

## Зміст

**Наші ювіляри**

До 70-річчя від дня народження члена-кореспондента Національної академії наук України, Заслуженого діяча науки та техніки України Георгієвського Віктора Петровича .....	3
---	---

**До проблеми виявлення фальсифікованих лікарських засобів**

<i>Гризодуб О.І., Сур С.В, Георгієвський В.П.</i> Проблеми якості та фальсифікації лікарських засобів .....	6
--	---

**До запровадження Державної Фармакопеї України**

<i>Леонтьєв Д.А., Гризодуб О.І.</i> Метрологічний контроль за результатами вимірювань .....	16
--	----

**До видання Доповнення 2 до Державної Фармакопеї України**

<i>Котова Е.Е.</i> Питання введення у ДФУ монографії «Звіробій» .....	26
<i>Котова Є.Є., Лук'янова І.С., Котов А.Г., Тихоненко Н.І., Тихоненко Т.М.</i> Питання введення у ДФУ монографії «Деревій» .....	33

**Фітохімічні дослідження**

<i>Серєга О.В., Серєга Л.О., Бовтенко В.О., Попова Т.П., Литвиненко В.І.</i> Аналіз методів стандартизації кореневищ із коренями валеріани та препаратів на їх основі за вмістом діючих речовин .....	41
<i>Ковальова А.М., Сидора Н.В., Александров О.М., Комісаренко А.М., Вількер А.А.</i> Хромато-мас-спектрометричне визначення компонентів етилацетатної фракції квіток <i>Crataegus arnoldiana</i> Sarg. ....	54

**Будова та властивості**

<i>Георгієвський Г.В.</i> Цілеспрямований пошук нових фармакологічно активних засобів у ряду похідних триазолу .....	60
--	----

**Технологія лікарських засобів**

<i>Алмакаєва Л.Г., Науменок Л.Г., Шевченко І.В.</i> Обґрунтування складу та технології перпарату «Глутарсол®» для інфузійної терапії .....	67
<i>Козлова Н.Г., Довга І.М., Замараєва О.Є., Романова Я.Ю.</i> Дослідження з розробки складу та технології мазі ранозагоючої дії .....	72

**Рослинні препарати та їх фармакологічна дія**

<i>Яковлєва Л.В., Чорна Н.С., Горбань Є.М., Миронов Є.О.</i> Вивчення фармакологічної активності кореневища скорцонери .....	77
---	----

- 
- Рецензенти: чл.-кор. НАНУ, д.фарм.н., професор Георгієвський В.П.; д.х.н., професор Гризодуб О.І.; к.фарм.н. Деркач А.І.; к.фарма.н. Котов А.Г.; д.х.н., професор Литвиненко В.І.; д.х.н, професор Логінова Л.П.; д.б.н., професор Маслова Н.Ф.; к.б.н. Нікітіна Н.С.; д.фарм.н., професор Петренко В.В.; д.фарм.н. Півень О.П., к.мед.н. Чайка Л.О., Шеїн А.Т., к.фарм.н. Шитєєва Т.О.
  - Випуск підготували: Саматов Р.С., Тихоненко Т.М., Тихоненко Н.І.
  - Рекомендовано до друку Вченою радою ДП «Державний науковий центр лікарських засобів», протокол № 4 від 14.05.07.
  - Підписано до друку 04.06.2007. Тираж 500 прим.
-

*Марчишин С.М., Яковлева Л.В., Леницька О.Б.*

Дослідження алергізувальної дії екстракту кореневищ  
і коренів пирію повзучого ..... 80

#### **Фармакологічні дослідження**

*Маслова Н.Ф., Крамаренко О.О., Нестеренко Т.О., Козачук О.А., Яворська М.О.*

Дослідження вітамінно-мінерального комплексу «Оптікс»,  
що застосовують при недостатності вітамінів, необхідних  
для повноцінного зору та профілактики захворювань очей ..... 83

#### **Організація діяльності фармацевтичних підприємств**

*Толочко В.М., Галій Л.В., Артюх Т.О.*

Дослідження та регламентація праці провізора-аналітика аптеки ..... 89

#### **Техніко-економічні та маркетингові дослідження**

*Немченко А.С., Котвіцька А.А.*

Наукове обґрунтування принципів функціонування системи лікарського  
забезпечення населення та визначення її соціальної ефективності ..... 94

---

**Наші ювіляри**

---

**До 70-річчя від дня народження  
члена-кореспондента Національної академії наук України,  
Заслуженого діяча науки та техніки України  
Георгієвського Віктора Петровича**



23 червня 2007 року виповнюється 70 років відомому вченому в галузі аналітичної хімії та фармацевтичного аналізу, стандартизації та контролю якості лікарських засобів Георгієвському Віктору Петровичу.

Віктор Петрович Георгієвський закінчив фармацевтичний факультет 1-го Московського медичного інституту у 1959 році і працює у Державному підприємстві «Державний науковий центр лікарських засобів» МОЗ України (ДП ДНЦЛЗ МОЗ України) від 1958 року і до цього часу. Пройшов шлях від лаборанта до завідувача відділом вивчення якості лікарських препаратів (1978 р.). У 1989 році обраний директором ДНЦЛЗ МОЗ та НАН України. У 1964 році В.П. Георгієвський захистив кандидатську, а у 1981 році — докторську дисертації. У 1983 році йому присвоєне вчене звання — професор, у 2003 році обраний членом-кореспондентом НАН України.

Науково-практична діяльність В.П. Георгієвського багатогранна — це відомий учений, великий організатор науки та громадський діяч.

Віктор Петрович — засновник школи стандартизації та контролю якості лікарських засобів — найбільшої в Україні та країнах СНД.

В.П. Георгієвським була також сформована найбільша в Україні та СНД школа фармацевтичного аналізу, що під його керівництвом приступила до рішення фундаментальних питань практично в усіх напрямках фармацевтичного аналізу.

Проведені фундаментальні дослідження в галузі фармацевтичного аналізу спрямовані на вивчення впливу неводних розчинників на силу кислот, лугів та їхніх солей із метою обґрунтування створення оптимальних умов кількісного кислотно-основного титрування. Розраховані показники констант титрування, що дозволило доповнити теорію впливу неводних розчинників Бренстеда-Ізмайлова на кислотні й основні властивості досліджуваних класів сполук та обрати оптимальні умови їхнього аналізу.

Ці дослідження мають значний науковий і практичний зміст, тому що вони були покладені в основу загальних статей Державної Фармакопеї СРСР ІХ, Х та ХІ видань, а також першого видання Державної Фармакопеї України (2001 р.) та Доповнення 1 до неї (2004 р.), автором яких є В.П. Георгієвський особисто або у співавторстві.

Відомі дослідження В.П. Георгієвського в галузі хроматографії. Ним особисто

вивчені хроматографічні рухливості флавоноїдів, кумаринів, антрахінонів, алкалоїдів і карденолідів у тонких шарах сорбентів і встановлено, що хроматографічна рухливість агліконів залежить від кількості, місця розташування та відносної кислотності оксигрупи, а у глікозидів – від кількості та природи цукрових компонентів, що було покладено в основу вибору оптимальних умов проведення хроматографічного аналізу в тонкому шарі сорбенту.

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

Проведені значні наукові дослідження в галузі оптимізації умов хроматографування у рідинній хроматографії з багатокомпонентними рухомими фазами. Одержані нові лінійні залежності у рідинній хроматографії з бінарними рухомими фазами, що запропоновані для оптимізації умов розділення. Сформульовано поняття функціональної стійкості бінарних рухомих фаз, що має важливе значення для характеристики відтворюваності величин утримування. Особливо важливим є розвиток моделі єдиного адсорбційного центру та концепції багатокомпонентних рухомих фаз, що дозволяє створити єдиний елюотропний ряд багатокомпонентних рухомих фаз і кількісно охарактеризувати хроматографічну гетерогенність сорбентів.

Дані дослідження, виконані під керівництвом В.П. Георгієвського, дозволили ДНЦЛЗ зайняти провідне місце в Україні та СНД в області високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) лікарських засобів і широко застосувати її у фармацевтичному аналізі. Практично всі аналітичні нормативні документи (АНД) в Україні, що контролюють якість лікарських засобів методом ВЕРХ, розроблені у ДНЦЛЗ школою В.П. Георгієвського.

Проведені також дослідження з метрологічного забезпечення хроматографічного аналізу та питань використання у ньому стандартів, що дозволило обґрунтувати межі застосовності хроматографії для контролю лікарських засобів.

Важливим науковим напрямком, який безпосередньо очолює В.П. Георгієвський, є багатокомпонентна спектрофотометрія лікарських засобів. Під його керівництвом виконані фундаментальні дослідження, у результаті яких вирішені основні теоретичні питання багатокомпонентної спектрофотометрії та розвинуті модифікований і відносний методи найменших квадратів.

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

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

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

В.П. Георгієвським та його учнями вперше у вітчизняному фармацевтичному аналізі сформульоване поняття «аналітичне забезпечення технологічних досліджень зі створення лікарського засобу», що вилилось у нову концепцію. У поєднанні з розробленими під керівництвом В.П. Георгієвського новими принципами стандартизації лікарських засобів це дозволило різко (у 5-10 разів) скоротити терміни створення препаратів-генериків. Саме завдяки даній концепції в 1992-2006 рр. ДП ДНЦЛЗ МОЗ України розроблено 178 препаратів-генериків. Крім зазначеного, під керівництвом В.П. Георгієвського впроваджено 63 оригінальних препарати, що є конкурентоспроможними.

Одним із найважливіших напрямків наукової діяльності В.П. Георгієвського є контроль якості та стандартизація лікарських засобів. Перша в СРСР лабораторія стандартизації лікарських засобів була створена у 1972 році під його керівництвом.

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

Після утворення незалежної України В.П. Георгієвський був призначений Головою Фармакопейного комітету МОЗ України. Під його керівництвом у найкоротший термін був розроблений пакет нормативних документів, що регламентує практично всі аспекти вимог до контролю якості лікарських засобів.

В.П. Георгієвський – організатор науки. Під його керівництвом ДП ДНЦЛЗ перетворився у найбільший центр фармацевтичної науки в США, за участю якого розробляється більшість лікарських засобів в Україні. Особливо сильні позиції ДНЦЛЗ у технології, стандартизації та контролі якості лікарських засобів.

Багатогранна наукова діяльність В.П. Георгієвського знайшла відображення у 465 наукових публікаціях (у тому числі 118 охоронних документах, 9 монографіях) і 223 аналітичних нормативних документах на лікарські засоби, розроблених безпосередньо під його керівництвом. Під його науковим керівництвом захищено 4 докторських та 17 кандидатських дисертацій.

У Спеціалізованій вченій раді із захисту дисертацій при ДП ДНЦЛЗ, яку він очолює, захищено більш 230 кандидатських і 70 докторських дисертацій.

В.П. Георгієвський є членом Президії ДП «Державний фармакологічний центр» МОЗ України, членом правління Асоціації хроматографістів України, Головним редактором журналу «Фармаком», членом редколегій багатьох інших наукових журналів («Ліки», «Фармацевтичний журнал», «Провізор» та ін.).

У 1991 році В.П. Георгієвський одержав почесне звання «Заслужений діяч науки та техніки України».

За свої чималі заслуги В.П. Георгієвський нагороджений орденами України «За заслуги» II (2002 р.) та III (1997 р.) ступенів, медалями та Почесними грамотами.

Він був визнаний Кращим винахідником НАН України (1999); Лауреатом Всеукраїнського конкурсу «Ділова людина України» (2000, 2004); Кращим науковцем Фармацевтичної асоціації України (2000) та ін. У 2006 році В.П. Георгієвський був обраний депутатом Харківської міської ради V скликання.

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

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

*Колективи Державного наукового центру лікарських засобів та Науково-експертного фармакопейного центру, редколегія журналу «Фармаком», численні учні та послідовники бажають ювіляру Віктору Петровичу Георгієвському міцного здоров'я, щастя і творчих успіхів.*

## До проблеми виявлення фальсифікованих лікарських засобів

УДК 615.07

Гризодуб А.И., Сур С.В., Георгиевский В.П.

Государственное предприятие «Научно-экспертный фармакопейный центр»

Национальный фармацевтический университет

Корпорация «Артериум»

Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств»

### Проблемы качества и фальсификации лекарственных средств

Проведен анализ проблем качества и фальсификации лекарственных средств в Украине. Предложена классификация лекарственных средств по трем уровням качества. Введено понятие о четырех типах воспроизведенных препаратов (генериков) на рынке Украины. Предложено понятие «черных» и «белых» фальсифицированных лекарственных средств, обсуждаются способы борьбы с ними на рынках развитых, развивающихся стран и Украины.

Проблема фальсифицированных лекарственных средств (ФЛС) актуальна для всех стран мира [1], в том числе и для Украины [2]. По разным данным, количество ФЛС некоторых групп препаратов на рынках ряда стран Африки превышало 50 % [3], а в Российской Федерации составляло 8 %-12 % [4]. Однако оценка доли ФЛС на рынке разных стран базировалась, в основном, не на результатах экспериментальных и статистических исследований, а на оценках специалистов, которые могут быть весьма субъективными. Поэтому ВОЗ в 1999 году признала [1], что информация относительно масштаба ФЛС недостаточна, а глобальные исследования не проводились.

Для выяснения реальной картины распространения на рынке ФЛС, Государственная инспекция по контролю качества лекарственных средств МЗ Украины (ГИ МЗ) в 2004 году впервые провела самые масштабные в истории Украины исследования качества одного из самых фальсифицируемых препаратов - таблеток Ко-тримоксазола (Бисептол). 24 лаборатории территориальных инспекций провели исследования 337 образцов таблеток 128 серий 8 производителей, отобранных в 263 аптеках. Было выявлено лишь около 1.2 % образцов с подозрением на фальсификат [5]. С учетом этого, а также на основании статистических данных ГИ МЗ о количестве проанализированных образцов ЛС и выявленных ФЛС, общую долю ФЛС среди всех лекарственных средств (ЛС) на рынке Украины можно оценить в десятые доли процента. Это резко контрастирует с заявлениями некоторых экспертов и политиков о наличии 20 % - 30 % ФЛС на рынке Украины.

Ошибочные же данные относительно наличия ФЛС на фармацевтическом рынке (как за-

ниженные, так и завышенные) могут помешать уполномоченным органам адекватно противодействовать этому явлению, а населению — быть настороже или, наоборот, вызвать панику у больных вплоть до отказа принимать ЛС вообще [1].

Учитывая важность проблемы борьбы с ФЛС, ВОЗ подготовила очень обстоятельные рекомендации национальным органам по организации борьбы с ФЛС [1]. В них, в частности, указывается, что природа и размеры фальсификации, а также факторы, которые ее поддерживают, изменяются от страны к стране, и не существует единого или простого пути, чтобы ликвидировать эту проблему. Поэтому каждая страна должна разрабатывать стратегию, исходя из ее собственной ситуации, принимая во внимание масштабы проблемы и имеющуюся в наличии инфраструктуру, а также человеческие и другие ресурсы.

В Украине в 2003 году на основании рекомендаций ВОЗ [1] была разработана и утверждена решениями Правительства и МЗ Украины Программа борьбы с ФЛС [6, 7].

Однако для оценки достигнутых результатов и необходимости внесения изменений/дополнений в указанную Программу необходимо оценить сегодняшнюю ситуацию с ФЛС в Украине. Такая попытка предпринята в данной статье.

#### 1. Что такое фальсифицированные лекарственные средства?

Проблема ФЛС была впервые признана на международном уровне в 1985 году на Конференции экспертов по рациональному использованию лекарственных средств в Найроби [1]. В 1988 году Всемирная Ассамблея Здравоохранения приняла резолюцию WHA41.16, которая предлагала Генеральному Директору

ВОЗ принять программу для предотвращения и обнаружения экспорта, импорта и контрабанды ошибочно промаркированной, фальсифицированной или субстандартной фармацевтической продукции. Резолюция также предлагала Генеральному Директору сотрудничать с Генеральным Секретарем Организации Объединенных Наций в случаях нарушения международных договоров по лекарственным средствам.

В ответ на эту резолюцию с 1 по 3 апреля 1992 года в Женеве было проведено первое международное совещание по ФЛС, организованное совместно ВОЗ и Международной Федерацией Ассоциаций Фармацевтических Производителей (IFPMA).

С тех пор проблема борьбы с ФЛС является неотъемлемой частью всех фармацевтических конференций, конгрессов и съездов. В частности, эта проблема очень серьезно обсуждалась на последних Конгрессах Международной Федерации Фармацевтов (FIP) — в 2004 году (Новый Орлеан, США) [6], в 2005 году (Каир, Египет) [7] и в 2006 году (Сальвадор Баиа, Бразилия) [8].

Совещание в Женеве (1992 год) дало следующее определение ФЛС [1].

*Фальсифицированное лекарственное средство* — это препарат, который умышленно неправильно промаркирован в отношении подлинности и/или происхождения. Фальсифицироваться могут как оригинальные препараты, так и генерики. Фальсифицированные препараты могут содержать правильные компоненты или несоответствующие компоненты, могут быть без активных компонентов, с недостаточными количествами активных компонентов или иметь поддельную упаковку.

Можно посмотреть на проблему таким образом, что фальсификация — это, прежде всего, нарушение авторских прав производителей ЛС с целью использования их торговой марки для получения прибыли. ВОЗ отмечает, что проблема ФЛС не обязательно связана с качеством [1]. Это может быть неправильная маркировка в отношении подлинности и/или происхождения. Они могут ввозиться, поступать контрабандой или производиться на больших производствах, которые оснащены самым современным оборудованием, или производиться за короткое время руководителями меньших, часто бедно оснащенных производств.

Таким образом, ФЛС могут быть и достаточно качественными. А что такое качество

ЛС? Данный вопрос не такой простой, как кажется на первый взгляд.

## 2. Что такое качество лекарственных средств?

Согласно определению, приведенному в Законе Украины «О лекарственных средствах» [9], качество лекарственного средства — это совокупность свойств, которые придают ЛС способность удовлетворять потребителей в соответствии со своим назначением и соответствуют требованиям, установленным законодательством.

Данное определение, однако, слишком широкое, чтобы его можно было реально использовать на практике, поскольку оно пытается охватить сразу три разных уровня качества ЛС:

*1 уровень* характеризует эффективность и безопасность (а также соотношение польза/риск) самого фармакологически активного вещества (вместе со схемой его применения). Например, сульфаметоксазол более эффективен и безопасен в применении, чем другой сульфаниламидный препарат - стрептоцид. Т.е. сульфаметоксазол можно считать более качественным ЛС, чем стрептоцид. Однако и стрептоцид, и сульфаметоксазол разрешены к медицинскому применению, т.е. регистрирующие органы считают применение стрептоцида в определенных случаях оправданным. О существовании такого различия в эффективности врач и пациент (потребитель) осведомлены и делают свой выбор при назначении препарата и его покупке.

*2 уровень* характеризует уровень требований к качеству спецификации на субстанцию и готовое ЛС, а также уровень разработки, производства и контроля качества ЛС (например, соответствие требованиям GMP), т.е. характеризует различие в качестве между разными производителями одного и того же ЛС. Например, сироп парацетамола для детей ведущих мировых фармацевтических производителей по качеству может быть лучше того же сиропа парацетамола, произведенного в некоторых развивающихся странах (в нем меньше примесей, он имеет лучшие органолептические характеристики и др.). Это различие отражается и на их стоимости. Однако, фармакологическая активность и безопасность обоих препаратов может существенно не различаться, что служит основанием для регистрации обоих препаратов в Украине. А потребитель уже при покупке учитывает соотношение цена/качество (так же, как он посту-

пает при покупке мяса или молока). Следует особо подчеркнуть, что сироп парацетамола, произведенный в развивающихся странах, при этом обладает (с точки зрения регистрирующих органов) достаточными характеристиками эффективности и безопасности. Одним из основных критериев при этом является соответствие требований спецификации на препарат требованиям национальной Фармакопеи, которая и устанавливает государственный стандарт качества ЛС.

3 уровень характеризует соответствие конкретного образца препарата требованиям собственной спецификации (являющегося частью регистрационного досье). С точки зрения 3 уровня качества, препарат, соответствующий требованиям своей спецификации, является стандартным, т.е. качественным. Препарат, не соответствующий требованиям своей спецификации, является *субстандартным*, т.е. некачественным. В отличие от 1 и 2 уровня, потребитель при покупке не знает, соответствует ли препарат 3 уровню качества, т.е. является ли он стандартным или субстандартным.

Заключение о качестве 1 и 2 уровня делают регуляторные органы на стадии регистрации и пострегистрационных наблюдений. Заключение о качестве 3 уровня делает ГИ МЗ при контроле препаратов на рынке.

Предложенная классификация показывает всю сложность и неоднозначность понятия качества ЛС (не зря на 3 уровне говорят не о качестве, а о стандартной и субстандартной продукции). Так, конкретная серия субстандартного препарата первого производителя по *фактическим* показателям качества может быть выше стандартного препарата другого производителя (поскольку показатели качества первого производителя по его спецификации выше, чем у второго). Но, формально, препарат первого производителя при этом может быть субстандартным, т.е. некачественным, а препарат второго производителя стандартным, т.е. качественным. К сожалению, такая ситуация, характеризующая наложение 2 уровня качества (различие между уровнями спецификаций разных производителей) на 3 уровень (соответствие собственной спецификации) нередко встречается в Украине. Этому способствует, прежде всего, отсутствие монографий на готовые ЛС в Государственной Фармакопее Украины (ГФУ), которые устанавливали бы государственный стандарт качества конкретных ЛС.

Поскольку 1 и 2 уровни качества оцениваются, в основном, только на стадии регистрации, то на практике понятие «качественный» (правильнее говорить все-таки «стандартный») препарат означает *препарат, который соответствует требованиям своей спецификации*. При этом препарат, не соответствующий своей спецификации (т.е. субстандартный), может вполне соответствовать спецификации на аналогичный препарат другого производителя.

Ситуация осложняется еще и тем, что регистрационные спецификации являются конфиденциальной информацией и на рынке большинства стран первичный контроль качества проводится по монографиям Фармакопеи, и лишь при несоответствии им последующий анализ проводится по регистрационному досье (в Украине — АНД). Таким образом, соответствие Фармакопее означает соответствие государственному стандарту качества, но не означает соответствие спецификации на данный препарат.

Кроме того, препарат может быть качественным (3-й уровень — с точки зрения Фармакопеи и своих реальных характеристик качества), но фальсифицированным. С другой стороны, препарат может быть нефальсифицированным, но субстандартным (т.е. некачественным). Такая картина в последние годы часто наблюдалась в Украине [2].

### 3. Качество воспроизведенных лекарственных средств

Воспроизведенные лекарственные средства (ВЛС) или генерики (от английского слова *generic*) — это воспроизведенные копии тех оригинальных (патентованных) ЛС, на которые истек срок патентной защиты. В более широком смысле, под ВЛС понимают все ЛС, которые не находятся под патентной защитой (например, «зеленка» - тоже ВЛС). ВЛС составляют основную часть рынка ЛС в Украине, странах СНГ и развивающихся странах. Вопрос о качестве ВЛС очень неоднозначен и тесно связан с проблемой ФЛС.

Сегодня в большинстве стран мира общепринято, что на рынок могут выпускаться только те ВЛС, для которых была доказана их биоэквивалентность с оригинальными препаратами. Однако, доказательство биоэквивалентности предполагает также предварительную обязательную стандартизацию ВЛС. Действительно, бессмысленно проводить исследование биоэквивалентности, если не была в полном объеме проведена фармацевтическая



разработка, препарат выпускается не в условиях GMP, субстанции и вспомогательные вещества не отвечают требованиям Фармакопей, их производители часто меняются, требования к их технологическим параметрам не стандартизованы, а технология производства самого ВЛС не валидирована и не позволяет получать стандартный и воспроизводимый (по всем характеристикам качества) препарат. В этом случае разные серии одного и того же ЛС одного и того же производителя могут иметь разные свойства (профили растворения и др.) [10]. Говорить о доказательстве биоэквивалентности таких ЛС не имеет смысла.

Однако на рынке Украины, стран СНГ и некоторых развивающихся стран на сегодня находятся различные ВЛС, для которых не доказана биоэквивалентность. Эти ВЛС также называют «генериками» (как синоним ВЛС), хотя на самом деле они являются лишь препаратами-двойниками. Оставляя за ними это, уже устоявшееся (к сожалению), имя, можно дать следующую классификацию ВЛС (генериков):

1 тип — ВЛС (генерики), произведенные в условиях GMP (что автоматически означает и соответствие Фармакопее), для которых доказана их биоэквивалентность оригинальным препаратам. Примерами таких препаратов на рынке Украины являются генерики, произведенные компаниями США и стран Европейского Союза.

2 тип — ВЛС (генерики), произведенные в условиях GMP, но для которых не доказана их биоэквивалентность оригинальным препаратам (т.е. на самом деле это препараты-двойники); типичными примерами таких препаратов на рынке Украины являются многие генерики, поступившие из развивающихся стран.

3 тип — ВЛС (генерики), произведенные не в условиях GMP, но соответствующие национальной Фармакопее (ГФУ) и национальным требованиям по производству; типичным примером таких препаратов-двойников (генериков) на рынке Украины являются большинство наших отечественных генериков, а также генерики производителей стран СНГ.

4 тип — ВЛС (генерики), не соответствующие требованиям национальной Фармакопее (ГФУ) и национальным требованиям по производству, но которые, тем не менее, все равно выпускаются; типичным примером таких препаратов в Украине являются препараты (особенно инфузии), производимые в аптеках.

Следует, к сожалению, признать, что сегодня в Украине, странах СНГ и развивающихся

странах существует фактическое разделение генериков по сортам качества: 1 тип (1 сорт) — для богатых, 2 и 3 типы (2 и 3 сорта) — для среднего класса, 4 тип (4 сорт) — для бедных. С этой точки зрения следует рассматривать также и борьбу с ФЛС.

#### 4. Производство ФЛС. «Черные» и «белые» фальсификаты

Для производства ФЛС нужны помещения, персонал, оборудование, действующие и вспомогательные вещества, технология производства фальсифицируемых ЛС (не так-то просто произвести таблетки, капсулы, инъекции, мази и др.), а также отлаженная система доставки и сбыта. Все это требует довольно значительных капиталовложений и определенной легализации, поэтому представляется маловероятным систематическое изготовление перечисленных выше сложных лекарственных форм в непригодных условиях (условно говоря, в «подвалах»). Экономически гораздо выгоднее изготавливать ФЛС на каких-то легальных или полуполегальных предприятиях.

В зависимости от поставленной задачи используются разные способы фальсификации. Исходя из этого, ФЛС можно условно классифицировать на «черные» и «белые».

«Белые» фальсификаты — качественный и количественный состав ДВ отвечает маркировке, фальсифицируется торговая марка производителя; может не выдерживаться количественный состав (могут быть другие вспомогательные вещества); ДВ и вспомогательные вещества обычно не отвечают требованиям Фармакопее (т.е. низкого уровня). Чем выше уровень системы государственного контроля в стране и чем выше уровень национальной Фармакопее, тем выше уровень качества «белых» ФЛС. На рынках развитых стран «белые» ФЛС могут вполне отвечать требованиям конкретной Национальной Фармакопее, но при этом быть фальсификатами (ВОЗ подчеркивает, что проблема ФЛС — это не всегда проблема качества [1]). Прибыль фальсификаторы получают, в основном, за счет нарушения авторских прав, невыплат налогов и экономии средств на этапах регистрации и контроля качества.

«Черные» фальсификаты — качественный и/или количественный состав препарата не отвечает маркировке: вместо заявленных количеств действующих веществ (ДВ) содержатся другие (обычно меньшие) количества, или другие, более дешевые, ДВ (простейший спо-

соб фальсификации — переклейка этикеток более дорогого ЛС с большей дозировкой на флаконы с дешевыми антибиотиками в малых дозах), или ДВ вообще отсутствуют.

«Черные» ФЛС дают наибольшую разовую прибыль (прибыль как у «белых» ФЛС + прибыль за счет нарушения состава препарата). Но они достаточно легко обнаруживаются потребителями и специалистами (самыми простыми аналитическими методами). Поэтому «черные» фальсификаты могут выпускаться на постоянной основе только в условиях мало развитых стран с очень слабой системой государственного контроля качества ЛС. Как разовые акции, «черные» ФЛС могут появляться на рынках и достаточно развитых стран.

Проблема ФЛС в развитых и развивающихся странах существенно различается.

### 5. ФЛС в развитых странах

#### *5.1. Особенности рынка ЛС*

На рынке развитых стран легально присутствуют только зарегистрированные ЛС. Из генериков легально присутствуют только генерики 1 типа (т.е. те, для которых доказана их биоэквивалентность запатентованным оригинальным препаратам). Процедура регистрации ЛС очень сложная и дорогостоящая, что делает рынок развитых стран практически закрытым для большинства фармацевтических производителей из развивающихся стран.

#### *5.2. Факторы, влияющие на оборот ФЛС в развитых странах*

##### *5.2.1. Провоцирующие появление ФЛС на рынке*

а) высокая цена на ЛС делает очень выгодным реализацию ФЛС;

б) высокая покупательная способность населения и связанный с ней высокий объем потребления ЛС позволяет реализовывать большие объемы ФЛС, т.е. наладить высоко окупаемую индустрию их производства, доставки и реализации;

в) развитая система покупок населения через Интернет и почту позволяет выйти на покупателя, минуя хорошо контролируемую официальную сеть дистрибуции;

г) очень большая сложность законного доступа фармацевтических производителей развивающихся стран на рынок ЛС развитых стран, в совокупности с факторами а-б, провоцирует их на незаконные действия.

##### *5.2.2. Препятствующие появлению ФЛС на рынке*

а) государственная политическая воля к борьбе с ФЛС;

б) высокий уровень национальной Фармакопеи, по которой проводится первичный анализ в сети реализации, препятствует реализации низкокачественных ЛС;

в) наличие развитой системы надлежащих практик производства (GMP), доставки (GDP) и реализации (GPP) сильно затрудняет производство и реализацию некачественных ЛС внутри страны;

г) высокая себестоимость производства ЛС внутри страны (прежде всего, за счет высокой стоимости рабочей силы) делает маловыгодным производство ФЛС внутри страны;

д) наличие эффективно действующей системы защиты авторских прав очень затрудняет реализацию ЛС, фальсифицированных под известные фирмы;

е) наличие эффективно работающей контролирующей и судебной системы, вместе с государственной политической волей, обеспечивает неотвратимость наказания.

Особенно следует отметить эффективно действующую систему защиты авторских прав (пункт г). При выявлении фальсификатора, с него в судебном порядке взыщут и судебные издержки, и упущенную выгоду, и моральный ущерб. Это делает поиск фальсификаторов выгодным делом для самих производителей, продукцию которых фальсифицируют. Это, в свою очередь, значительно облегчает выявление ФЛС.

##### *5.3. Производство ФЛС*

Факторы 5.2.2 в-г сильно затрудняют внутреннее производство ФЛС. Поэтому практически все ФЛС на рынки развитых стран поступают из-за рубежа. Учитывая трудности поставок ЛС в развитые страны из развивающихся стран, ФЛС поступают часто из развитых стран [8]. В свою очередь, в этих странах проводится лишь фасовка, для чего туда через ряд стран-посредников завозятся из развивающихся стран (где все дешевле) ФЛС «in bulk», а также упаковочные материалы. Сам же «in bulk» производится в развивающихся странах из дешевых (и обычно некачественных) субстанций и вспомогательных веществ с использованием дешевой рабочей силы.

Учитывая сложность цепи поставок ФЛС в развитые страны, жесткий контроль качества в них, а также огромные прибыли от реализации ФЛС (которые, по оценкам экспертов [8],

составляют 50 млрд. долл. и превосходят доходы от продажи наркотиков), «черные» фальсификаты в развитых странах, в основном, ушли в прошлое — такие ФЛС легко обнаруживаются, делая бесполезными все затраты.

ФЛС в развитых странах, в основном, представляют собой «белые» фальсификаты, т.е. содержат в необходимых количествах все действующие вещества. Для их производства нужна технология и оборудование. Поэтому не редкостью является изготовление ФЛС на предприятиях развивающихся стран на современном оборудовании и по вполне современным технологиям. Нередко по фактическому качеству они мало отличаются от самих фальсифицируемых препаратов.

#### 5.4. Основные пути реализации ФЛС

Факторы 5.2.2 а-е сильно затрудняют реализацию ФЛС через аптечную сеть. Поэтому основные пути поступления ФЛС - это заказы ЛС через Интернет (по данным [8] каждое второе ЛС, купленное через Интернет — фальсифицированное) и почту. Покупка ФЛС через аптечную сеть легко отслеживается с изъятием фальсифицированных серий и наказанием виновных. Заказы же через Интернет и почту очень трудно поддаются контролю, поскольку они поступают непосредственно потребителю, минуя цепочку GMP-GDP-GPP. Кроме того, поступающие таким образом партии ЛС являются очень небольшими (несколько упаковок) и очень многочисленными (многие тысячи заказов каждый день), что практически делает невозможным контроль их качества. Все это делает покупки через Интернет чрезвычайно выгодными для реализации ФЛС в развитых странах.

#### 5.5. Качество ФЛС

Первичный контроль качества в сети реализации в развитых странах проводится по Фармакопее, и лишь в случае несоответствия проводится дальнейший контроль по регистрационному досье. Задача же Фармакопеи — это не подтверждение качества (это можно сделать лишь с помощью регистрационного досье), а обнаружение брака. Поэтому ЛС вполне может отвечать требованиям Фармакопеи (т.е. быть качественными с точки зрения Фармакопеи), но быть ФЛС. В настоящее время ФЛС в развитых странах нередко представляют собой незарегистрированные препараты третьих стран, которые маскируются под известные фирмы и нелегально ввозятся в развитые страны. Они вполне могут соответствовать Фармакопее, но могут содержать не-

допустимое количество технологических примесей в исходных субстанциях и вспомогательных веществах, поскольку эти примеси не контролируются в готовых ЛС.

#### 5.6. Опасность ФЛС

Основная опасность «белых» ФЛС (о качестве «черных» ФЛС говорить вообще не приходится) для потребителей — это то, что качество их никем и ничем не гарантируется. Поскольку исходные дешевые субстанции и вспомогательные вещества могут быть низкого качества, то в конечном готовом ЛС может быть недопустимо большое количество технологических примесей (не контролируемых Фармакопеей) с непредсказуемым токсическим действием.

Неизвестные состав и технология производства «белых» ФЛС могут нести риски небиоэквивалентности (слишком быстрое или слишком медленное высвобождение ДВ может вызывать, соответственно, передозировку и побочные действия или недостаточную эффективность, формировать резистентные штаммы микроорганизмов (в случае антимикробных ЛС) и др.

#### 5.7. Борьба с ФЛС

Борьба с ФЛС в развитых странах в значительной степени представляет собой борьбу за авторские права. Основное направление борьбы с Интернет-заказами ЛС — лицензирование Интернет-продаж. Ужесточается также контроль за импортом и экспортом [8].

Объективно, для успешной борьбы с ФЛС в развитых странах необходимо ликвидировать или уменьшить влияние главных провоцирующих факторов — снизить цену на ЛС (это уменьшит потребность населения в неофициальных закупках более дешевых препаратов) и облегчить официальный доступ на внутренний рынок недорогих ЛС из развивающихся стран.

### 6. Фальсифицированные ЛС в развивающихся странах

Излагаемая ниже классификация достаточно условна, поскольку, например, такие страны, как Индия, хотя и относятся к развивающимся странам, но, в силу своих размеров, имеют немалое количество производителей ЛС, работающих в условиях GMP на уровне мировых стандартов. Однако общие тенденции характерны и для таких стран.

#### 6.1. Особенности рынка ЛС

В отличие от развитых стран, на рынке развивающихся стран присутствуют не только за-

регистрированные, но и значительное количество незарегистрированных контрабандных ЛС. Из ВЛС на рынке легально присутствуют все четыре типа генериков (см. п. 3), достаточно сильно различающиеся по качеству и цене.

Присутствуют также незарегистрированные препараты, распространяемые разного рода целителями.

Рынок ЛС развивающихся стран нередко открыт практически для любых препаратов из любых стран. Процедура регистрации обычно достаточно простая и дешевая.

## *6.2. Факторы, влияющие на оборот ФЛС в развивающихся странах*

### *6.2.1. Провоцирующие появление ФЛС на рынке*

а) высокая цена на ЛС, импортируемые из развитых стран, и низкая покупательная способность населения провоцирует фальсификацию этих препаратов;

б) обычно невысокий уровень национальной Фармакопеи и контрольно-разрешительной системы и связанные с этим невысокие стандарты качества местных ЛС; доминирование среди них генериков 3 и 4 типов, на фоне которых не так уж плохо смотрятся «белые» ФЛС;

в) отсутствие системы надлежащих практик производства (GMP), доставки (GDP) и реализации (GPP), что приводит к наличию неконтролируемых производств, каналов дистрибуции и торговых точек и облегчает производство и реализацию ФЛС внутри страны. Ситуацию не спасает наличие на некоторых предприятиях GMP, поскольку национальная система GMP-GDP-GPP эффективна только тогда, когда является обязательной для всех производителей и дистрибьюторов в стране;

г) отсутствие государственной политической воли к борьбе с ФЛС; в бедных странах часто приходится выбирать между материальной невозможностью населения купить качественные генерики 1 типа и риском потребления фальсифицированных, но дешевых ЛС;

д) слабая законодательная база и отсутствие контроля за выполнением законов, что приводит к безнаказанности;

е) слабая защита авторских прав, что не позволяет задействовать для борьбы с ФЛС самих производителей;

ж) низкая себестоимость производства ЛС (за счет дешевой рабочей силы, зданий, земли и др.) делает выгодным производство ФЛС внутри страны;

з) свободный ввоз в страну ЛС «in bulk» облегчает производство ФЛС.

### *6.2.2. Препятствующие появлению ФЛС на рынке*

а) низкая себестоимость легального производства ЛС внутри страны при наличии развитой местной промышленности сдерживает производство ФЛС;

б) невысокие национальные стандарты качества ЛС (как химические, так и фармакологические) позволяют производить местные генерики;

в) легкость и дешевизна разработки, регистрации и производства ЛС внутри страны; в совокупности с а, б), это делает невыгодным «белую» фальсификацию местных ЛС — зачем фальсифицировать, если можно законно производить?

### *6.3. Производство ФЛС*

Низкая покупательная способность населения и дешевизна местных ЛС делает невыгодным их «белую» фальсификацию. Поэтому в развивающихся странах распространенной является «черная» фальсификация достаточно дорогих местных препаратов, например антибиотиков, которые подменяют на более дешевые аналоги. Такие ФЛС производятся внутри страны, чему способствует наличие неконтролируемых производств и торговых точек, а также ввоз «in bulk» (остается только расфасовать и наклеить этикетки).

Фальсификаты же иностранных ЛС могут производиться как за рубежом (при этом обычной является «белая» фальсификация), так и внутри страны (как «белая», так и «черная» фальсификация). Следует отметить, что в бедных странах «белые» ФЛС нередко являются единственной альтернативой недоступным дорогим ЛС из развитых стран, наладить легальное внутреннее производство дешевых аналогов которых по разным причинам невозможно. Поэтому власти смотрят «сквозь пальцы» на их производство и реализацию.

### *6.4. Основные пути поступления ФЛС*

Отсутствие обязательной для всех субъектов рынка системы GMP-GDP-GPP и государственной политической воли приводит к наличию неконтролируемых производств и торговых точек и облегчает производство и реализацию ФЛС внутри страны через легальную аптечную сеть.

### *6.5. Качество ФЛС*

В отличие от развитых стран, в сети реализации развивающихся стран есть не только

«белые», но и «черные» ФЛС. «Белые» фальсификаты под известные фирмы мало чем отличаются по качеству от аналогичных препаратов местного производства и субстандартной продукции. Поэтому нередко недобросовестные производители (как местные, так и зарубежные) объявляют свою субстандартную продукцию фальсификатом, чтобы избежать ответственности. Борьба с этим достаточно трудно.

#### 6.6. Опасность ФЛС

Основную опасность в развивающихся странах представляют «черные» ФЛС, т.е. препараты, состав которых не соответствует названию (например, вода вместо раствора фуросемида), что несет высокий риск отсутствия эффективности и безопасности таких ЛС.

Основная опасность «белых» фальсификаты — это отсутствие каких-либо гарантий качества, и невозможность предъявить какие-либо претензии по этому качеству.

#### 6.7. Борьба с ФЛС

Главное условие успеха в борьбе с ФЛС — это наличие государственной политической воли. Яркий пример этого представляет опыт Бразилии [8], которая ввела жесткий контроль за объемами ввоза и вывоза ЛС из страны, а также объемами производства ЛС на предприятиях. Сведение баланса позволило достаточно легко определить источники ФЛС и за 2 года снизить объемы их реализации в Бразилии примерно в десять раз.

Для обнаружения ФЛС на таможне в Китае созданы специальные мощные скрининговые лаборатории [8].

#### 7. Фальсифицированные ЛС в Украине

Украину по уровню развития законодательной базы, состоянию промышленности и объему потребления ЛС на душу населения можно приравнять к развивающимся странам. Однако при этом существуют свои особенности рынка ЛС, в частности:

а) имеется достаточно развитая отечественная фармацевтическая промышленность, которая, однако, работает, в основном, не в условиях GMP;

б) имеется достаточно мощная научная база, позволяющая воспроизвести большинство генериков;

в) имеется достаточно развитая контрольно-разрешительная система, что связано с высоким уровнем образования, научным потенциалом и отечественными традициями;

г) имеется современная Государственная Фармакопея Украины, которая, однако, не содержит пока монографий на готовые ЛС. Это приводит к отсутствию единого стандарта качества для разных производителей — одно и то же готовое ЛС при анализе по АНД одного производителя может быть стандартным, а при анализе по АНД другого производителя — субстандартным.

С учетом этих особенностей, в Украине:

1) производство «черных» фальсификатов генериков носит разовый характер, в силу достаточно сильной контролирующей системы;

2) отечественные генерики представлены, в основном, 3 и 4 типами;

3) разработка и регистрация генериков 3 и 4 типов достаточно быстрая и дешевая, что делаем невыгодным производство «белых» фальсификатов отечественных генериков (зачем фальсифицировать, если можно законно производить?); можно сказать, что Украину от лавины ФЛС спасла, в значительной степени, мощная научная база, позволившая быстро разработать дешевые отечественные генерики;

4) производство «белых» фальсификатов под иностранные генерики требует достаточно высокого уровня производства и поэтому экономически выгодно только на промышленных предприятиях; этому в частности, способствует широкий ввоз в страну «in bulk»;

5) можно предположить, что значительная часть «белых» (а также и «черных») фальсификатов завозится из-за рубежа — в основном, из других стран СНГ.

#### 8. Возможные пути борьбы с ФЛС в Украине

Следует отметить, что борьба с фальсифицированными ЛС, как и контроль их качества, в Украине на государственном уровне началась с создания в 1920 году Экспериментального химико-фармацевтического института (ныне — ГП ГНЦЛС), которому государство делегировало организацию борьбы с ФЛС и создание опорных пунктов в областях для проведения контроля качества.

В настоящее время стратегическим направлением борьбы с ФЛС является создание обязательной для всех субъектов рынка системы GMP-GDP-GPP. Кроме того, необходима соответствующая государственная политическая воля, поскольку у контролирующих органов достаточно возможностей для борьбы с ФЛС. В частности, низкий выявленный уровень ФЛС (около 1.2 % даже для бисептола [5]) объясняется, в частности, и результатом мно-

голетней работы ГИ МЗ по созданию соответствующей системы противодействия на основе рекомендаций ВОЗ [2, 5-7, 13-18].

Другим важнейшим направлением борьбы с ФЛС в Украине является создание и включение в ГФУ монографий на готовые ЛС. Это позволит установить единый национальный стандарт качества важнейших готовых ЛС.

Еще одним стратегическим направлением в борьбе с ФЛС в Украине является создание необходимых условий для эффективной защиты авторских прав. В этом случае к борьбе с ФЛС подключатся сами производители ЛС, что значительно облегчит борьбу с этим явлением.

### 8.1. Методы аналитического выявления ФЛС в Украине

ЛС можно условно поделить на две группы:

1) ЛС с высоким уровнем переработки — это таблетки, капсулы, инъекции, мази, спреи и другие лекарственные формы, описанные в ДФУ;

2) ЛС с низким уровнем переработки (фасованное лекарственное растительное сырье, сборы, масла и др.).

Методы выявления ФЛС для этих групп существенно разные.

ЛС *первой группы* требуют для своего производства достаточно сложного аппаратного оформления, жестких требований к помещениям, персоналу и отработанной технологии производства. Только в этом случае можно удовлетворить требованиям ГФУ к соответствующим лекарственным формам. К этим требованиям относятся фармако-технологические испытания, микробиологическая чистота, стерильность, пирогенность или ЛАЛ-тест, а также такие простые испытания, как описание, прозрачность, цветность, pH. Эти испытания, как правило, невозможно выдерживать при производстве ФЛС, для которых технология не является отлаженной (требования ГФУ и нефальсифицированные ЛС не всегда выдерживают).

Поэтому для выявления ФЛС на первом этапе для ЛС *первой группы* наиболее эффективными являются такие простые фармакопейные испытания:

- *таблетки*: однородность массы, истираемость таблеток без оболочки, распадаемость;
- *капсулы*: однородность массы, распадаемость;
- *инъекции*: механические включения, pH;
- *суппозитории*: распадаемость, устойчивость к разрушению, температура плавления;

— *порошки для парентеральных ЛС*: однородность массы, механические включения, идентификация и др.

Кроме этих тестов для выявления ФЛЗ ВОЗ рекомендует использовать визуальную оценку, для идентификации и полуколичественного определения ДВ в ЛС — методы тонкослойной хроматографии [13, 14].

Если ЛС не отвечают этим требованиям, то это субстандартные ЛС или ФЛС. После этого переходят к полному анализу по регистрационному досье в уполномоченных лабораториях высокого уровня. Следует отметить, что иногда трудно выявить разницу между субстандартными и фальсифицированными ЛС. Но, с точки зрения защиты потребителя, это не является важным.

Другим общим подходом для решения проблемы фальсификатов ЛС *первой группы* является разработка монографий на готовые ЛС. Работа в этом направлении ведется, и первые монографии на готовые ЛС появятся уже в Дополнении 2 к ГФУ в 2007 году.

ЛС *второй группы* не требуют для своего производства сложного оборудования и поэтому довольно легко могут быть фальсифицированы. К этой группе относятся такие лекарственные формы, как масла (в частности, масло облепиховое и масло тыквы), фасованное лекарственное растительное сырье, экстракты, сборы и др. Появление фальсификатов на эти препараты в значительной степени связано также с отсутствием в ГФУ фармакопейных монографий современного уровня. Введение таких монографий также планируется в Дополнении 2 к ГФУ в 2007 году.

Проблема выявления ФЛС в значительной степени может быть решена организационными и административными мерами. Международный опыт показывает, что наибольший эффект в борьбе с ФЛС дает надлежащее лицензирование и инспектирование производства, дистрибуции, реализации ЛС и контроль импорта в сочетании с выполнением требований Фармакопеи.

Объективный способ борьбы с «белыми» ФЛС — разработка и появление на рынке недорогих отечественных ВЛС с доказанной биоэквивалентностью.

*Вопросы качества и фальсификации ЛС являются важными для Украины и могут рассматриваться с разных точек зрения. Редакция журнала «Фармаком» предлагает обсудить данную проблему на страницах журнала.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Counterfeit Drugs: Guidelines for the development of measures to combat counterfeit drugs (WHO/EDM/QSM/99.1). — World Health Organization, Geneva, 1999. — 61 p.
2. Сур С.В., Пилипенко І.В. Державний контроль якості лікарських засобів в Україні в 2004 році: проблеми і результати // Фармацевтична Україна. — 2005. — № 1-2. — С. 3–5.
3. Combating Counterfeit Drugs: A Report of the Food and Drug Administration. - February 2004 // [http://www.fda.gov/oc/initiatives/conterfeit/report02\\_04.html](http://www.fda.gov/oc/initiatives/conterfeit/report02_04.html).
4. «Больные» медикаменты // Фармацевтический вестник. — 2005. — № 6 (369). — С. 6.
5. Дослідження таблеток сульфаметоксазолу і триметоприму для виявлення на фармацевтичному ринку України фальсифікованих лікарських засобів / Сур С.В., Зволінська Н.М., Пилипенко І.В., Чікалова С.О. // Фармацевтичний журнал. — 2005. - № 3. - С. 62-66.
6. Постанова Кабінету Міністрів України від 17 липня 2003 р. № 1075 «Про затвердження Програми боротьби з виробництвом та розповсюдженням фальсифікованих лікарських засобів на 2003-2008 роки».
7. Наказ МОЗ України від 04.09.2003 р. № 411 «Про забезпечення виконання Програми боротьби з виробництвом та розповсюдженням фальсифікованих лікарських засобів на 2003-2008 роки».
8. World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences 2004. 64<sup>th</sup> Congress of FIP: Abstracts. - New Orleans, USA, 2004.
9. World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences 2005. 65<sup>th</sup> Congress of FIP: Abstracts. - Cairo, Egypt, 2005.
10. World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences 2006. 66<sup>th</sup> Congress of FIP: Abstracts. - Salvador Bahia, Brazil, 2006. — 215 p.
11. Закон України «Про лікарські засоби» від 4 квітня 1996 року №123/96-ВР // Відомості Верховної Ради України. - 1996. - № 22. - С. 285-296.
12. Гризодуб А.И., Леонтьев Д.А., Дмитриева М.В. Обеспечение фармакопейных требований к растворению твердых дозированных форм с традиционным высвобождением // Фармаком. — 2006. - № 4. — С. 39-50.
13. Варченко В.Г., Сур С.В. Візуальні методи для виявлення підроблених або субстандартних лікарських засобів / Київ: Видавництво «Моріон», 2000. - 16 с.
14. Варченко В.Г., Сур С.В., Зволінська Н.М. Методи тонкошарової хроматографії для виявлення фальсифікованих або субстандартних лікарських засобів / Київ, Державна інспекція з контролю якості лікарських засобів МОЗ України, Центральна лабораторія з аналізу якості лікарських засобів. - 2001. - 72 с.
15. Варченко В.Г., Сур С.В. Державній інспекції з контролю якості лікарських засобів МОЗ України — 10 років. Розвиток і сучасний етап діяльності // Вісник фармакології і фармації. - 2002. - № 9. - С. 30-34.
16. Сур С.В. Контроль якості лікарських засобів: роль лабораторій з аналізу ліків // Там же. - № 10. - С. 22-25.

