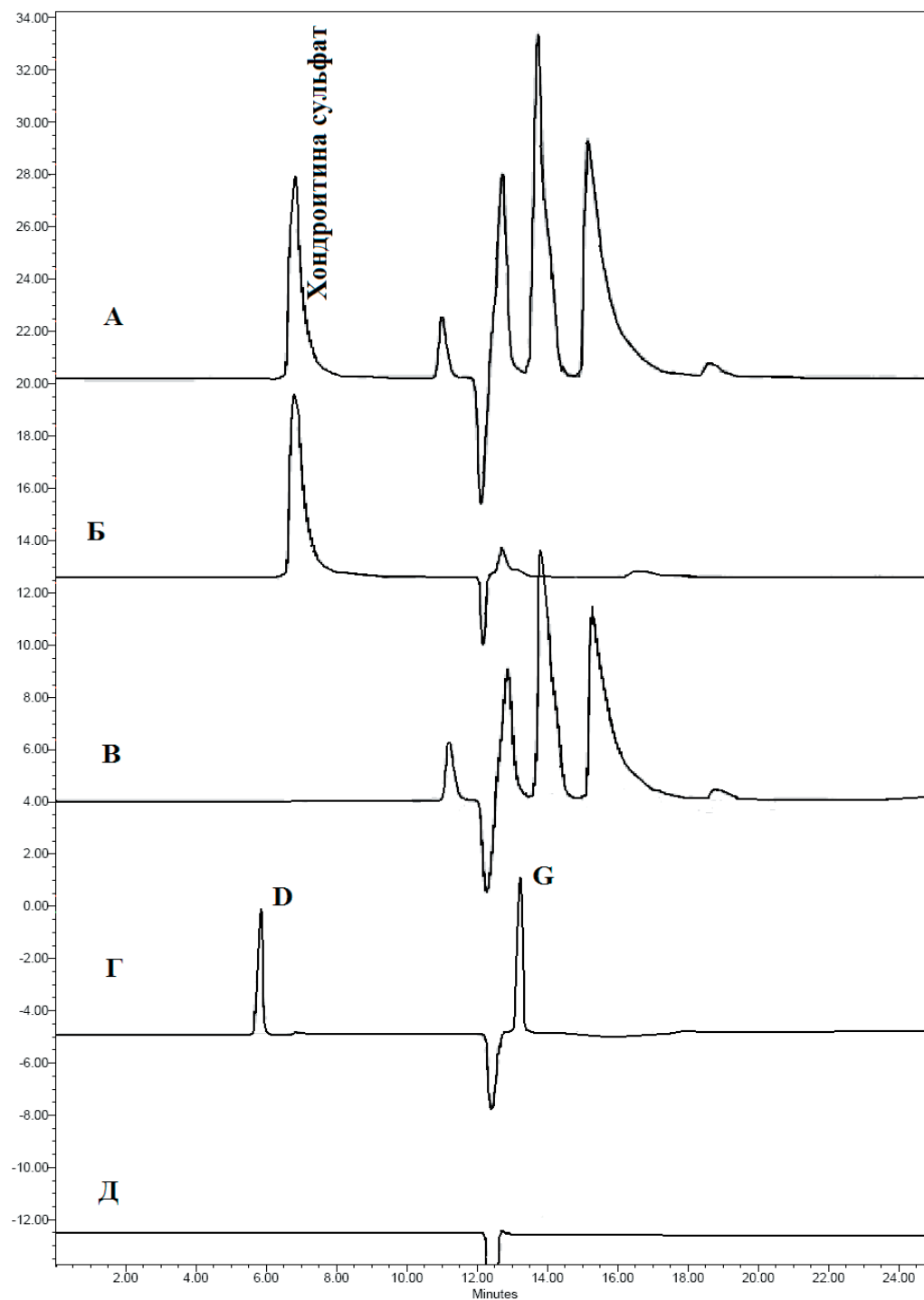
Методика количественного определения

Приготовление испытуемого раствора. Точную навеску препарата (обычно около 1 г), эквивалентную 50 мг хондроитина сульфата, помещают в стакан вместимостью 50 мл, прибавляют 25 мл воды и перемешивают на магнитной мешалке до получения однородной смеси. Смесь фильтруют через бумажный фильтр в мерную колбу вместимостью 50 мл, остаток на фильтре

промывают водой до доведения объёма фильтрата в колбе до метки и перемешивают. Окончательно раствор фильтруют непосредственно перед вводом в хроматограф через фторопластовый фильтр с размером пор 0,47 мкм, отбрасывая первые 3 мл фильтрата.

Приготовление раствора сравнения. Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца (СО) хондроитина сульфата помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 20 мл воды, перемешивают до полного растворения вещества, доводят объём раствора водой до метки и

Рисунок 4



Хроматограммы испытуемого раствора (А), раствора СО хондроитина сульфата (Б), раствора «плацебо» препарата (В), раствора декстрана с м.м. 1000000 (пик D) и глицерина (пик G) (Г), растворителя (воды) (Д)

перемешивают. Раствор фильтруют непосредственно перед вводом в хроматограф через фторопластовый фильтр с размером пор 0.47 мкм, отбрасывая первые 3 мл фильтрата.

Условия хроматографирования:

- колонка стальная, размером 7.5 мм × 300 мм, TSKgel G2000SW фирмы TOSOH BIOSCIENCE, Япония;
- подвижная фаза: 025 % раствор натрия сульфата с добавкой 50 мг/л натрия азида;
- скорость подвижной фазы — 0.8 мл/мин;
- температура термостата колонки — 40 °С;
- детектор — рефрактометрический, температура ячейки — 40 °С;
- объём вводимой пробы — 50 мкл.

Содержание хондроитина сульфата в препарате, в миллиграммах в одном грамме, рассчитывали по формуле:

$$\frac{S_{Ch} \times m_{Och} \times 25 \times P}{S_{Och} \times m \times 25 \times 100} = \frac{S_{Ch} \times m_{Och} \times P}{S_{Och} \times m \times 100},$$

где:

- S_{Ch} — среднее значение площадей пиков хондроитина сульфата, вычисленное из хроматограмм испытуемого раствора;
- S_{Och} — среднее значение площадей пиков хондроитина сульфата, вычисленное из хроматограмм раствора сравнения;

m_{Och} — масса навески СО хондроитина сульфата, в миллиграммах;

m — масса навеска препарата, в граммах;

P — содержание хондроитина сульфата, в СО хондроитина сульфата, в процентах.

Валигация методики

Данная методика валидированна по основным характеристикам, применительно к многокомпонентному препарату в форме крема, в состав которого, помимо хондроитина сульфата, входит глюкозамин, ментол, камфора, диметикон и другие компоненты. Допуск содержания хондроитина сульфата в препарате (B) составляет $\pm 5\%$, при номинальном содержании 50 мг/г.

Критерии приемлемости валидационных характеристик рассчитаны в соответствии с требованиями ГФУ, Руководством по валидации методик анализа лекарственных средств [9, 10], расчет критериев пригодности приведен в работе [11].

Для аналитических методик определения подлинности и количественного определения были определены такие валидационные характеристики, как специфичность, правильность, прецизионность (сходимость), линейность,

Таблица 1

Результаты анализа модельных смесей многокомпонентного препарата, содержащих от 80 % до 120 % хондроитина сульфата, и их статистическая обработка

№ раствора	Введено в % от номинальной концентрации ($X_{в\text{ факт.}}$ %)	Найдено в % от номинальной концентрации (Y_i %)	Найдено в % к введённому $Z_i = 100 \times (Y_i/X_i)$
1	79.99	80.44	99.444
2	85.55	85.45	100.117
3	89.80	90.48	99.248
4	95.37	95.51	99.853
5	100.07	100.53	99.542
6	105.71	105.56	100.142
7	110.86	110.59	100.244
8	115.84	115.61	100.199
9	120.91	120.64	100.224
среднее, Z_{cp} %			99.89
относительное стандартное отклонение, RSD_z %			0.38
относительный доверительный интервал Δ_z % = $t(95\%, 9 - 2) \times RSD_z = 1.895 \times 0.38$			0.72
критическое значение для сходимости результатов Δ_{As} %			1.6
систематическая ошибка δ % = $ Z_{cp} - 100 $			0.11
критерий незначимости систематической ошибки:			
1) статистическая незначимость: $\delta < \Delta_z : \sqrt{9} = 0.72 : 3 = 0.24\% > 0.11\%$			выполняется
если не выполняется 1), то $\delta \leq \max \delta$:			
2) практическая незначимость: $\delta\% \leq 0.32 \times 1.6 = 0.51\% > 0.11\%$			выполняется
общий вывод о методике			КОРРЕКТНА

диапазон применения. Кроме того, была рассчитана полная неопределенность методики количественного определения хондроитина сульфата.

Специфичность методики была изучена путем хроматографирования раствора «плацебо», раствора сравнения хондроитина сульфата, испытуемого раствора препарата, растворителя, раствора веществ, размер молекул которых выходит за пределы рабочего диапазона колонки (декстрана с молекулярной массой более 1000000 и глицерина) и растворителя (Рис. 6) и подтверждена по следующим критериям.

1. На хроматограммах раствора плацебо и на хроматограммах растворителя отсутствуют пики с временем удерживания, совпадающим с временем удерживания пика хондроитина сульфата на хроматограммах испытуемого раствора.

2. Времена удерживания пиков хондроитина сульфата на хроматограммах испытуемого раствора совпадает с временами удерживания пиков хондроитина сульфат на хроматограммах раствора сравнения с точностью, не превышающей статистически значимую разницу между временами удерживания.

3. Пик хондроитина сульфата полностью разделяется с любыми другими пиками на хроматограммах испытуемого раствора.

4. Принимая во внимание специфику режима хроматографирования, дополнительным требованием является отличие времени удерживания пика хондроитина сульфата от времени удерживания вещества, размер молекул которого превышает размер молекул хондроитина сульфата.

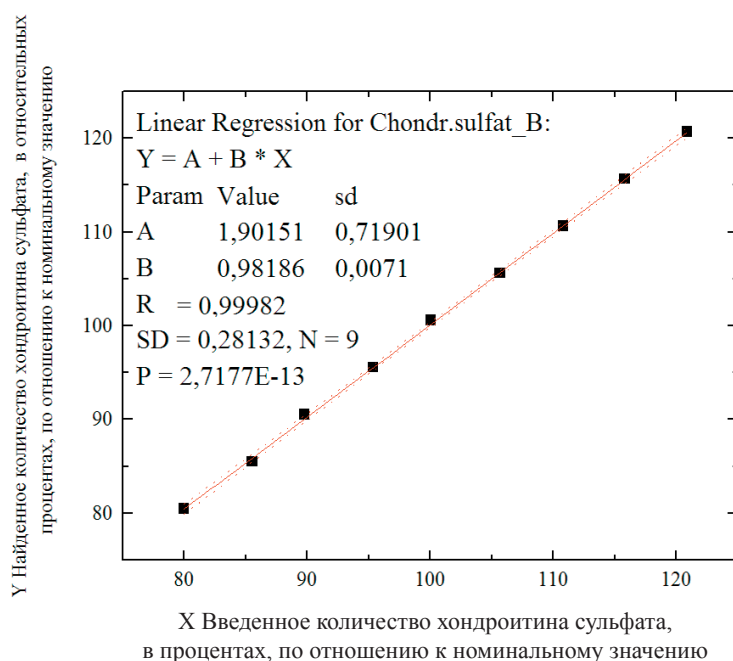
Выполнение всех этих требований подтверждено экспериментально, путем хроматографирования соответствующих растворов. Хроматограммы представлены на Рис. 6.

Как видно из представленных хроматограмм, выполняются все необходимые критерии, подтверждающие специфичность методики.

Характеристики правильности, сходимости (прецизионности) и линейности исследовали на модельных растворах препарата с концентрациями хондроитина сульфата в пределах от 80 % до 120 % от номинального содержания хондроитина сульфата в препарате.

Валидацию методики проводили на образцах препарата, приготовленных в лабораторных условиях путем прибавления навесок хондроитина сульфата к «плацебо» методом «введено-найдено». Испытуемые растворы и раствор сравнения готовили в соответствии с методикой. Результаты расчета концентрации хондроитина сульфата в модельных образцах представлены в Табл. 1.

Рисунок 7



Линейная зависимость найденной концентрации хондроитина сульфата от введенной в нормализованных координатах

Из данных, приведенных в Табл. 1, следует, что методика количественного определения хондроитина сульфата характеризуется достаточной правильностью и сходимостью (прецизионностью), не имеет систематической ошибки на всем диапазоне концентраций (от 80 % до 120 %) и является корректной.

Эти же результаты использовали для расчета метрологических характеристик линейности.

График линейной зависимости представлен на Рис. 7, а результаты расчета параметров линейной зависимости — в Табл. 2.

Как следует из представленных данных, требования к параметрам линейной зависимости выполняются, то есть линейность методики ко-

личественного определения хондроитина сульфата подтверждается в диапазоне концентраций от 80 % до 120 % от номинального значения.

Прогноз полной неопределенности методики

Полная неопределенность методики анализа (Δ_{As}) включает неопределенность пробоподготовки (Δ_{SP}) и неопределенность конечной аналитической операции (Δ_{FAO}):

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

Расчет неопределенности пробоподготовки по описанной выше методике, приведен в Табл. 3.

Таблица 2

Метрологические характеристики линейной зависимости найденной концентрации хондроитина сульфата от его введенной концентрации

Параметр	Значения	Требования 1	Требования 2	Вывод
b	0.98186			
S_b	0.0071			
a	1.90151	$\leq 3.80 $	$\leq 2.6 $	требования выполняются по 1 критерию
S_a	0.71901			
RSD_0	0.7067			
RSD_0/b	0.7092	$\leq 0.84 $		требования выполняются
r	0.99982	$> 0.99810 $		требования выполняются

Таблица 3

Расчет неопределенности пробоподготовки для методики количественного определения хондроитина сульфата

Операция пробоподготовки	Параметр для расчетной формулы	Неопределённость (Δ), %
<i>раствор сравнения</i>		
взятие навески СО хондроитина сульфата натриевой соли, m_0	50 мг	0.4 %
доведения объёма раствора в мерной колбе вместимостью 50 мл до метки	50	0.17 %
<i>испытуемый раствор</i>		
взятие навески препарата, m	1000 мг	0,02 %
доведение объёма раствора в мерной колбе вместимостью 50 мл до метки	50	0.17 %

Таблица 4

Относительное стандартное отклонение площадей пиков хондроитина сульфата (A)

	A_0	A_1
	297627	306619
	298938	306053
	298531	305692
	297122	306011
	297527	306783
$RSD, \%$	0.254	0.148
$RSD_{max} \% (n_0 = 5, B = 5 \%)$	1.19	

Примечания:

A_0 — площадь пика хондроитина сульфата, полученная из хроматограмм раствора сравнения;

A_1 — площадь пика хондроитина сульфата, полученная из хроматограмм испытуемого раствора.

Соответственно, суммарная неопределенность пробоподготовки Δ_{SP} равна:

$$\Delta_{SP} = [0.4^2 + 0.02^2 + 2 \times (0.17)^2]^{1/2} = 0.44 \%$$

Расчет неопределенности конечной аналитической операции по количественному определению хондроитина сульфата проводили для испытуемого раствора и раствора сравнения по данным, приведенным в Табл. 4. Относительное стандартное отклонение (*RSD*, %) рассчитывали для среднего из 5 результатов хроматографирования испытуемого раствора и раствора сравнения.

Полученные значения относительных стандартных отклонений для площадей пиков хондроитина сульфата меньше допустимого RSD_{max} % ($n_0 = 5, B = 5 \%$) = 1.19 %.

Неопределенность конечной аналитической операции рассчитывали по формулам:

$$\begin{aligned} \Delta_{FAO}^{st} &= \frac{1}{\sqrt{5}} \times t(95\%, n_0 - 1) \times RSD = \\ &= \frac{1}{\sqrt{5}} \times 2.13 \times 0.254 = 0.54 \%. \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \Delta_{FAO}^{smp} &= \frac{1}{\sqrt{5}} \times t(95\%, n_0 - 1) \times RSD = \\ &= \frac{1}{\sqrt{5}} \times 2.13 \times 0.148 = 0.315 \%. \end{aligned}$$

Суммарная неопределенность конечной аналитической операции при количественном определении хондроитина сульфата равна:

$$\begin{aligned} \Delta_{FAO} &= \sqrt{(\Delta_{FAO}^{st})^2 + (\Delta_{FAO}^{smp})^2} = \\ &= \sqrt{0.54^2 + 0.315^2} = 0.63 \%. \end{aligned}$$

Полная неопределенность методики анализа (Δ_{As}) равна:

$$\begin{aligned} \Delta_{As}, \% &= \sqrt{0.63^2 + 0.44^2} = \\ &= 0.88 \% \leq \Delta_{Asmax} = 1.6 \%. \end{aligned}$$

Как видно, величина полной неопределенности методики анализа хондроитина сульфата не превышает критического значения 1.6 %:

$$0.88 \% < \max \Delta_{As} = 1.6 \%$$

Выводы

1. Разработана методика количественного определения хондроитина сульфата в многокомпонентных препаратах методом эксклюзивной хроматографии, при том выбраны условия, обеспечивающие полное разделение пика хондроитина сульфата от других компонентов препаратов.

2. На примере конкретного состава готовой лекарственной формы в виде крема, содержащего более 10 компонентов проведена валидация методики, при этом установлено, что все исследуемые метрологические характеристики методики соответствуют критериям, предъявляемым к подобным методикам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Литвинова Е.В. Хондропротекторные препараты: современное состояние и перспективы их создания (обзор научной и патентной литературы) / Е.В. Литвинова, В.М. Стандара. – Фармаком. – 2006. - № 1/2. – С. 148-155.
2. United States Pharmacopeia. – 33 ed. – Rockville, 2010. - Vol 1.
3. British Pharmacopoeia. – London: HMSO, 2010. – Vol. 1.
4. Chondroitin sulfate sodium // European Pharmacopoeia. – 7th ed. – Strasbourg: Council of Europe, 2010. – Vol. 2. – P. 1681-1683.
5. Крешков А.П. Основы аналитической химии. Физические и физико-химические (инструментальные) методы анализа. - 2-е изд. - М.: «Химия», 1977. - Книга третья. - С. 488.
6. Фототурбодиметрия / Под ред. В.Г. Беликова. - Свердловск: Из-во Свердловского государственного медицинского института и Тюменского государственного медицинского института, 1980. – 112 с.
7. Determination of Chondroitin Sulfate Content in Raw Materials and Dietary Supplements by High-Performance Liquid Chromatography with Ultraviolet Detection After Enzymatic Hydrolysis: Single-Laboratory Validation / Ji D, Roman M, Zhou J, Hildreth J. // J. AOAC Int. – 2007. - № 90 (3). – P. 659-669.
8. Way W.K., Gibson K.G., Breite A.G. // J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol. – 2000. – Vol. 23. - P. 2851 – 2860.
9. Conductivity detection for molecular mass estimation of per-O-sulfonated glycosaminoglycans separated by high-performance size-exclusion chromatography / Amornrut Chaidedgumjorn, Atsushi Suzuki, Hidenao Toyoda, Toshihiko Toida, Toshio Imanari, Robert J. Linhardt // Journal of Chromatography. – 2002. - № 959. - 95 – 102.
10. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – Доповнення 1. - 2004. – 520 с.
11. Руководство по валидации методик анализа лекарственных средств / Под ред. Н.В. Юргеля, А.Л. Младенцева, А.В. Бурдейна. – М.: Фармацевтическая промышленность, 2007. – 58 с.
12. Стандартизованная процедура валидации методик количественного анализа лекарственных средств методом стандарта / А.И. Гризодуб, Д.А. Леонтьев, Н.В. Денисенко, Ю.В. Подпрудников // Фармаком. – 2004. – № 3. – С. 3-17.
13. CPMP/ICH/381/95 (ICH Topic Q 2 (R1)). Note for Guidance on Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology. – June 1995.
14. Надлежащая производственная практика лекарственных средств. Активные фармацевтические ингредиенты. Готовые лекарственные средства. Руководства по качеству. Рекомендации PIC/S / Под ред. Н.А. Ляпунова, В.А. Загоря, В.П. Георгиевского, Е.П. Безутлой. – К.: МОРИОН, 2001. – 472 с.

Резюме

Зінченко О.А., Андрющенко Т.Л.

Кількісне визначення хондрітину сульфату у багатокомпонентних препаратах методом ексклюзивної хроматографії

Запропоновано методику кількісного визначення високомолекулярної діючої речовини - хондрітину сульфату у багатокомпонентних препаратах методом ексклюзивної

хроматографії. Показано прийнятні умови хроматографування, що забезпечують виконання вимог до метрологічних характеристик для методик кількісного визначення за 5 % допуску вмісту діючої речовини у препараті. Приведено основні метрологічні характеристики методики.

Summary

Zinchenko A.A., Andruschenko T.L.

Quantitative determination of chondroitin sulfate in complex drugs by exclusion chromatography

The technique of quantitative determination of high molecular weight active ingredient (sodium salt of chondroitin sulfate) in complex drugs by exclusion chromatography was proposed. Acceptable conditions for chromatography, which

were providing requirements for the metrological characteristics of methods for the quantitative determination of admission at 5 per cent content of active substance, were shown. The main validation characters of the method were given.

Зинченко Александр Анатольевич (р. 1956).

Окончил Харьковский государственный университет (1983). Зав. лаб. фармакопейного анализа ГП УНФЦКАС. К.фарм.н. (2006).

Андрющенко Татьяна Леонидовна. Окон-

чила Харьковский государственный университет (1998). Зам. зав. лаб. фармакопейного анализа ГП УНФЦКАС.

УДК 54-481:54.061/062

Попова Н.В., Литвиненко В.И.

Национальный фармацевтический университет

Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств медицинской продукции»

К вопросу о капсаицине–стандарте

Подлинность и доброкачественность плодов и препаратов стручкового перца в Украине и в других странах определяют с помощью капсаициноидов. Установлено, что отечественный капсаицин-стандарт состоит из капсаицина, дигидрокапсаицина и нордигидрокапсаицина. Анализ образцов стандарта показал, что они содержат капсаицин - от 46 % до 63 %, дигидрокапсаицин - от 35 % до 43 %, нордигидрокапсаицин - от 5 % до 14 %, что соответствует требованиям ряда зарубежных Фармакопей. Отечественный капсаицин-стандарт может быть рекомендован для стандартизации сырья и препаратов стручкового перца.

В медицинской практике широко известны сладкие и острые сорта стручкового перца однолетнего. Острые сорта плодов стручкового перца содержат сумму капсаициноидов, которые обуславливают жгучий вкус. Капсаициноиды, как жгучие вещества перца, впервые получены Бюхольцем (С.F. Bucholz) в 1816 году в виде маслянистого продукта, названного «капсицином». Его работы продолжил Треш, который выделил кристаллическое вещество, названное «капсицином», при нейтрализации щелочного раствора маслянистого продукта углекислотой [1, 2, 3, 4, 5, 7].

Структуру капсаицина установили Нельсон (Е.К. Nelson) с сотр., которые охарактеризовали его как N—(4-гидрокси-3-метоксибензил)-8-метилнон-6-енамид. Эта структура была подтверждена синтезом при конденсации хлорангидридов органических кислот с ванилиламином. Впервые Косуца (S. Kosuge) с сотр. показали, что

капсаицин - не единственное вещество, обуславливающее жгучий вкус плодов стручкового перца. С помощью тонкослойной хроматографии им было выделено два вещества с близкими физико-химическими свойствами. Тыхак (Tyihak E.) с сотр. и Енч (Jentzsch K.) с сотр. разделили капсаицин на силикагеле и полиамиде на три основных компонента — капсаицин, дигидрокапсаицин и нордигидрокапсаицин. Структура и свойства выделенных капсаициноидов установлены обычными физико-химическими методами (Табл. 1) [1, 2, 3, 4].

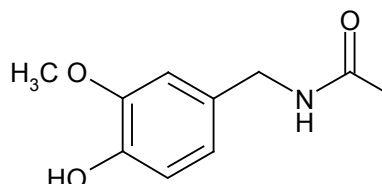
Далее с помощью высокоэффективной газожидкостной хроматографии было установлено, что жгучие вещества представлены 12 капсаициноидами, которые представляют собой ваниламины высших жирных кислот, основные из них приведены в Табл. 2. В. Сквилл (Wilbur Scoville) в 1912 году предложил определять жгучесть плодов стручкового перца органолеп-

Таблица 1

Физико-химические константы капсаициноидов

Капсаициноид	Температура плавления (°C)	Молекулярная масса	УФ-спектр, λ max, нм
капсаицин (C ₁₈ H ₂₇ NO ₃)	61.5 – 62.0	305, 210	227, 281
дигидрокапсаицин (C ₁₈ H ₂₉ NO ₃)	64.5 – 65.6	307, 230	230, 281
нордигидрокапсаицин (C ₁₈ H ₃₁ NO ₃)	65.0 – 65.6	321, 230	280

тически. Он разработал так называемый тест Сковилла, в котором жгучесть характеризуется предельным разведением вещества, позволяющим отчетливо почувствовать его жгучий вкус. Величина, обратная предельному разведению, называется числом Сковилла. Последние модификации теста Сковилла характеризуются повышенной надежностью и дают результаты, совпадающие с данными инструментальных методов анализа (Табл. 2) [3, 4, 7].



Общая структурная формула капсаициноидов

Кроме упомянутых веществ в сумме капсаициноидов обнаружены два вещества, охарактеризованные как бис- и трис-капсаициноиды, которые образуются при конденсации по двойной связи. Доля димера составляет 0.005 % от общей суммы капсаициноидов, а тримера - в 5 раз меньше [11].

При анализе распределения капсаициноидов в плодах стручкового перца установлено, что они локализируются в железистых клетках на

семяноскох и выделяются в виде маслянистых капель. Показано, что капсаициноиды, в основном, содержатся в перегородках плода (1.79 %), в семяноско (0.49 %), в околоплоднике (0.10 %) и очень мало - в семянах (0.07 %) [3, 4].

В настоящее время установлено, что капсаициноиды синтезируются в перегородках плода и непосредственными предшественниками ацильных остатков капсаициноидов являются валин и лейцин [1, 2].

В Украине и во многих странах на основе жгучих сортов стручкового перца выпускают ряд препаратов, в том числе настойку, густой экстракт, олеорезин (масло-смола), перцовый пластырь, различные мази. Препараты используют как наружно, так и внутрь как согревающее, отвлекающее средство при миозите, радикулите, как средство, стимулирующее аппетит, при диспепсии, коликах, диарее, метеоризме, спазмах, зубной боли и для профилактики сердечных заболеваний [15, 16, 17].

Коммерческий капсаицин, выпускаемый фирмами США, Великобритании, Германии, Франции и других стран, представляет собой природную смесь капсаициноидов из плодов стручкового перца. Однако количественный состав коммерческого капсаицина может отличаться ввиду его выделения из различных ви-

Таблица 2

Характеристика природных капсаициноидов

Капсаициноид	Структурная формула R (остаток алифатической кислоты)	Относительное содержание в плодах перца, %	Сковилл-число (жгучесть)
капсаицин	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \diagdown \\ \text{CH} \\ \diagup \\ \text{H}_3\text{C} \end{array} \text{CH} \text{CH} = (\text{CH}_2)_4$ остаток 8-метил-6-нонеловой или изодециленовой кислоты	40 - 69	16000000
дигидрокапсаицин	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \diagdown \\ \text{CH} \\ \diagup \\ \text{H}_3\text{C} \end{array} \text{CH} (\text{CH}_2)_6$ остаток 8-метилнонановой или изодециловой кислоты	22 - 30	15000000
нордигидрокапсаицин	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \diagdown \\ \text{CH} \\ \diagup \\ \text{H}_3\text{C} \end{array} \text{CH} (\text{CH}_2)_5$ остаток 7-метилоктановой или нонановой кислоты	1 - 7	9100000
гомокапсаицин	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \diagdown \\ \text{CH} \\ \diagup \\ \text{H}_3\text{C} \end{array} \text{CH} \text{CH} = (\text{CH}_2)_5$ остаток 9-метил-7-деценной или изоундециловой кислоты	1	8600000
нонивамид	амид пеларгоновой кислоты и ванилина	синтетический	10000000

дов стручкового перца [17]. Кроме того, за рубежом производят более дешевый «синтетический капсаицин» (*N*-ванилиламид пеларгоновой кислоты), который мало уступает по жгучести и фармакологической активности природному капсаицину и применяется в медицине под названием нонивамид [11, 14, 13, 15].