17. Сур С.В., Зволінська Н.М., Архіпова Н.М. Створення системи професійного тестування лабораторій в системі державної інспекції з контролю якості лікарських засобів МОЗ України // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики: Зб. наук. ст. ЗДМУ. - 2003. - Вип. X. - С. 102-105.

18. Сур С.В. Стратегія захисту фармацевтичного ринку України від фальсифікованих лікарських засобів // Фармацевтична Україна. — 2004. - № 1. — С. 25-26.

*Резюме*

Гризодуб О.І., Сур С.В., Георгієвський В.П.

**Проблеми якості та фальсифікації лікарських засобів**

Проведено аналіз проблем якості та фальсифікації лікарських засобів в Україні. Запропоновано класифікацію лікарських засобів за трьома рівнями якості. Введено поняття про чотири типи відтворених препаратів (генериків) і «білих» фальсифікованих лікарських засобів, обговорюються способи боротьби з ними на ринках розвинутих країн, країн, що розвиваються, а також України.

*Summary*

Gryzodub A.I., Sur S.V., Georgiyevsky V.P.

**Problems of quality and falsification of drugs**

An analysis of problems of quality and falsification of drugs in Ukraine was conducted. The classification of drugs by three levels of quality was given. The concept of four types of reproduced drugs (generics) at Ukrainian market was introduced. The concept of «black» and «white» counterfeit drugs was proposed, means of the fight with them at markets of developed, developing countries and Ukraine were discussed.

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

**Сур Сергей Владимирович**. Д.фарм.н. (2005). Директор по исследованиям и развитию корпорации «Артериум».

**Георгиевский Виктор Петрович** (р. 1937). Окончил фармацевтическое отделение 1-го Московского медицинского института (1959). Работает в ГП ГНЦАС (с 1958). Д.фарм.н. (1980). Чл.-корр. НАН Украины. Директор ГП «Государственный научный центр лекарственных средств». Засл. деятель науки и техники Украины.

## До запровадження Державної Фармакопеї України

УДК 543.615.01

Леонтьев Д.А., Гризодуб А.И.

Государственное предприятие «Научно-экспертный фармакопейный центр»

### Метрологический контроль качества результатов измерений

Рассмотрено состояние вопросов метрологического контроля качества результатов измерений для фармацевтических методик в отрасли. Обсуждена фармакопейная модель принятия решения о качестве. Рассмотрены концепция неопределенности результатов и имеющиеся рекомендации для фармакопейных испытаний. Рассмотрена концепция валидации и верификации для методик анализа. Обсуждена специфика валидации (квалификации) аналитического оборудования для фармацевтических анализов. Рассмотрен метрологический контроль качества результатов для трех уровней: оперативный контроль, внутрилабораторный контроль и внешняя оценка (программы профессионального тестирования). Обсуждены результаты, полученные при проведении Программы профессионального тестирования «Фарма-тест». Предложены рекомендации по проведению метрологического контроля качества результатов анализа.

При выполнении анализа принятие решения о качестве лекарственного средства (ЛС) должно быть достоверным (повторный анализ с высокой степенью вероятности должен давать то же решение о качестве). Т.е. результат анализа должен быть «качественным» (отметим, что в ДСТУ/ISO 17025 [1] имеется специальный раздел 5.9. «Забезпечення якості результатів випробовування та калібрування»). Без обеспечения качества результатов анализа невозможен выпуск ЛС в условиях GMP и контроль их качества на рынке.

На качество результатов анализа влияют различные факторы — человеческий фактор, состояние помещения и условий окружающей среды, оборудование, отбор образцов для анализа и др. Важнейшим инструментом обеспечения качества результатов является метрологический контроль качества результатов измерений с использованием статистических оценок. Такой контроль может проводиться как непосредственно при выполнении анализа, так и на этапах, весьма отдаленных от собственно выполнения анализа.

Целью данной статьи является рассмотрение вопросов метрологического контроля качества результатов измерений для фармацевтических методик. Ниже обсуждены основные моменты, определяющие подход и фактическую реализацию для контроля качества результатов измерений фармацевтических методик.

#### 1. Фармакопейная модель принятия решения о качестве ЛС

В ГФУ [2], как и в ведущих Фармакопеях (Европейская Фармакопея, Фармакопея США, Фармакопея Британии, Фармакопея ВОЗ),

принята однозначная модель принятия решения о качестве по результатам анализа ЛС:

«Приведенные в монографии допуски содержания основываются на результатах, полученных в рамках *обычной аналитической практики*. Допуски включают:

- обычные аналитические погрешности,
- допустимое варьирование при производстве и приготовлении,
- ухудшение качества в процессе хранения в пределах, которые считаются приемлемыми.

При анализе продукта на соответствие требованиям монографии к указанным допускам не должны добавляться какие-либо дополнительные допуски», т.е. *результаты анализа принимаются «как есть»*.

Отметим, что в других отраслях (кроме фармации) могут использоваться иные подходы при оценке соответствия продукции спецификациям.

Преимуществом данного подхода является однозначность оценки качества ЛС. Однако имеются и недостатки: всегда есть «пограничное качество» ЛС (т.е. пограничный диапазон значений для содержания действующего вещества, содержания примесей и др.), когда решение о качестве может не воспроизводиться при повторном анализе. Поэтому производитель заинтересован в обеспечении такого качества ЛС, чтобы не попадать в этот пограничный диапазон, т.е. с высокой вероятностью гарантировать положительное заключение при выполнении анализа с соблюдением требований Фармакопеи и обычной лабораторной практики (например, путем введения внутренних спецификаций с более жесткими допусками).



Другая проблема – требования обычной лабораторной практики не указаны в Фармакопее, в силу чего обеспечение надлежащего уровня технической компетентности в лаборатории является проблемой самой лаборатории. При этом имеется масса вопросов, имеющих неоднозначные решения или решения которых должна найти сама лаборатория.

В общем случае, соблюдения только формальных требований Фармакопеи совершенно недостаточно для получения корректного результата анализа.

**2. Неопределенность результата анализа**

Для количественных испытаний интегральной характеристикой качества является неопределенность конечного результата анализа. Неопределенность — это доверительный интервал, в пределах которого с заданной вероятностью находится истинное значение [3]. Отметим, что англоязычный термин «неопределенность» (uncertainty) обозначает разброс значений (т.е. стандартное отклонение), а собственно доверительный интервал обозначается термином «expanded uncertainty». В большинстве случаев в фармации используют односторонние доверительные интервалы с вероятностью 95 % [4].

Рекомендации к максимально допустимой неопределенности результатов количественного определения введены в ГФУ [2]. Рекомендации к максимально допустимой неопределенности для других испытаний описаны в научной литературе (Табл. 1).

Отметим, что контроль неопределенности результатов анализа используется также и для таких «предельных» испытаний, как *Сопут-*

*ствующие примеси и Остаточные органические растворители.*

**3. Роль оценки неопределенности результатов в работе лаборатории**

В соответствии с требованиями GMP и требованиями к системе качества лаборатории, при получении результатов, не соответствующих спецификациям (включая калибровку оборудования, проверку пригодности аналитической системы и любые другие спецификации), необходимо провести расследование, в результате которого следует принять одно из двух решений:

- браковать необходимо результаты анализа,
- браковать необходимо лекарственное средство (оборудование и др.).

Без оценки неопределенности и контроля за ее значимыми источниками при рутинном анализе невозможно оценить, насколько корректен полученный результат. То есть насколько «неправильный» «неправильный» результат (с какой вероятностью он является «ложноотрицательным») или насколько «правильный» «правильный» результат (с какой вероятностью он является «ложноположительным»). Без оценки неопределенности лаборатория не может также гарантировать необходимую высокую вероятность того, что при анализе в другой лаборатории о качестве ЛС будет сделано то же заключение.

Отметим, что в Европейском Союзе в сфере аналитической химии рекомендуется [8], что *оценка неопределенности должна быть интегрирована в систему качества лаборатории, начиная от разработки методики (ее валидация) и заканчивая рутинным выполнени-*

Таблица 1

**Рекомендации к максимально допустимой неопределенности результатов количественного определения ( $\Delta_{As}$ ) и определения примесей ( $\Delta_{Imp}$ )**

Испытания	Требования	Статус
<i>Количественное определение</i> субстанции, соответствующие принципу прозрачности	$\Delta_{As} \leq B_H - 100\%$	ГФУ, Дополнение 1 [2]
другие субстанции и ГЛС	$\Delta_{As} \leq \frac{B_H - B_L}{2} \cdot 0.32$	
<i>Однородность содержания</i> <i>Растворение</i>	$\Delta_{As} \leq 3\Delta_{As} \%$	Опубликовано [5], планируется к введению в ГФУ, Дополнение 2
<i>Сопутствующие примеси</i>	Предельные тесты: $\Delta_{Imp} \leq 16 \%$ Количественные тесты: $\Delta_{Imp} \leq 5 \%$	Опубликовано [6]
<i>Остаточные органические растворители</i>	$\Delta_{Imp} \leq 25 \%$	Опубликовано [7]

Примечания:

$B_H$  - верхний предел содержания по спецификации, в процентах;

$B_L$  - нижний предел содержания по спецификации, в процентах.

ем анализа. Контроль за значимыми источниками неопределенности, в соответствии с требованиями [1], необходим во всех измерительных лабораториях, которыми являются и фармацевтические аналитические лаборатории.

Таким образом, если в фармацевтической лаборатории не оценивается неопределенность, то работа лаборатории не соответствует требованиям ГФУ, GLP и Госстандарта в сфере надзора за метрологической деятельностью.

#### 4. Валидация и верификация методик анализа

Валидация — это экспериментальное доказательство того, что методика пригодна для решения поставленных задач [2]. Целью валидации аналитических методик является экспериментальное доказательство того, что при рутинном анализе результаты будут соответствовать заранее установленным (и научно обоснованным) критериям приемлемости. Для количественных испытаний это означает, что неопределенность результата анализа не должна превышать критического значения.

Все методики, включенные в Фармакопею (ГФУ, Фармакопея США, Европейская Фармакопея и другие современные Фармакопеи) являются валидированными (это не относится к методикам ГФ СССР XI издания).

Методики ГОСТ также можно считать валидированными, поскольку для них установлены и контролируются нормы погрешности.

Однако при выполнении анализа по фармацевтической (валидированной) методике лаборатория должна продемонстрировать, что она в состоянии корректно воспроизвести эту методику в данном лабораторном окружении (т.е. методика воспроизводится для конкретного оборудования, реактивов, конкретными аналитиками и под влиянием прочих факторов, влияющих в лаборатории на получение корректного результата). Данная процедура называется *верификацией* методики. Вопрос верификации фармацевтических методик является настолько важным, что в 30-е издание Фармакопеи США была включена общая статья <1226> «Верификация аналитических методик и испытаний».

Объем верификации может очень разным, в зависимости, в первую очередь, от объекта анализа (субстанция или ГЛС). В наиболее простом случае верификация может сводиться к одноразовому контролю качества результата анализа (который не включается в оперативный контроль сходимости). Очень эффективным средством для верификации методи-

ки является оценка неопределенности результата анализа. В более сложных случаях (для ГЛС) проводится частичная ревалидация методики, объем которой обосновывается в каждом конкретном случае. Поскольку состав вспомогательных веществ в каждом случае различный, для ГЛС объем верификации фактически равен объему валидации.

#### 5. Валидация оборудования

Оборудование, приборы и другие устройства в лаборатории должны быть валидированы [1, 9]. Для оборудования термин «валидация» является синонимом термина «квалификация». Процесс валидации должен установить, что оборудование является пригодным (соответствует) для его предполагаемого применения. Для оборудования в лаборатории должна быть разработана документация (методики контроля за состоянием оборудования вместе с критериями приемлемости и др.), исходя из требований к результатам анализа, которые будут получены с использованием данного оборудования.

Необходимо отметить, что характеристики, заявляемые производителем в технической документации, не всегда совпадают с критическими параметрами, которые необходимо подтвердить для корректного воспроизведения методик. Так, для аналитических весов паспортная погрешность может быть существенно лучше минимальных фармацевтических требований (0.2 мг). Однако при реальной работе в лаборатории фактическая погрешность может превышать даже 0.2 мг! В связи с этим рекомендуется проводить так называемый мониторинг за состоянием весов, как часть процедур квалификации весов (USP 30, общая статья <1251> «Взвешивание на аналитических весах»). Суть мониторинга заключается в том, что в лаборатории ежедневно взвешивается разновес, и контролируется отклонение от среднего значения (не должно превышать 0.2 мг). В то же время для хроматографов декларируемое производителем *RSD* хроматографического сигнала (высота или площадь пика) для параллельных инъекций при проведении квалификации хроматографа по документации производителя обычно наоборот завышается по сравнению с реально достижимым (обычно производителем декларируется для площадей пиков  $RSD \leq 1\%$ , в то время как реальные значения могут находиться на уровне 0.1%). Отметим, что в соответствии с подходом ГФУ (общая статья 2.9.9. «Жидкостная хроматография», Дополнение 1), от фактичес-

кого значения *RSD* зависит минимально необходимое число параллельных хроматограмм при выполнении количественного определения.

Для достаточно сложного оборудования (масс-спектрометр и др.) обычно квалификация проводится с привлечением специалистов фирмы-производителя. Однако квалификация всегда должна проводиться под контролем пользователя, поскольку именно лаборатория будет защищать корректность проведения квалификации оборудования при аккредитации лаборатории (т.е. соответствие критериев, предъявляемых к оборудованию, задачам проводимых анализов; полноту тестов, используемых для квалификации; их периодичность; уровень обучения персонала; полноту документации в лаборатории и др.).

#### 6. Прогноз неопределенности

В методике всегда есть явные источники погрешности, которые отражаются непосредственно в расчетной формуле. В лаборатории на этапе валидации при разработке методики могут использоваться весы, мерная посуда и другое оборудование с метрологическими характеристиками, которые гораздо лучше, чем предельные требования Фармакопеи и обычной аналитической практики. Однако при выполнении анализа в другой лаборатории (например, контрольной) может использоваться оборудование с предельными характеристиками, которые допустимы по Фармакопее. При этом отрицательные результаты анализа, полученные в данной лаборатории, будут корректны с точки зрения Фармакопеи, и их нельзя будет оспорить. В связи с этим, при разработке методики анализа необходимо обязательно проводить прогноз неопределенности этой методики, исходя из минимальных требований Фармакопеи к выполнению анализа, для того чтобы оценить корректность воспроизведения методики в другой лаборатории. Такой прогноз представляет собой моделирование «наихудшего случая» для выполнения анализа по методике. Примеры прогнозов неопределенности для разных методов анализа приведены в ГФУ [4].

Отметим, что в некоторых случаях методика может содержать операции (экстракция, дериватизация и др.), неопределенность которых можно оценить только экспериментально (при проведении валидации). Прогноз неопределенности для таких случаев усложняется, но он все равно необходим.

В настоящее время методики, включенные в АНД, не всегда являются валидированными. Поэтому прогноз неопределенности важно делать при воспроизведении методики как часть верификации.

#### 7. Фармакопея, «обычная аналитическая практика» и внутрилабораторная документация (СРМ)

«Обычная аналитическая практика» не описывается в Фармакопее, поскольку это просто невозможно. В Фармакопее приводятся наиболее важные рекомендации по выполнению анализа, специфические для фармацевтического анализа. Другие (чрезвычайно важные) аспекты аналитической практики должны детализироваться во внутрилабораторной документации — стандартных рабочих методиках (СРМ) (таких как СРМ на конкретный фармакопейный метод анализа, СРМ на работу с данным прибором; общие СРМ по аналитической практике — СРМ на округление результатов, СРМ на действия при получении сомнительных результатов и др.).

#### 8. Метрологический контроль качества результатов измерений

При выполнении анализа используются три уровня метрологического контроля:

- *оперативный контроль* сходимости результатов — при выполнении анализа;
- *внутрилабораторный контроль* воспроизводимости;
- *внешний контроль* — участие в межлабораторном профессиональном тестировании.

В метрологически аттестованных методиках *все три уровня контроля включаются непосредственно в методику*. В качестве примера можно привести ГОСТ на спирт этиловый [10], где все три уровня метрологического контроля предписаны для большинства показателей качества. При этом непосредственно в аналитической документации присутствует специальный раздел — «Контроль качества измерений». В данном разделе жестко оговорены способ контроля результатов и периодичность каждого вида контроля [10] (Табл. 2):

- *оперативный контроль* — проводится при каждом выполнении анализа; сравнивают значения параллельных измерений, полученные при анализе одной и той же пробы.
- *внутрилабораторный контроль*:
  - *контроль сходимости*. Проводится не реже одного раза в три месяца, а лучше один раз на 20 анализов. Для наглядности рекомендуется использовать конт-

рольные диаграммы Шухарта. Сравнивают результаты анализа двух образцов (контрольные лабораторные образцы) из одной и той же пробы, анализ выполняют разные аналитики, в разных условиях, с разной посудой, реактивами и приборами;

- *контроль меры правильности*. Не реже 1 раза в 3 мес. Используют стандартный образец с аттестованным значением содержания.
- межлабораторный контроль — не реже чем 1 раз в год, в рамках межлабораторного профессионального тестирования.

Отметим, что при *оперативном контроле* осуществляется аудит источников неопределенности, которые с высокой вероятностью могут повлиять на качество получаемых результатов именно при рутинном анализе.

*Пример.* Количественное определение натрия ацетата проводится в пересчете на сухое вещество, допуски 99.0 % - 101.0 % [2]. В то же время в данной субстанции допускается от 39.0 % до 40.5 % воды, которая определяется по

потере в массе при высушивании. В данном случае погрешность определения воды может оказывать критическое влияние на результаты количественного определения. В частности, при некорректном определении содержания воды кондиционная субстанция может быть забракована по результатам количественного определения, в пересчете на сухое вещество (такой случай действительно имел место при проведении 6 раунда Программы профессионального тестирования). В данном случае в рамках оперативного контроля, рекомендуется контролировать (помимо остальных факторов) именно сходимость результатов определения потери в массе при высушивании, поскольку для данного случая метрологические требования к этому результату гораздо выше, чем обычно при определении потери в массе.

Цель *внутрилабораторного контроля* несколько иная — это внутренний аудит системы качества. При получении неудовлетворительных результатов наиболее вероятны такие действия как обучение персонала, организа-

Таблица 2

**Пример использования метрологического контроля при анализе спирта этилового [10]**

Показатель	Метод	Норма для разных марок	Сходимость $n=2, p=0.95$	Воспроизводимость	Мера правильности $p=0.95$
объемная доля спирта этилового	определение плотности (ареометр)	96.3 % – 96.0 %	0.06 %	0.12 %	$\pm 0.06$ %
окисляемость спирта	визуальное сравнение с эталоном интенсивности окраски после проведения реакции	15–23 мин	1.0 мин	2.0 мин $m=2, p=0.95$	$\pm 0.5$ мин
массовая концентрация альдегидов	реакция с фуксинсерным реактивом, фотоколориметрия	4.0 – 2.0 мг/л	0.3 мг/л	0.5 мг/л $m=2, p=0.95$	$\pm 0.15$ мг/л
массовая концентрация сивушного масла	с салициловым альдегидом, фотоколориметрия	10.0 – 3.0 мг/л	0.3 мг/л	0.6 мг/л	$\pm 0.1$ мг/л
массовая концентрация кислот	водное кислотное титрование с визуальным определением точки эквивалентности	15.0-8.0 мг/л	2.0 мг/л	3.0 мг/л	$\pm 1.0$ мг/л
массовая концентрация омыляемых веществ	водное кислотное титрование с визуальным определением точки эквивалентности	30.0-12.0 мг/мл	3.0 мг/л	5.0 мг/л	$\pm 1,5$ мг/л
массовая концентрация эфиров	реакция, фотоколориметрия	5.0-1.5 мг/л	0.2 мг/л	0.3 мг/л	$\pm 0.1$ мг/л
метанол	реакция, фотоколориметрия	0.03-0.005%	0.002%	0.005 %	$\pm 0.002$ %

ция поддержания оборудования в надлежащем состоянии и др., но не введение оперативного контроля сходимости (хотя это может быть введено, например, как временная мера). К сожалению, в настоящее время внутрилабораторный контроль в фармацевтических лабораториях, фактически, отсутствует (по причине отсутствия, в том числе и надлежащей концепции его применения). Зачастую, если даже в лаборатории проблема осознается, то ее решение встречает сопротивление, поскольку связано с затратами — материальными и другими.

Цель *внешнего контроля* — независимый аудит системы качества в рамках ее внешней независимой экспертной оценки. При этом наиболее часто выявляются проблемы, на решение которых у лаборатории может не хватать компетентности (нередко лаборатория может даже не замечать данной проблемы). Важнейшим инструментом (и обязательным для всех лабораторий) является межлабораторные программы профессионального тестирования (ППТ).

Отметим, что у большинства фармацевтических лабораторий, аккредитованных в настоящее время в Государственной службе ЛС и изделий медицинского назначения, все три уровня метрологического контроля прописаны в системе качества, однако, реально они не всегда работают.

### 9. Реальная ситуация с метрологическим контролем качества результатов измерений в сфере фармации

#### 9.1. Оперативный контроль точности

Оперативный контроль сходимости фактически проводится только для приборных хроматографических методик контроля качества ЛС (ЖХ и ГХ), поскольку требования к *RSD* для методик данного типа включены в Фармакопею.

Отметим, что такой оперативный контроль носит достаточно формальный характер и зачастую не преследует цель обеспечить надлежащее качество при рутинном выполнении анализа. Это, отчасти, связано с тем, что в фармации метрологические требования обычно обусловлены не возможностями метода анализа, а требованиями спецификаций (т.е. нормируется максимально допустимая неопределенность, при которой результаты являются приемлемыми для данного нормирования содержания). В связи с этим встречаются случаи, когда методика при обычной аналитической

практике обеспечивает гораздо лучшие метрологические характеристики результатов. Например, в Фармакопее США для жидкостной хроматографии требования к *RSD* составляют обычно  $\leq 2\%$  при количественном определении и  $\leq 15\%$  при определении примесей. В это же время прибор в хорошем состоянии может обеспечивать *RSD* и 0.1%. Естественно, встречаются и другие ситуации, когда из-за узких допусков содержания работать приходится на пределе возможности данного метода.

Однако для испытаний другими методами анализ критических факторов, влияющих на качество анализа, *практически не проводится*.

Критические факторы, влияющие на качество анализа, могут контролироваться и не на этапе оперативного контроля. Однако отсутствие оперативного контроля точности должно быть обосновано. Все критические факторы для каждого конкретного анализа должны контролироваться системой качества (например, адекватное для данной задачи обучение персонала, поддержание оборудования в должном состоянии и др.).

Еще раз отметим, что на качество результата анализа могут влиять различные факторы, и выявить их значимость в первую очередь должна процедура валидации методики. Помимо конечной аналитической операции можно отметить следующие наиболее часто встречающиеся факторы:

- погрешность пробоподготовки;
- варьирование, связанное с процедурами проведения реакции/экстракции.

#### 9.1.1. Погрешность пробоподготовки

Как показали результаты, полученные в 3 и 4 раундах ППТ «Фарма-тест» [11, 12], для количественного определения, выполняемого спектрофотометрическим и хроматографическим методами, основным источником неопределенности является пробоподготовка. Данная неопределенность существенно (в несколько раз) превышает значение, которое должно было быть получено при выполнении требований «обычной аналитической практики». В связи с этим для методик, для которых прогноз неопределенности пробоподготовки показывает значимое ее влияние на неопределенность результата анализа, рекомендуется при выполнении рутинного анализа анализировать более одной пробы (с полной пробоподготовкой для каждой) и контролировать при оперативном контроле различие между полученными средними значениями.

### 9.1.2. Варьирование, связанное с процедурами проведения реакции/экстракции

Для большинства методик, в которых используется проведение реакции, экстракция и др., данные процедуры вносят наибольший вклад в неопределенность результата анализа. В данном случае процедура валидации аналитической методики должна дать ответ на вопрос, насколько большую неопределенность вносит данная процедура, и есть ли необходимость в приготовлении параллельных проб при проведении рутинного анализа.

### 9.1.3. Субъективный фактор

Отметим, что для неприборных методов анализа (например, титрование с визуальной оценкой точки эквивалентности, когда параллельно анализируется несколько одинаковых аликвот жидкого ЛС) имеются проблемы с объективным контролем за сходимостью результатов измерений. Аналитик произвольно «подгоняет» объем, пошедший на титрование, под одно и то же значение. Примером могут служить результаты, полученные нами при валидации методики трилонометрии для ППТ-6:

- $RSD$  параллельных определений  $\leq 0.2\%$  (возможность непреднамеренной «подгонки» объема аналитиком);
- отклонения точек от прямой ( $RSD_y$ ) при изучении линейности около  $0.5\%$  (аналитик заранее не знал объем, который должен пойти на титрование).

Еще более интересная ситуация имела место при количественном определении глюкозы в растворе для инъекций рефрактометрически с визуальным определением [13]. Допуски содержания по АНД составляли  $\pm 3\%$ , а допустимая по Фармакопее неопределенность результата анализа  $\pm 4\%$ . При этом *аналитик заранее знал значение рефракции, соответствующее номинальному содержанию* глюкозы. В данной ситуации методика вообще не позволяла контролировать качество ЛС. Во-первых, в силу указанных выше особенностей методики, аналитик в принципе был не в состоянии различить качественное и некачественное ЛС. Во-вторых, результаты анализа, в силу субъективности оценки, просто подгонялись под «100 % содержание».

Для корректного контроля качества результатов в таких случаях (субъективность оценки) необходимо применение специальных аналитических приемов.

### 9.2. Внутрिलाбораторный контроль

В настоящее время внутрिलाбораторный контроль фармацевтическими лабораториями практически не проводится. Если проводится, то в основном формально — для того, что бы показать соответствие процедурам, прописанным в Руководстве по качеству. Любой вид контроля призван выявлять существующие проблемы. Однако немного найдется лабораторий, которые могут, кроме записей о проведении внутрिलाбораторного контроля, показать запротоколированные корректирующие действия, предпринятые по результатам выявления проблемы. Это свидетельствует либо о формальности проведения внутрिलाбораторного контроля (в наихудшем случае эксперимент проводится только на бумаге), или о недостаточной квалификации лаборатории для постановки вопросов и выявления и решения проблем. Вместе с тем, при проведении ППТ буквально по каждому испытанию выявляются десятки проблем.

Отметим типичную ошибку при проведении процедур внутрिलाбораторного контроля качества. Лаборатория просто проводит анализ какого-то лекарственного средства, используя в качестве критерия приемлемости соответствие анализируемого лекарственного средства спецификации. К сожалению, данный ошибочный подход нередко используется и при аттестации лаборатории. Он неприемлем по следующим причинам:

- при внутрिलाбораторном контроле должно оцениваться качество выполнения анализа, а не качество ЛС. Поэтому критерием оценки для количественных испытаний должно быть соответствие характеристик точности и правильности получаемых результатов анализа максимально допустимым значениям, а не соответствие ЛС спецификации. В частности, в соответствии с рекомендациями ГФУ, максимально допустимая неопределенность результата анализа для ГЛС должна быть в 3 раза уже, чем допуски спецификации [2].
- для того, что бы оценивать работу лаборатории, для анализируемого образца должно быть установлено приписное значение, он должен быть стабилен и однороден. Сами по себе ГЛС этим требованиям не удовлетворяют.

Таким образом, фармацевтические лаборатории нуждаются в организационно — методической помощи для проведения внутрिलाбораторного контроля. В свете данной проблемы ГП НЭФЦ планирует разработку недорогих

тестовых образцов (ТО), предназначенных для проведения внутрилабораторного контроля по выбранным методам анализа. По-видимому, наиболее востребованным будет ТО для спектрофотометрии (СФ), для анализа которого используется взятие навески, доведение до объема и взятие аликвоты для второго разведения. Для такого ТО указывается аттестованное значение и максимально допустимое отклонение от него в соответствии с требованиями ГФУ и обычной аналитической практикой. Использование в лаборатории такого ТО позволит:

- оценить состояние весов, мерной посуды, спектрофотометра;
- оценить квалификацию аналитиков;
- проводить мероприятия, необходимые для внутрилабораторной системы качества: внутренний аудит, обучение, корректирующие действия.

### 9.3. Межлабораторный контроль

Важнейшим инструментом внешнего контроля качества результатов измерений является участие в межлабораторных программах профессионального тестирования (ППТ). Основная цель ППТ — предоставление информации и необходимой поддержки участвующим лабораториям для мониторинга за качеством измерений и для его улучшения. Необходимо отметить, что в настоящее время ГП НЭФЦ аккредитуется как официальный координатор программ Межлабораторного сравнения результатов в системе Госстандарта. Это означает, что результаты ППТ будут обязательно учитываться при аттестации лаборатории на техническую компетентность.

Однако одновременно ППТ может совмещать черты и *межлабораторного эксперимента*, цели и задачи которого могут быть гораздо шире. Проведение программ ППТ в системе «Фарма-тест» позволило решать такие важнейшие проблемы, как:

- проверить профессиональную пригодность всей национальной системы контроля качества в целом;
- выявить проблемы в выполнении методик анализа и ввести соответствующие изменения в ГФУ.

### 10. Некоторые важные результаты, полученные в рамках ППТ

#### 10.1. Оценка неопределенности пробоподготовки

Впервые в рамках фармацевтической отрасли были оценены вклады неопределенно-

сти пробоподготовки и конечной аналитической операции в суммарную неопределенность методики анализа [11-12]. Показано, что вклад неопределенности пробоподготовки является основным. При этом, фактическая неопределенность пробоподготовки в большинстве фармацевтических лабораторий в несколько раз превышает максимально допустимое значение в соответствии с требованиями ГФУ и обычной аналитической практики. На основании полученных результатов для лабораторий можно рекомендовать следующие корректирующие действия:

- мониторинг за состоянием весов;
- калибровка мерной посуды;
- обучение персонала.

#### 10.2. Оценка неопределенности методик анализа

*ВЭЖХ* [11]. Большинство лабораторий в состоянии выполнять анализ в полном соответствии с требованиями Фармакопеи. Однако, фактическая неопределенность пробоподготовки значительно превышает максимально допустимую.

*Спектрофотометрия в УФ и видимой областях* [12]. Большинство лабораторий отрасли не в состоянии корректно анализировать ГЛС с допусками уже, чем 10 %. На основании полученных результатов для лабораторий можно рекомендовать следующие корректирующие действия:

- проведение квалификации спектрофотометра;
- калибровка мерной посуды;
- обучение персонала;
- корректная разработка методик СФ (в частности, использование корректных объемных разбавлений).

Была получена также генеральная характеристика сходимости метода СФ (*RSD* измерений  $\leq 0.52\%$ ) [12]. Данную величину рекомендуется использовать при разработке и валидации спектрофотометрических методик.

*Рефрактометрия* [13]. Неопределенность при визуальном считывании результата составляет около 4 % для раствора глюкозы 5 %, в то время как допуски содержания по спецификации составляют  $\pm 3\%$  (!). Для получения корректных результатов по данной методике анализа допуски должны быть не уже чем  $\pm 10\%$ .

По результатам проведения ППТ были внесены необходимые дополнения в ГФУ [2] в общие статьи «Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях» и «Тонкослойная хроматография».

Таблица 3

**Результаты оценки состояния применения разных методов в фармацевтической отрасли Украина (по результатам ППТ)**

Задача	Метод	Тестовый образец	Всего участ.	Отриц. рез.	Критерий	Вывод	
<i>Раунд 1</i>							
определение NaCl	аргентометрическое титрование	0.9 % раствор NaCl	35	1	5.6		
определение pH	потенциометрическое определение pH	буферные растворы	35	6	5.6		
<i>Раунд 2</i>							
определение салициловой кислоты	СФ	спиртовой раствор кислоты салициловой	45	27	6.4	<b>SOS!</b>	
CaCl	титрование	10 % раствор кальция хлорида	41	3	6.1		
кофеин	ВЭЖХ	0.4 % раствор кофеина	10	2	3.3		
<i>Раунд 3</i>							
определение салициловой кислоты	СФ	спиртовой раствор кислоты салициловой	56	29	7.2	<b>SOS!</b>	
линкомицин	ВЭЖХ	субстанция	20	0!			
кальция глюконат	титрование	таблетки	образец 1	56	9	7.2	<b>SOS!</b>
			образец 2	56	6	7.2	
<i>Раунд 4</i>							
глюкоза	рефрактометрия	раствор глюкозы 5 %	образец 1	59	4	7.4	
			образец 2	59	7	7.4	
глюкоза	потенциометрическое определение pH	раствор глюкозы 5%	образец 1	50	2	6.7	
			образец 2	50	4	6.7	
парацетамол	растворение	таблетки	образец 1	19	1	4.2	
			образец 2	19	0	4.2	
парацетамол	распадаемость	таблетки	образец 1	48	5	6.6	
			образец 2	48	5	6.6	
<i>Раунд 5</i>							
цефалексин	потенциометрическое определение pH	субстанция	58	10	7.3	<b>SOS!</b>	
цефалексин	поляриметрия	субстанция	36	6			
цефалексин	СФ	субстанция	330нм	57	8	7.3	<b>SOS!</b>
цефалексин	СФ	субстанция	262нм	57	2	7.3	
цефалексин	полумикрометод определения воды	субстанция		21	5	4.4	<b>SOS!</b>

**9.3. Оценка состояния контроля качества ЛС в отрасли в целом**

Результаты, полученные в процессе проведения ППТ в системе «Фарма-тест», на основании соотношения положительных и отрицательных результатов позволяют статистически оценить состояние в отрасли по данным методам/методикам анализа. Используя биномиальное распределение [4], задаваясь принятым в аналитической практике уровнем брака 5 % и односторонней вероятностью 95 %, можно получить максимальное критическое количество отрицательных результатов для односторонней вероятности 95 % для

данного количества участников. Превышение этих критических значений отрицательных результатов свидетельствует о критическом состоянии применения данного метода в отрасли (SOS!) и необходимости принятия срочных мер. Результаты проведенного анализа по результатам ППТ представлены в Табл. 3.

Такой анализ позволяет не только эффективно планировать проведение следующих раундов, но и организовывать соответствующие корректирующие действия (проведение семинаров и др.).

Как видно из Табл. 3, в фармацевтической отрасли существуют проблемы с примени-



ем спектрофотометрии. Необходимо проведение корректирующих действий.

### Выводы

Рассмотрено состояние вопросов метрологического контроля качества результатов измерений для фармацевтических методик в отрасли. Дана оценка метрологической корректности применения некоторых методик анализа в отрасли по результатам Программы профессионального тестирования «Фарма-тест». Предложены рекомендации по проведению метрологического контроля качества результатов анализа.

### ЛИТЕРАТУРА

1. ДСТУ ISO/IEC 17025-2001 (ISO/IEC 17025:1999, IDT). Загальні вимоги до компетентності випробувальних та калібрувальних лабораторій. — Київ: Держстандарт України, 2002. — 21 с.
2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: PIPEГ, 2001. — Доповнення 1. - 2004. - 520 с.
3. ДСТУ 2681-94. Метрологія. Терміни та визначення. — Київ: Держстандарт України, 1994. - 67 с.
4. Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту // Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: PIPEГ, 2001. — Доповнення 1. - 2004. — С. 187-214.
5. Выполнение тестов «Однородность содержания» и «Растворение» при серийном контроле качества лекарственных средств. 1. Общая схема эксперимента / Гризодуб А.И., Леонтьев Д.А., Левин М.Г., Асмолова Н.Н., Вырова Е.В. // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. — 2004. - Т. 2, № 1(5). - С. 24-34.
6. Стандартизованная процедура валидации методик контроля содержания примесей в готовых лекарственных средствах методом жидкостной хроматографии / Гризодуб А.И., Леонтьев Д.А., Доценко Т.Н., Загорий В.А. // Фармаком. — 2005. - № 2/3. - С. 78-94.
7. Стандартизованная процедура валидации методик контроля остаточных растворителей в лекарственных средствах методом газовой хроматографии / Гризодуб А.И., Губаревич И.Г., Карпова Т.А., Никишина Л.Е., Леонтьев Д.А. // Фармаком. — 2005. - № 4. - С. 5-21.
8. EURACHEM/CITAC. — 1995. - Guide Quantifying uncertainty in analytical measurement. - 2<sup>nd</sup> ed. - 2000.
9. Good Laboratory Practice in Governmental Drug Control Laboratories // WHO Technical Report Series. — 1987. - Annex 1.
10. ДСТУ 4181:2003. Спирт етиловий ректифікований і спирт етиловий - сирець. Правила приймання і методи випробування. - Київ: Держстандарт України. - 2004. - 26 с.
11. Воспроизводимость фармакопейных методик ВЭЖХ при количественном определении лекарственных средств в разных лабораториях: роль неопределенности пробоподготовки / Гризодуб А.И., Леонтьев Д.А., Архипова Н.Н., Зволинская Н.Н., Денисенко Н.В., Доценко Т.Н. // Фармаком. — 2003. - № 4. — С. 4-12.
12. Воспроизводимость фармакопейных спектрофотометрических методик количественного определения ле-

карственных средств в разных лабораториях / Гризодуб А.И., Зволинская Н.Н., Архипова Н.Н., Леонтьев Д.А., Денисенко Н.В., Доценко Т.Н. // Фармаком. — 2004. - № 2. - С. 20-34.

13. Атестація тестових зразків розчину глюкози 5 % для інфузій для кількісного визначення глюкози методом рефрактометрії / Гризодуб О.І., Леонтьев Д.А., Архипова Н.М., Зволинська Н.М., Овчинникова Т.І., Денисенко Н.В. // Фармаком. — 2005. - № 1. - С. 28-38.

### Резюме

Леонтьев Д.А., Гризодуб О.І.

### Метрологічний контроль за результатами вимірювань

Розглянуто стан питань метрологічного контролю якості результатів вимірювань для фармацевтичних методик у галузі. Обговорено фармакопейну модель прийняття рішення про якість. Розглянуто концепцію невизначеності результатів і наявні рекомендації для фармакопейних випробувань. Розглянуто концепцію валідації та верифікації для методик аналізу. Обговорено специфіку валідації (кваліфікації) аналітичного обладнання для фармацевтичних аналізів. Розглянуто метрологічний контроль якості результатів для трьох рівнів: оперативний контроль, внутрішньолабораторний контроль і зовнішня оцінка (програми професійного тестування). Обговорено результати, одержані при проведенні Програми професійного тестування «Фарма-тест». Запропоновано рекомендації з проведення метрологічного контролю якості результатів аналізу.

### Summary

Leontiev D.A., Gryzodub A.I.

### Metrological control of quality of measurements results

It is considered a level of metrological control for test results in pharmaceutical industry. It is discussed Pharmacopoeial model for the decision on medicine quality. It is considered a concept of analytical results uncertainties and available recommendations for some pharmacopoeial tests. It is discussed the concept of validation and verification for analytical procedures. It is considered specificity of validation (qualification) for analytical equipments for the pharmaceutical analysis. It is discussed a metrological control for test results at three levels: on-line control of test results, intra-laboratory control and external control (Proficiency Testing Scheme). It is discussed results of Ukrainian Proficiency Testing Scheme "Pharma-Test". Recommendations for realization of metrological control for test results are proposed.

**Леонтьев Дмитрий Анатольевич** (р. 1963). Окончил биологический факультет Харьковского государственного университета (1986). Зам. директора ГП НЭФЦ по научной работе. К.фарм.н. (1997).

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

## До видання Доповнення 2 до Державної Фармакопеї України

УДК 615.11 (478.9)

Котова Э.Э.

Государственное предприятие «Научно-экспертный фармакопейный центр»

### Вопросы введения в ГФУ монографии «Зверобой»

Проведен сравнительный анализ показателей качества травы зверобоя в соответствии с требованиями ЕФ и ГФ XI. Показано, что при стандартизации лекарственного растительного сырья проблематично руководствоваться только требованиями ЕФ, регламентирующими качество зверобоя пятнистого, в то время как официальными в Украине являются зверобой продырявленный — *Hipericum perforatum* L. и зверобой пятнистый — *Hipericum maculatum* Crantz. Предложено при введении в ГФУ монографии на траву зверобоя в национальную часть включить описание сырья *Hipericum maculatum* Crantz, макроскопические и микроскопические характеристики для *Hipericum perforatum* L. и *Hipericum maculatum* Crantz, а также разработанную методику количественного определения флавоноидов в сырье, в пересчете на гиперозид.

Растения рода Зверобой издавна применяются как в народной, так и в официальной медицине многих стран. Наиболее широко используется зверобой продырявленный (*Hipericum perforatum* L.) и з.пятнистый (*H. maculatum* Crantz.) [1], реже - з.жестковолосистый (*H. hirsutum* L.), з.изящный (*H. elegans* L.) [2].

В связи с высокой популярностью, фармакологические свойства и химический состав представителей рода Зверобой достаточно изучены. Траву зверобоя оказывает вяжущее, противовоспалительное и антисептическое действие, обладает Р-витаминной активностью. Из данного вида ЛРС изготавливают настойки, сухие экстракты, таблетки на основе экстракта, применяемые при колитах, циститах, желчекаменной болезни. Экстракт и траву зверобоя используют для лечения психовегетативных и нервных нарушений, депрессивных состояний; препараты травы зверобоя обладают фотосенсибилизирующим действием и др. [1, 3, 4].

Химический состав биологически активных веществ (БАВ) зверобоя очень разнообразен. Основной группой действующих веществ различных видов рода Зверобой являются фенольные соединения [5, 6, 7, 8]. Среди них, в первую очередь, выделяют флавоноиды. Наиболее изученным является флавоноидный состав з.продырявленного, з.пятнистого, з.изящного, з.жестковолосистого, з.прямостоячего (*H. erectum* Thunb.), з.шероховатого (*H. scabrum* L.), з.горного (*H. montanum* L.) и др. [7, 9, 10, 11]. Все указанные виды содержат кверцетин и некоторые его гликозиды. Основным компонентом среди флавоноловых гликозидов является гиперозид (0.3 % - 0.7 %) [12, 13, 14]. По данным [15] максимальное содержание

суммы флавоноидов, а также индивидуальных флавоноидных соединений, в частности, гиперозиды и рутина, определено в з.продырявленном (3.90 %, 1.50 % и 2.10 %, соответственно). Фенолкарбоновые кислоты в зверобоях представлены в основном кофейной и хлорогеновой кислотами [14], дубильные вещества - производными катехина (7 % - 15 %) [16].

К другой важной группе БАВ травы зверобоя относят нафтодиантроны: гиперидин, псевдогиперидин, гиперфорин (0.05 % - 0.3 %) [14]. Установлено, что наибольшее количество гиперидинов содержится в з.горном, з.продырявленном и з.изящном [17]. Для наиболее изученных видов — з.продырявленного и з.пятнистого — суммарный состав антрахиноновых производных практически одинаков [12, 15].

Среди других БАВ зверобоя выделяют кумарины (умбеллиферон и скополетин), эфирное масло (0.2 % - 0.3 %), витамины С и Е и др. [2, 14, 18].

В связи с широким набором различных классов БАВ в сырье зверобоя, подходы к его стандартизации также разнообразны.

В Украине в настоящее время действующей нормативной документацией является статья ГФ XI «Трава зверобоя», которая предусматривает определение суммы флавоноидов, в пересчете на рутин и сухое сырье (не менее 1.5 %) [19].

В России качество травы зверобоя регламентируется требованиями ГФ XI и Изменениями 1-5 к ней. Регламентация содержания БАВ и методика аналогичны указанным в ГФ XI в статье «Трава зверобоя» [19, 20].

Большинство отечественных препаратов травы зверобоя стандартизуют по содержанию суммы флавоноидов: в препарате травы

зверобоя регламентируют не менее 1.5 %, в пересчете на рутин; в экстракте зверобоя сухом — не менее 6.0 %, в пересчете на рутин; в настойках зверобоя — не менее 0.15 %, в пересчете на гиперозид.

Монографии на данный вид ЛРС присутствуют в Европейской Фармакопее (ЕФ) [21], Чешской Фармакопее [22], Фармакопее США (USP) [23], информация о нем приведена также в документах ВОЗ [14]. В данных нормативных документах (НД) в сырье регламентируется содержания суммы гиперидинов, в пересчете на гиперидин: не менее 0.04 % (USP) и не менее 0.08 % (ЕФ, Чешская Фармакопея, документы ВОЗ). Такая стандартизация сырья в импортных НД объясняется прежде всего тем, что зарубежные препараты зверобоя чаще всего используются как антидепрессорные средства (например препарат «Негрустин»), и именно гиперидинам приписывают соответствующее биологическое действие.

Целью настоящей работы явилось исследование качества различных серий травы зверобоя, произрастающих в Украине видов, для выяснения возможности гармонизации требований национальной законодательной базы (ГФУ) на траву зверобоя с Европейской Фармакопеей (ЕФ).

Для достижения данной цели были поставлены следующие задачи: провести сравнительный анализ показателей качества сырья, регламентируемых монографией ЕФ «St. John's wort» и статьей ГФ XI «Трава зверобоя», исследовать отечественное сырье на соответствие требованиям данных документов и разработать методику определения количественного содержания флавоноидов для включения в национальную часть монографии ГФУ «Зверобой».

При сравнении требований к качеству травы зверобоя, описанных в ЕФ и ГФ XI, выяснено следующее.

**Описание.** В ЕФ 5.8 описаны целые или резаные высушенные цветущие верхушки *Hypericum perforatum* L., собранные в период цветения.

В ГФ XI описана собранная в фазу цветения и высушенная трава зверобоя продырявленного - *Hypericum perforatum* L. и зверобоя пятнистого (зверобоя четырехгранного) *Hypericum maculatum* Crantz (*H. Quadrangulum* L.), сем. зверобойных — *Hypericaceae* L.

Таким образом, в ГФ XI описан еще один вид зверобоя — зверобой пятнистый (зверобой четырехгранный) *Hypericum maculatum* Crantz (*H. Quadrangulum* L.).

**Макроскопия (Внешние признаки).** В ГФ XI, как и в ЕФ, описаны основные морфологические части сырья: стебли, листья, цветки; указан их цвет, размер, форма и др. Однако ЕФ дает описание сырья одного вида зверобоя — *Hypericum perforatum* L., тогда как ГФ XI приводит общее описание сырья двух видов зверобоя (*Hypericum perforatum* L. и *Hypericum maculatum* Crantz), указывая их отличительные особенности.

**Микроскопия.** В ЕФ исследования проводят на измельченном в порошок сырье, а в ГФ XI — на поперечном срезе листа. В обоих случаях описаны характерные диагностические признаки сырья для — *Hypericum perforatum* L. (аномоцитный тип устьиц, вместилища овальной формы, содержащие красновато-фиолетовый пигмент). В ЕФ при анализе сырья, измельченного в порошок, приводятся характерные особенности всех типов тканей, встречающихся в сырье *H. perforatum*. Согласно методике, приведенной в ГФ XI, рассматривается только поверхность листа, поэтому в разделе «Микроскопия» охарактеризованы лишь особенности строения эпидермы листа.

**Идентификация.** В ЕФ идентификация проводится методом тонкослойной хроматографии. На хроматограмме испытуемого раствора сырья регламентируется положение пятен рутина, гиперозида, псевдогиперидина и гиперидина, которые описывают по отношению к пятнам веществ сравнения — рутина и гиперозида.

В ГФ XI описана качественная реакция с 2 % раствором алюминия хлорида в 95 % спирте; раствор окрашивается в зеленовато-желтый цвет (флавоноиды).

**Посторонние примеси.** ЕФ регламентирует содержание стеблей диаметром более 5 мм (не более 3 %), а также других посторонних примесей (не более 2 %).

ГФ XI регламентирует содержание стеблей (в том числе отделенных при анализе) — не более 50 %, и других примесей (минеральной и органической) — в сумме не более 2 % (Табл. 1). Подобная регламентация содержания примесей стеблей в сырье требует отдельной оценки. В фармацевтической практике травой называют высушенные надземные части травянистых растений, собранные во время цветения, иногда во время бутонизации или плодоношения. Данное сырье состоит из смеси стеблей, листьев, цветков, иногда бутонов и незрелых плодов [24]. Таким образом, стебли являются составной частью травы зве-

Таблица 1

Сравнительные данные по числовым показателям и количественному определению травы зверобоя в монографии ЕФ «St. John's wort» и статье ГФ XI «Трава зверобоя»

Показатель	ГФ XI «Трава зверобоя»	ЕФ «St. John's wort»
стебли, в том числе отделенные при анализе	не более 50 %	не регламентируется
стебли диаметром более 5 мм	не регламентируется	не более 3 %
органическая примесь	не более 1 %	не более 2 %
минеральная примесь	не более 1 %	
потеря в массе при высушивании (влажность)	не более 13 %	не более 10.0 %
общая зола	не более 8 %	не более 7.0 %
зола, нерастворимая в 10 % растворе кислоты хлористоводородной	не более 1 %	не регламентируется
количественное определение	не менее 1.5 % суммы флавоноидов, в пересчете на рутин	не менее 0.08 % суммы гиперацинов, в пересчете на гиперацин

робоя, описание их приводится в разделе «Макроскопия». Учитывая это, считаем достаточным в сырье регламентировать размер стеблей, как это приведено в монографии ЕФ — содержание стеблей диаметром более 5 мм должно быть не более 3 %.

Как в ЕФ, так и в ГФ XI приведены показатели «Общая зола», «Потеря в массе при высушивании», однако нормирование разное. Кроме того, в ГФ XI приведен показатель «Зола, нерастворимая в 10 % растворе хлористоводородной кислоты», в ЕФ этот показатель отсутствует.

**Количественное определение.** В ГФ XI в траве зверобоя регламентируется содержание суммы флавоноидов, в пересчете на рутин (не менее 1.5 %). Методика количественного определения суммы флавоноидов заключается в следующем: сначала проводится экстракция из сырья 95 % спиртом при нагревании, к аликвоте выделенного экстракта прибавляется раствор алюминия хлорида и затем проводится измерение оптической плотности приготовленного таким образом испытуемого раствора при длине волны 415 нм. Параллельно измеряют оптическую плотность раствор ГСО рутин, приготовленного аналогичным образом [19].

Однако методика, приведенная в ГФ XI в статье «Трава зверобоя», представлена некорректно: отсутствует описание приготовления раствора алюминия хлорида; при описании приготовления испытуемого раствора не указано, какой объем аликвоты полученного экстракта сырья необходимо брать; непонятна приведенная расчетная формула. Т.е. фактически данная методика не может быть однозначно воспроизводимой и это делает актуаль-

ным разработку методики определения количественного содержания суммы флавоноидов в сырье.

ЕФ 5.8 в монографии «St. John's wort» в сырье количественно оценивает сумму гиперацинов, в пересчете на гиперацин (не менее 0.08 %).

Сравнительный анализ монографий ЕФ «St. John's wort» и статьи ГФ XI «Трава зверобоя», показал, что в отличие от ЕФ, в Украине разрешен к применению дополнительный вид данного лекарственного сырья — зверобой пятнистый (зверобой четырехгранный) — *Hypericum maculatum* Crantz (*Hypericum quadrangulum* L.).

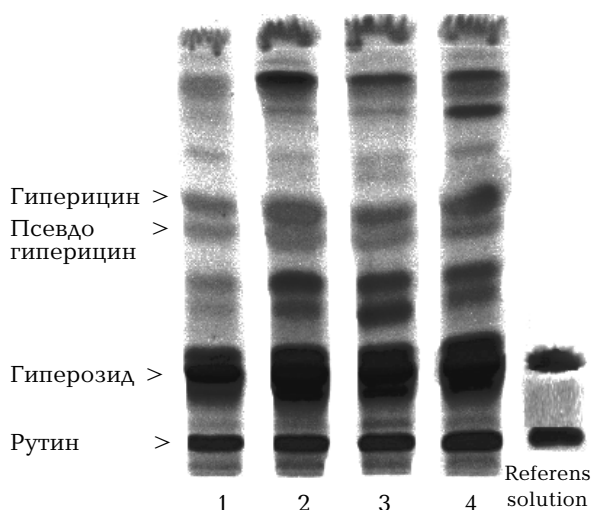
Кроме того, ЕФ и ГФ XI по-разному подходят к стандартизации данного вида ЛРС по содержанию БАВ. С одной стороны, стандартизация зверобоя по количественному содержанию иного класса действующих веществ (гиперацинов) потребует пересмотра большого массива АНД на лекарственные препараты из данного растительного сырья, которое стандартизируется по содержанию флавоноидов. С другой стороны, методика количественного определения флавоноидов в статье ГФ XI «Трава зверобоя» имеет существенные недостатки.

#### Исследование сырья

В качестве объектов исследования были использованы образцы травы зверобоя, собранные в 2004-2006 гг. поставщиками лекарственного растительного сырья в Харьковской (1), Житомирской (2, 3), Ровненской (4), Сумской (5) областях.

При проведении макроскопических исследований было обнаружено, что все имеющи-

Рисунок 1



**Хроматограммы, полученные при проведении идентификации травы зверобоя**

- 1 — испытуемый раствор образца 1,
- 2 — испытуемый раствор образца 2,
- 3 — испытуемый раствор образца 3,
- 4 — испытуемый раствор образца 4,
- 5 — раствор сравнения рутина и гиперозида.

еся в наличии образцы сырья по внешним признакам соответствовали требованиям как монографии ЕФ, так и статьи ГФ XI. Все проанализированные образцы удовлетворяли требованиям, предъявляемым для зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum L.*).

Образцы 2, 3, 5 не удовлетворяли требованиям обоих нормативных документов по содержанию посторонних примесей (органической примеси). Определение содержания посторонних примесей (органической примеси) в образце 1 затруднено, так как сырье было измельчено поставщиком.

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

зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum L.*).

При проведении теста «Идентификация» по методике ТСХ, описанной в ЕФ, были использованы хроматографические пластинки Silicagel 60F<sub>254</sub> на алюминиевой подложке (фирма «Merck»). Было установлено, что во всех образцах на хроматограммах обнаруживались регламентируемые зоны рутина, гиперозида, псевдогиперицина и гиперидина (типичные хроматограммы приведены на Рис. 1), а также другие зоны желтой и синей флуоресценции. На хроматограмме образца 1 регламентируемые зоны проявлялись менее отчетливо.

В Табл. 2 приведены результаты анализа исследуемых образцов сырья по остальным показателям: «Общая зола» и «Потеря в массе при высушивании». Как видно из приведенных данных, все образцы соответствовали регламентируемым требованиям.

При проведении качественной реакции по методике, указанной в ГФ XI в статье «Трава зверобоя», растворы всех образцов окрашивались в зеленовато-желтый цвет (наличие флавоноидов).

**Количественное определение.** Как было указано выше, ЕФ в траве зверобоя количественно оценивает содержание суммы гиперидинов, в пересчете на гиперидин и сухое сырье (не менее 0.08 %).

Определение количественного содержания суммы гиперидинов, согласно методике ЕФ, проводят методом УФ-спектрофотометрии. Методика включает экстрагирование определяемых веществ из сырья смесью вода — тетрагидрофуран (20:80) при кипячении и перемешивании, центрифугирование, выпаривание, растворение сухого остатка в метаноле, фильтрование. В качестве компенсационного раствора используют метанол. Измерение оп-

Таблица 2

**Результаты анализа травы зверобоя в соответствии с требованиями ГФ XI**

Показатель	Нормирование	Образец				
		1	2	3	4	5
описание	в соответствии с ГФ XI	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
внешние признаки	в соответствии с ГФ XI	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
микроскопия	в соответствии с ГФ XI	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
стебли, в том числе отделенные при анализе	не более 50 %	-	38.0 %	50.0 %	54.5 %	35.50 %
органическая примесь	не более 1 %	-	8.64 %	8.92 %	0.09 %	12.75 %
минеральная примесь	не более 1 %	не обн.	не обн.	не обн.	не обн.	не обн.
влажность	не более 13 %	8.78 %	8.69%	8.73%	8.97 %	8.58 %
общая зола	не более 8 %	3.05 %	3.50 %	3.42 %	3.40 %	4.28 %

Таблица 3

Результаты анализа (идентификация, количественное определение) образцов травы зверобоя в соответствии с требованиями ЕФ, а также результаты определения содержания суммы флавоноидов по разработанной методике

Образец	Идентификация (метод ТСХ)	Содержание суммы гиперацинов, в пересчете на гиперацин (не менее 0.08 %)	Содержание суммы флавоноидов, в пересчете на гиперозид (не менее 1.5 %)
1	обнаружены слабо выраженные регламентируемые зоны рутина, гиперозид, псевдогиперацина, гиперацина	0.05 %	1.5 %
2	обнаружены регламентируемые зоны рутин, гиперозид, псевдогиперацина, гиперацина	0.12 %	2.55 %
3	обнаружены регламентируемые зоны рутин, гиперозид, псевдогиперацина, гиперацина	0.11 %	1.95 %
4	обнаружены регламентируемые зоны рутин, гиперозид, псевдогиперацина, гиперацина	0.10 %	1.66 %
5	обнаружены регламентируемые зоны рутин, гиперозид, псевдогиперацина, гиперацина	0.09 %	1.67 %

тической плотности проводят при длине волны 590 нм. При расчетах используют удельный показатель поглощения гиперацина, равный 870.

По количественному содержанию суммы гиперацинов, которое определяли согласно указанной выше методике, все проанализированные образцы, кроме образца 1, удовлетворяли регламентируемым требованиям (Табл. 3).

Однако, учитывая то, что во всех отечественных нормативных документах препараты зверобоя стандартизируют по количественному содержанию флавоноидов, нами была разработана методика определения суммы флавоноидов, содержащихся в траве зверобоя, в пересчете на гиперозид. Разработанная методика предложена для включения в национальную часть монографии Дополнения 2 ГФУ «Зверобой».

В связи с тем, что основными флавоноидами данного вида ЛРС являются производные кверцетина (рутин, как доминантный компонент - гиперозид и др.), нами закономерно за основу была взята методика, описанная в ЕФ для определения аналогичных флавонол-производных в таких видах сырья как, трава пустырника, цветки календулы, листья березы и др. Следует отметить, что подходы к стандартизации ЛРС, содержащего флавоноиды, были достаточно изучены рядом немецких ученых еще в 60-е годы XX столетия [25]. Авторы показали, что использование подобной методики для стандартизации ЛРС, содержа-

щего флавонол-производные, позволяет унифицировать методы контроля его качества, что является одним из основных требований при разработке фармакопейных монографий. Модификация описанной методики была использована при создании ряда монографий ДАВ и ЕФ.

Методика заключается в следующем: навеску сырья подвергают кислотному гидролизу в среде ацетона, полученные агликоны экстрагируют этилацетатом и измеряют оптическую плотность комплекса агликонов с алюминием хлоридом в среде этилацетат - метанол - уксусная кислота.

Согласно методике, содержание суммы флавоноидов рассчитывают, используя удельный показатель поглощения гиперозид, который в условиях определения равен 500.

В связи с тем что, методика ЕФ является валидированной, при разработке были проверены следующие валидационные характеристики методики: диапазон использования, специфичность, линейность и точность.

Для проверки полноты извлечения флавоноидов из сырья шрот после трехкратной экстракции ацетоном дополнительно обрабатывали тем же растворителем в аналогичных условиях и далее проводили определение суммы флавоноидов по описанной методике. Полученные при этом оптические плотности растворов (фоновое поглощение) имели значение менее 0.0008 (при поглощении испытуемых раствора сырья около 0.30), что соответ-

Рисунок 2

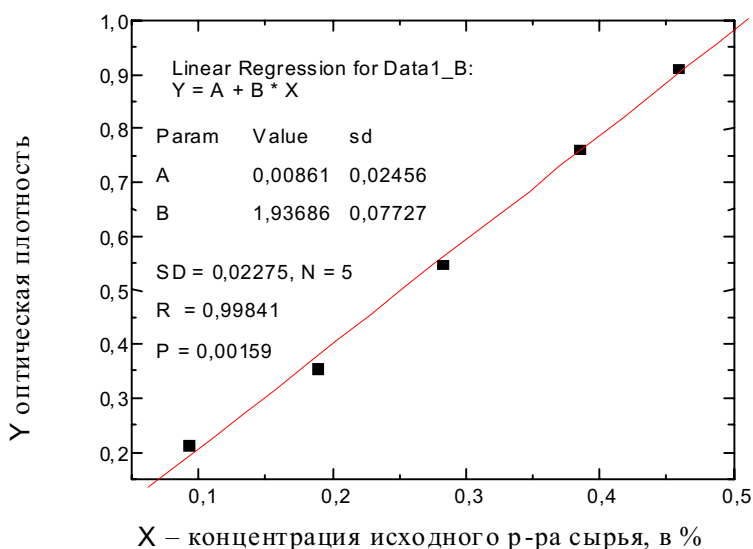


График зависимости оптической плотности испытуемых растворов травы зверобоя от концентрации сырья в растворе

ствовало относительной систематической погрешности, вносимой фоновым поглощением — 0.3 % (т.е.). Таким образом, фоновое поглощение в условиях методики имело статистически незначимое значение, что в свою очередь, свидетельствовало о полноте экстракции определяемых БАВ, а также о том, что методика характеризуется достаточной специфичностью.

Для проверки линейности методики был проведен следующий эксперимент: были получены ацетоновые растворы сырья разной концентрации (для чего гидролизу в ацетоновой среде подвергались различные навески сырья), а именно 0.1 %, 0.2 %, 0.3 %, 0.4 % и 0.5 % (при использованной по методике 0.2 %), т.е. в интервале от - 50 % до + 150 % от номинальной концентрации, и в данных растворах по методике проведено определение содержания суммы флавоноидов.

Полученная зависимость оптической плотности (Y) от концентрации препарата (X) приведена на Рис. 3 и выражается уравнением:  $Y = A + B \cdot X$ , где  $A = 0.00861$ ,  $B = 1.93686$ , коэффициент корреляции  $R = 0.9984$ .

На основании полученных данных было установлено, что в пределах измеряемых концентраций (1.0 г - 3.0 г суммы флавоноидов в 100 г сырья) зависимость оптической плотности от концентрации носит линейный характер, т.е. данная методика линейна в диапазоне - 50 % до + 150 % от номинального содержания суммы флавоноидов.

Кроме того, найденное значение коэффициента A (0.008) свидетельствовало о статистически незначимом вкладе остальных компонентов сырья в количественное определение флавоноидов, что говорит о достаточной специфичности данной методики.

Проверена сходимость результатов определения содержания суммы флавоноидов в сырье одной серии параллельно из 5 навесок сырья. Метрологические характеристики определения количественного содержания суммы флавоноидов, в пересчете на гиперозид, приведены в Табл. 4

Содержание суммы флавоноидов в траве зверобоя предлагается регламентировать с учетом экспериментально полученных ре-

Таблица 4

Метрологические характеристики методики количественного определения суммы флавоноидов, в пересчете на гиперозид

$X_i, \%$	f	$\bar{X}_{cp}$	$S^2$	S	P, %	t(P,f)	$\Delta x$	$\Delta X, \%$	$\varepsilon, \%$
2.40									
2.44									
2.59	4	2.486	$5.629 \times 10^{-3}$	$7.503 \times 10^{-2}$	95	2.776	$2.082 \times 10^{-1}$	$9.315 \times 10^{-2}$	3.75
2.53									
2.47									

зультатов и с учетом регламентации статьи ГФ XI — не менее 1.5 %.

Результаты определения количественного содержания суммы флавоноидов в анализируемых образцах сырья приведены в Табл. 3.

### Выводы

1. Сравнительный анализ показателей качества травы зверобоя в соответствии с требованиями ЕФ и ГФ XI показал, что, в отличие от ЕФ, в Украине разрешен к применению дополнительный вид — зверобой пятнистый (зверобой четырехгранный) — *Hypericum maculatum* Crantz (*Hypericum quadrangulum* L.). Учитывая широкое применение данного вида ЛРС, при введении в ГФУ монографии на траву зверобоя в национальной части необходимо указать на возможность использования зверобоя пятнистого (зверобоя четырехгранного) наряду со зверобоем продырявленным и привести макроскопические и микроскопические характеристики сырья, описанные в ГФ XI.

2. Проведенные исследования показали, что отечественное ЛРС по основным качественным и количественным характеристикам соответствует требованиям монографии ЕФ «St. John's wort».

3. Разработана и предложена для введения в национальную часть ГФУ методика количественного определения суммы флавоноидов в траве зверобоя, в пересчете на гиперозид.

*Отгел ГФУ выражает признательность производителям препаратов на основе ЛРС, принявшим участие в подготовке данного материала: ЗАО «Лектравы», ЗАО НПЦ «Борщевский ХФЗ», ООО НПФК «ЭЙМ».*

### ЛИТЕРАТУРА

1. Атлас лекарственных растений России. — М.: ВИЛАР, 2000. — 647 с.
2. Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения, их химический состав, использование. Семейства Hippuridaceae - Lobeliaceae. — Л.: Наука, 1991. — С. 11-18.
3. Соколов С.Я., Замотаев И.П. Справочник по лекарственным растениям. — М: Медицина, 1985. — С. 146-150.
4. Дикорастущие и культивируемые лекарственные растения, их диагностика и применение / Городнянская Л.М., Сербин А.Г., Ткаченко Н.М. и др. - Харьков: Харьк. фарм. ин-т, 1991. — С. 145-148.
5. Жданова В.П. Деякі види роду Звіробій — перспективне джерело створення лікарських препаратів: Автореф. дисс. ... к.фарм.н. — Харків, 1996. — 25 с.
6. Бандюкова В.А., Халматов Х.Х. Исследование флавоноидов *Hypericum elongatum* и *H.scabrum* // Химия природных соединений. - 1966. - № 2. - С. 214-217.
7. Бандюкова В.А., Халматов Х.Х. О полифенольных соединениях некоторых видов *Hypericum* // Растительные ресурсы. - 1972. - Т. 8. — С. 541-547.
8. Максютин Н.П., Когет Т.А. Полифенолы травы *Hypericum perforatum* и препарата новоиманин // Химия природных соединений - 1971. — № 3. - С. 363-365.

9. Бандюкова В.А., Халматов Х.Х. Исследование флавоноидов *Hypericum elongatum* и *H.scabrum* // Там же. - 1966. - № 2. - С. 214-217.
10. Китанов Г.М., Блинова К.Ф. Современное состояние химического изучения видов рода *Hypericum* // Там же. - 1987. - № 2. - С. 185-188.
11. Маковецька О.Ю., Марковський А.П., Лебеда А.П. Вміст флавоноїдних сполук у дикорослих видів роду звіробій флори України // Фармац. журн. - 1993. - № 4. - С. 70-75.
12. Гриненко Н.А. Состав флавоноидов и производных антрахинона в *Hypericum perforatum* и *H.maculatum* // Растительные ресурсы. - 1989. — Вып. 3. - С. 387-392.
13. Левашова И.Г., Жданова В.П. Зверобой продырявленный - перспективный источник создания лекарственных препаратов // Научные достижения и проблемы производства лекарственных средств: Тез. докл. науч.-практ. конф. 20-22 сентября 1995 г. - Харьков, 1995. - С. 15.
14. WHO monographs on selected medicinal plants. — Geneva: World Health Organization, 2002. — Vol. 2. — P. 149-171.
15. Количественное определение основных действующих веществ у видов *Hypericum L.* / В.В. Беликов, Т.В. Точкова, Л.В. Шатунова и др. // Растительные ресурсы. - 1990. - Т. 26. - Вып. 4. - С. 571-573.
16. Ахтарджиев Х.Р., Китанов Г. Катехиновый состав *Hypericum perforatum L.* // Фармация. - 1974. - Т. 24, № 2. - С. 17-20.
17. Максютин Н.П., Маковецька О.Ю. Біологічно активні речовини рослин роду звіробій // Фармац. журн. - 1991. — № 1. - С. 43-46.
18. Лекарственное растительное сырье. Фармакогнозия / Под ред. Г.П. Яковлева, К.Ф. Блиновой. — СПб.: Спецлит, 2004. — 765 с.
19. Государственная фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. — 11-е изд., доп. — М.: Медицина, 1989. — С. 323-325.
20. Лекарственные растения Государственной Фармакопеи / Под ред. И.А. Самылиной. — М.: «АНМИ», 1999. — С. 161-166.
21. European Pharmacopoeia. - 5<sup>th</sup> ed. - Sup. 8. - Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2007.
22. Cesky lekopis 2002. - 3. dil. — Praha: Grada Publishing, spol. s. r. o., 2002. — S. 2892-2894.
23. United States Pharmacopoeia. NF 19. — 24<sup>th</sup> ed. — Rockville, 2000. — P. 2509-2510.
24. Ботанико-фармакогностический словарь / Под редакцией Г.П. Яковлева, К.Ф. Блиновой. — М.: Высшая школа, 1990. — 271 с.
25. Christ B., Muller K.H. Zur serienmäßigen Bestimmung des Gehaltes an Flavonol-Derivaten in Drogen // Archiv der Pharmazie. - 1960. — Bd. 293, № 65. - S. 1033-1042.

### Резюме

Котова Е.Е.

### Питання введення у ДФУ монографії «Звіробій»

Наведено порівняльний аналіз показників якості трави звіробію відповідно до вимог ЄФ і ГФ XI. Показано, що при стандартизації лікарської рослинної сировини проблематично керуватися лише вимогами ЄФ, що регламентують якість *Hypericum maculatum* Crantz., у той час, коли офіційними в Україні є *Hypericum perforatum L.* і *Hypericum maculatum* Crantz. Запропоновано при введенні у ДФУ монографії на траву звіробію у національну частину включити опис сировини *Hypericum maculatum* Crantz., макроскопічні та мікроскопічні характеристики *Hypericum perforatum L.* і *Hypericum maculatum* Crantz., а також розроблену методику кількісного ви-



значения флавоноидов у сировині, у перерахунку на гіперозид.

Summary  
Kotova E.E.

#### Matters of introduction into SPU of the monograph «St. John's wort»

Comparative analysis of quality indices of St. John's wort herb in accordance with EP and SP XI requirements was conducted. It was shown that at the standardization of raw herbal drugs it has been problematically to follow only EP requirements, which regulated *Hypericum perforatum* L. quality,

while in Ukraine official were *Hypericum perforatum* L. and *Hypericum maculatum* Crantz. It was suggested at the introduction into national part of SPU monograph to St. John's wort herb to include the specification for *Hypericum maculatum* Crantz., macroscopic and microscopic characteristics for *Hypericum perforatum* L. and *Hypericum maculatum* Crantz., and also method of assay of raw herbal drug flavonoids, calculated as hyperoside, was developed.

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

УДК 615.11(478.9)

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

### Вопросы введения в ГФУ монографии «Тысячелистник»

Проведен сравнительный анализ показателей качества травы тысячелистника в соответствии с требованиями ЕФ и ГФ XI. Наличие в монографии ЕФ таких показателей, как идентификация методом ТСХ, качественная реакция, количественное определение эфирного масла и содержания проазуленов предполагает принятие монографии ЕФ к введению в ГФУ. Показано, что отечественное лекарственное растительное сырье, в основном, удовлетворяет требованиям монографии ЕФ. Предложено при введении в ГФУ монографии на траву тысячелистника в национальную часть включить изменения в раздел «Идентификация».

Род тысячелистника насчитывает более 150 видов, распространенных в Европе, Азии, Северной Африке и Северной Америке, из них на территории Украины встречается 19 видов. В основном, в медицине используется тысячелистник обыкновенный *Achillea millefolium* L. Однако, в медицине и фармации применяют также тысячелистник щетинистый — *Achillea setacea* Waldst. et. Kit. Близкими к *Achillea millefolium* L. являются карпатские виды тысячелистника, которые могут найти такое же применение в медицине и фармации, как и тысячелистник обыкновенный. К ним относятся, в частности, *Achillea millefolium* L. ssp. *sudetica* (Opiz) Weiss (*Achillea carpatica* Blocki ex Dubovik). Он отличается от тысячелистника обыкновенного большей массой, произрастает в субальпийском и альпийском поясах, в скалистых местностях и в горных долинах Карпат [1-4].

В качестве лекарственного растительного сырья (ЛРС) используют траву и цветки (соцветия) тысячелистника. Трава тысячелистника обладает кровоостанавливающими, противовоспалительными и обезболивающими свойствами; усиливает желчеотделение [5]. Применяют ее в виде настоев, отваров, экстрактов при различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта, при язвенной болезни и гастрите, трава входит в состав желудочных и аппетитных чаев. Препараты тысячелистника

с крапивой назначают как кровоостанавливающее и успокаивающее средство при внутренних и наружных кровотечениях [2-5].

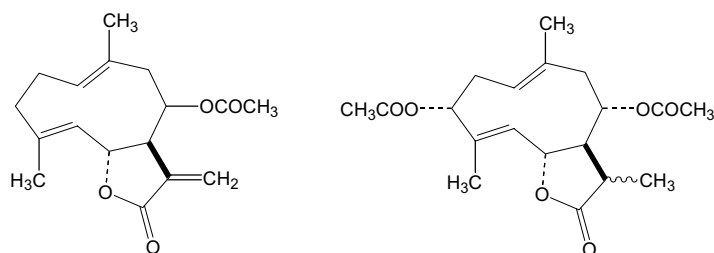
В тысячелистнике содержится эфирное масло (ЭМ) от 0.1 % до 1 %; оно может содержать до 50 % хамазулена или не содержать его. Листья менее богаты ЭМ по сравнению с цветками [6, 7].

В состав ЭМ входят сесквитерпеновые лактоны гвайазуленового типа (ахиллин, ахиллицин, леукодин) и гермакронового типа (миллефин, ацетилбалханонид), а также монотерпеноиды (камфора, туйол, цинеол, пинен, борнеол) [6, 8-11]. Структурные формулы основных БАВ тысячелистника представлены на Рис. 1.

Хамазулен как таковой в растении не обнаружен. Он образуется из некоторых сесквитерпеновых лактонов (проазуленов) в процессе отгонки ЭМ [6, 12]. Легкость превращения лактонов в хамазулен зависит от типа углеродного скелета и заместителей. В случае гермакронового типа циклизация углеродного скелета может происходить в различных направлениях, одно из которых приводит к образованию гвайазулена, другое — к образованию селинана (производное нафталина) [12]. Среди лактонов, трудно превращающихся в хамазулен, отмечают вещества, содержащие сопряженную кетогруппу в пятичленном кольце [13] (например, в случае тысячелистника таким веществом является ахиллин).

Рисунок 1

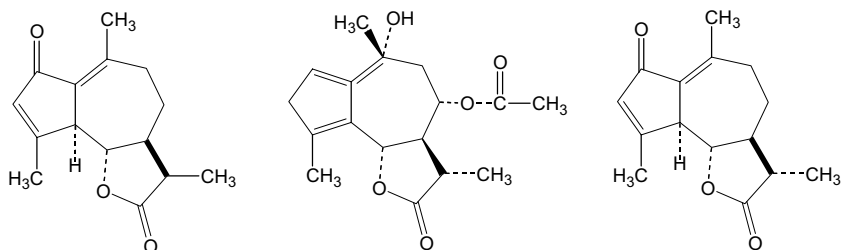
## Сесквитерпеновые лактоны гермакронового типа



Миллефолин = ацетилбалханолид

Миллефин

## Сесквитерпеновые лактоны гвайазуленового типа



Ахиллин

Ахиллицин

Леукодин = дезацетоксиматрикарин

## Структурные формулы основных биологически активных веществ тысячелистника

Содержание проазуленов в растении зависит не столько от экологического фактора, как обуславливается наличием хемотипов в популяции вида. Так в работе [14] отмечено, что на территории Польши произрастают популяции тысячелистника обыкновенного, содержащие только 5 % отдельных популяций, синтезирующих прохамазулен.

Существует зависимость между наличием прохамазулена и числом хромосом в растении. Как правило, тетраплоидные растения содержат прохамазулен, в то время как другие каротиотипы — азуленово свободны [15]. Масло из тетраплоидного растения состоит почти на 90 % из моно- и, особенно, сесквитерпенов и имеет высокое содержание хамазулена. Масло из гексаплоидного растения состоит на 50 % из моно- и сесквитерпеновых углеводов, на 40 % из окисленных моно- и сесквитерпенов и не содержит хамазулена [8]. Однако по другим данным, среди тысячелистников только гексаплоидные растения являются проазуленсодержащими [15]. Согласно [16] следующие виды тысячелистника следует принимать во внимание, в первую очередь как проазуленсодержащие: *Achillea asplenifolia* Vent, *Achillea rosea-alba* Ehrend и *Achillea collina* J. Becker ex Rchb.

Кроме указанных БАВ, хорошо изученными в сырье тысячелистника являются флавоноиды, в том числе флавоновые гликозиды

апигенина и лютеолина, метиловые эфиры 6-гидроксифлавонов и флавонолов, а также С-гликозилфлавоны (7,3-диметилвый эфир изоориентина, свертизин, виценин и др.) [17, 18, 19].

В сырье также обнаружены: алкалоид ахиллеин, дубильные вещества, горькое соединение ахиллин, витамины К, С, А, амины (холин, стахидрин), сложные эфиры, кариофиллен, муравьиная, уксусная и изовалериановая кислоты [2, 6].

На территории Украины в настоящее время действующей нормативной документацией на данный вид лекарственного растительного сырья (ЛРС) является статья ГФ XI «Трава тысячелистника», которая предусматривает определение ЭМ в качестве количественного показателя стандартизации [20].

Монографии на траву тысячелистника присутствуют в Британской (ВР), Немецкой (ДАВ 10), Французской (ФФ), Чешской Фармакопеех (ЧФ). В данных нормативных документах регламентируется содержание в сырье ЭМ не менее 0.2 %; в Австрийской (АФ), Венгерской Фармакопеех (ВФ) — содержание ЭМ не менее 0.3 %. ДАВ 10 и ЧФ, наряду с ЭМ, регламентируют содержание в сырье проазуленов — не менее 0.02 % [21-26].

Европейская Фармакопея (ЕФ) в монографии «Yarrow» регламентирует в сырье количественное содержание ЭМ (метод дистилля-

ции) и проазуленов, в пересчете на хамазулен (метод спектрофотометрии) [27].

Подходы к стандартизации отечественных препаратов, которые изготовлены из данного вида ЛРС, разнообразны. В некоторых препаратах (настойка тысячелистника, экстракт тысячелистника жидкий) регламентируется содержание фенольных соединений, в пересчете на танин, в других (экстракт тысячелистника густой, препарат «Ротокан»)- содержание суммы флавоноидов, в пересчете на рутин.

Целью настоящей работы явилось исследование качества травы тысячелистника, используемой в Украине, для выяснения возможности гармонизации требований национальной законодательной базы (ГФУ) на данный вид ЛРС с Европейской Фармакопеей (ЕФ).

Для достижения данной цели были поставлены следующие задачи: провести сравнительный анализ показателей качества сырья, регламентируемых монографией ЕФ «Yarrow» и статьей ГФ XI «Трава тысячелистника», и исследовать отечественное сырье на соответствие требованиям данных документов.

При сравнении требований к качеству травы тысячелистника, описанных в ЕФ и ГФ XI, выяснено следующее.

*Описание.* В ЕФ описаны сухие целые или измельченные наземные части *Achillea millefolium* L., которые включают траву и соцветия.

В ГФ XI также описаны высушенные наземные части (трава и цветы) *Achillea millefolium* L.

Таким образом, оба нормативных документа описывают одно ЛРС.

*Макроскопия (Внешние признаки).* В ГФ XI приведены внешние признаки для цельного и измельченного сырья. Для цельного сырья

ГФ XI приводит практически одинаковые с требованиями ЕФ сведения об основных признаках сырья, а именно: подробное описание листьев, соцветий, их цвет, размер, форму и др. В ЕФ измельченное сырье не описывается.

*Микроскопия.* В ЕФ исследования проводят на измельченном в порошок сырье, а в ГФ XI — на срезе листа тысячелистника. В обоих случаях описаны характерные диагностические признаки сырья (волоски, эфиромасличные железки и др.).

В ЕФ проводится дополнительная идентификация методом тонкослойной хроматографии. На хроматограмме испытуемого раствора регламентируются: фиолетовая зона — немного выше зоны гвайазулена на хроматограмме раствора сравнения; ниже этой зоны — красновато-фиолетовая зона; ниже — одна или две нечетко разделенные зоны от серовато-фиолетового до сероватого цвета (которые через несколько часов изменяют цвет до зеленовато-синего); красновато-фиолетовая зона — немного выше зоны цинеола на хроматограмме раствора сравнения.

В ЕФ кроме методики ТСХ проводится качественная цветная реакция с раствором диметиламинобензальдегида Р8, который представляет собой раствор п-диметиламинобензальдегида в смеси кислот фосфорной и уксусной. При нагревании в кислой среде из проазуленов, содержащихся в сырье, образуется хамазулен, который с диметиламинобензальдегидом образует довольно устойчивый продукт реакции синего или зеленовато-синего цвета. С помощью петролейного эфира извлекается мешающий желтый пигмент (флавоноиды) сырья [6, 27].

В ГФ XI какие-либо методики идентификации отсутствуют.

Таблица 1

**Сравнительные данные по числовым показателям и количественному определению травы тысячелистника в монографии ЕФ «Yarrow» и статье ГФ XI «Трава тысячелистника»**

Показатель	ГФ XI «Трава тысячелистника»	ЕФ «Yarrow»
стебли диаметром более 3 мм	не более 3.0 %	не более 5.0 %
органическая примесь	не более 0.5 %	не более 2.0 %
минеральная примесь	не более 1.0 %	
потеря в массе при высушивании (влажность)	не более 13.0 %	не более 12.0 %
общая зола	не более 15.0 %	не более 10.0 %
зола, нерастворимая в 10 % растворе кислоты хлористоводородной	не более 3.0 %	не более 2.5 %
количественное определение эфирное масло	не менее 0.1 %	не менее 0.2 %
проазуленов, в пересчете на хамазулен		не менее 0.02 %

*Посторонние примеси.* ЕФ регламентирует содержание стеблей диаметром более 3 мм (не более 5 %), а также других посторонних примесей (не более 2 %). ГФ XI регламентирует содержание пожелтевших, побуревших и почерневших частей травы не более 1 %, минеральной примеси не более 1 %, органической примеси не более 0.5 %, стеблей диаметром более 3 мм не более 3 % (Табл. 1).

В ЕФ и в ГФ XI приведены показатели «Общая зола», «Потеря в массе при высушивании», «Зола, нерастворимая в 10 % растворе хлористоводородной кислоты», однако, нормирование разное.

*Количественное определение.* В ГФ XI в траве тысячелистника регламентируется содержание ЭМ — не менее 0.1 %.

ЕФ в сырье тысячелистника количественно оценивает содержание эфирного масла и проазуленов, при этом приводит регламентацию содержания ЭМ не менее 2 мл/кг, а содержание проазуленов, в пересчете на хамазулен, — не менее 0.02 %.

Подытожив вышесказанное, сравнив два нормативных документа, регламентирующих качество травы тысячелистника, предпочтение отдается монографии ЕФ, которая контролирует как качественный, так и количественный состав БАВ сырья, в отличие от статьи ГФ XI.

#### *Исследование сырья*

В качестве объектов исследования были использованы образцы травы тысячелистника, собранные в 1999, 2006-2007 годах поставщиками лекарственного растительного сырья в Хмельницкой (1), Ровенской (2), Черкасской (3), Черниговской (4) и Полтавской (5) областях, а также трава тысячелистника в пачках по 100 г выпуска 2006-2007 гг. (6, 7, 8).

При проведении макроскопических исследований было обнаружено, что все имеющиеся в наличии образцы сырья по внешним признакам соответствовали требованиям как ЕФ, так и ГФ XI.

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

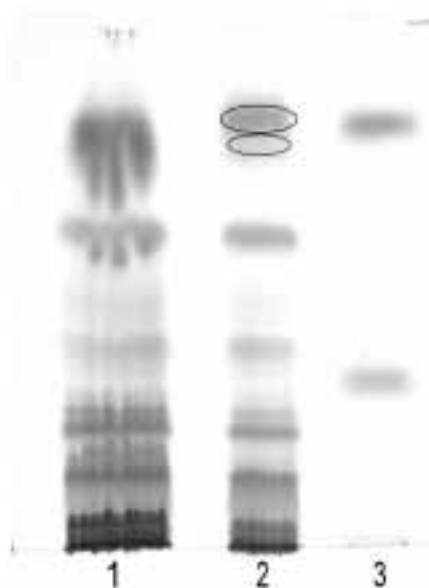
Для проведения качественной идентификации проазуленов согласно методике ЕФ к 2.0 г измельченного сырья прибавляют 25 мл этилацетата Р, встряхивают в течение 5 минут и отфильтрованный экстракт выпаривают досуха на водяной бане. Остаток растворяют в 0.5 мл толуола Р; полученный раствор обозначают как раствор S. Далее к 0.1 мл раствора S

прибавляют 2.5 мл раствора диметилбензальдегида Р8, нагревают на водяной бане в течение 2 мин, охлаждают и фильтруют. К полученному фильтрату прибавляют 5 мл петролейного эфира Р и энергично встряхивают; водный слой должен иметь синее или зеленовато-синее окрашивание.

Результаты исследования образцов **1, 2, 3 и 5** оказались положительными. Водный слой испытуемого раствора образца **4** был окрашен в зеленовато-серый цвет, т.е. формально образец не выдерживал требований. И в тоже время при проведении количественного определения в данном образце было обнаружено содержание проазуленов, соответствующее регламентируемым ЕФ количественным требованиям. Для выяснения возможных причин такого несоответствия, нами был проведен следующий эксперимент: на хроматографическую пластинку наносили пробы образцов **1 и 4** травы тысячелистника (т.е. тех образцов, которые по-разному вели себя при проведении качественной реакции) и хроматографировали в условиях, как при проведении идентификации методом ТСХ, только для проявления хроматограммы использовали раствор диметиламинобензальдегида Р8. На хроматограмме образца **1** четко проявлялось ярко-синее пятно на уровне зоны гвайазулена, а на хроматограмме образца **4** аналогичное пятно отсутствовало. Предположительно, подобное поведение можно объяснить тем, что в данном образце тысячелистника преобладающими являются сесквитерпеновые лактоны гермакронового типа, которые в процессе перегонки ЭМ превращаются в азулен, но в реакцию с диметиламинобензальдегидом в описанных условиях не вступают. В связи с этим, мы предлагаем в национальную часть монографии на траву тысячелистника внести изменение и считать реакцию идентификации положительной, если водный слой имеет окрашивание от синего до зеленого цвета.

При проведении теста «Идентификация» методом ТСХ, описанным в ЕФ, были использованы хроматографические пластинки Silicagel 60F<sub>254</sub> на стеклянной и алюминиевой подложке (фирма «Merck»). В монографии ЕФ 5.6 в данном разделе некорректно указано, какой испытуемый раствор необходимо использовать при проведении теста: или это раствор S, или это раствор, полученный после проведения качественной реакции. Данное упущение было исправлено в ЕФ 5.7 [28], где конкретно указано, что раствор S используется для нанесения на хроматографическую

Рисунок 2



**Хроматограммы, полученные при апробации методики ЕФ идентификации травы тысячелистника**

- 1 — «перегруз» хроматографической пластинки, при использовании испытуемого раствора образца 5, приготовленного по ЕФ 5.7;
- 2 — хроматограмма испытуемого раствора образца 5 после разведения;
- 3 — хроматограмма раствора сравнения цинеола и гвайазулена.

пластинку. При проведении данного теста на исследуемых образцах сырья было установлено, что нанесение пробы в количестве, указанном в ЕФ, вызывает «перегруз» хроматографической пластинки.

Учитывая полученные результаты, нами были проведены дополнительные исследования по методике, описанной в DAB 10. Ее отличиями от методики, приведенной в ЕФ 5.6, являются способ экстракции (перколяция сы-

рья хлористым метиленом), размеры наносимой на хроматографическую пластинку полосы. Кроме того, в DAB 10, в отличие от ЕФ, регламентируются только две зоны: соответствующую гвайазулену и зону, расположенную выше зоны цинеола на хроматограмме раствора сравнения. Подвижная фаза и пробег соответствуют методике монографии ЕФ. Однако при воспроизведении указанной методики, так же как при воспроизведении методики ЕФ, без разведения испытуемого раствора во всех случаях возникал «перегруз» хроматографической пластинки (Рис. 2). Данный факт можно связать с тем, что в анализируемом нами сырье тысячелистника содержание проазуленов превышало нижний регламентируемый как ЕФ, так DAB 10 предел содержания проазуленов в 1.5 - 14 раз (данные приведены в Табл. 4), что и вызывало наблюдаемый «перегруз».

Учитывая полученные результаты, перед нанесением на пластинку раствор S разбавляли таким образом, чтобы регламентируемые зоны на хроматограмме были четко выраженными. Оптимальным оказалось разведение 1 к 5. После внесения изменений, было установлено, что во всех исследуемых образцах тысячелистника на хроматограммах четко обнаруживались все регламентируемые ЕФ зоны (типичные хроматограммы приведены на Рис. 3).

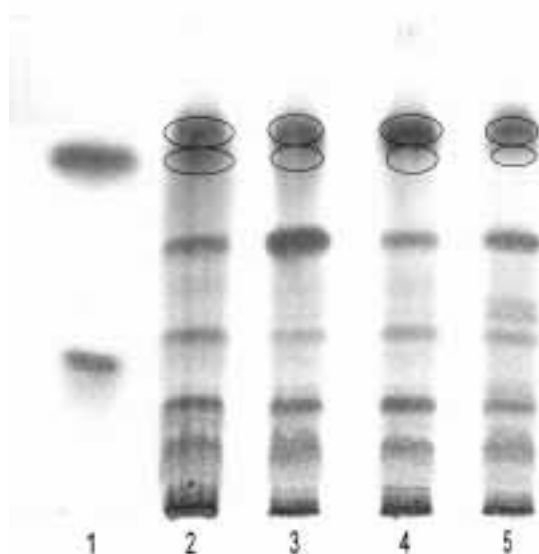
Учитывая полученные результаты, предлагаем в национальную часть монографии ГФУ «Трава тысячелистника» ввести такие изменения в тест идентификация методом ТСХ: 0.1 мл раствора S доводят толуолом до объема 0.5 мл и полученный раствор используют для хроматографирования.

В Табл. 2 приведены результаты анализа исследуемых образцов сырья по показателям «Общая зола», «Потеря в массе при высуши-

Таблица 2  
**Результаты анализа травы тысячелистника и его препаратов по показателям «Потеря в массе при высушивании», «Общая зола», «Зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте», «Количественное определение (содержание эфирного масла)»**

Образец	Потеря в массе при высушивании (не более 12.0 %)	Общая зола (не более 10.0 %)	Зола, нерастворимая в HCl (не более 2.5 %)	Содержание эфирного масла, (не менее 2 мл/кг)
1	9.7	6.2	0.10	2.2
2	9.1	6.8	0.24	5.5
3	9.1	7.1	0.50	2.9
4	8.0	6.7	0.37	2.2
5	9.0	6.9	0.28	3.2
6	7.7	7.5	0.44	2.5
7	8.5	7.1	0.43	2.7
8	10.4	9.8	0.98	0.6

Рисунок 3



Типичные хроматограммы, полученные при проведении идентификации травы тысячелистника

- 1 — хроматограмма раствора сравнения цинеола и гвайазулена;  
 2 — хроматограмма испытуемого раствора образца 1;  
 2 — хроматограмма испытуемого раствора образца 2;  
 2 — хроматограмма испытуемого раствора образца 3;  
 2 — хроматограмма испытуемого раствора образца 4.

вании», «Зола, нерастворимая в 10 % растворе хлористоводородной кислоты». Как видно из приведенных данных, все образцы соответствовали регламентируемым требованиям.

**Количественное определение.** Как было указано выше, ЕФ в траве тысячелистника количественно оценивает содержание ЭМ и суммы проазуленов, тогда как ГФ XI - только содержание ЭМ.

Определение содержания ЭМ в исследуемых образцах проводили по методике ГФУ, статья (2.8.12). В качестве растворителя для поглощения ЭМ использовали, как и указано в монографии ЕФ, ксилол. Для определения был использован прибор, описанный в ГФ XI (метод 3) [29], изготовленный в соответствии с ТУ 4321-004-07609129-00. Отличие в цене деления градуированной части прибора Клевенджера (по ГФ XI — 0.02 мл, по ДФУ и ЕФ — 0.01 мл) не вносит существенной погрешности в определение, что было показано ранее [30].

Методики определения ЭМ в ГФ XI и ЕФ отличаются. В ГФ XI как дистилляционная жидкость используется вода, в ЕФ — смесь этиленгликоль — вода (9:1). Другим важным отличием методик получения ЭМ является способ проведения перегонки. В ГФ XI используется только одна колба для перегонки ЭМ. По методике ЕФ перегонку ЭМ проводят в одной колбе, а затем процесс останавливают и к прибору присоединяют другую колбу объемом 250 мл, содержащую 0.4 мл ксилола и 50 мл воды. Перегонку продолжают, при этом водяной пар с ксилолом смывает со стенок теплообменника «осевшее» масло, что позволяет более точно определить содержание ЭМ (т.е. фактически используется метод добавки ксилола). Для определения контрольного объема используют 0.2 мл ксилола в градуированной трубке и проводят перегонку смеси 0.4 мл ксилола и 50 мл воды.

Для изучения возможности исключения токсичного этиленгликоля, мы также определяли содержание ЭМ, используя вместо данного растворителя в качестве дистилляционной жидкости пропиленгликоль. Полученные результаты свидетельствовали, что при этом содержание ЭМ фактически ничем не отличалось от содержания ЭМ, полученного в случае использования этиленгликоля. Результаты

Таблица 3

Содержание проазуленов в эфирных маслах травы тысячелистника, полученных при использовании различных дистилляционных жидкостей, в процентах

Образец	Дистилляционная жидкость		
	вода	этиленгликоль	пропиленгликоль
1	0.015	0.08	0.035
2	0.016	0.25	0.13
3	0.015	0.19	0.08
4	0.009	0.09	0.03
5	0.015	0.14	0.06
6	0.015	0.13	0.06
7	0.016	0.29	0.12
8	проазулены не обнаружены		

определения содержания ЭМ (по методике ЕФ) в исследуемых образцах приведены в Табл. 2.

Для определения содержания проазуленов по методике ЕФ полученное ЭМ переносят с помощью небольших порций ксилола в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора ксилолом до метки. Измеряют оптическую плотность полученного раствора при длине волны 608 нм с использованием удельного показателя поглощения хамазулена. Содержание проазуленов в пересчете на хамазулен должно быть не менее 0.02 %.

Из приведенных в Табл. 3 данных видно, что содержание проазуленов в ЭМ, полученном по методике ГФ XI (с использованием воды в качестве дистилляционной жидкости), не соответствует требованиям ЕФ, а ЭМ, полученном по методике ЕФ, значительно превышает регламентированное содержание. В то же время в ЭМ, полученном с использованием пропиленгликоля, содержание проазуленов значительно ниже, чем в ЭМ, полученном с помощью этиленгликоля. Такое различие содержания проазуленов в ЭМ, полученных с использованием разных дистилляционных жидкостей, объясняется отличием их температур кипения. Таким образом, использовать пропиленгликоль как дистилляционную жидкость в данном случае не представляется возможным.

Как видно из полученных данных, все анализируемые образцы сырья удовлетворяли требованиям ЕФ по содержанию ЭМ и проазуленов.

#### Исследование препаратов травы тысячелистника

Нами были проанализированы препараты травы тысячелистника отечественного производителя на соответствие требованиям монографии ЕФ «Yagrow» по разделам «Идентификация» и «Количественное определение». Все образцы - **6, 7, 8** - трава резанная, в упаковке. Образцы **6** и **7** соответствовали требованиям ЕФ по указанным показателям. При исследовании образца **8** проазулены не были обнаружены, количество ЭМ не удовлетворяло требованиям ЕФ, при проведении идентификации методом ТСХ на хроматограмме образца **8** не было обнаружено зоны, расположенной немного ниже зоны гвайазулена.

#### Выводы

1. Проведенный сравнительный анализ показателей качества травы тысячелистника в соответствии с требованиями ЕФ и ГФ XI по-

казал, что в анализируемых статьях набор показателей качества существенно отличается. Наличие в монографии ЕФ таких показателей, как качественная реакция на проазулены, идентификация методом ТСХ, количественное определение содержания ЭМ и проазуленов, предполагают принятие статьи ЕФ к включению в ГФУ.

2. Проведенные исследования показали, что практически по всем показателям, как качественным так и количественным, проанализированные серии сырья удовлетворяют требованиям ЕФ.

3. При введении в ГФУ монографии на траву тысячелистника в национальную часть предложено включить следующие изменения в тест «Идентификация»: водный слой раствора при проведении качественной реакции должен иметь от зеленого до синего окрашивание; а также приготовление испытуемого раствора, используемого для ТСХ-идентификации.

4. При определении количественного содержания ЭМ в сырье допустить возможность использования прибора с ценой деления градуированной части 0.02 мл.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Тысячелистник обыкновенный // Провизор. — 2002. - № 14. — С. 128.
2. Фармакогнозия / Под ред. Г.П. Яковлева, К.Ф. Блиновой. — СПб: Спецлит, 2004. — 219 с.
3. Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения, их химический состав, использование. Семейство Asteraceae. — Л.: Наука, 1993. — С. 7-16.
4. Тысячелистники / Сытник К.М., Андрощук А.Ф., Клоков М.В. и др. - Киев: Наук. думка, 1984. - 272 с.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - 11-е изд. - М.: Медицина, 1988. — Т. 2. - 576 с.
6. Schafgarbenkraut // DAB 10. Kommentar. — Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1991.
7. Carnat A.P., Lamaison J.I. // Plantes Med. Phytotherap. — 1990. - № 24. — 238 p.
8. Hofmann L. Essential oil composition of three polyploids in the Achillea millefolium 'complex' // Phytochemistry. — 1992. — Vol. 31. — P. 537-542.
9. Banh-Nhu C. Achillicin, the first proazulene from Achillea millefolium // Phytochemistry. — 1979. — Vol. 18, № 2. - P. 331-332.
10. Kastner U. Proazulenes from Achillea asplenifolia / Phytochemistry. — 1992. — Vol. 31, № 12. - P. 4361-4362.
11. Касимов Ш.З., Сидякин Г.П. Лактоны Achillea millefolium // ХПС. — 1972. - № 2. - С. 246-247.
12. Рыбалко К.С. Природные сексвитерпеновые лактоны. — М.: Медицина, 1978. — 320 с.
13. П. де Майо. Терпеноиды. — М.: Изд-во иностранной литературы, 1963. — 494 с.
14. Тысячелистник азиатский как возможный источник хамазулена / Каменкина Г.И., Березовская Т.П // Растительные ресурсы. — 1975. — Т. XI. - Вып. 2. — С. 220-227.
15. Kastner U. // Sci. Pharm. — 1992. — № 60. — S. 87.
16. Saukel J. //Sci. Pharm. — 1993. - № 59. — S. 61.
17. Valant K. C-glycosylflavones from the genus Achillea // Phytochemistry. — 1978. — Vol. 17, № 12. - P. 2136-2137.

18. Valant K. Isoorientin 7,3-dimethyl ether, a new C-glycosylflavone from *Achillea cretica* // *Phytochemistry*. — 1980. — Vol. 19, № 1. - P. 156.
19. Wollenweber E., Valant-Vetschera K.M. Flavonoid aglycones from the leaf surfaces of some *Achillea* species // *Phytochemistry*. — 1986. — Vol. 26, № 1. - P. 181-182.
20. Государственная фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. — 11-е изд., доп. — М.: Медицина, 1989. — 400 с.
21. *British Pharmacopoeia*. — London: HMSO, 2001. — Vol. 1. — P. 1348.
22. *Schafgarbenkraut* // *Deutsches Arzneibuch*. — Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag, 1997.
23. *Pharmacopue Francaise*. — Paris: Adrapharm, 1996.
24. *Český lekopis*. - 3 díl. — Praha: Grada Publishing, spol. s. r. o., 2002. — S. 3416-3418.
25. *Osterreichisches Arzneibuch*. — Wien, 1960. — P. 817-818.
26. *Hungarian Pharmacopoeia*. — Vol. 3. — Budapest, 1970. — S. 89-90.
27. *European Pharmacopoeia*. - 5<sup>th</sup> ed. - Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2006. — P. 2723-2724.
28. *European Pharmacopoeia*. - 5<sup>th</sup> ed. - Sup. 8. - Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2007.
29. Государственная фармакопея СССР: Вып. 1. Общие методы анализа / МЗ СССР. — 11-е изд., доп. — М.: Медицина, 1987. — С. 290-295.
30. Вопросы введения в ГФУ монографии «Валерианы корни» / Котова Э.Э., Тихоненко Н.И., Котов А.Г., Тихоненко Т.М., Лукьянова И.С. // *Фармаком*. — 2007. - № 1. — С. 37-45.