Анализ монографий Фармакопей ряда стран свидетельствует, что контроль качества как плодов, так препаратов стручкового перца жгучих сортов проводят с использованием капсаицина-стандарта [10, 14, 15, 17] (Табл. 3).

Целью данной работы является исследование показателей качества отечественных образцов капсаицина-стандарта для выяснения возможности гармонизации требований национальной законодательной базы (ГФУ) с требованиями ведущих Фармакопей.

Идентификация. Тонкослойная хроматография

Для анализа использовали образцы серий капсаицина-стандарта, полученные по соответствующей технологии (серии 151181, 51291, 41298, 10999, 50994, 10892, 30802, 140410, 240410) [5, 13]. Капсаицин-стандарт представляет собой природный комплекс, состоящий из трех веществ: капсаицина, дигидрокапсаицина и нордигидрокапсаицина. Идентификацию капсаициноидов в капсаицине-стандарте устанавливали с помощью физико-химических методов (т. пл., УФ и ИК спектральные характеристики, хроматографические (ТСХ, БХ) характеристики и каталитическое гидрирование) [3, 4, 5].

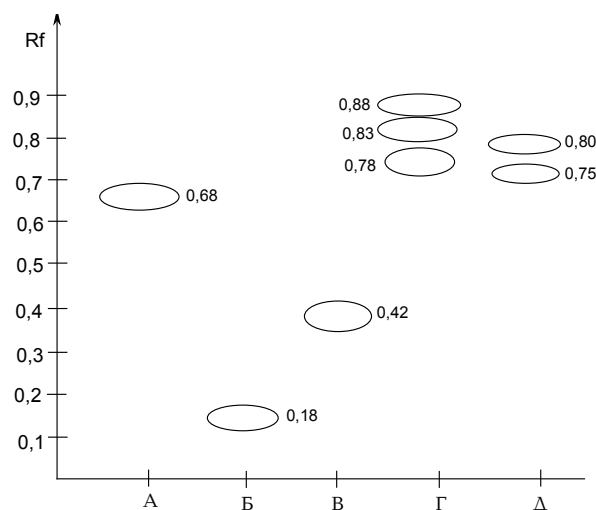
Образцы капсаицина-стандарта представляют собой белый с кремоватым оттенком порошок без специфического запаха, очень жгучего вкуса. Порошок легко растворим в этаноле и метиловом спирте, хлороформе, эфире, практически не растворим в петролейном эфире, гексане.

Европейская Фармакопея [10] рекомендует проводить тонкослойный хроматографический анализ для плодов, настойки плодов стручкового перца и олеорезина (масло-смолы), используя в качестве системы растворителей смесь вода -

метанол (20:80) и в сравнении с капсаицином-стандартом. Для обнаружения капсаициноидов хроматографическую пластинку обрабатывают метанольным раствором дихлорохинонхлорида и выдерживают в парах аммиака. Капсаициноиды проявляются в виде синих пятен. Анализ проводят в видимом свете. ГОСТ 14260-89 для плодов стручкового перца рекомендует проводить ТСХ-анализ на пластинках Сорбфил марки ПТСХ-П-А-УФ в камере с эфиром, проявление капсаициноидов проводят аналогичным реактивом, но обнаруживается одно пятно капсаицина (Рис. 1).

Для хроматографического анализа растворяли 1 мг отечественного капсаицина-стандарта в 1 мл метанола. На хроматографическую пластинку (Silicagel 60F₂₃₄, фирма «Merck») наносили полоской 20 мкл каждого раствора образцов серий. Хроматографирование проводили в камере с использованием ряда систем растворителей (Табл. 4). Для анализа использовали как

Рисунок 1



Хроматографический анализ капсаициноидов плодов стручкового перца в различных системах

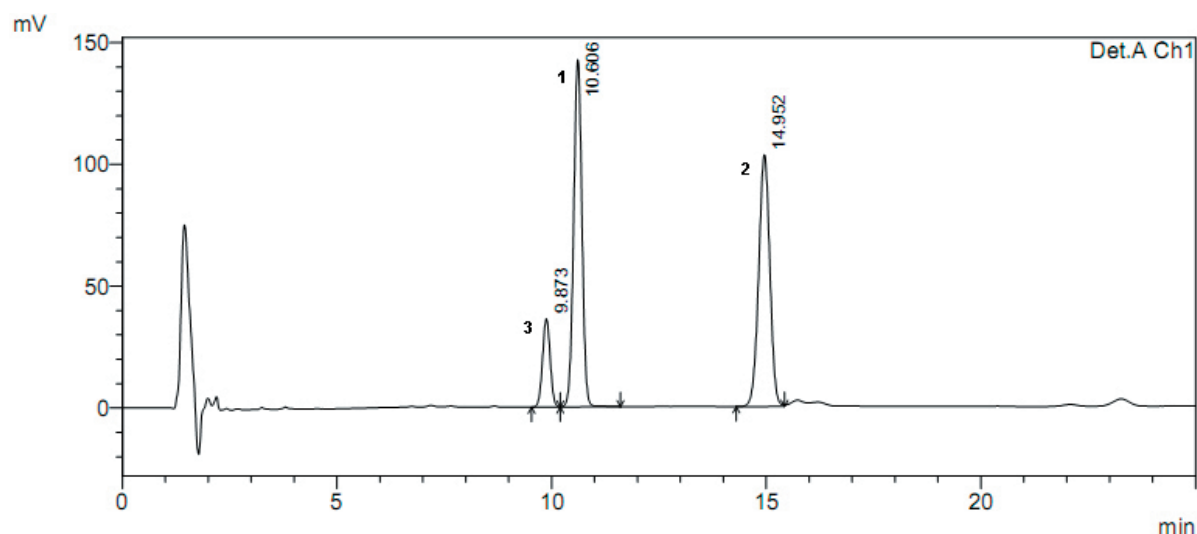
- А — диэтиловый эфир (ТСХ),
 Б — гексан - ацетон (7:3) (ТСХ),
 В — гексан - ацетон (1:1) (ТСХ),
 Г — бензол - гексан - кислота уксусная (50:50:1) (БХ),
 Д — вода - метанол (20:80) (ТСХ).

Таблица 3

Характеристика капсаицина-стандарта

Нормативный документ	Основные показатели качества	Другие показатели
Фармакопея США (USP 33)	не менее 55 % капсаицина; сумма капсаицина и дигидрокапсаицина - не менее 75 %; содержание других капсаициноидов - не более 15 %	т. пл. (57-66) °С; потеря в массе при высушивании - не более 1 %
ВФС 42-1753-87 Капсаицин — стандарт	УФ спектр, макс. погл. 230 и 280 нм, оптическая плотность при 280 нм от 0.290 до 0.330	т. пл. (59-63) °С

Рисунок 2



ВЭЖХ-хроматограмма отечественного образца капсаицина-стандарта

1 — капсаицин, 2 — дигидрокапсаицин, 3 — нордигидрокапсаицин

хроматографию на бумаге (БХ), так и тонко-слойную хроматографию (ТСХ). Хроматограмму высушивали на воздухе и проявляли метанольным раствором дихлорохинонхлоримида с последующим выдерживанием в парах аммиака (реактив Гиббса, синее окрашивание), также использовали другие реактивы, в том числе реактив Паули (розово-красное окрашивание), реактив Бартона (синее окрашивание) [6, 12]. На хроматограмме раствора капсаицина-стандарта обнаруживается два пятна, соответствующих капсаицину и дигидрокапсаицину. В системах

растворителей А, Б, В (ТСХ) (Рис. 1) капсаициноиды проявляются одним пятном, в то время как в системе Д идентифицировали капсаицин и дигидрокапсаицин, а методом бумажной хроматографии в системе Г удалось обнаружить все три составляющие капсаицина-стандарта. Результаты хроматографирования представлены на Рис. 1 и в Табл. 4.

Количественный анализ

Анализ исследуемых образцов капсаицина-стандарта проводили методом ВЭЖХ в соответ-

Таблица 4.

Хроматографическая характеристика капсаициноидов

Система растворителей	<i>R_f</i> капсаициноидов		
	капсаицин	дигидрокапсаицин	нордигидрокапсаицин
0.2 М раствор щелочи	0.43	0.29	0.14
бензол - гексан - кислота уксусная (50:50:1)	0.73	0.80	0.87
вода - метанол (20:80)	0.80	0.75	—

Таблица 5

Состав капсаицина-стандарта различных серий

Серия капсаицина-стандарта	Содержание от общей суммы капсаициноидов, %		
	капсаицин	дигидрокапсаицин	нордигидрокапсаицин
серия 151181	46.10	43.20	10.50
серия 51291	63.10	31.40	5.50
серия 41298	52.07	35.82	12.41
серия 10999	50.18	38.43	11.39
серия 50994	57.73	35.45	6.84
серия 10892	56.99	36.73	6.21
серия 30802	56.69	37.00	6.29
серия 140410	46.11	43.64	10.25
серия 240410	47.99	37.80	14.20
капсаицин-стандарт завода «Биогал», Венгрия	46.10	43.20	10.50

ствии с требованиями ЕФ [10]. Данная методика была воспроизведена на жидкостном хроматографе фирмы «Waters» с ручным инжектором Rheodyne 7725i с дальнейшей компьютерной обработкой результатов исследования с использованием программы «Мультихром для Windows». Детектирование проводилось с помощью УФ-детектора «Waters 2487», $\lambda = 230$ нм. Хроматографическая колонка из нержавеющей стали, размер 250 мм × 4.6 мм, заполненная октадецилсиликагелем Symmetry Shield RP18 с размером частиц 5 мкм или аналогичная, удовлетворяющая требованиям пригодности хроматографической системы; подвижная фаза: ацетонитрил — 1.38 % раствор натрия дигидрофосфата (1:1), доведенная до pH 3.0 ± 0.2 5 М раствором кислоты фосфорной, дегазированная любым удобным способом; скорость подвижной фазы 1.0 мл/мин; температура колонки 30 °С. Уравновешивают колонку с подвижной фазой около 45 мин. Результаты анализа приведены на Рис. 2 и в Табл. 5.

Выводы

1. Проведенный сравнительный анализ требований ряда Фармакопей свидетельствует о том, что для анализа плодов и препаратов плодов стручкового перца используют капсаицин-стандарт, который представляет собой природную сумму трех капсаициноидов — капсаицина, дигидрокапсаицина и нордигидрокапсаицина. В ряде зарубежных стран используют синтетический аналог капсаицина — нонивамид.

2. Результаты хроматографического анализа отечественных образцов капсаицина - стандарта показывают, что они соответствуют ВФС. Во всех образцах идентифицированы капсаицин и дигидрокапсаицин.

4. ВЭЖХ анализ исследуемых образцов капсаицина-стандарта показывает, что они содержат: капсаицин — от 46 % до 63 %, дигидрокапсаицин — от 35 % до 43 %, нордигидрокапсаицин — от 5 % до 14 %. Сумма капсаицина и дигидрокапсаицина составляет не менее 80 %, что соответствует требованиям USP.

5. Нарботанный из природного сырья капсаицин-стандарт достаточно хорошо охарактеризован и объективно позволяет контролировать качество плодов и препаратов стручкового перца, поэтому его рекомендуем для аттестации в ГП УНФЦКЛС как ФСО ГФУ.

ЛИТЕРАТУРА

- Tyihak E. Isolation of protoalkaloids from *Capsicum annum* L. / Tyihak E., A. Gulyas, K. Juhasz // *Herba Hung.* — 1966. - Vol. 5, № 2/3. - P. 225-230.
- Somos A. *The paprika.* — Budapest: Akademia Klado, 1984. — 302 p.
- Govindarajan V.S. Capsicum — production, technology, chemistry and quality. Part II. Processed products, standards, world production, and trade. / V.S. Govindarajan // *CRC Critical Reviews in Food Science and Nutrition.* — 1986. — Vol. 23, № 3. - P. 207-288.
- Govindarajan V.S. Capsicum — production, technology, chemistry and quality. Part I. History, botany, cultivation and primary processing / V.S. Govindarajan // *CRC Critical Reviews in Food Science and Nutrition.* - 1985. - Vol. 22. — № 2. - P. 109-176.
- Попова Н.В. Фитохимическое изучение растений рода стручковый перец: Автореф. дисс. ... к.фарм.н. - Харьков, 1985. — 20 с.
- Wagner H. *Plant Drug Analysis. A Thin Layer Chromatography Atlas* / H. Wagner, S. Blatt. - 2nd ed. - Berlin, Heidelberg New York: Springer-Verlag, 2001. - 371 p.
- Brossi A. *Alkaloids: Chemistry and Pharmacology.* Vol. XXIII. - London: Academic Press, 1984. - 390 p.
- Barnes J. *Herbal Medicines* / J. Barnes, L.A. Anderson, J.D. Phillipson. - 3 ed. - London, Chicago: Pharmaceutical Press, 2007. — 721 p.
- ГОСТ 14260-89. Плоды перца стручкового. — М.: Издательство стандартов, 1989. — 5 с.
- European Pharmacopoeia. - 7th ed. - Strasbourg: Council of Europe, 2010. — Vol. 1. — 1298 p.
- Yazawa S. Content of capsiaicinoids and capsaicinoid-like substances in fruit of pepper (*Capsicum annum* L.) hybrids made with "CH-19 Sweet as a parent / S. Yazawa // *J. Jpn. Soc. Hortic. Sci.* — 1989. — Vol. 58. - P. 601-607.
- Хайс И.М., Мацек К. Хроматография на бумаге. — М.: Мир, 1962. — 852 с.
- Способ получения природных капсаициноидов. А.с. 1121823 / В.И. Литвиненко, Т.П. Попова, И.П. Ковалев, Н.В. Попова, М.М. Литвиненко, Ю.В. Шостенко, Л.Я Черпыш, В.А. Данельянц. — 1984. — Бюл. изобр.
- ВФС 42-1753-87. Капсаицин — стандарт.
- The United State Pharmacopoeia — 33th ed. — Rockville, 2010.
- Легин Г.Я. Капсаицин и его аналоги: свойства, получение, применение / Г.Я. Легин // *Химико-фармацевтический журнал.* — 1996. - № 1. - С. 54—61.
- Попова Н.В. К вопросу о стандартизации плодов стручкового перца украинских сортов / Н.В. Попова, В.И. Литвиненко, В.А. Бовтенко // *Фармаком.* — 2010. - № 2. - С. 21-29.

Резюме

Попова Н.В., Литвиненко В.І.

До питання про капсаїцин-стандарт

Тотожність і доброякісність плодів і препаратів стручкового перцю в Україні та в інших країнах встановлюють за допомогою капсаїциноідів. Визначено, що вітчизняний капсаїцин-стандарт складається із капсаїцину, дигідрокапсаїцину та нордигідрокапсаїцину. Аналіз зразків стандарту свідчить, що вони містять капсаїцин - від 46 % до 63 %, дигідрокапсаїцин — від 35 % до 43 %, нордигідрокапсаїцин — від 5 % до 14 %, що відповідає вимогам ряду закордонних Фармакопей. Вітчизняний капсаїцин-стандарт може бути рекомендовано для стандартизації сировини й препаратів стручкового перцю.

Summary

Popova N.V., Litvinenko V.I.

On the issue of capsaicin-standard

Authenticity and quality of fruits and preparations of *Capsicum annum* L. in Ukraine and in other countries were determined according the content capsaicinoids. It has been established that the domestic capsaicin-standard contained the sum of capsaicin, dihydrocapsaicin and norhydrocapsaicin. Analysis of standard samples showed that they contained capsaicin (46 - 63 per cent), dihydrocapsaicin (35 — 43 per cent),

norhydrocapsaicin (5 - 14 per cent). This data have been in line with requirements of some foreign Pharmacopoeias. Domestic capsaicin-standard could be recommended for standardization of herbal drug and preparations of *Capsicum annuum* L.

Попова Наталия Вячеславовна. Окончила Харьковский фармацевтический институт (1981). К.фарм.н. (1985). Доцент кафедры фармакогнозии Национального фармацевтического университета

Литвиненко Василий Иванович. Окончил Харьковский фармацевтический институт (1959). Д.х.н. (1990). Профессор (1991). Академик АИН Украины. Зав. сектором химии и технологии фенольных препаратов ГП ГНЦЛС.

Технологія лікарських засобів

УДК 615.234:615.451.35+661.12

Ляпунов Н.А., Безуглая Е.П., Бовтенко В.А., Столпер Ю.М.
Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств и медицинской продукции»

Новые технологии производства дозированных аэрозольных препаратов для ингаляций под давлением

Показано, что современная пульмонология для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей требует ассортимента дозированных аэрозольных препаратов для ингаляций под давлением, которые должны быть разработаны на основе экологически безопасного пропеллента HFC-134a, заменяющего хладон 12 или смесь хладонов 11 и 12. Изменение составов препаратов для ингаляций требует новых подходов к технологическим процессам их производства. Проведен анализ технологий «двойного наполнения» и «холодного наполнения», описанных в Руководстве по GMP ЕС, относительно возможности производства ингаляций под давлением на основе пропеллента HFC-134a или смесей этанола и пропеллента HFC-134a; обсуждены критические аспекты этих технологий. Показано, что для производства ингаляций под давлением на основе пропеллента HFC-134a рационально использовать новые технологии однократного или двукратного дозирования под давлением, которые менее критичны для качества и позволяют производить необходимый ассортимент препаратов для ингаляций под давлением для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей.

Дозированные аэрозольные препараты для ингаляций под давлением применяются, в основном, для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей: бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [1], которые занимают одно из первых мест в мире по показателям заболеваемости и смертности, нанося колоссальный экономический ущерб обществу. Для них характерны постоянный и неуклонный рост заболеваемости, утяжеление клинического течения, высокий процент инвалидности пациентов [2-5].

Фармакотерапия БА, заболеваемость которой в мире за последние десятилетия возросла более чем на 50 %, является одной из наиболее актуальных проблем пульмонологии. БА входит в число четырех болезней, наиболее часто встречающихся у человека. Так например, в России БА болеют около 7 млн. человек, из них примерно у 1 млн. отмечается тяжелое течение заболевания. При этом регистрируют БА у 1 из 4-5 пациентов, а ее истинная распространенность в несколько раз выше, чем данные официальной статистики. В мире в год от БА умирает около 250 тыс. человек [3].

В государствах СНГ заболеваемость ХОБЛ достигает 205.5 на 100 тыс. населения, а смертность — 60.9 на 100 тыс. населения; всего около 7 % населения страдает ХОБЛ или БА. Необходимо отметить также, что около 60 % больных ХОБЛ являются инвалидами 2 группы со средней продолжительностью жизни 5.5 лет после выявления заболевания [4, 5].

Терапия больных БА и ХОБЛ должна включать комплекс всех доступных средств и методов. Согласно официальному документу «Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: Executive summary» («Глобальная стратегия относительно диагностики, управления и профилактики хронических обструктивных заболеваний легких: Резюме руководства»), созданному совместно Всемирной организацией здравоохранения и Международным экспертным советом по астме [6], сегодня основной целью лечения БА является не только купирование симптомов и обострений заболевания, но достижение и поддержание клинического контроля над болезнью. Если купирование приступов достигается с помощью препаратов для ингаляций,

содержащих такие бронхолитики, как бета-2-агонисты короткого действия, то оптимальная терапия, позволяющая достигнуть полного и надежного контроля над БА, связана с длительным ингаляционным применением глюкокортикостероидов и бронхолитиков, которые являются бета-2-агонистами длительного действия. То есть, для контроля над БА необходимо воздействовать как на воспалительный процесс в бронхах, так и на клинико-функциональные показатели легких [3].

Для лечения БА и ХОБЛ наиболее предпочтителен и безопасен ингаляционный путь введения бронхолитиков и глюкокортикостероидов, который обычно не дает серьезных побочных эффектов. Среди лекарственных форм для ингаляционного применения наиболее востребованы *дозированные аэрозольные препараты для ингаляций под давлением* на основе сжиженных газов (пропеллентов).

В соответствии с классификацией АТС ВОЗ ингаляционные препараты, применяемые при обструктивных заболеваниях дыхательных путей, относятся к группе R03, которая делится на две большие группы [1]:

R03A — адренергические препараты для ингаляционного применения;

R03B — прочие противоастматические средства, применяемые ингаляционно.

В группе R03A следует выделить неселективный агонист β -адренорецепторов орципреналин, а также селективные агонисты бета-2-адренорецепторов: салбутамол, фенотерол, сальметерол и формотерол. Салбутамол и фенотерол являются бета-2-агонистами короткого действия, а сальметерол и формотерол — бета-2-агонистами длительного действия.

Орципреналина сульфат входит в состав препарата Астмопент, аэрозоль для ингаляций (GlaxoSmithKline); салбутамола сульфат входит в состав таких дозированных препаратов для ингаляций под давлением, как Вентолин (GlaxoSmithKline), Саламол ЭКО (Norton/Teva), Салбутамол (Cipla) и др. Фенотерола гидробромид является действующим веществом препарата Беротек Н, аэрозоль, 100 мкг/доза (Boehringer Ingelheim), а сальметерола ксинафоат — препарата Серевент Эвохалер, аэрозоль (GlaxoSmithKline).

Группа R03B делится на 3 подгруппы:

А — Глюкокортикоиды (беклометазона дипропионат, будесонид, флутиказона пропионат и мометазона фураат). Аэрозоли с глюкокортикостероидами производят «линейками», так, например, беклометазона дипропионат используют в трех дозировках 50 мкг/доза, 100 мкг/доза

и 250 мкг/доза (Беклазон ЭКО, Norton), будесонид 100 мкг/доза и 200 мкг/доза (Будекорт, Cipla), флутиказона пропионат 50 мкг/доза, 125 мкг/доза и 250 мкг/доза (Фликсотид Эвохалер, GlaxoSmithKline).

В — Антихолинергические средства, например, ипратропия бромид, который входит в состав препарата Ипратент, аэрозоль, 40 мкг/доза (Cipla).

С — Антиаллергические средства, например, кромогликат натрия, который входит в состав препарата Кромитал, аэрозоль, 1 мкг/доза и 5 мг/доза (Midas Care Pharmaceuticals).

В группу R03A К входят адренергические средства, оказывающие бронхолитическое действие, в комбинации с другими противоастматическими препаратами. Распространение получили следующие комбинации:

1. Фенотерола гидробромид 50 мкг и ипратропия бромид 20 мкг — два бронхолитика короткого действия с разными механизмами действия, которые вошли в состав препарата Беродуал Н, аэрозоль (Boehringer Ingelheim).

2. Салбутамола сульфат 100 мкг и ипратропия бромид 20 мкг — два бронхолитика короткого действия с разными механизмами действия, которые вошли в состав препарата Дуолин, аэрозоль (Cipla).

3. Салбутамола сульфат 100 мкг и беклометазона дипропионат 50 мкг — бронхолитик короткого действия и глюкокортикостероид; препарат Сальбексон, аэрозоль (Кусум Хелтхер Pvt. Ltd.).

4. Сальметерола ксинафоат 25 мкг/доза и флутиказона пропионат 50 мкг/доза, 125 мкг/доза и 250 мкг/доза — бронхолитик длительного действия и глюкокортикостероид; «линейка» препаратов Серетид Эвохалер, аэрозоль (GlaxoSmithKline).

5. Формотерола фумарат 6 мкг/доза и будесонид 200 мкг/доза — бронхолитик длительного действия и глюкокортикостероид; препарат Форакорт, аэрозоль (Cipla).

Ассортимент таких препаратов позволяет всесторонне подходить к лечению БА и ХОБЛ, поскольку включает ингаляционные аэрозоли как *для купирования приступов БА*, так и *для контроля над БА*, а также учитывает индивидуальные особенности различных групп пациентов.

В государствах СНГ производится ограниченная номенклатура аэрозолей для лечения бронхиальной астмы, которые были разработаны без учета современных фармакопейных и регуляторных требований к качеству препаратов для ингаляций под давлением [1, 7]. Кро-

ме того, в составы этих препаратов входят экологически опасные пропелленты: хладон 11 и хладон 12, применение которых должно быть прекращено в соответствии с международными соглашениями о значительном сокращении производства и использования веществ, которые разрушают озоновый слой Земли (Венское соглашение по защите озонового слоя, Монреальский протокол в отношении веществ, истощающих озоновый слой Земли, и др.). В то же время зарубежные фирмы при производстве ингаляционных аэрозолей перешли на экологически безопасный пропеллент HFC-134a (1,1,1,2-тетрафторэтан) [11]. Поэтому для Украины и других государств СНГ актуальной является проблема разработки на основе экологически безопасного пропеллента HFC-134a необходимого для пульмонологии *ассортимента* дозированных аэрозолей для ингаляций, которые отвечают требованиям ведущих фармакопей, а также организация их производства на современном уровне техники.

Цель настоящей статьи — показать возможности новых технологий, позволяющих производить аэрозоли для ингаляций на основе пропеллента HFC-134a.

В Руководстве по GMP ЕС и в Руководстве СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2008 (приложение 10, п. 1) указаны два распространенных метода производства и наполнения дозированных аэрозольных препаратов под давлением для ингаляций [12, 13]:

а) *система двойного наполнения (наполнение под давлением)*. Действующее вещество суспендируют (при температуре около 15 °С и атмосферном давлении) в пропелленте с высокой температурой кипения, дозу суспензии подают в контейнер (аэрозольный баллон), вставляют и обжимают клапан и через шток клапана вводят пропеллент с низкой температурой кипения для получения готового препарата. При этом поддерживают достаточно низкую температуру суспензии действующего вещества в пропелленте для снижения потерь за счет испарения;

б) *процесс однократного наполнения (холодное наполнение)*. Действующее вещество суспендируют в смеси пропеллентов и содержат суспензию под давлением или при низкой температуре, или одновременно под давлением и при низкой температуре. Затем дозируют суспензию в контейнер (аэрозольный баллон) в один прием. При холодном наполнении, как правило, вначале суспензию дозируют в баллон, а потом его герметизируют дозирующим клапаном.

Описанные технологии были ориентированы на применение двух пропеллентов: *хлагона 11* с высокой температурой кипения и *хлагона 12* с низкой температурой кипения [14]. Как указано выше, эти пропелленты отнесены к экологически опасным, а их использование запрещено решением сторон Монреальского протокола. В настоящее время имеется один экологически безопасный пропеллент, разрешенный в составе препаратов под давлением для ингаляций; это — *пропеллент HFC-134a*, имеющий низкую температуру кипения (– 26.1 °С при 1 атм.) [15], который заменяет *хлагон 12*. Пропеллент с высокой температурой кипения, который бы заменял *хлагон 11*, отсутствует.

В связи с отсутствием экологически безопасного пропеллента с высокой температурой кипения имеется два возможных решения при разработке составов аэрозолей для ингаляций под давлением:

- во-первых, использовать вместо смеси пропеллентов один пропеллент HFC-134a;
- во-вторых, использовать вместо *хлагона 11* этанол (96 %) или этанол безводный, а вместо *хлагона 12* — пропеллент HFC-134a.

В первом случае технология двойного наполнения не применима. Технология холодного наполнения требует суспендирования микронизированного порошка действующего вещества в жидком пропелленте HFC-134a при очень низкой температуре, которая ниже температуры его кипения. Для этой технологии требуется специальное оборудование и особые условия производства, в частности, достаточно низкая температура и очень низкая влажность, чтобы на границе с препаратом в открытом аэрозольном баллоне не происходила кристаллизация влаги из окружающей среды. Технические средства для такой технологии являются очень дорогостоящими.

Во втором случае применимы как модифицированная технология двойного наполнения, так и технология холодного наполнения. Однако обе технологии имеют существенные ограничения.

Применение «классической» технологии *холодного наполнения* ограничено, если действующее вещество должно находиться в смеси этанола и пропеллента HFC-134a в виде раствора. При глубоком охлаждении растворов действующие вещества будут кристаллизоваться с возможной потерей однородности распределения в дисперсионной среде; в дальнейшем необходимо будет обеспечить и гарантировать процесс растворения действующего вещества в смеси этанола и пропеллента HFC-134a, которая на-

ходится в аэрозольном алюминиевом баллоне, что невозможно проконтролировать.