#### Резюме

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

#### Питання введення у ДФУ монографії «Деревій»

Наведено порівняльний аналіз показників якості трави деревію відповідно до вимог ЄФ і ГФ XI. Наявність у монографії ЄФ таких показників, як ідентифікація методом ТШХ, якісна реакція, кількісне визначення ефірної олії та вмісту проазуленів припускають прийняття монографії ЄФ до введення у ДФУ. Показано, що вітчизняна лікарська рослина сировина, в основному, задовольняє вимогам монографії ЄФ. Запропоновано при введенні у ДФУ монографії на траву деревію до національної частини внести зміни до розділу «Ідентифікація».

#### Summary

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

#### Matters of introduction into SPU of the monograph «Yarrow»

Comparative analysis of quality indices of yarrow herb in accordance with EP and SP XI requirements was conducted. The presence in EP monograph of such indices as identification by TLC, qualitative reaction, assay of essential oil and the content of proazulenes expected to accept of EP monograph for the introduction into SPU. It was shown that domestic raw herbal drug, generally, meet to EP monograph requirements. At the introduction into SPU of the monograph of yarrow herb in national part to include changes in the section «Identification».

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

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

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

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

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



**Фітохімічні дослідження**

УДК 615.32 : 543.63

Середа А.В., Середа Л.А., Бовтенко В.А., Попова Т.П., Литвиненко В.И.

ОАО «Лубныфарм»

Опытная станция лекарственных растений УААН

Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств»

**Анализ методов стандартизации корневищ с корнями валерианы и препаратов на их основе по содержанию действующих веществ**

Проведен сравнительный анализ фармакопейных методик определения содержания действующих веществ в корневищах с корнями валерианы и препаратах, приготовленных на их основе. Предложены качественные и количественные показатели содержания действующих веществ для включения в национальную часть монографии ГФУ. Изучено качество сырья валерианы разных поставщиков, настоек валерианы разных производителей и таблеток экстракта валерианы. Показано, что на рынке Украины присутствует сырье, не относящееся к виду *Valeriana officinalis* L. s.l., и настойка, не содержащая сесквитерпеновых кислот.

Концепция разработки Государственной Фармакопеи Украины (ГФУ) предполагает гармонизацию национальной законодательной базы по контролю качества лекарственных средств с Европейской Фармакопеей (ЕФ). В работах [1, 2] освещены основные проблемы введения в ГФУ монографий на лекарственное растительное сырье и указывается на недостаток исследований отечественного сырья с помощью хроматографических методов, описанных в ЕФ.

Цель данной работы — провести сравнительный анализ официальных методик качественного и количественного определения содержания действующих веществ в корневищах с корнями валерианы лекарственной (ККВЛ) и препаратах на основе данного вида лекарственного растительного сырья (ЛРС), предложить наиболее оптимальные, по мнению авторов, методики для включения в национальную часть монографии ГФУ и аналитическую нормативную документацию.

При знакомстве с методиками монографий ЕФ у отечественного химика-аналитика часто возникает множество вопросов как по сути метода, так и по отдельным процедурам. Эти вопросы, как правило, остаются без ответа, поскольку комментарии (как, например, к Фармакопее Германии (ФГ) [3]) к ЕФ отсутствуют. В научной периодике, если такая информация и имеется, то зачастую она недоступна. Все это создает трудности при освоении методики.

Валериана лекарственная (ВЛ) — одно из самых известных и популярных растений. В медицине используются отвары, настойки, экстракты, таблетки, приготовленные на основе

ККВЛ, валериана также входит в состав лекарственных сборов и сложных настоек.

Несмотря на давнюю историю использования этого растения человеком, необходимо признать, что во многом оно изучено еще недостаточно.

Систематика рода *Valeriana* L. очень сложна и окончательно не разработана. Считается, что до Линнеевского сборного вида ВЛ, который произрастает на территории бывшего СССР, входит 42 вида [4], из них на территории Украины — 27, причем в большинстве случаев один вид этого растения плавно переходит в другой [5].

Официально Государственной Фармакопеей XI изд. (ГФ XI), как и ЕФ, для медицинского применения и как источник для получения лекарственного сырья разрешен один вид валерианы (В) — В. лекарственная (*Valeriana officinalis* L. s.l.) [6, 7] в широкой трактовке рамок этого вида. На практике это приводит к тому, что при заготовке дикорастущего сырья в сборы могут попасть и другие трудно отличимые виды [8].

Основными биологически активными веществами В считаются сесквитерпеновые кислоты, валепотриаты и компоненты эфирного масла. Установлено, что в водно-спиртовых вытяжках валепотриаты, которые в *V. officinalis* содержатся в количестве до 2 %, быстро разлагаются и уже через несколько дней после приготовления не обнаруживаются [9, 10, 11]. Продукты разложения, в свою очередь, также обладают седативной и спазмолитической активностью. Некоторые виды В содержат валепотриаты в значительном количестве — *V. wallichii* DC (syn. *Valeriana jatamansii* Jones) — до 3.5 %, *V. edulis* Nutt. — до 12 % [12,

13]. Эти виды используются в некоторых странах для изготовления седативных препаратов, представляющих собой очищенную сумму валепотриатов, например, Valmane® [9]. Некоторые отечественные виды В также могут служить сырьем для производства подобных препаратов седативного действия [12]. С другой стороны, данные о седативной активности валепотриатов противоречивы: так, в некоторых монографиях говорится о психостимулирующем [11], и спазмолитическом [14] действии индивидуальных валепотриатов. Имеются сведения об их цитотоксической, канцерогенной и мутагенной активности *in vitro*, поэтому их присутствие в фитопрепаратах, по мнению некоторых авторов, необходимо контролировать [13].

Сесквитерпеновые кислоты — валереновая, ацетоксивалереновая и гидроксивалереновая — обладают седативной активностью и характерны только для фармакопейной В. Считается, что эти вещества являются видоспецифичными [9] и содержатся только в европейских видах ВЛ. Указывается, что гидроксивалереновая кислота в нативном виде в ККВЛ не присутствует, а появляется только в процессе гидролиза ацетоксивалереновой кислоты [9]. Также необходимо заметить о недоразумениях, возникающих из-за созвучности названий «валереновая» и «валериановая» кислоты, приводящая к тому, что очень часто сесквитерпеновая валереновая кислота в отечественных публикациях ошибочно называется «валериановой кислотой».

Основными компонентами эфирного масла являются борнилацетат и борнилизовалерат, присутствуют также валеранон, валереналь, валереновая кислота,  $\beta$ -кариофиллен и другие моно- и сесквитерпены, содержание которых сильно варьирует в разных подвидах В [14, 15]. Можно выделить европейские и азиатские хемотипы ВЛ. В эфирном масле ВЛ европейского происхождения преобладают сложные эфиры борнеола и миртенола, валереновая кислота, валереналь, валеранон, тогда как в эфирном масле растений азиатского происхождения основными компонентами являются кессан, кессиловый спирт, фаурион, криптофауронол, валеранон [15]. В свете этого представляется спорным вывод, сделанный в работе [16] о том, что наличие аллоаромадендрена в эфирном масле является характерным признаком ВЛ.

В общем, качественные и количественные различия в содержании действующих веществ в ВЛ разного географического происхожде-

ния отмечены для всех биологически активных веществ этого растения [17, 18].

Считается, что, по крайней мере, треть седативной активности В можно отнести на счет компонентов эфирного масла [19]. Характерный общеизвестный запах ККВЛ, в основном, обусловлен изовалериановой кислотой, которая является продуктом гидролиза сложных эфиров биологически активных веществ В, поэтому сильный запах корней может свидетельствовать о неправильной сушке или хранении сырья [10]. Большинство руководств [10, 11, 14, 20] и ЕФ [21] акцентируют внимание на том, что КК должны быть высушены при температуре не выше 40 °С, чтобы максимально сохранить эфирное масло и валепотриаты [22] в сырье. В ЕФ, начиная с 1998 года [23], это требование не включено. Таким образом, содержание эфирного масла в ККВЛ — важный показатель качества, по которому также можно судить о правильности сушки и хранения сырья.

Обзор монографий ведущих Фармакопей на ККВЛ и документации на препараты на основе этого сырья показал следующее.

*Идентификация* (Табл. 1). По ЕФ идентифицируются только сесквитерпеновые кислоты, которые очищаются от других липофильных веществ переводом их в соли и обратно. При этом ацетоксивалереновая кислота гидролизует до гидроксивалереновой. Для соотношения пикетов на хроматограмме используются флуоресцеин и судан красный G,  $R_f$  которых совпадает с  $R_f$  гидроксивалереновой и валереновой кислот, соответственно. С помощью ТСХ валереновая и ацетоксивалереновая кислоты могут быть обнаружены и без гидролиза, однако стадия гидролиза — очистки необходима для освобождения от нейтральных веществ, которые могут мешать идентификации [9].

Качественный анализ валепотриатов по ЕФ, начиная с 1998 года издания, не предусмотрен (Табл. 1).

По Фармакопее США (USP) [24] идентифицируются валепотриаты по образованию окрашенных (в основном в синий цвет) циклопента[с]пирилиевых солей и методом ТСХ сравнением с хроматограммой фармакопейного стандартного образца (ФСО) порошка корня В. Валереновая кислота идентифицируется методом ВЭЖХ по сравнению с хроматограммой раствора ФСО валереновой кислоты (Табл. 1).

В ГФ XI [6] методы идентификации действующих веществ в ККВЛ отсутствуют.

*Количественное определение* (Табл. 2). *Сесквитерпеновые кислоты*. Существуют некоторые отличия в методиках количественного определения сесквитерпеновых кислот валерианы по USP и ЕФ. В обоих случаях используется метод ВЭЖХ: по методике USP определяется только валереновая кислота, а по ЕФ рассчитывается содержание суммы ацетокси-валереновой и валереновой кислот, в пересчете на валереновую кислоту.

*Эфирное масло*. Определение эфирного масла в ККВЛ приводится в ЕФ, USP и [14].

В общей статье ГФ XI для определения содержания эфирного масла предусмотрено 3 прибора и 4 методики, в ЕФ и ГФУ [25] включен один метод – аналог метода 3 ГФ XI с некоторыми отличиями в конструкции аппарата и процедуре анализа. По USP используются специальные насадки (насадки Дина-Старка) для определения эфирных масел с удельным весом меньше и больше воды.

В работе [26] приведены данные по содержанию эфирного масла в ККВЛ, полученные разными методами. В методе, где градуированный приемник расположен внутри перегонной колбы (метод Гинзберга), авторы получили более низкие результаты по сравнению с методом, где приемник находится снаружи (метод Клевенджера). Фармакопейные методы 2 и 3, без добавления и с добавлением декалина, дали примерно одинаковые результаты. Кроме того, авторы приходят к выводу, что фармакопейные методы непригодны для оценки сырья ККВЛ, поскольку дают недостоверные результаты, связанные с тем, что растворимые в воде компоненты эфирного масла не поглощаются декалином. После дополнительной экстракции хлороформом погонных вод общее содержание эфирного масла увеличивалось в некоторых случаях на 50 % [26].

Таблица 1

**Сравнение фармакопейных методик качественного анализа действующих веществ корневищ с корнями валерианы**

Метод	ЕФ 5	USP	Предложения для изучения возможности введения в национальную часть монографии ГФУ
<i>ТСХ</i>	<i>Сесквитерпеновые кислоты</i>	<i>Валепотриаты</i>	
подготовка образца	щелочной гидролиз метанольного экстракта, извлечение хлористым метилом после подкисления	экстракция хлористым метилом	сесквитерпеновые кислоты аналогично ЕФ
идентифицируемые вещества	валереновая и гидроксивалереновая кислоты	валтрат и изовалтрат ( $R_f$ 0.75), дидровалтрат ( $R_f$ 0.65), ацевалтрат ( $R_f$ 0.55)	
вещества сравнения (стандартные образцы)	судан красный G, флуоресцеин	ФСО порошка корня валерианы, проэкстрагированный аналогично исследуемому образцу	
система	кислота уксусная ледяная – этилацетат - гексан (0.5:35:65)	толуол - этилацетат (75:25), дважды	
обнаружение пятен	раствор анисового альдегида, нагревание при температуре 100 °С	кислота хлористоводородная - кислота уксусная (8:2), нагревание при температуре 100 °С	
<i>ВЭЖХ</i>	–	<i>валереновая кислота</i> (по сравнению с ФСО валереновой кислоты)	валереновая кислота, ацетоксивалереновая кислота, УФ-спектры пиков на хроматограмме
<i>цветная реакция</i>	– *)	<i>валепотриаты</i> (синее окрашивание при действии смеси кислоты уксусной ледяной и 25 % кислоты хлористоводородной)	валепотриаты аналогично USP

Примечание.

\*) — в [21] была приведена ТСХ-идентификация валепотриатов, валереновой и ацетоксивалереновой кислот и цветная реакция на валепотриаты

**Экстрактивные вещества.** В USP, ЕФ-1997, Британской Фармакопее 1993 года (БФ) [20] приводится определение экстрактивных веществ, извлекаемых 65 % спиртом холодным настаиванием. В ЕФ 5 этот показатель не включен. Согласно ГФ XI в ККВЛ определяются экстрактивные вещества, извлекаемые 70 % спиртом при кипячении. И это единственный числовой показатель, связанный с содержанием действующих веществ ВЛ, который контролируется по ГФ XI.

**Валепотриаты.** Несмотря на то, что имеется множество публикаций по количественному анализу валепотриатов [27, 28] (см. также литературу, цитируемую в [12, 13]), фармакопейная методика нами найдена только в ФГ [29], что, вероятно, связано с нестойкостью этих веществ и, как следствие, неточностью и нестабильностью получаемых результатов. Метод включает спектрофотометрирование выделенных с помощью ТСХ валепотриатов в

пересчете на дидровалтрат, для анализа необходим стандарт дидровалтрата.

**Препараты валерианы.** В настойке В по ГФ X титрованием определяют сумму кислот, в пересчете на валериановую кислоту, содержание действующих веществ (кроме сухого остатка) в экстракте В густом не контролируется.

В сухом экстракте В по USP после гидролиза методом ТСХ идентифицируют гидрокси-валереновую и валереновую кислоты, в качестве веществ сравнения используют флуоресцеин и стандарт валереновой кислоты. Количественное содержание валереновой кислоты проводят методом ВЭЖХ аналогично определению в КВ (не менее 0.3 %).

Поскольку водные экстракты не содержат липофильных веществ, в Германии их идентификацию проводят по изоферуловой (3-гидрокси-4-метоксикоричной) кислоте [30].

Таблица 2

**Сравнение фармакопейных методик количественного анализа действующих веществ корневищ с корнями валерианы**

Метод	ЕФ 5	USP	ГФ XI	Предложения для изучения возможности введения в национальную часть монографии ГФУ
ВЭЖХ	сумма сесквитерпеновых кислот, в пересчете на валереновую кислоту - не менее 0.17%	валереновая кислота – не менее 0.05% (не менее 0.04% для измельченного в порошок сырья)	–	сесквитерпеновые кислоты аналогично ЕФ
подготовка образца	экстракция метанолом	экстракция 70 % спиртом		экстракция 96 % спиртом
определяемые вещества	валереновая и ацетоксивалереновая кислоты	валереновая кислота		валереновая и ацетоксивалереновая кислоты
вещества сравнения (стандартные образцы)	1,8-дигидроксиантрахинон (дантрон)	ФСО валереновой кислоты		1,8-дигидроксиантрахинон (дантрон)
определение экстрактивных веществ	– )	не менее 20 %	не менее 25 %	не менее 25 %
метод экстракции		настаивание в течение 2 ч при комнатной температуре 65 % спиртом	кипячение с 70 % спиртом	кипячение с 70 % спиртом
определение эфирного масла				
в цельном сырье	не менее 5 мл/кг	не менее 0.5 %	-	не менее 5 мл/кг
в измельченном сырье	не менее 3 мл/кг	не менее 0.3 %		не менее 3 мл/кг

Примечание.

\*) — в [21], [20] было регламентировано содержание экстрактивных веществ — не менее 15 % (экстракция 65 % спиртом при комнатной температуре).

*Материалы и методы*

Для исследования использованы образцы КК валерианы, поступившие на предприятие для предварительного анализа. Для большинства образцов был известен только адрес поставщика. Место сбора образцов 2-7, 13 неизвестно, образец 10 поставляется в Украину из Китая, образец 1 — сырье, выращенное на полях Опытной станции лекарственных растений сорта ВЛ «Кардиола» (2 года вегетации). Образцы настойки валерианы были приобретены через аптечную сеть и взяты из архива предприятия.

Образцы таблеток экстракта валерианы взяты из архива предприятия.

Для ТСХ использовались пластинки «Kieselgel 60-F254» размером 5×10 см на алюминиевой подложке («Merck») и «Сорбфил» ПТСХ-П-А-УФ размером 5×10 см (Россия).

Жидкостная хроматография осуществлялась на приборе «Agilent 1100», оснащенном диодматричным детектором и колонкой «Zorbax Eclipse XDB-C18» размером

150×2.1 мм, с размером частиц сорбента 5 мкм. Условия хроматографирования — по методике ЕФ.

Определение эфирного масла проводилось по методу 2 ГФ XI [31].

*Экспериментальная часть*

*Идентификация*

*Идентификация с помощью ТСХ.* Хроматографирование на пластинках разных производителей ККВЛ по методу ЕФ показало, что в большинстве случаев методика позволяет в качественном сырье обнаружить гидроксивалереновую и валереновую кислоты, а если не проводить гидролиз, то и ацетоксивалереновую кислоту, пятно которой расположено между предыдущими двумя [32]. Цвет и расположение идентифицируемых пятен соответствует описанному в ЕФ, а на уровне судана красного обнаруживается еще одно, менее интенсивное, пятно (Рис. 1). Из хроматограмм видно, что образец 4 не содержит сесквитерпеновых кислот вообще, а в образце 10 присутствует пятно только на уровне валереновой кислоты.

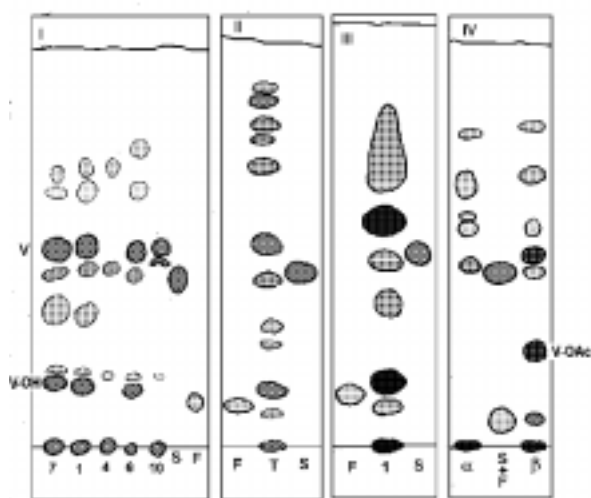
Для подтверждения природы идентифицируемых на ТСХ пятен, а также для соотнесения пиков на ВЭЖХ-хроматограммах были наработаны методом препаративной ТСХ вещества с  $R_f$  0.12 (гидроксивалереновая) и 0.45 (валереновая кислота) и проанализированы методом ВЭЖХ с диод-матричным детектированием. Результаты соотнесения данных ТСХ и ВЭЖХ представлены на Рис. 2. Гидроксивалереновая и валереновая кислоты показали в наших условиях времена удерживания 1.6 мин и 9.4 мин, соответственно. Пик ацетоксивалереновой кислоты, имеющей среднюю полярность, располагается между пиками гидроксивалереновой и валереновой кислот и имеет время удерживания около 3.5 мин.

Выделенные препаративной ТСХ вещества, расположенные на уровне (или несколько выше) флуоресцеина и судана, а также пик, соответствующий по хроматографической подвижности ацетоксивалереновой кислоте, имели одинаковые УФ-спектры, характерные для валереновых кислот с максимумом при длине волны 220-221 нм. [9] (Рис. 2).

*Идентификация с помощью ВЭЖХ.* Публикаций по изучению валерианы с помощью ВЭЖХ в отечественной литературе найдено немного [33].

При хроматографировании в условиях, указанных в ЕФ, относительное (относительно 1,8-диоксиантрахинона) время удержива-

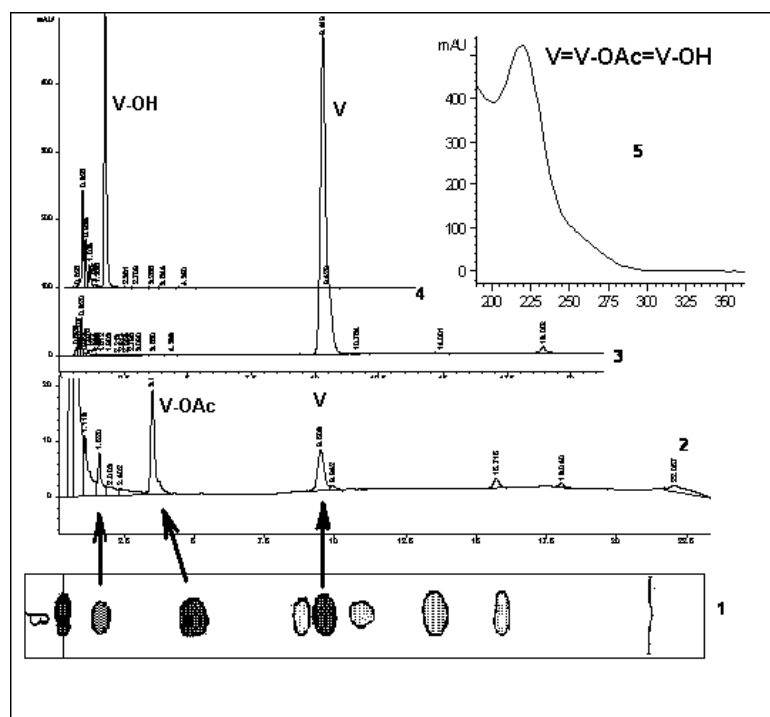
Рисунок 1



**Хроматограммы образцов корневищ с корнями (I, III) и настойки валерианы (II, IV) на пластинках Кизельгель (I, II, IV) и Сорбфил (III).**

- F — флуоресцеин;
- S — судан красный G;
- 1, 4, 6, 7, 10 — корень валерианы разных производителей (4- отсутствуют валереновые кислоты, 10 — отсутствует гидроксивалереновая кислота);
- T — настойка валерианы с. 21203;
- α — настойка валерианы с. 31104 без валереновых кислот;
- β — настойка валерианы, которая не подвергалась щелочному гидролизу;
- V- валереновая кислота;
- V-OH — гидроксивалереновая кислота;
- V-OAc — ацетоксивалереновая кислота.

Рисунок 2



#### Соотнесение данных ТСХ и ВЭЖХ

- 1 — ТСХ настойки валерианы, которая не подвергалась щелочному гидролизу;
- 2 — ВЭЖХ настойки валерианы;
- 3 — ВЭЖХ пятна валереновой кислоты с ТСХ;
- 4 — ВЭЖХ пятна гидроксивалереновой кислоты с ТСХ;
- 5 — УФ-спектр ацетоксивалереновой (V-OAc), валереновой (V) и гидроксивалереновой (V-OH) кислот.

ния ацетоксивалереновой кислоты (0.67) совпало, а валереновой кислоты (1.8) не совпало с указанными в ЕФ (0.7 и 1.2, соответственно), что, по-видимому, связано с отличием в сорбционной способности колонок разных производителей.

На хроматограммах образцов КК 1-3 и 5-7 обнаружены пики ацетоксивалереновой и валереновой кислот, причем в некоторых случаях рядом с пиком валереновой кислоты присутствует близко расположенный пик с отличным от валереновой кислоты УФ-спектром (Рис. 3-1). Точная идентификация валереновой кислоты в этом случае невозможна без привлечения УФ-спектров пиков. Аналогичная процедура идентификации пиков с помощью диод-матричного детектора описана в ЕФ 5 для элеутерозидов в корне элеутерококка.

На хроматограммах образцов 4, 10 и 13 ни одной из указанных кислот не обнаружено, что расходится с данными ТСХ образца 10, которые показали наличие пятна на уровне валереновой кислоты.

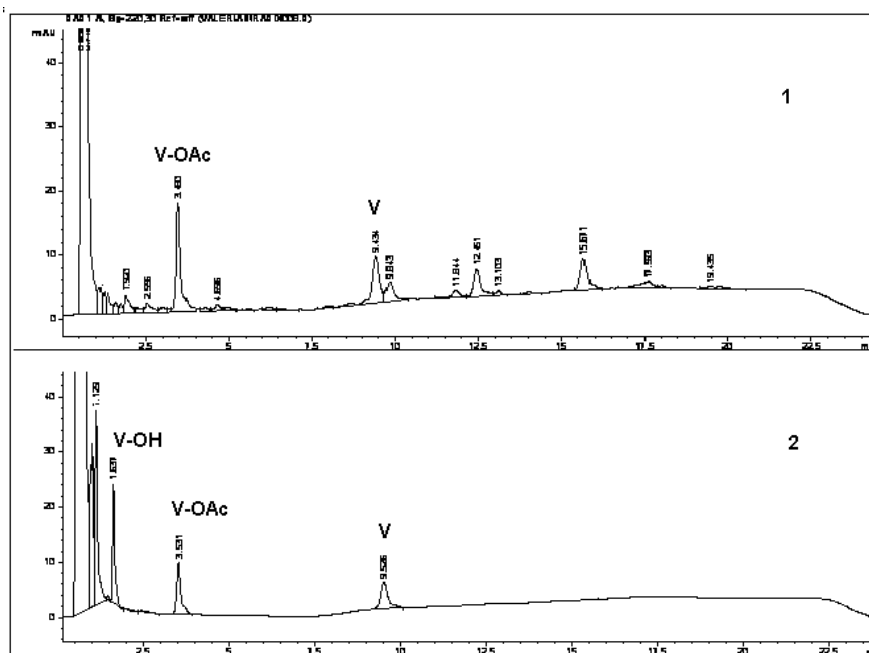
*Идентификация препаратов валерианы.* Анализ образцов настойки В, подготовленных

для ТСХ по ЕФ аналогично КК, показал схожие результаты. Если в КК присутствуют (по данным ВЭЖХ) ацетоксивалереновая и валереновая кислоты, то на тонкослойных хроматограммах обнаруживаются пятна чуть выше пятен флуоресцеина и судана красного G. Если сесквитерпеновые кислоты по данным ВЭЖХ отсутствуют, то гидроксивалереновая кислота на ТСХ не видна, но на уровне судана может присутствовать пятно розового цвета (рис. 1, IV, обр.а, Табл. 4).

На жидкостных хроматограммах некоторых настоек в заметных количествах присутствовала и гидроксивалереновая кислота (Рис. 2).

*Качественная цветная реакция на валепотриаты.* Анализ образцов сырья разных производителей по этому показателю показал, что в большинстве случаев реакция положительная, однако интенсивность окрашивания реакционной смеси сильно варьирует от интенсивной темно-синей (образцы 10, 13) до едва заметной голубой (образец 4). Для образца 6 реакция была отрицательной (Табл. 3). Следует обсудить возможность включения

Рисунок 3



Хроматограммы исследуемого раствора корня валерианы (1) и раствора таблеток экстракта валерианы (2)

V — валереновая кислота;  
 V-OAc — ацетоксивалереновая кислота;  
 V-OH — гидроксивалереновая кислота.

Таблица 3  
 Результаты анализа корневищ с корнями валерианы разных поставщиков

Образец	Поставщик	Идентификация				Цветная реакция на валепотриаты	Сумма сесквитерпеновых кислот, %	Эфирное масло, метод 2 ГФ XI, мл/кг	Экстрактивные вещества, извлекаемые 70 % спиртом, метод ГФ XI, %
		Сесквитерпеновые кислоты							
		Метод ТСХ		Метод ВЭЖХ					
		V-OH	V	V-OAc	V				
1	ОСЛР, Березоточа, цс	+	+	+	+	++	0.292	6.86	36.18
2	Полтава, ис	+	+	+	+	++	0.388	5.92	24.98
3	Киев, ис	+	+	+	+	++	0.224	5.50	28.05
4	Симферополь, ис	-	-	-	-	+	-	0.22	42.26
5	Киев, ис,	+	+	+	+	++	0.212	4.33	30.59
6	Симферополь, 2003 г., ис	+	+	+	+	-	0.305	0.15	29.34
7	Полтава, цс	+	+	+	+	++	0.372	6.34	31.48
10	Китай, ис	-	+	-	-	+++	-	0.57	35.53
13	Сумы, ис	-	+	-	-	+++	-	0.28	26.88

Примечания:

ис — измельченное сырье;  
 цс — цельное сырье;  
 V-OH — гидроксивалереновая кислота;  
 V-OAc — ацетоксивалереновая кислота;  
 V — валереновая кислота;  
 + — присутствует,  
 - — отсутствует;

Полуколичественная оценка присутствия валепотриатов: - — окрашивание отсутствует; + — слабое окрашивание, ++ — интенсивная окрашивание, +++ — очень интенсивное окрашивание.

Рисунок 4

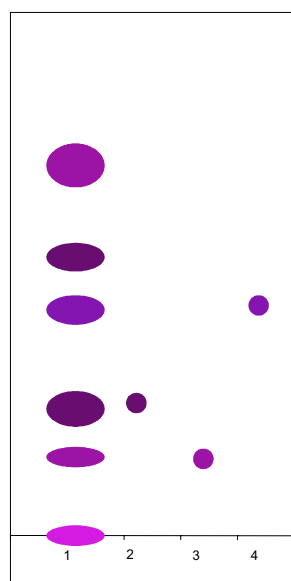


Схема хроматограммы, полученной при идентификации аминокислот

1. гидрофильный комплекс валерианы;
2. кислота  $\gamma$ -аминомасляная;
3. аргинин;
4. аспарагин.

этого показателя в национальную часть монографии ГФУ на сырье ВЛ, потому что, во-первых, валепотриаты — одни из основных дей-

ствующих веществ валерианы, а, во-вторых, их отсутствие может свидетельствовать о несоблюдении режима сушки или хранения сырья.

В препаратах ВЛ определять валепотриаты нет смысла, поскольку в них присутствуют только продукты их разложения. Настойка валерианы в большинстве случаев дает положительную реакцию при этом тестировании, однако, по отсутствию окрашивания неправомерно делать вывод о недоброкачественности препарата.

Таким образом, суммируя полученные результаты по идентификации ККВЛ и галеновых препаратов ВЛ с помощью ТСХ и ВЭЖХ можно сказать следующее.

1. ТСХ-идентификация по наличию пятна на уровне судана красного G (валереновая кислота) неспецифична, поскольку на хроматограммах корней и препаратов, не содержащих валереновых кислот, могут присутствовать близкие по  $R_f$  пятна подобной окраски (Рис. 1, образец 10). На уровне ацетоксивалереновой кислоты также присутствует несколько пятен (Рис. 1, образцы 1, 7), поэтому более надежно идентификацию проводить по гидроксивалереновой кислоте после гидролиза ацетоксивалереновой кислоты.

2. Наиболее надежна идентификация методом ВЭЖХ по наличию ацетоксивалереновой

Таблица 4

Результаты анализа настойки валерианы разных производителей

Серия	Идентификация сесквитерпеновых кислот				Сумма сесквитерпеновых кислот, %
	Метод ТСХ		Метод ВЭЖХ		
	V-OH	V	V-OAc	V	
Аптечная сеть 3712052	+	+	+	+	0.023
591205	-	-	-	-	-
2512055	+	+	+	+	0.035
120406	+	+	+	+	0.026
160406	+	+	+	+	0.004
110606	+	+	+	+	0.042
31104	-	+	-	-	-
Архив предприятия 61100	+	+	+	+	0.053
51201	+	+	+	+	0.032
10302	+	+	+	+	0.035
21203	+	+	+	+	0.038
60605	+	+	+	+	0.023

Примечания:

V-OH — гидроксивалереновая кислота;

V-OAc — ацетоксивалереновая кислота;

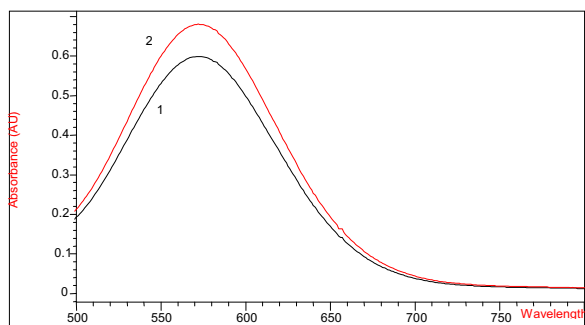
V — валереновая кислота;

+ — присутствует,

- — отсутствует.



Рисунок 5



**Спектр поглощения комплекса аминокислот валерианы с нингидрином (1) и комплекса кислоты γ-аминомасляной с нингидрином (2)**

и валереновой кислот с применением диодматричного детектирования.

3. Цветная реакция на валепотриаты позволяет судить как о природном их содержании в растении, так и качества манипуляций с сырьем.

*Количественное определение*

*Сесквитерпеновые кислоты.* Воспроизведение методики ЕФ количественного определения сесквитерпеновых кислот в ККВЛ не вызвало затруднений.

В наших условиях время удерживания для дантрона составило около 5.3 мин, а относительное время удерживания для валереновой кислоты, как уже говорилось, не соответствовало указанному в ЕФ. Точное соотношение пиков необходимо проводить, используя диодматричное детектирование и УФ-спектр, характерный для валереновых кислот. Рядом с

пиком валереновой кислоты иногда находится пик другого вещества, который обычно достаточно хорошо отделен и не мешает количественному определению (Рис. 3-1).

Считаем, что нет необходимости в применении для экстракции корня валерианы безводного метанола — его можно заменить 96 % спиртом. В проанализированных нами качественных образцах ККВЛ, приготовленных для хроматографирования на 96 % спирте, гидроксивалереновая кислота, которая предположительно могла бы образоваться в результате гидролиза ацетоксивалереновой кислоты остатками воды в спирте, в сколько-нибудь значительных количествах не была обнаружена.

Дантрон достаточно хорошо растворим в обычном метаноле, а площадь его пика при хроматографировании раствора сравнения существенно не изменялась в течение 10 сут, поэтому нет необходимости использовать свежеприготовленный раствор.

Анализ образцов сырья разных поставщиков и настойки разных производителей показал содержание от 0.39 % в корне и от 0.053 % в настойке до полного отсутствия суммы валереновых кислот (Табл. 3, 4).

На жидкостных хроматограммах экстракта валерианы густого и таблеток экстракта валерианы, помимо валереновой и ацетоксивалереновой кислот, обычно в заметных количествах присутствует гидроксивалереновая кислота (Рис. 3, 2). Считаем, что она также должна количественно определяться. По количеству гидроксивалереновой кислоты можно

Таблица 5

**Основные характеристики сухих экстрактов валерианы лекарственной, присутствующих на европейском рынке**

Производитель	Экстрагент	Добавки	Идентификация	Количественное содержание БАВ
«Epo istituto farmochimico fitoterapico s.r.l.», Италия	не указан	не указаны	ТСХ: гидроксивалереновая и валереновая кислоты	сумма сесквитерпеновых кислот, не менее 0.8 %
«Shanghai Novanat Bioresources», Китай	80 % спирт	не указаны	ТСХ: гидроксивалереновая и валереновая кислоты	валереновая кислота, не менее 0.3 %
«Hammer Farma», Испания	вода-спирт	мальтодекстрин, аэросил	ТСХ: гидроксивалереновая и валереновая кислоты	сумма сесквитерпеновых кислот, не менее 0.8 %
«INGA Pharmaceuticals», Индия	не указан	не указаны	ТСХ: гидроксивалереновая и валереновая кислоты	валереновая кислота, не менее 0.3 %
«Frutarom», Швейцария	70 % спирт	мальтодекстрин, аэросил	ТСХ: гидроксивалереновая и валереновая кислоты	валереновая кислота, не менее 0.45 %
«Alban Muller», Франция	60 % спирт	мальтодекстрин, аэросил	ТСХ: гидроксивалереновая и валереновая кислоты. Валепотриаты	сумма сесквитерпеновых кислот, 0.25 % - 0.35 %

судить о «нативности» сырья или препарата — чем больше гидроксивалереновой кислоты, тем жестче были условия послеуборочной обработки / переработки КК, при которых произошел гидролиз или ферментативное расщепление ацетоксивалереновой кислоты. Наши данные расходятся с результатами работы [33], в которой утверждается, что кислотный гидролиз настойки валерианы принципиально не влияет на состав макрокомпонентов хроматограммы.

В проанализированных нами 12 сериях таблеток экстракта валерианы содержание суммы гидроксивалереновой, ацетоксивалереновой и валереновой кислот составило от 0.044 мг/табл. до 0.075 мг/табл.

*Эфирное масло.* Количественное определение эфирного масла по методу 3 ГФ XI с добавлением в градуированную трубку ксилола, а не декалина, как это указано в ГФУ [25] и ЕФ [7], показало, что этот метод ГФ XI дает неверные результаты из-за улетучивания ксилола в процессе анализа. В некоторых случаях суммарное содержание растворителя и отогнанного масла было меньше, чем объем добавленного ксилола. Поэтому эфирное масло в образцах валерианы определяли по методу 2 ГФ XI. Определение эфирного масла в тех же образцах методом 1 ГФ XI (на колонке Гинзберга) показало практически одинаковые результа-

ты. Дополнительных исследований по проверке данных работы [26], в которой результаты этих 2 методов значительно различаются между собой, нами не проводилось.

Обращает внимание очень низкое содержание эфирного масла в образцах 4, 10 и 13, в которых по данным ВЭЖХ отсутствуют сесквитерпеновые кислоты. Судя по номеру партии, низкое содержание эфирного масла в образце 6 можно объяснить длительным сроком хранения сырья — 3 года. На это указывает и полное отсутствие валепотриатов при их качественном определении.

*Экстрактивные вещества.* Все образцы соответствовали действующим в настоящее время требованиям по содержанию экстрактивных веществ, извлекаемых 70 % спиртом, — не менее 25 %. В образце 2 с самым высоким содержанием сесквитерпеновых кислот содержание экстрактивных веществ было на нижнем пределе (Табл. 3), что подтверждает необходимость введения этого показателя в ГФУ.

Таким образом, все приведенные в данном исследовании образцы соответствовали всем показателям статьи ГФ XI на ККВЛ, которая является действующей в настоящее время. Внешний вид образцов сырья 4, 10, 13 отличался от типичного для валерианы лекарственной, но полностью соответствовал описанию

Таблица 6

**Основные характеристики препаратов валерианы лекарственной и готовых лекарственных форм на ее основе, разработанных в ГП ГНЦАС**

Наименование препарата	Идентификация					Количественное определение		
	валепотриаты	валереновые кислоты	кислота изовалериановая	аминокислоты	полифенолы	сумма сесквитерпеновых кислот	сумма органических кислот	сумма аминокислот
ЛКВ	+	+	определение не проводилось	-	определение не проводилось	около 5 %	не менее 22 %	определение не проводилось
Меновален	+	+	определение не проводилось	-	определение не проводилось	около 2.5 мг/кап.	не менее 12 мг/кап.	определение не проводилось
Релаксил	-	+	определение не проводилось	определение не проводилось	определение не проводилось	не менее 0.3 мг/кап.	определение не проводилось	определение не проводилось
ГКВ	-	определение не проводилось	+	+	+	около 1.5 %	не менее 15 %	не менее 2 %
Валевигран	-	определение не проводилось	+	+	+	около 0.5 мг/кап.	не менее 7 мг/кап.	не менее 1 мг/кап.
«Валерика», капсулы	+	+	определение не проводилось	не определялись	+	около 0.1 мг/кап.	не менее 1.4 мг/кап.	около 0.1 мг/кап.
«Валерика», настойка	-	определение не проводилось	определение не проводилось	определение не проводилось	+	определение не проводилось	не менее 0.8 %	определение не проводилось

Примечания:

+ — БАВ идентифицированы;

- — БАВ не обнаружены.

измельченного сырья в ГФ XI. Учитывая данные химического анализа об отсутствии сесквитерпеновых кислот, о высоком содержании валепотриатов, китайском происхождении образца 4, вероятнее всего, сырье этих трех образцов принадлежит другому виду валерианы — валериане Валлиха (*V. wallichii* DC), известной под названием «индийская валериана» [9, 10]. По внешнему виду (характерная узловатая форма корневищ) сырье соответствовало описанию, приведенному в Американской Травяной Фармакопее [10]. Для этого вида характерным является также и низкое содержание эфирного масла [9]. При микроскопическом изучении образцов 4, 10 и 13 отличий от ВЛ нами найдено не было. Известно [9], что по микроскопическим признакам практически невозможно различить разные виды валерианы.

Темно-коричневый цвет и обильный осадок на стенках флакона настоек валерианы серий 591205 и 31104, не содержащих сесквитерпеновых кислот, указывает на то, что, вероятнее всего, для их получения был использован корень нефармакопейной валерианы, завезенный из Китая.

Выше представлен анализ подходов к стандартизации лекарственного растительного сырья — корней и корневищ валерианы лекарственной (*Valeriana officinalis*), предложенных ведущими Фармакопеями. На фармацевтическом рынке в настоящее время присутствует ряд препаратов и готовых лекарственных форм на основе водно-спиртовых и водных извлечений из ККВЛ. В получаемых таким образом препаратах часто не сохраняется ряд веществ, по которым проводят стандартизацию сырья. Например, валепотриаты не сохраняются в водно-спиртовых и водных извлечениях, на основе которых приготовлен ряд лекарственных форм, таких как таблетки на основе густого экстракта валерианы, капсулы «Персен-Форте» и их аналог капсулы «Релаксил», капсулы «Валевигран», настойка валерианы и др. Кроме того, водные и водно-спиртовые извлечения входят в состав различных комбинированных препаратов седативного действия. Подобные препараты содержат достаточно малое количество компонентов эфирного масла, а также сесквитерпеновых кислот и их сложных эфиров, которые плохо растворимы в воде и в ее присутствии легко гидролизуются. Таким образом, применяя методы стандартизации, предложенные для сырья к подобным препаратам, мы получаем нестабильный

продукт, содержащий малое количество биологически активных веществ с липофильными свойствами. В связи с этим необходимо применить некоторые другие подходы к стандартизации лекарственного растительного сырья, препаратов и готовых лекарственных форм на основе водно-спиртовых и водных извлечений корней и корневищ валерианы лекарственной.

В ЕФ [34] предложены к обсуждению проекты монографий на сухие экстракты и настойку валерианы. Сухие экстракты получают путем извлечения водно-спиртовой смесью (60-70 % спирт этиловый) или водой. При этом идентификацию предложено проводить согласно методикам, установленным для сырья. Содержание суммы сесквитерпеновых кислот должно составлять, для спиртового экстракта не менее 0.25 %, для водного — не менее 0.05 %, для настойки — не менее 0.025 %.

Ряд исследований посвящен изучению фармакологической активности других биологически активных веществ валерианы, извлекаемых водой и водно-спиртовыми смесями. Это, прежде всего, аминокислоты [35], полисахариды, флавоноиды [36-38].

Для некоторых препаратов, присутствующих на европейском рынке, например для сухих экстрактов валерианы лекарственной, основные требования, согласно спецификациям, приведены в Табл. 5.

В лаборатории химии и технологии фенольных препаратов (ХТФП) и аналитической химии (ЛАХ) ГП ГНЦЛС проводилась разработка технологий по комплексной переработке лекарственного растительного сырья корней и корневищ ВЛ, а также аналитической нормативной документации. Были разработаны технологии получения липофильного комплекса валерианы (ЛКВ), гидрофильного комплекса валерианы (ГКВ), настойки «Валерика» на 70 % спирте (1:5). На основе измельченного сырья — порошка корневищ с корнями валерианы создан препарат «Валерика» в капсулах, липофильный комплекс использован в препарате «Меновален» в капсулах, а гидрофильный — в препарате «Валевигран» в капсулах. Совместно с лабораторией таблетированных лекарственных средств препараты внедрены на ЗАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ». При разработке спецификаций были применены как традиционные (фармакопейные) методы стандартизации, так и известные из публикаций в периодических научных изданиях.

### Идентификация

#### *Валепотриаты*

Проводили согласно методике Фармакопеи США.

#### *Сесквитерпеновые кислоты*

Метод ТСХ и ВЭЖХ по [7].

#### *Аминокислоты*

В качестве подвижной фазы была использована система растворителей: спирт изопропиловый - раствор аммиака 25 % — вода (7:1:3), определение проводили на стандартных пластинках «Силуфол», размером 15.0×5 см [39]. В качестве проявляющего реактива применялся раствор нингидрина.

Из пяти обнаруживаемых производных аминокислот идентифицированы кислота  $\gamma$ -аминомасляная ( $R_f$  около 0.25), аргинин ( $R_f$  около 0.15) и аспарагин ( $R_f$  около 0.44). В литературе [35] также указывают на наличие и других аминокислот (серин, лейцин, глутаминовая, аспарагиновая кислоты и др.) (Рис. 4).

#### *Кислота изовалериановая*

В качестве подвижной фазы была использована система растворителей ацетон - спирт этиловый - амиака раствор концентрированный (65:15:28), определение проводили на стандартных пластинках «Силуфол», размером 15.0×5 см. В качестве проявляющего реактива применялся раствор метилового красного.

#### *Полифенолы*

Реакция с хлоридом железа (III).

### Количественное определение

*Сумма сесквитерпеновых кислот, в пересчете на валереновую кислоту*

Определение проводили согласно [7].

#### *Сумма органических кислот*

Известно, что основные компоненты эфирного масла, а также валепотриаты представляют собой сложные эфиры, в основном, изовалериановой и уксусной кислот. Определяли содержание органических кислот как свободных, так и связанных. Предварительно пробу обрабатывали 0.1 М раствором натрия гидроксида и затем определяли остаток щелочи, не израсходованной на нейтрализацию свободных кислот и гидролиз сложных эфиров. Расчет проводили на кислоту изовалериановую.

#### *Аминокислоты*

Количественное содержание суммы аминокислот проводили спектрофотометрическим методом, после образования окрашенного комплекса с нингидрином, при длине волны 573 нм (Рис. 5). Учитывая преимущественное

содержание кислоты  $\gamma$ -аминомасляной, расчет содержания суммы аминокислот проводили в пересчете на кислоту  $\gamma$ -аминомасляную (в качестве стандартного образца вещества-свидетеля (СОВС) кислоты  $\gamma$ -аминомасляной применяли кислоту  $\gamma$ -аминомасляную по ФС 42-1903-89).

В Табл. 6 представлены результаты анализа препаратов валерианы полученных в ГП ГНЦАС.

### *Выводы*

1. Сравнительный анализ фармакопейных методик определения содержания действующих веществ в корневищах с корнями валерианы лекарственной и препаратах, приготовленных на ее основе, показал, что качественному и количественному определению в сырье и препаратах, безусловно, подлежат сесквитерпеновые кислоты, как маркерные для *V. officinalis* L биологически активные вещества; в сырье необходимо контролировать количественное содержание эфирного масла.

2. Предложено в национальную часть монографии ГФУ, наряду с ТСХ, включить идентификацию сырья валерианы по сесквитерпеновым кислотам методом ВЭЖХ с применением диод-матричного детектирования, как более надежную по сравнению с ТСХ, качественную реакцию на валепотриаты, которые относятся к одним из основных действующих веществ валерианы, а также действующий на сегодняшний день показатель содержания экстрактивных веществ.

3. Изучено качество сырья валерианы разных поставщиков и настоек валерианы разных производителей. Показано что на рынке Украины присутствует сырье, не относящееся к виду *Valeriana officinalis* L. s.l., и настойка валерианы, в которой не содержатся сесквитерпеновые кислоты.

4. Анализ густого экстракта валерианы и таблеток экстракта валерианы показал, что в них, помимо ацетоксивалереновой и валереновой кислот, в заметных количествах содержится также и гидроксивалереновая кислота, образующаяся в результате гидролиза ацетоксивалереновой кислоты, что необходимо учитывать при количественном определении.

5. При стандартизации препаратов валерианы лекарственной, полученных путем экстракции спирто-водными смесями, следует учитывать наличие в продукте гидрофильных веществ, таких как простые органические кислоты и аминокислоты.

6. Разработанные показатели включены в АНД для контроля качества корневищ с корнями валерианы, настойки, густого экстракта и таблеток на его основе. Разработан ряд препаратов валерианы лекарственной, а также АНД, где стандартизацию продукта проводят по наличию общего количества органических кислот (свободных и связанных) а также по наличию суммы аминокислот. Разработанные препараты внедрены в производство.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Проблемы введения монографий на лекарственное растительное сырье в Государственную Фармакопею Украины / Гризодуб А.И., Георгиевский Г.В., Тихоненко Т.М., Георгиевский В.П. // Фармаком — 2004. - № 4. - С. 3-17.
2. Вопросы введения в Государственную Фармакопею Украины монографии «Плоды боярышника» / Котов А.Г., Котова Э.Э., Тихоненко Т.М., Товмасян Э.К., Хованская Н.П., Воловик В.Г., Георгиевский В.П. // Фармаком — 2004. - № 4. - С. 27-35.
3. Hartke K., Mutsthler E. / DAB 10-Kommentar. - Bd. 1-4. - Stuttgart, Frankfurt, 1991.
4. Валериана лекарственная / Енин П.К., Лошкарев П.М., Сацыперов Ф.А., Чукичева М.Н. — М.: Медгиз, 1963. — 11 с.
5. Mosyakin S.L., Fedoronchuk M.M. Vascular plants of Ukraine: A nomenclatural checklist. - Kiev, 1999 — P. 323-324.
6. Корневища с корнями валерианы // Государственная фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. 11-е изд., доп. — М.: Медицина, 1989. — С. 369-371.
7. Valerian root // European Pharmacopoeia. - 5<sup>th</sup> ed. - Stasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2005. — Electronic version.
8. Атлас лекарственных растений России / Отв. ред. В.А. Быков. — Москва: Всероссийский НИИ лекарственных и ароматических растений, 2006. — С. 66.
9. Valerian: the genus *Valerian* / Ed. P.J. Houghton // Medicinal and aromatic plants-industrial profiles. — Harwood academic publishers, 1997. - 137 p.
10. Valerian Root. *Valeriana officinalis*. Analytical, Quality Control, and Therapeutic Monograph // American Herbal Pharmacopoeia and Therapeutic Compendium / Ed. Roy Upton. - Herbalist, 1999.
11. Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals: A Handbook for Practice on Scientific Basis with reference to German Commission E. Monographs / Ed. by N.G. Bisset and M. Wichtl. - 2<sup>nd</sup> ed. - 1988. — 566 p.
12. Валепотриаты некоторых видов семейства валериановых и создание препаратов на их основе / Фурса Н.С., Тржецинский С.Д., Литвиненко В.И., Аммосов А.С., Попова Т.П., Талашова С.В., Кручинкина С.А., Замчалкина С.В., Алтухов М.В., Цуркан А.А., Бакланова Т.А. // Фармация. — 1992. — № 5. — С. 69-74.
13. Bos R., Woerdenbag H.J., Pras N. Determination of valepotriates // Journal of Chromatography A. — 2002. - Vol. 967. - P. 131 — 146.
14. Radix Valerianae // WHO monographs on selected medicinal plants. — Geneva: WHO, 1999. - Vol. 1. — P. 267-276.
15. Коновалова О.А., Рыбалко К.С. Биологически активные вещества подземных органов *Valeriana officinalis* L. s.l. // Растительные ресурсы. - 1991. — Т. 27. - Вып. 1. - С. 146-159.
16. Корнієвська В.Г., Сур С.В., Лесик І.П. Ефірна олія валеріани // Фармацевтичний журнал. — 2000. - № 3. - С. 95-97.
17. Коновалова О.А., Конон Н.Т., Рыбалко К.С. Биологически активные вещества *Valeriana officinalis* L. s.l. разного географического происхождения // Растительные ресурсы. - 1991. — Т. 27. - Вып. 2. - С. 54-58.
18. Коновалова О.А., Конон Н.Т., Рыбалко К.С. Оценка по хозяйственным признакам коллекции *Valeriana officinalis* L., выращенной в Московской области // Там же. - 1984. — Т. 20. - Вып. 2. - С. 200-205.
19. Gstirmer F, Kind H. Chemical and physiological examination of valerian preparations // Pharmazie. - 1951. — Bd. 6. — S. 57-63.
20. Valerian // British Pharmacopoeia. — London: HMSO, 1993. — P. 696-697.
21. Valerian root // European Pharmacopoeia. — 3<sup>th</sup> ed. - Stasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 1997.
22. Количественное определение валепотриатов в корневище с корнями *Valeriana officinalis* L / Коновалова О.А., Рыбалко К.С., Толстых Л.П., Щавлинский А.Н., Конон Н.Т. // Химико-фармацевтический журнал. - 1983. - № 7. - С. 831-836.
23. Valerian root // European Pharmacopoeia. — 3<sup>th</sup> ed. — Sup. - Stasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 1998. - P. 513-514.
24. «Valerian», «Powdered Valerian», «Powdered Valerian Extract» // United States Pharmacopoeia. NF19. - 24<sup>th</sup> ed. — Rockville, 2000.
25. 2.8.12. Визначення вмісту ефірних олій у лікарських засобах рослинного походження // Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». - 1-е вид. - Харків, 2001. - Додовнення 1. - 2004. — С. 59-60.
26. Содержание эфирного масла в корневищах с корнями валерианы лекарственной, культивируемой в Московской области / Коновалова О.А., Конон Н.Т., Михайлова Н.С., Рыбалко К.С., Хлапцев Е.Е. // Растительные ресурсы. - 1978. — Т. 14. - Вып. 2. - С. 231-233.
27. Количественное определение суммы валепотриатов в корневищах с корнями *Valeriana officinalis* L. / Коновалова О.А., Рыбалко К.С., Толстых Л.П. и др. // Химико-фармацевтический журнал. - 1983. - № 7. - С. 831-836.
28. Контроль качества препаратов валерианы фотоколориметрическим методом / Попов Д.М., Дюкова В.В., Баканова М.В., Берашвили Д.Т. // Там же. - 1987. - № 4. - С. 464-467.
29. Radix Valerianae (Baldrianwurzel). - AB-DDR, 1975.
30. Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, Band «Drogen». — 5 auflage. - Berlin, Heidelberg. - 1995. - 1082 s.
31. Определение содержания эфирного масла в лекарственном растительном сырье // Государственная фармакопея СССР: Вып. 1. Общие методы анализа / МЗ СССР. — 11-е изд., доп. — М.: Медицина, 1987. — С. 290-295.
32. Wagner H., Bladt S. Plant drug analysis. Thin layer chromatography atlas. - 2<sup>nd</sup> ed. - Springer-Verlag, 1996. - 384 p.
33. Цуркан А.О., Фурса М.С., Музиченко В.П. Хромато-мас-спектрометричне дослідження складу валеріани // Фармацевтичний журнал. - 2001. - № 1. - С. 94-97.
34. Pharmeuropa. — 2004. - Vol. 16, No. 3. — P. 406-407.
35. In vitro study on the interaction of *Valeriana officinalis* L. extracts and their amino acid on GABA<sub>A</sub> receptor in rat brain / Cavadas et al. // Arzneim. - Forsch. — Vol. 45(II), No. 7. - 1995.
36. Sedativ and sleep-enhancing properties of linarin, a flavonoid, isolated from *Valeriana officinalis*. / Fernandes S.,

Wasowski C., Paladini A., Marder M. // Pharmacol. Biochem. Behav. — 2004. — Vol. 77, No. 2. - P. 399-404.  
 37. Aqueous extract of Valerian root (*Valeriana officinalis* L.) improves sleep quality in man / Leathwood P.D., Chauffard F., Heck E., Munoz-Box R. // Pharmacol. Biochem. Behav. — 1982. — Vol. 17, No. 1. - P. 65-71.  
 38. Талашова С.В. Фармакогностическое изучение, стандартизация и комплексная переработка валерианы лекарственной: Дис. ... к.фарм.н. — Ярославль, 1996.  
 39. Кирхнер Ю. Тонкослойная хроматография: Пер. с англ. - М.: Мир. - 1981.

#### Резюме

Середа О.В., Середа Л.О., Бовтенко В.О., Попова Т.П., Литвиненко В.І.

#### Аналіз методів стандартизації кореневищ із коренями валеріани та препаратів на їх основі за вмістом діючих речовин

Проведено порівняльний аналіз фармакопейних методик визначення вмісту діючих речовин у кореневищах із коренями валеріани лікарської і препаратах, приготуєних на їх основі. Запропоновано якісні та кількісні показники вмісту діючих речовин для введення в національну частину монографії ДФУ. Вивчено якість сировини валеріани різних постачальників, настоянок валеріани різних виробників і таблеток екстракту валеріани. Показано, що на ринку України наявна сировина, що не відноситься до виду *Valeriana officinalis* L. s.l., і настоянка, що не містить сесквітерпенових кислот.

#### Summary

Sereda A.V., Sereda L.A., Bovtenko V.A., Popova T.P., Litvinenko V.I.

#### Analysis of methods of standardization of valerian rhizome and root and preparations on its base by the content of active substances

Comparative analysis of pharmacopeia methods of determination of the content of active substances at valerian

rhizome and root and preparations on their base was conducted. Qualitative and quantitative indices of active substances content for the inclusion to national part of SPU monograph were proposed. The quality of raw herbal drug of the valerian of various suppliers, valerian tinctures of various makers and valerian extract tablets were studied. It was shown that in Ukrainian market raw herbal drugs, which did not belong to *Valeriana officinalis* L., and a tincture, which did not contain sesquiterpene acids, are present.

**Серега Александр Владимирович** (р. 1961). Окончил фармацевтический факультет Рязанского медицинского института (1983). К.х.н. (1989). Зав. отделом фитохимических исследований Опытной станции лекарственных растений УААН. Научный консультант ОАО «Лубныфарм».

**Серега Лариса Александровна.** Окончила фармацевтический факультет Рязанского медицинского института (1984). Научный сотрудник отдела фитохимических исследований Опытной станции лекарственных растений УААН.

**Бовтенко Владимир Александрович** (р. 1970). Окончил Харьковский государственный университет (1994). Мл. науч. сотр. лаборатории аналитической химии ГП ГНЦАС.

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

**Литвиненко Василий Иванович** (р. 1932). Окончил Харьковский фармацевтический институт (1959). Профессор (1991). Академик ИА Украины (2000). Зав. сектором химии и технологии фенольных соединений ГП ГНЦАС.

УДК 582.734.3:581.145.1:543.713:543.51

Ковальова А.М., Сидора Н.В., Александров О.М., Комісаренко А.М., Вількер А.Л.  
 Національний фармацевтичний університет  
 Український науково-дослідний інститут екологічних проблем  
 Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна

#### Хромато-мас-спектрометричне визначення компонентів етилацетатної фракції квіток *Crataegus arnoldiana* Sarg.

Проведено хромато-мас-спектрометричне визначення компонентів етилацетатної фракції квіток *Crataegus arnoldiana* Sarg. Ідентифіковано сполуки: фенол, *n*-гідроксибензойна кислота, *m*-метоксибензойна кислота, анісовий альдегід, 2-амінобензиловий спирт, бензиловий спирт, 3-метилбензамін і визначено їх кількісний вміст.

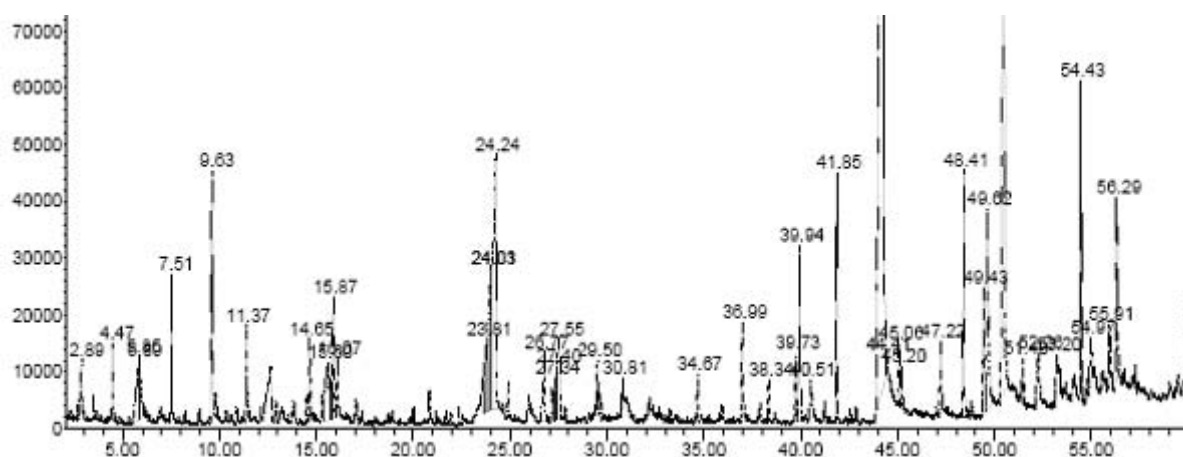
За результатами проведеного нами морфологічного — таксономічного та хемотаксономічного дослідження представників роду *Crataegus* L. було встановлено перспективність видів підроду *Americana*, що поширені на території України як садово-паркові культури [1], для застосування у медичній практиці.

Одним із представників цієї групи є глід Арнольда — *Crataegus arnoldiana* Sarg. Раніше нами повідомлялось про результати фітохіміч-

них досліджень плодів та листя глідів північноамериканської групи. Були ідентифіковані деякі біологічно активні речовини (БАР), зокрема гідроксикоричні кислоти, флавоноїди, амінокислоти, мікроелементи, та визначено їх кількісний вміст [2, 5, 7].

Метою даної статті є висвітлення результатів вивчення компонентів етилацетатної фракції квіток глоду Арнольда методом газорідинної хроматографії (ГРХ) із мас-спектрометричним детектуванням.

Рисунок 1



Хроматограма речовин етилацетатної фракції

Експериментальна частина

Об'єктом дослідження були квітки *Crataegus arnoldiana* Sarg., зібрані у Ботанічному саду Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна у травні 2006 року.

Для фітохімічного та фармакологічного досліджень отримували спиртовий витяг (спирт (70 % об/об)) із квіток *Crataegus arnoldiana* Sarg., який упарювали до водного залишку та послідовно обробляли органічними розчинниками (хлороформ, етилацетат, бутанол).

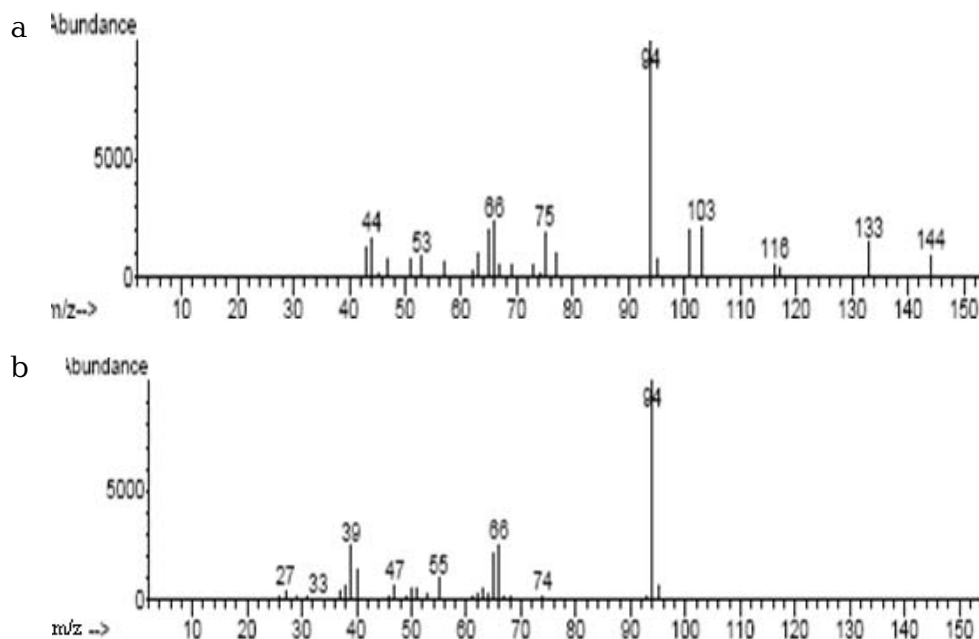
В етилацетатній фракції було виділено та ідентифіковано аглікони та монозиди флаво-

ноїдів. Доцільно було встановити склад легких компонентів цієї фракції. Для подальшого аналізу її концентрували до смолистого залишку та реекстрагували метанолом.

Дослідження проводили на газовому хромато-мас-спектрографі НР, що складається із хроматографа НР6890 GC та мас - селективного детектора 5973 N.

Компоненти розділяли на кварцовій капілярній колонці НР 19091J-433 НР-5 довжиною 30 м та внутрішнім діаметром 0.25 мм, заповненій 5 % фенілметилсилоксаном. Температура колонки, що програмується: початкова — 60 °С, кінцева — 240 °С. Тривалість розгонки

Рисунок 2



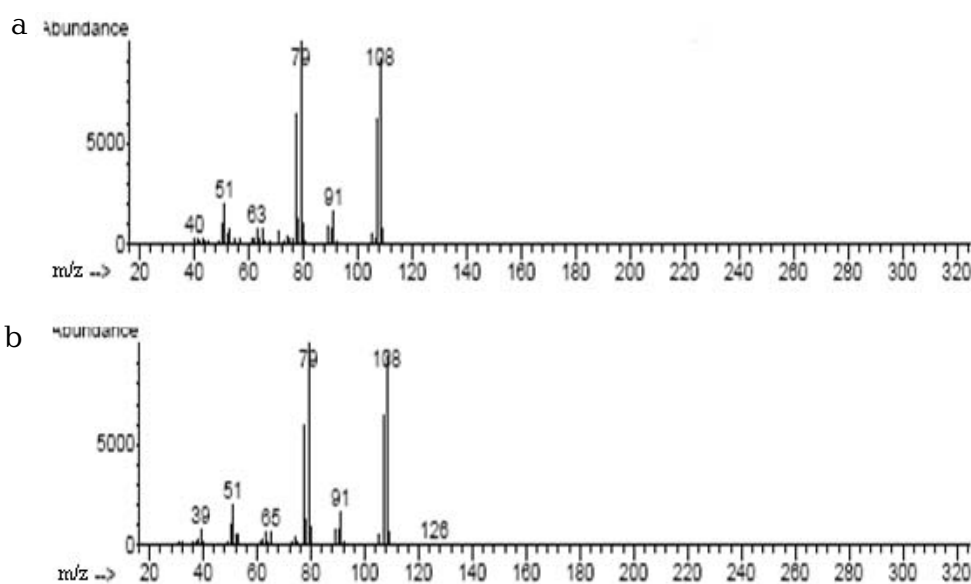
Мас-спектр досліджуваної сполуки (а) у порівнянні з мас-спектром речовин банку баз даних — фенолом (b)

Таблиця 1

Результати хромато-мас-спектрометричного аналізу етилацетатної фракції квіток *Crataegus arnoldiana* Sarg.

Сполука	Час утримування	Вміст (%)
фенол	5.89	0.77
бензиловий спирт	7.51	1
2-амінобензиловий спирт	15.60	1.94
4-метоксибензойна кислота	24.02	3.28
анісовий альдегід	24.24	6.52
4-гідроксибензойна кислота	27.34	0.61
3-метилбензамін	49.62	3.43

Рисунок 3



Мас-спектр досліджуваної сполуки (a) у порівнянні з мас-спектром речовин банку баз даних — бензиловим спиртом (b)

(від початкової до кінцевої ізотермічної ділянки температурної програми) 1 година. Приріст температури 3 °/хв. Об'єм проби 0.3 мкл, поділ потоку 1:15, тиск на вході в колонку 40 кПа, газ-носії — гелій. Сканування проводилось у діапазоні 38-300 а.е.м. Час запису — 0.5 с.

#### Результати та їх обговорення

Одержані спектри розглядали як на основі загальних закономірностей фрагментації молекул органічних сполук під дією електронного удару, так і шляхом пошуку у мас-спектральній бібліотеці баз даних Flavor2.L та NIST98 L [3, 4, 6].

Перед проведенням пошуку для кожного хроматографічного піка розраховували усереднений мас-спектр, від якого віднімали спектр фону.

Ідентифікацію сполук проводили шляхом порівняння одержаних мас-спектрів хроматографічного піка з мас-спектрами еталонних

сполук, із найбільшою вірогідністю ідентифікованих програмою розпізнавання на масиві спектрів баз даних.

Кількісний вміст розраховували за відношенням площі піків компонентів до суми площ усіх піків на хроматограмі (метод нормалізації).

Хроматограма речовин етилацетатної фракції наведена на Рис. 1.

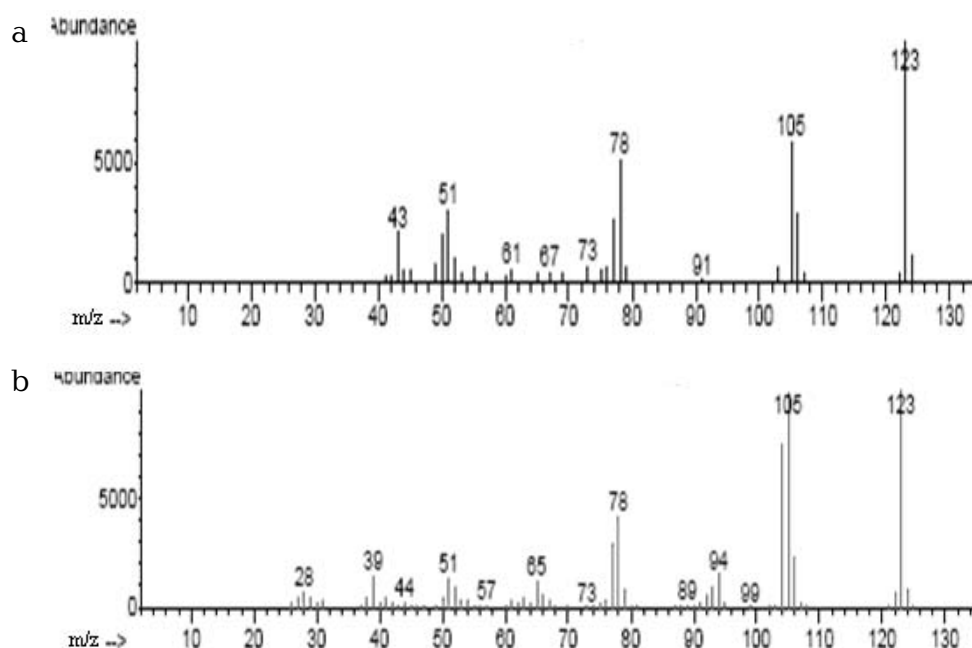
Мас-спектр, відповідний хроматографічному піку із часом утримування 5.89, та мас-спектр найближчої еталонної сполуки ідентифіковано вбудованою програмою обробки мас-спектрів як фенол (Рис. 2).

Мас-спектр, відповідний хроматографічному піку з часом утримування 7.51, та мас-спектр найближчої еталонної сполуки ідентифіковано як бензиловий спирт (Рис. 3).

Мас-спектр, відповідний хроматографічному піку з часом утримування 15.60, та мас-



Рисунок 4



Мас-спектр досліджуваної сполуки (a) у порівнянні з мас-спектром речовин банку баз даних — 2-амінобензиловим спиртом (b)

спектр найближчої еталонної сполуки ідентифіковано як 2-амінобензиловий спирт (Рис. 4).

Мас-спектр, відповідний хроматографічному піку з часом утримування 24.02, та мас-спектр найближчої еталонної сполуки ідентифіковано як 4-метоксибензойна кислота (Рис. 5).

Мас-спектр, відповідний хроматографічному піку з часом утримування 24.24, та мас-спектр найближчої еталонної сполуки ідентифіковано як анісовий альдегід (Рис. 6).

Мас-спектр, відповідний хроматографічному піку з часом утримування 27.34, та мас-спектр найближчої еталонної сполуки ідентифіковано як 4-гідроксибензойна кислота (Рис. 7).

Мас-спектр, відповідний хроматографічному піку з часом утримування 49.62, та мас-спектр найближчої еталонної сполуки ідентифіковано як 3-метилбензамін (Рис. 8).

Результати хромато-мас-спектрометричного аналізу етилацетатної фракції квіткових *Crataegus arnoldiana* Sarg. наведено в Таблиці.

В етилацетатній фракції квіток *Crataegus arnoldiana* Sarg. було визначено вміст таких компонентів: фенолу, *n*-гідроксибензойної кислоти, *n*-метоксибензойної кислоти, бензилового спирту, 2-амінобензилового спирту, 3-метилбензаміну, анісового альдегіду. Результати дослідження дають можливість передбачити антибіотичну, протизапальну дію екст-

рактів квіток *Crataegus arnoldiana* Sarg., що може розширити спектр медичного застосування сировини.

#### Висновки

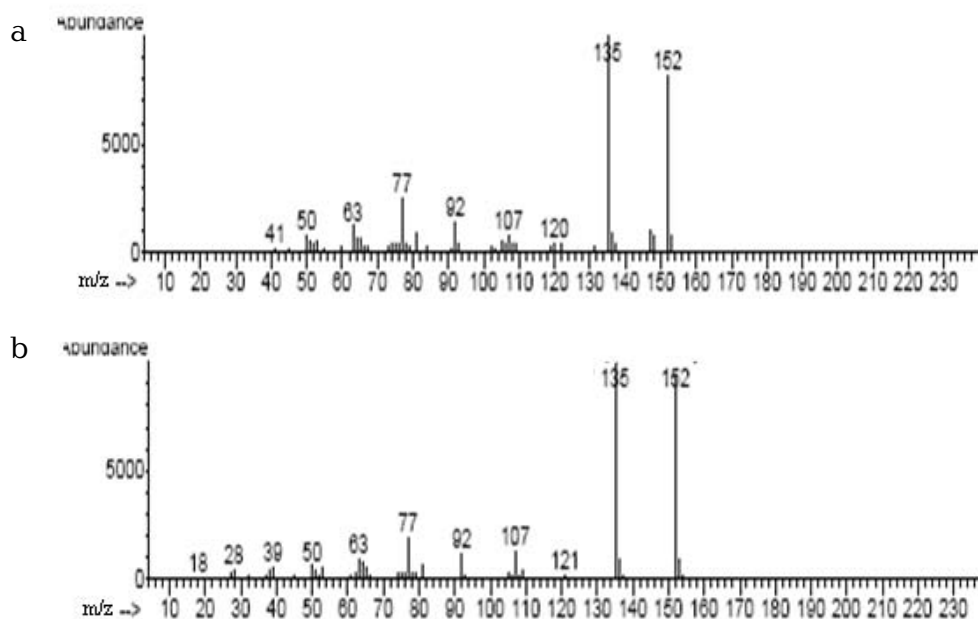
1. Хромато-мас-спектрометричним методом проведено якісне та кількісне визначення компонентів етилацетатної фракції квіток *Crataegus arnoldiana* Sarg.

2. В результаті дослідження встановлено 7 сполук: фенол, *n*-гідроксибензойну кислоту, *n*-метоксибензойну кислоту; анісовий альдегід, 2-амінобензиловий спирт, бензиловий спирт, 3-метилбензамін.

#### ЛІТЕРАТУРА

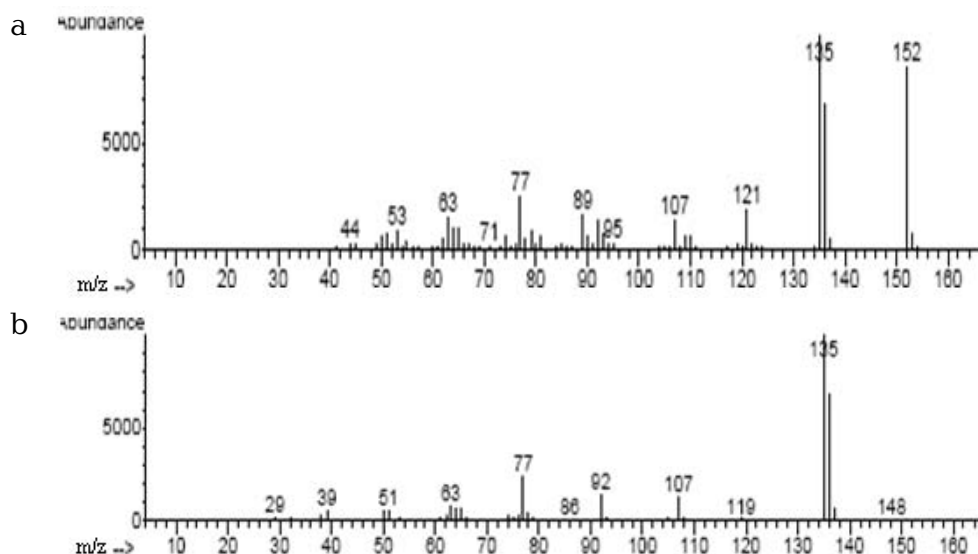
1. Ковальова А.М., Сидора Н.В., Ковальов С.В. Морфолого – таксономічне дослідження видів роду *Crataegus* L. // II Міжнародна науково – практична конференція «Створення, виробництво, стандартизація, фармако-економічні дослідження лікарських засобів та біологічно активних добавок». – Харків, 2006. – С. 61.
2. Фармакогностичне дослідження деяких північноамериканських видів *Crataegus* L. // Ковальова А.М., Сидора Н.В., Ковальов С.В., Комісаренко А.М., Вількер А.Л. // Вісник фармації. – 2005. – № 2. – С. 16 – 20.
3. Будзикевич Г., Джерасси К., Уильямс Д. Интерпретация масс-спектров органических соединений. - М.: Мир, 1966. – 324 с.
4. Вульфсон Н.С., Заикин В.Г., Микая А.И. Масс-спектрометрия органических соединений. – М.: Химия, 1986. – 312 с.
5. Изучение фенольных соединений плодов североамериканских видов рода боярышник / Гончаров Н.Ф., Ковалева А.М., Комиссаренко А.Н., Сидора Н.В., Авидзба Ю.Н. // XII Российский национальный конгресс

Рисунок 5



Мас-спектр досліджуваної сполуки (а) у порівнянні з мас-спектром речовин банку баз даних — 2-метоксibenзойною кислотою (b)

Рисунок 6



Мас-спектр досліджуваної сполуки (а) у порівнянні з мас-спектром речовин банку баз даних — анісовим альдегідом (b)

«Человек и лекарство»: Сб. материалов конгресса. — М., 2006. — С. 12.

6. Полякова А. А., Хмельницкий Р.А. Масс-спектрометрия в органической химии. — Л.: Химия, 1972. — 368 с.

7. Элементный состав плодов и экстрактов нефармакопейных видов боярышников / Ковалева А.М., Сидора Н.В., Ковалев С.В., Комиссаренко А.Н., Гончаров Н.Ф. // X Международный съезд «Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения». — Санкт-Петербург, 2006. — С. 176–179.

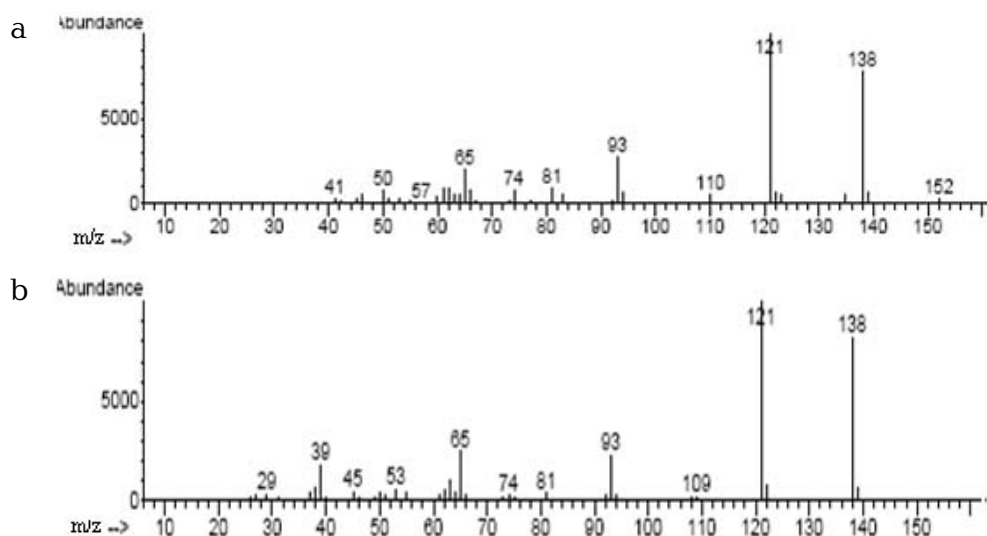
#### Резюме

Ковалева А.М., Сидора Н.В., Александров А.Н., Комиссаренко А.Н., Вилькер А.Л.

#### Хромато-масс-спектрометрическое определение компонентов этилацетатной фракции цветков *Crataegus arnoldiana* Sarg.

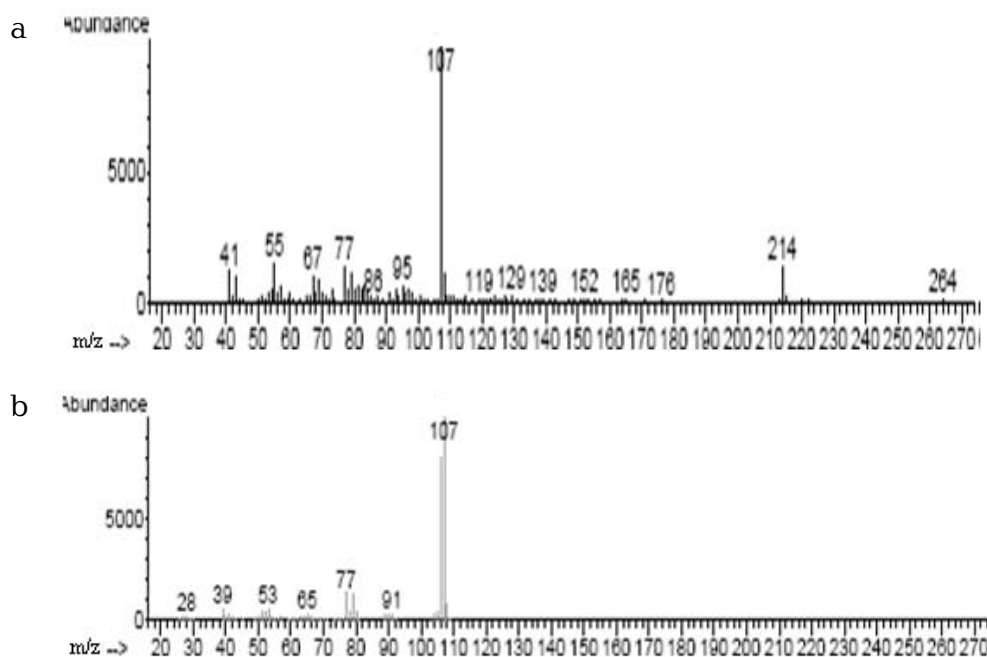
Проведено хромато-масс-спектрометрическое определение компонентов этилацетатной фракции цветков *Crataegus arnoldiana* Sarg. Идентифицированы соединения: фенол, *n*-гидроксibenзойная кислота, *n*-метоксibenзойная кислота; анисовый альдегид, 2-аминобензило-

Рисунок 7



Мас-спектр досліджуваної сполуки (а) у порівнянні з мас-спектром речовин банку баз даних — 4-гідроксibenзойною кислотою (b)

Рисунок 8



Мас-спектр досліджуваної сполуки (а) у порівнянні з мас-спектром речовин банку баз даних — 3-метилбензаміном (b)

вий спирт, бензиловий спирт, 3-метилбензамин и определено их количественное содержание.

**Summary**

Kovalyova A.M., Sidora N.V., Alexandrov A.N., Komissarenko A.N., Vilker A.L.

**Chromatography-mass spectrometry determination of ethyl acetate fraction components of *Crataegus arnoldiana* Sarg. flowers**

Chromatography-mass spectrometry determination of ethyl acetate fraction components of *Crataegus arnoldiana* Sarg. flowers was conducted. It was identified compounds: phenol, *n*-hydroxybenzoic acid, *n*-methoxybenzoic acid,

anisaldehyde, 2-aminobenzyl alcohol, benzyl alcohol, 3-methyl benzamine, and their quantitative content were determined.

**Ковальова Алла Михайлівна.** Закінчила Харківський фармацевтичний інститут (1973). Д.фарм.н. (2002). Професор кафедри фармакогнозії Національного фармацевтичного університету.

**Сигора Наталя Вячеславівна.** Закінчила Національну фармацевтичну академію України (2002). Аспірант кафедри фармакогнозії Національного фармацевтичного університету.

**Александров Александр Миколайович** (н. 1952). Закінчив Харківський державний університет (1974). Старший науковий співробітник Українського науково – дослідного інституту екологічних проблем.

**Комісаренко Андрій Миколайович** (н. 1962). Закінчив Харківський фармацевтичний інститут

(1984). Д.фарм.н. (2000). Професор кафедри «Хімія природних сполук» НФаУ.

**Вількер Артур Леонідович** (н. 1974). Закінчив Харківський державний університет ім. В.Н. Каразіна (1996). К.б.н. (2000). Співробітник Ботанічного саду Харківського національного університету.

## Будова та властивості

УДК 615.31

Георгиевский Г.В.

Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств»

### Целенаправленный поиск новых фармакологически активных средств в ряду производных триазола

На основе логико-структурного подхода с помощью программы PASS («Prediction of Activity Spectra for Substances») проведен целенаправленный поиск новых фармакологически активных соединений для двух виртуальных структур — производных триазола. Высказаны суждения о необходимости углубленного фармакологического исследования и проведения синтеза ряда структур, фармакологическая активность которых в настоящее время изучается.

Причиной значительного роста числа инфекционных заболеваний, в том числе и грибковых, являются различные факторы, например чрезмерное и неоправданное применение в медицинской практике антибиотиков, сульфаниламидов, иммунодепрессантов и других средств, подавляющих иммунную систему.

При этом немаловажное значение имеет формирование резистентных форм возбудителей инфекционных заболеваний. В этой связи вполне оправдан поиск новых противомикробных и противогрибковых средств. Достижение этой цели возможно разными способами, из которых наиболее оправданным является модификация уже известных соединений.

В медицинской практике в качестве антигрибковых средств находят применение некоторые производные триазола (флуконазол, итраконазол), однако, они характеризуется широким спектром побочных эффектов.

Целью настоящей работы является целенаправленный поиск новых фармакологически активных соединений на основе логико-структурного подхода для двух виртуальных структур — производных триазола — с помощью программы PASS («Prediction of Activity Spectra for Substances»).

Анализ биологической активности производных триазола (1-6) позволяет сделать вывод, что базовым фармакофором является ядро триазола. Понятно, что подбором соот-

ветствующих заместителей и их введением в базовую структуру можно усилить конкретный вид активности. Именно такой подход положен нами в основу исследований.

На первом этапе было целесообразным использовать компьютерный метод прогноза видов биологической активности для виртуальных структур. В данном случае преимущество такого подхода очевидно по следующим причинам:

- 1) возможность оценки вклада конкретного заместителя в тот или иной вид активности;
- 2) осуществление поиска соединения-лидера;
- 3) получение информации не только о спектре действия, но и вероятности (%) его проявления;
- 4) сведение к минимуму расходов, связанных с синтезом и проведением фармакологических исследований.

Исходя из практических возможностей синтеза, используя логико-структурный подход, нами были составлены две группы виртуальных структур - производных триазола.

Для всех соединений осуществлен прогноз спектра биологической активности с помощью программы PASS «Prediction of Activity Spectra for Substances» (версия май 2006 года). Алгоритм работы PASS основан на анализе структурных дескрипторов многоуровневых атомных окрестностей (MNA - Multilevel

Таблица 1

Спектр биологической активности соединений первой группы производных триазола

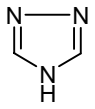
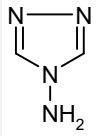
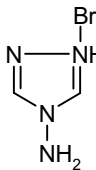
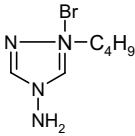
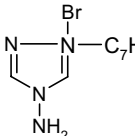
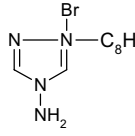
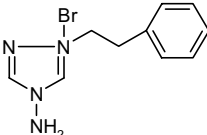
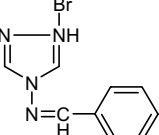
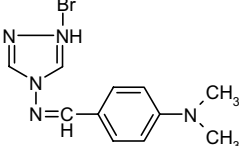
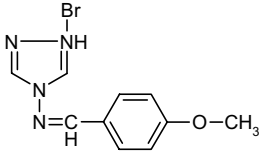
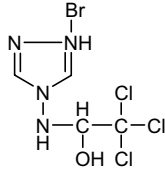
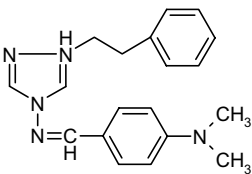
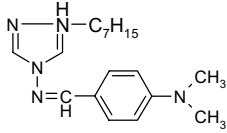
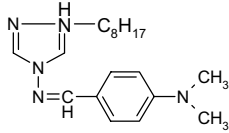
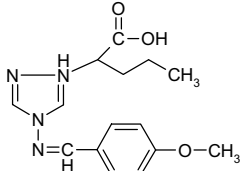
<p><b>1</b></p>  <p>Pa Pi 0.810 0.008 Antidepressant 0.710 0.006 Antimigraine 0.602 0.028 Psychotropic 0.606 0.055 Antineoplastic (brain cancer) 0.581 0.072 Antineoplastic (colorectal cancer) 0.547 0.048 Antiepileptic 0.505 0.020 Analeptic 0.491 0.024 Leukopoiesis inhibitor 0.503 0.038 Gynecological disorders treatment 0.500 0.059 Menopausal disorders treatment</p>	<p><b>2</b></p>  <p>Pa Pi 0.800 0.008 Antiepileptic 0.763 0.010 Eye irritation, inactive 0.726 0.008 Anticonvulsant 0.720 0.005 Hypnotic 0.651 0.010 Menopausal disorders treatment 0.636 0.008 Skeletal muscle relaxant 0.626 0.009 Gynecological disorders treatment 0.556 0.017 Muscle relaxant 0.547 0.020 Antihypertensive 0.515 0.008 Antidiabetic symptomatic 0.511 0.006 CNS active muscle relaxant</p>	<p><b>3</b></p>  <p>Pa Pi 0.823 0.003 Arginase inhibitor 0.763 0.010 Eye irritation, inactive 0.701 0.019 Antiepileptic 0.646 0.006 Hypnotic 0.592 0.020 Menopausal disorders treatment 0.565 0.018 Gynecological disorders treatment 0.515 0.008 Antidiabetic symptomatic 0.524 0.019 Skeletal muscle relaxant 0.510 0.036 Anticonvulsant</p>
<p><b>4</b></p>  <p>Pa Pi 0.666 0.024 Eye irritation, inactive 0.680 0.045 Gaucher disease treatment 0.632 0.030 Antiepileptic 0.536 0.007 Hypnotic 0.542 0.035 Menopausal disorders treatment 0.506 0.037 Gynecological disorders treatment</p>	<p><b>5</b></p>  <p>Pa Pi 0.715 0.036 Gaucher disease treatment 0.677 0.022 Eye irritation, inactive 0.614 0.034 Antiepileptic 0.524 0.008 Hypnotic 0.538 0.037 Menopausal disorders treatment 0.500 0.039 Gynecological disorders treatment</p>	<p><b>6</b></p>  <p>Pa Pi 0.715 0.036 Gaucher disease treatment 0.677 0.022 Eye irritation, inactive 0.614 0.034 Antiepileptic 0.524 0.008 Hypnotic 0.538 0.037 Menopausal disorders treatment 0.500 0.039 Gynecological disorders treatment</p>
<p><b>7</b></p>  <p>Pa Pi 0.593 0.038 Eye irritation, inactive 0.579 0.052 Antidyskinetic 0.530 0.041 Menopausal disorders treatment 0.489 0.011 Hypnotic 0.529 0.052 Antiepileptic 0.508 0.036 Gynecological disorders treatment 0.431 0.020 Antidiabetic symptomatic 0.536 0.128 Amyotrophic lateral sclerosis treatment</p>	<p><b>8</b></p>  <p>Pa Pi 0.878 0.008 Antiprotozoal (Toxoplasma) 0.818 0.007 Antiviral (Poxvirus) 0.646 0.007 Antimycobacterial 0.593 0.007 Antituberculosic 0.535 0.017 Antiprotozoal 0.518 0.011 Antibacterial 0.520 0.026 Antiprotozoal (Trypanosoma) 0.486 0.009 Antiviral (Adenovirus) 0.519 0.046 Menopausal disorders treatment 0.528 0.081 Antiviral (Picornavirus)</p>	<p><b>9</b></p>  <p>Pa Pi 0.843 0.012 Antiprotozoal (Toxoplasma) 0.739 0.012 Antiviral (Poxvirus) 0.565 0.008 Antimycobacterial 0.527 0.011 Antituberculosic 0.526 0.043 Menopausal disorders treatment 0.500 0.025 Antiprotozoal 0.461 0.013 Antiviral (Adenovirus) 0.491 0.044 Gynecological disorders treatment 0.537 0.123 Convulsant</p>

Таблица 1 (продолжение)

<p><b>10</b></p>  <p>Pa Pi 0.791 0.020 Antiprotozoal (Toxoplasma) 0.686 0.017 Antiviral (Poxvirus) 0.550 0.009 Antimycobacterial 0.540 0.010 Antituberculosic 0.515 0.035 Carminative 0.555 0.087 Antineoplastic (colorectal cancer) 0.515 0.049 Menopausal disorders treatment 0.534 0.080 Antineoplastic (brain cancer)</p>	<p><b>11</b></p>  <p>Pa Pi 0.822 0.004 Hypnotic 0.786 0.002 Growth stimulant 0.728 0.006 Antiviral (Influenza) 0.716 0.008 Antinephritic 0.507 0.012 Antipyretic 0.485 0.024 Uric acid excretion stimulant 0.406 0.007 Antiuremic 0.438 0.046 Anxiolytic 0.454 0.096 Menopausal disorders treatment</p>	<p><b>12</b></p>  <p>Pa Pi 0.739 0.030 Antiprotozoal (Toxoplasma) 0.538 0.032 Antiviral (Poxvirus) 0.521 0.019 Antifungal 0.432 0.024 Antimycobacterial 0.432 0.046 Leukopoiesis inhibitor 0.411 0.033 Antiviral (Adenovirus) 0.465 0.087 Menopausal disorders treatment 0.397 0.023 Antituberculosic 0.442 0.077 Gynecological disorders treatment</p>
<p><b>13</b></p>  <p>Pa Pi 0.720 0.033 Antiprotozoal (Toxoplasma) 0.516 0.019 Antifungal 0.486 0.037 Antiviral (Poxvirus) 0.420 0.027 Antiviral (Adenovirus) 0.418 0.027 Antimycobacterial 0.391 0.025 Antituberculosic 0.456 0.094 Menopausal disorders treatment 0.340 0.017 Antiprotozoal (Trichomonas) 0.414 0.104 Gynecological disorders treatment 0.362 0.064 Antiprotozoal 0.387 0.091 Leukopoiesis inhibitor</p>	<p><b>14</b></p>  <p>Pa Pi 0.720 0.033 Antiprotozoal (Toxoplasma) 0.516 0.019 Antifungal 0.486 0.037 Antiviral (Poxvirus) 0.420 0.027 Antiviral (Adenovirus) 0.418 0.027 Antimycobacterial 0.391 0.025 Antituberculosic 0.456 0.094 Menopausal disorders treatment 0.340 0.017 Antiprotozoal (Trichomonas) 0.414 0.104 Gynecological disorders treatment 0.362 0.064 Antiprotozoal 0.387 0.091 Leukopoiesis inhibitor</p>	<p><b>15</b></p>  <p>Pa Pi 0.636 0.052 Antiprotozoal (Toxoplasma) 0.678 0.147 Antiseborrheic 0.448 0.044 Antiviral (Poxvirus) 0.417 0.029 Antiviral (Adenovirus) 0.449 0.084 Pulmonary hypertension treatment 0.387 0.026 Antituberculosic 0.388 0.035 Antimycobacterial 0.401 0.051 Antifungal 0.448 0.100 Menopausal disorders treatment 0.412 0.106 Gynecological disorders treatment</p>

Neighbourhoods of Atoms). Набор MNA дескрипторов генерируется на основе структурной формулы, представляющей собой список атомов, образующих молекулу, и список связей между ними, для каждого химического соединения.

Результат прогноза выдается пользователю в виде перечня активностей с расчетными значениями вероятностей проявления (Pa) или не проявления (Pi) каждого из видов активности.

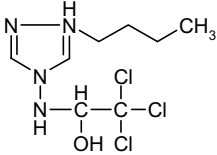
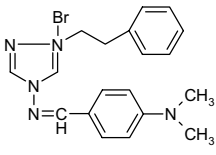
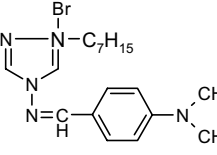
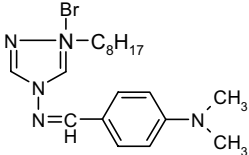
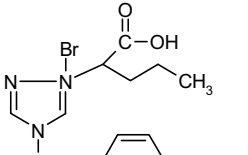
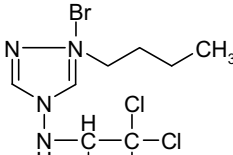
Важное значение для понимания фармакологических эффектов соединений этого ряда имеет электронное строение ядра триазола: ароматичность здесь достигается за счет вкладов двух атомов азота пиридинового типа и

одного атома азота пиррольного типа. Известно, что за счет неподеленных пар электронов пиридиновых гетероатомов становится возможным связывание таких структур с альбуминами крови, а это является одной из причин пролонгирования фармакологического эффекта и периода полувыведения.

При нумерации положений ядра триазола соблюдались существующие для гетероциклов правила.

К первой группе соединений были отнесены производные, содержащие аминогруппу в положении 1 и бром в положении 3, что переводит этот гетероатом в состояние четвертичного азота (Табл. 1).