По модифицированной технологии двойного наполнения получают раствор или суспензию действующего вещества в этаноле, дозируют спиртовой раствор или спиртовую суспензию в аэрозольный баллон, вставляют и обжимают дозирующий клапан и через шток клапана вводят под давлением пропеллент HFC-134a для получения готового препарата.

Можно выделить критические процессы модифицированной технологии двойного наполнения:

1) *растворение* или *суспендирование* действующего вещества в этаноле;

2) *дозирование раствора* или *суспензии* в баллоны; при дозировании суспензии необходимо обеспечить ее *однородность*;

3) *герметизация* баллонов дозирующим клапаном;

4) *дозирование* пропеллента HFC-134a, то есть введение его в контейнер (аэрозольный баллон) под давлением через шток клапана;

5) проверка *контейнеров* на прочность и герметичность.

Если в составе препаратов допустимо использовать два растворителя (этанол и пропеллент HFC-134a), то они, в принципе, могут быть произведены по модифицированной технологии двойного наполнения. Однако использование этанола в составе аэрозолей для ингаляций ограничено. Так, в достаточно больших концентрациях он оказывает местнораздражающее действие на слизистые оболочки дыхательных путей. Кроме того, если действующие вещества частично растворяются в этаноле и его смесях с пропеллентом HFC-134a, этанол использовать нельзя, поскольку это приводит к перекристаллизации действующих веществ с потерей однородности суспензии и требуемых аэродинамических свойств аэрозоля. Этанол можно вводить в составы препаратов для ингаляций в двух диаметрально противоположных случаях:

во-первых, если растворимость действующих веществ в этаноле и его смеси с пропеллентом HFC-134a такова, что образуется истинный раствор. В этом случае получается ингаляция под давлением, раствор;

во-вторых, если действующие вещества практически не растворимы в этаноле и его смеси с пропеллентом HFC-134a. В этом случае получается ингаляция под давлением, суспензия.

В указанных случаях препараты для ингаляций (растворы и суспензии) могут быть произведены по описанной модифицированной тех-

нологии двойного наполнения, но эта технология имеет следующие недостатки:

1. Поскольку содержание этанола в составе препаратов должно быть ограничено и может составлять в одном баллоне около (0.3-0.6) г, требуется очень *высокая точность дозирования*. Для сравнения можно указать, что в одном баллоне препарата Аэрозоль сальбутамола по ФС 42-3870-99 содержится 6.0 г хладона 11, используемого для получения суспензии сальбутамола. То есть, масса дозируемой спиртовой суспензии оказывается в 10-20 раз меньше.

2. Кроме того, низкая масса дозы *может не позволять эффективно контролировать* в ходе технологического процесса *сам факт введения в каждый баллон дозы* спиртового раствора или суспензии, поскольку ее масса может совпадать с разницей между массами отдельных баллонов.

3. Критичным при дозировании в баллоны маленьких доз может оказаться испарение этанола. Это требует поддержания достаточно низкой температуры суспензии или раствора, что может, в свою очередь, привести к кристаллизации из раствора действующих веществ.

4. *Наложение друг на друга ошибок* при дозировании спиртовой дисперсии и пропеллента может стать критичным для качества готового препарата.

В то же время в соответствии с Руководством по GMP ЕС и Руководством СТ-Н МО-ЗУ 42-4.0:2008 (приложение 10, п. 8), «если используется процесс двойного наполнения, то для достижения правильного состава необходимо обеспечить, чтобы обе дозы имели точную массу. Для этой цели, как правило, желательно проводить 100 % контроль массы на каждом из этапов» [15, 16].

Фирма «Coster Technologie Speciali S.p.a.» (Италия) в настоящее время разработала производственное оборудование, позволяющее осуществлять дозирование с точностью ± 0.02 г и 100 %-ный контроль дозы. Однако при этом требуются аэрозольные баллоны, масса которых практически не отличается друг от друга. Кроме того, вследствие неполадок на производственной линии не исключена возможность (точнее, имеется большой риск), что в какой-нибудь баллон доза спиртовой суспензии или спиртового раствора может не попасть, или попадет только какая-то часть дозы, что может иметь фатальные последствия для больных бронхиальной астмой.

Факт и точность дозирования пропеллента HFC-134a в баллоны установить проще, поскольку его доза составляет примерно от 7 г до 20 г.

Рисунок 1

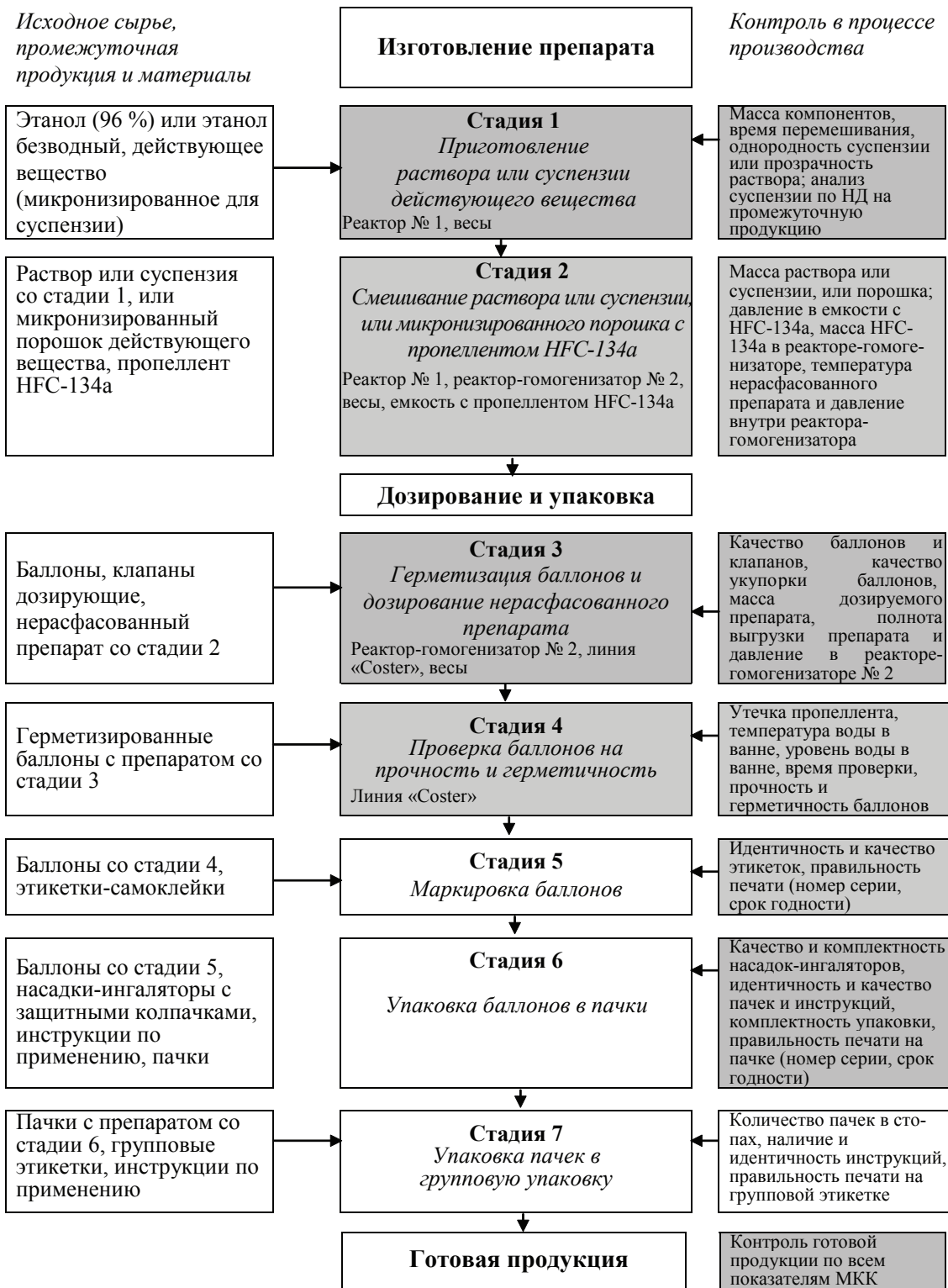


Схема производственного процесса и контроля процесса (технология однократного дозирования под давлением)

Примечание.

Выделены критические стадии и контроли в процессе производства.

Таким образом, модифицированную технологию двойного наполнения и технологию холодного наполнения можно осуществить, но это проблематично и требует специального оборудования. Кроме того, выбор какой-либо одной из этих технологий ограничивает ассортимент выпускаемых препаратов.

Для устранения указанных проблем был разработан *модифицированный способ производства* аэрозолей для ингаляций, который сочетает преимущества методов двойного наполнения и холодного наполнения и устраняет их недостатки. Это — *технология однократного дозирования под давлением*, которая заключается в следующем.

1. Вначале, при необходимости, готовят раствор или суспензию действующего вещества в этаноле.

2. Раствор или суспензию, или микронизированный порошок вносят в стоящий на весах реактор-гомогенизатор, снабженный мешалками и предназначенный для работы под высоким давлением. Реактор-гомогенизатор герметизируют и при комнатной или пониженной температуре под избыточным давлением азота в него вводят требуемое количество пропеллента HFC-134a, в котором с помощью мешалок осуществляют перемешивание с получением гомогенного раствора или однородной суспензии. При этом в реакторе-гомогенизаторе должна поддерживаться необходимая температура, поскольку с увеличением температуры давление насыщенных паров пропеллента HFC-134a возрастает: 488 кПа при температуре 15 °С, 572 кПа при температуре 20 °С, 665 кПа при температуре 25 °С, 770 кПа при температуре 30 °С, 887 кПа при температуре 35 °С, 1017 кПа при температуре 40 °С, 1160 кПа при температуре 45 °С, 1318 кПа при температуре 50 °С.

3. В пустые аэрозольные баллоны вставляют дозирующие клапаны, обжимают их, герметизируя баллоны, и затем под избыточным давлением при комнатной температуре вводят раствор или суспензию действующего вещества в смеси этанола и пропеллента HFC-134a или суспензию действующего вещества в пропелленте HFC-134a.

Давление паров пропеллента HFC-134a при температуре 25 °С составляет 665 кПа, в соответствии с чем он должен поступать в реактор-гомогенизатор, а нерасфасованный препарат дозироваться в герметизированные клапанами баллоны под избыточным давлением около (700-800) кПа. В соответствии с правилами GMP этанол, пропеллент HFC-134a и азот, используемые при производстве препаратов для ингаляций,

должны быть предварительно отфильтрованы через соответствующие фильтры для удаления частиц с размером более 0.2 мкм [12, 13].

На Рис. 1 представлена технологическая схема производства препаратов для ингаляций методом однократного дозирования под давлением.

Технический результат, которого достигают при этой технологии, заключается в следующем:

- упрощается технологический процесс, поскольку вместо критичного двойного наполнения применяется однократное дозирование;
- в процессе производства гарантированы однородность препарата от баллона к баллону и мониторинг массы дозы в каждом наполняемом баллоне, поскольку масса дозы оказывается достаточно высокой для контроля в процессе производства и может составлять от 7 г до 22 г;
- по этой технологии можно производить препараты без этанола; при этом в реакторе-гомогенизаторе получают суспензию микронизированного действующего вещества непосредственно в пропелленте HFC-134a. То есть, эта технология позволяет производить весь ассортимент препаратов под давлением для ингаляций, который необходим современной медицине;
- технические средства для производства препаратов для ингаляций по этой технологии являются более доступными по цене, чем технические средства для технологии холодного наполнения.

На Рис. 2 представлена схема производства аэрозолей методом однократного дозирования под давлением.

Можно выделить 2 основных узла: *реактор-гомогенизатор* и *автомат* по герметизации баллонов клапанами и наполнению контейнеров препаратом, который производит фирма «Coster Technologie Speciali S.p.a.» (Италия) (www.coster.com). Нерасфасованный препарат из реактора-гомогенизатора подается к дозировочному узлу и с помощью насоса циркулирует в замкнутом цикле *реактор-автомат-реактор*.

Производственная компания «Промвит» (www.promvit.com.ua) (Украина, г. Черкассы) освоила производство промышленных и лабораторных реакторов-гомогенизаторов, выполненных как сосуды под давлением, снабженных мешалками турбинной и рамной (с лопастями и «плавающими» скребками) и соответствующих требованиям GMP. Части реактора, соприкасающиеся с препаратом, выполнены из

нержавеющей стали AISI 316 L. По нашему техническому заданию компанией «Промвит» для лаборатории жидких и мягких лекарственных средств и аэрозолей ГП ГНЦЛС произведен такой лабораторный реактор-гомогенизатор типа РП-5Д с рабочим объемом корпуса 5 л. Реактор-гомогенизатор рассчитан на работу под давлением до 1000 кПа. При более высоком давлении срабатывает предохранительный клапан.

Рациональной является технология *двукратного дозирования под давлением*, по которой раствор или суспензию, или микронизированный порошок на стадии 2 смешивают с частью пропеллента HFC-134a; на стадии 3 полученный концентрат дозируют под давлением в герметизированные клапанами баллоны, после чего под давлением в баллоны вводят остальную часть пропеллента HFC-134a, которая смывает раствор или суспензию действующего вещества со штока клапана.

Технология двукратного дозирования под давлением позволяет использовать реактор-гомогенизатор меньшего объема, который имеет меньшую стоимость, и повысить произ-

водительность дозирования, поскольку на технологической линии введение под давлением в баллон за один цикл движения поршня одной дозы препарата массой X г займет примерно в 2 раза больше времени, чем параллельное введение двух доз массой по X/2 г.

В ходе технологического процесса суспензию необходимо постоянно перемешивать для поддержания однородности распределения в ней действующего вещества. Если перемешивание (гомогенизация) прекращается, то начинается седиментация дисперсной фазы. Этанол (96 %) при температуре 25 °С имеет динамическую вязкость 1.096 мПа·с, а пропеллент HFC-134a – 0.202 мПа·с. Хотя плотность пропеллента HFC-134a составляет 1.206 г/см³ и превышает плотность этанола (96 %) примерно в 1.5 раза, очевидно, что в соответствии с формулой Стокса при прочих равных условиях скорость седиментации частиц в пропелленте HFC-134 и его смесях с этанолом должна быть выше примерно в 5 раз. Однако при использовании микронизированного порошка действующего вещества и эффективной гомогенизации снижение вязко-

Рисунок 2

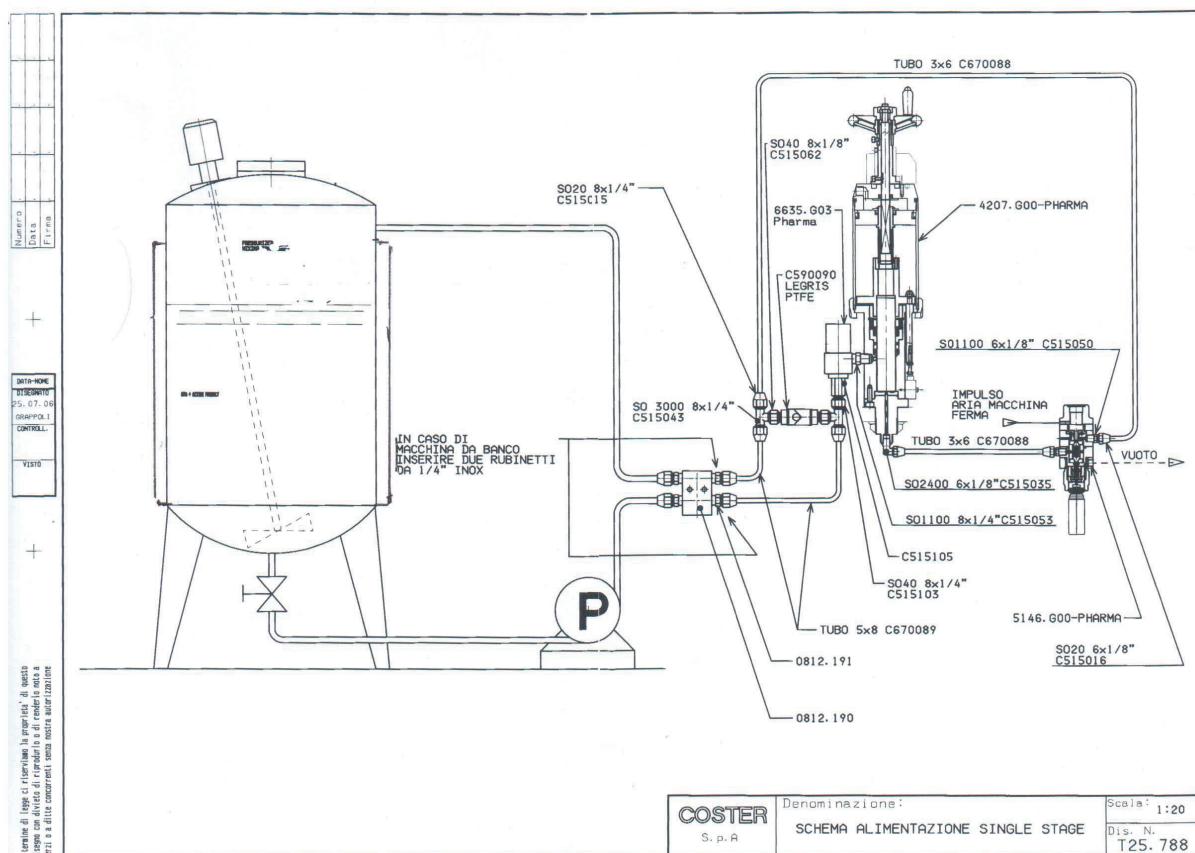


Схема производства ингаляционных препаратов методом однократного дозирования под давлением (предоставлена фирмой «Coster Technologie Speciali S.p.a.», Италия)

сти дисперсионной среды не является критическим фактором для поддержания однородности суспензии в ходе технологического процесса. Критическим фактором является большой размер частиц действующего вещества, т.е. при использовании порошка с недостаточной степенью микронизации с увеличением размера частиц скорость седиментации может возрастать в десятки и сотни раз [17]. Критическими также могут оказаться факторы, способствующие агрегации частиц дисперсной фазы, что будет очень сильно увеличивать скорость седиментации.

Таблица

Однородность содержания сальбутамола в отмеренных дозах разных баллонов препарата Сальбутамол, ингаляция под давлением, 100 мкг/доза, изготовленного по разным технологиям

№ баллона	Содержание, мкг/доза		
	Технология 1	Технология 2	Технология 3
1	92.33	107.46	97.09
2	112.55	105.12	106.20
3	85.12	100.07	93.54
4	110.22	100.77	95.70
5	95.67	97.92	108.34
6	116.32	102.26	112.50
7	102.38	104.28	89.96
8	86.33	95.34	101.32
9	115.36	102.22	98.80
10	104.98	100.83	104.02
среднее	102.126	101.627	100.747
RSD	11.47	3.46	7.00

Примечания:

- 1 — технология двойного наполнения;
- 2 — технология однократного дозирования под давлением;
- 3 — технология двукратного дозирования под давлением.

Если гомогенизация поддерживает однородность суспензии или используется раствор действующего вещества, то при сравнении трех технологий, очевидно, что в большей степени однородность содержания действующих веществ в разных баллонах обеспечит технология однократного дозирования под давлением, а затем технология двукратного дозирования под давлением. Самые большие относительные стандартные отклонения в содержании действующих веществ в баллонах могут иметь место в случае технологии двойного наполнения. В Таблице представлены результаты анализов образцов лабораторных серий препарата Сальбутамол, ингаляция под давлением, 100 мкг/доза, наработанных по разным технологиям. Количественное определение сальбу-

тамола в одной отмеренной дозе осуществляли методом жидкостной хроматографии по методике количественного определения сальбутамола, приведенной в монографии «Salbutamol Pressurised Inhalation» [16].

Как видно из данных, представленных в Таблице, по однородности дозирования сальбутамола сульфата в баллоны технология двойного наполнения и технология двукратного дозирования под давлением уступают технологии однократного дозирования под давлением. Однако наиболее перспективной для производства аэрозолей для ингаляций представляется технология двукратного дозирования под давлением, поскольку она обеспечивает наибольшую производительность и не требует большой точности дозирования; при этом контроль массы каждой из доз в процессе производства не вызывает затруднений. При этой технологии можно использовать реакторы-гомогенизаторы небольшого объема, имеющие меньшую стоимость. Кроме того, последняя доза пропеллента очищает шток клапана, смывая с него суспензию, что важно для качества препарата.

Использование производственного оборудования фирмы «Coster Technologie Speciali S.p.a.» (Италия), предназначенного для технологии 1 (двойного наполнения) и позволяющего дозировать спиртовую суспензию сальбутамола сульфата с точностью $\pm 0,02$ г, позволяет улучшить показатели однородности содержания сальбутамола сульфата в разных баллонах. При анализе промышленных образцов разработанного нами препарата Сальбутамол, аэрозоль для ингаляций дозированный, 100 мкг/доза (ЗАО «Биннофарм», РФ; рег. удостоверение ЛСР-006937/10 от 21.07.2010) максимальные отклонения от среднего значения для разных серий составляли (6-8) %, а значения RSD — 4,8-5,9. То есть, высокотехнологичное оборудование позволяет также успешно использовать при производстве некоторых препаратов для ингаляций под давлением технологию двойного наполнения, модифицированную относительно процесса производства препаратов на основе смеси хладонов 11 и 12.

Выводы

Таким образом, для производства нового поколения дозированных аэрозольных препаратов для ингаляций под давлением, разработанных на основе экологически безопасного пропеллента HFC-134a, рационально использовать одну из двух технологий: однократно или двукратно дозирования под давлением. Для этих технологий может быть изготов-

лено лабораторное, опытно-промышленное и промышленное оборудование. По указанным технологиям можно производить необходимый ассортимент препаратов для лечения БА и ХОБЛ на основе как пропеллента HFC-134a, так и смесей пропеллента HFC-134a с этанолом. Применение новых технологий позволяет разрабатывать и производить препараты с различными действующими веществами, которые отличаются по растворимости в этаноле и смесях этанола с пропеллентом HFC-134a.

При использовании высокотехнологичного оборудования, обеспечивающего высокую точность дозирования спиртовых суспензий и растворов, для производства некоторых препаратов для ингаляций под давлением можно также успешно использовать технологию двойного наполнения, которая была модифицирована относительно процесса производства аэрозолей на основе смеси хладонів 11 и 12.

ЛИТЕРАТУРА

1. Компендиум 2009 — лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. — К.: «МОРИОН», 2009. — 2224 с.
2. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания / Под ред. А.Г. Чучалина. — М.: «Литерра», 2004. — 873 с.
3. Современная стратегия лечения пациентов с бронхиальной астмой: длительный контроль или купирование симптомов обострения? / Л.А. Горячкина, Л.А. Яшина, Н.Е. Моногарова, Л.В. Юдина // Здоров'я України. — 2007. — № 21 (178). — С. 41-44.
4. Зайков С.В. Хронический обструктивный бронхит: современные подходы к диагностике и лечению. — К., 1998. — 40 с.
5. Хроническая обструктивная болезнь легких. Практическое руководство для врачей / Под ред. А.Г. Чучалина. — М., 2004. — 61 с.
6. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: Executive summary. NHLBI/WHO Workshop report. — WHO, 1998. — 32 p.
7. Регистр лекарственных средств России: Энциклопедия лекарств. - 16 вып. — М.: «РАС-2008», 2007. — 1456 с.
8. Guideline on the Pharmaceutical Quality of Inhalation and Nasal Products. — EMEA/CHMP/QWP/49313/2005 corr. — London, 2005. — 25 p.
9. Preparations for Inhalation // European Pharmacopoeia. — Ed. 6.0. — Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, 2006. — Vol. 1. - P. 739-743.
10. 2.9.18. Preparations for Inhalation: Aerodynamic Assessment of Fine Particles // European Pharmacopoeia — Ed. 6.0. — Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, 2006. — Vol. 1. - P. 287-300.
11. DuPont™ SUVA® refrigerants: Technical Information. DuPont HFC-134a: Properties, Uses, Storage and Handling. — DuPont. — 24 p.
12. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use. — Annex 10. Manufacture of Pressurised Metered Dose Aerosol Preparations for Inhalation.
13. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2008. — Лікарські засоби. Належна виробнича практика / М. Ляпунов, В. Загорій, О. Безугла та ін. — Київ: МОЗ України, 2009. — С. 92.
14. Фармацевтические аэрозоли / Г.С. Башура, П.П. Неугодов, Я.И. Хаджай, Л.С. Теллерман. — М.: Медицина, 1978. — 272 с.
15. DuPont™ SUVA® refrigerants: Technical Information. DuPont HFC-134a: Properties, Uses, Storage and Handling. — DuPont. — 24 p.
16. Salbutamol Pressurised Inhalation // British Pharmacopoeia. — London, 2009. — Vol. III. — 4 p.
17. Аналітичне забезпечення фармацевтичної розробки лікарських засобів для інгаляції под тиском. Вибір складу і упаковки / Н.А. Ляпунов, В.А. Бовтенко, Е.П. Безуглая, Ю.М. Столпер // Фармаком. — 2008. — № 3. — С. 65-77.

Резюме

Ляпунов М.О., Безугла О.П., Бовтенко В.О., Столпер Ю.М.

Нові технології виробництва дозованих аерозольних препаратів для інгаляцій під тиском

Показано, що сучасна пульмонологія для лікування обструктивних захворювань дихальних шляхів вимагає асортименту дозованих аерозольних препаратів для інгаляцій під тиском, що мають бути розроблені на основі екологічно безпечного пропеленту HFC-134a, що замінює хладон 12 або суміш хладонів 11 і 12. Зміна складів препаратів для інгаляцій вимагає нових підходів до технологічних процесів їх виробництва. Проведено аналіз технологій «подвійного наповнення» та «холодного наповнення», що описані в Настанові з GMP ЄС, щодо можливості виробництва інгаляцій під тиском на основі пропеленту HFC-134a або сумішей етанолу та пропеленту HFC-134a; обговорено критичні аспекти цих технологій. Показано, що для виробництва інгаляцій під тиском на основі пропеленту HFC-134a раціонально використовувати нові технології однократного або двократного дозування під тиском, що менш критичні для якості й дозволяють виробляти необхідний асортимент препаратів для інгаляцій під тиском для лікування обструктивних захворювань дихальних шляхів.

Summary

Lyapunov N.A., Bezuglaya E.P., Bovtenko V.A., Stolper Yu.M.

New technologies of the manufacturing of dosage aerosols pressurised preparations for inhalation

It was shown that modern pulmonology for the treatment of obstructive diseases of the airways required a range of dosage aerosol pressurised preparations for inhalation, which should be developed at the base of an environmentally safe propellant HFC-134a, which supposed to replace freon 12, or a mixture of freons 11 and 12. Changes in the composition of drugs for inhalation required new approaches to technological processes of their manufacturing. The analysis of «dual-fill» and «cold-fill» technologies, as described in the Guideline to GMP EC, regarding the possibility of the manufacturing of pressurised preparations for inhalation at the base of propellant HFC-134a or mixtures of ethanol and propellant HFC-134a, was conducted. Critical aspects of these technologies were discussed. It was shown that for pressurised preparations for inhalation at the base of propellant HFC-134a was rational to use the new technology a single or double dosage under the pressure, which were less critical regarding the quality and allowed to manufacture the necessary range of pressurised preparations for inhalation to treat obstructive diseases of airway.

Ляпунов Николай Александрович (р. 1950). Окончил Харьковский фармацевтический институт. Работает в ГП ГНЦЛС (с 1972). Гл. науч. сотр. лаборатории жидких и мягких лекарственных средств и аэрозолей ГП ГНЦЛС. Д.фарм.н. (1990.). Профессор

(1993). Член редакционного Совета Государственной Фармакопеи Украины (ГФУ).

Безуляя Елена Петровна. И.о. зав. лабораторией жидких и мягких лекарственных средств и аэрозолей ГП ГНЦАС. К.фарм.н. (1996).

Бовтенко Владимир Александрович (р. 1970). Окончил Харьковский государственный универси-

тет (1994). Науч. сотр. лаборатории жидких и мягких лекарственных средств и аэрозолей ГП ГНЦАС.

Столпер Юрий Михайлович. К.фарм.н. (2008). Ст. науч. сотр. лаборатории жидких и мягких лекарственных средств и аэрозолей ГП ГНЦАС.

Фармакологічні дослідження

УДК 615.322:615.243:616.33-002.44:582.795

Позднякова А.Ю., Куценко Т.О., Бутко Я.О.
Національний фармацевтичний університет

Фармакотерапевтична ефективність поліфенольного комплексу із суцвіть липи серцелистої та сиропу на його основі при експериментальній індометациновій гастропатії

Проведене вивчення противиразкової активності поліфенольного комплексу із суцвіть липи серцелистої та сиропу на його основі при експериментальному ураженні шлунка на моделі гострої індометацинової гастропатії у щурів. Встановлено противиразкову активність досліджуваних поліфенольного комплексу та сиропу. Доведено, що дія поліфенольного комплексу із суцвіть липи та сиропу на його основі не поступається ефекту препарату порівняння альтану. Отримані дані аргументують доцільність застосування поліфенольного комплексу із суцвіть липи серцелистої та сиропу на його основі, що мають противиразкову активність, у комплексній терапії та профілактиці гастропатій, викликаних прийомом НПЗП.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) — одна з основних груп препаратів, що широко застосовуються для зняття болювого синдрому та запалення при лікуванні системних запальних захворювань [4]. Однією з найважливіших проблем, пов'язаних із використанням НПЗП, є їхня пошкоджуюча дія на шлунково-кишковий тракт (ШКТ) [4, 13]. Ерозивно-виразкові ураження шлунка та дванадцятипалої кишки виявляються у 40 % хворих, що довго приймають НПЗП, і часто ускладнюються кровотечею [10, 12, 13, 14]. Це пов'язано з тим, що при прийомі всередину НПЗП викликають дистрофічні зміни епітелію, порушують мікроциркуляцію у поверхневих відділах слизової оболонки та клітинне оновлення епітелію [1]. У зв'язку з цим актуальною проблемою є пошук засобів, здатних підвищувати резистентність ШКТ до ушкоджуючої дії НПЗП. Особливої уваги заслуговують засоби природного походження, що відрізняються, як правило, широтою терапевтичної дії, низькою токсичністю та відсутністю побічних ефектів при їх тривалому застосуванні [2, 3, 5, 11].

Під керівництвом проф. Дем'яненко В.Г. у Національному фармацевтичному університеті було розроблено комплексний рослинний засіб — поліфенольний комплекс із суцвіть липи

серцелистої, а також створено лікарську форму на його основі — сироп [6]. Раніше було встановлено, що поліфенольний комплекс із суцвіть липи серцелистої та сироп виявляють виражену гастропротекторну дію при гострому спирто-преднізолонному пошкодженні шлунка [9].

Метою даної роботи є оцінка фармакотерапевтичної ефективності поліфенольного комплексу із суцвіть липи серцелистої та сиропу на його основі при експериментальній гастропатії, що індукована індометацином.

Матеріали та методи

Експеримент виконаний на безпородних білих щурах обох статей масою (250-300) г. Модель гострої виразки у тварин відтворювали одноразовим інтрагастральним введенням індометацину в дозі 20 мг/кг після 24-годинної харчової депривації [7, 8]. Досліджуваний поліфенольний комплекс із суцвіть липи та сироп на його основі у дозі 25 мг/кг вводили внутрішньошлунково один раз на добу щоденно протягом 3 діб у лікувально-профілактичному режимі, включаючи одну добу до формування патології, добу її відтворення та наступну добу, коли закінчували експеримент. Як препарат порівняння використовували альтан, що представляє собою таблетки із сухого екстракту шишок вільхи клейкої та сірої. Препарат

порівняння застосовували в дозі 1 мг/кг. Щури інтактного контролю отримували еквіоб'ємну кількість води очищеної за аналогічною схемою. По закінченні досліду тварин виводили з експерименту, вилучали шлунки та проводили їх макроскопічне дослідження.

Оцінку інтенсивності виразкового ураження та противиразкової активності препаратів проводили за показниками інтенсивності утворення виразкових дефектів у слизовій оболонці шлунка (СОШ): відсотком тварин із виразками у групі, середньою площею виразок, виразковим індексом, що дало змогу розрахувати інтегральний показник терапевтичного ефекту препаратів – противиразкову активність.

Результати досліджень та їх обговорення

Протягом експерименту було встановлено, що при розгляданні шлунків щурів із групи інтактного контролю не спостерігалось ніяких дефектів СОШ.

У серії дослідів із вивчення противиразкової дії поліфенольного комплексу із суцвіть липи та сиропу на його основі на моделі індометацинової виразки формування модельної патології характеризувалося погіршенням загального стану тварин (вони були насторожені, менш рухливі, із пригніченим «харчовим» рефлексом порівняно зі щурами із групи інтактного контролю) та розвитком виразок (Таблиця) середньою площею (61.75 ± 2.90) мм², що зумовило величину виразкового індексу – 61.75. Крім цього, у всіх щурів відмічались сильний набряк, гіперемія, порушення складчастості, ділянки некрозу, часто глибокі та масивні крововиливи у СОШ та здуття шлунка.

Застосування досліджуваного поліфенольного екстракту із суцвіть липи серцелистої та

сиропу на його основі призвело до пригнічення перебігу виразкового процесу, що проявилось поліпшенням загального стану тварин, які зовні не відрізнялися від групи інтактного контролю, а також сприяло зменшенню проявів виразкової деструкції у СОШ, що позначилося зменшенням кількості та розмірів виразок. До того ж, середня площа виразок зменшилася у порівнянні із групою контрольної патології та склала (33.00 ± 1.13) мм² та (34.00 ± 1.13) мм², відповідно. Противиразкова активність поліфенольного комплексу із суцвіть липи та сиропу при цьому дорівнювала 46.56 % та 44.94 %, відповідно.

Препарат порівняння також виявив лікувальний ефект, що відображає противиразкову активність – 38.46 %, розрахована на підставі виразкового індексу (38.00), середньої площі виразок шлунка у щурів у групі ((38.00 ± 1.30) мм²) і кількості тварин із виразками у групі (100 %). Про меншу активність альтану порівняно із поліфенольним екстрактом липи серцелистої та сиропом на його основі свідчить також вигляд СОШ експериментальних тварин, де у більшості щурів даної групи були знайдені набряк, гіперемія, порушення складчастості, крововиливи та здуття шлунка. Хоча при цьому необхідно відмітити, що загальний стан щурів був аналогічний групі інтактного контролю та стану тварин, яких лікували поліфенольним комплексом із суцвіть липи серцелистої та сиропом.

Вищевикладене дозволяє зробити висновок, що поліфенольний комплекс із суцвіть липи серцелистої та сироп на його основі є ефективними противиразковими засобами при ураженні шлунка, що викликане введенням індометацину.

Таблиця

Показники макроскопічного вивчення дії поліфенольного комплексу із суцвіть липи та сиропу на його основі на моделі індометацинової виразки у щурів

Умови досліду (n = 6)	Кількість тварин із виразками у групі, %	Середня площа виразок, мм ²	Виразковий індекс	Противиразкова активність, %
інтактний контроль	—	—	—	—
контрольна патологія	100	61.75 ± 2.90	61.75	—
поліфенольний комплекс із суцвіть липи	100	$33.00 \pm 1.13^*$	33.00	46.56
сироп із поліфенольним комплексом із суцвіть липи	100	$34.00 \pm 1.13^*$	34.00	44.94
альтан	100	$38.00 \pm 1.30^*$	38.00	38.46

Примітки:

n — кількість тварин у групі;

* — достовірно відносно контрольної патології (p ≤ 0.05).

Висновки

Лікувально-профілактичне введення щупрам поліфенольного комплексу із суцвіть липи серцелистої та сиропу на його основі в дозі 25 мг/кг на фоні гострої індометацинової гастропатії виявляє виражену противиразкову дію: знижує вираженість дистрофічних і некротичних процесів у СОШ, її звизракування, а також перешкоджає розвитку запальних процесів у стінці шлунка.

Фармакотерапевтична дія досліджених поліфенольного комплексу та сиропу не поступається ефекту препарату порівняння альтану.

Отримані дані аргументують доцільність подальшого вивчення поліфенольного комплексу із суцвіть липи серцелистої та сиропу на його основі, що виявляють противиразкову активність, у комплексній терапії та профілактиці гастропатій, викликаних прийомом НПЗП.

ЛІТЕРАТУРА

1. Диагностика и лечение заболеваний ЖКТ, ассоциированных с инфекцией *H. pylori* / Жебрун А.Б., Лазебник Л.Б., Ткаченко С.Б. и др. — М., 2006. — 350 с.
2. Куркин В.А. Фитотерапия гастрита и язвенной болезни / В.А. Куркин // Российские аптеки. — 2006. — № 6. — С. 12-14.
3. Маев И.В. Сравнительная оценка различных схем терапии гастропатий, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами / И.В. Маев, Е.С. Вьючнова, И.В. Стасева // Тер. арх. — 2004. — № 2. — С. 27–31.
4. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты. — М., 2000. — 142 с.
5. Некоторые аспекты изучения биологически активных веществ и фармакологических свойств лекарственных растений / В.Д. Белоногова, Н.С. Корепанова, Г.И. Олешко [и др.] // Фитотерапия. Часопис. — 2002. — № 3-4. — С. 7-11.
6. Пат. 36485, Україна, МПК А61К36/73 (2008.01). Спосіб комплексної переробки суцвіть липи: Пат. 36485, Україна, МПК А61К36/73 (2008.01). - Заявл. 21.05.08; Опубл. 27.10.08, Бюл. № 20.
7. Пентюк Н.О. Вплив недостатності вітамінів А і С та додаткового введення ретинолу, токоферолу, селену та дибунолу на ульцерогенну дію ортофену, напроксену та індометацину / Н.О. Пентюк, О.І. Остапчук, М.А. Станіславчук // Ліки. — 1998. — № 4. — С. 12-15.
8. Влияние адреналэктомии на заживление эрозий слизистой оболочки желудка, вызванных индометацином, у крыс / Т.Т. Подвижина, Т.Р. Багаева, Л.П. Филаретова, А.А. Пыхолов // Бюлл. эксперим. биол. и мед. — 2003. — Т. 136, № 11. — С. 490-493.
9. Позднякова А.Ю. Фармакологічне вивчення противиразкової активності екстрактів липи серцелистої / А.Ю. Позднякова, Т.О. Куценко, Д.В. Дем'яненко // Фармакологія та лікарська токсикологія. — 2009. — № 6 (13). — С. 28-31.
10. НПВП-индуцированные гастродуоденальные кровотечения: риск развития и тактика ведения больных / Ребров А.П., Кашкина Е.И., Антонян А.А., Лякишева Р.В. // Научно-практическая ревматология. — 2008. — № 2. — С. 13-15.
11. Бутов М.А. Характеристика различных вариантов комплексного лечения язвенной болезни / М.А. Бутов, А.П. Алабастров, П.С. Кузнецов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2003. — № 5. — С. 31-34.
12. Meta-analysis of dyspepsia and non-steroidal anti-inflammatory drugs / Ofman J. J., Maclean C. H., Straus W. L. [et al.]. // Arthritis Rheum. — 2003. — Vol. 49, № 4. — P. 508-518.
13. Upper gastrointestinal disorders induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs / Chiba T., Sato K., Endo M. [et al.]. // Hepatogastroenterology. — 2005. — Vol. 52, № 64. — P. 1134–1138.
14. Intragastric distribution of nonsteroidal anti-inflammatory drug — related ulcers in patents without collagen diseases / Waki S., Kinoshita Y., Fukui H. [et al.]. // J. Clin. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 25, №4. — P. 592-607.

Резюме

Позднякова А.Ю., Куценко Т.А., Бутко Я.А.

Фармакотерапевтическая эффективность полифенольного комплекса из соцветий липы сердцевидной и сиропа на его основе при экспериментальной индометациновой гастропатии

Проведено изучение противоязвенной активности полифенольного комплекса из соцветий липы сердцевидной и сиропа на его основе при экспериментальном поражении желудка на модели острой индометациновой гастропатии у крыс. Установлена противоязвенная активность исследуемых полифенольного комплекса и сиропа. Доказано, что действие полифенольного комплекса из соцветий липы и сиропа на его основе не уступает по эффективности препарату сравнения альтану. Полученные данные аргументируют целесообразность применения полифенольного комплекса из соцветий липы сердцевидной и сиропа на его основе, обладающих противоязвенной активностью, в комплексной терапии и профилактике гастропатий, вызванных приемом НПВП.

Summary

Pozdnyakova A.Yu., Kutsenko T.A., Butko Ya.A.

Pharmacotherapeutic efficiency of polyphenol complex of *Tilia cordata* Mill. and syrup on its basis at experimental indometacin gastropathy

The study of antiulcer activity of polyphenol complex of *Tilia cordata* Mill. and syrup on its basis at experimental gastric lesion model of acute indometacin gastropathy at rats was conducted. The antiulcer effect of the research complex of polyphenol and syrup was established. It was proved that the effect of polyphenol complex of *Tilia cordata* Mill. and syrup on its basis did not lower than the efficacy of Altan. Obtained data proved the expediency of the use of polyphenol complex from *Tilia cordata* Mill. and syrup on its basis with antiulcer effect in the treatment and prevention of NSAID-gastropathy.

Позднякова Анастасія Юрївна. Аспірант кафедри фармакології Національного фармацевтичного університету.

Куценко Тетяна Олександрівна. К.фарм.н. Доцент кафедри фармакології Національного фармацевтичного університету.

Бутко Ярослава Олександрівна. К.фарм.н. Асистент кафедри фармакології Національного фармацевтичного університету.

УДК 615.22.616:127.577:121

Шахватова Н.М., Волковой В.А., Фоміна Г.П., Кіреєв І.В.
Національний фармацевтичний університет

Вивчення протигіпоксичної дії таблетованої форми комплексу біологічно активних речовин *Latyris sativus* L.

Представлено дослідження із вивчення протигіпоксичної дії комплексу БАР *Latyris sativus* L. на двох видах гіпоксій: гемічній та гіпоксії із гіперкапнією. Одержані дані свідчать про те, що таблетована форма комплексу БАР у дозах 40 мг/кг і 80 мг/кг маси тварини виявляє виражену протигіпоксичну активність в умовах гіпоксії, пов'язаної зі зниженням концентрації оксигемоглобіну.

Порушення ритму серця у гострому періоді інфаркту міокарда, що обтяжують перебіг цього захворювання, є однією із складних проблем сучасної кардіології [2]. Формування патогенних механізмів порушення ритму серця виникає за обов'язкової участі метаболічних і нейроциркуляторних факторів, геодинамічних і мікроциркуляторних процесів [7, 9, 10]. Як відомо, при серцево-судинній патології відмічаються глибокі порушення ендотелію судин, що провокує процеси розвитку гіпоксії міокарда [1, 3, 6]. У зв'язку із цим, як показує клінічний досвід, під час приступу аритмії бажано застосовувати препарати із полівалентним механізмом дії, що запобігають аритмії та проявляють антигіпоксичний ефект [4, 5]. Із метою оптимізації створення нових високоефективних та малотоксичних речовин із рослинної сировини було досліджено таблетовану форму комплексу БАР *Latyris sativus* L. (чини посівної) (флавоноїди, ізофлавоноїди, азотвмістні сполуки, кумарини, оксикоричні кислоти, амінокислоти) (умовна назва Латирон), що виявляє антиаритмічну дію.

Метою даної роботи є дослідження наявності у таблетованої лікарської форми комплексу БАР із чини посівної протигіпоксичної дії.

Матеріали та методи

Антигіпоксичну активність комплексу БАР вивчали у порівнянні з еталонним препаратом «Натрію оксибутират» на нелінійних мишах-самцях масою (18-20) г. Тварини було розділено на три групи: 1 група — контроль, 2 група — тварини, яким вводили натрію оксибутират, 3 група — тварини, яким вводили комплекс БАР із чини посівної. Натрію оксибутират (200 мг/кг і 400 мг/кг) вводили у черевну порожнину у вигляді водного розчину за 1 годину, таблетовану форму комплексу БАР із чини посівної (20 мг/кг, 40 мг/кг, 80 мг/кг) у вигляді водного розчину вводили внутрішньощлунково за 1 годину до моделювання гіпоксій, а тваринам контрольної групи у черевну порожнину у відповідному об'ємі й у ті самі терміни вводили воду. Резуль-

тати експериментів оцінювали статистично за *t*-критерієм Стьюдента.

Вплив таблетованої форми комплексу БАР із чини посівної та натрію оксибутирату на тривалість життя мишей вивчали в умовах гемічної гіпоксії та гіпоксії із гіперкапнією. Гемічна гіпоксія призводить до зменшення кисневої ємкості крові шляхом перетворення оксигемоглобіну. Її викликали підшкірним введенням мишам-самцям 3 % розчину натрію нітриту (225 мг/кг маси тварини) [8]. Визначали тривалість життя тварин у хвиликах. Гіпоксія із гіперкапнією — кисневе голодування, в основі якого лежить зниження парціального тиску O_2 і підвищення парціального тиску CO_2 у вдихуваному повітрі. Цей вид гіпоксії викликали у мишей шляхом поміщення кожної тварини в індивідуальний скляний посуд (гермокамеру) об'ємом 200 мл. У гермокамері не було поглиначів CO_2 і води, зовнішня температура становила 20 °С. Визначали тривалість життя до останнього агонального вдиху, у хвиликах. Під час досліджень із тваринами поводитись відповідно до правил Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, яких використовують для наукових цілей (Страсбург, 1986 рік).

Результати досліджень та їх обговорення

В експериментах із гемічною гіпоксією середня тривалість життя контрольних мишей становила 19.7 хв. У групі тварин, які отримували таблетований комплекс БАР із чини посівної в дозі 40 мг/кг, спостерігали збільшення тривалості життя до 23.4 хв, що співставне із дією натрію оксибутирату (Табл. 1). В умовах гіпоксії із гіперкапнією тривалість життя контрольних мишей становила 28.5 хв і вплив комплексу БАР при цьому виді гіпоксії виявився менш ефективним: у дозі 40 мг/кг — 99.3 % і у дозі 80 мг/кг — 114.7 % по відношенню до контролю (Табл. 2). Приведені дані досліджень свідчать про те, що комплекс БАР у дозах 40 мг/кг і 80 мг/кг виявляє виражену протигіпоксичну активність в умовах циркуляторної гіпоксії, пов'язаної зі зниженням концентрації окси-

гемоглобіну. Можливо, що біологічно активні речовини комплексу БАР виявляють як пряму інактивуючу дію на метгемоглобін, так і дію через регуляцію метаболізму (вуглеводний обмін); активують антиокисну систему в організмі та стабілізують мембрани клітин, що має величезне значення при гіпоксіях, пов'язаних з ішемією міокарда й аритміях. Поєднання антиаритмічних і антигіпоксичних ефектів свідчить про гарну перспективу використання препарату для лікування розладів серцево-судинної системи. Знижений антигіпоксичний ефект в умовах гіпоксії з гіперкапнією обумовлений тим, що комплекс БАР не впливає на дихальний центр, активність карбоангідрази та систему буферної регуляції.

Висновки

В умовах гемічної гіпоксії комплекс БАР чини посівної у вигляді таблетованої лікарської форми в дозах 40 мг/кг і 80 мг/кг по відношенню до контролю виявив антигіпоксичну активність, більшу на 18 % і 19.6 %, відповідно; натрію оксидутират в дозах 200 мг/кг і 400 мг/кг - більше на 12 % і 19.2 %, відповідно.

В умовах гіпоксії із гіперкапнією комплекс БАР чини посівної у вигляді таблетованої лікарської форми в дозі 80 мг/кг по відношенню до контролю виявив менш виражену антигіпоксичну дію (13.3 %), а натрію оксидутират у дозах 200 мг/кг і 400 мг/кг - виражену антигіпоксичну дію, на 46.3 % і 58.2 % більшу, відповідно.

Таблиця 1

Вплив одноразового введення таблетованої форми комплексу БАР чини посівної та натрію оксидутирату на тривалість життя мишей в умовах гемічної гіпоксії

Препарат	Доза (мг/кг)	Кількість тварин	Тривалість життя		p
			хв	% до контролю	
контроль	—	8	19.90 ± 0.73	100.00 ± 3.81	—
таблетована лікарська форма комплексу БАР	20	7	19.30 ± 1.50	97.00 ± 7.63	>0.5
	40	8	23.60 ± 0.50	119.60 ± 3.30	<0.001
	80	6	23.50 ± 1.10	118.10 ± 5.58	<0.001
натрію оксидутират	200	6	22.30 ± 1.43	112.10 ± 7.12	<0.5
	400	6	23.80 ± 1.65	119.20 ± 8.26	<0.1

Таблиця 2

Вплив одноразового введення таблетованої форми комплексу БАР чини посівної та натрію оксидутирату на тривалість життя мишей в умовах гіпоксії з гіперкапнією

Препарат	Доза (мг/кг)	Кількість тварин	Тривалість життя		p
			хв	% до контролю	
контроль	—	10	28.30 ± 1.61	100.00 ± 5.67	—
таблетована лікарська форма комплексу БАР	20	8	27.10 ± 1.97	95.10 ± 6.90	>0.5
	40	8	28.40 ± 3.22	99.70 ± 11.30	>0.5
	80	8	32.30 ± 3.20	113.30 ± 10.90	<0.5
натрію оксидутират	200	6	41.70 ± 4.60	146.30 ± 14.70	<0.05
	400	6	45.20 ± 5.13	158.20 ± 16.40	<0.01

ЛІТЕРАТУРА

1. Барташевич Б.И. Способы коррекции нарушенного кислородного баланса у больных инфарктом миокарда / Б.И. Барташевич // Бюлл. гипербар. биологии и медицины. - 2000. - Т. 8, №3/4. - С. 67-79.
2. Бобров В.А., Жаринов О.И. Желудочковые аритмии (механизмы развития, влияние дисфункции миокарда, прогностическая оценка, дифференцированное лечение) / В.А. Бобров, О.И. Жаринов. — Львов: Кальвария, 1995. - 122 с.
3. Биць Ю.В. Сравнительно-патологическое аспекты энергообеспечения сосудистой стенки / Ю.В. Биць, В.П. Тишак, А.В. Атаман. — Киев — Черновцы: Прут, 1999. - 330 с.
4. Виноградов В.М. Гипоксия как фармакологическая проблема / В.М. Виноградов, Ю.Ю. Урюпов // Фармакология и токсикология. — 1985. — Т. 48, № 4. — С. 9-20.
5. Экспериментальне вивчення антиаритмічних та антифібрилярних лікарських засобів / Н.О. Горчакова, І.С. Чекаман, І.А. Зупанець та ін. // Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рек. / За ред. член — кор. АМН України О.В. Стефанова — К.: Авіцена, 2001. — С. 210-222.
6. Кресюн В.И. Фармакологическая коррекция гипоксических состояний / В.И. Кресюн, В.Л. Ареев, О.П. Малахова // Тез. Всесоюз. конф. - 1988. - С. 72-73.
7. Портніченко В.І. Два типи енергетичного метаболізму в щурів та реакція на гостру гіпоксію за умов активації калієвих каналів / В.І. Портніченко // Клінічна та експериментальна патологія. — 2004.- Т. III, № 2. - С. 86-87.
8. Сернов Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л.Н. Сернов, В.В. Гапура. — М.: Медицина, 2000. — 352 с.
9. Adaptation to hypoxia alters energy metabolism in rat heart / W.L. Rumsey, B. Abott, D. Bertelsen et al. // Am. J. Physiol. - 1999. - Vol. 276, № 1. — Pt. 1. - P. 71-80.
10. Edmunds N.J. Does nitric oxide allow endothelial cells to sense hypoxia and in vitro studies / N.J. Edmunds, L. Moncada, J.M. Marsall // J. Physiol. - 2003. - Vol. 564. - Pt. 2. - P. 521-527.

Резюме

Шахватова Н.Н., Волковой В.А.,
Фомина Г.П., Киреев И.В.

**Изучение противогипоксичного действия
таблетированной формы комплекса биологически
активных веществ *Latyrus sativus* L.**

Представлены исследования по изучению противогипоксичного действия комплекса БАВ *Latyrus sativus* L. на двух видах гипоксий: гемической и гипоксии с гиперкапнией. Полученные данные свидетельствуют о том, что таблетированная форма комплекса БАВ дозах 40 мг/кг и 80 мг/кг массы животного проявляет выраженную противогипоксическую активность в условиях гипоксии, связанной со снижением концентрации оксигемоглобина.

Summary

Shachvatova N.N., Volkovoy V.A., Fomyina G.P., Kyreev I.V.

**Study of antihypoxia effect of tablets of biologically active
compounds of *Latyrus sativus* L.**

A study of the antihypoxia efficacy of the complex of biologically active substances of *Latyrus sativus* L. on two types

of hypoxia: hemic hypoxia and hypoxia with hypercapnia was shown. The data showed that tablets of the complex of biologically active substances at the dose 40 mg/kg and 80 mg/kg of animal massa had expressed antihypoxia effect in hypoxic conditions associated with decreased concentrations of oxyhemoglobin.

Шахватова Наталія Миколаївна. Аспірант кафедри фізіології НФаУ.

Волковой Валерій Аркадійович. Професор кафедри патологічної фізіології НФаУ.

Фомина Галина Петрівна. Доцент кафедри клінічної лабораторної діагностики НФаУ.

Кіреев Ігор Володимирович. Професор кафедри фармакології НФаУ.

УДК 547.459.5:615.276:615.211:616-001.18:575.8

Бондарев Є.В., Штриголь С.Ю.
Національний фармацевтичний університет

Статеві відмінності чутливості мишей до гострого охолодження

Проведено експериментальні дослідження статевих відмінностей чутливості мишей до гострого загального охолодження. Критерієм чутливості до холоду обрано час виживаності мишей. Доведено, що у групі самок час виживаності статистично значуще (на 21 %) вище, ніж відповідний показник у самців. Встановлені відмінності чутливості експериментальних тварин до дії низьких температур необхідно враховувати при виконанні експериментальних досліджень із патофізіології та фармакології фрігопротекторів.

Під загальним охолодженням (переохолодженням) розуміється стан, що розвивається на тлі впливу на організм низьких температур із порушенням життєво важливих функцій, перш за все з боку ЦНС, кровообігу, терморегуляції [1, 3]. Дія холоду призводить до перенапруження компенсаторних реакцій, виснаження енергетичних і пластичних ресурсів організму. У людини смертельні випадки настають найчастіше при охолодженні протягом 2-4 годин [13, 15-17].

Привертає увагу питання щодо статевих відмінностей чутливості до холоду. Існує чимало прикладів статевих особливостей у біологічних, психологічних, соціальних аспектах [2, 4, 11]. Найбільші відмінності спостерігаються у літньому та похилому віці, найменші — у середньому [6]. Жіночому організму притаманна більш висока життєстійкість при порушенні ряду фізіологічних функцій, кисневому та харчовому голодуванні. У ньому швидше відбуваються відновлювальні процеси. У жінок у всіх вікових групах захворюваність нижче, ніж у чоловіків.

Порівняння динаміки температури шкіри пальців при контакт з холодним матеріалом у

чоловіків і жінок свідчить, що при швидкому охолодженні відмінності відсутні, при повільному — шкіра жінок охолоджується швидше [14].

У контексті обговорюваної проблеми холодової травми слід зазначити, що актуальним завданням медицини та фармації є створення ефективних засобів корекції холодового впливу — так званих фрігопротекторів [5, 7-10]. Дослідження з даної тематики виконуються переважно на самцях експериментальних тварин. Для вдосконалення цього наукового напрямку варто враховувати можливі статеві відмінності чутливості до холодової травми.

Метою даного дослідження є експериментальне виявлення статевих відмінностей чутливості до холодової травми на моделі гострого загального охолодження у мишей.

Матеріали та методи

Модель гострого охолодження відтворювали на білих мишах обох статей масою (15-20) г за методикою [12]. До початку дослідів тварини знаходилися при кімнатній температурі на стандартному раціоні. Для моделювання холодової травми мишей поміщали до індивідуальних пластикових пеналів розміром (8×8×15) см, що

не обмежують доступ повітря. Тварин у пена-лах поміщали до морозильної камери «NORD Inter-300» при температурі -18°C . Критерієм чутливості до холоду обрано час виживаності мишей [12].

Тварин розподілили на 2 групи: група 1 – самці ($n = 14$); група 2 – самки ($n = 7$). Статистичну достовірність відмінностей розраховували за критерієм t Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

В експерименті у піддослідних тварин спостерігалися такі відмінності у часі виживаності (Таблиця).