Таблица №1 (продолжение)

<p><b>16</b></p>  <p>Pa Pi 0.659 0.004 Growth stimulant 0.647 0.006 Hypnotic 0.656 0.030 Antinephritic 0.562 0.015 Antiviral (Influenza) 0.513 0.020 Antifungal 0.452 0.126 Gaucher disease treatment</p>	<p><b>17</b></p>  <p>Pa Pi 0.770 0.023 Antiprotozoal (Toxoplasma) 0.607 0.025 Antiviral (Poxvirus) 0.575 0.108 Convulsant 0.474 0.016 Antimycobacterial 0.501 0.058 Menopausal disorders treatment 0.475 0.052 Gynecological disorders treatment 0.436 0.018 Antituberculosic 0.450 0.037 Leukopoiesis inhibitor 0.426 0.024 Antiviral (Adenovirus) 0.432 0.041 Antiprotozoal</p>	<p><b>18</b></p>  <p>Pa Pi 0.764 0.025 Antiprotozoal (Toxoplasma) 0.564 0.029 Antiviral (Poxvirus) 0.601 0.094 Convulsant 0.477 0.015 Antimycobacterial 0.505 0.056 Menopausal disorders treatment 0.444 0.017 Antituberculosic 0.440 0.018 Antiviral (Adenovirus) 0.446 0.037 Antiprotozoal 0.463 0.060 Gynecological disorders treatment 0.413 0.062 Leukopoiesis inhibitor 0.403 0.056 Antiprotozoal (Trypanosoma)</p>
<p><b>19</b></p>  <p>Pa Pi 0.764 0.025 Antiprotozoal (Toxoplasma) 0.564 0.029 Antiviral (Poxvirus) 0.601 0.094 Convulsant 0.477 0.015 Antimycobacterial 0.505 0.056 Menopausal disorders treatment 0.444 0.017 Antituberculosic 0.440 0.018 Antiviral (Adenovirus) 0.446 0.037 Antiprotozoal 0.463 0.060 Gynecological disorders treatment 0.413 0.062 Leukopoiesis inhibitor 0.403 0.056 Antiprotozoal (Trypanosoma)</p>	<p><b>20</b></p>  <p>Pa Pi 0.648 0.049 Antiprotozoal (Toxoplasma) 0.711 0.131 Antiseborrheic 0.462 0.041 Antiviral (Poxvirus) 0.487 0.071 Pulmonary hypertension treatment 0.423 0.026 Antiviral (Adenovirus) 0.469 0.084 Menopausal disorders treatment 0.408 0.030 Antimycobacterial 0.400 0.023 Antituberculosic 0.429 0.089 Gynecological disorders treatment 0.497 0.157 Fibrinolytic 0.429 0.098 Eye irritation, inactive</p>	<p><b>21</b></p>  <p>Pa Pi 0.714 0.005 Hypnotic 0.692 0.003 Growth stimulant 0.690 0.014 Antinephritic 0.644 0.009 Antiviral (Influenza) 0.540 0.088 Gaucher disease treatment 0.436 0.067 Psychotropic 0.400 0.047 Uric acid excretion stimulant 0.406 0.054 Anxiolytic 0.374 0.029 Antipyretic 0.431 0.114 Menopausal disorders treatment</p>

Здесь и далее обсуждается взаимосвязь структура - активность с использованием прогностических данных программы PASS.

Для самого ядра триазола прогнозируются антидепрессантная, психотропная, противоопухольевая, противоэпилептическая и аналептическая активности. Для всех производных приведены те данные прогноза, вероятность проявления которых составляет 50 % и более.

Введение аминогруппы в положение 1 существенно повышает противоэпилептическую, противосудорожную активности и усиливает побочное снотворное действие.

С другой стороны, создается новый реакционный центр с подвижными атомами водорода: данная аминогруппа очень легко конденсируется с ароматическими альдегидами, образуя основания Шиффа. Очень важно отметить, что фрагмент N—N=CH—Ar характерен для соединений, проявляющих антимикробную и противогрибковую активность.

Выбор брома для введения в положение 3 обусловлен, во-первых, фармакологической активностью данного галогена, во-вторых, его положением в Периодической системе (ради-

Таблица 2

## Спектр биологической активности соединений второй группы производных триазола


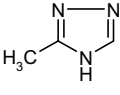
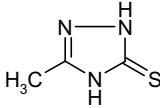
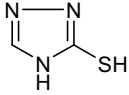
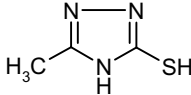
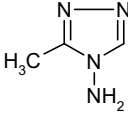
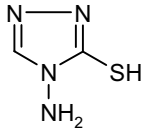
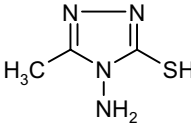
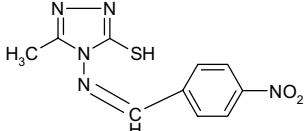
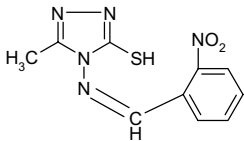
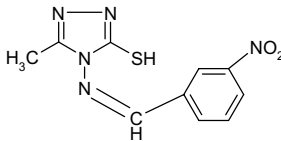
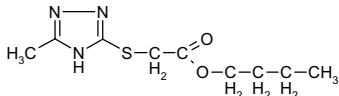
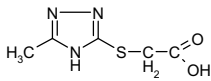
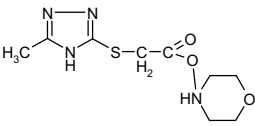
<p><b>1</b></p>  <p>Pa Pi</p> <p>0.810 0.008 Antidepressant 0.710 0.006 Antimigraine 0.602 0.028 Psychotropic 0.606 0.055 Antineoplastic (brain cancer) 0.581 0.072 Antineoplastic (colorectal cancer) 0.547 0.048 Antiepileptic 0.505 0.020 Analeptic 0.491 0.024 Leukopoiesis inhibitor 0.503 0.038 Gynecological disorders treatment 0.500 0.059 Menopausal disorders treatment</p>	<p><b>22</b></p>  <p>Pa Pi</p> <p>0.487 0.023 Analeptic 0.454 0.041 Antidepressant 0.417 0.021 Hypnotic 0.416 0.044 Skeletal muscle relaxant 0.563 0.205 Cardioprotectant 0.412 0.062 Leukopoiesis inhibitor 0.416 0.078 Antiviral (Herpes)</p>	<p><b>23</b></p>  <p>0.765 0.008 Antidepressant 0.659 0.007 HDL-cholesterol increasing 0.622 0.008 Gout treatment 0.531 0.010 Antituberculosic 0.516 0.019 Leukopoiesis inhibitor 0.466 0.018 Antimycobacterial 0.384 0.030 Hypnotic 0.391 0.050 Cytostatic 0.520 0.181 Urologic disorders treatment</p>
<p><b>24</b></p>  <p>Pa Pi</p> <p>0.780 0.006 Antiviral 0.694 0.023 Lysase inhibitor 0.576 0.020 Radioprotector 0.542 0.016 Leukopoiesis inhibitor 0.548 0.055 Antitoxic 0.523 0.042 Bilirubin oxidase inhibitor 0.443 0.045 Antiviral (Poxvirus) 0.451 0.086 Eye irritation, inactive</p>	<p><b>25</b></p>  <p>Pa Pi</p> <p>0.808 0.006 Antiviral 0.692 0.020 Eye irritation, inactive 0.689 0.025 Lysase inhibitor 0.604 0.021 Skin irritation, inactive 0.556 0.023 Radioprotector 0.562 0.051 Antitoxic 0.515 0.019 Leukopoiesis inhibitor 0.534 0.038 Bilirubin oxidase inhibitor 0.365 0.015 Antiviral (HIV) 0.402 0.056 Antiviral (Poxvirus) 0.410 0.083 Antiviral (Herpes)</p>	<p><b>26</b></p>  <p>Pa Pi</p> <p>0.960 0.003 Skin irritation, inactive 0.940 0.001 Eye irritation, inactive 0.644 0.006 Hypnotic 0.650 0.027 Antiepileptic 0.623 0.009 Skeletal muscle relaxant 0.607 0.019 Anticonvulsant 0.571 0.025 Menopausal disorders treatment 0.549 0.018 Muscle relaxant 0.536 0.025 Gynecological disorders treatment</p>
<p><b>27</b></p>  <p>Pa Pi</p> <p>0.789 0.007 Eye irritation, inactive 0.617 0.019 Skin irritation, inactive 0.632 0.044 Lysase inhibitor 0.555 0.019 Antihypertensive 0.512 0.034 Radioprotector 0.495 0.023 Leukopoiesis inhibitor 0.494 0.023 Antifungal 0.511 0.052 Menopausal disorders treatment 0.466 0.058 Gynecological disorders treatment</p>	<p><b>28</b></p>  <p>Pa Pi</p> <p>0.959 0.003 Skin irritation, inactive 0.938 0.002 Eye irritation, inactive 0.619 0.008 Antioxidant 0.574 0.068 Lysase inhibitor 0.437 0.044 Leukopoiesis inhibitor 0.394 0.006 DNA intercalator 0.423 0.092 Bilirubin oxidase inhibitor 0.381 0.076 Radioprotector</p>	<p><b>29</b></p>  <p>Pa Pi</p> <p>0.935 0.004 Skin irritation, inactive 0.918 0.003 Eye irritation, inactive 0.705 0.037 Antiprotozoal (Toxoplasma) 0.679 0.018 Antiviral (Poxvirus) 0.659 0.034 Lysase inhibitor 0.598 0.007 Antimycobacterial 0.571 0.008 Antituberculosic 0.554 0.053 Antiviral (Picornavirus) 0.517 0.021 Antiprotozoal 0.516 0.033 Radioprotector 0.460 0.013 Antiviral (Adenovirus) 0.455 0.031 Antifungal 0.427 0.005 Antiprotozoal (Trichomonas)</p>



Таблица 2 (продолжение)

<p><b>30</b></p>  <p>Pa Pi 0.937 0.004 Skin irritation, inactive 0.917 0.003 Eye irritation, inactive 0.716 0.034 Antiprotozoal (Toxoplasma) 0.670 0.030 Lysase inhibitor 0.626 0.023 Antiviral (Poxvirus) 0.501 0.013 Antimycobacterial 0.487 0.014 Antituberculosic 0.470 0.031 Antiprotozoal 0.452 0.015 Antiviral (Adenovirus) 0.464 0.030 Antifungal 0.418 0.006 Antiprotozoal (Trichomonas) 0.449 0.052 Radioprotector 0.485 0.138 Antiviral (Picornavirus)</p>	<p><b>31</b></p>  <p>Pa Pi 0.931 0.004 Skin irritation, inactive 0.915 0.003 Eye irritation, inactive 0.680 0.042 Antiprotozoal (Toxoplasma) 0.635 0.022 Antiviral (Poxvirus) 0.645 0.039 Lysase inhibitor 0.574 0.008 Antimycobacterial 0.561 0.008 Antituberculosic 0.562 0.045 Antiviral (Picornavirus) 0.505 0.024 Antiprotozoal 0.478 0.043 Radioprotector 0.449 0.016 Antiviral (Adenovirus) 0.421 0.005 Antiprotozoal (Trichomonas) 0.434 0.037 Antifungal</p>	<p><b>34</b></p>  <p>Pa Pi 0.545 0.016 Acaricide 0.550 0.027 Skin irritation, inactive 0.552 0.035 HDL-cholesterol increasing 0.507 0.047 Atherosclerosis treatment 0.483 0.025 Miotic 0.517 0.059 Eye irritation, inactive 0.459 0.030 Sclerosant 0.442 0.034 Antiulcerative 0.425 0.042 Antihypercholesterolemic 0.418 0.056 Skin diseases treatment</p>
<p><b>32</b></p>  <p>Pa Pi 0.548 0.030 Antihelmintic (Nematodes) 0.533 0.021 Angiogenesis inhibitor 0.510 0.064 HDL-cholesterol increasing 0.468 0.029 Antihypercholesterolemic 0.486 0.054 Atherosclerosis treatment 0.419 0.041 Antiulcerative 0.398 0.041 Platelet aggregation inhibitor 0.505 0.157 Mucomembranous protector 0.423 0.092 Bilirubin oxidase inhibitor 0.445 0.121 Immunomodulator 0.432 0.111 Antitoxic</p>	<p><b>33</b></p>  <p>Pa Pi 0.489 0.007 Anti-Helicobacter pylori 0.479 0.055 Cognition disorders treatment 0.483 0.087 HDL-cholesterol increasing 0.461 0.078 Antiarthritic 0.387 0.059 Angiogenesis inhibitor 0.313 0.060 Antituberculosic 0.324 0.092 Antiulcerative 0.365 0.136 Dermatologic</p>	

ус атома, электроотрицательность, токсичность и др. имеют усредненные значения между хлором и йодом).

В отличие от известных противогрибковых препаратов (например флукозана) галоген в прогнозируемых нами структурах связан с ядром триазола и представлен бромом.

Введение или отсутствие брома существенно сказывается на уровне противогрибковой активности. Так, у соединений 13 и 14, где в положении 3 заместитель - остаток алифатического углеводорода, существенно повышается противогрибковая активность, а противовирусная активность находится ниже вероятности (48 %). Введение брома в положение 3 с

сохранением остатка алифатического углеводорода (соединения 18, 19) повышает противовирусную активность и практически аннулирует противогрибковую.

Заметим, что для соединений 13 (14) и 18 (19) сохраняется высокая противопроtoзойная активность.

Для соединения 12 и 17 также характерна высокая противопроtoзойная, противовирусная, противомикобактериальная активность, но в отличие от соединений 13 (14) и 18 (19), негативный эффект влияния на лейкопоз у них находится на более высоком уровне.

Во избежание увеличения объема текстового материала, для остальных соединений

первой группы прогнозируемые виды активности приведены в соответствующих колонках, что создает возможность качественного анализа изменения свойств в зависимости от природы заместителя и применения данного подхода на практике.

Ко второй группе мы отнесли производные, содержащие тиокарбонильную группу в положении 5.

В соединении 23 введение тиокарбонильной группы в положение 5 изменяет характер гетероцикла в целом, ибо в положениях 1,4, оба гетероатома азота - третичные. Такое изменение структуры существенно влияет на спектр прогнозируемой фармакологической активности.

Обращает на себя внимание тот факт, что при введении в положение 1 аминогруппы, в положение 2 — метильной и в положение 5 — сульфгидрильной групп (соединение 28) ядра триазола на первый план выходят такие виды активности, которые не характерны для родоначального фармакофора.

Интересно, что при конденсации с нитробензальдегидом по аминогруппе (образование оснований Шиффа; соединения 29, 30, 31), помимо сохранения активности, свойственной для соединения 28, увеличивается вероятность проявления противопрозоидного, противовирусного, противогрибкового, противомикробактериального эффекта. Этот факт, по-видимому, можно объяснить формированием фрагмента  $N-N=CH-Ar$ .

Указанные виды активности наиболее выражены у соединений — 29, 30, в которых электронный эффект нитрогруппы одинаков (пара- и орто- положения).

### Выводы

Из 34 полученных виртуальных структур наиболее целесообразны для углубленного фармакологического исследования соединения 13, 14, 18, 19, 29, 30.

Для экспериментального подтверждения предложенного подхода по отбору структур нами осуществлен синтез соединений 17, 18, 19, 20, 21, 23, 29, 30, 31, 32, 33, фармакологическая активность которых в настоящее время исследуется в эксперименте.

На основе логико-структурного анализа 34 виртуальных структур - производных триазола, выполненного с помощью программы PASS, подтверждены биологические и фармакологические свойства 11 соединений, 6 соединений выбраны для дальнейшего углубленного фармакологического исследования. По-

казана возможность синтеза исследуемых соединений.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Mir J., Siddiqui M.T. Antituberculosis agents - 1-a-(5-(2-Furyl)-1,2,4-Triazol-yl-thio) acetylhydrazide and related compounds // Tetrahedron. - 1970. - Vol. 26, № 22. - P. 5235-5238.
2. Синтез и противомикробная активность 3-винилтио-1,2,4-триазолов / Тржецинока Б.В., Скворцова Г.Г., Мансуров Ю.А. и др. // Хим.-фармац. журн. - 1982. - Т. 6, № 12. - С. 56-60.
3. Synthesis antiinflammatory activity of some new 3-(o-substituted-phenyl)-4-substituted-phenyl-5-alkyl]alkenylmercapto-1-n-1,3,4-triazoles / Tandon M., Barthwal J.P., Bhalla T.N. et al. // Indian J. Chem. - 1981. - Vol. 20B, № 11. - P. 1017-1018.
4. Дрогозов С.М. Перспективи створення синтетичних гепатопротекторів в Україні // Ліки. — 1994. - № 1-3.
5. Тиотриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение / Мазур И.А., Волошин Н.А., Чекман И.С. и др. — Львів: «Наутилус», 2005. - 156 с.
6. Георгиевский Г.В. Биологическая активность производных 1,2,4-триазола // Фармаком. - 2006. - № 3 - С. 27-31.
7. Поройков В.В., Филимонов Д.А. Компьютерный прогноз биологической активности химических соединений как основа для поиска и оптимизации базовых структур новых лекарств // Труды Международной конференции «Состояние и перспективы развития органической химии в Республике Казахстан» (к 90-летию чл.-корр. АН КазССР И.Н. Азербайбаева). - Алматы — Шымкент, 2002. - С. 201-206.

### Резюме

Георгієвський Г.В.

### Цілеспрямований пошук нових фармакологічно активних засобів у ряду похідних триазолу

На основі логіко-структурного підходу за допомогою програми PASS («Prediction of Activity Spectra for Substances») проведено цілеспрямований пошук нових фармакологічно активних сполук для двох віртуальних структур — похідних триазолу. висловлена думка щодо необхідності поглибленого фармакологічного дослідження та проведення синтезу деяких структур, фармакологічна активність яких вивчається.

### Summary

Georgiyevskiy G.V.

### Purposeful search of new pharmacological active substances in the line of triazole derivatives

At the base of logical-structural approach with the help of PASS program («Prediction of Activity Spectra for Substances») purposeful search of new pharmacological active substances for two virtual structures — triazole derivatives was conducted. It was expressed an opinion about the necessity of profound pharmacological study and conducting of synthesis of the line of structures, pharmacological effect of which are studied now.

**Георгиевский Геннадий Викторович** (р. 1969). Окончил Харьковский фармацевтический институт (1992). К.фарм.н. (1995). Ст. науч. сотр. отдела Государственной Фармакопеи Украины ГП «Научно-экспертный фармакопейный центр». Руководитель группы «Монографии на лекарственные субстанции» отдела ГФУ ГП НЭФЦ. Зав. лабораторией физико-химических процессов ГП ГНЦЛС (2001).

## Технологія лікарських засобів

УДК 615. 456. 577. 112. 385.

Алмакаева Л.Г., Науменок Л.Г., Шевченко И.В.

Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств»

### Обоснование состава и технологии получения препарата «Глутарсол®» для инфузионной терапии

Приведено обоснование состава препарата «Глутарсол®» на основе аргинина гидрохлорида и глутаминовой кислоты, отработаны оптимальные технологические параметры получения соли аргинина глутамата.

В настоящее время большое значение уделяется разработке препаратов для инфузионной терапии различной направленности действия, что позволяет осуществить оптимальный выбор лекарственного средства в соответствии с конкретными потребностями. Актуальным является и создание препаратов, содержащих активные лекарственные ингредиенты, относящиеся к важнейшей фармакотерапевтической группе, такой как аминокислоты.

Предпринимаются попытки усилить эффективность лекарственных средств и улучшить их фармакологический эффект за счет создания и применения комбинированных препаратов, включающих вещества с разными механизмами действия [1, 2].

Целью настоящих исследований является разработка отечественного инфузионного препарата с высоким гепатопротекторным действием на основе двух аминокислот — аргинина гидрохлорида и глутаминовой кислоты.

Исходными реагентами для получения инфузионного раствора «Глутарсола» служили аминокислоты (аргинина гидрохлорид и глутаминовая кислота), натрия гидроксид, калия гидроксид, сорбит. Такой состав обеспечивает наличие в инфузионном растворе не только аминокислот, но и ионов натрия, калия и хлора, которые создают электролитный баланс крови, а сорбит расходуется на экстренные энергетические потребности организма. Наряду с гепатопротекторным действием, разработанный препарат «Глутарсол®» способствует превращению свободного аммиака в его нетоксичную форму, вследствие чего препарат может применяться как дезинтоксикационное средство.

#### Объекты и методы исследования

Для исследований использовали субстанции аргинина гидрохлорида (фирма «Rexim»

(Франция), концерн «Degussa» (Германия), фирма «Merck» (Германия) и кислоты глутаминовой (фирма «CSD Ltd» (Чехия)) [4].

Для определения оптимальных технологических параметров приготовления раствора изучались физико-химические характеристики используемых веществ и условия протекания реакций солеобразования аргинина глутамата.

В ходе НИР проводился качественный и количественный контроль образцов препарата. В качестве показателей, характеризующих стабильность лекарственного средства, исследовали прозрачность, цветность, наличие механических включений, рН, количественное содержание действующих веществ [5].

#### Результаты и их обсуждение

Для получения лекарственной формы «Глутарсол®» использовали свойства аминокислот, в молекуле которых одновременно содержатся карбоксильные и аминные группы. Такие аминокислоты проявляют как кислотные свойства, обусловленные наличием в их молекулах группы —  $\text{COOH}$ , так и основные свойства, обусловленные группой —  $\text{NH}_2$ , благодаря чему они способны образовывать соли типа аргинина глутамата [6].

Для перевода аргинина гидрохлорида в аргинин использовали натрия гидроксид и калия гидроксид в количествах, обеспечивающих электролитный баланс крови.

Схема реакций представлена на Рис. 1.

Как видно из Рис. 1, аргинина гидрохлорид вступает в реакцию с натрия гидроксидом в эквимолекулярных количествах, что позволило рассчитать количество аргинина гидрохлорида для образования аргинина с заданным количеством натрия гидроксида для достижения электролитного баланса между ионами натрия и калия.

Массу аргинина гидрохлорида, в граммах, переводимого в аргинин натрия гидроксидом, рассчитывали по формуле:





$P_{Arg}$  — масса аргинина, в граммах;

$M_{Arg}$  — молекулярная масса аргинина;

$M_{Glu}$  — молекулярная масса глутаминовой кислоты.

$$P_{Glu} = 27.10 \times 147.13 / 174.21 = 22.90 \text{ г.}$$

Как видно из реакции, представленной на Рис. 4, образование двух заряженных частиц из двух цвиттерионов в меньшей степени оказывает влияние на изменение рН раствора, так как в результате не происходит изменений числа частиц и количества свободных протонов в растворе. Изменение количества аргинина и глутаминовой кислоты в растворе может привести к изменению ионного состава смеси и, как следствие, к изменению физико-химических свойств смешанного раствора, в том числе рН раствора.

Для стабилизации изучаемого раствора нами использовались вспомогательные вещества. В литературе описано применение в растворах на основе аминокислот многоатомных спиртов (сорбит, ксилит), редуцирующих сахаров и др. [9-12]. Нами исследовалось стабилизирующее влияние на раствор «Глутарсол®» сорбита в различных концентрациях.

Результаты проведенных исследований растворов с содержанием сорбита от 2 % до 7 % представлены в Таблице

Как видно из Таблицы, для инфузионного раствора «Глутарсол®» сорбит оказывает стабилизирующее действие. Серии растворов с концентрацией сорбита от 2 % до 5 % выдерживали срок хранения 2 года без ухудшения показателей качества. Была выбрана концентрация сорбита 5 %.

Таким образом, в инфузионный раствор «Глутарсола» введен компонент энергетического обеспечения - сорбит. Он фосфорилируется в печени во фруктозо-6-фосфат. Инсулин не действует ни на сорбит, ни на фруктозу, что делает их инсулиннезависимыми источниками энергии. При их применении не возникает гипергликемического ацидоза, который встречается, когда для инфузионного введения используются препараты, содержащие глюкозу. Кроме того, сорбит не содержит альдегидных и кетонных групп, тем самым отсутствует их комбинирование с аминокислотами аминокислот в комплексы, которые снижают действие аминокислот. Сорбит химически устойчив, при низкой температуре не взаимодействует с разведенными кислотами и щелочами, не окисляется слабыми окислителями. Термическую стерилизацию выдерживает без изменений.

При разработке технологии производства раствора для инфузий «Глутарсол®» определялись оптимальные технологические параметры получения стабильной парентеральной лекарственной формы.

Инфузионная лекарственная форма на основе аргинина и глутаминовой кислоты является сложной системой, состоящей из действующих и вспомогательных веществ, находящихся в растворе в виде ионов, молекул, способных диссоциировать в зависимости от условий и порядка проведения процесса приготовления. Поэтому температурный и временной режимы приготовления и порядок введения компонентов в раствор является важным для ее стабильного существования.

Нами был отработан и предложен порядок проведения реакции солеобразования. Вначале с помощью натрия гидроксида и калия гидроксида осуществляют получение аргинина из аргинина гидрохлорида. Далее в реакционную смесь добавляют глутаминовую кислоту. По окончании реакции солеобразования, которую определяют по величине рН, к смеси добавляют сорбит.

Теоретическую осмолярность раствора «Глутарсол®» предложено рассчитывать по формуле [12]:

$$O_s = \frac{P \times n \times 1000}{M},$$

где:

$P$  — концентрация вещества, входящего в состав лекарственного средства, в граммах на литр;

$n$  — количество диссоциированных ионов;

$M$  — молекулярная масса вещества, входящего в состав лекарственного средства.

Теоретическую осмолярность препарата «Глутарсол®» рассчитывали следующим образом:

$$\begin{aligned} O_s = & \frac{P_{(C_5H_9NO_4)} \cdot n_{(C_5H_9NO_4)} \cdot 1000}{M_{(C_5H_9NO_4)}} + \\ & + \frac{P_{(C_6H_{15}N_4O_2Cl)} \cdot n_{(C_6H_{15}N_4O_2Cl)} \cdot 1000}{M_{(C_6H_{15}N_4O_2Cl)}} + \\ & + \frac{P_{(NaOH)} \cdot n_{(NaOH)} \cdot 1000}{M_{(NaOH)}} + \frac{P_{(KOH)} \cdot n_{(KOH)} \cdot 1000}{M_{(KOH)}} + \\ & + \frac{P_{(C_6H_{14}O_6)} \cdot n_{(C_6H_{14}O_6)} \cdot 1000}{M_{(C_6H_{14}O_6)}} = \frac{22.9 \cdot 1000}{147.13} + \\ & + \frac{32.8 \cdot 2 \cdot 1000}{210.66} + \frac{5.9 \cdot 1000}{40} + \frac{0.67 \cdot 1000}{56.11} + \\ & + \frac{50 \cdot 1000}{182.2} = 900.9 \text{ мосмоль/л} \end{aligned}$$

*Выводы*

1. На основе теоретических и экспериментальных исследований разработаны и стандартизованы состав и технология получения парентеральной лекарственной формы на основе аминокислот аргинина и кислоты глутаминовой в виде инфузионного раствора «Глутарсол®».

2. Для получения инфузионной лекарственной формы выбран оптимальный стабилизатор — сорбит.

3. Изучены и отработаны технологические приемы приготовления парентерального раствора на основе аргинина гидрохлорида и кислоты глутаминовой. Определена последовательность введения ингредиентов в раствор.

ЛИТЕРАТУРА

1. Инфузионная терапия и клиническое питание / Под ред. Г.Н. Хлябича. - ФРЕЗЕНИУС АГ, 1992. — 793 с.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. - 13-е изд., новое. - Харьков: Торсинг, 1997. - Т. 2. - 592 с.
3. Arginine / Tapiero H., Mathe G., Couvreur P., Tew K.D. // Biomed. Pharmacother. — 2002. - Vol. 9, № 56. — P. 439-445.
4. European Pharmacopoeia. - 5<sup>th</sup> ed. — Sup. 6. - Strasbourg: Council of Europe, 2006. - CD-rom version.
5. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». - 1-е вид. - Харків: РИРЕГ, 2001. - 556 с.
6. Якубке Х.Д., Ешкайт Х. Аминокислоты. Пептиды. Белки. - М.: Мир, 1985. - С. 33-34.
7. Северин Е.С., Алейникова Т.Л., Осипов Е.В. Биологическая химия. - М.: Медицина, 2000. - 168 с.
8. Учет гетерогенной химической реакции протонирования при переносе аминокислот через межфазную границу мембрана/раствор / Аристов И.В., Бобрешова О.В., Кулинцов П.И. и др. // Электрохимия. — 2001. - Т. 37, № 2. — 345 с.
9. Крышень П.Ф., Рафес Ю.И. Сорбит, ксилит, глицерин и их применение в медицине. - К.: Наукова думка, 1979. - 292 с.
10. Вереникина С.Г., Заруцкий В.В. Проблемы и перспективы создания эффективной технологии получения сор-

бита // Химико-фармацевт. производство: обзор. информ. - 1991. - № 1. - 40 с.

11. Губарева А.И., Герасимов П.А., Блох Е.Л. Физико-химические свойства D-сорбита. - Журнал прикладной химии. — 1986. — Т. 59, № 4. - С. 865-868.

12. Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. тр. / Под ред. Георгиевского В.П., Конева Ф.А. — Т. 2. - Харьков: ИГ «РИРЕГ». - 378с.

*Резюме*

Алмакаева Л.Г., Науменок Л.Г., Шевченко І.В.

**Обґрунтування складу та технології перпарату «Глутарсол®» для інфузійної терапії**

Обґрунтовано склад препарату «Глутарсол®» на основі аргініну гідрохлориду та глутамінової кислоти, відпрацьовано оптимальні технологічні параметри одержання аргініну глутамату.

*Summary*

Almakayeva L.G., Naumenok L.G., Shevchenko I.V.

**Basis of the composition and production technologies of «Glutarsol®» preparation for infusion therapy**

The basis of «Glutarsol®» preparation composition at the base of arginine hydrochloride and glutamic acid was given, optimal process variables of the production of arginine glutamate salt were developed.

**Алмакаева Людмила Григорьевна.** Окончила Харьковский политехнический институт (1983). Работает в ГП ГНЦЛС (с 1979). Зав. лабораторией парентеральных и оральных жидких лекарственных средств (1996). К.фарм.н. (1995). Член Редакционного Совета Государственной Фармакопеи Украины (ГФУ).

**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).

**Шевченко Ирина Васильевна.** Окончила Харьковский государственный фармацевтический институт (1981). Работает в ГП ГНЦЛС (с 1981). Ст. науч. сотр. лаборатории парентеральных и оральных жидких лекарственных средств. К.фарм.н. (2002).

Козлова Н.Г., Долгая И.Н., Замараева Е.Е., Романова Я.Ю.

Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств»

## Исследования по разработке состава и технологии мази ранозаживляющего действия

Проведены исследования по разработке состава мази ранозаживляющего действия с оптимальными осмотическими свойствами. На основании реологических исследований выбраны некоторые технологические параметры приготовления мази и изучены показатели, характеризующие ее потребительские свойства. Подтверждена структурная стабильность мази разработанного состава в процессе хранения.

Лечение ран остается одной из актуальных проблем медицины. Клиническое течение раневого процесса характеризуется многообразием его вариантов и симптоматики, а также тесной связью общих и местных факторов, среди которых основными являются: характер и степень повреждения ткани, наличие патогенного возбудителя гнойной инфекции, состояние реактивности организма, его общей (неспецифической) резистентности и способности к иммунному ответу [1].

При инфицированных осложнениях ран, наряду с их хирургической обработкой и системной медикаментозной терапией, важную роль отводят местному лечению. Наиболее рациональной лекарственной формой для местного применения являются мази, которые должны иметь многонаправленное действие (обладать комплексом фармакотерапевтических свойств) с учетом этиологии, патогенеза и фаз раневого процесса. Для этого необходим выбор рациональных комбинаций компонентов, обеспечивающих комплексное влияние лекарственного средства на поврежденные ткани для обеспечения высокого уровня специфической активности. С этой целью используют антибактериальные, противовоспалительные, стимулирующие репаративные процессы вещества, антиоксиданты, местные антисептики, средства улучшающие микроциркуляцию и др. [2-6].

Целью данной работы являются исследования по разработке рационального состава (выбор вспомогательных веществ и их количество) мази ранозаживляющего действия на основе лекарственных веществ растительного и синтетического происхождения с оптимальной осмотической активностью и выбору некоторых критических параметров технологического процесса, базирующихся на реологических исследованиях.

### Объекты и методы исследования

Объектом исследования при разработке мази для лечения указанной патологии служи-

ли нижеперечисленные действующие и вспомогательные вещества:

- липофильные экстракты зверобоя и облепихи, которые являются перспективными веществами растительного происхождения в терапии раневого процесса. Своеобразный спектр БАВ экстрактов (каротиноиды, флавоноиды, витамин Р, гиперидин и др.) активизирует метаболические процессы, оказывает антиоксидантное, противовоспалительное, кровоостанавливающее и бактерицидное действие, восстанавливает нарушенную целостность клеток и тканей, создает благоприятные условия для активной репарации при незначительной токсичности или полном отсутствии токсичности, обеспечивает протекторный, стимулирующий и ранозаживляющий эффекты препарата;
- диоксидин (производное ди-N-оксихиноксалина) — антимикробное лекарственное вещество с низкой токсичностью и широким спектром действия. Он дает прямой бактерицидный эффект в отношении грамотрицательной и грамположительной микрофлоры, в том числе протей, кишечной и синегнойной палочек, полирезистентных стафилококков;
- димексид оказывает анальгезирующее, противовоспалительное и выраженное антибактериальное действие. Его способность проникать через клеточные мембраны, не повреждая их, при активном транспорте разнообразных лекарственных веществ в глубину раны, используется в практической хирургии гнойно-воспалительных процессов в стадии инфильтрации. Гиперосмолярные свойства димексида обеспечивают отток гнойного экссудата из ран, очистку их от некротических масс;
- тримекаин — местный анестетик, не проявляет раздражающего действия, мало токсичен. Он действует быстрее и в четыре-пять раз дольше, чем новокаин, что обусло-



вит выраженное болеутоляющее действие мази.

Выбор действующих веществ обоснован их фармакотерапевтическим действием комплексного характера, предназначенного для лечения ран, характеризующихся наличием экссудативных выделений [6].

Важным фактором эффективного дерматологического лечения является правильное сочетание в лекарственной форме субстанции и основы. Последняя, как известно, является активным носителем лекарственных веществ и способствует получению направленного терапевтического эффекта. К основе предъявляется целый ряд требований, среди которых существенное место занимает консистенция, резорбция лекарственных веществ, стабильность и др. [3, 4, 6].

В качестве основы для мази ранозаживляющего действия была использована гидрофильная полиэтиленоксидная основа, которая малотоксична, фармакологически индифферентна, адсорбирует экссудат, легко наносится и равномерно распределяется на раневой поверхности, хорошо смывается водой, что имеет значение при обработке ран, так как не повреждает грануляционную ткань. Полиэтиленоксидная основа также обладает слабым бактерицидным действием, благодаря чему не подвергается воздействию микроорганизмов.

Применение полиэтиленоксидной основы в мазях позволяет регулировать вязкость лекарственных систем и скорость доставки лекарственных веществ, так как полиэтиленоксида сравнительно быстрее и полнее, чем другие мазевые основы, высвобождают действующие компоненты мази и способствуют их лучшему проникновению в ткани. Эти качества полиэтиленоксидов обуславливают их преимущества перед другими основами, однако, их принципиальным отличием является высокая осмотическая активность, обеспечивающая мази дегидратирующее действие на ткани в очаге воспаления, но в некоторых случаях это может привести к обезвоживанию здоровых клеток и снижению их биологической активности.

С целью выбора оптимальных растворителей лекарственных веществ, придания мази необходимой консистенции, которая обеспечивала бы ее однородность, удовлетворительную растираемость, выдавливание из туб, стабильность и др., а также для регулирования осмотических свойств препарата были использованы следующие вспомогательные веще-

ства: ПЭО 400, пропиленгликоль, эмульгатор № 1, ланетте О, твин-80.

Для выбора оптимального соотношения компонентов с сохранением консистентных и резорбтивных свойств мази ранозаживляющего действия были приготовлены образцы мазей различного состава.

Тримекаин вводили в образцы мазей в виде раствора в пропиленгликоле, диоксидин — в виде порошка, смешанного с частью основы по типу суспензии. Порошок диоксида предварительно измельчали на шаровой мельнице до частиц размером 50-60 мкм.

Определение размера частиц диоксида проводили методом микроскопии с помощью микроскопа МБР-2 при увеличении  $94.5 \times$  [7].

Липофильные экстракты зверобоя, облепихи и димексид вводили непосредственно в мазевые основы.

Количество компонентов основы выбирали экспериментально с учетом придания лекарственной форме необходимой консистенции.

При выборе оптимального состава мази варьировалось качественное и количественное соотношение эмульгаторов и гидрофильных неводных растворителей.

Качество полученных мазей предварительно оценивали по внешнему виду в соответствии с требованиями [8].

Для отобранных образцов мазей исследовали осмотическую активность.

Осмотические свойства образцов мазей с разными составами определяли методом диализа через полупроницаемую мембрану [8]. Исследования проводили при температуре  $(37 \pm 0.1) ^\circ\text{C}$ . Взвешивание проводили на весах фирмы «Sartorius» (Германия) с точностью 0.0001 г.

Изучение осмотической активности наработанных образцов проводили в сравнении с мазью «Комплар».

Для отработки оптимальных технологических параметров приготовления мази (температура дозирования, время и скорость перемешивания) и удовлетворительных потребительских свойств (растирание, выдавливание из туб, структурная стабильность) изучали реологические свойства разработанного состава.

Реометрические характеристики мази выбранного состава исследовали на ротационном вискозиметре с коаксиальными цилиндрами «Reotest-2» (Германия) по методике определения структурной вязкости [7, 9].

Реологические свойства мази определяли при различных температурах от  $18 ^\circ\text{C}$  до  $36 ^\circ\text{C}$  в интервале градиентов скоростей сдвига от

0.1 с<sup>-1</sup> до 1312 с<sup>-1</sup>. Структурную вязкость образцов определяли при максимальном градиенте скорости сдвига.

По результатам измерений строили реограммы, на основании которых определяли тип течения, наличие тиксотропных свойств и предел текучести исследуемого образца мази.

Термостатирование образцов для определения осмотической активности и реометрических характеристик осуществляли с помощью термостата U10 с точностью  $\pm 0.1$  °С.

#### Результаты исследований и их обсуждение

Результаты исследования осмотических свойств различных образцов мази приведены в Таблице.

Из представленных в Таблице данных видно, что введение в состав основы различных эмульгаторов (твин-80, эмульгатор № 1, ланетте О) в количестве 3 % и пропиленгликоля в количестве 10 % по-разному влияет на осмотические свойства мази. Наиболее оптимальным эмульгатором в ряду представленных поверхностно активных веществ, который способствует снижению осмотической активности мази (за 5 часов абсорбирует до 190 % воды), является эмульгатор № 1.

Увеличение концентрации эмульгатора № 1 до 5 % (образец 4) и концентрации пропиленгликоля до 20 % (образец 5) в составе мази привело к повышению осмотической активности образцов мази (за 5 часов образцы абсорбируют до 298 % и 256 % воды, соответственно).

Сравнение осмотических свойств образца 2 и мази «Комплар» (Рис. 1) показало, что исследуемые образцы проявляют сопоставимую осмотическую активность [10]. Как видно, выбранный образец обладает умеренной осмотической активностью и до наступления равновесия (5 ч) абсорбирует до 190 % воды, мазь «Комплар» до наступления равновесия (14 ч) — до 220 % воды.

Проведенные исследования показали, что оптимальной основой для данного препарата является композиция, состоящая из ПЭО-400 и ПЭО-1500 в соотношении 2:1, эмульгатора № 1 и пропиленгликоля в количестве 3 % и 10 %, соответственно.

На Рис. 2 представлены реограммы исследуемого образца 2 мази при различных температурах. Из формы кривых следует, что при температуре 36 °С тип течения структурированной системы приближен к ньютоновскому. При уменьшении температуры до 34 °С тип течения образца мази становится псевдопластическим, а при температурах (32-29) °С переходит в пластический с нижним пределом текучести. Образец мази проявляет слабо выраженную тиксотропию при высоких температурах и более выраженные тиксотропные свойства при более низких температурах. Структурная вязкость мази составляет 0.14 Па·с, 0.22 Па·с, 0.30 Па·с, 0.36 Па·с и 0.41 Па·с при температурах 36 °С, 34 °С, 32 °С, 31 °С и 29 °С, соответственно.

При температуре 31 °С мазь обладает оптимальными реопараметрами (структурная вязкость 0.36 Па·с и умеренные тиксотропные свойства), что позволяет легко дозировать препарат в тубы, сохраняя его стабильность.

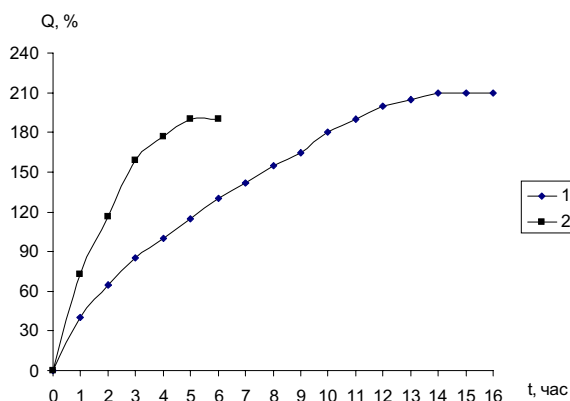
Изучение влияния времени перемешивания при минимальной скорости перемешивания 45 об/мин (0.75 с<sup>-1</sup>), которая является достаточной для поддержания однородности мази при дозировании препарата в тубы, и выбранной температуре дозирования 31 °С (Рис. 3), показало, что структурная вязкость образца при перемешивании в течение 10-20 мин уменьшается незначительно от 0.80 Па·с до 0.57 Па·с, при дальнейшем перемешивании в течение 20-50 мин практически не изменяется и составляет 0.56 Па·с.

Из результатов исследований следует, что при перемешивании мази с выбранными оп-

Таблица  
Осмотическая активность образцов мази различных составов

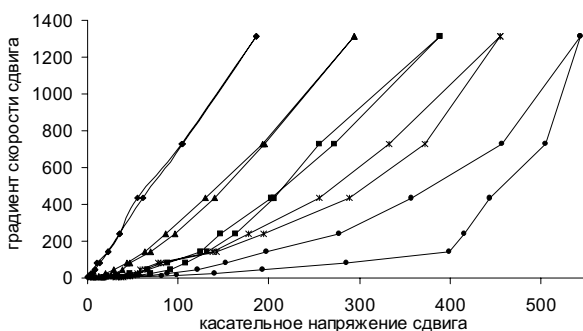
Время-эксперимента, час	Кинетика абсорбции воды, %				
	Образец 1	Образец 2	Образец 3	Образец 4	Образец 5
	(твин-80 – 3%, пропиленгликоль – 10 %)	(эмульгатор № 1 – 3%, пропиленгликоль – 10 %)	(ланетте – 3 %, пропиленгликоль – 10 %)	(эмульгатор № 1 – 5%, пропиленгликоль – 10 %)	(эмульгатор № 1 – 3%, пропиленгликоль – 20%)
1	81	73	90	118	138
2	126	116	140	162	199
3	174	159	200	229	220
4	185	177	216	268	236
5	210	190	235	288	255
6	210	190	234	298	256

Рисунок 1



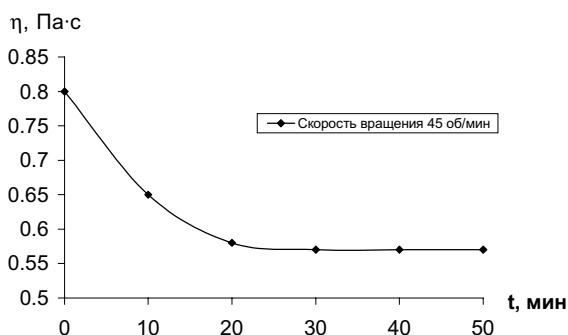
Кинетика абсорбции воды мазью «Комплар» (1) и образцом 2 мази (2)

Рисунок 2



Реограммы образца 2 мази при разных температурах

Рисунок 3

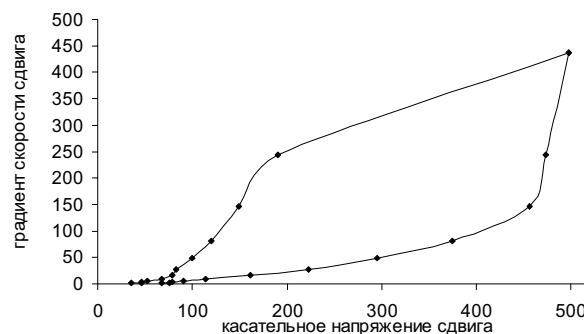


Влияние времени перемешивания (t) на структурную вязкость (η) образца 2 мази

тимальными параметрами дозирования в течение 50 мин структура мази практически не разрушается.

На Рис. 4 представлена кривая течения исследуемого образца мази при температуре 18 °С. Реограмма подтверждает, что образец является тиксотропной вязкопластичной структурированной системой, структурная вязкость которого удовлетворяет требованиям к препаратам в форме мази и составляет

Рисунок 4



Реограммы образца 2 мази при температуре 18 °С

1.14 Па·с. Полученное значение предела текучести — 65 Па, характеризующее выдавливание мази из тубы, дает возможность гарантировать оптимальные потребительские свойства препарата (исследуемая мазь самопроизвольно не вытекает из тубы, легко выдавливается). Значение структурной вязкости образца мази — 1.14 Па·с, и относительно высокая степень тиксотропности являются предпосылкой хорошей растираемости препарата при нанесении его на кожу [11].

Структурная стабильность мази подтверждена исследованиями показателя вязкости препарата при температуре хранения и градиенте скорости сдвига 81 с<sup>-1</sup>, который практически не изменяется и составляет (4.6 ± 0.5) Па·с в процессе хранения.

**Выводы**

1. При выборе состава мази ранозаживляющего действия исследованы осмотические свойства различных композиций. На основании проведенного изучения выбрана рациональная композиция вспомогательных веществ с умеренной осмотической активностью.

2. Изучены реологические характеристики образца мази при различных температурах. Выбрана оптимальная температура дозирования препарата (31 °С).

3. Исследовано влияние времени перемешивания исследуемого образца при скорости перемешивания 45 об/мин и температуре 31 °С на структурную вязкость мази. Результаты исследования показали, что структура мази при перемешивании в течение времени дозирования практически не разрушается.

4. Изучены потребительские свойства мази и ее структурная стабильность в процессе хранения. Показано, что структурная вязкость

мази в процессе хранения практически не изменяется.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Раны и раневая инфекция / Под ред. акад. АМН СССР проф. М.И. Кузина и проф. Б.М. Костюченко. — М.: Медицина, 1990. - № 5. — С. 223-297.
2. Местное лечение гнойных ран / Даценко Б.М., Костюченко Б.М. Перцев И.М., Калиниченко В.Н. // Хирургия. — 1984. - № 4. — С. 136-141.
3. Перцев И.М., Гриценко И.С., Чуешов В.И. Мази в современной фармакотерапии // Вісник фармації. — 2002. - № 2 (30). — С. — 3-6.
4. Значение осмотических свойств мазей при их использовании в медицинской практике / Перцев И.М., Беркало Н.Н., Гурторов С.А., Постольник В.В. // Вісник фармації. — 2002. - № 2 (30). С. — 7-10.
5. Применение современных мазей при лечении гнойных процессов мягких тканей / Бойко В.В., Логачев В.К., Исаев Ю.И. и др. // Вісник фармації. — 2001. - № 3. - С. 151.
6. Теория и практика местного лечения гнойных ран / Безуглая Е.П., Белов С.Г., Гунько В.Г. и др. / Под ред. Даценко Б.М. - К: Здоров'я, 1995. — 384 с.
7. Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому изучению) лекарственных препаратов для местного лечения гнойных ран / Даценко Б.М., Калиниченко Н.Ф., Лепяхин В.К. и др. — М., 1989. — 45 с.
8. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний центр». — 1-е вид. - Харків: РІРЕГ, 2001. - 556 с.
9. Фармакопейні методи в'язкозиметрії при фармацевтичній розробці, виробництві та контролі якості рідких і м'яких лікарських засобів / Ляпунов М.О., Безугла О.П., Терно І.С., Котов А.Г. // Фармаком. — 2002. - № 3. - С. 11-22.
10. Лекарственные препараты на основе масла рябины черноплодной в форме мази и суппозиторий / Козлова Н.Г., Замараева Е.Е., Долгая И.Н. и др. // Вісник фармації. — 2002. - № 2 (30). — С. 93-95.
11. Stern P., Vltavsky Z., Kubickova K. Poznatky z praktickeho vyuziti reologie pri zkouseni jakosti lekovych forem // Ceskoslovenska farmacie. - Praha, CSSR. — 1980. — S. 254-259.

#### Резюме

Козлова Н.Г., Довга І.М.,  
Замараєва О.Є., Романова Я.Ю.

#### Дослідження з розробки складу та технології мазі ранозагоючої дії

Проведено дослідження з розробки складу мазі ранозагоючої дії з оптимальними осмотичними властивостями. На базі реологічних досліджень вибрано деякі технологічні параметри виготовлення мазі та вивчено показники, що характеризують її споживчі властивості. Підтверджено структурну стабільність мазі розроблено складу.

#### Summary

Kozlova N.G., Dolgaya I.N.,  
Zamaraeva E.E., Romanova Ya.Yu.

#### Study at the development of composition and technology of the ointment with wound healing effect

Studies at the development of the composition of the ointment with wound healing effect with optimum osmotic properties were conducted. At the base of rheogoniometry some process variables of the ointment preparation were selected and indices, which characterized its consumer properties, were studied. Structural stability of the ointment with developed composition during the storage was proved.

**Козлова Нелли Георгиевна.** Окончила Харьковский государственный университет (1968). Зав. сектором суппозиторных лекарственных форм ГП ГНЦЛС (1999). К.фарм.н. (1983).

**Долгая Инна Николаевна.** Окончила Харьковский государственный университет (1982). Науч. сотр. сектора суппозиторных лекарственных форм ГП ГНЦЛС (1999). К.фарм.н. (2005).

**Замараева Елена Евгеньевна.** Окончила Харьковский государственный университет (1983). Науч. сотр. сектора суппозиторных лекарственных форм ГП ГНЦЛС (1999).

**Романова Яна Юрьевна.** Окончила Украинскую фармацевтическую академию (УкрФА). Науч. сотр. сектора суппозиторных лекарственных форм ГП ГНЦЛС (2005). К.фарм.н. (2005).

## Рослинні препарати та їх фармакологічна дія

УДК 615.015:615.322:582.998.4

Яковлева Л.В., Чорна Н.С., Горбань Є.М., Миронов Є.О.  
Національний фармацевтичний університет

### Вивчення фармакологічної активності кореневища скорцонери

Враховуючи широке розповсюдження алкоголізму, зменшення токсичного впливу етанолу на організм людини є важливою складовою фармакологічних досліджень. Давно відома, але забута рослина скорцонера привернула нашу увагу як можливий засіб для детоксикації алкоголю в організмі. У наших дослідженнях встановлено, що відвар кореневища скорцонери 1:10 у дозі 4.8 мл/кг зменшує час медикаментозного сну у щурів і відновлює стан ЦНС на тлі сп'яніння від етанолу.

Лікування алкоголізму залишається в наш час одним з актуальних завдань практичної медицини [9, 7]. В Україні на гострі психологічні алкогольні розлади та хронічні алкогольні синдроми хворіє близько 52000 людей, що становить 110 людей на сто тисяч населення [5]. У осіб, які зловживають алкоголем, часто розвиваються отруєння та соціальна дезадаптація. За даними літератури, кожний четвертий хворий із хронічним ураженням печінки страждає на алкогольну хворобу печінки (АХП), тому що переважно в ній відбувається метаболізм алкогольних напоїв [4]. Відомо, що 85 % етанолу розщеплюється за допомогою ферменту алкогольдегідрогенази (АДГ) (шлункової або печінкової). Алкогольдегідрогеназа окиснює етанол до ацетальдегіду, що обумовлює значну частину токсичних ефектів алкоголю в організмі людини [6, 8]. Особлива «алкогольна» ізоформа цитохрому Р-450 (СYP2E1), що локалізується переважно у печінці та є компонентом системи мікросомального окиснення, також окиснює етанол до ацетальдегіду, але, крім цього, вона також є ефективною монооксигеназою, що біотрансформує ацетальдегід. Активація цитохрому Р-450 підвищує здатність організму до детоксикації взагалі [3].

У дослідженні, як засіб для детоксикації екзогенних речовин в організмі, вивчали відвар скорцонери. Скорцонера (*Scorzonera L.*) у наш час є досить рідкісною рослиною, що стає дедалі популярнішою. Є дані, що в народній медицині кореневище скорцонери застосовується при захворюваннях печінки [10].

Метою даної роботи є вивчення дії відвару кореневища скорцонери на активність мікросомальних ферментів печінки в експерименті на тривалість медикаментозного сну і на стан ЦНС в тесті «відкрите поле», в якому визначали поведінкову реакцію щурів на тлі введення етанолу.

### Матеріали та методи

Метаболізм барбітуратів для виведення їх з організму в найбільшій мірі виконує печінка за допомогою цитохрому Р-450. Швидкість розщеплення і виведення барбітуратів залежить від активності мікросомальних оксигеназ. Підвищення активності Р-450 зменшує тривалість медикаментозного сну [2]. Відвар коренеплодів готували у співвідношенні 1:10. Експеримент на тривалість медикаментозного сну проводили на білих безпородних щурах масою 180 – 250 г. Дію відвару досліджували в дозах 2.4 мл/кг і 4.8 мл/кг на 2 групах, по 10 тварин у кожній. Контролем були 10 тварин, які отримували дистильовану воду в дозі 0.5 мл/100 г. Відвар вводили внутрішньошлунково за 1 год до початку експерименту. Після внутрішньоочеревинного введення 1 % розчину барбітамілу (0.8 мл/100г) визначали тривалість сну тварин, за яким оцінювали функціональну активність печінки [1].

Щоб оцінити вплив відвару скорцонери на метаболізм алкоголю у щурів на тлі сп'яніння, викликаного етанолом, використовували загальноприйнятий інтегральний тест «відкрите поле» [1]. Вивчення поведінкових реакцій щурів за допомогою цього методу дозволяє визначити ступінь впливу етанолу на рухову і орієнтовно-дослідницьку активність, а також на емоційну реактивність тварин. У попередніх дослідженнях встановлено, що 40 % спирт в дозі 14 мл/кг викликає достовірні зміни поведінкових реакцій у щурів, що свідчить про виражене сп'яніння. Дослідження проводили на 2 групах щурів масою 180-220 г, по 18 тварин у кожній. Відвар скорцонери вводили внутрішньошлунково в дозах 4.8 мг/кг і 9.6 мг/кг один раз за 1 год до введення етанолу. Контролем була група із 18 щурів, яким внутрішньошлунково вводили дистильовану воду в дозі 0.5 мл на 100 г маси.

Таблиця 1

Вплив настою скорцонери на тривалість медикаментозного сну (n=10)

Показник	Контрольна група	Скорцонера, 2,4 мл/кг	Скорцонера, 4,8 мл/кг
Тривалість сну, хв	88.89 ± 11.25	89.00 ± 8.24	61.50 ± 6.38*

Примітка.

\* — достовірно по відношенню до контрольної групи.

Поведінкову реакцію кожної тварини спостерігали протягом 2 хв. Статистичну обробку отриманих результатів проводили методами дисперсійного аналізу за допомогою програми «Статистика 4.3».

#### Результати та їх обговорення

В результаті експерименту виявили, що введення відвару скорцонери в дозі 4.8 мл/кг на тлі внутрішньоочеревинного введення 1 % розчину барбамілу достовірно зменшує тривалість сну у щурів на 31 % по відношенню до групи контрольних тварин, що вказує на підсилення функціональної активності ферментів мітосомального окиснення під дією відвару. Результати експериментального вивчення тривалості медикаментозного сну на дані у Табл. 1.

У наступному експерименті з вивчення впливу відвару скорцонери на стан центральної нервової системи (ЦНС) тварин на тлі сп'яніння встановлено, що наркотичний вплив алкоголю та продуктів його метаболізму на ЦНС супроводжується зміною поведінкових реакцій тварин. Розщеплення та виведення з організму етанолу і метаболітів супроводжується нормалізацією стану ЦНС. Встановлено, що існує алкогольна ізоформа цитохрому P-450, що індукується етанолом. Цей ензим не тільки активний у процесі окиснення етанолу і продуктів його метаболізму, але й є го-

ловною молекулярною основою їх мітосомального окиснення [3].

Результати скринінгу показали, що достовірні зміни поведінки тварин отримані при введенні щурам 40 % спирту в дозі 14 мл/кг. Введена доза викликає ступінь глибокого сп'яніння, що характеризується невмотивованим збудженням. Активність щурів, які отримали 40 % спирт у дозі 14 мл/кг, за показником «кількість перетинів» достовірно зросла на 125 %, а за показником «сума активностей» - на 58 %. Кількість вертикальних стійок, навпаки, достовірно знизилась на 58 % по відношенню до групи інтактних тварин, зменшення кількості заглядань у нірку не носило достовірного характеру. На тлі сп'яніння спостерігали завалювання тварин на бік, що в середньому становило 1 завалювання на одну тварину протягом 1 год дослідження. Про емоційний стан тварин свідчить кількість дефекацій, уренацій і умивань. У даному дослідженні достовірних змін впливу алкоголю на емоційну складову не виявили. Результати експерименту наведені в Табл. 2. Відвар скорцонери в дозі 4.8 мл/кг, на відміну від дози 9.6 мл/кг, на тлі введення 40 % спирту значно зменшує ефект сп'яніння. Показник «кількість перетинів» достовірно знизився на 35 % по відношенню до контрольної патології (сп'яніння), показник «сума активностей» — на 24 %. Збільшилась кількість вертикальних стійок, але ці дані не

Таблиця 2

Вплив відвару скорцонери на ЦНС щурів при внутрішньошлунковому введенні 40 % спирту в дозі 14 мл/кг (n = 18)

Група	Кількість перетинів	Кількість вертикальних стійок	Кількість заглядань у нірку	Кількість дефекацій	Кількість уренацій	Кількість умивань	Сума активностей	Кількість завалювань на бік
інтактний контроль	19.39±1.22	4.39±0.51	6.28±0.72	1.83 (0÷3)	0.83 (0÷4)	0.50 (0÷2)	33.22±1.80	0
контрольна патологія	43.61±4.80*	1.83±0.49*	4.83±0.44	1.22 (0÷4)	0.72 (0÷2)	0.39 (0÷2)	52.61±4.81*	1.0 (5÷0)*
скорцонера, 4.8 мл/кг	28.50±2.49*/**	3.00±0.62	5.13±0.69	1.88 (0÷5)	0.94 (0÷3)	0.44 (0÷4)	39.87±3.28**	0.56 (3÷0)*
скорцонера, 9.6 мл/кг	39.65±7.98*	1.41±0.42*	4.12±0.61*	1.06 (0÷5)	1.06 (0÷5)	0.29 (0÷5)	47.59±8.14	0.94 (6÷0)*

Примітки:

\* — достовірно по відношенню до інтактного контролю;

\*\* — достовірно по відношенню до контрольної патології.

носили достовірного характеру. Кількість завалювань на бік, у порівнянні з контрольною патологією, знизилась до 0.56 разів на одну тварину протягом 2 хв дослідження. Отримані дані вказують на посилення метаболізму етанолу і продуктів метаболізму під впливом відвару скорцонері.

#### Висновки

1. Під впливом відвару скорцонері в дозі 4.8 мл/кг зменшується тривалість медикаментозного сну щурів, що свідчить про активацію системи мітросомального окиснення.

2. На тлі сп'яніння щурів відвар скорцонері сприяє відновленню нормальних поведінкових реакцій.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод, рекомендації / За редакцією О.В. Стефанова. - Київ, 2001. - 527 с.
2. Ковалев І.Е., Рябініна Н.Е. Иммунотропная активность ГАМК в условиях индукции цитохрома Р-450 в печени // Фармакология и токсикология. - 1989. - Т. 52, № 2. - С. 53-55.
3. Ковалев І.Е., Румянцева Е.И. Система цитохрома Р-450 и сахарный диабет // Проблемы эндокринологии. - 2000. - Т. 46, № 2. - С. 16-21.
4. Махов В.М. Диагностика и лечение алкогользависимой патологии органов пищеварения: Учебно-методическое пособие. - М., 2005. - 24 с.
5. Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні за 2002-2003 роки. - Київ, 2004. - 302 с.
6. Bettini R., Gorini M. Use of ursodeoxycholic acid combined with silymarin in the treatment of chronic ethyltoxic hepatopathy // Clin. Ther. - 2002. - Vol. 153. - P. 305-307.
7. Roles of drinking pattern and type of alcohol consumed in coronary heart disease in men / Mukamal K.J., Konigrave K.M., Mittleman et al. // N. Engl. J. Med. - 2003. - Vol. 348, № 2. - P. 109-118.
8. A randomized controlled trial of ursodeoxycholic acid in patients with alcohol-induced cirrhosis and jaundice / Pelletier G., Roulot D., Davion T. et al. // Hepatology. - 2003. - Vol. 37. - P. 887-892.
9. Tilg H., Kaser A. Management of acute alcoholic hepatitis // Prevention and intervention in Liver Disease. - IASL-EASL Postgraduate Course. - Madrid, 2002. - P. 28-37.
10. Onderzoek / Vulsteke G., Callewaert D., Seynaeve M., Calus A. - 1995. - 76 p.

#### Резюме

Яковлева Л.В., Чорна Н.С., Горбань Е.Н., Миронов Е.А.

#### Изучение фармакологической активности корневища скорцонеры

Учитывая широкое распространение алкоголизма, уменьшение токсического влияния этанола на организм человека является важной составляющей фармакологических исследований. Давно известное, но забытое растение скорцонера обратило наше внимание, как возможное средство для детоксикации алкоголя в организме. В наших опытах установлено, что отвар корневища скорцонеры 1:10 в дозе 4.8 мл/кг уменьшает время медикаментозного сна у крыс и восстанавливает состояние ЦНС на фоне опьянения от алкоголя.

#### Summary

Yakovleva L.V., Chorna N.S., Gorban E.N., Mironov E.A.

#### Study of pharmacological effect of *Scorzonera* rhizome

Considering wild spread of alcoholism, the decrease of toxic effect of ethanol to human body is significant part of pharmacological studies. Long known, but forgotten plant *Scorzonera* drew our attention as possible remedy for alcohol detoxication in the organism. At our tests was determined that decoction (1:10) of *Scorzonera* rhizome at 4.8 ml/kg dose decreased the time of drug sleep of rats and restored CNS state against a background of alcohol intoxication.

**Яковлева Лариса Василівна.** Д.фарм.н. (1992). Професор (1993). Зав. Центральної науково-дослідної лабораторії Національного фармацевтичного університету (ЦНДЛ НФаУ).

**Чорна Наталія Степанівна.** Мол. наук. співр. ЦНДЛ НФаУ.

**Горбань Євген Миколайович** (1944). Д.мед.н. (1992). Зав. лабораторії радіобіології Інституту геронтології АМН України.

**Миронов Євген Олександрович** (1959). Співробітник Військовий госпіталью.

Марчишин С.М., Яковлева Л.В., Леницька О.Б.  
Національний фармацевтичний університет

## Дослідження алергізувальної дії екстракту кореневищ і коренів пирію повзучого

Стаття присвячена доклінічному вивченню нешкідливості екстракту кореневищ і коренів пирію повзучого (ЕКПП), а саме його алергізувальних властивостей. Вивчення можливої алергізувальної дії екстракту пирію проведене *in vitro* (непряма дегрануляція гладких клітин) та *in vivo* («кон'юнктивальна проба» та активна шкірна анафілаксія). Досліджуваний препарат в умовно терапевтичній дозі 100 мг/кг не виявляє анафілактогенних властивостей, не викликає підвищення дегрануляції гладких клітин і появи гомоцитотропних антитіл, при введенні ЕКПП видимі ознаки запальної реакції на слизовій оболонці ока відсутні. Отримані результати свідчать про те, що ЕКПП не викликає сенсibilізації організму та є відносно нешкідливою речовиною.

Проблема алергії сьогодні — одна із важливих у медицині. В останнє десятиріччя зростає кількість людей з алергічними захворюваннями, при цьому серед них багато хворих, у яких алергізація розвивається на тлі основного захворювання. Сучасні синтетичні лікарські препарати, що використовують для лікування, мають велику кількість побічних ефектів, у тому числі викликають алергічні реакції. Тому ліки рослинного походження на сучасному фармацевтичному ринку займають велику частку. В останні роки стало багато відомо про корисні властивості лікарських рослин і широкі можливості їх використання, але дуже мало — про їх протипоказання [7].

Вищенаведене свідчить про те, що актуальним є питання нешкідливості нових лікарських засобів, у тому числі й рослинного походження. Згідно з існуючими вимогами МОЗ України при доклінічному вивченні нових лікарських засобів, у тому числі рослинного походження, визначення алергізувальних властивостей є обов'язковою вимогою Фармакологічного центру МОЗ України [1, 5].

Метою даної роботи стало вивчення можливої алергізувальної дії екстракту кореневищ і коренів пирію повзучого (ЕКПП), що був розроблений на фармацевтичному факультеті Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського як новий препарат анаболічної дії [8, 9, 10].

Вивчення можливої алергізувальної дії ЕКПП включало дослідження таких алергічних реакцій, як активна шкірна анафілаксія [1, 5], реакція непрямой дегрануляції гладких клітин [2] і кон'юнктивальна проба [6].

### Матеріали та методи

Модель активної шкірної анафілаксії є реакцією негайного типу і дозволяє виявити можливу сенсibilізуючу дію *in vivo* [1, 5]. Експеримент проводили на мурчаках масою

(450-500) г. Сенсibilізацію тварин проводили досліджуваним препаратом у дозі 100 мг/кг (умовно терапевтична доза з анаболічної активності) внутрішньошлунково протягом 10 діб. Контрольним тваринам вводили воду.

На 21-у добу після початку сенсibilізації дослідним і контрольним тваринам на вистрижені ділянки шкіри спини вводили внутрішньошкірно 40 мкл суспензії ЕКПП у концентрації, що не викликає неспецифічної запальної реакції. Для контролю розчинника на ділянці протилежного боку тварини внутрішньошкірно вводили 40 мкл фізіологічного розчину. Потім внутрішньовенно — 0.5 мл 1 % розчину синього Еванса. Через 30 хв тварин виводили з експерименту, вирізували ділянки шкіри та визначали площу синіх плям на місці введення препарату. Показником місцевої анафілактичної реакції на моделі активної шкірної анафілаксії є площа забарвленої плями на місці внутрішньошкірної ін'єкції антигену. Чим більша площа плями, тим більше виражена реакція [4].

Наступним етапом стало вивчення сенсibilізувальних властивостей ЕКПП в реакції дегрануляції гладких клітин (ДГК). Тест ДГК дозволяє визначити здатність досліджуваного препарату викликати в організмі накопичення гомоцитотропних антитіл [2, 3].

В експерименті використовували щурів масою (150-200) г. Сенсibilізацію тварин проводили ЕКПП у дозі 100 мг/кг внутрішньошлунково протягом 10 діб. Контрольні тварини отримували воду.

На 21-у добу тварин виводили з експерименту й одержували сироватку для постановки реакції. У попередніх експериментах підбирали концентрацію розчину ЕКПП, що викликає не більше 5 % неспецифічної дегрануляції. Препарати, що попередньо забарвлювали 0.3 % спиртовим розчином нейтрального червоного, готували на предметному склі. До



30 мкл суспензії гладких клітин, отриманих від інтактних тварин, додавали 30 мкл сироватки дослідної або контрольної тварини і 30 мкл розчину ЕКПП. При постановці реакції з метою виключення спонтанної дегрануляції гладких клітин і дегрануляції під впливом розчинника враховували:

1) контроль сироватки: 30 мкл суспензії гладких клітин, 30 мкл досліджуваних сироваток, 30 мкл фізіологічного розчину;

2) контроль алергену: 30 мкл суспензії гладких клітин, 30 мкл фізіологічного розчину і 30 мкл алергену.

Після інкубації протягом 15 хв при температурі 37 °С препарати вивчали під мікроскопом і обчислювали показник дегрануляції гладких клітин (ПДГК) за формулою:

$$\text{ПДГК} = \frac{1a + 2b + 3c + 3d}{100},$$

де:

а, б, в, г — кількість (середнє із трьох повторень) дегранульованих клітин відповідно до ступеня дегрануляції.

У кожній камері підраховували 100 клітин. Реакцію вважали позитивною, якщо ПДГК перевищував 0.2 [2].

Дослідження алергізувальної дії ЕКПП проведене також на моделі «кон'юнктивальна проба», оскільки вона є відтворенням алергічної реакції на слизовій кон'юнктиви та роговиці [6]. Для постановки даної моделі використовували мурчаків масою (450-510) г, яких сенсibilізували досліджуваним препаратом протягом 10 діб внутрішньошлунково в дозі 100 мг/кг [6].

На 21-у добу після початку сенсibilізації закапували одну краплю завершальної дози препарату під верхню повіку та враховували реакцію слизової оболонки через 15 хв, 1 год і через 24 год. Друге око, в яке закапували дистильовану воду, було контролем [6].

Оцінку результатів кон'юнктивального тесту виражали в балах:

- 1 — легке почервоніння слізної протоки;
- 2 — почервоніння слізної протоки та склери в напрямку до роговиці;
- 3 — почервоніння всієї кон'юнктиви та склери.

*Результати та їх обговорення*

На моделі активної шкірної анафілаксії ЕКПП в дозі 100 мг/кг не виявляє анафілактогенної дії. Результати експерименту, наведені в Табл. 1, свідчать про те, що при введенні антигену дослідним тваринам площа забарвленої плями на місці ін'єкції антигену залишалася на рівні показника у групі інтактного контролю.

У тесті дегрануляції гладких клітин ЕКПП не виявляє здатності викликати появу гомоцитотропних антитіл (Табл. 2), оскільки ПДГК у групі інтактних тварин і тварин, яким вводили досліджуваний препарат, не перевищував 0.2. Отже, ЕКПП не виявляє сенсibilізувальної активності у тесті «реакція дегрануляції гладких клітин».

Проведення реакції кон'юнктивальної проби показало, що видимі ознаки алергічної запальної реакції на слизовій оболонці ока були відсутні, що вказує на відсутність сенсibilізувальної дії досліджуваного препарату.

*Висновки*

Одержані дані свідчать про відсутність алергізувальної дії ЕКПП у дозі 100 мг/кг при внутрішньошлунковому введенні.

Наведені результати токсикологічного дослідження дозволили встановити, що ЕКПП є відносно нешкідливою речовиною, що перспективна для створення на її основі нового лікарського засобу анаболічної дії.

*ЛІТЕРАТУРА*

1. Доклінічне вивчення сенсibilізувальної дії лікарських засобів: Методичні рекомендації. — Київ, 2002. — 27 с.
2. Ішимова О.Г. Гладкі клітини сполучної тканини і базофіли крові в діагностиці алергії негайного типу // Про-

Таблиця 1

**Дослідження алергізувальної активності ЕКПП на моделі активної шкірної анафілаксії**

Група тварин	Доза, мг/кг	Кількість тварин у групі	Площа забарвленої плями, мм <sup>2</sup>
Інтактний контроль	-	6	10.66 ± 2.03
ЕКПП	100	6	11.22 ± 1.74

Таблиця 2

**Вплив ЕКПП на показник дегрануляції гладких клітин (ПДГК)**

Група тварин	Доза, мг/кг	Кількість тварин у групі	ПДГК
Інтактний контроль	-	6	0.17 ± 0.02
ЕКПП	100	6	0.14 ± 0.02

- блеми імунологічної реактивності й алергії. - М.: Медицина, 1971. - С. 186.
3. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: В 2 т. — Мн.: Беларусь, 2000. - Т. 1. — 495 с.
4. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П. и др. - М.: Медицина, 1987. - 368 с.
5. Методические рекомендации по определению аллергенных свойств лекарственных препаратов. — М., 1988. — 22 с.
6. Трубицкая Г.П. Конъюнктивальная проба в эксперименте на морских свинках. Актуальные вопросы аллергологии и иммунологии. - Ташкент, 1978.- С. 79-83.
7. Brubn J.G. The use of natural products in modern medicines // Acta Pharm. Nord. — 1989. — Vol. 1, № 3. — P. 117-130.
8. Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: basic and clinical correlates / Boumpas D.T., Chrousos G.P., Wilder R.L., Cupps T.R. // Ann. Int. Med. — 1993. — Vol. 119. — P. 1198-1208.
9. Kaith B. Neolupinol and anti-inflammatory activity // Int. J. Pharmacognosy. — 1996. — Vol. 3, № 1. — P. 73-75.
10. Screening plant of European North-East Russia for ecdysteroids / Volodin V., Chadin I., Whiting P., Dinan L. // Biochemical Systematics and Ecology. — 2002. — Vol. 30. — Is. 6. — P. 525-578.

#### Резюме

Марчишин С.М., Яковлева Л.В., Леницкая Е.Б.

#### Изучение аллергизирующего действия экстракта корневищ и корней пырея ползучего

Статья посвящена доклиническому изучению безвредности экстракта корневищ и корней пырея ползучего (ЭКПП), а именно его аллергизирующих свойств. Изучение возможного аллергизирующего действия экстракта пырея проведено *in vitro* (непрямая дегрануляция тучных клеток) и *in vivo* («конъюнктивальная проба» и активная кожная анафилаксия). Установлено, что исследуемый препарат в условно терапевтической дозе

100 мг/кг не проявляет анафилактических свойств, не вызывает дегрануляции тучных клеток и появления гомоцитотропных антител, а также видимых признаков аллергической воспалительной реакции на слизистой оболочке глаза. Полученные результаты свидетельствуют о том, что ЭКПП не проявляет сенсibilизирующего действия на организм и является относительно безвредным веществом.

#### Summary

Marchishin S.M., Yakovleva L.V., Lenitskaya E.V.

#### Study of allergenic effect of couch grass rhizome and root extract

The article is dedicated to pre-clinical study of the harmlessness of couch grass rhizome and root extract (CGRRE), namely it's allergenic effect. The study of possible allergenic effect of couch grass extract *in vitro* (indirect degranulation of mast cells) and *in vivo* («conjunctival test» and active cutaneous anaphylaxis) was conducted. It was determined that investigated preparation in conditionally therapeutic dose of 100 mg/kg did not have sensitizing effect, did not cause degranulation of mast cells and appearance of homocytotropic antibodies, and also visible characteristic of allergic inflammatory reaction at eye mucous tunic. Obtained data indicated that CGRRE did not have sensitizing effect to the organism and was comparatively harmless substance.

**Марчишин Світлана Михайлівна.** К.фарм.н. Доцент кафедри фармакогнозії з медичною ботанікою Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського.

**Яковлева Лариса Василівна.** Д.фарм.н. Професор. Завідувачка Центральної науково-дослідної лабораторії Національного фармацевтичного університету (ЦНДЛ НФаУ).

**Леницька Олена Борисівна.** Мол. наук. співр. ЦНДЛ НФаУ.

## Фармакологічні дослідження

УДК: 615.356:615.326]:617– 084

Маслова Н.Ф., Крамаренко Е.А., Нестеренко Т.А., Козачук О.А., Яворская М.А.  
Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств»  
ЗАО «Киевский витаминный завод»

### Исследование витаминно-минерального комплекса «Оптикс», применяемого при недостаточности витаминов, необходимых для полноценного зрения и профилактики заболеваний глаз

При лечении 24-х месячных крыс с витаминной недостаточностью исследована эффективность применения витаминно-минерального комплекса «Оптикс, таблетки». Прием исследуемого препарата в течение 8 недель способствовал повышению содержания аскорбиновой кислоты в сыворотке крови и гомогенате тканей глазного хрусталика крыс, а также проявил выраженное антиоксидантное действие, снижая содержание ТБК-активных продуктов в сыворотке крови и гомогенате тканей глазного хрусталика крыс. По фармакологическому действию исследуемое лекарственное средство не уступает препарату сравнения «Витрум Форайз».

В современных условиях сбалансированность питания зачастую нарушается, пища не отличается разнообразием, ощущается нехватка витаминов и микроэлементов. При отдельных гипо- и авитаминозах могут возникать различные патологические процессы, в том числе и со стороны органа зрения.

Коррекция возникающих нарушений может достигаться соответствующей витаминотерапией. При этом (с учетом заболевания) используются как специфические, так и неспецифические свойства отдельных витаминов. Однако, предпочтительнее назначать определенные сочетания витаминов, учитывая однонаправленность их биологического действия.

К препаратам, имеющим однонаправленное биологическое действие, обладающим способностью восполнять недостаток витаминов и микроэлементов и приводящим к нормальному функционированию глаза и его структур, относится препарат «Витрум Форайз» (США). В качестве действующих веществ таблетки «Витрум Форайз» содержат растительный  $\beta$ -каротин, оксикаротиноиды — лютеин и зеаксантин, витамины Е и С, а также микроэлементы цинк и медь.

При недостатке в пище витамина А ухудшается светочувствительность глаза и развивается ночная слепота (никтолопия). При этом в сетчатке понижено содержание родопсина и ее регенерация протекает значительно медленнее, чем в норме. Это ведет к снижению величины зрительного порога. Если у здорового человека максимальная темновая адаптация развивается приблизительно за 25 мин, то в клинических случаях недостаточности витамина А зрительный порог после темновой

адаптации может оказаться в 100 и более раз выше [22].

Для лечения ночной слепоты применяют витамин А. Однако при применении синтетических аналогов витамина А (в терапевтических дозах) могут возникать нежелательные явления, такие как тератогенность, гепатотоксичность, ухудшение лабораторных показателей крови. В отличие от витамина А  $\beta$ -каротин является нетоксичным его предшественником и достаточно широко применяется в офтальмологии [7].

Его роль как нетоксичного предшественника витамина А в лечении глазных болезней В. П. Можеренков и соавт. объясняют тем, что, имея аналогичные с витамином А свойства, каротин обеспечивает нормальную дифференциацию эпителиальных тканей, играет важную роль в поддержании нормального состояния слезных и слюнных желез, конъюнктивы и роговицы, а также принимает участие в биохимических процессах фоторецепции [7].

Подтверждением указанного может служить клинический опыт применения препаратов  $\beta$ -каротина, а также целый ряд исследований. Так, Baranowitz S., Brookner A. получили патент на лечение макулодегенерации  $\beta$ -каротином. Ambler J.S. и соавт. сделали вывод, что ежедневное потребление  $\beta$ -каротина может остановить процессы перекисного окисления липидов, которые имеют место при радиационном облучении, и предотвратить прогрессирование уже выявленных патологических изменений [7].

Следует отметить, что система двойных связей всех каротиноидов легко окисляется

атмосферным кислородом; при этом утрачивается активность витамина А. В натуральных пищевых продуктах окисление предотвращается благодаря наличию антиоксидантов, таких как витамин Е. Таким образом, он способствует накоплению в организме витамина А [2, 8, 10, 14, 22]. Витамин Е — жирорастворимый антиоксидант, локализуясь в липопротеинах крови и биологических мембранах, он защищает их от перекисного окисления.

Роль аскорбиновой кислоты (витамина С) для органа зрения подтверждается ее высоким уровнем в роговице, хрусталике и жидких средах глаза. Указанный витамин принимает участие в химизме зрительного акта [8].

Аскорбиновая кислота относится к водорастворимым антиоксидантам, входит в состав антиокислительной системы хрусталика и способна восстанавливать липоперекиси и дисульфидные связи, накапливающиеся при фотоповреждении [2, 8, 10, 14, 22-24].

По мнению J.V. Beiting многолетний прием витамина С в составе витаминных добавок предохраняет хрусталик от окислительных повреждений, уменьшая частоту начальных признаков возрастной катаракты у женщин на 77 %. Указанную точку зрения на возможность торможения возрастного катарактогенеза длительным приемом пищевых добавок и даже одного витамина С разделяют и зарубежные авторы [8].

Микроэлементы цинк и медь также важны для обеспечения здоровья глаз [10, 14, 25, 26]. Они входят в состав энзимов хрусталика [8]. Кроме того, цинк является кофактором супероксиддисмутазы и каталазы. Помимо активации антиокислительных энзимов, цинк осуществляет и прямое антиокислительное влияние на сетчатку и пигментный эпителий. Самая высокая концентрация цинка обнаружена в фоторецепторах — палочках. Цинк участвует в переносе ретинола из печени в сетчатку и в регенерации родопсина в процессе темновой адаптации, в синаптической передаче нервных импульсов в сетчатке, поддерживает стабильность плазматических мембран в фоторецепторах [25]. Цинк является важным элементом для стабилизации структуры белка и активности карбоангидразы. В качестве кофактора супероксиддисмутазы выступает и медь [22, 26].

В последнее время в литературе широко обсуждается роль таких оксикаротиноидов, как лютеин и зеаксантин в профилактике заболеваний глаз [10-13]. В работах зарубежных исследователей показано, что среди всех каро-

тиноидов только лютеин и зеаксантин обладают способностью проникать в сетчатку и эффективно защищать глаза в условиях слишком яркой или опасной по спектральному составу световой среды, обеспечивая процесс нормального дневного зрения [10-12]. Химические свойства лютеина и зеаксантина позволяют им абсорбировать голубую часть спектра дневного света, которая обладает наиболее разрушающим эффектом. Помимо этого лютеин и зеаксантин обеспечивают защиту фоторецепторных клеток от кислородных радикалов, индуцированных светом. Они являются антиоксидантами первого порядка, обладают более высокими относительными скоростями антиоксидантных реакций по сравнению с другими каротиноидами. Причем, в фосфолипидных мембранах зеаксантин обладает более пролонгированным антиоксидантным действием, чем лютеин, что, вероятно, связано с их разной ориентацией в мембране [11].

Во многих зарубежных исследованиях определена и доказана роль лютеина и зеаксантина в профилактике и развитии таких офтальмологических заболеваний, как макулярная дистрофия, катаракта и диабетическая ангиопатия [10-13, 15-19].

Препараты с лютеином на фармацевтическом рынке известны около 10 лет. В Украине до настоящего времени существовали лишь пищевые добавки (БАД), содержащие лютеин и зеаксантин (Лютеин комплекс) [21]. За это время в ходе многочисленных исследований не было отмечено неблагоприятных и побочных эффектов, вызванных приемом лютеина и зеаксантина. Напротив, полученные результаты указывают на антимуутагенное и антиканцерогенное действие этих оксикаротиноидов [10].

Сравнительно недавно на фармацевтическом рынке Украины появился препарат «Витрум Форайз» («Unipharm, Inc.», США), который является эффективным при начальных стадиях нарушения зрения у лиц, активно работающих с компьютерами, и у пожилых людей с предрасположенностью к различным заболеваниям глаз (катаракта, дистрофические заболевания сетчатки, ретинопатии, заболевания зрительного нерва и др.).

Учитывая, что в Украине лекарственные средства подобного спектра действия не выпускаются, на ЗАО «Киевский витаминный завод» был разработан аналог препарата «Витрум Форайз» препарат «Оптикс, таблетки, покрытые пленочной оболочкой».

Целью данной работы является сравнительное изучение специфической фармакологической активности препарата «Оптикс» и препарата «Витрум Форайз».

#### *Объекты и методы исследования*

Объектом исследований являлся препарат «Оптикс» в форме таблеток, покрытых оболочкой (серия 20826), содержащий в качестве действующих веществ  $\beta$ -каротин 1.5 мг; лютеин 2.5 мг; зеаксантин 0.5 мг; витамин Е 36 мг; кислоту аскорбиновую 225 мг; цинк (в виде цинка оксида) 5 мг; медь (в виде меди сульфата безводного) 1 мг.

В качестве препарата сравнения использовали препарат «Витрум Форайз, таблетки, покрытые оболочкой» (серия EG071 А).

В экспериментах использовали 36 белых беспородных крыс, самцов и самок, 24-х месячного возраста, массой 360-440 г, что соответствует возрасту человека 50-60 лет, а также 12 молодых половозрелых крыс 3-х месячного возраста массой 180-200 г. Животных распределяли на 4 группы, по 12 голов в каждой:

1 — интактный контроль — животные 3-х месячного возраста, находящиеся на полноценном рационе питания, состоящем из полноценного комбикорма для лабораторных крыс и мышей. Каждая крыса получала все необходимые витамины, в том числе витамины А, Е и С, а также микроэлементы цинк и медь. Указанное полностью согласуется с рекомендациями по кормлению и содержанию животных для обеспечения их физиологической потребности [38];

2 — патология — животные 24-х месячного возраста, содержащиеся на рационе обедненном витаминами, состоящем из 25 г низкокалорийного серого хлеба (206 ккал на 100 г продукта) и 5-7 мл обезжиренного (1.5 % жирности) молока (44 ккал на 100 г продукта), содержащего витамин А в следовых количествах и витамин В<sub>2</sub> в количестве 0.15 мг на 100 г продукта. Молоко предварительно кипятили (с целью разрушения содержащегося в нем витамина С) и разводили водой (1:1). Указанный рацион животные получали в течение 8 недель;

3 — 24-х месячные животные, содержащиеся на рационе, обедненном витаминами, которым вводили изучаемый препарат;

4 — 24-х месячные животные, содержащиеся на рационе, обедненном витаминами, которым вводили препарат сравнения.

Введение препаратов осуществляли в течение 8-и недель, так как известно, что стабиль-

ный фармакологический эффект витаминных препаратов наступает при их длительном применении. Препараты вводили ежедневно, внутривентриально, один раз в сутки, во время приема животными пищи, с помощью металлического зонда. Доза исследуемого препарата по таблеточной массе составляла 65 мг/кг массы тела, доза препарата сравнения — 67 мг/кг. Выбор дозы осуществляли, исходя из расчетного сопоставления рекомендованной суточной дозы препарата «Витрум Форайз» для человека (1 таблетка в сутки), в пересчете на животных (крыс) с применением формулы Рыболовлева Ю.Р. [32].

Основываясь на том, что антиоксидантный статус организма зависит от содержания аскорбиновой кислоты в крови, а также от активности свободнорадикальных процессов, нами определялся уровень ТБК-активных продуктов в крови [4, 22]. Кроме того, основываясь на том, что аскорбиновая кислота принимает участие в химизме зрительного акта, и ее важная роль для органа зрения подтверждается высоким уровнем в роговице, хрусталике и жидких средах глаза, и что с возрастом уровень витамина С в глазной ткани снижается [10, 22], нами проведены исследования на старых животных (24-х месячного возраста), которые содержались на рационе, обедненном витаминами.

В связи с указанным, о действии препарата судили по его влиянию на содержание аскорбиновой кислоты и ТБК-активных продуктов в сыворотке крови и гомогенате ткани хрусталика крыс 24-х месячного возраста, содержащихся на рационе, обедненном витаминами, по сравнению с животными молодого возраста, содержащимися на полноценном рационе.

Определение ТБК-активных продуктов в сыворотке крови проводили по методу Андреевой Л.И. и соавт. [33], в ткани хрусталика — по методу Стальной И.Д., Гаришвили Л.А. [34]. При исследовании содержания аскорбиновой кислоты использовали метод Тильманса [35, 36].

Для определения ТБК-активных продуктов и содержания аскорбиновой кислоты в гомогенатах ткани хрусталика, крыс выводили из эксперимента под эфирным наркозом и проводили экстракапсулярную экстракцию хрусталиков глаз животных.

Во время эксперимента с животными работали согласно правилам Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и науч-

ных целей (Страсбург, 1986 г.). Биоэтические аспекты протокола исследований одобрены Комиссией по биоэтике ГП ГНЦАС (протокол № 17 от 12.09.06 г). Исследования выполнены в лаборатории биохимической фармакологии, сертифицированной ГФЦ МЗ Украины (Посвідчення № 28 від 27.10.05).

Статистическую оценку результатов экспериментов проводили с помощью методов статистического анализа с использованием стандартных пакетов программ «Primer Biostatistics», «Sigma Stat» (США, 1994). Достоверность результатов оценивали по критерию Стьюдента при уровне значимости 95 % ( $p \leq 0.05$ ).

#### Результаты исследований и их обсуждение

Результаты исследований, приведенные в Табл. 1 и 2, свидетельствуют, что у 24-х месячных животных, находящихся на рационе, обедненном витаминами, по сравнению с животными группы интактного контроля, достоверно снижено содержание аскорбиновой кислоты как в сыворотке крови (в 1.8 раза), так и в гомогенате ткани хрусталика (в 2.4 раза) и достоверно повышен уровень ТБК-активных продуктов в сыворотке крови и гомогенате ткани хрусталика (в 1.8 и 1.9 раза, соответственно). Указанное согласуется с данными литературы, которые свидетельствуют, что с возрастом отмечается своеобразное старение метаболизма, снижается каталитическая активность ферментов, ослабляются процессы транспорта питательных веществ и нарушаются структурно-функциональные параметры мембран [3].

При старении как организма в целом, так и хрусталика в частности, наблюдается повышенная генерация свободнорадикальных соединений и ослабление системы его антирадикальной защиты [3].

Применение препарата «Оптикс» у 24-х месячных животных, находящихся на рационе, обедненном витаминами, хотя и не приводит к восстановлению содержания аскорбиновой кислоты до уровня показателей интактного контроля (животных 3-х месячного возраста, находящихся на полноценной диете), однако достоверно повышает ее содержание в сыворотке крови (в 1.5 раза) и гомогенате ткани хрусталика (в 1.4 раза).

При применении препарата «Оптикс», отмечается уменьшение степени выраженности процессов ПОЛ в крови и ткани хрусталика 24-х месячных животных, находящихся на рационе, обедненном витаминами. Анализ данных (Табл. 2) показал, что введение препарата, хотя и не приводит к достижению уровня показателей интактного контроля, однако достоверно снижает содержание ТБК-активных продуктов как в сыворотке крови (в 1.9 раза), так и в гомогенате ткани хрусталика (в 3.1 раза) 24-х месячных животных. Столь существенное снижение процессов ПОЛ в гомогенате ткани хрусталика, по-видимому, можно объяснить тем, что защита, наряду с действием аскорбиновой кислоты, усилена действием оксикаротиноидов (лютеина и зеаксантина), витамина Е и микроэлементов.

Препарат сравнения «Витрум Форайз» повышал содержание аскорбиновой кислоты в сыворотке крови (в 1.5 раза) и гомогенате ткани хрусталика (в 1.4 раза); снижал уровень ТБК-активных продуктов, как в сыворотке крови (в 1.9 раза), так и в гомогенате ткани хрусталика (в 3 раза) 24-х месячных животных, по сравнению с животными, не получавшими витамины (различие в показателях по отношению к таблеткам «Оптикс» недостоверно).

#### Выводы

1. Препарат «Оптикс, таблетки, покрытые пленочной оболочкой», производства

Таблица 1

Сравнительная оценка влияния препаратов «Оптикс» и «Витрум Форайз» на содержание аскорбиновой кислоты в сыворотке крови и гомогенате ткани хрусталика крыс (n = 6)

Группа животных	Содержание аскорбиновой кислоты	
	сыворотка крови, мг%	гомогенат ткани хрусталика, мг%
1	2.12 ± 0.12	8.82 ± 0.392
2	1.17 ± 0.05*	3.61 ± 0.282*
3	1.77 ± 0.10***	4.94 ± 0.411***
4	1.76 ± 0.12***	4.92 ± 0.450***

#### Примечания:

\* — различия статистически достоверны по сравнению с интактным контролем,  $p \leq 0.05$ ;

\*\* — различия статистически достоверны по сравнению с патологией,  $p \leq 0.05$ ;

\*\*\* — различия статистически достоверны по сравнению с препаратом сравнения,  $p \leq 0.05$ .

Таблица 2

**Сравнительная оценка влияния препаратов «Оптикс» и «Витрум Форайз» на содержание ТБК-активных продуктов в сыворотке крови и гомогенате ткани хрусталика крыс (n = 6)**

Группа животных	Содержание ТБК-активных продуктов	
	сыворотка крови, нмоль/мл	гомогенат ткани хрусталика, нмоль/г
1	1.51 ± 0.055	6.50 ± 0.751
2	2.77 ± 0.170*	12.34 ± 1.303*
3	1.44 ± 0.050**	3.94 ± 0.220***
4	1.48 ± 0.071**	4.11 ± 0.177***

Примечания:

\* — различия статистически достоверны по сравнению с интактным контролем, p ≤ 0.05;

\*\* — различия статистически достоверны по сравнению с патологией p ≤ 0.05;

\*\*\* — различия статистически достоверны по сравнению с препаратом сравнения, p ≤ 0.05.

ЗАО «Киевский витаминный завод» способствует повышению содержания аскорбиновой кислоты в сыворотке крови и хрусталике глаза крыс, а также обладает выраженным антиоксидантным действием, снижая содержание ТБК-активных продуктов в сыворотке крови и гомогенате ткани хрусталика крыс, тем самым усиливая компенсаторно-адаптационные механизмы животных в условиях старения.

2. По показателям специфической фармакологической активности препарат «Оптикс, таблетки, покрытые пленочной оболочкой» соответствуют препарату сравнения «Витрум Форайз, таблетки, покрытые оболочкой».

ЛИТЕРАТУРА

1. Старков Г.А. Современное состояние терапевтической офтальмологии и некоторые аспекты ее дальнейшего развития // Терапевтическая офтальмология. — М.: Медицина, 1985. — С. 8-11.  
 2. Морозов В.И., Яковлев А.А. Фармакотерапия глазных болезней: Справочник. — 4-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 2001. — 472 с.  
 3. Багиров Н.А. Современные проблемы катарактогенеза // Офтальмологический журнал. — 2000. — № 6. — С. 98-102.  
 4. Чудинова О.И., Поволоцкая В.А., Чайка Л.А. Изучение антикатаральной активности аминокислотно-витаминной смеси // Там же. — 1998. — № 1. — С. 73-77.  
 5. Павлюченко К.П., Эль-Башира Рамзи Адель. Возрастная катаракта и метаболический статус тиамин // Там же. — 2002. — № 1. — С. 35-39.  
 6. Логай И.М., Петруня О.М. Эффективность антраля и вилозена в комплексной терапии больных простой диабетической ретинопатией и их влияние на иммунологические показатели // Там же. — 2001. — № 4. — С. 47-50.  
 7. Мартінек Н.А. Перспективи локального застосування природного бета-каротину при патології рогівки // Там же. — 2002. — № 4. — С. 54-58.  
 8. Мальцев Е.В., Павлюченко К.П. Биологические особенности и заболевания хрусталика. — Одесса: Астропринт, 2002. — 448 с.  
 9. Гусаревич О.Г., Фурсова А.Ж., Колосова Н.Г. Изучение влияния Офтан Катахрома на развитие макулярной дегенерации сетчатки (экспериментальное исследование) // Клиническая офтальмология. — 2003. — № 4. — С. 75-79.  
 10. Нащенко О.В. Применение биологически активных веществ в лечении возрастной макулодистрофии // Русский медицинский журнал. — 2004. — № 2. — С. 15-19.

11. Саксонова Е.О., Матиенко И.В. Каротиноиды. Лютеин и зеаксантин — основные компоненты антиоксидантной системы защиты глаза // www. EyeNews. ru.  
 12. Dr. Christine Garther. Лютеин и зеаксантин — новые перспективы для сохранения здоровья глаз // Русский медицинский журнал. — 2005. — № 1. — С. 13-15.  
 13. Трофимова Н.Н., Зак П.П., Островский М.А. Функциональная роль каротиноидов желтого пятна сетчатки глаза: обзор // Сенсорные системы — М., 2003. — Т. 17, № 3 — С. 198 — 208.  
 14. A randomised placebo — controlled clinical trial of high dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene and zinc for age — related macular degeneration and vision loss // Arch.Ophthalmol. — 2001. — Vol. 119 — P. 1417 — 1436.  
 15. Macular pigment in donor eyes with and without AMD — A case control study / Bone R.A., Landrum J.T., Mayne S.T., Gomez C.M., Tibor S.E., Twarowska E.E. // Ophthal&Vis. Sci. — 2001. — Vol. 42, № 1. — P. 235 — 240.  
 16. A one yer study of the macular pigment the effect of 140 days of a lutein supplementation / Landram J.T., Bone R.A. et al. // Exp. Eye Res. — 1997. — Vol. 9, № 65. — P. 57 — 62.  
 17. Serum and macular pigment response to 2.4 mg dosage of lutein / Landram J.T., Bone R.A. et al. // German source. — 2001. — Vol. 7. — P. 260 — 274.  
 18. Schweitzer D. Objective determination of the optical density of xanthophylls after lutein supplementation // Ophthalmology. — 2002. — Vol. 99. — P. 270 — 275.  
 19. Diet, Antioxidants and risk of cancer: A case control study / Singh R.B. et al. // Nutr. Envir. Med. — 1997. — Vol. 7. — P.267 — 274.  
 20. Zabrin M. A. Age — related macular degeneration: Review of patogenesis // Eur. J. ophthal. — 1998. — Vol. 8, № 4. — P. 199 — 206.  
 21. Федеральный реестр биологически активных добавок к пище / Под ред. Т.А. Пилат. — М., 2000. — С. 161, 162, 165, 166, 168-173, 178, 179, 186, 189.  
 22. Основы биохимии: В 3-х т.: Пер. с англ. / Под ред. Ю.А. Овчинникова. — Т.3. - М.: Мир, 1981. — 726 с.  
 23. Сравнительное изучение эффективности защитного действия цистеина и витамина С при моделированном дистрофическом поражении сетчатки / Сотникова Е.П., Иванийчук Т.Ю., Плевинскис В.П., Байдан Е.И. // Офтальмологический журнал. — 1998. — № 2. — С. 162-167.  
 24. Можеренков В.П., Прокофьева Г.А. Применение аскорбиновой кислоты в офтальмологии // Медицинская помощь. — 1993. — № 4. — С. 51-52.  
 25. Grahn V.H. Zinc and the eye // J. Amer. Coll. Nutrition. — 2001. — Vol. 20, № 2. — P. 106 — 118.  
 26. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология / А.П. Авцын, А.А. Жаворонков, М.А. Риш, Л.С. Строчкова. — М.: Медицина, 1991. — С. 116-167.

27. Компендиум 2004 — лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. — К.: Морион, 2004. — 1664 с.
28. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник. — М.: АстраФармСервис, 2006. - 1632 с.
29. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств / Под ред. Г.Л. Вышковского. — М., 2005. — 1392 с.
30. Коваленко В.М., Стефанов О.В., Максимов Ю.М. Экспериментальне вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів // Доклінічні дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації. / Під ред. Чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова. — Київ, 2001. — С. 74-97.
31. Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения // Токсикология новых промышленных химических веществ. - М., 1973. - Вып. 13. - С. 47-51.
32. Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев Р.С. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности // Доклады АН СССР. — 1979. - № 6. — С. 1513-1516.
33. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой // Лабораторное дело. — 1988. - № 11. — С. 41-43.
34. Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича. — М.: Медицина, 1977. — С. 66-68.
35. Влияние белого стрептоцида на содержание аскорбиновой кислоты в организме белых крыс / Блеменер Л.М., Клячко Л.Е., Крайко Б.А., Лавров Б.А. и др. // Фармакология и токсикология. — 1949. — № 6. — С. 13-16.
36. Пушкина Н.Н. Биохимические методы исследования. Руководство для врачей-гигиенистов и профпатологов. — М.: Медицина, 1963. — С. 179-184.
37. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — 2001. — 320 с.
38. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте / И.П. Западнюк, В.И. Западнюк, Е.А. Захария, Б.В. Западнюк. — К., 1983. — С. 268-270.

#### Резюме

Маслова Н.Ф., Крамаренко О.О., Нестеренко Т.О., Козачук О.А., Яворська М.О.

#### Дослідження вітамінно-мінерального комплексу «Оптікс», що застосовують при недостатності вітамінів, необхідних для повноцінного зору та профілактики захворювань очей

При лікуванні 24-х місячних щурів із вітамінною недостатністю досліджено ефективність застосування віта-

мінно-мінерального комплексу «Оптікс, таблетки». Прийом досліджуваного препарату протягом 8 тижнів сприяє підвищенню вмісту аскорбінової кислоти у сироватці крові та гомогенаті тканин кришталика ока щурів, а також виявляє виражену антиоксидантну дію, знижуючи вміст ТБК-активних продуктів у сироватці крові та гомогенаті тканин кришталика ока щурів. За фармакологічним ефектом досліджуваний лікарський засіб не поступається референтному препарату «Вітрум Форайз».

#### Summary

Maslova N.F., Kramarenko E.A., Nesterenko T.A., Kozachuk O.A., Yavorskaya M.A.

#### Study of «Optics» vitamin-mineral complex, which is used at starvation of vitamins, essential for good eyesight and eye diseases prevention

At the treatment of 24<sup>th</sup> months rats with vitamins starvation the efficiency of the use of «Optics, tablet» vitamin — mineral complex was studied. Studied preparation 8 weeks intake contributed to increase of ascorbic acid content in blood serum and homogenate of rat's lens tissues, and also had expressed antioxidant effect, reduced the level of TBA — active products in blood serum and homogenate of rat's lens tissues. At pharmacological effect studied drug did not yield to reference preparation «Vitrum Foreyes».

**Маслова Наталья Федоровна.** Окончила Харьковский государственный университет. Работает в ГП ГНЦЛС (с 1972). Ученый секретарь ГП ГНЦЛС. Д.б.н. (1994). Профессор (2000). Зав. лабораторией биохимической фармакологии ГП ГНЦЛС.

**Крамаренко Елена Алексеевна.** Окончила Харьковский государственный университет. Работает в ГП ГНЦЛС (с 1990). Ст. науч. сотр. лаборатории биохимической фармакологии ГП ГНЦЛС. К.б.н. (2005).

**Нестеренко Татьяна Александровна.** Окончила Харьковский национальный университет. Работает в ГП ГНЦЛС (с 2005). Ст. лаб. с в/о лаборатории биохимической фармакологии ГП ГНЦЛС.

**Козачук Олег Анатольевич.** Начальник отдела оперативного маркетинга и стратегического развития ЗАО «Киевский витаминный завод».

**Яворская Мария Алексеевна.** Ответственный исполнитель по организации доклинических исследований ЗАО «Киевский витаминный завод».



## Організація діяльності фармацевтичних підприємств

УДК: 615.12:331.103.1

Толочко В.М., Галій Л.В., Артюх Т.О.  
Національний фармацевтичний університет

### Дослідження та регламентація праці провізора-аналітика аптеки

Методами фотографії та самофотографії робочого дня досліджено структуру витрат робочого часу провізора аналітика аптеки, визначено перелік елементів роботи та їх змістовність, складено баланс використання робочого часу, розраховано його стандарт.

Значним резервом підвищення конкурентоспроможності аптекних закладів у ринкових умовах є раціональна організація праці. У сучасному розумінні — це система заходів, що забезпечує ефективність використання кадрового складу підприємства, розстановку працівників, розділення, кооперацію, нормування та стимулювання праці, організацію й обслуговування робочих місць, створення сприятливих умов праці з метою досягнення найбільш корисного ефекту від трудової діяльності [1, 10].

Нами здійснено аналіз загальних теоретичних положень з організації праці, як окремого напрямку наукових досліджень, обґрунтовано їх перспективність для фармацевтичної галузі, а також встановлено складові системи сучасної організації праці спеціалістів фармації [2, 3].

Метою даної роботи є визначення змісту завдань та обов'язків спеціалістів аптек, що здійснюють контроль якості лікарських засобів, вимірювання та обґрунтування ефективності витрат їх робочого часу; складання документів, що регламентують змістовність праці спеціалістів фармації.

Відповідно до діючої нормативно-правової бази, здійснення контролю якості лікарських засобів в аптекних закладах сьогодні покладено на провізора-аналітика та уповноважену особу [8, 9], у зв'язку з цим об'єктом нашого дослідження стала професійна діяльність обох цих спеціалістів, яку ми спостерігали в аптеках різних форм власності Харківської та Полтавської областей.

Пізнання змістовності завдань та обов'язків досліджуваної групи спеціалістів, а також аналіз ефективності використання їхнього робочого часу проводився за допомогою наукових методів фотографії й самофотографії робочого дня. Застосування цих методів дозволяє визначити структуру витрат робочого часу спеціалістів, виявити й оцінити форми, методи та прийоми їх праці, визначити оптимальний варіант змістовності та послідовності

виконання роботи з контролю якості лікарських засобів, з'ясувати причини та фактори, що не сприяють якісному її виконанню, та, у подальшому, розрахувати норми та нормативи їхньої праці.

Проведення аналізу ефективності використання робочого часу неможливо без класифікації витрат, тобто зведення їх у певні групи, та встановлення характерних ознак доцільності й необхідності кожної витрати часу у досліджуваному трудовому процесі. Зауважимо, що зазначені класифікації не можуть бути універсальними, вони завжди носять суб'єктивний характер. До того ж, аналіз публікацій попередніх досліджень з організації праці провізорів-аналітиків не дає можливості з'ясувати яку саме класифікацію витрат часу було використано.

Отже, відповідно до діючої кваліфікаційної характеристики провізора-аналітика та вимог Належної аптекної практики [4, 6], до основної роботи провізора-аналітика нами віднесено: обстеження аптеки з метою оцінки стану санітарного режиму та фармацевтичного порядку; проведення дезінфекції та дезінсекції; проведення внутрішньоаптекного контролю якості відповідно до вимог нормативно-технічної документації; контроль за дотриманням технології виготовлення екстемпоральних ліків; забезпечення умов зберігання лікарських засобів аптекного виробництва; комплектування замовлень відділів та установ, моніторинг професійної діяльності. Повний перелік елементів роботи провізора-аналітика та їх змістовність згідно до створеної нами класифікації витрат часу наведено у Табл. 1.

На наступному етапі досліджень на підставі розглянутої класифікації нами були розраховані баланси робочого часу провізорів-аналітиків.

Отримані результати доводять, що на виконання основної роботи провізори-аналітики сьогодні витрачають від 42.7 % до 69.4 % робочого часу, а її середня питома вага дорівнює

Таблиця 1

## Елементи роботи провізора-аналітика та їх зміст

№	Елемент роботи	Зміст елемента роботи
1.	Обстеження аптеки з метою оцінки стану санітарного режиму та фармацевтичного порядку	Перевірити якість прибирання приміщень аптечного закладу. Здійснити нагляд за проведенням генеральних прибирань. Перевірити температурний режим і вологість у матеріальних для зберігання лікарських засобів. Перевірити належність стану спеціального одягу та взуття персоналу аптеки. Провести передстерилізаційну обробку допоміжних матеріалів і речовин, посуду. Здійснити нагляд за роботою стерилізаторів. Здійснити контроль обробки та стерилізації. Проконтролювати процес отримання води очищеної.
2.	Проведення дезінфекції та дезінсекції	Виготовити дезінфікуючі розчини та перевірити наявність дезінсекційних розчинів.
3.	Проведення обов'язкового внутрішньоаптечного контролю якості відповідно до вимог нормативно-технічної документації	Провести реакції, що підтверджують якість лікарських засобів аптечного виробництва, швидкопсувних і нестійких препаратів, концентратів, напівфабрикатів, внутрішньоаптечної заготовки, води очищеної, етилового спирту, фасовки, ангро.
4.	Вибірковий аналіз лікарських засобів і речовин, що викликають сумнів	Провести обов'язкові якісні реакції, що свідчать про ідентичність лікарського засобу. Інформувати інспекцію з контролю якості про наявність лікарських засобів і речовин, що викликають сумнів.
5.	Контроль за дотриманням технології виготовлення екстемпоральних ліків	Здійснити безпосередній нагляд за роботою фармацевта під час виготовлення лікарських засобів. Провести вибірковий опитувальний контроль. Провести нагляд за правильністю оформлення та поповнення штангласів із запасами медикаментів.
6.	Забезпечення умов зберігання лікарських засобів	Перевірити терміни придатності та умови зберігання лікарських засобів аптечного виробництва, концентратів, напівфабрикатів і внутрішньоаптечної заготовки, дезінфікуючих розчинів, ангро. Провести нагляд за правильністю оформлення штангласів із запасами медикаментів та їх поповненням. Вилучити субстандартні лікарські засоби аптечного виробництва, концентрати, напівфабрикати та внутрішньоаптечну заготовку, ангро, знищити їх.
7.	Комплектування замовлень відділів та установ	Обробити та відпустити замовлення
8.	Моніторинг професійної діяльності	Заповнити відповідні форми поточного обліку.
<i>ДОДАТКОВА РОБОТА</i>		
9.	Підготовка звітної документації	Заповнити відповідні форми звітності.
10.	Перевірка та маркування аналітичного посуду, метрологічна повірка приладів	Провести калібровку крапельмірів, написання калібру та виду аналізу, для якого вони застосовуються, промаркувати аналітичний посуд, надати до метрологічної повірки вимірвальні прилади, провести нагляд за їх справністю, правильністю та точністю отримуваних показників. Інформувати інспекцію з контролю якості про випадки несправності приладів.
<i>ПІДГОТОВОЧО-ЗАКЛЮЧНА РОБОТА</i>		
11.	Підготовка та прибирання робочого місця	Провести санітарну обробку робочого місця. Провести обробку рук дезінфікуючими засобами. Забезпечити робоче місце необхідними предметами, звільнити його від зайвих предметів і приладів після закінчення кожного аналізу. Підготувати тару для відправки в КАЛ для поповнення запасу реактивів. Провести утилізацію та списання зливів реагентів після проведення аналізу.
<i>МЕТОДИЧНА РОБОТА ТА ПІДВИЩЕННЯ КВАЛІФІКАЦІЇ</i>		
12.	Робота з довідковою літературою	Вивчити зміст нормативних документів і сучасної літератури за фахом.
13.	Отримання консультацій від керівництва аптеки	Отримати консультації з виробничих, організаційних та інших питань.
14.	Керівництво роботою середнього фармацевтичного персоналу та студентами-практикантами	Надати консультації з питань технології виготовлення, зберігання та контролю якості лікарських засобів.
<i>РОБОТА ЗА СУМІСНИЦТВОМ</i>		
15.	Виконання обов'язків фармацевта	Виготовити лікарські засоби за індивідуальними прописами та серійно.
<i>РОБОТА, ЩО НЕ ВЛАСТИВА КВАЛІФІКАЦІЇ</i>		
16.	Виконання обов'язків санітарки-мийниці	Мийка посуду. Прибирання приміщень, вітрин та стелажів, на яких зберігаються ЛЗ та ВМП. Вивантаження та доставка товару у приміщення аптеки.
17.	Виконання обов'язків фасувальника	Фасування лікарських засобів і виробів медичного призначення
18.	Підготовка допоміжного матеріалу	Написання й наклеювання етикеток. Розпечатування та ксерокопіювання етикеток.

56.8 %. На варіювання показника, насамперед, впливає загальна кількість і різноманітність лікарських форм, що виготовляється за індивідуальними прописами. Тривалість проведення фармацевтичного обстеження, як одного з визначальних елементів основної роботи, залежить від загальної площі аптеки, кількості виробничих, матеріальних і побутових приміщень, кількості фахівців, що безпосередньо беруть участь у виготовленні та реалізації лікарських засобів. Значний час провізори-аналітики використовують на здійснення моніторингу професійної діяльності, а саме на заповнення відповідних облікових форм. Так, провізор-аналітик під час робочої зміни у середньому заповнює понад десять обов'язкових журналів. Таким чином, досить актуальним є питання автоматизації цього елемента роботи шляхом складання комп'ютеризованих форм обліку та звітності.

Додаткова робота у сучасному балансі провізора-аналітика займає від 3.5 % до 7.3 % робочої зміни (у середньому 5.3 %). Її питома вага, перш за все, обумовлена кількістю одиниць обладнання, приладів і калібрувального посуду, що потребує періодичних перевірок.

На підготовчо-заключну роботу припадає від 2.6 % до 6.7 % робочого часу (у середньому 5.2 %). Чинниками, що впливають на її тривалість, є кількість аналізів лікарських засобів, трудомісткість підготування приладів і реактивів, бо кожний вид аналізу потребує певних умов проведення та підготовки устаткування, приладів і реактивів, а також прибирання робочого місця.

Надання консультацій із питань технології виготовлення, зберігання та контролю якості лікарських засобів, тобто методична робота, у структурі робочого дня провізора-аналітика займає від 1.8 % до 4.2 %, (у середньому 3.1 %). Зазначимо, що на роботу з підвищення кваліфікації, зокрема на роботу з літературою з питань проведення аналізу лікарських засобів, під час проведення досліджень фахівці не витрачали часу. Це пояснюється тим, що провізором досконально вивчено методики контролю невеликої кількості екстреморальної рецептури, що виготовляється в аптеках у сучасних умовах.

Фотографія робочого дня провізорів-аналітиків виявила виконання ними робіт за сумісництвом, а саме — з виготовлення лікарських засобів індивідуального та серійного виробництва. Їх питома вага сьогодні складає від 5.3 % до 26.3 % робочого часу, у середньому 12.3 %.

Робота, що не властива кваліфікації провізора-аналітика, займає від 1.17 % до 6.65 %, середній показник дорівнює 3.8 %. Отже, під час робочої зміни ними здійснюється фасування, укупорення, стерилізація лікарських засобів, виписування етикеток, прибирання асистентської кімнати, мийка стін, вікон і посуду; розпечатування етикеток; вивантаження з машини та доставка товару у приміщення аптеки.

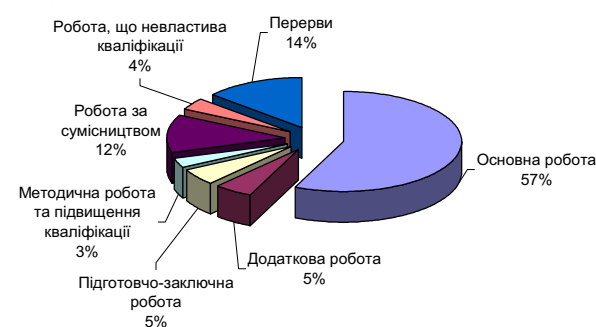
Тривалість перерв у робочому часі провізора-аналітика коливається від 9.7 % до 18.4 % робочої зміни (у середньому — 13.6%). За виключенням перерв на особисті потреби, це зумовлено переміщенням фахівців між відділами, асистентською кімнатою та кабінетом аналітика, що свідчить про недоліки в оснащенні робочого місця оргтехнікою або засобами малої механізації, а також не належним дотриманням правил внутрішнього розпорядку.

У цілому, професійна діяльність провізора-аналітика у сучасних умовах нараховує близько двадцяти різноманітних елементів роботи, зауважимо, що три з них не належать до його кваліфікації.

Узагальнений баланс робочого часу провізора-аналітика аптеки наведено на Рисунку.

Отримані дані дозволили нам розрахувати стандарт робочого часу провізора-аналітика сучасної аптеки. При його розробці враховувалися лише ті витрати часу, що необхідні в умовах раціональної організації праці. Так, стандартний баланс моделювався, виходячи з того, що загальна тривалість робочого дня провізора-аналітика має складати 7 год 12 хв. Норму робочого часу провізора визначають як суму витрат часу на основну, додаткову, підготовчо-заключну, методичну роботу та перерви на особисті потреби. При розрахунку тривалості регламентованих перерв враховували, що їх науково обґрунтований час при заданій тривалості робочого дня — 30 хв [5], що у перерахунку на відсотки складає 6.9 %.

Рисунок



Баланс робочого часу провізора-аналітика

Таблиця 2

## Посадова інструкція провізора-аналітика аптеки

Розділ	Зміст
1. Загальні положення	<p>1.1. Призначення на посаду провізора-аналітика та звільнення з неї здійснюється наказом по фармацевтичному підприємству із дотриманням вимог Кодексу законів України про працю.</p> <p>1.2. Посаду провізора-аналітика може обіймати особа з повною вищою освітою (магістр, спеціаліст) за напрямом підготовки «Фармація», спеціальність «Фармація», яка закінчила інтернатуру за спеціальністю „Загальна фармація” з наступною спеціалізацією за фахом „Аналітично-контрольна фармація”. Підвищення кваліфікації провізора-аналітика має здійснюватися кожні п’ять років.</p> <p>1.3. Провізор-аналітик безпосередньо підпорядковується завідувачу відділу та його заступнику, а у разі відсутності відділів - завідувачу (директору, начальнику) аптеки або його заступнику.</p> <p>1.4. Діяльність провізора-аналітика інспектує Державна інспекція з контролю якості лікарських засобів та санітарно-епідеміологічна служба.</p> <p>1.5. Провізор-аналітик керує роботою провізорів-інтернів, фармацевтів, фасувальників і студентів (під час проходження ними виробничої практики).</p> <p>1.6. Провізор-аналітик у своїй роботі керується положеннями діючого законодавства, Державною Фармакопеєю, нормативними документами, що затверджені Міністерством охорони здоров’я України, іншими документами, що затверджені у встановленому порядку, та посадовою інструкцією.</p>
2. Обов’язки та порядок діяльності	<p>Провізор-аналітик повинен:</p> <p>2.1. Проводити обстеження аптеки з метою оцінки стану санітарного режиму та фармацевтичного порядку.</p> <p>2.2. Проводити дезінфекцію та дезінсекцію приміщень аптеки.</p> <p>2.3. Здійснювати контроль якості екстемпоральних лікарських засобів, швидкопсувних і нестійких препаратів, концентратів, напівфабрикатів, внутрішньоаптечної заготовки, води очищеної, етилового спирту, фасовки, ангро відповідно до вимог НТД.</p> <p>2.4. Здійснювати вибірковий аналіз лікарських засобів, що викликають сумнів, та інформувати про ці випадки Державну інспекцію з контролю якості лікарських засобів.</p> <p>2.5. Здійснювати контроль за дотриманням технології виготовлення екстемпоральних ліків.</p> <p>2.6. Перевіряти правильність умов зберігання та терміни придатності лікарських засобів аптечного виробництва, концентратів, напівфабрикатів, внутрішньоаптечної заготовки, ангро.</p> <p>2.7. Проводити нагляд за правильністю оформлення та поповненням штангласів із запасами медикаментів.</p> <p>2.8. Вилучати та знищувати субстандартні лікарські засоби аптечного виробництва та ангро.</p> <p>2.9. Своєчасно інформувати керівництво аптечного закладу про стан контролю якості лікарських засобів при їх виготовленні, зберіганні та відпуску, про належність дотримання санітарного режиму та фармацевтичного порядку.</p> <p>2.10. Проводити комплектування замовлень.</p> <p>2.11. Проводити перевірку та маркування необхідного аналітичного посуду, метрологічну повірку приладів.</p> <p>2.12. Надавати консультації з питань технології виготовлення, зберігання та контролю якості лікарських засобів, санітарного режиму та фармацевтичного порядку.</p> <p>2.13. Здійснювати моніторинг професійної діяльності (проводити поточний і звітний облік виконаних робіт).</p>
3. Права	<p>Провізор-аналітик має право:</p> <p>3.1. Знайомитися з проектами рішень керівництва, що стосуються його діяльності.</p> <p>3.2. Брати участь в обговорюванні питань, що стосуються виконання його обов’язків.</p> <p>3.3. Вносити на розгляд керівництва пропозиції щодо покращення діяльності.</p> <p>3.4. Вимагати від керівництва сприяння у виконанні ним посадових обов’язків.</p>
4. Відповідальність	<p>Провізор-аналітик несе відповідальність:</p> <p>4.1. За неналежне виконання або невиконання своїх посадових обов’язків, що передбачені цією посадовою інструкцією, а також правилами внутрішнього трудового розпорядку - у межах, визначених законодавством України про працю.</p> <p>4.2. За правопорушення, скоєні в процесі здійснення своєї діяльності, у межах, визначених чинним адміністративним, кримінальним і цивільним законодавством України.</p> <p>4.3. За завдання матеріальної шкоди - у межах, визначених чинним трудовим і цивільним законодавством України.</p>

Резервом робочого часу є час, витрачений на роботу, що не властива кваліфікації провізора (3.8%) та скорочення перерв (13.6% - 6.9 % = 6.7 %). Таким чином, оптимальний рівень основної роботи провізора-аналітика сьогодні має становити 67.3 % (56.8 % + 3.8 % + 6.7 %).

Зазначимо, що для оптимізації використання кадрів доцільно здійснювати регламентацію змісту роботи працівника. Ліцензійними умовами провадження господарської діяльності з роздрібною реалізацією лікарських засобів передбачено створення регламентуючих документів [7]. Тому, на заключному етапі досліджень нами було складено посадову інструкцію провізора-аналітика аптеки (Табл. 2).

За структурою посадові інструкції мають складатися з таких розділів: «Загальні положення», «Обов'язки та порядок діяльності», «Права», «Відповідальність». На нашу думку, недоцільним є внесення до посадових інструкцій розділів «Повинен знати» та «Кваліфікаційні вимоги», тому що вони викладені у відповідних кваліфікаційних характеристиках.

#### Висновки

1. Встановлено структуру витрат робочого часу провізора-аналітика та виявлено шляхи підвищення ефективності використання його праці за рахунок виключення робіт, що не властиві кваліфікації спеціаліста, та скорочення нерегламентованих перерв.

2. На основі результатів особистих досліджень сучасної організації праці провізора-аналітика та із урахуванням міжнародних вимог щодо здійснення фармацевтичної діяльності складено посадову інструкцію провізора-аналітика.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Бычин В.Б. Организация и нормирование труда. — М.: Экзамен, 2005. - 463 с.
2. Галій Л.В., Толочко В.М. Розвиток досліджень з організації праці та їх перспективність для вітчизняної фармацевтичної галузі // Фармацевтичний журнал. - 2006. - № 4. — С. 10-16.
3. Галій Л.В. Теоретичні засади побудови системи організації праці спеціалістів фармації // Вісник фармації. — 2007. — № 1 (49). — С. 59-63.
4. Довідник кваліфікаційних характеристик професій працівників: Вип. 78 «Охорона здоров'я» / Міністерство

во охорони здоров'я України; Міністерство праці та соціальної політики України. - Київ, 2002. - 372 с.

5. Зверева Е.С. Классификация затрат рабочего времени рецептаров-контролеров хозрасчетных аптек: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. - М., 1976. - 26 с.

6. Надлежащая аптечная практика в новых независимых государствах: Руководство по разработке и внедрению стандартов // www.provisor.com.ua

7. Наказ Державного комітету України з питань регуляторної політики та підприємництва, Міністерства охорони здоров'я України від 12.01.2001 р. № 3/8 «Про затвердження Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової, роздрібною торгівлі лікарськими засобами» // Юридичні аспекти фармації. — 2004. - Т. 1. - С. 276-283.

8. Наказ МОЗ України від 30.10.01 № 436 «Про затвердження Інструкції про порядок контролю якості лікарських засобів під час оптової та роздрібною торгівлі» // Юридичні аспекти фармації. — 2004. - Т. 2. — С. 153-157.

9. Наказ МОЗ України від 28.10.02 № 385 «Про затвердження переліків закладів охорони здоров'я, лікарських, провізорських посад та посад молодших спеціалістів з фармацевтичною освітою у закладах охорони здоров'я» // Юридичні аспекти фармації. — 2004. - Т. 1. — С. 510-512.

10. Организация и нормирование труда: Учебник для вузов / Под ред. Ю.Г. Одегова - 3-е изд. перераб. и доп. - М.: Экзамен, 2005. - 464 с.

#### Резюме

Толочко В.М., Галій Л.В., Артюх Т.А.

#### Исследование и регламентация труда провизора-аналитика аптеки

Методами фотографії та самофотографії робочого дня досліджена структура затрат робочого часу провізора-аналітика аптеки, определены перечень элементов работы и их содержание, составлен баланс использования рабочего времени, рассчитан его стандарт.

#### Summary

Tolochko V.M., Galiy L.V., Artyukh T.O.

#### Study and regulation of the labour of a pharmacist-analyst at the pharmacy

By methods of photography and selfphotography of working day the structure of costs of a pharmacist — analyst working time of the pharmacy was studied, the list of work differentials and their content were determined, the balance of working time was compounding, its standard was estimated.

**Толочко Валентин Михайлович.** Д.фарм.н. Професор. Зав. кафедри управління та економіки фармації ІПКСФ НФаУ.

**Галій Лариса Віталіївна.** К.фарм.н. Доцент кафедри управління та економіки фармації ІПКСФ НФаУ.

**Артюх Тетяна Олександрівна.** Закінчила НФаУ (2006). Провізор-інтерн аптеки № 9.

## Техніко-економічні та маркетингові дослідження

УДК 615.12:330.113:006.34:167

Немченко А.С., Котвіцька А.А.  
Національний фармацевтичний університет

### Наукове обґрунтування принципів функціонування системи лікарського забезпечення населення та визначення її соціальної ефективності

Виходячи із загально визначених принципів раціоналізації структури та процесів у системах, визначено загальні принципи функціонування систем охорони здоров'я і фармації, а також науково обґрунтовано принципи функціонування соціально - ефективної системи лікарського забезпечення населення. Наведено поняття «критерій ефективності», формула ефективності діяльності, а також представлено комплекс критеріїв, за якими визначається ефективність системи охорони здоров'я. Показано складові соціальної ефективності системи лікарського забезпечення населення. Запропоновано шляхи та напрямки її підвищення.

Посилення соціальної спрямованості в розвитку соціально-економічних систем, в умовах якого певна частина чистого доходу використовується для задоволення матеріальних, фізіологічних (медична та фармацевтична допомога) та духовних потреб людини, лежить в основі соціалізації економіки [4, 13].

*Соціальні права людини* — це сукупність конституційних прав громадянина (пацієнта, лікаря, фармацевта), що дають йому можливість претендувати на одержання від держави за певних умов певних благ. Звичайно до соціальних прав людини відносять право на соціальне забезпечення, право на охорону здоров'я, медичну та фармацевтичну допомогу, право на житло, особливі права дітей, права інвалідів та інших верств населення. Соціальні права людини є щонайважливішим благом, що закріплені в Конституції України як соціальної й демократичної держави [1, 12].

*Соціальним* називається ефект, що сприяє задоволенню потреб людини й суспільства, до яких у повній мірі відносяться потреби у ліках та фармацевтичній допомозі, і не одержує вартісної оцінки (поліпшення здоров'я, задоволення естетичних запитів та ін.). Більшість виявів соціального ефекту не можна вимірювати прямо або опосередковано, у такому разі слід обмежуватися лише якісними показниками. Чим значніше вияв соціальних досягнень, тим складніше дати йому інтегральну кількісну оцінку, тому що для цього необхідно підсумувати безліч ефектів, одні з яких мають лише якісні характеристики, а інші вимірюються у системах одиниць, що не можуть бути співставлені. Очевидно, доцільним є розробка шкал пріоритетів, що охоплюють всю сукупність показників суспільного добробуту, а також використання експертних методів оцінки [2, 3, 6].

Метою даної статті є наукове обґрунтування соціальних принципів функціонування системи лікарського забезпечення населення, визначення її соціальної ефективності, виділення особливостей забезпечення населення України лікарськими засобами.

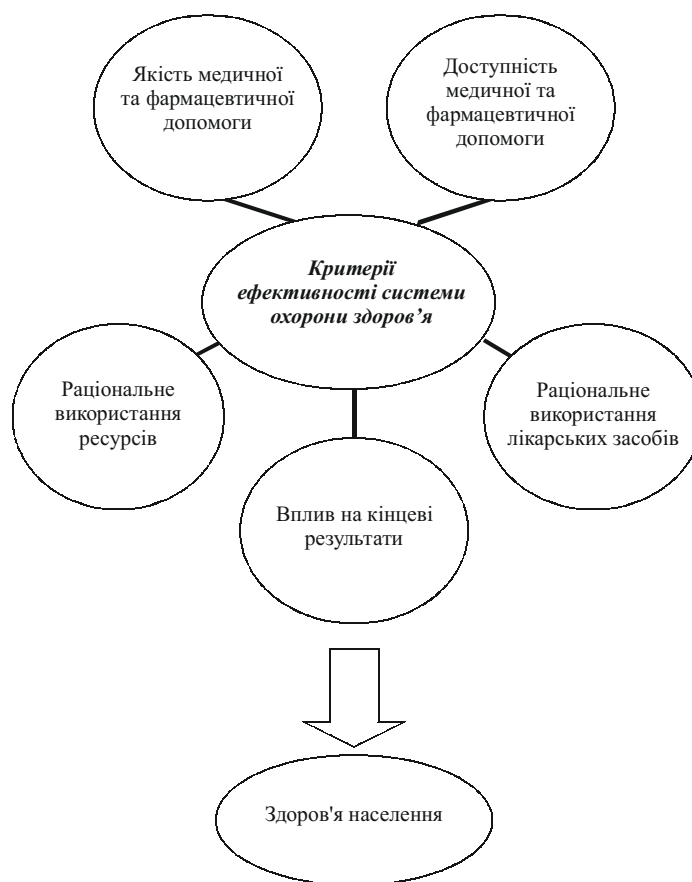
Загальна соціальна ефективність системи лікарського забезпечення досягається зусиллями двох груп інститутів та організацій: уповноваженими органами державної влади й аптечними закладами. Ця ефективність має сукупний характер.

Критерії загальної соціальної ефективності розкривають результати функціонування системи лікарського забезпечення в цілому. Такі критерії, з одного боку, об'єктивно пов'язані з потребами, інтересами й цілями суспільного розвитку, а з іншого — дають можливість бачити міру їх задоволення, що досягається за допомогою функціонування системи забезпечення населення лікарськими засобами. *Критерій* у загальновизнаному сенсі — це «ознака, на основі якої оцінюється певний об'єкт дослідження або оцінки» [7, 9].

Наприклад, критеріями ефективності системи охорони здоров'я й фармації можуть бути: *доступність медичної та фармацевтичної допомоги, їх якість; раціональне використання ресурсів охорони здоров'я та фармації; раціональне використання лікарських засобів* (Рис. 1).

Кінцевими позитивними результатами діяльності системи охорони здоров'я та фармації має бути постійне покращення стану суспільного здоров'я населення, забезпечення гарантованого захисту громадян від фінансового ризику у разі захворювання, прозоре висвітлення задоволення громадян рівнем медичної та фармацевтичної допомоги, як індикатора своєчасного реагування на суспільні потре-

Рисунок 1



**Комплекс критеріїв ефективності системи охорони здоров'я**

би, пов'язані з охороною здоров'я з боку держави.

Головним, на нашу думку, є те, що, в підсумку, урахування цих критеріїв має чітко впливати на кінцеві результати — здоров'я населення та доступність надання медичної та фармацевтичної допомоги.

Відповідно до теорії соціальних систем, будь-яка організація або система має розглядатися з урахуванням взаємодії усіх її елементів або підсистем між собою та зовнішнім середовищем. Якщо розглядати систему лікарського забезпечення взагалі, то вона являє собою відкриту соціально-економічну систему із сукупністю структурних підсистем та організацій [2, 3, 14].

Органом державного управління, регулювання, контролю фармацевтичної діяльності й обігу лікарських засобів у структурі Міністерства охорони здоров'я України є *Державна служба лікарських засобів та виробів медичного призначення, до основних завдань якої належать:*

— участь у формуванні й реалізації державної

політики щодо виробництва, контролю якості й реалізації лікарських засобів;

— забезпечення державного регулювання у сфері виробництва та державної реєстрації лікарських засобів;

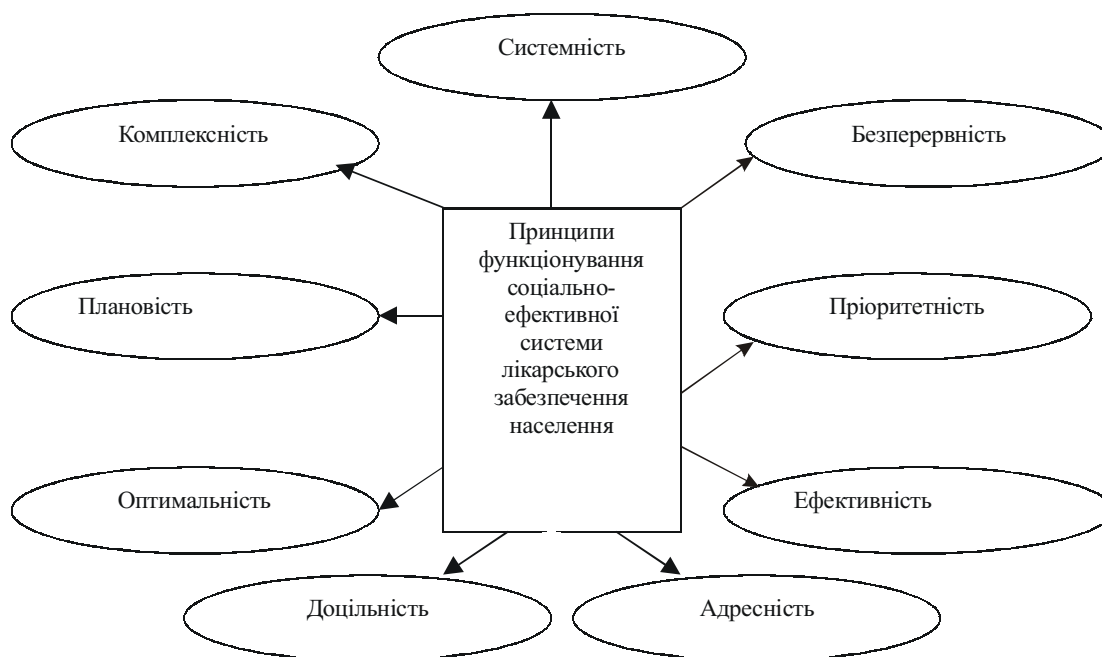
— здійснення державного контролю за дотриманням законодавства щодо забезпечення населення, закладів охорони здоров'я якісними, високоефективними, безпечними та доступними лікарськими засобами;

— проведення у відповідності до законодавства роботи із сертифікації фармацевтичної продукції й акредитації аптечних установ;

— здійснення державної політики з питань адаптації законодавства України щодо якості та безпечності фармацевтичних товарів у відповідності до вимог міжнародних стандартів якості [12, 13, 17].

Функціонування будь-якої системи ґрунтується на певних принципах. *Принцип* — основне, вихідне положення теорії, правило поведінки суб'єкта у будь якій сфері діяльності. Від обґрунтованості структури та змісту су-

Рисунок 3



**Основні принципи функціонування соціально-ефективної системи лікарського забезпечення населення**

купності принципів залежить успіх розв'язання будь-якої проблеми [15].

Виходячи із загально визначених принципів раціоналізації структури та процесів у системі, загальними принципами у системі охорони здоров'я та фармації можна вважати такі принципи:

- *цільовий* (формування змісту та цілей існування системи);
- *аналітичний* (ранжирування цілей за важливістю, проведення аналізу цілей);
- *регламентацій* (нормативно - правове функціонування системи);
- *структурно-функціональний* (забезпечення визначеності структури системи, забезпечення оптимального рівня спеціалізації й універсальності системи та її компонентів);
- *інноваційний* (орієнтація на інноваційний характер розвитку системи);
- *пропорційності* (забезпечення пропорційності складових системи за продуктивністю, якістю, наявністю необхідної інформації, матеріальних ресурсів);
- *фінансової стабільності* (забезпечення фінансової стійкості й надійності функціонування системи).

Основними принципами функціонування соціально-ефективної системи лікарського забезпечення населення, на нашу думку, слід вважати: *принципи системності, комплекс-*

*ності, плановості, оптимальності, ефективності* тощо (Рис. 3).

*Принцип системності* визначає всеохоплюючий характер процесів у системі лікарського забезпечення населення, суб'єктно — об'єктних відносин, що базуються на зворотних взаємозв'язках.

*Принцип комплексності* вимагає урахування різноманіття елементів, властивостей, аспектів, охоплення різних факторів, форм, методів, які реально і у сукупності впливають на систему лікарського забезпечення.

Виходячи з *принципу безперервності*, визначаються дії щодо удосконалення системи лікарського забезпечення населення, що необхідно здійснювати кожного дня, крок за кроком, постійно.

*Принцип плановості* свідчить про те, що основна мета функціонування соціально-ефективної системи лікарського забезпечення — забезпечення населення доступними, ефективними, якісними, безпечними лікарськими засобами може досягатися лише шляхом ретельно спланованих і послідовно виконуваних заходів та, наприклад, у рамках державних та регіональних програм [5].

Вважаємо, що систему лікарського забезпечення населення доцільно будувати на основі об'єднання принципів централізації і децентралізації. Тому на основі принципів *цен-*



тралізації й децентралізації необхідно вирішувати загальні питання системи, спрямовані на реалізацію основної мети системи — задоволення потреб населення у доступній та якісній медичній і фармацевтичній допомозі. І тут необхідно виділити три основних принципи, відповідно до яких буде реалізовуватися ця головна мета. Це принципи *гоцільності, пріоритетності й агресивності*.

*Принцип гоцільності* добре проілюструвати на прикладі необґрунтованого призначення лікарських засобів, що позначається на сімейному бюджеті і згубно впливає на здоров'я — синдром відміни, токсична системна дія ліків тощо.

*Принцип пріоритетності* полягає у наступному: закупаючи лікарські засоби за бюджетні кошти треба спочатку купити найбільш необхідне (наприклад, основні лікарські засоби), а потім — усе інше, у тому числі і високоартісне обладнання.

*Принцип агресивності* полягає в тому, що соціальні гарантії мають не декларуватися на папері, а бути спрямованими на конкретного пацієнта, наприклад, застрахованого за системою загальнообов'язкового медичного страхування (працюючий пацієнт), і це має стимулювати його працювати на благо суспільства.

Таким чином, усі визначені принципи слід застосовувати скоординовано, у взаємозв'язку один з одним. Не можна здійснювати однобокий розвиток окремих напрямків у системі лікарського забезпечення, тому що такий підхід спричинить занепад інших, не менш важливих напрямків. Систему треба розвивати в цілому, так, щоб усі напрямки розвивалися комплексно, природно. Одні напрямки будуть розвиватися швидше, інші повільніше, але розвиток одних за рахунок занепаду інших неприпустимий. У цьому разі існує можливість порушення цілісності системи, що обов'язково негативно позначатиметься на показниках якості.

На нашу думку, систему слід розглядати не тільки з вузьких позицій, розв'язуючи одну окремо взятую проблему, наприклад, організацію надання фармацевтичної допомоги на первинному, вторинному й третинному рівнях, а й розв'язувати інші ключові проблеми.

Використовуючи системний підхід як напрям методології функціонування соціальної системи та розглядаючи найбільш різноспрямовані процеси в організації цієї системи (формування системи багатоканального фінансування галузі, впровадження загальноо-

бов'язкового медичного страхування, здійснення переходу до сімейної медицини, процеси стандартизації фармацевтичної допомоги), слід розуміти, що все це ланки одного ланцюга, що входять в єдину систему, оскільки розгляд кожного із цих процесів ізольовано від системи не дасть цілісної картини і призведе до перетягування ресурсів в один бік, що спричинить занепад інших складових. Таким чином, в умовах взаємодії всіх ланок і шляхом удосконалювання кожної складової окремо можна буде побудувати саме ту оптимальну модель системи лікарського забезпечення, яка максимально б задовольнила потреби суспільства у доступній та якісній фармацевтичній допомозі громадянам України [10, 11].

На сьогодні залишається відкритим питання, яким саме чином побудувати дієву і, що головне, ефективну систему охорони здоров'я й лікарського забезпечення. Для відповіді на це треба чітко з'ясувати та усвідомити, що є соціальною ефективністю складних ієрархічних систем.

*Ефективність* — показник того, наскільки повно зусилля, витрачені суб'єктом і суспільством на розв'язання поставлених проблем, реалізовані у соціально значущих кінцевих результатах.

Таким чином, категорія «ефективність» визначається через такі поняття як «суспільні цілі», «результати», «суспільні потреби та інтереси».

Поняття «*критерій ефективності*» являє собою ознаку або сукупність ознак, на підставі яких оцінюється ефективність системи в цілому, а також окремих складових та напрямків [6].

Основними критеріями соціальної ефективності діяльності держави мають бути не проміжні результати, такі як збільшення валового внутрішнього продукту або зниження інфляції, а кінцеві — у вигляді зростання добробуту громадян, збільшення тривалості здорового життя, підвищення рівня безпеки як індивідуальної, так і національної.

Відома формула ефективності будь-якої діяльності:

$$Э = P/C,$$

де:

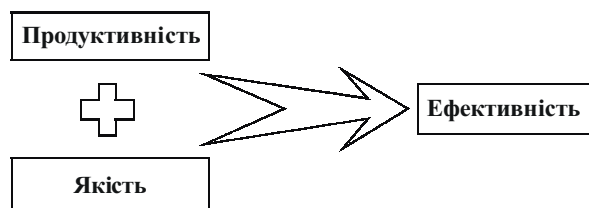
Э — ефективність,

P — результат,

C — ціль, що модифікується у конкретні критерії.

Слід підкреслити головну вимогу методологічного характеру — ефективність кожного конкретного рішення визначається у відпові-

Рисунок 4



#### Складові ефективності системи лікарського забезпечення

дності з мірою задоволення інтересів споживачів [5, 8, 16].

Наприклад, оцінка ефективності державних програм соціального розвитку можлива із залученням таких показників: рівень задоволення потреб і попиту населення у певних медичних або фармацевтичних послугах, що фіксується, зокрема, опитуваннями населення й аналізом скарг і пропозицій громадян; динаміка зростання бюджетних асигнувань тощо.

Для цілісного розуміння поняття «*ефективність*» необхідно привести визначення термінів «продуктивність», «якість» та «ефективність». *Продуктивність* — це здатність давати матеріальний ефект, тобто результат праці; *якість* — сукупність характеристик продукції або послуги щодо її здатності задовольнити встановлені та передбачені потреби; *ефективність* — досягнення потрібних результатів, показник задоволення очікувань і потреб замовника.

Рисунок 5



#### Соціальна ефективність системи лікарського забезпечення

Тобто, для того, щоб система лікарського забезпечення населення була ефективною, треба, у першу чергу, підвищити її продуктивність та якість. Таким чином, доповнивши продуктивність якісною складовою, можливо говорити про ефективність (Рис. 4).

На прикладі світового досвіду встановлено, що система охорони здоров'я взагалі та лікарське забезпечення зокрема тим ефективніше, чим більше за наявних можливостей створюється суспільних благ, поліпшується якість і тривалість життя. Таку ефективність прийнято називати *соціальною*, вона не залежить безпосередньо від окупності витрат і більшою мірою пов'язана із граничними можливостями держави і системи охорони здоров'я задовольняти суспільні потреби (Рис. 5) [5, 6, 7].

#### Висновки

На сьогодні відкритим залишається питання, яким саме чином побудувати дієву й ефективну систему охорони здоров'я та лікарського забезпечення населення України. Тому, розглядаючи моделі організації цієї системи, слід використовувати системний підхід, вивчаючи найбільш різноспрямовані процеси — формування системи багатоканального фінансування галузі, впровадження загальнообов'язкового медичного страхування, сімейної медицини, стандартизації фармацевтичної допомоги тощо.

Враховуючи те, що загальна соціальна ефективність системи лікарського забезпечення населення досягається зусиллям двох груп інститутів та організацій, а саме: уповноваженими органами державної влади й аптечними закладами, для здійснення перетворень у системі охорони здоров'я в Україні в цілому й в забезпеченні населення лікарськими засобами зокрема, необхідно підвищити продуктивність та якість факторів, що впливають на систему охорони здоров'я й фармації, а саме:

- забезпечення обґрунтованої стратегії та тактики розвитку системи;
- удосконалення форм організації всіх ланок системи;
- модернізацію матеріально-технічної бази галузі та впровадження нових технологій;
- сприяння інвестиціям у сферу охорони здоров'я й фармацевтичну галузь та мотивацію праці медичних і фармацевтичних працівників;
- контроль за забезпеченням ефективного роботи всієї системи.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Закон України «Про державні соціальні гарантії» від 05.10.2000 р. № 2017-III // Вісник Верховної Ради України. — 2000. - № 48.
2. Вороненко Ю.В. Соціальна медицина та організація охорони здоров'я. — Тернопіль, 2000. - С. 578 — 597.
3. Голяченко О.М., Сердюк А.М., Приходський О.О. Соціальна медицина, організація та економіка охорони здоров'я. — Тернопіль — Київ — Вінниця: Джура, 1997. — 237 с.
4. Гончарук Л.Я. Ефективність соціальної політики в умовах ринкових перетворень: проблеми соціалізації економічного розвитку: Автореф. дис. ... к.е.н. / НАНУ, Інститут регіональних досліджень. - Львів: ІРД, 2001.
5. Государственное управление. Основы теории организации: Учебник. — М.: Статут, 2000. — 335 с.
6. Дорофиев В.В., Колосюк В.П. Инновационный менеджмент и научно — техническая деятельность: Учебное пособие. — Донецк, 2001. — 409 с.
7. Жаліло Я. Економічна стратегія як категорія сучасної економічної науки // Економіка України. — 2005. - № 1. - С. 20 — 27.
8. Зернин Д.П., Игнатов В.Г. Основы теории государственного управления: Курс лекций. - Изд. 2-е, доп. и переработанное. — М.: ИКЦ «МарТ», 2005. — 512 с.
9. Марков М. Технология и эффективность социального управления: Пер. с болгарского. — М., 1982. — С. 48, 112.
10. Немченко А.С., Котвицька А.А. Розробка концептуальних засад пріоритетного розвитку соціально — ефективної організації фармацевтичного забезпечення населення: Метод. рек. — Х.: НФаУ, 2006. — 15 с.
11. Немченко А.С., Панфілова Г.Л. Методологія фармако-економічних досліджень ефективності фармацевтичної допомоги, що надається населенню // Фармацевтичний журнал. — 2005. - № 4. — С. 22 — 28.
12. Підасв А.В. Діяльність системи охорони здоров'я України в контексті стратегії економічного та соціального розвитку держави на 2002 — 2011 роки: Матеріали колегії МОЗ України. — К., 2002. — 82 с.
13. Солоненко Н. Економіка охорони здоров'я: Навч. посібник. — К.: Вид-во НАДУ, 2005. — 416 с.
14. Тарасов С. Спеціалізація економіки в системі трансформаційних процесів суспільного розвитку // Регіональна економіка. — 2004. - № 1. — С. 243.
15. Фахтудинов Р.А. Инновационный менеджмент: Учебник. - 4-е изд. — СПб: Питер, 2004. — 40 с.
16. Черненко В.Г., Рудий В.М. Досвід країн Європи у фінансуванні галузі охорони здоров'я. — Київ, 2002. - 112 с.
17. Ярош Н.П. Державні соціальні стандарти у сфері охорони здоров'я України: Монографія. — К.: Вид-во НАДУ, 2006. — 196 с.

## Резюме

Немченко А.С., Котвицька А.А.

**Научное обоснование принципов функционирования системы лекарственного обеспечения населения и определение ее социальной эффективности**

Исходя из общепринятых принципов рационализации структуры и процессов в системах, определены общие принципы функционирования систем здравоохранения и фармации, а также научно обоснованы принципы функционирования социально-эффективной системы лекарственного обеспечения населения. Приведены понятие «критерий эффективности», формула эффективности деятельности системы, а также представлен комплекс критериев, с помощью которых возможно определение эффективности системы здравоохранения. Представлены составляющие социальной эффективности системы лекарственного обеспечения населения. Предложены пути и направления ее повышения.

## Summary

Nemchenko A.S., Kotvitskaya A.A.

**Scientific basis of principles of the functioning of the system of population drugs providing and determination of its social efficiency**

Based on generally accepted principles of the rationalization of structure and processes in systems, general principles of the functioning of health protection and pharmacy systems were determined, and also principles of the functioning of socially-effective system of population drugs providing were scientifically grounded. «Criterion of efficiency» concept, the formula of efficiency of system activity were given, and also the complex of criteria, by which the efficiency of health protection system has been determined, were given. Components of social efficiency of the system of population drugs providing were shown. Means and directions of its raising were proposed.

**Немченко Алла Семенівна.** Д.фарм.н (1993). Професор (1995). Завідувачка кафедри організації та економіки фармації Національного фармацевтичного університету (2004).

**Котвицька Алла Анатоліївна.** К.фарм.н. (2002). Доцент кафедри організації та економіки фармації Національного фармацевтичного університету (2003).

## До відома авторів журналу «Фармаком»

Для публікації на сторінках нашого журналу автори повинні дотримуватися таких вимог:

1. Стаття повинна мати такі необхідні елементи: постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими або практичними завданнями; аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми та на які спирається автор, виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, яким і присвячується означена стаття; формулювання цілей статті (постановка завдання); виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням одержаних наукових результатів; висновки з даного дослідження та перспективи подальших розвідок у даному напрямку.
2. Стаття має бути надрукована на папері формату А4 через 2 інтервали з полями 2.5 см з усіх боків, 28-30 рядків на сторінці, 60-65 знаків у рядку, розмір шрифту 14, шрифт Times New Roman або Arial.
3. Робота подається на українській мові (для авторів, що проживають за межами України – можливо на російській) у 2-х примірниках, підписаних усіма авторами.
4. Прізвище(а) автора(ів) слід зазначити на першій сторінці, далі привести назву організації або установи, де працює(ють) автор(и) та назву статті, також мають бути зазначені рубрики УДК.
5. Матеріали до публікації обов'язково мають включати резюме (російською, українською та англійською мовами), та відомості про кожного з авторів із зазначенням прізвища, ім'я та по батькові, наукового звання (посади) (із зазначенням року), наукового ступеня (із зазначенням року), місця роботи, службового та домашнього телефонів.
6. До статті мають бути прикладені супровідний лист та експертний висновок про можливість публікації у відкритому друці.
7. До статті мають бути прикладені всі використані в роботі таблиці, графіки та ін.; список літератури надається у відповідності до загальноприйнятих правил оформлення.
8. У статті не допускається скорочень слів, крім загальноприйнятих у науковій літературі. Усі вимірювання подаються у системі одиниць СІ. Усі аббревіатури мають бути розшифровані. У числах, що являють собою десяткові дроби, цілі числа від дробової частини слід відокремлювати крапкою.
9. Усі вищезазначені матеріали мають бути надані до редакції також на магнітному носії (дискета, диск).
10. Комп'ютерний набір статті має виконуватися у текстовому редакторі MS Word 97, у разі набору в іншій версії – у форматі RTF. Формули мають бути набрані у редакторі формул, що убудований до MS Word (Microsoft Equation 3.0.).
11. Вимоги до ілюстративного матеріалу:
  - ілюстрації мають бути виконані на професійному рівні, відповідати основному змісту статті та мають бути підписаними;
  - графіки, діаграми та ін. краще будувати у табличному редакторі Excel 97. Якщо даний ілюстративний матеріал створений за допомогою інших програм, зображення слід подавати у векторному форматі WMF. Так як журнал видається у чорно-білому виконанні, графіки мають бути виконані з відповідними відтінками;
  - на графіках мають бути зазначені експериментальні точки;
  - фотографії, файли із растровими зображеннями мають бути високої якості та не мати дефектів (подряпини, плями, погана різкість, муар та ін.). Формати файлів TIFF, BMP;
  - криві, виконані на різних самописцях, мають бути роздруковані на білих аркушах без сітки;
  - структурні хімічні формули обов'язково мають бути набрані в спеціалізованих програмах типу ChemWin та надані у векторному форматі WMF;
  - різні види ілюстративного матеріалу не мають дублювати один одного.
12. Редакція залишає за собою право редагувати статті.
13. Матеріали статті автору не повертаються.
14. При невиконанні зазначених вимог статті розглядатися не будуть.
15. За достовірність інформації в публікаціях відповідальність несуть автори.