Таблиця

Час виживаності мишей різної статі за умов гострого загального охолодження

Група, кількість тварин	Час виживаності (хв)
самці, $n = 14$	49.8 ± 3.11
самки, $n = 7$	$60.3 \pm 1.80^*$

Примітка.

* – відмінність є достовірною відносно групи самців, $p < 0.01$.

Аналіз даних Таблиці свідчить, що у групі самок час виживаності при загальному охолодженні статистично значуще (у середньому на 21 %) перевищував відповідний показник самців.

Встановлені статеві відмінності чутливості експериментальних тварин до дії низьких температур необхідно враховувати при виконанні експериментальних досліджень із патофізіології та фармакології фрігопротекторів.

Висновки

В експерименті на мишах із моделлю гострого загального охолодження доведено, що самки є витривалішими за самців до дії низьких температур.

ЛІТЕРАТУРА

- Агафонова О.В. Современное состояние проблемы медикаментозной профилактики и терапии острого системного переохлаждения / О.В. Агафонова, А.С. Лосев, И.С. Морозов // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 1994. - № 5. - С. 57-60.
- Голод С. И. Российское население сквозь призму гендерных отношений // Качество населения Санкт-Петербурга. – СПб.: Питер, 1996.
- Григорьева Т.Г. Холодовая травма. Отморожения / Т.Г. Григорьева // Международный медицинский журнал. - 2001. - № 2. - С. 42-48.
- Грошев И. В. Половые различия и сравнительная характеристика скорости реакции // Ананьевские чтения-2000: Тезисы научно-практической конференции. — СПб., 2000. — С. 79-80.
- Домар Н.А. Експериментальне обґрунтування використання ліпосомального препарату ліпіну як фрігопротектора / Н.А. Домар, С.Ю. Штриголь // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2010. – Т. 5, № 3. – С. 78–81.

6. Ильин Е.П. Дифференциальная психофизиология мужчины и женщины. - СПб.: Питер, 2003 - 544 с.

7. Назаренко Н.А. Эффективность нестероидных противовоспалительных средств для профилактики и лечения холодовой травмы: Автореф. дис. ... д.мед.н. / Северный государственный медицинский университет МЗ РФ. - Архангельск, 2001. – 38 с.

8. Пат. 52370 на корисну модель, Україна, МПК² А61К 31/726, А61Р 43/00 (2009). Застосування глюкозаміну гідрохлориду як засобу фрігопротекторної дії: Пат. 52370, МПК² А61К 31/726, А61Р 43/00 (2009) Н.А. Домар, С.Ю. Штриголь, О.Ф. Піминов, Є.В. Бондарев; Заявник і патентовласник Національний фармацевтичний університет. – № u201001802; Заявл. 19.02.2010; Опубл. 25.08.2010. – Бюл. № 16.

9. Пат. 52376 на корисну модель, Україна, МПК² А61К 36/00, А61Р 17/02 (2006.01). Застосування корвітину як засобу фрігопротекторної дії: Пат. 52376 Україна, МПК² А61К 36/00, А61Р 17/02 (2006.01) Н.А. Домар, Є.В. Бондарев, С.Ю. Штриголь; Заявник і патентовласник Національний фармацевтичний університет. – № u201001830; Заявл. 19.02.2010; Опубл. 25.08.2010. – Бюл. № 16.

10. Пат. 51902 на корисну модель, Україна, МПК² А61К 38/20, (2009). Застосування антагоніста рецепторів інтерлейкіну – 1 (АІЛ – 1) як засобу фрігопротекторної дії: Пат. 51902 Україна, МПК² А61К 38/20, (2009) К.Г. Щокіна, С.Ю. Штриголь, А.М. Іщенко; Заявник і патентовласник Національний фармацевтичний університет. – № u201000083; Заявл. 05.01.2010; Опубл. 10.08.2010. – Бюл. № 15.

11. Сергеева И.А. Гендерные различия произвольного внимания и памяти старших дошкольников // Психология XXI века: Тезисы Международной межвузовской научно-практической конференции студентов и аспирантов. — СПб.: Изд-во СПбГУ, 2001. — С. 251-252.

12. Увеличение продолжительности жизни мышей при остром охлаждении под воздействием препарата, выделенного из *Laminaria sacchara* / Дрозд Ю.В., Бондаренко С.В., Яснецов В.В. и др. // Биол., эксперим. биол. и мед. - 1991. - № 4. - С. 383-384.

13. Шустов Е.Б. Фармакологическая коррекция непереносимости человеком низких температур / Е.Б. Шустов, А.Г. Зайцев // Морской мед. журнал. - 1996. - № 6. - С. 7-11.

14. Ollie Jay. Finger skin cooling on contact with cold materials: a comparison between male and female responses during short-term exposures / Ollie Jay, George Havenith // European Journal of Applied Physiology. – 2004. – Vol. 91(4). – P. 373-381.

15. Reamy B.V. Frostbite: review and current concepts / B.V. Reamy // J. Am. Board. Fam. Pract. - 1998. - № 11. - P. 34-40.

16. Su C.W. Frostbite of the upper extremity / C.W. Su, R. Lohman, L.J. Gottlieb // Hand-Clin. - 2000 – Vol. 16(2). - P. 235-247.

17. Seasonal changes in metabolic and temperature responses to cold air in humans / Van Ooijen A.M., Van Marken Lichtenbelt W.D., Van Steenhoven A.A., Westerterp K.R. // Physiol. Behav. - 2004. - Vol. 82, № 2. - P. 545-553.

Резюме

Бондарев Е.В., Штриголь С.Ю.

Половые отличия чувствительности мышей к острому охлаждению

Проведены экспериментальные исследования половых отличий чувствительности мышей к острому охлаждению. Критерием чувствительности к холоду выбрано время выживаемости мышей. Экспериментально было установлено, что в группе самок время выживаемости статистически зачимо (на 21 %) выше, чем у самцов. Установленные отличия чувствительности экспериментальных животных к воздействию низких температур необходимо учитывать при проведении экспериментальных исследований по патофизиологии и фармакологии фрігопротекторів.

Summary

Bondarev E.V., Shtrygol S.Yu.

Sex differences of sensitivity of mice to acute cooling

Experimental studies of sex differences of sensitivity of mice to acute cooling were conducted. As the criterion of the sensitivity to cold, the survival time of mice was selected. It was experimentally established that in the group of females survival time has been statistically higher (21 per cent) than in males. Established differences of sensitivity of experimental animals to low temperatures should be considered at the experimental studies on pathophysiology and pharmacology of frigoprotectors.

Бондарев Євген Вікторович. Закінчив Українську фармацевтичну академію та Харківський державний університет ім. В.Н. Каразіна (1999). К.фарм.н. (2006). Доцент кафедри технології ліків, клінічної фармакології із фармопікою ІПКСФ НФаУ.

Штриголь Сергій Юрійович. Д.мед.н. Професор кафедри технології ліків, клінічної фармакології із фармопікою ІПКСФ НФаУ.

УДК 616-005.4: 615.217.34:547.756

Цубанова Н.А, Штриголь С.Ю.
Національний фармацевтичний університет

Вплив спіроциклічних похідних оксиндолу на нейромедіаторні моноаміни головного мозку мишей

Вивчено вплив спіроциклічних похідних оксиндолу (речовини під лабораторними шифрами «сполука 76» і «сполука 77») на рівень моноамінів головного мозку мишей. Під впливом досліджуваних сполук знизився вміст норадреналіну й адреналіну. Сполуки 76 і 77 достовірно знижували співвідношення вмісту норадреналіну та дофаміну порівняно з інтактним контролем, що може свідчити про прискорення обміну катехоламінів у головному мозку тварин. Досліджувані сполуки та препарати створюють сильний позитивний кореляційний зв'язок між вмістом окремих катехоламінів.

Серед механізмів дії ноотропних препаратів виділяють вплив на синаптичну передачу нервового імпульсу, дію на різні ланки клітинного метаболізму та нейромодулювальну активність (особливо для пептидів) [4]. Реалізація фармакологічної дії психотропних засобів, наприклад ноотропів та антидепресантів, відбувається за рахунок впливу на обмін церебральних моноамінів [6, 7, 10].

Перспективними в аспекті створення нових психотропних препаратів є спіроциклічні похідні оксиндолу, у тому числі речовини під лабораторними шифрами «сполука 76» та «сполука 77», для яких у попередніх дослідженнях встановлено антигіпоксичні та церебропротекторні ефекти [2, 3]. Досліджуваний ряд сполук синтезовано на кафедрі органічної хімії Національного фармацевтичного університету к.фарм.н. Редькіним Р.Г. під керівництвом проф. Шемчука Л.А.

Метою даної роботи є з'ясування впливу спіроциклічних похідних оксиндолу, а саме сполук 76 та 77, на вміст серотоніну, дофаміну, норадреналіну й адреналіну у тканині головного мозку мишей.

Матеріали та методи

Вивчали тканину головного мозку мишей, яким вводили сполуки 76 та 77 у дозі 5 мг/кг внутрішньошлунково протягом 4 діб, останнє введення за 30 хв до вилучення мозку. Як референс-

препарати обрано класичний ноотроп пірацетам («Дарниця», Україна, 200 мг/кг) та антидепресант іміпрамін (Melipramin, «Egis», Угорщина, 25 мг/кг) з аналогічною схемою введення. Дослідження проведено на 33 рандомбредних мишах-самцях масою (18-24) г, які утримувалися у стандартних умовах віварію у відповідності до правил GLP. При роботі виконували вимоги Директиви Ради ЄС із питань захисту тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей. Головний мозок вилучали при температурі (0-2) °С, зберігали до аналізу при температурі -90 °С. У тканині головного мозку мишей кількісно визначали вміст серотоніну, дофаміну, норадреналіну й адреналіну методом імуноферментного аналізу з використанням стандартних наборів Serotonin-ELISA та TriCat-ELISA (IBL International, Німеччина). Для статистичної обробки використовували критерій *t* Ст'юдента та кореляційний аналіз Пірсона за допомогою програми статистичної обробки StatPlus 2009.

Результати досліджень та їх обговорення

Результати досліджень наведено у Табл. 1, 2. Іміпрамін і пірацетам майже не впливають на концентрацію норадреналіну й адреналіну, а сполуки 76 та 77 достовірно знижують їх вміст (Табл. 1). Вміст дофаміну у тканині головного мозку дослідних тварин не зазнає суттєвих змін при введенні спіроциклічних похідних оксиндо-

лу та пірацетаму. Іміпрамін вірогідно збільшує рівень дофаміну, що не характерно для досліджуваних сполук. Так, при порівнянні вмісту дофаміну у групах, що отримували іміпрамін та сполуку 77, встановлено достовірну різницю показників: (64.55±1.82) нг/г (іміпрамін), (51.23±2.86) нг/г (сполука 77).

Іміпрамін, пірацетам і сполука 77 майже не впливають на рівень серотоніну, лише незначно знижують його вміст (відповідно (214.37±3.94) нг/г, (224.27±3.38) нг/г, (214.45±6.41) нг/г проти (232.53±4.32) нг/г у групі інтактного контролю). Сполука 76 в 1.3 рази знижує концентрацію серотоніну.

Інтерпретація нейрохімічних процесів має охоплювати не лише абсолютний рівень медіаторів, але й співвідношення між ними [1]. У зв'язку

з цим обчислювали коефіцієнти норадреналін/дофамін, адреналін/дофамін, серотонін/дофамін. Співвідношення норадреналін/дофамін характеризує інтенсивність обігу катехоламінів, оскільки норадреналін в адренергічних нейронах утворюється саме з дофаміну [9].

Введення досліджуваних сполук 76 та 77 достовірно (на 19 %) знижує значення співвідношення норадреналін/дофамін порівняно з інтактним контролем (Табл. 2). Пірацетам знижує цей показник лише на 9 %, іміпрамін - на 15 %, але ця різниця не сягає рівня достовірності з інтактним контролем. Співвідношення норадреналін/дофамін характеризує швидкість обігу катехоламінів, тому одержані дані демонструють, що сполуки 76 та 77 прискорюють його обіг у головному мозку тварин. Такий вплив на

Таблиця 1

Вплив спіроциклічних похідних оксиндолу та препаратів порівняння на рівень і співвідношення церебральних моноамінів

Група тварин	Рівень моноамінів				Співвідношення моноамінів		
	норадреналін, нг/г	адреналін, нг/г	дофамін, нг/г	серотонін, нг/г	норадреналін / дофамін	адреналін / дофамін	серотонін / дофамін
інтактний контроль, (n = 9)	64.96±3.06	57.83±2.50	54.77±1.89	232.5±4.32	1.20±0.07	1.06±0.05	4.27±0.11
сполука 76 5 мг/кг, (n = 6)	51.60±3.69* #	50.00±3.04	53.28±4.00	178.9±6.95***	0.97±0.01*	0.94±0.03	3.42±0.19*
сполука 77 5 мг/кг, (n = 6)	49.52±2.13** # #	49.12±1.46* # #	51.23±2.86* #	214.4±6.41	0.97±0.02*	0.97±0.03	4.24±0.25#
пірацетам 200 мг/кг, (n = 6)	57.08±2.61	50.11±2.16	55.51±4.37	224.3±3.38	1.05±0.04	0.92±0.04	4.19±0.26# #
іміпрамін, 25 мг/кг, (n = 6)	65.93±1.85	63.58±1.71	64.55±1.82*	214.4±3.94	1.02±0.01	0.99±0.01	3.33±0.04***

Примітки:

відмінність є достовірною відносно інтактного контролю: * (p<0.05); ** (p<0.01); *** (p<0.001); відмінність є достовірною відносно іміпраміну: # (p<0.05); # # (p<0.01).

Таблиця 2

Вплив спіроциклічних похідних оксиндолу та препаратів порівняння на зв'язок між рівнем церебральних моноамінів

Група тварин	Коефіцієнт кореляції Пірсона					
	адреналін / норадреналін	адреналін / дофамін	дофамін / норадреналін	серотонін / дофамін	серотонін / адреналін	серотонін / норадреналін
інтактний контроль, (n = 9)	0.88±0.03	0.19±0.13	0.05±0.14	0.75±0.06	0.49±0.11	0.42±0.12
сполука 76 5 мг/кг, (n = 6)	0.91±0.04	0.88±0.06*	0.99±0.01*	0.43±0.21**	0.57±0.17	0.46±0.19
сполука 77 5 мг/кг, (n = 6)	0.84±0.07	0.95±0.02*	0.94±0.03*	0.27±0.23*** #	0.47±0.19	0.09±0.24#
пірацетам 200 мг/кг, (n = 6)	0.90±0.03	0.81±0.05*	0.86±0.04*	0.23±0.13*** # #	-0.14±0.13*	0.11±0.14# #
іміпрамін 25 мг/кг, (n = 6)	0.98±0.01	0.97±0.01*	0.98±0.01*	0.92±0.06	0.85±0.06*	0.82±0.08*

Примітки:

відмінність є достовірною відносно інтактного контролю: * (p<0.05); ** (p<0.01); *** (p<0.001); відмінність є достовірною відносно іміпраміну: # (p<0.05); # # (p<0.01).

дофамінергічну систему властивий багатьом препаратам, що виявляють анксиолітичну та антидепресивну дії [5, 8]. Подібне, але менш виражене зниження значення співвідношення відбуваються у парі адреналін/дофамін. Це пояснюється тим, що адреналін утворюється з норадреналіну, рівень якого зменшується.

Сполука 76 достовірно знижує значення співвідношення серотонін/дофамін (3.42 ± 0.19 проти 4.27 ± 0.11 у групі інтактного контролю). Цей ефект подібен до впливу іміпраміну (3.33 ± 0.04), але механізми їх реалізації різні: сполука 76 вірогідно знижує рівень серотоніну, а іміпрамін підвищує вміст дофаміну.

Вплив сполуки 77 на значення співвідношення серотонін/дофамін, як і дія пірацетаму, не зазнає змін відносно інтактного контролю (4.24 ± 0.24 ; 4.19 ± 0.26 та 4.27 ± 0.11 , відповідно).

Для з'ясування взаємозв'язку між рівнями дофаміну та норадреналіну обчислювали коефіцієнт лінійної кореляції Пірсона (Табл. 2), який дорівнював: 0.05 (інтактний контроль), 0.99 (сполука 76), 0.94 (сполука 77), 0.86 (пірацетам), 0.98 (іміпрамін). Тобто під дією досліджуваних сполук і препаратів порівняння створювався сильний додатний зв'язок між вмістом дофаміну та норадреналіну. Аналогічні зміни відбувались у парі адреналін-дофамін: коефіцієнт кореляції складав 0.19 для групи інтактного контролю, 0.88 — для сполуки 77, 0.95 — для сполуки 77, 0.81 — для пірацетаму та 0.97 — для іміпраміну. Це може свідчити, що під впливом досліджуваних сполук і препаратів порівняння обіг катехоламінів у тканині головного мозку відбувається більш спряжено.

Досліджувані сполуки, подібно до пірацетаму, зменшують силу зв'язку у парах: серотонін/дофамін: $r = 0.43$ (сполука 76), $r = 0.27$ (сполука 77) та $r = 0.23$ (пірацетам); серотонін/адреналін $r = 0.57$ (сполука 76), $r = 0.47$ (сполука 77) та $r = 0.14$ (пірацетам); серотонін/норадреналін $r = 0.46$ (сполука 76), $r = 0.09$ (сполука 77) та $r = 0.11$ (пірацетам). Іміпрамін, на відміну від пірацетаму та спіроциклічних похідних оксіндолу, посилює кореляційний зв'язок у парах серотонін/дофамін ($r = 0.92$); серотонін/адреналін ($r = 0.85$); серотонін/норадреналін ($r = 0.82$). Аналізуючі одержані результати, можна зробити висновок, що за впливом на спряження вмісту церебрального серотоніну та катехоламінів сполука 77 наближається до пірацетаму.

Одержані дані щодо впливу нового класу сполук на вміст церебральних моноамінів потребують поглибленого дослідження, але сполуки 76 та 77 мають спільні риси із класичними психотропними препаратами: ноотропом пірацетамом та антидепресантом іміпраміном.

Висновки

Встановлено вплив оригінальних спіроциклічних похідних оксіндолу (речовини під лабораторними шифрами «сполука 76» і «сполука 77») на вміст і співвідношення моноамінів (серотоніну, дофаміну, норадреналіну та адреналіну) у тканині головного мозку мишей.

Зазначені досліджувані спіроциклічні похідні оксіндолу неоднаково впливають на рівень церебральних моноамінів. Сполука 76 достовірно знижує вміст норадреналіну та серотоніну. Сполука 77 достовірно зменшує концентрацію норадреналіну й адреналіну.

Під впливом обох сполук достовірно зменшується значення співвідношення норадреналін/дофамін, що подібно до дії пірацетаму та іміпраміну і може свідчити про прискорення обміну церебральних катехоламінів.

Аналогічно пірацетаму й іміпраміну, сполуки 76 та 77 підсилюють спряженість зв'язків вмісту церебральних моноамінів у парах адреналін-дофамін та дофамін-норадреналін.

ЛІТЕРАТУРА

1. Арушанян Э.Б. Влияние антидепрессантов на содержание катехоламинов в гипоталамусе и надпочечниках крыс / Э.Б. Арушанян, К.С. Эбелькьян // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 1995. — Т. 58, № 6. — С. 14-16.
2. Цубанова Н.А. Скринингові дослідження антигіпоксичної дії спіроциклічних 2-оксіндольних похідних 2-аміно-3-ціано-4н-пірану / Н.А. Цубанова // Клінічна фармація. - 2009. - Т. 13, №. 2. - С. 62-64.
3. Цубанова Н.А. Дослідження церебропротекторної дії та гострої токсичності нової сполуки, спіроциклічного похідного оксіндолу / Н.А. Цубанова, С.Ю. Штрыголь // Українській біофармацевтичний журнал. — 2010. - № 1(6). - С. 36-41.
4. Шабанов П.Д. Психофармакологія. - СПб.: Изд-во Н-Л, 2008. - 384 с.
5. Olie J.P. Neuroplasticity. A new approach to the pathophysiology of depression / J.P. Olie, Ja Costa E. Silva, J.P. Macher. - London: Science Press, 2004. - 75 p.
6. Redoux L. Neurotransmitter basis of anxiety / L. Redoux // Anxiety: basic and clinical research. — N.Y.: Hammerworth Press, 2001. — P. 36-50.
7. Modulation of GABAergic synaptic transmission by the non-benzodiazepine anxiolytic etifoxine / Schlichter R., Rybalchenko V., Poisbeau P. et al. // Neuropharmacology. — 2000. — Vol. 39. — P. 1523-1535.
8. Taller J. Neuronal membrane changes in depression: a possible pathogenetic role? // Neurochemical aspects of depression. — Philadelphia: Trevor & Sons, 2003. - P. 69-80.
9. Van Praag H.M. Monoamines and abnormal behavior. A multiaminergic perspective / Van Praag H.M. // Brit. J. Psychiatr. — 1990. — № 157 (11). — P. 23—34.
10. Verleye M. Effects of etifoxine on ligand binding to GABA(A) receptors in rodents / M. Verleye, Y. Pansari, J. Gillardin // Neurosci. Res. — 2002. — Vol. 44. — P. 167-172.

Резюме

Цубанова Н.А., Штрыголь С.Ю.

Влияние спироциклических производных оксіндола на нейромедиаторные моноамины головного мозга мышей

Изучено влияние спироциклических производных оксіндола (вещества под лабораторными шифрами «соеди-

нение 76» и «соединение 77») на уровень моноаминов головного мозга мышей. Под действием изучаемых соединений снизилось содержание норадреналина и адреналина. Соединения 76 и 77 достоверно снижали соотношение содержания норадреналина к дофамину, что может свидетельствовать об ускорении обмена катехоламинов. Все изучаемые соединения и препараты создают сильную положительную корреляционную связь между содержанием отдельных катехоламинов.

Summary

Tsubanova N.A., Shtrygol S.Yu.

Influence of spirocyclic derivatives of oxindole on brain neurotransmitters' monoamines of mice

Influence of spiricyclic derivatives of oxindole (compound 76 and compound 77) to the level of brain monoamines of mice

was studied. Under the influence of those compounds the content of noradrenaline and adrenaline decreased. Compounds 76 and 77 significantly decreased the ratio of norepinephrine and dopamine compared with intact control, which may indicated to faster turnover of catecholamines in the brain of animals. Studied compounds and drugs created a strong positive correlation between the content of individual catecholamines.

Цубанова Наталя Анатоліївна. К.фарм.н. Доцент кафедри технології ліків та клінічної фармакології з фармацевтичною опікою ІПКСФ НФаУ.

Штриголь Сергій Юрійович. Д.мед.н. Професор кафедри технології ліків та клінічної фармакології з фармацевтичною опікою ІПКСФ НФаУ.

Організація діяльності фармацевтичних підприємств

УДК 65:661.12

Сагайдак-Нікітюк Р.В.

Національний фармацевтичний університет

Підходи до структуризації логістичних витрат фармацевтичної галузі

Стаття присвячена визначенню структури логістичних витрат з урахуванням специфіки фармацевтичної галузі. Запропоновано структуру логістичних витрат фармацевтичного підприємства, постачальника матеріальних ресурсів, оптової фармацевтичної фірми й аптеки, що дозволить мінімізувати витрати та підвищити ефективність функціонування фармацевтичних організацій.

В останні роки ділова активність фармацевтичних підприємств (ФП) збільшилася за рахунок засвоєння нових видів лікарських засобів (ЛЗ), розширення ринків збуту тощо. Це обумовило зростання обсягів виробництва ЛЗ, але, з іншого боку, призвело до збільшення витрат, у тому числі і логістичних. Знання величини логістичних витрат необхідне для розрахунку цін на нові види ЛЗ, реалізації концепції інтеграційного логістичного менеджменту, управління та контролю за ефективністю логістичного ланцюга тощо.

Аналіз літературних джерел показав, що логістичні витрати у США сьогодні складають (7-16) % від сукупних доходів компаній або до 45 % від загальних і адміністративних витрат. У структурі логістичних витрат транспортно-заготівельні витрати становлять до 60 %, витрати на утримання запасів — до 35 % (Табл. 1) [1-8].

За економічним змістом логістичні витрати частково збігаються із витратами на виробництво, транспортування та збут. Як вже відмічалося, вони складають досить значну частку вартості товару. Але, незважаючи на це, на сьогоднішній день вчені не прийшли до загальної думки про їх сутність.

Метою даної роботи є розробка структури логістичних витрат фармацевтичних підприємств.

Таблиця 1

Структура логістичних витрат на підприємствах США

Складові витрат	Витрати	
	млрд. дол. США	%
витрати на зберігання запасів, у тому числі:	277	38.21
— сплата відсотків	53	7.31
— податки й амортизація	161	22.21
— складські витрати	63	8.69
транспортні витрати, у тому числі:		
— автомобільного транспорту	415	57.24
— залізничного транспорту	333	45.93
— водного транспорту	33	4.55
— трубопровідного транспорту	22	3.03
— повітряного транспорту	10	1.4
— пов'язані з експедируванням товарів	17	2.34
витрати, пов'язані з експедируванням товарів	5	0.69
витрати на управління дистрибуцією	28	3.86
сукупні логістичні витрати	725	100

В умовах переходу ФП до вимог міжнародних стандартів якості та впровадження про-

Таблиця 2

Структура логістичних витрат за стадіями управління матеріальними потоками в умовах фармацевтичного виробництва

Логістична активність	Логістична операція	Логістичні витрати
постачання	аналіз ринку закупівель (визначення типу ринку, кількості можливих постачальників, їх позицій на ринку тощо)	витрати на підтримку системи інформаційного забезпечення й обслуговування відповідних баз даних; витрати на збір та обробку інформації
	вибір постачальників	
	узгодження й оформлення замовлення	витрати на зв'язок; витрати на відрядження робітників відділу матеріально-технічного забезпечення (ВМТЗ); витрати на підготовку замовлення; витрати на надання юридичних послуг; представницькі витрати; витрати з розміщення замовлень
	виконання замовлення	витрати на укладання угоди; витрати на отримання партії закупівлі (кількісний контроль); витрати на підготовку реклаमाції (у разі наявності)
	адміністрування закупівельної діяльності	зарплатня робітників ВМТЗ з відрахуваннями; амортизаційні відрахування на відновлення споруд ВМТЗ; амортизаційні відрахування на відновлення обладнання ВМТЗ; витрати на експлуатацію й утримання споруд ВМТЗ; витрати на експлуатацію й утримання обладнання; витрати на організацію зворотного зв'язку; витрати на організацію контрольних заходів; витрати на експлуатацію й утримання ВМТЗ (освітлення, опалення тощо); оплата нематеріальних послуг (соціальний захист тощо); витрати на документообіг
виробництво	розрахунок заділів	зарплатня з відрахуваннями працівників виробничого відділу, які виконують ці операції; витрати на зв'язок; витрати на документообіг; витрати на організацію контролюючих заходів; витрати на планування асортименту ЛЗ; витрати на заміну матеріальних ресурсів
	складання планграфіка (розробка послідовності запуску)	
	передача замовлення на закупівлю субстанцій і матеріалів у ВМТЗ	
	рух потоків	
	вибір виду транспорту для внутрішньоцехового транспортування	витрати на зберігання незавершеного виробництва
	складання маршрутів руху внутрішньоцехових транспортних засобів	витрати на підтримку системи інформаційного забезпечення; витрати на утримання та ремонт транспортних засобів цеху; амортизаційні відрахування на внутрішньоцехові транспортні засоби;
	моніторинг і контроль руху потоків на стадії виробництва	зарплатня персоналу, який безпосередньо здійснює перевезення з відрахуваннями; витрати на диспетчеризацію;
	адміністрування процесу управління потоками на стадії виробництва	витрати на організацію контрольних заходів; витрати на експлуатацію й утримання відділу збуту (освітлення, опалення тощо); оплата нематеріальних послуг (соціальний захист тощо);

Таблиця 2 (продовження)

Логістична активність	Логістична операція	Логістичні витрати
збут ЛЗ	отримання замовлення	витрати на підтримку системи інформаційного забезпечення клієнтської бази; витрати ФП на залучення споживачів до своїх ЛЗ та їх продажу (виплати дилерам, компенсаційні винагороди за представництво з реалізації ЛЗ); втрати від дефіциту ЛЗ та збільшення вартості ЛЗ
	оформлення замовлення	витрати на інформаційну підтримку процесу замовлення; витрати на оформлення й укладання договору; витрати на відрядження працівників відділу збуту; витрати на зв'язок; витрати на надання юридичних послуг
	виконання замовлення споживачів	витрати на інформаційну підтримку руху ЛЗ; витрати від втрати клієнтів; компенсаційні виплати за договірними зобов'язаннями; витрати на облікові операції (складання накладної, запис у журналі тощо); витрати на підготовку рекламачії (у разі наявності)
	моніторинг і контроль термінів, обсягів і якості поставок із метою забезпечення реалізації плану виконання замовлень	витрати на збір та обробку інформації
	аналіз відповідності ЛЗ вимогам споживачів	витрати на створення відповідного методичного та нормативного забезпечення
	адміністрування процесу збуту ЛЗ	зарплатня працівників відділу збуту з відрахуваннями; амортизаційні відрахування на відновлення споруди відділу збуту; амортизаційні відрахування на відновлення обладнання відділу збуту; витрати на експлуатацію й утримання відділу збуту; представницькі витрати; витрати на експлуатацію й утримання обладнання відділу збуту; витрати на організацію контрольних заходів; оплата нематеріальних послуг (соціальний захист тощо)
сервіс	обслуговування споживачів	витрати на пакування ЛЗ; витрати на деконсолідацію або консолідацію вантажів; витрати на перевірку ЛЗ за якістю та кількістю; витрати на відбір ЛЗ; витрати на транспортування ЛЗ; зарплатня експедиторів із відрахуваннями; зарплатня водіїв із відрахуваннями; зарплатня вантажників із відрахуваннями

цесного підходу до управління потоками найбільш актуальною є структуризація логістичних витрат.

Структуризація логістичних витрат ФП сприяє оцінці раціональності їх формування; визначенню рівня логістичних витрат і їх впливу на діяльність підприємства у цілому; плануванню та нормуванню логістичних витрат.

При цьому позитивним моментом структуризації логістичних витрат є можливість їх спів-

віднесення із процесами, внаслідок яких вони виникають. Негативним є умовний характер виділення деяких груп логістичних витрат, що пов'язано зі складністю їх віднесення до певної групи (наприклад, витрати на транспортування запасів у середині складу можна віднести як до витрат на утримання запасів, так і до витрат на переміщення матеріалів).

На підставі проведеного аналізу нами визначено послідовність формування логістич-

Таблиця 2 (продовження)

Логістична активність	Логістична операція	Логістичні витрати
склад	складування матеріальних ресурсів; прийом матеріальних ресурсів; контроль документальної і фізичної відповідності замовлень поставки; документальне оформлення вантажу, що надійшов; формування складської вантажної одиниці; рух матеріальних потоків; розміщення на зберігання; відвантаження зі складу; підтримка відповідних умов зберігання	зарплатня складського персоналу з відрахуваннями; орендна плата за складські приміщення (у разі оренди ФП складу); витрати на утримання й експлуатацію складських приміщень (якщо ФП має власний склад) та складського обладнання амортизаційні відрахування на відновлення складського обладнання та складських приміщень; експлуатаційні витрати (електроенергія, вода, опалення, каналізація тощо); сплата податків (податок на майно); витрати на ремонт складського обладнання; витрати на поточний ремонт складських приміщень; витрати на охорону складу; витрати на організацію контрольних заходів; витрати на використання вантажно-розвантажувальних засобів; зарплатня вантажників з відрахуваннями
	утримання запасів: зберігання; облік і контроль запасів; організація інвентаризації запасів	оплата нематеріальних послуг (соціальний захист тощо); витрати на підтримку мікроклімату складських приміщень, що відповідає вимогам правил GMP, рекомендацій GSP і АНД (поточні витрати); витрати на створення холодового ланцюга; витрати на профілактику й огляд складів; зарплатня допоміжного персоналу з відрахуваннями; відсотки за кредит (за його наявності) на поповнення запасів; витрати на інвестиції у запаси матеріальних ресурсів; зарплатня робітників, які займаються інвентаризацією, із відрахуваннями; витрати на страхування від пожежі, крадіжок і псування (залежать від умов зберігання запасів); витрати, пов'язані з дефіцитом; втрати внаслідок морального та фізичного старіння запасів, крадіжок, псування; витрати на ризик, пов'язаний з запасами; містять збиток від неналежного ведення облікової документації, відвантаження споживачу не тієї продукції або не тієї кількості продукції)
склад		витрати на спостереження за станом матеріальних ресурсів; витрати на інформаційне обслуговування та використання комп'ютерної техніки

них витрат на підприємствах фармацевтичної галузі (Рис. 1).

Доопрацьовану нами з урахуванням специфіки фармацевтичного виробництва та анкетування провідних фахівців вітчизняних ФП (в анкетуванні брало участь 118 експертів) структуру логістичних витрат за стадіями руху матеріальних потоків наведено в Табл. 2.

На підставі проведеного аналізу сучасного стану структуризації логістичних витрат на ФП і запропонованого їх групування нами визначе-

но, що загальні логістичні витрати ($B^{заг}$) є підсумком логістичних витрат різних логістичних процесів, пов'язаних з функціонуванням ФП у певних ринкових умовах:

$$B_{л}^{заг} = B^з + B^в + B^{зб} + B^{скл} + B^{мп} + B^р + B^{інф} + B^{ла} + B^с,$$

Де:

$B^з$ — витрати на закупівлю, грн;

$B^в$ — витрати на управління потоками на стадії виробництва, грн;

Таблиця 2 (продовження)

Логістична активність	Логістична операція	Логістичні витрати
транспорткування	транспорткування матеріальних ресурсів	зарплатня водіїв із відрахуваннями; оплата нематеріальних послуг (соціальний захист тощо); оплата транспортних тарифів (якщо ФП користується послугами інших організацій); оплата різних транспортних зборів; витрати на утримання власного транспорту; амортизаційні відрахування на відновлення транспортних засобів; витрати на експедирування вантажів; оплата роботи транспортних і транспортно-експедиційних організацій (якщо ФП користується послугами інших організацій); витрати на техогляд транспортних засобів; витрати з облаштування транспортних засобів для перевезення медичних імунобіологічних препаратів (створення холодового ланцюга); витрати на паливо та змащувальні матеріали; витрати на технічне обслуговування і поточний ремонт транспортних засобів
	вибір виду транспорту	витрати на збір та обробку інформації
	вантажно-розвантажувальні роботи	зарплатня вантажників із відрахуваннями; амортизаційні відрахування на відновлення вантажно-розвантажувальних механізмів; витрати на ремонт і відновлення вантажно-розвантажувальних механізмів
	зовнішнє транспортування	витрати митних послуг; витрати на страхування вантажів і транспортних засобів; витрати на охорону вантажів під час транспортування; оплата вартості міжнародного транспортування ЛЗ; оплата митних зборів і податків; витрати на збереження продукції в дорозі та пунктах перевантаження; страхування вантажів
	адміністрування процесу транспортування	зарплатня робітників транспортного відділу з відрахуваннями; оплата нематеріальних послуг (соціальний захист тощо)
рециклінг	розміщення відходів	витрати за розміщення відходів;
	зберігання відходів	витрати на послуги сторонніх організацій із прийому, зберігання та знищення відходів;
	адміністрування процесу рециклінгу	зарплатня працівників, які займаються поводженням з відходами, із відрахуваннями; оплата нематеріальних послуг (соціальний захист тощо)

$B^{зб}$ — витрати на збут ЛЗ, грн;

$B^{скл}$ — витрати на складування матеріальних ресурсів, грн;

$B^{мп}$ — витрати на транспортування, грн;

B^p — витрати на рециклінг, грн;

$B^{інф}$ — витрати на управління інформаційними потоками, грн;

$B^{ад}$ — витрати на логістичне адміністрування, грн.

Для удосконалення управління логістичними витратами на підставі проведеного аналізу літературних джерел, досвіду передових ФП і

анкетування їх провідних фахівців нами визначено середньогалузеву структуру логістичних витрат (Табл. 3).

Таким чином, групування логістичних витрат за елементами дозволяє виділити економічно однорідні види витрат, визначити їх структуру, проаналізувати та виявити результати логістичної діяльності ФП, організувати ефективний облік логістичних витрат. Але в умовах ринкової економіки для зниження собівартості ЛЗ важливим є врахування й облік логістичних витрат не лише на ФП, а й логістичних витрат,

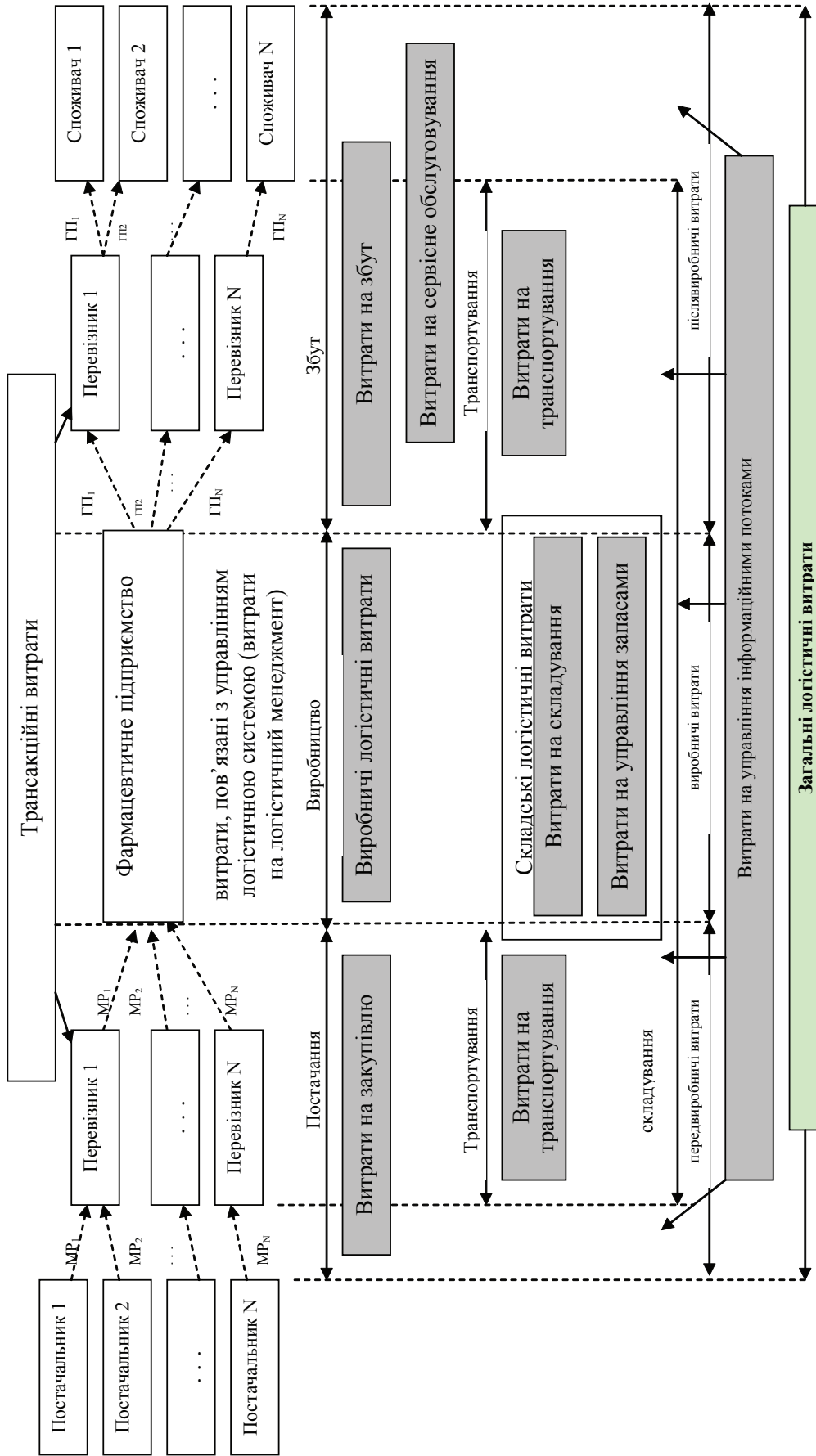


Схема послідовності формування логістичних витрат фармацевтичного підприємства

МР — матеріальні ресурси;
 ГП — готова продукція.

Рисунок 1

Таблиця 3

Середньогалузева структура логістичних витрат

№	Стаття логістичних витрат	Частка у виручці від реалізації, %
1	витрати на закупівлю	0.15
2	виробничі логістичні витрати	0.30
3	витрати на збут ЛЗ	0.20
4	складські логістичні витрати	3.00
5	витрати на транспортування	1.00
6	витрати на управління інформаційними потоками	0.25
7	витрати на логістичне адміністрування	0.20
8	витрати на сервіс	0.30
9	витрати на рециклінг	0.05
	<i>всього</i>	<i>5.45</i>

що виникають протягом всього логістичного фармацевтичного ланцюга (ЛФЛ), тобто необхідно здійснювати наскрізне управління й облік логістичних витрат у ланцюгу: постачальник → фармвиробник → оптова фармацевтична фірма → аптека.

Структуру та взаємозв'язок витрат основних учасників ЛФЛ наведено на Рис. 2.

Отже, як показав проведений нами аналіз, до складу логістичних витрат у постачальників субстанцій і матеріалів належать:

1) витрати на збут субстанцій і матеріалів (заробітна плата з відрахуваннями; витрати на оформлення замовлень і договорів, організацію руху товарних потоків, підтримку системи інформаційного забезпечення; відрядження; компенсаційні виплати за договірними зобов'язаннями; адміністративні та комунікаційні витрати; вартість втрачених продажів тощо);

2) складські логістичні витрати:

- витрати на складування матеріальних ресурсів (заробітна плата складського персоналу з відрахуваннями; орендна плата за складські приміщення (у разі оренди складу); витрати на утримання й експлуатацію складських приміщень (якщо постачальник має власний склад) і складського обладнання; амортизація складського обладнання; витрати на підтримку мікроклімату складських приміщень відповідно до вимог GMP, рекомендацій GSP і АНД (поточні витрати); адміністративно-управлінські витрати);
- витрати на утримання запасів (витрати на зберігання запасів матеріальних ресурсів; прийомку, переміщення на складі й укладку матеріальних ресурсів на місця зберігання;

спостереження за станом матеріальних ресурсів; комплектація замовлень; страхування; збитки від крадіжок, псування та старіння; сплати податків; витрати, пов'язані з відпуском матеріальних ресурсів зі складу; втрати внаслідок морального та фізичного старіння запасів; оплата праці персоналу, що займається інвентаризацією);

3) витрати на управління інформаційними потоками (амортизаційні відрахування на відновлення технічного та програмного забезпечення інформаційної системи; витрати на обробку інформаційної системи управління; створення, оновлення та підтримку баз даних; документальне забезпечення управління; навчання персоналу; створення інформаційної системи; заробітна плата працівників інформаційного відділу з відрахуваннями).

До логістичних витрат оптової фармацевтичної фірми належать:

1) витрати на закупівлю ЛЗ, ВМП, парафармацевтичної продукції і парфумерно-косметичних засобів (заробітна плата працівників відділу закупівлі з відрахуваннями; витрати на надання юридичних послуг, відрядження (якщо є потреба); оформлення замовлення; перевірку кількості та якості ЛЗ, ВМП, парафармацевтичної продукції та парфумерно-косметичних засобів; підготовку реклаमाції (за наявності); перевірку документів; збір та обробку інформації; комунікаційні й управлінські витрати відділу закупівлі);

2) витрати на збут ЛЗ, ВМП, парафармацевтичної продукції та парфумерно-косметичних засобів (витрати на оформлення замовлення та договору; організацію руху товарних потоків; підтримку системи інформаційного забезпечення; відрядження; зарплатню з відрахуваннями; комунікаційні й управлінські витрати; компенсаційні виплати за договірними зобов'язаннями; вартість втрачених продажів);

3) складські логістичні витрати:

- витрати на складування ЛЗ, ВМП, парафармацевтичної продукції та парфумерно-косметичних засобів (заробітна плата складського персоналу з відрахуваннями; орендна плата за складські приміщення (у разі оренди); витрати на утримання й експлуатацію складських приміщень (якщо фармацевтична фірма має власний склад) і складського обладнання; підтримку мікроклімату складських приміщень відповідно до вимог GMP, рекомендацій GSP і АНД (поточні витрати); амортизаційні відрахування за складське обладнання; адміністративно-управлінські витрати);

— витрати на утримання запасів (витрати на зберігання запасів ЛЗ, ВМП, парафармацевтичної продукції і парфумерно-косметичних засобів; прийомку, переміщення у середині складу та укладку ЛЗ, ВМП, парафармацевтичної продукції і парфумерно-косметичних засобів на місця зберігання; спостереження за станом ЛЗ, ВМП, парафармацевтичної продукції та парфумерно-косметичних засобів; комплектацію замовлень; витрати, пов'язані з відпуском ЛЗ, ВМП, парафармацевтичної продукції та парфумерно-косметичних засобів зі складу; страхування; збитки від крадіжок, псування та старіння; сплати податків, втрати внаслідок морального та фізичного старіння запасів; оплата праці персоналу, що займається інвентаризацією);

4) витрати на управління інформаційними потоками (амортизаційні відрахування на відновлення технічного та програмного забезпечення інформаційної системи; створення, оновлення та підтримання баз даних; документальне забезпечення управління; навчання персоналу; створення інформаційної системи; заробітна плата працівників інформаційного відділу з відрахуванням).

До логістичних витрат аптеки належать:

1) витрати на закупівлю ЛЗ, ВМП, парафармацевтичної продукції та парфумерно-косметичних засобів (зарплатня робітників, які здійснюють закупівлю з відрахуваннями; комунікаційні витрати; витрат на оформлення замовлення; підготовку рекламації (за наявності); перевірку документів);

Рисунок 2

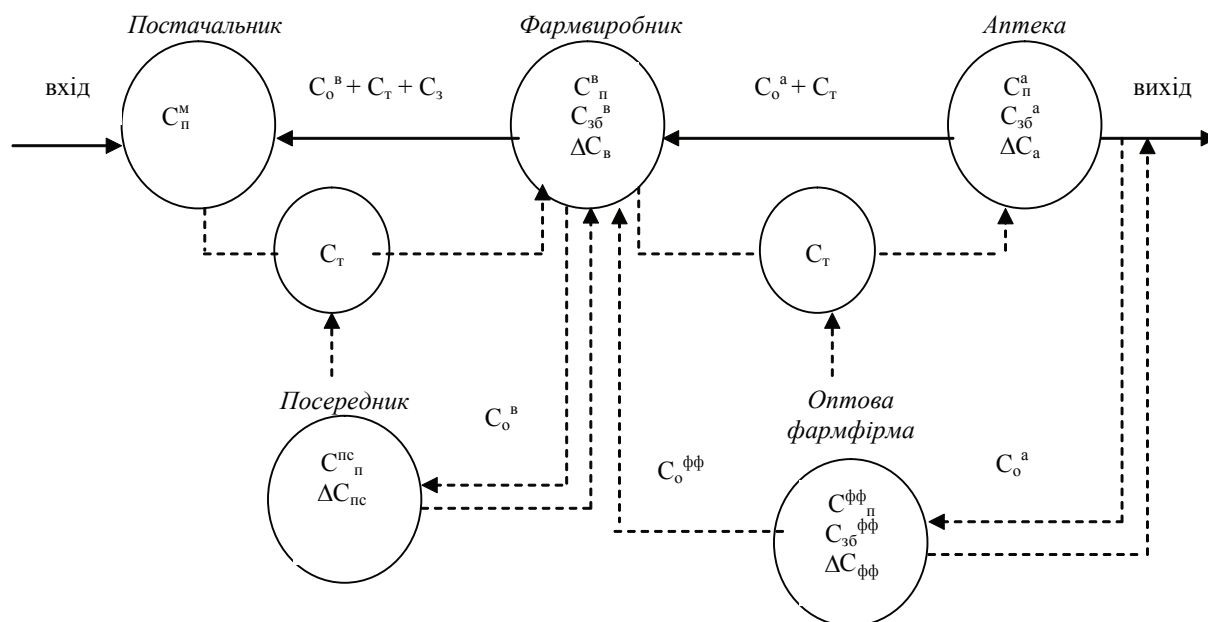


Схема взаємозв'язку витрат основних учасників логістичного фармацевтичного ланцюга

- C_o^a — витрати на оформлення замовлення аптеки;
- $C_o^в$ — витрати на оформлення замовлення фармвиробника;
- $C_o^{фф}$ — витрати на оформлення замовлення оптовою фармфірмою;
- $C_p^в$ — ціна одиниці продукції виробника;
- C_p^a — ціна одиниці продукції в аптеці;
- $C_p^{пс}$ — ціна одиниці продукції у посередника;
- $C_p^{фф}$ — ціна одиниці продукції оптової фармфірми;
- C_t — витрати на транспортування;
- $C_{зб}^в$ — витрати на зберігання у фармвиробника;
- $C_{зб}^a$ — витрати на зберігання ЛЗ в аптеці;
- $C_{зб}^{фф}$ — витрати на зберігання ЛЗ на оптовій фармфірмі;
- $C_{п}^м$ — вартість матеріалів у постачальника;
- ΔC_v — додана вартість фармвиробника;
- ΔC_a — додана вартість аптеки;
- $\Delta C_{пс}$ — додана вартість посередника;
- $\Delta C_{фф}$ — додана вартість оптової фармфірми.

2) витрати на зберігання матеріальних ресурсів (витрати на підтримку мікроклімату складських приміщень (поточні витрати); прийомку; спостереження за їх станом; збитків від крадіжок, псування та старіння; втрати внаслідок морального та фізичного старіння запасів);

3) витрати на управління інформаційними потоками (витрати на створення, оновлення та підтримання бази даних; документальне забезпечення управління; створення інформаційної системи).

Таким чином, для досягнення головної мети фармацевтичних організацій — своєчасного забезпечення населення високоякісними ЛЗ за доступною ціною — необхідне впровадження логістичного підходу до управління потоками протягом всього ЛФЛ.

Висновки

Вивчення досвіду провідних західних і вітчизняних фармацевтичних компаній свідчить про необхідність розробки типової структури логістичних витрат протягом всього логістичного ланцюга, що є важливим резервом зниження собівартості лікарських засобів у сучасних умовах господарювання.

На підставі проведених досліджень запропоновано структуру логістичних витрат фармацевтичних підприємств, що враховує специфіку фармацевтичної галузі та соціальну значущість продукції, яка виробляється підприємствами.

ЛІТЕРАТУРА

1. Алесинская Т.В. Основы логистики. Общие вопросы логистического управления. — Таганрог: Изд-во ТРТУ, 2005. — 126 с.
2. Джеймс Р. Сток Стратегическое управление логистикой: Пер. с англ. — М.: ИНФРА-М, 2005. — 797 с.

3. Джонсон Д. Современная логистика. — М.: Вильямс, 2002. — 624 с.

4. Логистика / Под ред. В.И. Сергеева. — М.: Эксмо, 2008. — 944 с.

5. Корпоративная логистика. 300 ответов на вопросы профессионалов / Под общ. и науч. ред. проф. В.И. Сергеева. — М.: ИНФРА-М, 2006. — 976 с.

6. Сергеев В.И. Менеджмент в бизнес-логистике. — М: Прогресс, 1999. — 761 с.

7. Тридід О.М. Логістичний менеджмент. - Х.: ВД «ІНЖЕК», 2005. — 224 с.

8. Cooper M. Building good business relationship — more than just partnering or strategic alliances? / M. Cooper // International Journal of Physical Distribution and Logistics Management. - № 6. — 2003. - P. 14-26.

Резюме

Сагайдак-Никитюк Р.В.

Підходи к структуризації логістических расходов фармацевтической отрасли

Статья посвящена определению структуры логистических расходов с учетом специфики фармацевтической отрасли. Предложена структура логистических расходов фармацевтического предприятия, поставщика материальных ресурсов, оптовой фармацевтической фирмы и аптеки, позволяющая минимизировать расходы и повысить эффективность функционирования фармацевтических организаций.

Summary

Sagaidak-Nikituk R.V.

Approaches for the structuring the logistics charges of pharmaceutical industry

The matter of the defining of the structure of logistics charges, which were specific for the pharmaceutical industry, was discussed in the article. A structure of logistics charges of the pharmaceutical company, a supplier of material resources, a wholesale pharmaceutical firm and pharmacy, allowing minimizing charges and improving of efficiency of functioning of pharmaceutical organizations were proposed.

Сагайдак-Нікітюк Ріта Василівна. К.фарм.н. Доцент. Доцент кафедри управління та економіки підприємства Національного фармацевтичного університету.

Інтелектуальна власність у фармації

УДК 608.3+347.77

Маслова Н.Ф., Літвінова О.В.

Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції»
Національний фармацевтичний університет

Актуальні проблеми захисту даних клінічних випробувань як об'єкта інтелектуальної власності у фармацевтичній галузі

Проаналізовано питання захисту даних клінічних випробувань як об'єкта інтелектуальної власності у фармацевтичній галузі в Європейському Союзі, США й Україні. Охарактеризовано динаміку схвалення орфанних препаратів у США й Європейському Союзі. Доведено переваги введення національної формули ексклюзивності даних.

Проблеми фармацевтичного сектора є актуальними для здоров'я громадян України. Пацієнти повинні бути забезпечені ефективними, безпечними, інноваційними лікарськими засобами (ЛЗ) і, що особливо важливе, доступними за ціною широкому колу українських споживачів. Прогрес у галузі медицини будь-якої країни безпосередньо залежить від рівня розвитку науки та техніки. У свою чергу, наука може динамічно розвиватися тільки за наявності відповідних умов, що включають необхідні правові передумови.

Фармацевтичний сектор є одним із основних користувачів існуючої патентної системи. Охорона об'єктів інтелектуальної власності достатньою мірою врегульована у законодавстві України, що має велике значення для фармацевтичної галузі, є важливим засобом захисту, прав як патентовласника, так і користувачів. ЛЗ в Україні може бути захищений патентами на винахід, корисну модель, промисловий зразок; свідоцтвом на знак для товарів і послуг, раціоналізаторську пропозицію; як комерційна таємниця.

На думку фахівців, у сучасних умовах науково-технічний прогрес немислимий без міжнародної співпраці. Розвиток техніки, технологій, людських знань і умінь відбувається на світовому рівні, а не в рамках окремо взятої держави. Міжнародна співпраця дозволяє суспільству користуватися результатами творчої діяльності та концентрувати зусилля на вирішенні нових інтелектуальних завдань [1].

Так, інтеграція України до Європейського Союзу передбачає виконання міжнародних угод, серед яких угода ВТО щодо торгових прав на інтелектуальну власність (Trade Related Aspects of the Intellectual Property Rights, TRIPS). Однією із вимог угоди TRIPS є розробка нормативно-правової бази країн щодо захисту патентних прав на лікарський засіб. Основні проблеми реєстрації ЛЗ у контексті правової охорони ін-

телектуальної власності в Україні після вступу до ВТО було висвітлено першим заступником директора Державного експертного центру МОЗ України Баулою О.П [2-4].

Виходячи із зазначеного, актуальною є проблема розробки практичних підходів і методів для вдосконалення аспектів охорони інтелектуальної власності в Україні, а також аналіз і систематизація зарубіжних механізмів реалізації положень TRIPS у фармацевтичній галузі.

Метою даної роботи є порівняльний аналіз захисту такого об'єкта інтелектуальної власності як дані клінічних випробувань в Європейському Союзі, США та Україні у зв'язку із потребою подальшої гармонізації національної нормативно-правової бази у сфері обігу ЛЗ із міжнародним та європейським законодавством із метою досягнення балансу між захистом прав інтелектуальної власності та можливістю доступу українських громадян до доступних за ціною ЛЗ. Дослідження проводилися із використанням баз даних у мережі Інтернет: Адміністрація з контролю за ліками і харчовими продуктами (<http://www.fda.gov>), Європейське агентство з лікарських засобів (<http://www.ema.europa.eu>), Державне підприємство «Державний експертний центр» Міністерства охорони здоров'я України (www.pharma-center.kiev.ua).

Згідно статті 39 угоди TRIPS, країни, що її ратифікують, охороняють дані клінічних випробувань від недобросовісного комерційного використання. Отже, крім 20 років дії майнових прав патенту на лікарський препарат, існує режим «ексклюзивності даних», що відраховується від дати першого маркетингового дозволу. Якщо термін дії ексклюзивності даних знаходиться в межах 20 років патентної охорони, то це не впливає на момент виведення генеричних препаратів на ринок. Проте, якщо перший маркетинговий дозвіл на реалізацію отриманий наприкінці 20-річного терміну дії патенту, то при цьому термін охорони препа-

рату продовжується на термін дії «ексклюзивності». Таким чином, патентний захист та ексклюзивність даних незалежні один від одного і можуть не співпадати у часі. Режим «ексклюзивності» компенсує компанії-розробникові величезні витрати на клінічні випробування, тоді як генеричні компанії виконують тільки дослідження біоеквівалентності [2, 3].

Так, у США існують такі режими ексклюзивності [5]:

- для препаратів, що містять як діючу речовину новий фармацевтично активний інгредієнт, — 5 років;
- для препаратів для лікування рідкісних захворювань - 7 років;
- для відомих препаратів при повідомленні про нові клінічні дослідження (нові дозування, способи введення та показання) — 3 роки;
- для препаратів для педіатрії - 6 місяців;
- компанія, що першою отримала дозвіл на маркетинг генеричного препарату - 180 днів по закінченню дії термінів патентного захисту.

У ЄС діють такі режими ексклюзивності [5]:

- 10-річний період для високо технологічних препаратів;
- мінімальний 6-річний період для всіх інших препаратів;
- 6-річний період, що триває до закінчення терміну патентного захисту: деякі країни члени вважали за краще поширювати ринкову ексклюзивність тільки відносно запатентованих препаратів;
- для препаратів для педіатрії - 6 місяців;
- для препаратів для лікування рідкісних захворювань термін ексклюзивності даних продовжується на 2 роки зверх звичайних 10 років.

В Україні положення TRIPS про охорону даних клінічних випробувань відображене у статті 9 Закону України «Про лікарські засоби», термін ексклюзивності ЛЗ складає 5 років від дати реєстрації в Україні (незалежно від строку чинності будь-якого патенту, що має відношення до лікарського засобу) [6, 7].

Основним завданням сьогодні є розробка та впровадження в Україні національної політики ліків, що представляла би інтереси усіх зацікавлених сторін фармацевтичного ринку: розробників і виробників ЛЗ, регулюючих органів, споживачів. Проте, у даний час в Україні режим ексклюзивності не враховує особливості ЛЗ. Термін дії охорони клінічних даних однаковий для всіх груп препаратів.

У той же час наявність групи орфанних препаратів диктує необхідність створення ефек-

тивнішого режиму ексклюзивності зазначених лікарських засобів в Україні.

Орфанні препарати (англ. orphan - сирота) - ЛЗ, розроблені для лікування рідкісних захворювань. За європейськими стандартами хвороба вважається рідкісною, якщо на неї хворіє менше однієї людини на 2 тисячі людей. У Європі від таких захворювань страждають близько 30 млн людей. У цілому, на рідкісні захворювання страждає (6-8) % світової популяції людей. Перелік рідкісних захворювань постійно збільшується, в основному, по двох причинах: вдосконалення методів діагностики та погіршення екологічного стану [8].

Оскільки ринок для будь-якого препарату із такими обмеженими можливостями застосування не може бути ємним і тому, у значній мірі, збитковий, необхідне державне фінансування для стимулювання розробників орфанних препаратів. Так, у США і ЄС діють закони, що забезпечують пільгові умови розробки, клінічних досліджень і обігу ЛЗ, призначених для лікування рідкісних захворювань.

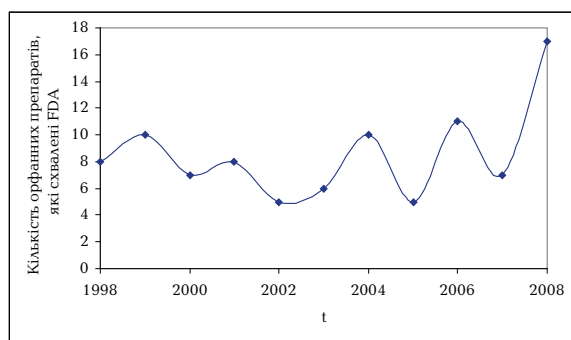
Було визначено кількість схвалених орфанних препаратів у США за 10-річний період (1998 – 2008 рр.) (Рисунок). Отримані результати свідчать про поступальний інноваційний розвиток даного напрямку науки. Так, кількість орфанних препаратів, схвалених у США, подвоїлася протягом останнього десятиріччя.

Результати порівняльного аналізу схвалення орфанних препаратів у США і ЄС протягом 2008-2009 рр. виявили, що, в основному, здійснювалася реєстрація орфанних препаратів для лікування онкозахворювань, ряду спадкових захворювань: акромегалії, хвороби Фабрі, гіперамоніємії, хвороб Гоше, Помпе, Вільсона, мукополісахаридозу I, II, IV типів, тирозинемії I типу; а також легеневої гіпертонії. Встановлено, що кількість зареєстрованих орфанних препаратів у зазначений період часу у США (2008 рік - 13, 2009 рік - 7) і Європі (2008 рік - 9, 2009 рік - 7) приблизно однакова. Проте, за даним показником не виявлено високої активності відповідних фармацевтичних компаній в Україні.

У даний час в Україні прийнятий наказ № 55 від 26.01.2010 «Про затвердження Порядку проведення експертизи матеріалів на лікарські засоби обмеженого застосування, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію)», проте особливого режиму ексклюзивності для них не встановлено.

Інший аспект, який не можна залишити без уваги, педіатричні препарати. У даний час педіатрія не має у своєму розпорядженні достатнього арсеналу ЛЗ, офіційно дозволених до за-

Рисунок



Кількість схвалених FDA в 1998-2008 рр. заявок на орфанні препарати

стосування у дитячому віці. Проте, у 2008 році у ЄС діти, що не досягли 14 років, склали 15.7 % населення, в Україні – 14 %. За відсутності клінічних досліджень переважна більшість дітей отримують незареєстровані для даного віку препарати. Наявні такі проблеми розробки педіатричних препаратів: обмежений розмір ринку ЛЗ для дітей у порівнянні із ринком ЛЗ для дорослих і менший розмір повернення на інвестиції у ЛЗ для дітей; труднощі залучення дітей до клінічних досліджень (батьки не завжди готові дати згоду на участь своєї дитини у дослідженнях). Крім того, різні режими дозування призводять до дорожчання розробки, можливі проблеми із розробкою рідких лікарських форм, що є переважними для дітей. Більшість відомостей про дію ЛЗ, що застосовують у педіатрії, запозичено із досліджень за участю дорослих, проте переносити цю інформацію у повному обсязі на дитину далеко не завжди можливо і правомірно [9, 10].

Таким чином, необхідно впроваджувати дієві механізми стимулювання вітчизняних виробників розробляти та виробляти педіатричні препарати, у тому числі і педіатричний режим ексклюзивності.

У даний час Міністерством охорони здоров'я України на публічне обговорення вноситься проект Закону України «Про внесення змін до статті 9 Закону України «Про лікарські засоби» із метою введення національної формули ексклюзивності даних. Це буде сприяти розвитку й успішній реалізації науково-технічного потенціалу фармацевтичних компаній.

Висновки

Введення режиму ексклюзивності сприяє появі на фармацевтичному ринку нових інноваційних препаратів, підвищує ефективність лікування ряду захворювань. Компанія-розробник має комерційні переваги для продовження іннова-

ційної діяльності. Крім того, протягом режиму ексклюзивності уточнюються параметри ефективності та безпеки оригінального препарату, що вносяться до інструкції по застосуванню.

Результати проведеного дослідження свідчать, що вирішення проблеми орфанних, педіатричних препаратів має велике медико-соціальне значення у сучасних умовах розвитку європейських систем охорони здоров'я, у тому числі й реформування фармацевтичного сектору України.

ЛІТЕРАТУРА

1. Толочко О.Н. Международная охрана интеллектуальной собственности: Пособие / О.Н. Толочко. – Гродно: ГрГУ, 2008. – 179 с.
2. Міндрул А.В. Охорона даних випробувань лікарських засобів в Україні: реалії і перспективи / А.В. Міндрул // Інтелектуальна власність – 2010. – № 3. – С. 14- 24.
3. Соглашение по торговым аспектам прав интеллектуальной собственности (TRIPS) [Электронный ресурс] – Режим доступа: http://www.rupto.ru/norm_doc/sod/norm_doc/mejd_doc/trips.html - Заголовок з екрану.
4. Баула О.П. Интеллектуальная собственность та доступність до лікарських засобів в Україні / О.П. Баула // Фармація України. Погляд у майбутнє: Матеріали VII нац. з'їзду фармацевтів України – Х.: НФаУ, 2010.
5. Полякова Д.С. Соглашение TRIPS и защита информации в регистрационных материалах / Д.С. Полякова // Аптека. – 2006. – № 49. – [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://www.apteka.ua/article/magazine/570> - Заголовок з екрану.
6. Коляда В.В. Фармацевтичне законодавство: захист інтелектуальної власності на етапі державної реєстрації лікарських засобів / В.В. Коляда // Фармація України. Погляд у майбутнє: Матеріали VII нац. з'їзду фармацевтів України – Х.: НФаУ, 2010. – Т. 2. – С. 469.
7. Закон України «Про лікарські засоби» від 04.04.96 р. № 124-96 із змінами та доповненнями [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://zakon.rada.gov.ua> - Заголовок з екрану.
8. Соколов А.А. Персонализированная медицина и лечение редких заболеваний как стратегическое направление развития здравоохранения до 2020 года / А.А. Соколов, С.И. Каримова, Е.Н. Засименко [Электронный ресурс] - Режим доступа: <http://vechnayamolodost.ru> - Заголовок з екрану.
9. Баула О.П. Разработка ЛС для детей: как помочь производителю? // Аптека. – 2010. – № 33. - [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://www.apteka.ua/article/magazine/754> - Заголовок з екрану.
10. Завидова С.С. Клинические исследования лекарственных препаратов в педиатрии: проблемы и достижения / С.С. Завидова, Л.С. Намазова-Баранова, С.В. Тополянская // Педиатрическая фармакология. – 2010. – № 1. – С. 6-14.

Резюме

Маслова Н.Ф., Литвинова Е.В.

Актуальные проблемы защиты данных клинических испытаний как объекта интеллектуальной собственности в фармацевтической отрасли

Проанализированы вопросы защиты данных клинических испытаний как объекта интеллектуальной собственности в фармацевтической отрасли в Европейском Союзе, США и Украине. Охарактеризована динамика одобрения орфанних препаратов в США и Европейском Союзе. До-

казаны преимущества введения национальной формулы эксклюзивности данных.

Summary

Maslova N.F., Litvinova O.V.

Actual problems of clinical trials data protection as an object of intellectual property in the pharmaceutical industry

The matter of protection clinical trials data as an object of intellectual property in the pharmaceutical industry in the European Union, the USA and Ukraine were analyzed. The dynam-

ics of approval of orphan drugs in the USA and the European Union was characterized. The advantage of the introduction of the national formula of data exclusivity was proved.

Маслова Наталія Федорівна. Д.б.н. Професор. Вчений секретар ДП ДНЦЛЗ. Зав. лабораторії біохімічної фармакології.

Літвінова Олена Вячеславна. К.б.н. Ст. наук. співр. Доцент кафедри управління та економіки підприємства НФаУ.

Аналітичний огляд

УДК 615.015.23:615.21/26:577.175.14

Щокіна К.Г.

Національний фармацевтичний університет

Перспективи застосування цитокінових і антицитокінових препаратів

Цитокіни мають важливе значення як терапевтичні агенти та мішені для специфічних антагоністів при різних аутоімунних запальних захворюваннях. Інтерлейкіни (ІЛ), а також антагоністи рецепторів ІЛ посідають важливе місце серед генно-інженерних препаратів, що найбільш активно розробляються. Застосування препаратів, механізм дії яких спрямований на блокування синтезу та дії ІЛ-1, є одним із перспективних напрямків вирішення проблеми лікування багатьох захворювань. Суттєвими перевагами цитокінової терапії є її виражена цілеспрямованість і вибірковість, що забезпечує значний лікувальний ефект та одночасно дозволяє розширити уявлення про патогенез хвороби. Цитокінова й антицитокінова терапія дозволить у ряді випадків перевести терапію із симптоматичної на патогенетичну (наприклад, як при лікуванні ревматологічних захворювань). На сьогодні кількість препаратів цього напрямку у світі обмежена, тому їх створення та фармакологічне вивчення є актуальним.

Сьогодні чимало цитокінів та їх антагоністів використовують у клінічній практиці у вигляді лікарських препаратів [2, 4, 6]. На кінець 2008 року у різних країнах у клініці використовували 16 цитокінових і антицитокінових препаратів, 70 – проходили клінічні випробування, близько 1000 – готували до випробувань [19].

Цитокіни (наприклад, рондoleyкін, беталеїкін, даклізумаб, адалімумаб, інфліксімаб, адалімумаб, ритуксімаб, абатацепт тощо) мають важливе значення як терапевтичні агенти та мішені для специфічних антагоністів при різних аутоімунних і запальних захворюваннях [16, 19].

На теперішній час завдяки широкому спектру фармакологічної активності цей новий клас регуляторних молекул має великі перспективи для застосування в якості лікарських препаратів. Інтерлейкіни (ІЛ), а також антагоністи рецепторів ІЛ посідають важливе місце серед генно-інженерних препаратів, що найбільш активно розробляються [20].

ІЛ як лікарські засоби є природними регуляторами, мають багатогранну імунокоригувальну активність, виявляють властивості засобів активної та пасивної імунотерапії замісного й індуктивного типів дії. Введені в організм хворо-

го екзогенні ІЛ забезпечують запуск каскадної активації клітин-ефекторів і регуляцію процесів запалення та регенерації на усіх стадіях.

Перші препарати ІЛ було отримано із крові людини, їх недоліком був невисокий ступінь очищення. Впровадження у практику генно-інженерних технологій дозволило отримати рекомбінантні аналоги природних ІЛ. У лікувальній практиці застосовують рекомбінантні ІЛ-1 (беталеїкін), ІЛ-2 (пролейкін, ронколейкін), ІЛ-3, лейкінферон. На стадії клінічних випробувань знаходяться препарати на основі ІЛ-4, ІЛ-10 та ІЛ-12. Прикладами лікарських засобів на основі природних ІЛ є лейкінферон і суперлімф [2, 14].

Сьогодні препарати ІЛ застосовуються при сепсисі, перитоніті, панкреатиті, остеомієліті, абсцесах і флегмонах, тяжких піодерміях, ендометритах, бешиховому запаленні, туберкульозі, гепатиті, ієрсиніозах, ВІЛ-інфекції, хламідіозі. Ці препарати незамінні у лікуванні тривало незагойних ран, трофічних виразок, фронтитів, тонзилитів, герпетичних ушкоджень слизових оболонок тощо, стали базисними при лікуванні хворих на злоякісні новоутворення, аплазію кровотворення, різні види імунопатології [14, 15].

IL-1 є медіатором, що забезпечує захисні реакції та відновлення порушеного гомеостазу. Так, IL-1 стимулює знижене внаслідок впливу радіації або хіміопрепаратів кровотворення та підвищує імунологічну реактивність при вторинних імунодефіцитних станах [7, 11]. Усе чіткіше окреслюються можливі напрямки використання у клінічній практиці цитокинів родини IL-1. Генно-інженерні препарати IL-1 можуть використовуватися для стимуляції захисних реакцій організму, знижених внаслідок травм, інфекційних захворювань і дії несприятливих реакцій навколишнього середовища, зокрема, радіації [2, 3].

Не менш перспективним є застосування IL-1 в якості імуностимулятора широкого спектра дії, що ефективно протидіє розвитку інфекційного процесу. Так, при введенні лабораторним тваринам, зараженим різними штамами стафілококів, стрептококів, сальмонел, кишкової палички, багатьма типами вірусів та іншими мікроорганізмами, IL-1 захищає від загибелі до 100 % тварин [7]. Важливо, що IL-1 не виявляє протимікробної або противірусної активності, але його механізм дії пов'язаний з активацією природних захисних реакцій шляхом стимулювання, у першу чергу, неспецифічної, а потім і специфічної ланки імунітету.

В основі протипроменевої дії IL-1 лежать його плейотропні ефекти: мобілізація циклу стовбурових кровотворних клітин, посилення продукції стромальними клітинами гемопоетичної тканини ростових факторів, активація рецепторів до них, посилення продукції антиоксидантів і системи гіпоталамус-гіпофіз-кора наднирників [11].

Іншим шляхом клінічного застосування є місцеве застосування IL-1, що забезпечує активацію місцевого імунітету та ранозагоєвальну дію. Імовірно саме місцеве застосування препаратів IL-1 найбільш перспективно, оскільки дозволяє досягати високої локальної концентрації субстанції, цілеспрямовано впливати на інфекційне вогнище й уникнути системних проявів дії IL-1 [4]. Препарати IL-1 використовують для лікування хронічних гнійних отитів, уражень шкіри та слизових оболонок при опіках різного походження, трофічних виразках, хірургічних інфікованих ранах. Отримані гарні результати місцевого застосування мазі на основі IL-1 при лікуванні трофічних виразок нижніх кінцівок у хворих на цукровий діабет [11]. Імунозахисна терапія IL-1 ефективна при вторинних імунодефіцитних станах, що супроводжують більшість інфекційних захворювань і травм [8].

Препарати на основі рекомбінантного IL-1 β широко використовують: в онкології — для лікування порушень кістково-мозкового кровотворення, інфекційних та геморагічних ускладнень у ракових хворих після проведення курсів хіміо- та радіотерапії, у перспективі — для лікування деяких видів пухлин (меланома, рак нирки, рак сечового міхура); у клініці внутрішніх хвороб — для лікування інфекційних і вірусних захворювань, імунодефіцитних станів тощо; у хірургії — для лікування хворих із травмами, опіками, трофічними виразками, абсцесами, післяопераційними ускладненнями; в екстремальній і військовій медицині — як засіб захисту від радіаційного та бактеріологічного ураження.

Беталейкін, створений у Державному науково-дослідному інституті особливо чистих біопрепаратів Федерального медико-біологічного агентства Росії (м. Санкт-Петербург) сумісно із співробітниками Інституту генетики та селекції промислових мікроорганізмів (м. Москва), є лікарської формою рекомбінантного IL-1 β людини і застосовується в якості стимулятора клітин кісткового мозку після хіміо- та радіотерапії та при лікуванні вторинних імунодефіцитів [2]. Сьогодні також отримані успішні результати компенсаторної терапії беталейкіном індивідуальних порушень запальної відповіді внаслідок професійних захворювань, хронічного гнійного риносинуситу, у комплексному лікуванні гострих абсцесів легенів, у хворих на хронічний гепатит С, у лікуванні гнійно-деструктивних захворювань легенів і плеври [2].

На даний час беталейкін є єдиним рекомбінантним препаратом IL-1 β , що повністю відповідає природному аналогу за біохімічними характеристиками та біологічною дією [3, 4].

Другий напрямок вивчення та клінічного використання IL, навпаки, спрямований на зниження ефектів IL-1 в організмі та названий антицитокіновою терапією [10]. Застосування терапії за допомогою антагоніста рецепторів IL-1 (IL-1РА) полягає в обмеженні синтезу IL-1 при гострому запаленні або у блокуванні хронічного надлишку IL-1, що може викликати патологічні зміни в органах і тканинах. Механізм дії IL-1РА пов'язаний із блокуванням взаємодії IL-1 із рецепторами на клітинах та порушенням розвитку цитокинового каскаду та запальної реакції [7, 10].

В експериментах на тваринах доведено, що дію бактеріального ліполісахариду й ендогенного IL-1, що синтезується під його впливом, може бути припинено IL-1РА. Місцеве використання IL-1РА у вигляді аерозолу зупиняє

розвиток алергічного риніту та гострого алергічного запалення у легенях. Є дані, що ІЛ-1РА може гальмувати розвиток запалення в інших органах, а саме - експериментального пульпіту [2]. Терапія за допомогою рецепторного антагоніста ІЛ-1 (ІЛ-1РА) вже використовується при лікуванні ревматоїдного артриту й інших ревматологічних захворювань. Застосування методу генотерапії шляхом введення у синовіальні клітини гена ІЛ-1РА забезпечує його постійну продукцію у порожнинах суглобів у хворих на ревматоїдний артрит [1, 5]. Місцева блокада ІЛ-1 вважається найбільш ефективною, оскільки протидіє індукції запалення за рахунок нейтралізації ІЛ-1 безпосередньо у ділянці його підвищеного синтезу [1].

Фармацевтична компанія «Amgen Inc.» (США) розробила препарат на основі рекомбінантного білка рецепторного антагоніста ІЛ-1 (ІЛ-1РА) під назвою «Анакінра» (Кінерет) [20]. Цей препарат є першим у світі антицитокіновим лікарським препаратом для терапії ревматоїдного артриту та цукрового діабету.

Клінічні подвійні сліпі рандомізовані дослідження довели, що анакінра є як профілактичним, так і лікувальним засобом [12]. Дуже важливо, що анакінра ефективна у хворих, які виявились резистентними до інших цитокінових препаратів [12, 13]. Сполучання анакінри та метотрексату дозволяє одержати більший ефект при лікуванні ревматоїдного артриту (РА) [18]. Анакінра також виявилась вискоелективною при лікуванні деяких рідких, генетично обумовлених синдромів, зокрема, хронічного запального поліорганного захворювання новонароджених, що супроводжується лихоманкою, деформуючою артропатією, шкірним висипом, увеїтом, хронічним менінгітом [12, 18].

Надали результати подвійного сліпого плацебоконтрольованого рандомізованого клінічного дослідження анакінри у хворих на цукровий діабет 2 типу [12]. Ефективність анакінри автори пояснюють підвищенням чутливості тканин до інсуліну під дією препарату за рахунок пригнічення системних запальних реакцій. Результати дослідження свідчать, що лікування анакінрою захищає β -клітини від індукованого глюкозою пошкодження та загибелі, покращує глікемію та секреторну функцію β -клітин у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу [16, 17].

14 листопада 2001 року FDA США затвердило анакінру для використання в лікуванні РА [1, 20].

Сьогодні проводиться вивчення ще одного препарату, що блокує функцію ІЛ-1. Цей препарат, створений на основі розчинного рецеп-

тора до ІЛ-1, носить назву «Рілонасепт» (Аркаліст). Він застосовувався для лікування хворих на ювенільний ідіопатичний артрит із системними проявами, у патогенезі якого, як відомо, головна роль належить саме ІЛ-1 [9]. Позитивна оцінка попередніх результатів застосування рілонасепта є закономірною. Також з'ясовано, що рілонасепт викликає значне покращення у хворих на рідке спадкове періодичне захворювання — сімейний холодний аутозапальний синдром (familial cold autoinflammatory syndrom - FCAS). У лютому 2008 року рілонасепт був офіційно дозволений у США для лікування хворих на FCAS [9].

ІЛ-1РА є діючою речовиною препарату «АІЛ-1», розробленого у Державному науково-дослідному інституті особливо чистих біопрепаратів Федерального медико-біологічного агентства Росії (м. Санкт-Петербург) [2].

АІЛ отриманий за допомогою генно-інженерних технологій і є ліофільно висушеним білком ІЛ-1РА із сольовим наповнювачем. Білок продукується рекомбінантним штамом *E. coli* BL21. Розроблена технологія виділення й очищення дозволяє отримувати білок ІЛ-1РА із 99 %-ю чистотою й активністю, визначеною за блокуванням ІЛ-1-опосередкованою проліферацією тимоцитів, що відповідає міжнародним стандартам. Методами білкової хімії встановлено ідентичність одержуваного рекомбінантного білка (АІЛ-1) природному аналогу ІЛ-1РА. Субстанція АІЛ-1 складається із 153 амінокислот, відмінністю від ІЛ-1РА є лише наявність на *N*-кінцевій ділянці молекули метіоніну. Молекулярна маса АІЛ-1 становить 20 кДа [2, 3].

Механізм дії препарату заснований на блокуванні ІЛ-1 шляхом конкурентного зв'язування зі специфічними рецепторами Р1-ІЛ-1 і Р2-ІЛ-1. Препарат застосовується в ін'єкційній формі підшкірно [3].

Доклінічні випробування було проведено у Санкт-Петербурзькому інституті токсикології та на кафедрі фармакології НФаУ. Результати показали, що АІЛ-1 не викликає патологічних змін у фізіологічному стані та поведінці тварин, не чинить токсичного впливу на серцево-судинну систему, морфологічний склад периферичної крові та кісткового мозку, не впливає на функціональний стан печінки та нирок, білковий, жировий та електролітний обміни, не викликає деструктивних змін у паренхіматозних клітинах і стромі внутрішніх органів, його введення не супроводжується місцево-подразнювальною дією або некрозом тканин у місці введення [3]. Доведено, що АІЛ-1 при підшкірному вве-

денні в дозах 50 мкг/кг і 150 мкг/кг не чинить ембріотоксичного впливу, не виявляє мутагенних властивостей. У 2002 році було проведено пілотне клінічне дослідження АРІА-1, під час якого препарат призначався хворим на РА у дозах 50 мг і 100 мг. Отримані дані довели нешкідливість препарату при ін'єкційному введенні людині [2, 3].

Розроблено аерозольну форму препарату АРІА-1 (сухий і рідкий аерозолі) для лікування бронхіальної астми, успішно проведено клінічні випробування АРІА-1 при псоріазі, псоріатичному артриті, алергічних захворюваннях очей, гострій пневмонії та міастенії гравіс [2]. Препарат знаходиться на стадії реєстрації у РФ.

Доведена у доклінічних дослідженнях нешкідливість АРІА-1 надає можливість проводити наступні дослідження з метою подальшого використання препарату для лікування багатьох запальних і аутоімунних захворювань, у патогенезі яких ІЛ-1 відіграє найважливішу роль. Це РА, коліти, обструктивні легеневі захворювання, травми, ушкодження головного мозку, атеросклероз, захворювання печінки, цукровий діабет, подагра тощо [14, 17, 20].

Але хоча більшість захворювань людини супроводжуються запаленням, антицитокінова терапія не є панацеєю і тому має призначатись з урахуванням імунопатогенезу конкретного захворювання. Наприклад, специфічна блокада ІЛ-1 при сепсисі не призвела до зниження смертності, а у ряді випадків навіть погіршувала стан хворих [2].

Висновки

Застосування препаратів, механізм дії яких спрямований на блокування синтезу та дії ІЛ-1, є одним із перспективних напрямків вирішення проблеми лікування багатьох захворювань. Суттєвими перевагами цитокінової терапії є її виражена цілеспрямованість і вибірковість, що забезпечує значний лікувальний ефект та одночасно дозволяє розширити уявлення про патогенез багатьох хвороб. Цитокінова й антицитокінова терапія практично не знає обмежень і може бути використана у комплексній терапії більшості захворювань. Вона дозволить у ряді випадків перевести терапію із симптоматичної на патогенетичну (наприклад, як при лікуванні ревматологічних захворювань). На сьогодні кількість препаратів даного напрямку у світі обмежена, хоча багато науковців активно працюють над створенням цього нового класу препаратів.

Таким чином, хоча відомо, що ІЛ-1 бере участь у розвитку багатьох захворювань, та-

ких як атеросклероз, подагра, цукровий діабет обох типів, РА, остеоартроз, депресія, невроз, епілепсія, хвороба Альцгеймера, гепатит тощо, невідомо, чи можливо у цих випадках використання антицитокінової терапії. Тобто потребує вирішення проблема доцільності використання рекомбінантного препарату ІЛ-1РА при лікуванні вищезазначених захворювань.

Для розв'язання питання щодо доцільності використання у терапії цих захворювань АРІА-1 необхідно провести експериментальне дослідження його фармакологічних властивостей і впливу на функції основних органів та систем (ЦНС, серце, печінка, нирки, суглоби, шлунок, ендокринна система). Фармакологічне вивчення АРІА-1 на різних модельних патологіях дозволить визначити основні перспективні напрямки його клінічного використання та виявити обмеження (побічні дії, протипоказання).

Все вищенаведене обґрунтовує актуальність експериментального вивчення специфіки органотропної дії рекомбінантного антагоніста рецепторів ІЛ-1 (АРІА-1), що дозволить створити нові найбільш специфічні методи корекції ряду захворювань і перевести їх терапію на якісно новий рівень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бабаева А.Р. Доказательная база антицитокінової терапії ревматоїдного артрита / А.Р. Бабаева, К.С. Солоденкова, С.А. Сергеева // Вестник ВолГМУ. — 2006. — № 4. — С. 15-22.
2. Кетлинский С.С., Симбирцев А.С. Цитокины. — М.: Фолиант, 2008. — 552 с.
3. Коваленко Е.М. Фармакологічне вивчення протизапальної активності антагоніста рецепторів інтерлейкіна-1 (АРІА-1): Автореф. дис. ... к.фарм.н. — Харків, 2009 — 19 с.
4. Симбирцев А.С. Цитокины - новая система регуляции защитных реакций организма / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. — 2002. — № 1. — С. 4-6.
5. Arend W.P. Physiologic role of interleukin-1 receptor / W.P. Arend, C. Gabay // Arthritis Res. — 2000. — Vol. 2, № 4. — P. 245-248.
6. Cytokines, atherogenesis, and hypercatabolism in chronic kidney disease: a dreadful triad / Carrero J., Park S., Axelson J., Lindholm B., Stenvinkel P. // Semin Dialys. — 2009. - № 22(4). - P. 381 — 386.
7. Dinarello C.A. Blocking IL-1 in systemic inflammation / C.A. Dinarello // JEM. — 2005. — Vol. 201, № 9. — P. 1355-1359.
8. Cytokines and {beta}-Cell Biology: from Concept to Clinical Translation / M.Y. Donath, J. Storling, L.A. Berchtold, N. Billestrup, T. Mandrup-Poulsen // Endocr. Rev. — 2008. - № 29. — P. 334-350.
9. Biologics for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: A systematic review and critical analysis of the evidence / G. Gartlehner, R.A. Hansen, B.L. Jonas et al. // Clin Rheumatol. — 2008. - № 27 (1). — P. 67-76.
10. Hallegua D.S. Potential therapeutic uses of interleukin 1 receptor antagonists in human diseases / D.S. Hallegua, M.H. Weisman // Ann Rheum Dis. — 2002. - № 61(11). — P. 960-967.
11. Huang J. Glucose Promotes the Production of Interleukine-1{beta} and Cyclooxygenase-2 in Mesangial Cells via Enhanced

- (Pro)Renin Receptor Expression / J. Huang, H.M. Siragy // *Endocrinology*. - 2009. - Vol. 150 (12). - P. 5557-5565.
12. Iqbal I. Treatment of osteoarthritis with anakinra / I. Iqbal, R. Fleischmann // *Curr. Rheumatol. Rep.* - 2007. - № 9 (1). - P. 31-35.
13. Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France *Annals of the Rheumatic Diseases* / T. Lequerr, P. Quartier, D. Rosellini et al. // *Arthritis Res. Ther.* - 2008. - № 67. - P. 302-308.
14. Luis-Ortega M. Role of cytokines in the pathogenesis of acute and chronic kidney disease, glomerulonephritis, and end-stage kidney disease / M. Luis-Ortega, Alessia Fornoni // *Int. Journal of Interferon, Cytokine and Mediator Research.* - 2010. - № 2. - P. 49-62.
15. Navarro-Gonzalez J.F. The role of inflammatory cytokines in diabetic nephropathy / J.F. Navarro-Gonzalez, C. Mora-Fernandez // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2008. - № 19. - P. 433-442.
16. Suppressors of Cytokine Signaling Abrogate Diabetic Nephropathy / Ortiz-Munoz G., Lopez-Parra V., Lopez-Franco O., Fernandez-Vizcarra P. et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2010. - № 21 (5). - P. 763-772.
17. Interleukin-1 exacerbates focal cerebral ischemia and reduces ischemic brain temperature in the rat / Parry-Jones A.R., Liimatainen T., Kauppinen R.A., Gröhn O.H., Rothwell N.J. // *Magn. Reson. Med.* - 2008. - № 59. - P. 1239-1249.
18. A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout / So A., De Smedt T., Revaz S., Tschopp J. // *Arthritis Res. Ther.* - 2007. - № 9 (2). - R28.
19. TH1/TH2 imbalance, measured by circulating and intracytoplasmic inflammatory cytokines - immunological alterations in acute coronary syndrome and stable coronary artery disease / Szodoray P, Timar O. et al. // *Scand. J. Immunol.* - 2006. - № 64. - P. 336-344.
20. Woo P. Anakinra treatment for systemic juvenile idiopathic arthritis and adult onset Still disease / P. Woo // *Ann. Rheum. Dis.* - 2008. - № 67. - P. 281-282.

Резюме

Щекина Е.Г.

Перспективы применения цитокиновых и антицитокиновых препаратов

Цитокины имеют важное значение как терапевтические агенты и мишени для специфических антагонистов при различных аутоиммунных и воспалительных заболева-

ниях. Интерлейкины (ИЛ), а также антагонисты рецепторов ИЛ занимают ведущее место среди генно-инженерных препаратов, которые наиболее активно разрабатываются. Применение препаратов, механизм действия которых направлен на блокирование синтеза и действия ИЛ-1, является одним из перспективных направлений решения проблем терапии многих заболеваний. Существенными преимуществами цитокиновой терапии является ее выраженная целенаправленность и избирательность, что обеспечивает значительный лечебный эффект и одновременно позволяет расширить представления о патогенезе заболевания. Цитокиновая и антицитокиновая терапия позволит в ряде случаев перевести терапию с симптоматической в патогенетическую (например, как при лечении ревматологических заболеваний). Сегодня количество препаратов этого направления в мире ограничено, потому их создание и фармакологическое изучение является актуальным.

Summary

Schokina E.G.

Prospects for the use of cytokine and anticytokine drugs

Cytokines were important therapeutic agents and targets for specific antagonists for various autoimmune inflammatory diseases. Interleukin (IL) and antagonists of receptor IL played important part among genetically engineered drugs, which were most actively developed. The use of drugs, mechanisms of action of which is aimed to blocking the synthesis and effect of IL-1, was one of the promising approaches for the treatment of many diseases. The significant advantage of cytokine therapy were expressed commitment and selectivity, which provided prominent therapeutic effect and, at the same time, expanded notion about of the pathogenesis of the disease. Cytokine and anticytokine therapy would, in some cases, transferee the symptomatic therapy to pathogenic (treatment of rheumatic diseases, etc). Currently, the number of drugs of this group in the World was limited. So, their development and study were very important.

Щокина Катерина Геннадіївна. К.фарм.н. Доцент кафедри фармакології НФаУ.

Семінари, конференції, конгреси

Георгиевский Г.В., Гризодуб А.И.

Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств»

К вопросу о введении в Государственную Фармакопею Украины требований к качеству экстемпоральной рецептуры

Изготовление лекарств в аптеках по прописям врачей являлось основой обеспечения лечения людей на протяжении всей истории развития человечества. Следует подчеркнуть, что еще великий Парацельс, критикуя медицинские авторитеты (Гиппократ, Гален, Авиценна), писал: «Вы хотите прописывать лекарства, а не умеете их приготовить. Химия решит за вас все секреты терапии, физиологии и патологии. Без химии мы бы с трудом брели в потьмах». Это высказывание можно признать основополагающим в изготовлении лекарств в аптеках, а в настоящее время — и в промышленности. Такой союз аптекаря и врача должен был найти законодательную поддержку, которая и нашла свое отражение в создании Фармакопеи — основополагающего документа по контролю качества лекарственных средств.

Первая Фармакопея, о которой мы имеем официальное сообщение, была издана в 1498 году во Флоренции под названием «Ricatorio Florentino». В дальнейшем такие страны, как Германия, Голландия, Англия, Россия и др. создали национальные Фармакопеи. В их содержание были введены как часто применяющиеся прописи врачей и аптекарей, так и новые биологически активные вещества и их готовые лекарственные формы, а также требования к изготовлению лекарств и контролю их качества.

Прошло более 5 веков и глобализация достигла уровня, когда страны, создав свою фарминдустрию, осознали необходимость в разработке и применении общих показателей (стандартов) качества лекарственных средств через разработку как национальных Фармакопей, так и международных требований, например, Фармакопея ВОЗ, Европейская Фармакопея и др.

В настоящее время предприняты определенные шаги по гармонизации требований Фармакопеи США, Европейской Фармакопеи, Фармакопей Японии и Китая.

Если требования к качеству лекарственных средств, производимых в промышленных условиях, в основном приведены к общему знаменателю, то вопрос изготовления и контроля каче-

ства лекарственных средств, изготавливаемых в условиях аптек (экстемпоральная рецептура), находится на пути этого решения.

Эта проблема находилась в поле зрения Фармакопейного центра уже на этапе создания Государственной Фармакопеи Украины 1-го издания в 2001 году, поднималась на уровне учебных кафедр аптечной технологии ВУЗов, в первую очередь — научной школы аптечной технологии, возглавляемой профессором Тихоновым А.И.

Следует отметить, что в Государственную Фармакопею Украины (Дополнение 1) был введен ряд требований к показателям качества экстемпоральной рецептуры. Однако, как показала жизнь, они явно недостаточны.

Руководством Государственного предприятия «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств» было принято решение провести семинар по вопросам изготовления и контроля качества экстемпоральных лекарственных средств на основе обобщения опыта Фармакопей европейских стран, Европейской Фармакопеи, Фармакопеи США, а также по определению путей решения этих проблем в Украине.

На семинар, который был проведен Фармакопейным центром на базе кафедры аптечной технологии лекарств НФаУ, были приглашены ведущие специалисты и практические работники аптек. На обсуждение был вынесен доклад руководителя научного направления ГФУ «Экстемпоральные лекарственные средства», кандидата фармацевтических наук, старшего научного сотрудника Георгиевского Геннадия Викторовича.

Тезисы данного доклада, по решению редколлегии журнала «ФАРМАКОМ», предлагаются вниманию специалистов для обсуждения и представления предложений.

1. Основные задачи и требования Фармакопеи

Основная задача Фармакопеи — стандартизация качества субстанций, вспомогательных веществ и готовых лекарственных средств (ГЛС).

Требования фармакопейной концепции качества:

- все исходные субстанции, вспомогательные вещества и конечные ГЛС должны отвечать требованиям соответствующих частных статей (*монографий*);
- все субстанции и ГЛС должны удовлетворять требованиям *общих статей* на соответствующие лекарственные формы;
- ГЛС должны производиться только по *валидованной технологии*;
- все методы контроля качества должны удовлетворять требованиям соответствующих *общих статей*;
- все *реактивы, титрованные растворы, индикаторы* и др., а также *приборы и стандартные образцы* должны быть *фармакопейного достоинства*;
- *упаковка* должна отвечать требованиям Фармакопеи.

2. Контроль качества экстемпоральных лекарственных средств. Проблемы.

Описанная выше *фармакопейная концепция качества* хорошо зарекомендовала себя для аллопатических ГЛС промышленного производства. Для экстемпоральных ЛС данная концепция мало применима: экстемпоральные ЛС - это лекарственные средства *непромышленного производства*. Следовательно, все перечисленные выше пункты *фармакопейной концепции качества* мало применимы к экстемпоральным ЛС.

Проблема контроля качества исходных субстанций и вспомогательных веществ

При производстве промышленных ГЛС все исходные субстанции и вспомогательные вещества должны пройти входной контроль на соответствие требованиям аналитической нормативной документации (АНД), основанных на *монографиях* Фармакопеи. Стоимость анализа — 8-10 тыс. грн./серия, что делает его окупаемым только в условиях крупносерийного производства (10000 - 100000 упаковок). Для экстемпоральных ЛС объем серии очень невелик (десятки упаковок), поэтому входной контроль субстанций и вспомогательных веществ экономически невозможен.

Возможный выход - покупка аптеками уже проанализированных серий субстанций и вспомогательных веществ у крупных производителей. В этом случае возникает проблема *срока годности* расфасованных субстанций и вспомогательных веществ *в условиях аптек*.

Зарегистрированный срок годности субстанций относится только к хранению в промыш-

ленной упаковке. *Срок годности* в аптечной упаковке никто не исследовал. Следовательно, качество исходных субстанций и вспомогательных веществ в условиях существующего производства экстемпоральных ЛС не обеспечивается.

Проблема фармако-технологических тестов

Все ГЛС (как промышленные, так и экстемпоральные) должны отвечать требованиям *общих статей* на соответствующие *лекарственные формы*, которые содержат *фармако-технологические тесты*: однородность содержания, растворение, механические включения, микробиологическая чистота (МБЧ) и др.

Выход из данной ситуации очевиден — изготовление экстемпоральных ЛС должно проводиться по валидованной технологии, обеспечивающей соответствие экстемпоральных ЛС фармакопейным *фармако-технологическим тестам*. Однако пока такое понятие как «валидованная технология изготовления экстемпоральных лекарственных средств» является неопределенным. Ситуация усугубляется еще и тем, что до недавнего времени соответствие экстемпоральных ЛС многим *фармако-технологическим тестам* (однородность массы и содержания, растворение и др.) вообще не проверялось. Следовательно, соответствие экстемпоральных ЛС *фармакопейным фармако-технологическим тестам* не обеспечивается.

Проблема методик контроля

Все ГЛС должны отвечать требованиям соответствующих АНД, основанных на *монографиях* Фармакопеи, где широко применяют современные методы анализа (ВЭЖХ, ИК- и атомно-адсорбционная спектроскопия и др.), требующие больших затрат не только на приборы, но и на расходные материалы. Стоимость полного анализа по АНД - 8-10 тыс. грн. Цена окупается в рамках концепции контроля качества крупносерийных промышленных ГЛС, но совершенно неприемлема для контроля мелкосерийных экстемпоральных ЛС. Очевидно, что контроль качества экстемпоральных ЛС не может быть основан только на *монографиях* ГФУ, широко применяющих хроматографию. Необходимы более дешевые методики — титриметрия, УФ-спектрофотометрия, ТСХ. Однако они, как правило, не валидованы (в отличие от фармакопейных), обычно не достаточно специфичны и, в подавляющем большинстве, не контролируют продукты разложения (за исключением ТСХ). Если вопросы валидации методик контроля экстемпоральных ЛС в настоящее время уже успешно решаются, то отсутствие контро-

ля продуктов разложения требует формулирования концепции качества экстемпоральных ЛС, отличной от Фармакопеи.

В настоящее время для экстемпоральных ЛС применяют аптечный контроль (АК) и анализ в контрольно-аналитических лабораториях (КАЛ). Пока официально четко не сформулировано, какие задачи преследуют оба типа контроля экстемпоральных ЛС, т.е. отсутствует концепция контроля и обеспечения качества экстемпоральных ЛС, без которой непонятно, какие же методики анализа достаточны в АК и КАЛ. Отсутствие концепции контроля и обеспечения качества экстемпоральных ЛС приводит к тому, что сами по себе положительные результаты АК и КАЛ еще не гарантируют надлежащего качества экстемпоральных ЛС.

Проблема упаковки

Материал упаковки и сама упаковка всех ГЛС должны соответствовать требованиям Фармакопеи. В настоящее время упаковка отечественных промышленных ГЛС, в целом, соответствуют требованиям ГФУ. Это потребовало от предприятий значительных исследований и затрат. Для экстемпоральных ЛС вопрос упаковки совершенно не изучен. Можно с уверенностью сказать, что большая часть нынешней упаковки экстемпоральных ЛС (в частности, «ламинированная бумага») не отвечает требованиям ГФУ. Особенно серьезная ситуация для инъекционных препаратов. Нефармакопейная упаковка не может обеспечить фармакопейное качество экстемпоральных ЛС.

Проблема сроков годности

Для каждого вида экстемпоральных ЛС установлены свои сроки годности. Они были установлены давно, исходя из действовавших на тот момент требований. Например, не контролировались продукты разложения и взаимодействие с упаковкой, а также не проводилось большинство фармако-технологических тестов. С точки зрения современных фармакопейных требований, существующие сроки годности на экстемпоральные ЛС являются необоснованными. Необходимы систематические научные исследования (прежде всего, хроматографические (ТСХ)) с выработкой критериев приемлемости, которые позволят определить реальные сроки годности экстемпоральных ЛС.

Проблема стоимости

Исторически сложилось так, что у нас экстемпоральные ЛС стоили дешевле промышленных ГЛС и были лекарствами для бедных. Это было связано с неразвитостью фармацевтической

промышленности в СССР, хорошо отработанной (со времен войны) системой изготовления экстемпоральных ЛС и игнорированием многих фармакопейных требований к производству и качеству ГЛС (особенно для инъекций), которые постепенно вводились в промышленности. До сих пор встречаются публикации, доказывающие дешевизну экстемпоральных ЛС по сравнению с промышленными ГЛС. Также периодически появляются идеи удешевления ГЛС за счет широкого производства экстемпоральных ЛС. Такие идеи равносильны идее удешевления одежды за счет перехода с промышленного производства на индивидуальный пошив! Во всем мире доказано, что стоимость изготовления ГЛС в условиях аптек всегда гораздо дороже, чем в промышленности. Экстемпоральные лекарственные средства — это лекарства для богатых.

3. Необходимость экстемпоральных ЛС? Нужны ли они?

Трудности, описанные выше, а также изменение рыночной конъюнктуры (в отличие от рынка СССР, рынок Украины насыщен необходимыми ГЛС), привели к тому, что врачи перестали выписывать, а аптеки перестали изготавливать экстемпоральные ЛС. Может быть экстемпоральные ЛС вообще не нужны?

Однако экстемпоральные ЛС имеют ряд преимуществ перед промышленными ГЛС:

- врач может выписать любую (в рамках существующих правил) пропись из *зарегистрированных субстанций* в виде любой лекарственной формы, и больной получит это экстемпоральное ЛС в течение нескольких дней. Для этого не нужна регистрация. Для промышленных ГЛС это потребует нескольких лет и больших затрат. Это преимущество особенно видно для детских ГЛС, для которых в Украине нельзя проводить клинические испытания. История показывает, что в 1966 году из комбинированных экстемпоральных прописей родилась целая группа препаратов, разработанных ГНЦЛС для промышленности СССР;
- экстемпоральные ЛС фактически являются одним из легальных способов проведения клинических испытаний (под ответственность врача, выписывающего рецепт).

Опыт применения экстемпоральных ЛС в развитых странах:

- больные различаются по полу, возрасту, массе, состоянию здоровья и др. В рамках промышленных ГЛС не так просто подобрать необходимую для данного больного дозу.

- Экстемпоральные ЛС предоставляют такую возможность;
- экстемпоральные ЛС рассчитаны на небольшой срок хранения, поэтому они, как правило, не содержат консервантов, стабилизаторов, красителей и др., что делает их безопаснее по сравнению с промышленными ГЛС. Это особенно важно для детей;
 - некоторые прописи имеют небольшой срок годности, поэтому они, в принципе, не могут быть изготовлены как промышленные ГЛС;
 - экстемпоральные ЛС дополняют промышленные ГЛС, занимают (3-5) % рынка и являются инструментом индивидуального лечения серьезного врача;
 - изготовление экстемпоральных ЛС экономически выгодно аптекам;
 - экстемпоральные ЛС никогда не дублируют промышленные ГЛС, поскольку они гораздо дороже;
 - инъекции (не говоря уже об инфузиях) практически не изготавливают в аптеках - в силу их высокой стоимости по сравнению с промышленными ГЛС;
 - выполнение фармакопейных норм и требований GPP при производстве и контроле качества экстемпоральных ЛС обеспечивается объединениями аптек. Главной предпосылкой этого является экономическая выгода экстенпоральных ЛС;
- концепция использования, производства и обеспечения качества экстемпоральных ЛС формируется для каждой конкретной страны с учетом национальных традиций и особенностей.
- #### 4. Перспективы развития экстемпоральных ЛС
- экстемпоральные ЛС должны занять свою нишу в схемах лечения врачей;
 - изготовление экстемпоральных ЛС должно быть экономически выгодно аптекам;
 - необходима разработка национальной концепции применения, изготовления и обеспечения качества экстемпоральных ЛС;
 - необходимо создание общих и частных статей ГФУ, отражающих данную концепцию;
 - необходимо проведение масштабных систематических научных исследований. Такие исследования в настоящее время проводятся очень вяло. Нужна поддержка со стороны аптечных организаций и государства;
 - необходимо определиться с организацией, которая будет обеспечивать выполнение фармакопейных требований при производстве и контроле качества экстемпоральных ЛС.

Обеспечение качества лекарственных средств: теория и практика

14-18 июня 2011 года в г. Судак, Украина, прошла 2 Международная конференция «Обеспечение качества лекарственных средств 2011», организованная Международной фармацевтической ассоциацией уполномоченных лиц (МФАУЛ) при поддержке группы компаний ВИАЛЕК, FAVEA и российской компании ИНТЕРФАРМТЕХНОЛОГИЯ. В работе конференции приняли участие 80 специалистов предприятий-производителей лекарственных средств (ЛС) и регуляторных органов стран СНГ. В своих докладах участники освещали вопросы, связанные с обеспечением качества ЛС, управлением персоналом, а также озвучили свои инновационные предложения в этих областях.

На конференции присутствовали, как указано выше, представители государственных регуляторных органов в области контроля качества ЛС Украины и России. **Заместитель директора Государственного предприятия «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств» Зухра Саламовна Рудык** приветствовала собравшихся и отметила важность и необходимость проведения таких мероприятий, подчеркнув, что основной задачей как контролирующих органов, так и производителей ЛС остается производство и вывод на рынок качественного и эффективного продукта.



Рудык З.С.

Живой интерес вызвал доклад **Нatalьи Дмитриевны Бунятян, д.фарм.н., зам. генерального директора по научной работе ФГБУ «НЦЭСМП» Минздравсоцразвития России**. В своем выступлении докладчица коснулась вопроса оборота ЛС на фармрынке России: преобладания генерических препаратов над брендовыми, в то время как на фармрынках развитых государств сложилась совершенно иная ситуация. Руководство страны обеспокоено также тем фактом, что производство собственного фармсырья сократилось в 20 раз. Именно поэтому главой государства была утверждена стратегия

развития фармпромышленности РФ до 2020 года, которая предусматривает увеличение доли отечественной продукции на фармацевтическом рынке до 50 %. Докладчица отметила, что в 2010 году уже было зарегистрировано более 47 % субстанций и около 50 % ЛС российского производства. Также Наталья Дмитриевна акцентировала внимание на том, что в 2007 году был издан 1-й том Государственной Фармакопеи Российской Федерации XII издания (ГФ XII), гармонизированной с Европейской Фармакопеей (ЕФ). В 2010 году подготовлен и направлен на утверждение в Минздравсоцразвития 2-й том издания. В конце своего выступления докладчица отметила успехи контролирующих органов России в выявлении недоброкачественных ЛС. Среди прочего она отметила разработку и внедрение мобильных аналитических лабораторий, которые проводят экспресс-анализ и ближнем инфракрасном спектре. Также она обратила внимание собравшихся на успехи в области фармаконадзора: по данным Центра экспертизы безопасности ЛС за последние 4 года количество сообщений о различных неблагоприятных реакциях при применении ЛС выросло в десятки раз.



Бунятян Н.Д.

Активно обсуждался участниками конференции и доклад **Ирины Анатольевны Осмоловской, директора по качеству компании «Р-Фарм», Россия**. Поскольку предприятие является вновь созданным, то систему качества необходимо было строить с нулевого уровня. Руководство приняло решение создать интегрированную систему GMP и ISO 9001. В соответствии с ISO получение прибыли происходит за счет удовлетворения требований потребителя к качеству продукции; GMP требует стабильного получения продукции надлежащего качества, соответствующей требованиям по безопасности и эффективности. В докладе были приведены структуры указанных стандартов, что убедительно доказывало отсутствие противоречий между ними. По мнению докладчицы ISO помогает правильно распределить зоны ответственности, а также способствует планомерному внедрению GMP.



Осмоловская И.А.

В докладе **Андрея Петровича Мешковского, ведущего эксперта Союза профессиональных фармацевтических предприятий, ассоциированного члена оргкомитета секции промышленной фармации Международной фармацевтической федерации**, прозвучала актуальная информация о статусе, функции и поддержке Уполномоченного лица (УЛ) в Евросоюзе (ЕС). По словам докладчика роль УЛ можно считать одним из центральных элементов GMP в ЕС, хотя она и варьирует в зависимости от законодательства конкретной страны. УЛ обязано удостоверить, что каждая серия готовой продукции была выработана, проконтролирована и хранилась в соответствии со всеми правилами.

УЛ подписывает сертификат на каждую серию продукта. Причем такая серия уже не подлежит повторному анализу при пересечении национальных границ ЕС. Так как фамилия УЛ обязательно указывается в лицензионных материалах, то кандидатура специалиста, занимающего эту должность, считается одобренной государством. УЛ подчиняется руководству предприятия, но, вместе с тем, руководство не может изменить решения УЛ о пригодности готового продукта к отгрузке. Таким образом, УЛ представляет интересы государства на предприятии. Также УЛ осуществляет постоянный надзор за надлежащим уровнем системы качества на предприятии.



Мешковский А.П.

Особо следует отметить доклад **Елены Анатольевны Зиминой, директора по качеству/УЛ ООО «Фарма Старт», Украина**, на тему «Анализ «по контракту»: теория и практика». Необходимость проведения анализа «по контракту» очень часто может быть обусловлена отсутствием лаборатории, оборудованной в соответствии с требованиями надлежащей практики, для проведения одного или нескольких видов анализа. Нередко для проведения анализа нового препарата необходимо приобретение дорогостоящего оборудования, но экономическая целесообразность данного приобретения не очевидна, так как не ясно, будет ли выпуск препарата прибыльным. В таком случае анализ «по контракту» является экономически оправданным. Однако проведение такого анализа требует глубокой проработки как со стороны заказчика, так и со стороны исполнителя, поскольку ответственность за полученный

результат несут в равной степени обе стороны. Докладчица подробно ознакомила участников конференции с законодательной базой, на основании которой проводится анализ «по контракту», а также с требованиями GMP в этой части контроля качества ЛС.



Зими́на Е.А.

Участники конференции с большим интересом ознакомились с докладом **Ольги Валентиновны Маклаковой**, директором по качеству/УЛ ЗАО «Гедеон Рихтер-Рус», Россия. Доклад был посвящен системе анализа рисков, разработанной на предприятии. Со стороны может казаться, что филиал такой крупной компании должен получить готовые системы для работы. Однако это не так: для эффективной и качественной работы необходимо разрабатывать свои системы управления процессами. По утверждению докладчицы, для того, чтобы

эффективно справиться с риском, необходимо, в первую очередь, этот риск детально проанализировать. Ольга Валентиновна рассказала о системах предприятий, в которых применяется анализ рисков. Анализ выявленных рисков дает возможность принять меры по улучшению качества, а также выявляет изменения, которые необходимо внести в процедуры на предприятии.

Доклад **Александра Владимировича Александрова**, исполнительного директора МФАУЛ, президента группы компаний «ВИАЛЕК», был посвящен статистическому управлению отклонениями. Докладчик охарактеризовал стандартную модель управления отклонениями: выявление и регистрация → первичная оценка и классификация → решение о дальнейших действиях → поиск причин и разработка корректирующих/предупреждающих мер (САРА) → одобрение и реализация САРА → документальное закрытие отклонений → отслеживание и распространение информации. Наличие такой модели позволяет получить сертификат GMP. Однако для фармпроизводства актуально не только выявление отклонений, но и событий, инициирующих такие отклонения, что гораздо важнее. В своем докладе выступающий описал методологию статистического управления отклонениями, основанную на проактивной оценке рисков, с помощью которой возможно эффективно управлять отклонениями. Статистическое управление отклонениями представляет собой несложную систему, но ее создание требует значительных усилий.



Маклакова О.В.



Александров А.В.

Также на конференции прозвучали доклады, в которых участники поделились с коллегами своими практическими наработками в области управления качеством, персоналом и др. Все доклады вызывали живейший интерес и заканчивались активными дискуссиями. При закрытии конференции оргкомитетом было озвучено решение о проведении третьей международной конференции в 2012 году в г. Батуми (Грузия).

Материал подготовила Ирина Волчик, ведущий специалист Государственного предприятия «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств»