

Зміст

До запровадження Державної Фармакопеї України*Котова Е.Е., Котов А.Г., Вовк О.Г., Груненко Я.А.*

Питання введення до ДФУ національної монографії «Подорожника великого листа» 5

Котов А.Г., Владимірова І.М., Георгіянець В.А., Сіра Л.М.

До введення до Державної Фармакопеї України монографії «Бурі водорості» 14

Міжнародне співробітництво у фармацевтичній галузі

США та Україна домовилися про спільне використання стандартів якості лікарських засобів 20

Фітохімічні дослідження*Попова Н.В., Литвиненко В.І., Бовтенко В.О.*

До питання про стандартизацію плодів стручкового перцю українських сортів 21

Мазурець С.І., Ковальов С.В., Котов А.Г., Ляшенко М.І., Гамуля О.В., Затицька О.О.

Вивчення якості сировини сортів хмелю звичайного на відповідність вимогам Державної Фармакопеї України 30

*А.М. Ковальова, О.В. Очкур, Т.І. Ісакова, А.О. Вальдовський*Порівняльний аналіз складу ефірних олій деяких видів роду *Polium* флори України 35**Готові лікарські засоби***Андрюкова Л.М.*

Оцінка величин відхилень маси дози, як одного із критеріїв оцінки однорідності дозування очних крапель, витягваних із багатодозових контейнерів 40

Алмакаєва Л.Г., Бегунова Н.В.

Вибір допоміжних речовин для корекції смаку та запаху рідких оральних лікарських засобів на основі амінокислот 53

Карпенко Л.А.

Дослідження осаду в ін'єкційному препараті, одержаному із селезінки великої рогатої худоби, методом рентгеноструктурного аналізу 58

Фармакологічні дослідження*Маслова Н.Ф., Крамаренко О.О., Суховецька Л.Ф., Шаломай А.С.*

Експериментальне вивчення впливу Корвітину на деякі показники реології та системи гемостазу у тварин з ішемічним ушкодженням міокарда 61

*Волчик І.В., Дроговоз К.В.*Порівняння ефективності ліоліву, глутаргіну та силібору в умовах модельної патології *in vivo* та *in vitro* 68

-
- Рецензенти: чл.-кор. НАНУ, д.фарм.н., професор Георгієвський В.П.; д.х.н., професор Гризодуб О.І.; к.фарм.н. Котов А.Г.; д.х.н., професор Литвиненко В.І.; д.б.н., професор Маслова Н.Ф.; д.фарм.н. Півень О.П.; к.мед.н. Чайка Л.О.
 - Випуск підготували: Саматов Р.С., Тихоненко Т.М., Тихоненко Н.І.
 - Рекомендовано до друку Вченою радою ДП «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції», протокол № 3 від 15.06.10.
 - Підписано до друку 25.06.10. Тираж 500 прим.
-

Щокіна К.Г., Штриголь С.Ю., Іщенко О.М.

Експериментальне вивчення анксиолітичної й антиамнестичної дії рекомбінантного антагоністу рецепторів інтерлейкіна-1 (APIL-1) 71

Фармакоеконімічні та маркетингові дослідження

Ляпунова А.М., Безугла О.П.

Аналіз продажів м'яких лікарських засобів із деякими сильними глюкокортикостероїдами на ринку України 77

Содержание

К введению в действие Государственной Фармакопеи Украины

Котова Э.Э., Котов А.Г., Вовк А.Г., Груненко Я.А.

Вопросы введения в ДФУ
национальной монографии «Подорожника большого листа» 5

Котов А.Г., Владимирова И.Н., Георгиянц В.А., Серая Л.М.

К введению в Государственную Фармакопею Украины
монографии «Бурые водоросли» 14

Международное сотрудничество в фармацевтической отрасли

США и Украина договорились о совместном использовании
стандартов качества лекарственных средств 20

Фитохимические исследования

Попова Н.В., Литвиненко В.И., Бовтенко В.А.

К вопросу о стандартизации плодов стручкового перца украинских сортов 21

Мазурец С.И., Ковалев С.В., Котов А.Г.,

Ляшенко Н.И., Гамуля О.В., Затыльников О.А.

Изучение качества сырья сортов хмеля обыкновенного
на соответствие требованиям Государственной Фармакопеи Украины 30

Ковалева А. М., Очкур А. В., Исакова Т. И., Вальдовский А. А.

Сравнительный анализ состава эфирных масел
некоторых видов рода Полынь флоры Украины 35

Готовые лекарственные средства

Андрюкова Л.Н.

Оценка величин отклонений массы дозы, как одного
из критериев оценки однородности дозирования
глазных капель, извлекаемых из многодозовых контейнеров 40

Алмакаева Л.Г., Бегунова Н.В.

Выбор вспомогательных веществ для коррекции вкуса и запаха
жидких оральных лекарственных средств на основе аминокислот 53

Карпенко Л.А.

Исследование осадка в инъекционном препарате, полученном
из селезенки крупного рогатого скота, методом рентгеноструктурного анализа 58

Фармакологические исследования

Маслова Н.Ф., Крамаренко Е.А., Суховецкая Л.Ф., Шаломай А.С.

Экспериментальное изучение влияния корвитина
на некоторые показатели реологии и системы гемостаза
у животных с ишемическим повреждением миокарда 61

Волчик И.В., Дроговоз Е.В.

Сравнение эффективности лиофила, глутаргина и силибора
в условиях модельной патологии *in vivo* и *in vitro* 68

Щекина Е.Г., Штрыголь С.Ю., Ищенко А.М.

Экспериментальное изучение анксиолитического и антиамнестического
действия рекомбинантного антагониста рецепторов интерлейкина-1 (АРИЛ-1) 71

Фармакоэкономические и маркетинговые исследования

Ляпунова А.Н., Безуглая Е.П.

Анализ продаж мягких лекарственных средств с некоторыми сильными
глюкокортикостероидами на рынке Украины 77

До запровадження Державної Фармакопеї України

УДК 615.11

Котова Е.Е., Котов А.Г., Вовк О.Г., Груненко Я.А.

Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»

Питання введення до ДФУ національної монографії «Подорожника великого листа»

На підставі порівняльного аналізу підходів до стандартизації якості ЛРС *Plantago major* L., наведених у статті ГФ XI, і *P. lanceolata* L.s.l. в монографії ЄФ "Ribwort plantain", показано доцільність використання ЄФ-методик стандартизації сировини, що використовується в Україні. Для ідентифікації сировини методом ТШХ розроблено гармонізовану із вимогами ЄФ методу із використанням доступних речовин порівняння. У результаті досліджень запропоновано разом із полісахаридами кількісно оцінювати у листі подорожника великого суму похідних кислоти орто-дигідроксикоричної, у перерахунку на актеозид, із використанням ЄФ-методики. На підставі проведених досліджень розроблено національну монографію ДФУ «Подорожника великого листа».

Рід подорожник (*Plantago* L.) включає 260 видів, 44 із них зростають на території країн СНД [1], у флорі України представлено 15 [2] або 18 видів [3].

Один із найпоширеніших видів в Україні — п. великий (*P. major* L.), введений в культуру, як лікарська рослина. У медицині, крім п. великого застосовуються листя п. середнього (*P. media* L.) і п. ланцетолистого (*P. lanceolata* L.). Відмінні риси цих та інших, близьких до п. великого видів: п. Корнута (*P. cornuti* Gouan), п. найбільшого (*P. maxima* Juss. ex Jacq.) та п. степового (*P. urvillei* Oriz), наведено в Табл. 1, що складено за даними наукових флористичних видань, визначників, довідників тощо [4-11].

Як видно із Табл. 1, *P. major*, *P. media* та *P. lanceolata* поширені по всій Україні на території всіх її ботаніко-географічних районів. Ареали інших трьох видів приурочені до півдня Лісостепу та Степу, а *P. cornuti* та *P. urvillei* поширені також і у Степовому Криму. Досліджені види відрізняються еколого-біологічними особливостями: *P. major* — гігомезофіт, що зростає на багатих, більш-менш ущільнених ґрунтах із достатньою вологістю; *P. media* зростає в умовах достатнього зволоження і є мезофітом; *P. lanceolata* та *P. urvillei* — мезоксерофіти або типові ксерофіти; *P. cornuti* та *P. maxima* зростають на засоленних ґрунтах і належать до екологічної групи галофітів. Кожен із розглянутих видів характеризується комплексом якісних морфологічних ознак, що стосуються пластинки листка, особливостей будови суцвіття, забарвлення віночка та пиляків, кількості насінин у коробочці. Наведені еколого-біологічні та морфологічні відмінності досліджених видів подорожника можуть використовуватися для їх діагностики як на стадії збору та заготівлі лікарської сировини, так і при її макроскопічній ідентифікації.

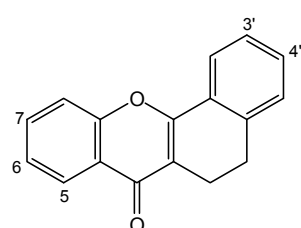
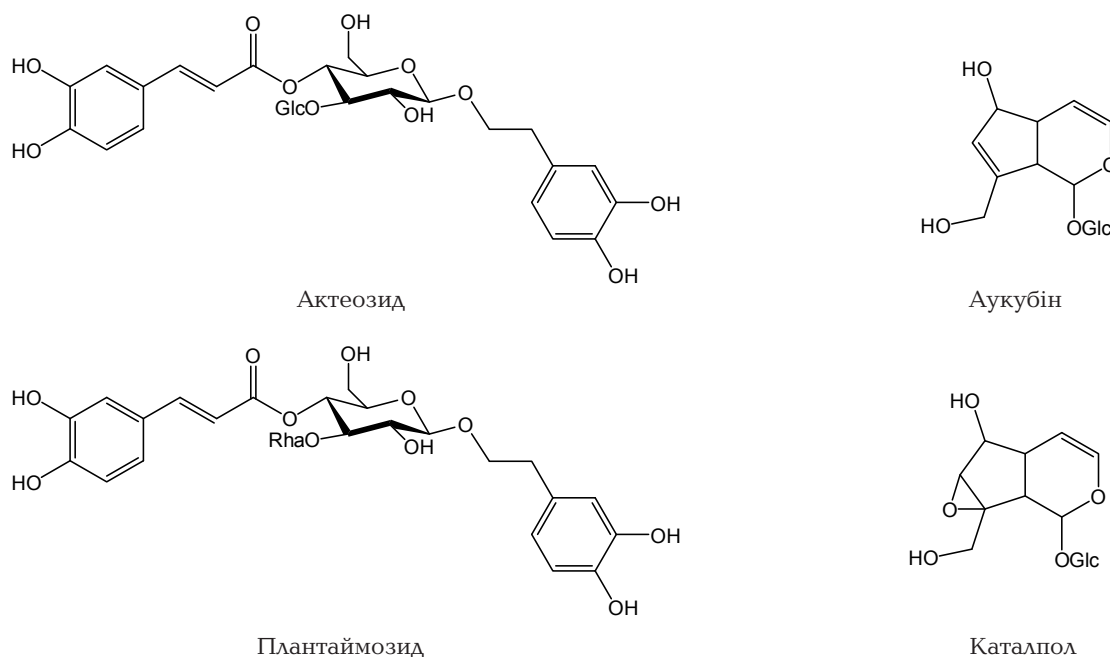
Фармакологічними дослідженнями встановлено широкий спектр лікувальної дії *P. major*, йому притаманні антисептична, бактеріостатична, протизапальна, ранозагоювальна, регенеруюча, спазмолітична, знеболювальна, відхаркувальна, обволікаюча, послаблююча, кровоспинна, заспокійлива, секреторна, гіпотензивна, антисклеротична, протипухлинна, сечогінна, потогінна дії [12-16]. Сік зі свіжого листа подорожника ефективний при хронічних гастритах, виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки з нормальною або зниженою кислотністю шлункового соку [13, 14, 17]. Екстракт із листа подорожника має протизапальну, кровоспинну, ранозагоювальну і бактеріостатичну дію при лікуванні ран. Настій із листа рекомендується як відхаркувальний і протизапальний засіб при захворюваннях бронхолегеневої системи. Екстракт із листа показаний також при лікуванні злоякісних пухлин шлунково-кишкового тракту, атеросклерозу, гіпертонії та ішемічної хвороби серця [16-21].

P. lanceolata широко використовують, особливо за кордоном (за часів СРСР сировина цього виду була експортною), як ефективний засіб від кашлю, його дія схожа із дією листа мати-й-мачухи [22]. В Україні застосовуються численні препарати, до складу яких входить екстракт п. ланцетолистого, для лікування кашлю, зумовленого запаленням верхніх дихальних шляхів: це препарат «Гербіон Сироп подорожника» (KRKA, Словенія), «Сироп подорожника Др. Тайса» (Німеччина), «Бронхіал» (Dr. Muller Pharma, Чехія) тощо.

Така різнобічна фармакологічна дія лікарської рослинної сировини (ЛРС) видів подорожника пов'язана із різноманітним складом її біологічно активних речовин (БАР). У подорожника великого листках містяться:

- полісахариди, зокрема пектинові — до 20 %; серед простих цукрів і продуктів гідролізу полісахаридної фракції виділяють галактозу, рамнозу, арабінозу, галактуронову кислоту тощо [23]; широко відомий полісахаридний комплекс п. великого «Плантаглюцид», що вживають при гастритах, виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки з нормальною і зниженою кислотністю [24];
- іридоїдні глікозиди до — 1 %; основним із них є глікозид аукубін, що при фармакологічних дослідженнях показав протизапальну, спазмолітичну, протівірусну активність, а також гепатопротекторні властивості [18, 22, 25]; аукубін розщеплюється при гідролізі на аукубігенін і глюкозу; його вміст дуже варіює у процесі вегетації рослини, через нестабільність аукубін у сировині може бути у слідових кількостях аж до повної його відсутності, враховуючи умови заготівлі, зберігання та переробки [23, 26].
- флавоноїди (виділено близько 15 сполук), із них домінуючими є похідні скутеляреїну — плантагінін, похідні лютеоліну — цинарозид, байкалеїн тощо [27]. Вони відповідають за антиоксидантну, протиалергічну, а також протиракову активність препаратів подорожника [18, 23];
- похідні кофейної кислоти, основними із них є фенілетаноїдні похідні — плантамайозид та його ізомер, а також актеозид, проте однозначної відповіді про домінування цих речовин у сировині немає; за одних відомостей основним похідним кофейної кислоти у сировині є плантамайозид, а актеозид знаходиться у слідових кількостях, за інших — із 34 видів *Plantago* L. актеозид знайдений у 28 із них, а плантамайозид лише у 7 [28]; плантамайозид у дослідженнях на тваринах показав протизапальну та антибактеріальну активність, актеозид — антибактеріальний, імунодепресантний, болезаспокійливий ефект [18, 23];
- а також: амінокислоти (ідентифіковано 7), дубильні речовини, гіркоти, сліди алкалоїдів тощо (структурні формули основних БАР подорожника наведено на Рис. 1).

Рисунок 1



| | R5 | R6 | R7 | R3' | R4' |
|-------------|----|----|----|-----|-----|
| Байкалеїн | ОН | ОН | ОН | | |
| Скутеляреїн | ОН | ОН | ОН | | ОН |
| Лютеолін | ОН | | ОН | ОН | |

Структурні формули основних БАР подорожника великого

Численними науковими дослідженнями показано, що ЛРС *P. lanceolata* за вмістом полісахаридів, флавоноїдів, іридоїдних глікозидів близька до ЛРС *P. major* [13, 29-31]. У документі Європейського наукового співтовариства із фітотерапії (ESCOP) [32] для препаратів *P. lanceolata* при описі їх фармакологічної активності декларуються протизапальні, антибактеріальні, спазмолітичні та імуномодулюючі властивості та зазначено, що за них відповідають такі БАР сировини, як полісахариди, іридоїдні глікозиди та фенілетаноїди.

Отже, встановлено, що фармакологічні властивості *P. major* і *P. lanceolata* досить близькі, що зумовлено подібним складом БАР у їх ЛРС. Різниця у ширшому використанні в Україні саме *P. major*, пов'язана, швидше за все, зі значним його розповсюдженням, детальнішим ступенем вивчення та національними традиціями фармації.

Сировина. В Україні та Росії офіційними видами є *P. major* і *P. scabra* Moench (синонім *P.*

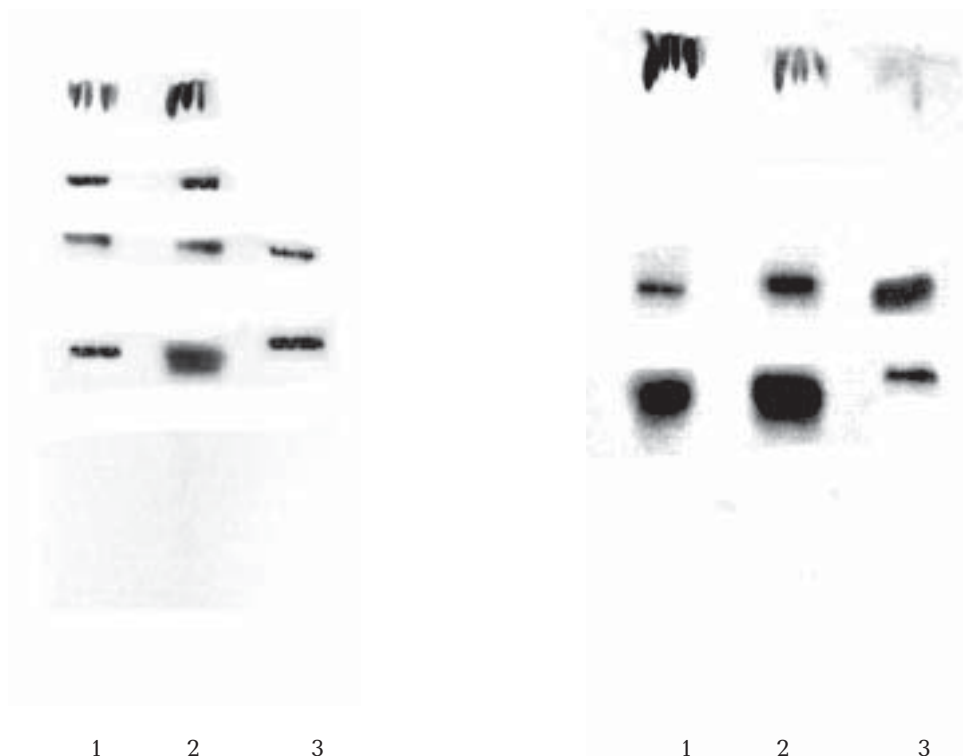
psyllium L.) — п. шорсткий (синонім п. блошиний), у країнах ЄС фармакопейними вважаються *P. lanceolata* і *P. scabra* (монографії Європейської Фармакопеї (ЄФ): *Ribwort plantain* і *Psyllum seed*) [33]. У медицині використовують листя або траву, зібрані під час цвітіння, *P. major* і *P. lanceolata* та насіння *P. scabra*.

Якість висушеної сировини *P. major* визначається вимогами статті ГФ XI «Листья подорожника большого», що регламентує вміст полісахаридів — не менше 12 %. Ідентифікацію ЛРС проводять методами макро- і мікроскопії, а також якісними реакціями на полісахариди та галактуронову кислоту [34].

Якість свіжої сировини *P. major* регламентується вимогами ВФС 42-1462-84 «Лист подорожника большого свежий», що включає визначення сухого залишку у соці.

ЛРС *P. lanceolata* описана в ЄФ, Чеській і Британській Фармакопеях. У цих документах сировину стандартизують за вмістом суми похідних кислоти орто-дигідроксикоричної, у перерахун-

Рисунок 2



Типові хроматограми, одержані при проведенні ідентифікації сировини методом ТШХ: ліворуч — при перегляданні у денному світлі після прогрівання пластинки; праворуч — після обприскування пластинки проявником;

- 1 — хроматограма випробовуваного розчину подорожника великого
- 2 — хроматограма випробовуваного розчину подорожника ланцетолистого
- 3 — хроматограма розчину порівняння нафтолового жовтого та рутину.

ку на актеозид. У Німецькій Фармакопеї (DAB 10) наведено монографію на ЛРС *P. lanceolata*, де контролюється показник набухання здрібненої сировини, тобто побічно визначається вміст полісахаридів і слизів [35].

Вищезазначене свідчить про досить широкий спектр підходів до стандартизації якості ЛРС видів *Plantago*, обумовлений як вмістом у ній різних класів БАР, так і національними особливостями фармакологічного використання препаратів із даного виду ЛРС. Тому актуальною є розробка сучасних методик стандартизації як ЛРС, так і препаратів на її основі, які б контролювали вміст саме тих БАР, що відповідають за фармакологічну активність сировини.

Метою даної роботи є дослідження якості ЛРС п. великого листя, використовуваної в Україні, для розробки вимог національної законодавчої бази (ДФУ) на даний вид ЛРС, гармонізованих із ЄФ.

Використовуючи розроблений алгоритм [36] і враховуючи те, що досліджувана сировина описана в ГФ XI, а в ЄФ описано інший вид подорожника, для досягнення даної мети вирішувалися такі завдання: провести порівняльний аналіз показників якості ЛРС *P. major* за статтею ГФ XI «Листья подорожника большого» і *P. lanceolata* за монографією ЄФ «*Ribwort plantain*»); дослідити вітчизняну сировину на відповідність цим документам; на підставі результатів даних досліджень розробити національну монографію ДФУ «Подорожника великого листя».

У результаті порівняння вимог до якості сировини, описаних в ЄФ і ГФ XI, з'ясоване наступне.

ГФ XI визначає як ЛРС зібрані під час цвітіння та висушені листки дикорослої або культивованої багаторічної рослини – *Plantago major* L..

ЄФ визначає як ЛРС цілі або різані, висушені листки та квітконосні стрілки *Plantago lanceolata* L..

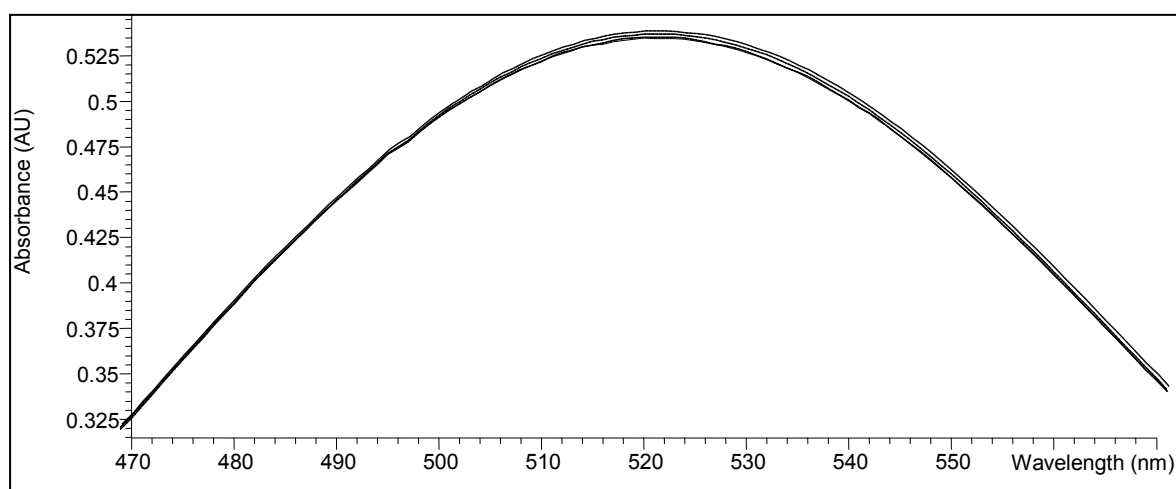
Порівнювати розділи *Макроскопія* у даному випадку недоцільно, оскільки у даних документах описано різні види подорожника. Тому при розробці даного розділу для монографії ДФУ необхідно керуватися, насамперед, вимогами статті ГФ XI з урахуванням прийнятого в монографіях ДФУ підходу до змісту даного розділу.

Мікроскопія. В ЄФ мікроскопічне дослідження ЛРС проводиться на здрібненій на порошок сировині, а ГФ XI пропонує досліджувати анатомічні особливості листка, розглядаючи його із поверхні. Враховуючи те, що для монографій ДФУ першочерговими є вимоги ЄФ [37] щодо їх будови та формату, даний розділ необхідно розробити для здрібненої на порошок сировини із обов'язковою регламентацією всіх діагностичних ознак, описаних в ГФ XI.

Ідентифікація С. Як було вказано вище, у статті ГФ XI ідентифікацію сировини проводять 2-ма якісними реакціями: 1-а реакція на полісахариди, в умовах кількісного визначення, 2-а – реакція на моносахарид - кислоту галактуронову після кислотного гідролізу виділених полісахаридів. Доцільність даних методик ідентифікації викликає сумнів, оскільки у сировині полісахариди оцінюють кількісно, а 2-а реакція не є специфічною на моносахарид подорожника.

За монографією ЄФ ідентифікацію основних БАР *P. lanceolata* проводять ТШХ-методом

Рисунок 3



УФ-спектр випробовуваного розчину подорожника великого, одержаного при кількісному визначенні похідних орто-дигідроксикоричної кислоти, у перерахунку на актеозид

в умовах тесту «Випробування на чистоту». Як розчин порівняння використовують розчин стандартних речовин — актеозиду та аукубіну, при цьому на хроматограмі випробовуваного розчину мають виявлятися синя зона на рівні зони аукубіну та жовта зона на рівні зони актеозиду на хроматограмі розчину порівняння. Зазначені стандарти досить дорогі (наприклад 25 мг аукубіну коштує 225 €) і важкодоступні (у жодному із доступних каталогів (ALDRICH, SIGMA, FLUKA) не наведено актеозид).

Монографія ЄФ вводить також хроматографічний тест «*Digitalis lanata* листя», що контролює відсутність можливої домішки наперстянки шерстистої, листки якої за формою та характером опушення подібні до листків *P. lanceolata*. Пластинки переглядають в УФ — світлі (365 нм). Відсутність синьої зони, розташованої нижче червоно-коричневої зони аукубіну, свідчить про відсутність у ЛРС листків *Digitalis lanata*.

У разі п. великого контроль наявності у ЛРС наперстянки як домішки не є необхідним, оскільки листки цих видів мають характерні морфологічні відміни і, згідно [38], виявити домішку наперстянки можна також на стадії мікроскопічного дослідження.

Сторонні домішки. ЄФ регламентує наявність у складі ЛРС *P. lanceolata* листків зміненого кольору — не більше 5 %; інших сторонніх домішок — не більше 2 %. За статтею ГФ XI у ЛРС *Plantago major* контролюється вміст побурілих і потемнілих листків — не більше 5 %; квітконосних стрілок — не більше 1 %; органічної домішки — не більше 1 %; мінеральної домішки — не більше 1 %. Регламентації дуже близькі, у даному випадку національні вимоги щодо сторонніх домішок у ЛРС не відрізняються від європейських.

Загальна зола. В монографії ЄФ регламентується не більше 14 %, в ГФ XI — не більше 20 %.

Зола, не розчинна у кислоті хлористоводневій. В монографії ЄФ даний розділ відсутній, в ГФ XI — регламентується не більше 6 %.

Втрата в масі при висушуванні. За монографією ЄФ — не більше 10 %, за ГФ XI — не більше 14 % вмісту вологи в ЛРС.

Кількісне визначення. Як зазначалось вище, в ГФ XI в ЛРС *Plantago major* кількісно оцінюються полісахариди. Методика визначення основана на виділенні полісахаридів із сировини, осадженні їх спиртом із водних розчинів і подальшому гравіметричному аналізі; методика є уніфікованою, оскільки використовується для визначення даного класу сполук у декількох видах ЛРС (алтеї корені, алтеї трава, ламі-

нарії слані тощо). В ЄФ для *P. lanceolata* використовується спектрофотометрична методика кількісного визначення суми похідних кислоти орто-дигідроксикоричної, у перерахунку на актеозид. Методика основана на реакції кислот із розчином солей натрію молібдату та натрію нітриту, у результаті якої у лужному середовищі утворюється рожево-забарвлений комплекс, що має максимум поглинання за довжини хвилі 525 нм. Дана методика також є уніфікованою, оскільки використовується в ЄФ для визначення похідних кислоти коричної у декількох видах ЛРС (Ash leaf — ясена листя, Black horehound — м'яточник, Rosemary leaf — розмарину листя).

Таким чином, в результаті порівняння монографії ЄФ «*Ribwort plantain*» і статті ГФ XI «*Листья подорожника большого*», було виявлено такі проблеми:

- якісний склад БАР подорожника специфічніше визначається у монографії ЄФ, тому, враховуючи близький склад БАР ЛРС *Plantago major* і *P. lanceolata*, доцільна апробація ЄФ-методики ідентифікації для ЛРС, що використовується в Україні; проте, очевидна необхідність певного коригування ЄФ-методики ідентифікації, що зумовлено використанням дорогих і важкодоступних стандартів;
- враховуючи широке медичне використання в Україні препаратів *Plantago major*, даний вид ЛРС необхідно стандартизувати за декількома класами БАР із використанням уніфікованих методик кількісного визначення. Оскільки, згідно літературних даних, *Plantago major* і *P. lanceolata* мають близький якісний і кількісний склад фенольних сполук, доцільна апробація ЄФ-методики кількісного визначення похідних кислоти орто-дигідроксикоричної для сировини, що використовується в Україні.

Дослідження сировини

Об'єкти дослідження: ЛРС *Plantago major*, отримана від різних фармацевтичних підприємств України протягом 2008-2009 років (зразки 1-7).

Результати аналізу досліджуваних зразків ЛРС за всіма показниками якості відповідно до вимог ГФ XI і за деякими показниками відповідно до ЄФ наведено в Табл. 2.

Макроскопічні дослідження показали, що усі аналізовані зразки ЛРС, крім зразка 2, значний ступінь здрібнення сировини якого не дозволяв визначити її морфологічні відміни, відповідали вимогам ГФ XI за макроскопічними ознаками.

Таблиця 1

Відмінні морфологічні ознаки деяких видів подорожника (*Plantago L.*)

| Ознаки | Назва виду | | | | | |
|--|--|---|---|--|--|--|
| | <i>P. major L.</i> | <i>P. media L.</i> | <i>P. lanceolata L.</i> | <i>P. cornuti Gouan</i> | <i>P. maxima Juss. ex Jacq.</i> | <i>P. urvillei Opiz</i> |
| поширення в Україні | по всій Україні | по всій Україні | по всій Україні | південь Лісо-степу, Степ, Степовий Крим | південь Лісо-степу, Степ, рідко | південь Лісо-степу, Степ, Степовий Крим, часто; на Закарпатті, рідко |
| місцезростання | на більш-менш ущільнених багатих ґрунтах, заплавні та суходільні луки, узлісся, лісові галявини, узбіччя доріг, лісосмути, країни посівів, сади, поблизу житла | заплавні та суходільні луки, розріджені ліси, степові схили, вздовж доріг | узлісся, степові та кам'янисті схили | солончаки, солонцюваті луки | солончакуваті луки | степи, остепенені луки, кам'янисті схили |
| пластинка листка | до 12 см завдовжки, яйцеподібна, еліптична або майже округла, гола, зрідка дещо опушена, звичайно цілокрая, із 3-7 (9) дугоподібними жилками, звужена у широкий черешок різної довжини | 8-15 см завдовжки, еліптична або яйцеподібна, з обох боків опушена, із 3-5 жилками, із загостреною верхівкою і широко-клиноподібною основою, із коротким черешком (у 3-10 разів коротшим за пластинку) або сидячі | ланцетна, із 3-5 жилками, звужена у довгий черешок, більш-менш розсіяно опушена | яйцеподібна, еліптична, товстувата, із клиноподібною основою, із 5-7 жилками, зісподу опушена, черешок дорівнює пластинці або у 1.5-2 рази довший за неї | разом із черешком 10-50 см завдовжки, широко яйцеподібна, округло яйцеподібна, еліптична, шорстко опушена, із 7-11 жилками, із тупою верхівкою, короткою широко клиноподібною основою та черешком, який дорівнює пластинці | довгасто-еліптична, ланцетна, до обох кінців звужена, у 2.5-5 разів довша за свою ширину, густо опушена із черешком, який у 2-3 рази довший за пластинку |
| суцвіття - колосок | вузьке, циліндричне | 2-6 см завдовжки, густе | 1.5-3 см завдовжки, до верхівки звужене | 5-20 см завдовжки, вгорі досить густе, внизу квітки розставлені | 5-15 (20) см завдовжки, 10 – 1 мм за ширишки, дуже густе | (4) 6-12 (20) см завдовжки, густе, звужене до верхівки |
| колір віночка | світло-буруватий | сріблясто-білий або блідо-рожевий | світло-бурий | бурий | сріблясто-білий | білий |
| колір пиляків | фіолетовий | фіолетовий | світло-жовтий | | | |
| форма коробочки; кількість насінин у ній | еліптична; 8-13 (16) насінин | яйцеподібна; 2-4 насінини | яйцеподібна; 2 насінини | яйцеподібна; 4 насінини | яйцеподібна; 4 насінини | яйцеподібна; 2 насінини |

Таблиця 2

Результати аналізу зразків подорожника великого відповідно до вимог ГФ XI та ЄФ

| Показник | Нормування | Зразок | | | | | | |
|--|--|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| визначення | відповідно до ГФ XI | відпо- відає ви- могам | сировина здрібне- на | відпо- відає ви- могам | відпо- відає ви- могам | відпо- відає ви- могам | відпо- відає ви- могам | відпо- відає ви- могам |
| зовнішні ознаки | відповідно до ГФ XI | + | + | + | + | + | + | + |
| мікроскопія | відповідно до ГФ XI | + | + | + | + | + | + | + |
| ідентифікація ТШХ | наявність слабкої блакитної зони на рівні зони нафто- лового жовтого і 2 жовтих зон дещо вище зони рутину | відпо- відає ви- могам | відпо- відає ви- могам | відпо- відає ви- могам | відпо- відає ви- могам | відпо- відає ви- могам | відпо- відає ви- могам | відпо- відає ви- могам |
| побурілі листки | не більше 5 % | 29.7 % | сировина подріб- нена | 36.7 % | 15.5 % | 8.7 % | 5.7 % | 4 % |
| квітконосні стрілки | не більше 1 % | не зна- йдено | не зна- йдено | не зна- йдено | не зна- йдено | не зна- йдено | не зна- йдено | не зна- йдено |
| органічна до- мішка | не більше 1 % | 2 % | - | 4 % | 1.5 % | 0.9 % | 0.5 % | 0.5 % |
| мінеральна до- мішка | не більше 1 % | 0.1 % | - | 1 % | не зна- йдено | не зна- йдено | не зна- йдено | не зна- йдено |
| втрата в масі при висушу- ванні | не більше 14 % | 10.3 % | 9.7 % | 9.8 % | 8.2 % | 7.5 % | 8.0 % | 6.5 % |
| загальна зола | ГФ XI — не більше 20 % ЄФ — не більше 14 % | 14.2 % | 16.2 % | 16.5 % | 12.2 % | 10.8 % | 11.7 % | 10 % |
| зола, не роз- чинна у хло- ристоводневій кислоті | не більше 6 % | 2.8 % | 0.8 % | 0.45 % | 0.30 % | 0.24 % | 0.3 % | 0.51 % |
| полісахариди | не менше 12 % | 12.3 % | 13.8 % | 13.3 % | 14.5 % | 14.3 % | 13.8 % | 14.7 % |
| похідні кис- лоти орто- дигідрокси- коричної, у перерахунку на актеозид | ЄФ — не менше 1.5 % | 2.46 % | 2.15 % | 2.38 % | 2.65 % | 2.50 % | 2.24 % | 2.55 % |

Аналіз мікроскопічних особливостей ЛРС проводили на здрібненій на порошок сировині у розчині хлоральгідрату. У порошку всіх досліджених зразків виявлено діагностичні мікроструктури, описані в ГФ XI, крім залозистих волосків із багатоклітинною ніжкою та кулястою або овальною одноклітинною голівкою, що регламентовано як ті, що дуже рідко трапляються. За результатами мікроскопічного аналізу ЛРС розроблено розділ Ідентифікація В для монографії ДФУ у такій редакції:

«В. Сировину подрібнюють на порошок (355) (2.9.12). Порошок зеленого або коричнювато-

зеленого кольору. Переглядають під мікроскопом, використовуючи розчин хлоральгідрату Р. У порошку виявляються: фрагменти верхньої епідерми із багатоклітинних клітин із прямими оболонками; фрагменти нижньої епідерми із клітин зі слабозвивистими оболонками; фрагменти епідерми із продиховими апаратами аномоцитного типу (2.8.3) із 3 або 4 побічними клітинами; покривні волоски багатоклітинні із гладенькою поверхнею та розширеною основою; фрагменти епідерми із розетками клітин у місці прикріплення покривних волосків; залозисті волоски із одноклітинною ніжкою та

видовженою 2-клітинною голівкою; дуже рідко залозисті волоски із багатоклітинною ніжкою та кулястою або овальною одноклітинною голівкою».

Зразки **1, 3, 4, 5** не відповідали вимогам ГФ XI за вмістом сторонніх домішок. Проте до монографії ДФУ було введено вимоги статті ГФ XI, оскільки відповідно до концепції розробки монографій ДФУ на ЛРС, ці вимоги у будь-якому випадку є граничними.

Зразки **1, 2, 3** не відповідали вимогам ЄФ за вмістом загальної золи, але відповідали вимогам ГФ XI, і всі зразки відповідали вимогам ГФ XI за показниками «Втрата в масі при висушуванні» та «Зола, не розчинна у хлористоводневій кислоті» (Табл. 2). До монографії ДФУ за даними показниками було введено вимоги статті ГФ XI.

Ідентифікація С. У зв'язку із недоступністю стандартних речовин, використовуваних для ідентифікації сировини, а саме актеозиду та аукубіну, був проведений літературний пошук інших фармакопейних методик із використанням доступніших речовин порівняння. В результаті запропоновано використовувати підхід, описаний у DAB 10 «Spitzwegerkraut» для трави *P. lanceolata*.

Методика DAB досить близька до методики, описаної в ЄФ для листя *P. lanceolata*, проте є деякі відмінності.

По-перше, у DAB 10 компоненти, що ідентифікуються, екстрагують із сировини метанолом, тоді як в ЄФ — сумішшю розчинників *вода Р — метанол Р* (30:70). При відтворенні зазначених методик було виявлено, що у разі приготування випробовуваних розчинів *Plantago major* із використанням суміші розчинників, при хроматографуванні з лінії старту утворюється «тяж», який дещо утруднює ідентифікацію. У разі ж використання для екстракції чистого метанолу, дана проблема не спостерігається. Одержані результати пояснюються тим, що водно-спиртова суміш екстрагує разом із іншими БАР полісахаридну фракцію *Plantago major*, що перешкоджає хроматографуванню випробовуваного розчину.

Друга відмінність — у DAB 10 як речовина порівняння використовується нафтоловий жовтий. При цьому на хроматограмі випробовуваного розчину виявляється інтенсивна зона у нижній третині хроматограми, відповідна аукубіну, що описують по відношенню до зони нафтолового жовтого на хроматограмі розчину порівняння.

Третя відмінність — у методиці ЄФ як рухома фаза використовується суміш розчин-

ників *кислота оцтова льодяна Р - кислота мурашина безводна Р - вода Р - етилацетат Р* (11:11:27:100), а в DAB 10 — *кислота оцтова льодяна Р - вода Р - етилацетат Р* (20:20:60). При апробації цих двох методик було встановлено, що зона аукубіну у двох системах хроматографується із близькими значеннями R_f (від 0.25 до 0.35), проте у разі хроматографування у рухомій фазі ЄФ зона нафтолового жовтого має значення R_f близько 0.4, а зона аукубіну — близько 0.25. У разі хроматографування в рухомій фазі DAB 10 зона нафтолового жовтого й аукубіну мають близькі значення R_f (близько 0.35), що дозволяє використовувати нафтоловий жовтий як зовнішній стандарт.

Четверта відмінність — в ЄФ використовуються 2 способи проявлення пластинки — переглядання при денному світлі після прогрівання пластинки при температурі 120 °С (тест «Ідентифікація») і в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм (тест «*Digitalis lanata* листя»). У DAB 10 пластинку переглядають при денному світлі після обробки специфічним на іридоїди проявником — розчином диметиламінобензальдегіду.

У результаті апробації двох зазначених методик, а також аналізу досліджуваних зразків ЛРС у порівнянні із достовірним зразком листків *P. lanceolata*, було розроблено гармонізовану із ЄФ методику ідентифікації основних БАР *Plantago major*, що введено до національної монографії ДФУ.

Методика полягає в наступному:

- для отримання випробовуваного розчину наважку сировини екстрагують метанолом;
- умови хроматографування, що описані в методиці DAB 10;
- як речовини порівняння використовують нафтоловий жовтий і рутин, як доступний зовнішній стандарт, який в описаних умовах хроматографування має значення R_f близьке до актеозиду;
- виявлення зон, що ідентифікуються, проводять 2 способами:

1 спосіб — перегляд пластинки після нагрівання при температурі 120 °С при денному світлі, при цьому на хроматограмі випробовуваного розчину виявляється слаба блакитна зона (аукубін), розташована майже на рівні зони нафтолового жовтого на хроматограмі розчину порівняння, а також дві жовті зони, одна - майже на рівні, а інша - трохи вище зони рутину на хроматограмі розчину порівняння;

2 спосіб — обприскування пластинки розчином диметиламінобензальдегіду, при цьому зона аукубіну набуває інтенсивно сіро-блакитного забарвлення та близько фронту розчинників

виявляється зелена зона хлорофілів. На Рис. 2 наведено типову хроматограму випробовуваних розчинів зразків *P. lanceolata* та *P. major*, отриману в умовах розробленої методики.

Кількісне визначення. Результати аналізу досліджуваних зразків сировини за кількісним вмістом полісахаридів представлено в Табл. 2. Як видно із Табл. 2, усі зразки задовольняли вимогам статті ГФ XI за даним показником, що дозволило включити методику кількісного визначення полісахаридів до монографії ДФУ із регламентацією, наведеною в статті ГФ XI «Листья подорожника большого».

При відтворенні ЄФ-методики кількісного визначення похідних кислоти орто-дигідроксикоричної, у перерахунку на актеозид, на досліджених зразках ЛРС було отримано такі результати: УФ-спектри випробовуваних розчинів *Plantago major*, отримані в умовах методики у діапазоні довжин хвиль від 450 нм до 650 нм мали максимум поглинання за довжини хвилі (525 ± 3) нм (Рис. 3), який збігався із довжиною хвилі, за якою проводиться вимірювання в умовах ЄФ-методики. Усі аналізовані зразки сировини відповідали вимогам ЄФ за кількісним вмістом похідних кислоти орто-дигідроксикоричної (Табл. 2).

У результаті проведених досліджень було запропоновано до національної монографії ДФУ «Подорожника великого листа» разом із методикою визначення вмісту полісахаридів включити методику кількісного визначення похідних кислоти орто-дигідроксикоричної, у перерахунку на актеозид, із регламентацією, наведеною в монографії ЄФ для *P. lanceolata*.

Висновки

1. Проведено порівняльний аналіз підходів до стандартизації якості ЛРС *Plantago major*, наведених у відповідній статті ГФ XI, і *P. lanceolata* у монографії ЄФ "Ribwort plantain". Враховуючи близький якісний і кількісний склад БАР даних видів подорожника, показана доцільність використання ЄФ-методик стандартизації для сировини, що використовується в Україні.

2. Для ідентифікації сировини методом ТШХ розроблено гармонізовану із вимогами ЄФ методику із використанням доступних речовин порівняння.

3. Вивчено можливість разом із полісахаридами кількісно оцінювати в подорожнику великому фенольні сполуки, а саме - похідні кислоти орто-дигідроксикоричної, у перерахунку на актеозид, із використанням ЄФ-методики.

4. На підставі проведених досліджень розроблено національну монографію ДФУ «Подорожника великого листа».

Резюме

Котова Э.Э., Котов А.Г., Вовк А.Г., Груненко Я.А.

Вопросы введения в ДФУ национальной монографии «Подорожника большого листа»

На основе сравнительного анализа подходов к стандартизации качества ЛРС *Plantago major* L., приведенных в статье ГФ XI, и *P. lanceolata* L.s.l., приведенных в монографии ЕФ «Ribwort plantain», показана целесообразность использования ЕФ-методик стандартизации для сырья, используемого в Украине. Для идентификации сырья методом ТШХ разработана гармонизированная с требованиями ЕФ методика с использованием доступных веществ сравнения. В результате исследований предложено вместе с полисахаридами количественно оценивать в листьях подорожника большого сумму производных кислоты орто-дигидроксикоричной, в пересчете на актеозид, с использованием ЕФ-методики. На основании проведенных исследований разработана национальная монография ДФУ «Подорожника большого листа».

Котова Еліна Едуардівна. Закінчила Харківський державний університет (1983). Ст. наук. співр. відділу ДФУ ДП УНФЦЯЛЗ. К.фарм.н. (2005).

Котов Андрій Георгійович (н. 1960). Закінчив Харківський фармацевтичний інститут (1982). Вед. наук. співр. ДП ДНЦЛЗ. К.фарм.н. (1996). Ст. наук. співр. (2004). Керівник наукового напрямку «Лікарська рослинна сировина» відділу ДФУ УНФЦЯЛЗ.

Вовк Олександра Григорівна. Закінчила Харківський державний університет (1959). К.б.н. (1969). Доцент (1973). Ст. наук. співр. групи «Монографії на лікарські субстанції» відділу ДФУ ДП УНФЦЯЛЗ.

Груненко Яна Анатоліївна. Закінчила коледж НФаУ. Ст. лаборант відділу ДФУ ДП УНФЦЯЛЗ.

Котов А.Г., Владимірова І.М., Георгіянц В.А., Сіра Л.М.
Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»
Національний фармацевтичний університет

До введення до Державної Фармакопеї України монографії «Бурі водорості»

Проведено аналіз результатів досліджень сланей представників родини *Fucaceae* роду *Fucus* — фукус пухирчастий (*Fucus vesiculosus* L.) та фукус зубчастий (*Fucus serratus* L.) та роду *Ascophyllum* — аскофілум вузлуватий (*Ascophyllum nodosum* Le Jolis.), покладених в основу монографії ДФУ «Бурі водорості».

Бурі водорості (*Phaeophyta*) — переважно морські багатоклітинні рослини, великі за розміром, складно розгалужені, прикріплені до субстрату. Відомо близько 1500 видів бурих водоростей, що відносяться до 240 родів. У прісних, в основному холодних, проточних водах помірних широт до сих пір відомо 5 видів бурих водоростей. Через невеликі розміри їх таломів та незначне поширення, вони залишаються слабо вивченою групою рослин як у біологічному, так і в екологічному відношенні.

Загальною зовнішньою ознакою індивідів бурих водоростей є жовтаво-буре забарвлення таломів, що обумовлене наявністю в них великої кількості жовтих і бурих пігментів. Таломи мають різні розміри — від мікроскопічних (декілька десятків мікрометрів) до гігантських ((30-50) м) у деяких видів родів *Laminaria* Lamour., *Macrocystis* Ag., *Sargassum* Ag.). Форма таломів дуже різна: ниткоподібна, коркоподібна, мішкоподібна, пластинчаста (цільна або із розривами, виростами та багаточисельними пухирцями, гладенька або із поздовжніми складками та ребрами (жилками)), а також куцноподібна [1, 25].

Погляди на класифікацію бурих водоростей суттєво відрізняються. За думкою ряду дослідників [4, 6, 17, 18, 21], відділ *Phaeophyta* поділяється на 2 класи: *Phaeozoosporophyceae* та *Cyclosporophyceae*. До циклоспорових відносять бурі водорості, у яких органи розмноження розвиваються у концептакулах і мають великі розміри, що дозволяє розрізнити їх на препаратах неозброєним оком. До феозооспорових відносять всі інші бурі водорості, більшість з яких розмножуються зооспорами. Від 30-х років ХХ століття з'явилась тенденція класифікувати бурі водорості у залежності від особливостей циклів розвитку. Тоді ж було запропоновано розділити бурі водорості на 3 класи: *Isogenerate*, *Heterogenerate*, *Cyclospora* [19]. Запропонована класифікація досить поширена [15, 16]. Разом із тим розділення бурих водоростей на ізогенератні та гетерогенератні достатньо умовне,

тому що в обох класах в окремих порядках існують представники із протилежним типом зміни форм розвитку. Дотримуючися поглядів радянських альгологів, найбільш точною вважається класифікаційна схема розділення бурих водоростей на 2 класи — *Phaeozoosporophyceae* та *Cyclosporophyceae*.

Питання про походження бурих водоростей також остаточно не з'ясоване. А. Шерфелл [23] пов'язував їх походження із золотистими водоростями (*Chrysophyta*). За думкою А. Пашера [22], існує філогенетичний зв'язок бурих водоростей із криптофітовими (*Cryptophyta*). Своєрідна будова джгутиків разом із бурим забарвленням дозволили М. Шадефо [13] поєднати в один великий відділ *Chromophycophyta* такі великі таксони, як *Pyrrhophyta* (до якого він, крім перидинеїв, включив криптофітові й евгленові водорості), *Chrysophyta* (до якого він відніс, крім золотистих, жовто-зелені та діатомові водорості) та *Phaeophyta*. За біохімічними властивостями з усіх буро забарвлених організмів до бурих водоростей ближче всього діатомові. Саме діатомові та бурі водорості такими загальними пігментами, як хлорофіл С (властивий також і перидинеям), фукоксантин (трапляється й у золотистих) і неофукоксантини А і В. Враховуючи наявність спільних рис між діатомовими, золотистими та бурими водоростями, доцільним є приєднання до думки ряду вчених [3] про можливість походження їх від близьких, якщо не спільних, монадних предків.

Згідно із думкою Г. Папенфусу [20], вихідним порядком бурих водоростей є *Ectocarpales*. Паренхіматозна будова талому, апікальний ріст, оогамний статевий процес і гетероморфна зміна форм розвитку в різних групах бурих водоростей розвивались незалежно один від одного.

Бурі водорості достатньо поширені в усіх морях земної кулі. Їх зарості зазвичай зустрічаються у прибережних водах Антарктиди та північних островів Канадського Арктичного архіпелагу. Найбільшого розвитку вони досягають в умовах помірних і приполярних широт,

де, через низьку температуру та підвищену концентрацію біогенних речовин, створюються найбільш позитивні умови для їх вегетації. Бурі водорості заселяють по вертикалі усі горизонти шельфу. Їх зарості зустрічаються від літоральної зони, де вони під час відливу годинами знаходяться без води, до глибини (40-100(200)) м. І все ж найбільш рясні та великі зарості бурих водоростей утворюються у верхній частині субліторалі до глибини (6-15) м. У цих місцях при достатній освітленості існує постійний рух води, обумовлений прибоєм та поверхневими течіями, що забезпечує, з одного боку, постійне постачання біогенних речовин до талому, з іншого — обмежує поселення рослиноїдних тварин [1].

Зазвичай бурі водорості поширені на скалистих або кам'янистих ґрунтах, і тільки у спокійних місцях у берегів або на великій глибині вони можуть утримуватися на створах великих раковин молюсків або на гравії. Відірвані таломі зносяться течією у спокійні місця із мулистим або піщаним дном, де вони, при достатній освітленості, продовжують вегетацію. Види із повітряними пухирцями на таломі при відриві від ґрунту спливають до поверхні води, утворюючи великі скопища (Саргасове море). Серед морських бурих водоростей є велика кількість епіфітних та ендоефітних форм.

У морях помірних і приполярних широт найбільшого розвитку бурі водорості досягають у літні місяці, хоча бурний ріст їх таломів починається вже ранньою весною, коли температура води наближається до 0 °С. У тропічних морях масовий розвиток бурих водоростей починається у зимовий період, коли температура води дещо знижується. Деякі види морських бурих водоростей зустрічаються у сильно опріснених зонах морів із солоністю менше 5 ‰ [1, 25].

Роль бурих водоростей у природі надзвичайно важлива. Вони є одним із джерел органічних речовин у прибережній зоні, особливо у морях помірних і приполярних широт, де їх біомаса може сягати десятків кілограмів на 1 м². Крім того, зарості бурих водоростей є місцем розмноження, проживання та харчування багатьох прибережних тварин; вони також створюють умови для поселення мікроскопічних і макроскопічних водоростей інших систематичних груп.

Велике й промислове значення бурих водоростей, особливо як сировини для одержання різного роду речовин (наприклад, альгінатів — солей альгінової кислоти, зокрема натрію альгінату). Ця речовина широко застосовується для стабілізації різноманітних розчинів і суспензій

у фармацевтичному виробництві. Додавання невеликої кількості натрію альгінату підвищує якість харчових продуктів (консервів, морозива, фруктових соків тощо), різноманітних барвників. Вони входять до складу розчинних хірургічних ниток, мазей і паст у фармацевтичній та парфумерній промисловості. Бурі водорості використовують також для отримання маніту, що застосовується у фармацевтичній промисловості, у харчовій промисловості — для виробництва діабетичних продуктів харчування, у хімічній — у виробництві синтетичних смол, фарб, паперу, вибухових речовин, при вичинці шкіри. У свіжому та переробленому вигляді бурі водорості застосовують як добрива [2, 7-9].

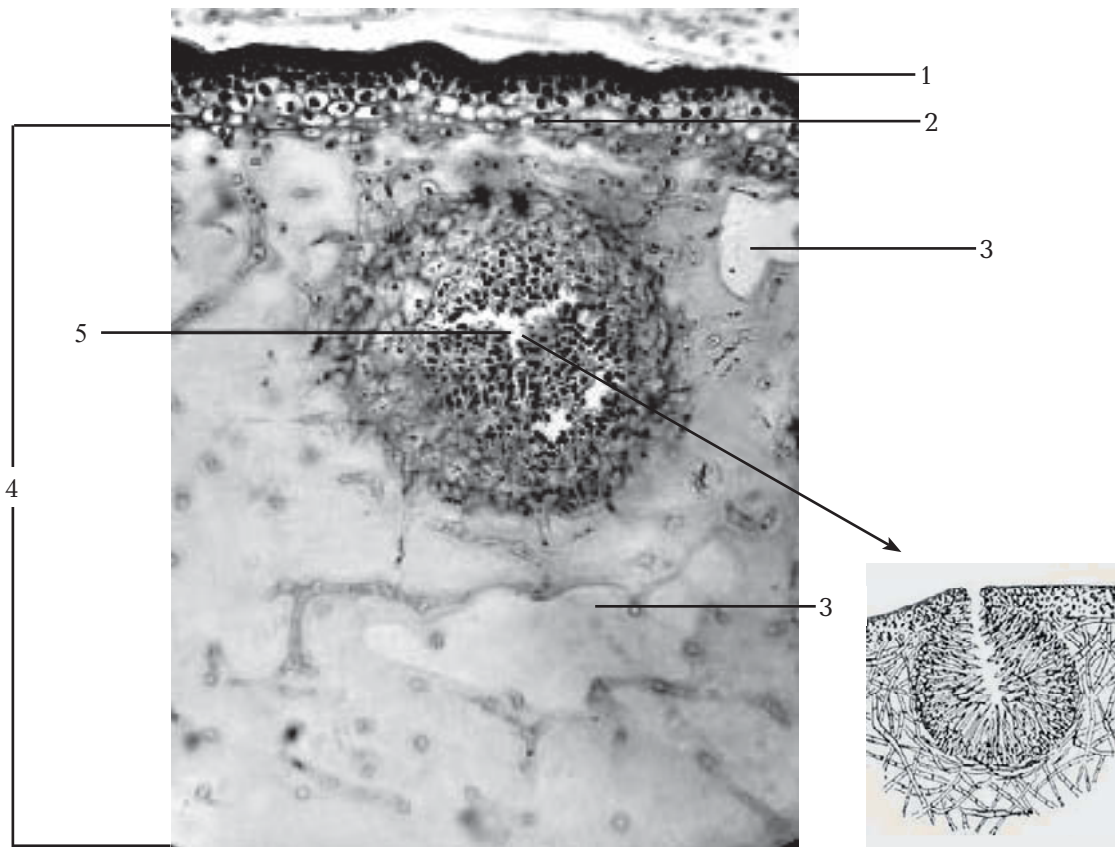
Здавна бурі водорості застосовують у медицині. Виявляються й нові напрямки застосування бурих водоростей у медицині, наприклад, для виробництва замінників крові, для отримання препаратів, що попереджають згортання крові та сприяють виведенню радіоактивних речовин з організму. Крім того, бурі водорості (переважно представники порядку *Laminariales*) застосовують як продукти харчування.

Інтенсивне використання дикорослих морських макрофітів, зокрема бурих водоростей, призвело до вичерпання їх природних запасів і поставило людство перед необхідністю їх штучного вирощування. Тому в останні 30 років значний розвиток отримала аквакультура водоростей. У Норвегії та Великій Британії не тільки з успіхом культивують види роду *Laminaria*, але й удосконалюють технологію їх виробництва [12]. У Франції проводять роботи з акліматизації представників роду *Macrocystis* [11]. Інтенсивно розвивається аквакультура морських водоростей у США. При цьому особлива увага приділяється *Macrocystis pyrifera* [24]. У Російській Федерації проводять дослідження зі штучного розведення *Laminaria saccharina* (L.) Lam. у Білому морі [5]. Таким чином, вирощування морських водоростей набуває промислового характеру та стає все більш рентабельною галуззю, незважаючи на деякі труднощі економічного й екологічного плану [10].

Найбільш поширеними видами бурих морських водоростей, що застосовуються у фармацевтичній промисловості, є представники родини *Laminaria* (ламідарія японська та ламідарія цукриста) та родини *Fucaceae* роду *Fucus* (фукус пухирчастий і фукус зубчастий) та роду *Ascophyllum* (аскофілум вузлуватий).

У представників роду фукус (*Fucus*) слань дихотомічно-розгалужена, із гладенькими гілками, що мають поздовжнє ребро, а також криптостоми та цекостоми. Рецептакули розта-

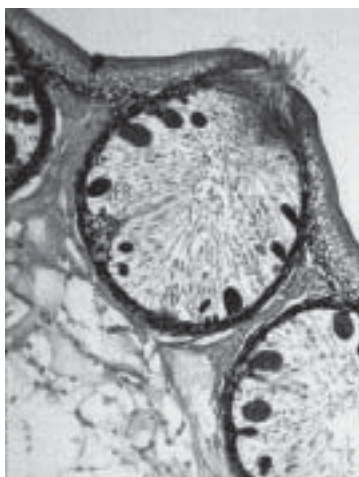
Рисунок 1



Фрагменти поперечних зрізів пластинки слані

- 1 — меристодерма та кора;
- 2 — проміжна псевдопаренхіма;
- 3 — слизовмісні порожнини;
- 4 — серцевинна частина;
- 5 — чоловічий концептакул.

Рисунок 2



Жіночий концептакул

шовуються на верхівках гілок. В оогоніях утворюється по 8 яйцеклітин. Види роду фукус поширені у холодних і помірних морях північної

півкулі. Часто вони утворюють великі зарості на літоралі, це полегшує їх збір і використання. Види роду фукус застосовують як добрива, як корм для тварин, для виробництва альгінатів та інших біологічно активних сполук.

Фукус зубчастий (*F. serratus*) виділяється серед інших видів сланями із зубчастими краями. Слані його різностатеві, у довжину досягають 1 м. В умовах Баренцева моря гамети дозрівають у серпні – вересні, поодинокі рецептакули зі зрілими гаметангіями зустрічаються на окремих рослинах майже круглий рік, дуже рідко вони утворюються навесні. Фукус зубчастий поширений у нижньому, інколи у середньому, горизонтах літоралі у верхній субліторалі. Зустрічається у берегів Європи від Нової Землі до півночі Португалії й у берегів Північної Америки в районі затоки Святого Лаврентія.

Слані фукусу пухирчастого (*F. vesiculosus*) часто мають повітряні пухирці, звичайно розташовані попарно з боків ребра. У прибіжних

місцях пухирці не розвиваються. Ребро у слані різко виражене та проглядається до верхівки. Рослини різностатеві. Чоловічі екземпляри, у порівнянні із поряд зростаючими жіночими рослинами, нерідко мають слані меншого розміру та вужчі, із дрібнішими рецептакулами. Проспори та гаметофіти з'являються на спорофітах із вересня до кінця січня або до кінця лютого, у сильно опріснених місцях їх формування припиняється у листопаді. У січні на гаметофітах з'являються перші гаметангії. На початку червня у гаметангіях утворюються гамети; вихід їх у воду триває до кінця серпня.

Рід аскофілум (*Ascophyllum*) включає один вид — аскофілум вузлуватий (*A. nodosum*). Слань його завдовжки (1-1.5) м, безладно розгалужена, на якій поперемінно або супротивно розташовані коротші розгалуження. Рецептакули розвиваються як короткі булавоподібні розгалуження із боків великих; при дозріванні гамет вони роздуваються на верхівці та стають схожими на великі ягоди.

Слані аскофілума різностатеві. Чоловічі екземпляри темніші за забарвленням, із менш округлими розгалуженнями та дрібнішими рецептакулами. Рецептакули з'являються на сланях від середини липня до кінця жовтня, тоді ж в них розвиваються проспори та гаметофіти. Перші гаметангії формуються наприкінці грудня, гамети дозрівають у червні, і протягом місяця відбувається їх вихід.

Аскофілум поширений у нижньому та, частково, у середньому горизонті літоралі та у верхній субліторалі (у Білому морі). Поширений аскофілум у берегах Азії й Європи від Карського моря до Португалії й у берегах Америки від Баффінової Землі до штату Нью-Джерсі (США).

Якість сировини фукусу пухирчастого, фукусу зубчастого й аскофілума вузлуватого регламентовано монографією Європейської Фармакопеї (ЄФ) «Kelp» [14].

Метою даної статті є аналіз результатів досліджень, покладених в основу розробки монографії ДФУ «Бурі водорості» [26].

У процесі роботи було вивчено всі показники якості сировини, що регламентуються монографією ЄФ «Kelp», та досліджено зразки лікарської рослинної сировини на відповідність вимогам даного документу.

Ідентифікація

Макроскопія. Сировина складається із фрагментів рогоподібної консистенції, від чорнувато-коричневого до зеленувато-коричневого кольору, деколи вкритих білуватим нальотом солей. Слань складається із стрічкоподібної пластини,

розгалуженої дихотомічно, із виступаючими центральними ребрами (несправжніми жилками). Слань *F. Vesiculosus*, звичайно, листкоподібна пластина із гладенькими краями, зрідка із яйцеподібними, поодинокими або парними повітряними пухирцями. Кінці деяких відгалужень яйцеподібної форми та дещо розширені. На них розвиваються чисельні репродуктивні органи (концептакули) (Рис. 1, 2). Слань *F. serratus* L. — листкоподібна пластина із зубчастим краєм, без пухирців, розгалуження, що несуть вмістища репродуктивних органів, менше здуті. Слань *A. nodosum* безладно розгалужена, без справжньої жилки, із поодинокими яйцеподібними повітряними пухирцями; серпоподібні концептакули зосереджені на кінцях дрібних відгалужень.

Мікроскопія. Сировину подрібнюють на порошок (355). Порошок зеленувато-коричневого кольору. Переглядають під мікроскопом, використовуючи розчин хлоральгірату Р. У порошок виявляються: фрагменти поверхневої тканини із правильних ізодіаметричних клітин із коричневим вмістом (Рис. 3), фрагменти внутрішньої тканини із безбарвних, видовжених клітин, розташованих вздовж ниток із великими слизовмісними порожнинами між ними (Рис. 4). Деколи наявні щільно упаковані групи товстостінних клітин ниток із справжньої жилки (Рис. 5).

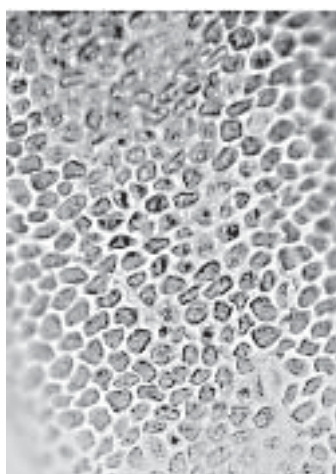
Ідентифікація за допомогою якісної реакції. До 1 г здрібненої на порошок сировини (355) додають 20 мл 2 % (об/об) розчину кислоти хлористоводневої Р, енергійно струшують, фільтрують, промивають осад 10 мл води Р і фільтрують. До осаду додають 10 мл розчину 200 г/л натрію карбонату Р, струшують і центрифугують, збирають надосадову рідину, доводять рН до 1.5 кислотою сірчаною Р; повільно формується білий, пластівцевий осад.

Сторонні домішки. У монографії ЄФ «Kelp» вміст сторонніх домішок не регламентовано. У цьому разі загальний вміст сторонніх домішок має бути не більше 2 %, як це зазначено у загальній статті ДФУ «Лікарська рослинна сировина» [26].

Важкі метали. ЄФ регламентує вміст важких металів у таких межах: арсен — не більше 0.009 % (90 ppm), кадмій — не більше 0.0004 % (4 ppm), свинець — не більше 0.0005 % (5 ppm), ртуть — не більше 0.00001 % (0.1 ppm).

ЄФ визначає показник набухання сировини, що являє собою об'єм, у мілілітрах, що займає 1 г сировини після її набухання у водному середовищі протягом 4 год, із урахуванням слизу, та нормує його в межах не менше 6.

Рисунок 3



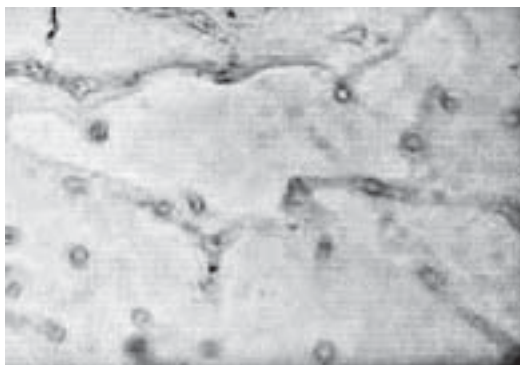
А



Б (те саме при великому збільшенні)

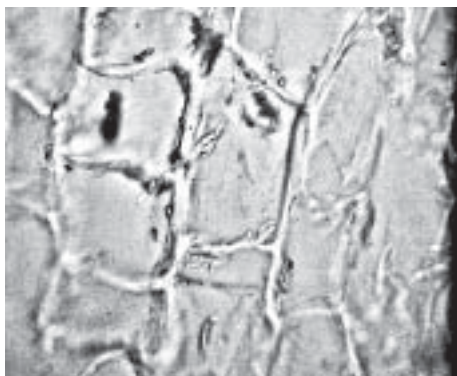
Фрагменти поверхневої тканини із правильних ізодіаметричних клітин із коричневим вмістом

Рисунок 4



Фрагменти внутрішньої тканини із безбарвних, видовжених клітин, розташованих вздовж жилок, із великими слизовмісними порожнинами між ними

Рисунок 5



Щільно упаковані групи товстостінних клітин ниток із несправжньої жилки

В ЄФ наводяться показники «Втрата в масі при висушуванні», що становить не більше 15.0 %; «Загальна зола» — не більше 24 % та

«Зола, не розчинна у хлористоводневій кислоті» — не більше 3.0 %.

Кількісне визначення. ЄФ регламентує вміст йоду у сировині методом йодометрії (титрант — 0.01 М розчин натрію тіосульфату). Визначення проводять після попереднього спалювання сировини у лужному середовищі. Допустимий вміст загального йоду (А.м. 126.9) у сировині становить не менше 0.03 % і не більше 0.2 %, у перерахунку на суху сировину.

Дослідження сировини

Об'єктами дослідження були три серії сировини сланів фукусу (зразки 1, 2, 3) та дві серії сланів аскофілуму (зразки 4, 5).

При проведенні макроскопічних досліджень встановлено, що всі зазначені зразки сировини за зовнішніми ознаками відповідали вимогам ЄФ.

При проведенні мікроскопічних досліджень в усіх зразках були встановлені характерні діагностичні ознаки, що відповідали вимогам ЄФ (Рис. 1-5).

При проведенні ідентифікації за допомогою якісної реакції в усіх зразках спостерігалось утворення об'ємного білого, пластівцевого осаду натрію альгінату.

При кількісному визначенні загального йоду встановлено відповідність його вмісту вимогам ЄФ.

У Таблиці наведено результати аналізу зразків сировини. Як видно з наведених даних, усі зразки відповідали регламентованим вимогам.

Таким чином, проведені дослідження встановили відповідність досліджуваних видів сировини вимогам ЄФ та дали можливість введення монографії «Бурі водорості» до ДФУ без введення національних вимог.

Висновки

Проведені дослідження показали, що сировина — слані фукусу та аскофілуму відповідає вимогам монографії ЄФ «Келр» за всіма показниками якості.

На основі проведених досліджень до Державної Фармакопеї України введено монографію «Бурі водорості».

ЛІТЕРАТУРА

1. Водоросли: [Справочник] / С.П. Вассер, Н.В. Кондратьева, Н.П. Масюк и др. — К.: Наук. думка, 1989. — 608 с.
2. Добродеева Л.К. Лечебные препараты водорослевого происхождения. — Архангельск, 1997. — 24 с.
3. Зеров Д.К. Очерк филогении бессосудистых растений. — К.: Наук. думка, 1972. — 315 с.
4. Зинова А.Д. Определитель зеленых, бурых и красных водорослей южных морей СССР. — М.; Л.: Наука, 1967. — 398 с.
5. Макаров В.Н. Результаты исследований по искусственному разведению *Laminaria saccharina* (L.) Lam. и обоснование организации опытно-промышленной плантации на шельфе Белого моря // 2-я Всесоюз. конф. по биологии шельфа (Севастополь). — К.: Наук. думка, 1978. — Ч. 1. — С. 66-67.
6. Петров Ю.Е. Отдел бурые водоросли (Phaeophyta) // Жизнь растений. — М.: Просвещение, 1977. — Т. 3. - С. 114-192.
7. Функциональные свойства альгинатов и их использование в лечебно-профилактическом питании / Подкорытова А.В., Аминина Н.М., Левачев М.М. и др. // Вопросы питания. — 1998. — № 3. — С. 26-29.
8. Подкорытова А.В. Морские водоросли — естественный источник йода / А.В. Подкорытова, Т.И. Вишневская // Парфармацевтика. — 2003. — № 2. — С. 22-23.
9. Саканян К.М. Стандартизация фукуса пузырчатого (*Fucus*) и настоек гомеопатических матричных, получаемых на его основе: Автореф. диссер. ... к.фарм.н. / Всероссийский НИИ лекарственных и ароматических растений РАСХН. — М., 2008. — 23 с.

10. Сиренко Л.Я. Використання водоростей у господарській практиці / Л.Я. Сиренко, Т.В. Паршикова // Укр. ботан. журн. — 1985. — Т. 42, № 6. — С. 77-86.
11. Adler M.A. De la guerre de algues / M.A. Adler // Sci. et. avenir. — 1974. - № 324. — P. 131-135.
12. Braund I.B. Nouvelles perspective dans l'exploitation des laminaries / I.B. Braund, R. Debroise, R. Perez. // Rev. Inst. peches mar. — 1977. — Vol. 41, № 3. — P. 203-211.
13. Chadefaund M. Les vegetaux non vascularis (Cryptogamie) / M. Chadefaund // Traite de Botanique Systematique. — Paris: Masson, 1960. — Т.1. — 1018 p.
14. European Pharmacopoeia. — 6th ed. - Strasbourg: Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare of the Council of Europe, 2007. — Vol. 2. — 3309 p.
15. Fott B. Algenkunde. 2. Auflage. — Jena: Fischer, 1971. — 581 s.
16. Fott B. Sinice a řasy. — Praha: ČSAV, 1967. — 518 s.
17. Kylin H. Über die Entwicklungsgeschichte der Phaeophyceen / H. Kylin // Ibid. — 1933. — Bd. 29, № 7. — S. 1-102.
18. Oltmanns Fr. Morphologie und Biologie der Algen. — 2 Aufl. — Jena: Fisher, 1992. — Bd. 2. — 459 s.
19. Papenfuss G.F. Extension of the brown algae oder Dictyosiphonales to include the Punctariales / G.F. Papenfuss // Ibid. — 1947. — Bd. 74. — P. 1-102.
20. Papenfuss G.F. Phaeophyta // Manual of Phycology / Ed. by G.M. Smith. — Waltham, 1951. — P. 119-166.
21. Pascher A. Phaeophyta (Phaeophyceae) // Die Süßwasser-Flora Deutschlands, Österreichs und der Schweiz. — Jena, 1925. — Bd. 11. — S. 119-138.
22. Pasher A. Über die Beziehungen der Cryptomonaden zu den Algen / A. Pasher // Ber. Deutsch. Bot. Ges. — 1911. — Bd. 29. — S. 193-203.
23. Scherfell A. Kleiner Beitrag zur Phylogenie einiger Gruppen niederer Organismen / A. Scherfell // Bot. Ztg. — 1901. — Bd. 59, Abt. 1. — S. 143-158.
24. Wilcox H.A. The ocean as a supplier of food and energy / H.A. Wilcox // Experientia. — 1982. — Vol. 38, № 1. — P. 31-35.
25. Wiley J. Seaweed Resources in Europe: Uses and Potentials // Guiry&Blunden. — 1991.

Таблиця

Результати аналізу сланів фукусу й аскофілуму у відповідності до вимог ЄФ

| Показник | Нормування | Зразок | | | | |
|--|--|--------|-------|-------|-------|-------|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| макроскопія | відповідно до монографії ЄФ | + | + | + | + | + |
| мікроскопія | відповідно до монографії ЄФ | + | + | + | + | + |
| арсен | не більше 90 ppm | 82 | 84 | 82 | 85 | 86 |
| кадмій | не більше 4 ppm | 3 | 2 | 3 | 3 | 3 |
| свинець | не більше 5 ppm | <5 | <5 | <5 | <5 | <5 |
| ртуть | не більше 0.1 ppm | <0.1 | <0.1 | <0.1 | <0.1 | <0.1 |
| показник набухання | не менше 6 | 7.0 | 7.0 | 8.0 | 6.5 | 7.0 |
| втрата в масі при висушуванні | не більше 15.0 % | 10.59 | 11.65 | 12.25 | 12.98 | 13.14 |
| загальна зола | не більше 24.0 % | 18.32 | 19.12 | 17.61 | 20.18 | 21.98 |
| зола, не розчинна у хлористоводневій кислоті | не більше 3.0 % | 1.85 | 2.71 | 2.16 | 2.54 | 2.30 |
| сторонні домішки | не більше 2 % | 1.1 | 1.3 | 1.1 | 1.5 | 1.6 |
| вміст загального йоду | не менше 0.03 % і не більше 0.2 % (у перерахунку на суху сировину) | 0.04 | 0.05 | 0.04 | 0.08 | 0.09 |

Примітка.

+ — відповідає вимогам

26. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 1-е вид. — Доповнення 3. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2009. — 280 с.

Резюме

Котов А.Г., Владимірова І.Н.,
Георгіянець В.А., Сіра Л.М.

К введеному в Государственную Фармакопею Украины монографии «Бурые водоросли»

Проведен анализ результатов исследований сланей представителей семейства *Fucaceae* рода *Fucus* — фукус пузырчатый (*Fucus vesiculosus* L.) и фукус зубчатый (*Fucus serratus* L.) и рода *Ascophyllum* — аскофиллум узловатый (*Ascophyllum nodosum* Le Jolis.), положенных в основу монографии ГФУ «Бурые водоросли».

Summary

Kotov A.G., Vladimirova I.M., Georgiyants V.A., Sira L.M.

Matter of introduction into the State Pharmacopoeia of Ukraine of the monograph «Kelp»

It was conducted an analysis of data of studies of some plants of *Fucus* kind of *Fucaceae* family (*Fucus vesiculosus* L.

and *Fucus serratus*) and *Ascophyllum* kind (*Ascophyllum nodosum* Le Jolis.). The monograph «Kelp» for SPU on the base of these studies was developed.

Котов Андрій Георгійович (н. 1960). Закінчив Харківський фармацевтичний інститут (1982). Пров. наук. співр. ДП УНФЦЯЛЗ. К.фарм.н. (1996). Ст. наук. співр. (2004). Керівник наукового напрямку «Лікарська рослинна сировина» відділу ДФУ УНФЦЯЛЗ.

Владимірова Інна Миколаївна. Закінчила Національний фармацевтичний університет (2005). К.фарм.н. (2008). Асистент кафедри якості, стандартизації та сертифікації ліків ІПКСФ НФаУ.

Георгіянець Вікторія Аковівна. Закінчила Харківський фармацевтичний інститут (1987). Д.фарм.н. (2005). Професор (2005). Зав. кафедри фармацевтичної хімії НФаУ.

Сіра Людмила Михайлівна. К.фарм.н. (1985). Доцент (1988). Доцент кафедри ботаніки НФаУ.

Міжнародне співробітництво у фармацевтичній галузі

США та Україна домовилися про спільне використання стандартів якості лікарських засобів

Фармакопеї обох країн уклали угоду, що допоможе підвищити якість охорони здоров'я

Роквілль, Меріленд, червень 2010 року

Із метою підвищення якості лікарських препаратів у світі Фармакопейна Конвенція США (USP) та Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів (Центр) уклали угоду про спільне використання стандартів якості, чистоти, ефективності та справжності ліків. За цією угодою протягом 5 років (із можливістю відновлення угоди після закінчення цього терміну) Центр отримує право включати до *Фармакопеї України* та публікувати у журналі *Фармаком* документальні стандарти із *Фармакопеї США-Національного Формуляра (USP-NF)*. Стандарти можуть бути або включені повністю, у тому вигляді, в якому вони опубліковані в *USP-NF* (у перекладі), або можуть бути адаптовані для повнішої відповідності вимогам Центру в Україні.

Угоду було підписано 02.06.2010 у штаб-квартирі Фармакопейної Конвенції США, місті Роквіллі, штат Меріленд, доктором Род-

жером Уільямсом, Генеральним директором Фармакопейної Конвенції США, і доктором Олександром Гризодубом, Директором Фармакопейного центру України.

Доктор Уільямс відзначив, що ця угода є важливою віхою у справі сприяння зміцненню охорони здоров'я на міжнародному рівні. Науко-



вий обмін, представлений угодою із Центром, принесе користь не тільки громадянам України, але й українським фармацевтичним виробникам, які хотіли б експортувати свою продукцію в інші країни. Фармакопейній Конвенції США буде корисний досвід учених Центру, який, у свою чергу, сприятиме розвитку стандартів, що публікуються в *USP-NF*.

Доктор Гризодуб підкреслив, що можливість використовувати стандарти якості *USP-NF* є значним внеском в охорону здоров'я населення України. Партнерство із USP дасть *Фармакопеї України* доступ до міжнародно визнаних стандартів якості. Крім використання документальних стандартів *USP-NF*, український Центр розгляне можливість застосування відповідних стандартних зразків, що є фізичними або хімічними еталонами, за якими фармацевтичні виробники та регуляторні ор-

гани звіряють якість і справжність лікарських засобів.

Протягом останнього року офіційні особи USP і Центру обмінялися візитами, провели ряд зустрічей, вивчаючи можливості для співпраці. Кульмінацією цієї діяльності стала підписана угода.

USP є некомерційною науковою організацією, що встановлює стандарти якості, справжності, чистоти й ефективності лікарських засобів, продуктів харчування та дієтичних добавок. Стандарти USP для лікарських засобів введено до законодавства Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA) і використовуються більше як у 130 країнах.

Докладна інформація на сайті : mediarelations@usp.org

Фітохімічні дослідження

УДК 615.11:582.951.4

Попова Н.В., Литвиненко В.И., Бовтенко В.А.

Национальный фармацевтический университет

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

К вопросу о стандартизации плодов стручкового перца украинских сортов

Проведен сравнительный анализ показателей качества плодов стручкового перца в фармакопеях разных стран, в том числе в Европейской Фармакопее (ЕФ), и ГОСТ. На украинских сортах стручкового перца апробированы методики ЕФ – идентификация методом тонкослойной хроматографии и определение количественного содержания суммы капсаициноидов методом ВЭЖХ, которые могут быть включены в национальную монографию на данный вид сырья. Однако, отечественное сырье содержит меньше капсаициноидов, чем регламентировано монографией ЕФ. Показана необходимость снижения нормирования содержания суммы капсаициноидов до не менее 0.15 % и проведения идентификации капсаициноидов методом ТСХ с использованием отечественного капсаицина – стандарта.

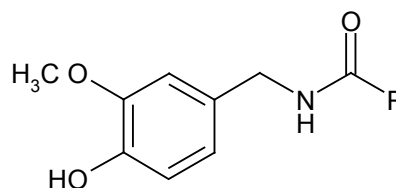
Род стручковый перец *Capsicum L.* (сем. *Solanaceae*) насчитывает, по разным данным, от 20 до 50 видов [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Растения этого рода ценятся из-за своих плодов, которые отличаются размерами, окраской и содержанием жгучих веществ, различают сладкие и острые сорта растений рода стручковый перец.

Для медицинского применения представляют интерес как сладкие сорта, богатые витаминами А, С, Р, так и жгучие сорта [1, 2, 3, 12, 15, 16].

Химический состав плодов стручкового перца достаточно хорошо изучен. Установлено, что за «жгучесть» острых сортов отвечают не менее 12 веществ, названных капсаициноидами, которые являются ванилиламидами жирных кислот (Рис. 1). Наибольшую жгучесть придают

плодам капсаицин ((50-60) % от суммы капсаициноидов), дигидрокапсаицин ((30-45) %) и нордигидрокапсаицин ((5-8) %), в плодах содержатся также каротиноиды, флавоноиды, стероидные гликозиды (капсикозиды А, В, С, D), эфирное и жирное масла, микро- и макроэлементы [1, 2, 3, 7, 12, 15]. Структура капсаициноидов приведена в Табл. 1.

Рисунок 1



Общая структурная формула капсаициноидов

Острые сорта стручкового перца перерабатывают в настойку, густой экстракт, смолу, на основе которых выпускают мази (например, Эспол), перцовый пластырь и др. За рубежом выпускают препараты на основе синтетического аналога капсаицина — нонивамида (например, мазь «Финалгон» (Германия)) [22].

Настойка плодов возбуждает аппетит, улучшает пищеварение. Рекомендуют использовать препараты перца для лечения миозитов в области плеч, рук, спины, как взрослых, так и детей. Препараты стручкового перца назначают для лечения артритов, ревматизма, невралгии, люмбаго и при обморожениях, в комплексной терапии при нарушениях периферического кровообращения. Паприку и смолу применяют в пищевой промышленности как пищевую добавку и природный краситель [1, 2, 3, 22].

В настоящее время стручковый перец (как острый, так и сладкий) возделывается во всех странах земного шара, где климатические условия позволяют вести промышленную культуру (от 55° ю.ш. до (55-56)° с.ш.). Мировое товарное производство стручкового перца (как сладкого, так и острого) составляет более 22 млн. т. За последние 10 лет также увеличились посевные площади более чем на 100 тыс. га, а средняя урожайность выросла с 9.9 т/га в 1989-1991 годах до 13.8 т/га в 2002 году [1, 2, 3].

Самыми крупными производителями перца являются Китай, Мексика, Турция, Нигерия, Испания. Больше всего его производят в

Азии — 57 % мирового производства. В Европе его производство составляет 14.7 % мирового производства. Так, в Испании за последние 20 лет посевные площади увеличились на 13 %, а производство плодов увеличилось в два раза, в основном за счет защищенного грунта. В Словакии стручковый перец по производству занимает пятое место после капусты, помидора, лука и моркови, а Венгрия занимает под стручковым перцем около 12 тыс. га. Производство стручкового перца в Турции стабильно увеличивается из года в год на (4-10) %, каждый год страна экспортирует более 20 тыс. т перца.

В Боливии, Парагвае, Аргентине культивируют *C. pendulum* Willd. — с. п. повислый, а в Мексике, Перу и Боливии — *C. pubescens* Ruiz et Pav. с. п. опушенный. Многолетний кустарник п. кустарниковый (*C. frutescens* L.) выращивают от Латинской Америки до Флориды.

Кроме вышеуказанных видов перца в медицинской практике используют острые сорта других видов рода *Capsicum*: *C. conicum* Meyer — стручковый перец колумбийский; *C. angulosum* Mill. — стручковый перец перуанский.

В торговле, пищевой и медицинской промышленности виды стручкового перца известны под следующими названиями: *C. annuum* var. *longum* известен как Louisiana Long pepper, *C. frutescens* — African Chillies, *C. annuum* var. *conoides* — Tabasco pepper, гибрид сорта Honka (японский сорт) и Old Sport *Capsicum* известен как Louisiana Sport Pepper [1, 2, 3, 5, 17, 18, 19].

Таблица 1
Природные капсаициноиды

| Капсаициноид | R - остатки алифатических кислот | |
|--|---|--|
| | структурная формула R | кислотный остаток |
| капсаицин изо — C 10:1 | $\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \diagdown \\ \text{CH} \\ \diagup \\ \text{H}_3\text{C} \end{array} \text{CH}(\text{CH}_2)_4$ | 8-метил-6-нонеловой или изодециленовой |
| дигидрокапсаицин изо — C 10:0 | $\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \diagdown \\ \text{CH} \\ \diagup \\ \text{H}_3\text{C} \end{array} (\text{CH}_2)_6$ | 8-метилнонановой или изодециловой |
| гомокапсаицин изо — C 11:1 | $\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \diagdown \\ \text{CH} \\ \diagup \\ \text{H}_3\text{C} \end{array} \text{CH}(\text{CH}_2)_5$ | 9-метил-7-деценной или изоундециловой |
| гомодигидрокапсаицин 1 изо — C 11:0 | $\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \diagdown \\ \text{CH} \\ \diagup \\ \text{H}_3\text{C} \end{array} (\text{CH}_2)_7$ | 9-метилдекановой или изодециловой |
| гомодигидрокапсаицин 2 изо — C 11:0 | $\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \diagdown \\ \text{CH} \\ \diagup \\ \text{C}_2\text{H}_7 \end{array} (\text{CH}_2)_6$ | 8-метилдекановой |
| нордигидрокапсаицин изо — C 8:0 | $\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \diagdown \\ \text{CH} \\ \diagup \\ \text{H}_3\text{C} \end{array} (\text{CH}_2)_5$ | 7-метилоктановой или нонановой |

Качество плодов стручкового перца регламентируют Фармакопеи: Европейская, Австрии, Германии, Венгрии, Японии, Италии, Швейцарии, СССР, США [10, 11, 12, 15, 17, 18, 19].

Немецкая Фармакопея описывает в качестве лекарственного растительного сырья (ЛРС) плоды *C. frutescens* L., которые должны содержать не менее 0.4 % капсаициноидов. Содержание этих веществ определяется методом жидкостной хроматографии, используют также макро-

микроскопический анализ и органолептическое определение капсаициноидов. Не допускается наличие плодов *C. annuum* L. var. *longum* (de Candolle) Sendtner.[18]

Фармакопея Японии описывает в качестве ЛРС плоды *C. annuum* или его разновидностей. Анализ проводят методами макроскопии и органолептического определения остроты перца. Плоды должны содержать не менее 9.0 % экстрактивных веществ, извлекаемых эфиром [17].

Таблица 2

Требования, предъявляемые к плодам стручкового перца в различных странах

| Нормативный документ | Вид стручкового перца | Содержание действующих веществ |
|---------------------------|---|---|
| ГОСТ 14260-89 | <i>C. annuum</i> L. | 0.15 % суммы капсаициноидов, в пересчете на капсаицин |
| ЕФ | <i>C. annuum</i> L. var. <i>minimum</i> (Miller) Heiser и мелкоплодные сорта <i>C. frutescens</i> L. | 0.4 % суммы капсаициноидов, в пересчете на капсаицин |
| Фармакопея США | <i>C. annuum</i> L. var. <i>conoides</i> Irish, <i>C. annuum</i> L. var. <i>longum</i> Sendt, <i>C. frutescens</i> L. | 12 % экстрактивных веществ, извлекаемых эфиром |
| Фармакопея Великобритании | <i>C. annuum</i> L. var. <i>minimum</i> L. <i>C. frutescens</i> L. | 0.4 % суммы капсаициноидов, в пересчете на капсаицин |
| Немецкая Фармакопея | <i>C. frutescens</i> L. sensu latiore | 0.4 % капсаициноидов (у плодов удаляют чашечку) |
| Фармакопея Японии | <i>C. annuum</i> L. | 9 % экстрактивных веществ, извлекаемых эфиром |

Таблица 3

Основные показатели качества плодов стручкового перца по ГОСТ 14260-89 и Европейской Фармакопее

| Показатель | ГОСТ 14260-89 | ЕФ |
|---------------------------|---|--|
| вид стручкового перца | <i>C. annuum</i> L. | <i>C. annuum</i> L. var. <i>minimum</i> (Miller) Heiser и мелкоплодные сорта <i>C. frutescens</i> L. |
| содержание капсаициноидов | 0.15 % (хроматоспектрофотометрический метод) | 0.4 % (ВЭЖХ) |
| влажность | 14.0 % | 11.0 % |
| зола | 8.0 % | 10.0 % |
| посторонние примеси | побуревших плодов — не более 2.0 %, массовая доля других частей растения - не более 3.0 % | не должно быть плодов <i>C. annuum</i> L. var. <i>longum</i> (Sendtn.) |
| хроматографический анализ | отсутствует | ТСХ-анализ |

Таблица 4

Морфологические признаки плодов стручкового перца

| Европейская Фармакопея | ГОСТ 14260-89 |
|---|--|
| Плоды от желтовато-оранжевого до красновато-коричневого цвета, продолговато конической формы с закругленным концом, около (1-3) см длиной и до 1 см диаметром в широкой части плода, с пятизубчатой чашечкой и плодоножкой. Околоплодник немного сморщенный, гладкий, содержит около 10-20 плоских семян до (3-4) мм длиной, которые прикреплены к красноватой перегородке. Вкус сильно жгучий. | Плоды до 16 см длиной, до 4 см шириной, конические, иногда слабо изогнутые, обычно с оставшейся пятизубчатой чашечкой и с короткой плодоножкой. Стенки плодов тонкие, ломкие, снаружи гладкие, блестящие. Внутри плоды полые, с плацентой, к которой прикреплены многочисленные плоские почковидные семена. Цвет плодов красный, темно-красный или оранжево-красный, семян — желтоватый, чашечек и плодоножек - буровато-зеленый, Запах не определяется. Вкус сильно жгучий. |

Европейская Фармакопея и Фармакопея Британии в плодах *C. annuum* var. *minimum* и *C. frutescens* L. регламентируют содержание суммы капсаициноидов - не менее 0.4 %, в пересчете на капсаицин, в смоле плодов с. перца — (6.5-8.0) %, в настойке - не менее (0.02-0.06) % [10, 15].

Фармакопея США регламентирует качество плодов острых сортов по содержанию экстрактивных веществ, извлекаемых эфиром, которое должно быть не менее 12 %, а содержание суммы капсаициноидов (капсаицина, дигидрокапсаицина и нордигидрокапсаицина) в смоле стручкового перца должно быть не менее 8.0 %. Фармакопея США приводит монографию и на капсаицин-стандарт [19].

Качество сырья плодов стручкового перца регламентирует ГОСТ 14260-89, массовая доля

капсаициноидов должна быть не менее 0.15 %, в пересчете на капсаицин – стандарт [21]. Качество сырья плодов стручкового перца механизированной уборки регламентирует ТУ 9277-134-00482192-97.

Требования Фармакопей ряда стран приведены в Табл. 2 и 3 [10, 11, 12, 15, 17, 18, 19].

Целью настоящей работы является исследование показателей качества плодов стручкового перца однолетнего, культивируемого в Украине, для выяснения возможности гармонизации требований национальной законодательной базы с Европейской Фармакопеей.

Образцы плодов стручкового перца были заготовлены в ГП «Институт овощеводства и бахчеводства УААН» (г. Мерефа, Харьковская область). Исследованию подвергались плоды стручкового перца острых сортов: Украинский

Таблица 5

Характеристика плодов острых сортов стручкового перца

| Сорт | Окраска плода | Длина, см | Ширина в широкой части плода, см |
|---------------------|---------------------------|-----------|----------------------------------|
| Украинский горький | темно-красная | 3.5-6.0 | 1.0-1.5 |
| Харьковский горький | темно-красная | 8.0-10.0 | 1.5-2.0 |
| Сацenni | ярко-красная | 14.0-16.0 | 1.0-1.5 |
| Китайский огонь | темно-красная | 17.0-18.5 | 2.5-3.0 |
| Горыныч | красная | 17.0-18.0 | 2.0-3.0 |
| Слоновый хобот | красная или темно-красная | 19.0-20.0 | 2.5-3.5 |
| Афганский | красная | 1.0-2.0 | 0.5 |

Таблица 6

Анатомические признаки плодов стручкового перца

| Европейская Фармакопея | ГОСТ 14260-89 |
|---|---|
| <p>ЕФ рекомендует проводить анатомический анализ оранжевого порошка плодов.</p> <p>В порошке обнаруживаются следующие диагностические структуры: фрагменты эпикарпа, образующими ряды из 5-7 клеток; кутикула морщинистая, паренхимные клетки содержат капельки красного масла, иногда микрокристаллы кальция оксалата; эндокарп содержит характерные островки групп склереид; группы тонкостенных паренхимных клеток; фрагменты семени с эписпермом, состоящим из крупных, зеленовато-желтых, извилистостенных склереид с тонкими наружными стенками и сильно неравномерно радиально утолщенными внутренними стенками, которые имеют заметную пористость; паренхимные клетки эндосперма с каплями жирного масла и алейроновыми зернами (3-6) мкм в диаметре; иногда встречаются фрагменты чашечки, эпидермис которой имеет устьица анизоцитного типа; внутренний эпидермис с большим количеством трихом, но без устьиц; волоски железистые с одноклеточной ножкой и многоклеточной головкой; мезофилл с большим количеством идиобластов с микрокристаллами кальция оксалата.</p> | <p>При рассмотрении с поверхности клетки наружного эпидермиса плода (экзокарпия) изодиаметрические, слегка извилистые или многоугольные с утолщенными пористыми стенками. Клетки внутреннего эпидермиса (эндокарпия) довольно узкие, вытянутые, с извилистым контуром и желтыми четковидно утолщенными стенками. Мякоть плода состоит из тонкостенных клеток с обильным содержанием в виде оранжево-желтых или коричнево-оранжевых комочков (хромопласты) и капель жирного масла оранжевого, желто- или красно-оранжевого цвета. В обрывках семени наибольшее диагностическое значение имеют каменистые клетки (эпидермис) семенной кожуры – очень крупные, причудливо извилистые с толстой серовато- или зеленовато-желтой слоистой оболочкой, пронизанной многочисленными порами. Элементы чашечки плода: обрывки эпидермиса с головчатыми волосками, состоящими из одноклеточной ножки и многоклеточной головки с коричневым содержимым; в мезофилле чашечки встречаются клетки с кристаллическим песком кальция оксалата. В обрывках плодоножки характерны тяжи крупных механических волокон с волнистым контуром; клетки основной паренхимы крупные, пористые.</p> |

горький, Харьковский горький, Саценни, Горыныч, Астраханский, Китайский огонь, Слоновий хобот, Афганский, заготовленные в 2007-2009 годах. К наиболее широко районированным острым сортам на Украине относят Украинский горький и Харьковский горький [16]. Сорта отличаются друг от друга размерами, толщиной и окраской плодов, как показано в Табл. 5.

Идентификация

Макроскопия (Внешние признаки). Морфологическая характеристика плодов в этом разделе ЕФ и ГОСТ идентична, однако, следует отметить, что Европейская Фармакопея рекомендует заготавливать плоды острых сортов *Capsicum annuum* L. var. *minimum* (Miller) Heiser и мелкоплодные сорта *Capsicum frutescens* L., в то время как ГОСТ указывает на сорта от *Capsicum annuum* L. Сравнительный анализ внешних признаков плодов стручкового перца по ЕФ и ГОСТ приведен в Табл. 4.

Плоды исследуемых сортов имеют конусовидную форму, их размеры варьируют по длине и ширине. Основание крепления плодоножки плоское или с вогнутыми краями; поверхность плода, как правило, слегка морщинистая, гладкая, несколько приплюснутая; верхушка остроконечная или округлая, плоды имеют от двух до четырех гнезд. Характерным отличием плодов отечественных сортов являются размеры, наиболее близкими к требованиям ЕФ по размерам плодов являются сорта Украинский и Афганский.

Микроскопия. Описание анатомических признаков плодов стручкового перца в ЕФ существенных отличий от ГОСТ не имеет. Различия касаются проведения эксперимента: в ЕФ принято проводить анализ сырья, измельченного в порошок, в то время как в ГОСТ 14260-89 описано сырье при изучении его с поверхности (Табл. 6).

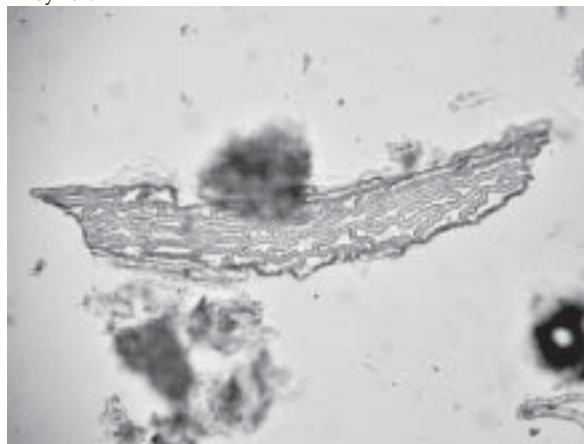
Микропрепараты готовили из высушенного свежемороженого фиксированного сырья. Изучение проводили под микроскопом Granum при увеличении $\times 40$, $\times 100$ и $\times 400$. Диагностические структуры фотографировали с помощью фотоаппарата "Sony". В ходе микроскопического анализа во всех образцах были выявлены диагностические признаки, характерные для плодов стручкового перца в соответствии с ЕФ и ГОСТ 14260-89. Результаты анатомического анализа исследуемых образцов плодов стручкового перца приведены на Рис. 2-8.

Метод тонкослойной хроматографии

Европейская Фармакопея рекомендует проводить тонкослойный хроматографический ана-

лиз плодов стручкового перца, используя в качестве системы растворителей смесь вода - метанол (20:80), для обнаружения капсаициноидов хроматографическую пластинку обрабатывают раствором дихлорохинонхлоримида в метаноле и выдерживают в парах аммиака. Капсаициноиды проявляются в виде синих зон. Пластинку просматривают при дневном свете.

Рисунок 2



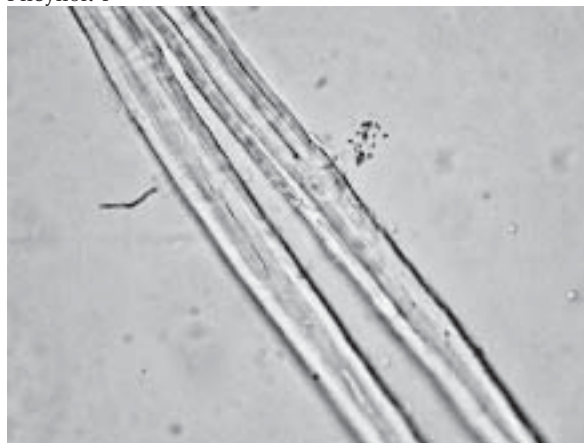
Каменистые клетки семенной кожуры

Рисунок 3



Эпидермис чашечки с устьищем

Рисунок 4



Механические волокна плодоножки

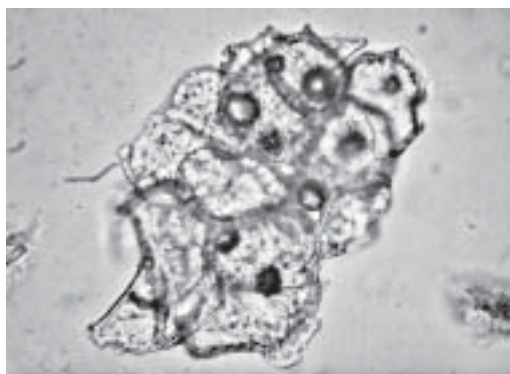
Рисунок 5

**Головчатые волоски чашечки**

Рисунок 6

**Клетки основной паренхимы плодоножки**

Рисунок 7

**Клетки мезокарпия с каплями жирного масла**

Аналогичный вид анализа в ГОСТ 14260-89 отсутствует.

Для хроматографического анализа проводили экстракцию 0,5 г плодов перца исследуемых образцов диэтиловым эфиром. Для получения раствора сравнения растворяли 2 мг капсаицина-стандарта [21] в 5 мл диэтилового эфира. На хроматографическую пластинку (Silicagel 60F₂₃₄, фирма Merck) наносили полоской 20 мкл каждого раствора. Хроматографирование (12 см) проводили в камере с системой

растворителей вода-метанол (20:80). Пластинку высушивали на воздухе и проявляли метанольным раствором дихлорохинонхлоримида с последующим выдерживанием в парах аммиака. На хроматограмме раствора сравнения обнаруживается два пятна, соответствующих капсаицину и дигидрокапсаицину.

На хроматограммах всех экстрактов образцов плодов перца обнаружено по два пятна, соответствующих капсаицину и дигидрокапсаицину. Менее интенсивные пятна наблюдались в экстрактах сортов Горыныч и Китайский огонь, наиболее интенсивные — в плодах Саценни и Украинский горький (Рис. 9).

Рисунок 8

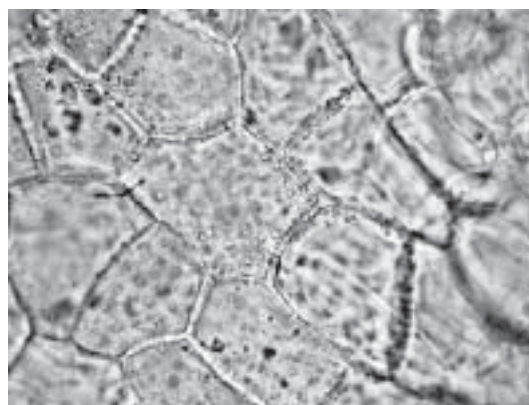
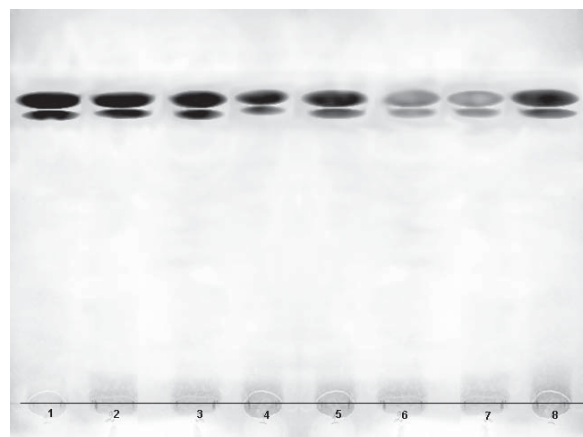
**Клетки экзокарпия**

Рисунок 9

**Хроматограмма экстрактов исследуемых образцов плодов перца**

1 — раствор сравнения;

экстракты плодов сортов:

2 — Украинский горький, 3 — Саценни,

4 — Украинский горький, 5 — Харьковский,

6 — Горыныч, 7 — Китайский огонь,

8 — Афганский

Количественный анализ

ГОСТ 14260-89 рекомендует оценивать содержание суммы капсаициноидов (не менее

0.15 %) хроматоспектрофотометрическим методом [7, 8, 9, 11], ЕФ (не менее 0.4 %) — методом ВЭЖХ [10].

Анализ содержания суммы капсаициноидов в исследуемых образцах плодов стручкового перца проводили методом ВЭЖХ в соответствии с ЕФ [10].

Данная методика была воспроизведена на жидкостном хроматографе фирмы «Waters» с ручным инжектором Rheodyne 7725i с дальнейшей компьютерной обработкой результатов по программе «Мультихром для Windows». Детектирование проводилось с помощью УФ-детектора «Waters 2487», $\lambda = 230$ нм. Хроматографическая колонка из нержавеющей стали, размер (4.6 × 250) мм, заполненная сорбентом октадецилсиликагелем Symmetry Shield RP18 с размером частиц 5 мкм или аналогичная, удовлетворяющая требованиям пригодности хроматографической системы; подвижная фаза: ацетонитрил-1.38 % раствор натрия дигидрофосфата (1:1), доведенная до рН 3.0±0.2 5 М раствором кислоты фосфорной, дегазированная любым удобным способом; скорость подвижной фазы 1.0 мл/мин; температура колонки 30 °С. Уравновешивают колонку около 45 мин. Содержание суммы капсаициноидов рассчитывали в пересчете на капсаицин [21].

Результаты приведены на Рис. 10, 11 и в Табл. 7.

Таблица 7

Содержание суммы капсаициноидов в плодах стручкового перца

| Сорт | Сумма капсаициноидов, % |
|---------------------|-------------------------|
| Харьковский горький | 0.108 |
| Украинский горький | 0.280 |
| Саценни | 0.540 |
| Горыныч | 0.024 |
| Китайский огонь | 0.062 |
| Астраханский | 0.250 |
| Афганский | 0.410 |

Испытания на чистоту. В ЕФ приведены показатели «Общая зола», «Потеря в массе при высушивании» и «Посторонние примеси». В ГОСТ для плодов перца аналогично регламентируется содержание золы, влажность. В качестве посторонних примесей ГОСТ определяет побуревшие плоды и другие части растения, а ЕФ требует отсутствие плодов *C. annuum* L. var. *longum* (Sendtn.).

Результаты анализа отечественных образцов плодов стручкового перца по показателям «Влажность» («Потеря в массе при высушивании») и «Общая зола», проведенного в соответствии с ЕФ и ГФ XI, приведены в Табл. 8.

Выводы

1. Проведенный сравнительный анализ требований ЕФ и ГОСТ 14260-89 свидетельствует о том, что в качестве отечественного сырья используют плоды, заготовленные от острых сортов *C. annuum* L., а ЕФ рекомендует применять острые мелкоплодные плоды *C. annuum* L. var. *minimum* (Miller) Heiser и *C. frutescens* L. и не допускает использование в качестве ЛРС длинных плодов *C. annuum* L. var. *longum* (Sendtn.).

2. Морфолого – анатомический анализ не выявил существенных отличий, предъявляемых к идентификации плодов стручкового перца по ЕФ и ГОСТ 14260-89. Проанализированные отечественные образцы плодов стручкового перца соответствуют требованиям ЕФ. Отечественные сорта стручкового перца отличаются от описанной в ЕФ ЛРС размерами. Наиболее близки к требованиям ЕФ сорта Украинский горький и Афганский.

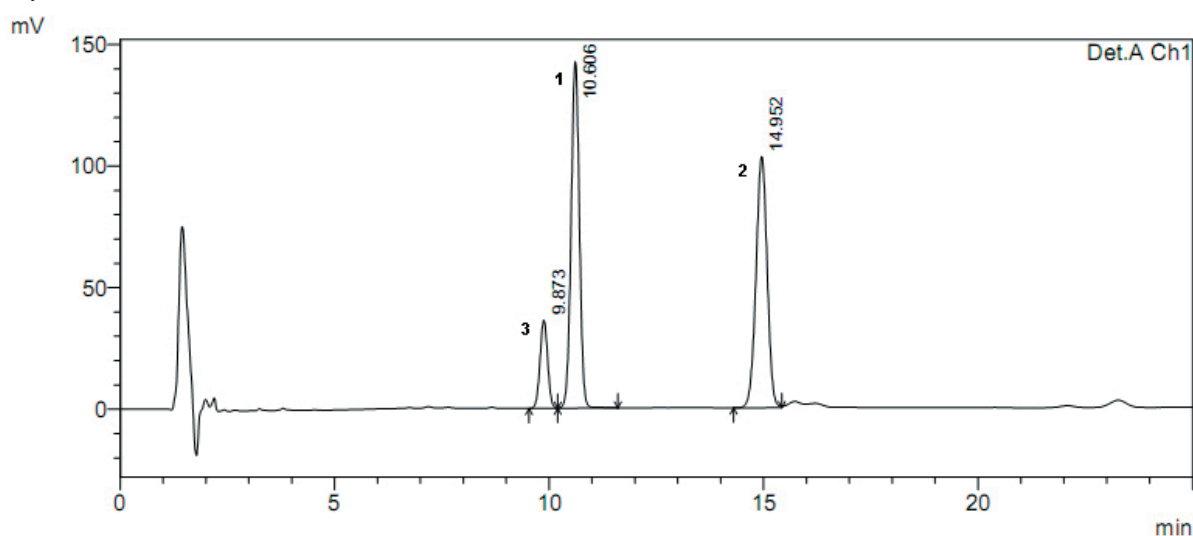
3. Результаты тонкослойного хроматографического анализа экстрактов отечественных образцов стручкового перца показывают, что они соответствуют требованиям ЕФ. Во всех образцах идентифицированы капсаицин и дигидрокапсаицин.

4. Количественный анализ исследуемых образцов стручкового перца показывает, что они содержат капсаициноидов меньше, чем требуется в ЕФ, но соответствуют требованиям ГОСТ 14260-89 (не менее 0.15 %).

ЛИТЕРАТУРА

- Govindarajan V.S. Capsicum – production, technology, chemistry and quality. Part II. Processed products, standards, world production, and trade / V.S. Govindarajan // CRC Critical Reviews in Food Science and Nutrition. – 1986. - Vol. 23, № 3. - P. 207 – 288.
- Govindarajan V.S. Capsicum – production, technology, chemistry and quality. Part I. History, botany, cultivation and primary processing / V.S. Govindarajan // CRC Critical Reviews in Food Science and Nutrition. – 1985. - Vol. 22, № 2. – С. 109 – 176.
- Capsicum*. The genus *Capsicum* // Ed. by Amit Krishna De. - London: Taylor & Francis Ltd., 2003.
- Вехов В.Н. Культурные растения СССР / В.Н. Вехов, И.А. Губанов, Г.Ф. Лебедев / Под ред. Т.А. Работнова. - М.: Мысль, 1978. – 336 с.
- Жуковский Л.М. Культурные растения и их сородичи / Л.М. Жуковский. - Изд. 3-е, перераб и доп. - Л.: Колос, 1971. - 752 с.
- Жизнь растений : В 6 т. / Под ред. А.Л. Тахтаджана. – М.: Просвещение, 1981. - Т. 5 (2). - 511 с.
- Попова Н.В. Фитохимическое изучение растений рода перец стручковый: Автореф. дисс. ... к.фарм.н. - Харьков, 1985. - 20 с.
- Определение суммы капсаициноидов в экстракте стручкового перца густом / Дanelьянц В.А., Черныш Л.Я., Шостенко Ю.В., Понтликова И.А., Ковалев И.П. // Фармация. – 1984. - Т. 32, № 5. - С. 35-37.
- Определение капсаициноидов в плодах перца и препаратах из него / Дanelьянц В.А., Черныш Л.Я., Шостенко Ю.В.,

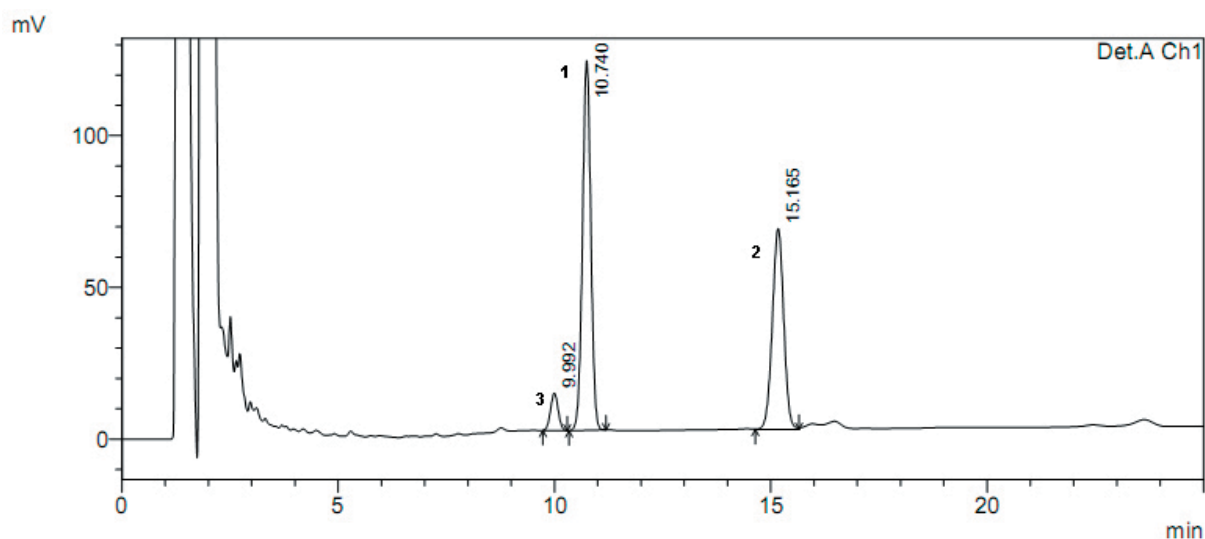
Рисунок 10



Хроматограмма капсаицина-стандарта

1 — капсаицин, 2 — дигидрокапсаицин, 3 — нордигидрокапсаицин

Рисунок 11



Хроматограмма экстракта плодов стручкового перца сорта «Саценни»

Таблица 8

Анализ плодов стручкового перца по показателям «Общая зола», «Влажность» («Потеря в массе при высушивании»)

| Сорт | Общая зола (ГОСТ - 8.0 %; ЕФ - 10.0 %) | Влажность: ГОСТ - 14.0% Потеря в массе при высушивании: ЕФ - 14 % |
|---------------------|---|--|
| Харьковский горький | 6.40 | 10.50 |
| Украинский горький | 5.80 | 9.35 |
| Саценни | 6.70 | 9.80 |
| Горыныч | 6.10 | 9.10 |
| Китайский огонь | 6.30 | 8.90 |
| Афганский | 5.05 | 7.40 |
| Астраханский | 5.90 | 8.20 |

Ковалев И.П., Понтликова И.А. // Пятая Всесоюзная конференция по аналитической химии органических соединений. - М.: Наука, 1984. - С. 73.

10. European Pharmacopoeia. — 6th ed. — Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare of the Council of Europe, 2008. — Vol. 2. — 3308 p.

11. ГОСТ 14260-89. Плоды перца стручкового. -. М.: Издательство стандартов, 1989. — 5 с.

12. Лекарственные растения Государственной фармакопеи / Под ред. Самылиной И.А. — М.: «АНМИ», 1999. - 496 с.

13. 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.

14. Котов А.Г. Дослідження з розробки та введення монографій на лікарську рослину сировину до Державної Фармакопеї України / А.Г. Котов // Фармаком. - 2009. - № 1. - С. 5-19.

15. Попова Н.В. Лекарственные растения мировой флоры / Н.В. Попова, В.И. Литвиненко. — Харьков, 2008. - 510 с.

16. Перец стручковый // Руководство по апробации овощных культур и кормовых корнеплодов / Под ред. Д.Д. Брежнева. - М.: Колос, 1982. - С. 46-64.

17. Japanese Pharmacopoeia. — Tokyo: Labour and Welfare, 2001 — 1090 p.

18. Deutscher Arzneibuch. - Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag, 1986.

19. The United States Pharmacopoeia- 27th ed. - Rockville, 2004.

20. Государственная Фармакопея СССР / МЗ СССР. — 11-е изд., доп. - Вып.1. — М.: Медицина, 1987. — 336 с.; Вып. 2. - М.: Медицина, 1990. - 400 с.

21. ВФС 42-1753-87. Капсаицин — стандарт.

22. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России - М.: АстраФармСервис, 2009. - 1760 с.

Резюме

Попова Н.В., Литвиненко В.І., Бовтенко В.О.

До питання про стандартизацію плодів стручкового перцю українських сортів

Проведено порівняльний аналіз показників якості плодів стручкового перцю у фармакопеях різних країн, у тому числі в Європейській Фармакопеї (ЄФ), і ГОСТ. На українських сортах стручкового перцю апробовано мето-

дики ЄФ — ідентифікація методом тонкошарової хроматографії та визначення вмісту суми капсаїциноідів методом ВЕРХ, що можуть бути введені до національної монографії на даний вид сировини. Вітчизняна сировина містить менше капсаїциноідів, ніж регламентовано монографією ЄФ. Показано необхідність зниження нормування вмісту суми капсаїциноідів до не менше 0.15 % і проведення ідентифікації капсаїциноідів методом ТШХ із використанням вітчизняного капсаїцину — стандарту.

Summary

Popova N.V., Litvinenko V.I., Bovtenko V.A.

Matter of standardization of the fruits of capsicum of Ukrainian kinds

Comparative analysis of quality indices of the fruits of capsicum from different pharmacopoeias, including the European Pharmacopoeia (EP), and State Standard (SS) was conducted. At Ukrainian kinds of capsicum have been tested EU methods — identification by TLC and determination of the content of the sum of capsaicinoids by HPLC. These methods could be included into the national monographs for this herbal drug. But home herbal drug had less capsaicinoids than it had been required by EP. The necessity the decrease of the requirements for the content of capsaicinoids up to not less than 0.15 per cent and of the conducting of an identification of capsaicinoids by TLC with the use of national standard of capsaicin were shown.

Попова Наталя Вячеславовна. Окончила Харківський фармацевтичний інститут (1981). Доцент кафедри фармакогнозії Національного фармацевтичного університета.

Литвиненко Василь Іванович (р. 1932). Окончив Харківський фармацевтичний інститут (1959). Д.х.н. (1990). Професор (1991). Академик АИИ Украины. Зав.сектором хімії і технології фенольних препаратів ГП ГНЦЛС.

Бовтенко Владимир Александрович (р. 1970). Окончил Харківський державний університет (1994). Науч. сотр. лабораторії рідких і м'яких лікарських засобів і аерозолей ГП ГНЦЛС.

Мазурець С.І., Ковальов С.В., Котов А.Г., Ляшенко М.І., Гамуля О.В., Затильнікова О.О.
Національний фармацевтичний університет
Державне підприємство «Державний науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»
Інститут сільського господарства Полісся УААН, м. Житомир

Вивчення якості сировини сортів хмелю звичайного на відповідність вимогам Державної Фармакопеї України

Проведено порівняльний аналіз показників якості п'яти сортів хмелю звичайного, регламентованих ДФУ. Виконані дослідження показали, що за всіма показниками якості досліджувані зразки зазначених сортів хмелю звичайного відповідають вимогам ДФУ.

В останній час широке застосування у медичній практиці знаходять лікарські засоби рослинного походження. Дуже важливою є розробка для лікарської рослинної сировини (ЛРС) нормативних документів, що відповідають світовим вимогам щодо її якості [1, 2, 12].

Хміль звичайний — *Humulus lupulus L.*, род. Конопцеві — *Cannabaceae* здавна знаходить широке застосування у медичній практиці через різноманітний вміст біологічно активних сполук.

Х. звичайний — багаторічна трав'яниста дводомна ліана. Стебло витке, гранчасте, завдовжки (3-6) м. Листки довгочерешкові, супротивні на чоловічих екземплярах, на жіночих - почергові, округлі або яйцеподібні, три - п'ятилопатеві, із серцевидною основою та пилчастими краями. Зверху темно-зелені, шорсткі, із жовтими залозками; знизу — світліші, з розсіяними волосками вздовж жилок. Квітки одностатеві, у дихазіях, зібраних у колосоподібні суцвіття. Жіночі квітки зібрані у шишкоподібні сережки, що розростаються у супліддя — «шишки». «Шишки» — довгасто-еліптичні, поодинокі або по декілька на тонкій плодоніжці, із розкритими лусочками, що прикріплюються до твердого стрижня, із плодами або без них. На приквіткових і покривних лусочках містяться дрібні золотаво-жовті, клейкі лупулінові залозки — багатоклітинні епідермальні вирости, різні за формою та наповнені секреторною рідиною [6, 7, 8].

Як дикоросла рослина, х. звичайний широко розповсюджений по всій території Європи, на Кавказі, у Західному Сибіру, Середній Азії, на Алтаї, Далекому Сході. Дикорослий хміль зростає також у лісовій і лісостеповій зонах України, у вологих широколистяних лісах, по берегах рік і боліт, у ярах, на узліссях, серед чагарників, біля доріг.

Х. звичайний здавна широко культивується як технічна культура у багатьох країнах, зокрема у Франції, Англії, Чехії, на півдні Німеччини, у Північно-східному Китаї, Південній Африці,

США, Аргентині, Чілі, Бразилії, Австралії та Новій Зеландії. В Україні основну заготівлю сировини здійснюють у Житомирській, Рівненській та Волинській областях [9, 10].

«Шишки» х. звичайного містять ефірну олію ((1-3%), до складу якої входять гумулен, мірцен, фарнезен, β -каріофілен. Основну частку її складають гіркі та смолисті речовини. Компонентами гіркої смоли ((11-20%)) є α - та β -хмельові кислоти — похідні ацилфлороглюцину: гумулон, когумулон, лупулон, колупулон тощо. Серед інших фенольних сполук — кумарини, флавоноїди, катехіни, дубильні речовини. Крім цього наявні вітаміни групи В, аскорбінова кислота, токоферол та речовини, що діють як естрогенні гормони [6, 7].

Метою даної роботи є дослідження якості сировини сортів х. звичайного на відповідність вимогам Державної Фармакопеї України (ДФУ).

Для досягнення даної мети були поставлені такі завдання: провести аналіз показників якості 5 сортів х. звичайного, які регламентуються монографією ДФУ «Хмелю шишки», на відповідність вимогам даного документу.

Для аналізу нами були обрані такі сорти хмелю звичайного: Житомирський, Гайдамацький, Клон-18, Руслан, Слов'янка.

Усі сорти занесені до Державного реєстру сортів рослин України та мають великі потенційні можливості. Вони екологічно адаптовані, мають різні терміни настання технічної зрілості «шишок», високу врожайність до (20-30) ц/га і вміст α -кислот не нижче 10 %, у перерахунку на суху речовину. За якісними показниками сорти діляться на тонкоароматичні, ароматичні та високосмольні (гіркі).

Сорт Житомирський — тонкоароматичний. Рослина високоросла до 7 м заввишки, циліндричної форми. Бічних пагонів на стовбурі дуже багато. Стебло округле, витке. Листки середнього розміру, світло-зелені. «Шишки» циліндрично-видовженої форми, зеленувато-жовтого кольору.

Сорт Гайдамацький — ароматичний, пізньостиглий. Рослина характеризується інтенсивним ростом і розвитком вегетативних органів, сильною облистяністю. Стебла товсті, колючі. Листки великих розмірів, темно-зеленого кольору, крупно зазубрені та розсічені. «Шишки» зелено-золотисті, видовжено-еліптичної форми із чітко вираженими гранями і загостреною верхівкою. Відмінною особливістю є щільне розміщення приквіткових і покривних лусочок у повністю сформованому суплідді та тонкий, ніжний і крихкий черешок, на якому утримуються «шишки».

Сорт Клон-18 — тонкоароматичний, середньостиглий. Національний стандарт для ароматичних сортів хмелю. Рослина циліндричної або конусовидної форми, із червонуватими стеблами, облистяність середня. «Шишки» щільні, золотаво-зелені, еліптичної форми із нечітко визначеними гранями.

Сорт Руслан — гіркий, середньостиглий. Рослина циліндричної форми, має зелене стебло, черешки листків — пігментовані. «Шишки» видовжено — еліптичної форми, зеленувато-жовті.

Сорт Слов'янка — тонкоароматичний сорт хмелю із відмінними якісними показниками. Рослина циліндричної форми, із зеленими стеблами, облистяність середня, довжина бічних пагонів (80-100) см. «Шишки» золотаво-зелені, овально-видовжені, середньої щільності. На лусочках суплідь формується досить велика кількість лупулінових залозок золотисто-жовтого кольору. «Шишки» вирізняються високим вмістом ефірної олії.

Товарознавчий (відбір проб, вміст сторонніх домішок, ступінь здрібнення, вміст вологи та золи), макроскопічний, мікроскопічний і фітохімічний аналіз проводили за методиками ЄФ та ДФУ [3, 4, 14].

Таблиця 1

Дані із визначення, властивостей і макроскопічних ознак сортів хмелю звичайного за монографією ДФУ «Хмелю шишки»

| Показник | Вимоги | Сорт хмелю звичайного | | | | |
|-------------|--|--|---|---|---|---|
| | | Житомирський | Гайдамацький | Клон-18 | Руслан | Слов'янка |
| визначення | висушені, переважно цілі, жіночі суцвіття <i>Humulus lupulus L.</i> | відповідає | відповідає | відповідає | відповідає | відповідає |
| властивості | сировина має характерний ароматний запах. | аромат хмелювий | аромат хмелювий, стійкий | аромат хмелювий, стійкий | аромат хмелювий, гіркий | аромат хмелювий, м'який |
| макроскопія | «Шишки» хмелю переважно поодинокі, від 2 см до 5 см завдовжки, черешкові, яйцеподібні, вони складаються із численних овальних, зеленувато-жовтих, сидячих, плівчастих, розташованих черепичасто покривних листочків, що сплюснені та симетричні. Приквітки асиметричні біля основи через складку, що оточує плід (сім'янка), вкритий лусочкоподібними листочками оцвіттини. Зав'язь або зрідка плід, основа покривних листочків, приквітки і складки вкриті дрібними оранжево-жовтими залозками. | «Шишки» від 2см до 4 см завдовжки, циліндрично — видовжені, зеленувато-жовтого кольору. Плід - сім'янка. Основа покривних листочків, приквітки і складки вкриті дрібними оранжево-жовтими залозками. | «Шишки» від 2см до 3 см завдовжки, округлі із загостреною верхівкою, золотаво-зелені. Щільне розміщення приквіткових і покривних лусочок в суплідді та тонкий, крихкий черешок. Плід - сім'янка. Наявні лупулінові залозки оранжево-жовтого кольору | «Шишки» від 3 см до 4 см завдовжки, еліптичної форми з нечітко визначеними гранями, золотаво-зелені. Плід - сім'янка, вкритий лусочкоподібними листочками оцвіттини. Наявні лупулінові залозки. | «Шишки» від 2.5 см до 3.5см завдовжки, видовжено-еліптичної форми, зеленувато-жовті. Плід - сім'янка, вкритий лусочкоподібними листочками оцвіттини. Наявні лупулінові залозки. | «Шишки» від 4 см до 5 см завдовжки, овально-видовженої форми, середньої щільності, золотаво-зелені. Плід - сім'янка, вкритий лусочкоподібними листочками оцвіттини. На покривних листочках формується велика кількість залозок золотисто-жовтого кольору. |

Результати аналізу щодо відповідності вимогам ДФУ наведено у Табл. 1-4.

У Табл. 1 наведено порівняльні дані визначення, властивостей і макроскопічних ознак обраних сортів х. звичайного.

За показником *визначення* всі зразки відповідали вимогам ДФУ.

За запахом сорти дещо відрізнялись, так у сортів Гайдамацький, Клон-18 та Руслан хмельовий аромат був дуже виражений і стійкий, у сортів Житомирський та Слов'янка - ніжніший. Але все знаходиться у межах вимог ДФУ. Не допускаються відтінки запахів: часничний, властивий грубим сортам хмелю; димний, обумовлений примітивним сушінням, а також сирний і валеріановий, що характеризують стару, лежалу ЛРС.

Сорти Клон-18 та Слов'янка мають «шишки» крупніші за «шишки» інших сортів, їх довжина досягає майже 5 см. Форма «шишок» також дещо відрізняється: від округлої до еліптичної, але це є характерною ознакою сорту та відповідає вимогам ДФУ.

За кольором «шишки» від світло-жовто-зеленого до золотаво-зеленого кольору, що також є ознакою сорту.

У всіх зразків ЛРС наявний плід — сім'янка та лупулінові залозки оранжево-жовтого кольору.

Таким чином, із Табл. 1 видно, що усі досліджені зразки відповідають вимогам даної частини монографії ДФУ.

В усіх досліджених зразках сортів х. звичайного були виявлені характерні мікроскопічні діагностичні структури (Табл. 2). Дослідження проводили згідно з вимогами ДФУ [3, 4, 5, 14].

Дослідження з ідентифікації методом тонкошарової хроматографії проводили із використанням ТШХ-пластинок із шаром силікагелю F_{254} — Silufol, Alugram Sil G/UV₂₅₄ for TLC та Sorbfil ПТСХ-АФ-А-УФ. На пластинках добре розділялися речовини розчину порівняння та компоненти випробуваного розчину (Табл. 3). Хроматограми обраних зразків дещо відрізнялися за наявністю зон та їх флуоресценцією. Так, у сортів Житомирський, Гайдамацький та Клон-18 зони ксантогумолу, гумулолу та лупулолу були добре виявлені (інтенсивної флуоресценції), а у сортів Руслан та Слов'янка зона лупулолу була виявлена слабше. Це пояснюється співвідношенням α - та β -хмельових кислот у різних сортах х. звичайного. У зв'язку з тим, що зразки сорту Слов'янка вирізняються високим вмістом ефірної олії, вміст в них α - та β -хмельових кислот, у порівнянні із сортами Житомирський, Гайдамацький та Клон-18, нижчий. Сорт Руслан відноситься до сортів гіркокого типу, у якому переважають β -хмельові кислоти.

За показниками «Екстрактивні речовини», «Втрата в масі при висушуванні», «Загальна зола» та «Сторонні домішки» усі проаналізовані зразки відповідають вимогам ДФУ (Табл. 4).

Таблиця 2

Дані із мікроскопічних ознак сортів хмелю звичайного за монографією ДФУ «Хмелю шишки»

| Характерні ознаки | Сорт хмелю звичайного | | | | |
|---|-----------------------|--------------|---------|--------|-----------|
| | Житомирський | Гайдамацький | Клон-18 | Руслан | Слов'янка |
| фрагменти покривних листочків і приквітків із багатокутними, неправильної форми клітинами епідерми зі звивистими оболонками | + | + | + | + | + |
| одноклітинні, конічні, прямі зігнуті покривні волоски із тонкими, гладенькими оболонками | + | + | + | + | + |
| продиховий апарат аномоцитного типу | + | + | + | + | + |
| залозисті волоски із двоклітинною, дворядною ніжкою та голівкою із 8 дрібних клітин | + | + | + | + | + |
| фрагменти мезофілу із дрібними друзами кальцію оксалату | + | + | + | + | + |
| багато характерних оранжево-жовтих залозок із короткими двоклітинними дворядними ніжками, що несуть чашоподібне розширення від 150 мкм до 250 мкм у діаметрі, яке складається із півкулястого шару секреторних клітин із кутикулою, що відділена та роздута накопиченим смолистим вмістом | + | + | + | + | + |
| фрагменти видовжених склеренхімних клітин насінної шкірки із товстими оболонками зі складками та численними порами | + | + | + | + | + |

Таблиця 3

Дані із ідентифікації методом ТШХ сортів хмелю звичайного за монографією ДФУ

| Вимоги | Сорт хмелю звичайного | | | | |
|--|--|---|---|--|--|
| | Житомирський | Гайдамацький | Клон-18 | Руслан | Слов'янка |
| <p><i>Виявлення А:</i> в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм. <i>Результати А:</i> на хроматограмі розчину порівняння мають виявлятися 3 зони поглинання : у нижній чверті — слаба зона куркуміну, дещо нижче середини — зона диметиламінобензальдегіду та вище — зона судану оранжевого. На хроматограмі випробуваного розчину має виявлятися така сама кількість зон поглинання, на тому самому рівні, що і на хроматограмі розчину порівняння: на рівні зони куркуміну — слаба зона ксантогумолу, близько зони диметиламінобензальдегіду — зони, відповідні гумулонам, близько зони судану оранжевого — зони, відповідні лупулонам.</p> | <p>На хроматограмі випробуваного розчину виявлені 3 зони. На рівні зони куркуміну — чітка зона ксантогумолу, близько зони диметиламінобензальдегіду — зона, відповідно гумулонам, близько зони судану оранжевого — зона, відповідна лупулонам.</p> | <p>На хроматограмі випробуваного розчину виявлені 3 зони. На рівні зони куркуміну — чітка зона ксантогумолу, близько зони диметиламінобензальдегіду — зона, відповідна гумулонам, близько зони судану оранжевого — зона, відповідна лупулонам</p> | <p>На хроматограмі випробуваного розчину виявлені 3 зони. На рівні зони куркуміну — чітка зона ксантогумолу, близько зони диметиламінобензальдегіду — зона, відповідна гумулонам, близько зони судану оранжевого — зона, відповідна лупулонам</p> | <p>На хроматограмі випробуваного розчину виявлені 3 зони. На рівні зони куркуміну — чітка зона ксантогумолу, близько зони диметиламінобензальдегіду — зона, відповідна гумулонам, близько зони судану оранжевого — зона, відповідна лупулонам.</p> | <p>На хроматограмі випробуваного розчину виявлені 3 зони. На рівні зони куркуміну — чітка зона ксантогумолу, близько зони диметиламінобензальдегіду — зона, відповідна гумулонам, близько зони судану оранжевого — зона, відповідна лупулонам.</p> |
| <p><i>Виявлення В:</i> в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм. <i>Результати В:</i> на хроматограмі випробуваного розчину зони, відповідні лупулонам, виявляють синю флуоресценцію; зони, відповідні гумулонам, - коричневу флуоресценцію; зона, відповідна ксантогумолу, - темно-коричневу флуоресценцію.</p> | <p>На хроматограмі випробуваного розчину зона, відповідна ксантогумолу, мала темно-коричневу флуоресценцію; зона лупулонам мала виражену синю флуоресценцію; зона гумулонам - коричневу флуоресценцію.</p> | <p>На хроматограмі випробуваного розчину зона, відповідна ксантогумолу, мала темно-коричневу флуоресценцію; зона лупулонам мала виражену синю флуоресценцію; зона гумулонам - коричневу флуоресценцію.</p> | <p>На хроматограмі випробуваного розчину зона, відповідна ксантогумолу, мала темно-коричневу флуоресценцію; зона лупулонам мала виражену синю флуоресценцію; зона гумулонам - коричневу флуоресценцію.</p> | <p>На хроматограмі випробуваного розчину зона, відповідна ксантогумолу, мала інтенсивну темно-коричневу флуоресценцію; зона лупулонам була слаба; зона гумулонам - коричневу флуоресценцію.</p> | <p>На хроматограмі випробуваного розчину зона, відповідна ксантогумолу, мала інтенсивну темно-коричневу флуоресценцію; зона лупулонам була слаба; зона гумулонам - коричневу флуоресценцію.</p> |
| <p><i>Виявлення С:</i> обприскують фосфорномолібденово-вольфрамовим реактивом розведеним Р, витримують у парі аміаку та переглядають при денному світлі. <i>Результати С:</i> на хроматограмі випробуваного розчину зони, відповідні гумулонам і лупулонам, виявляються синюватосіримими, зона, відповідна ксантогумолу, — зеленувато-сірою.</p> | <p>На хроматограмі випробуваного розчину зона ксантогумолу мала сіро-зелене забарвлення; зона гумулонам - синюватосіре забарвлення; зона лупулонам - сіро-зелене забарвлення.</p> | <p>На хроматограмі випробуваного розчину зона ксантогумолу мала сіро-зелене забарвлення; зона гумулонам - синюватосіре забарвлення; зона лупулонам - сіро-зелене забарвлення.</p> | <p>На хроматограмі випробуваного розчину зона ксантогумолу мала сіро-зелене забарвлення; зона гумулонам - синюватосіре забарвлення; зона лупулонам - сіро-зелене забарвлення.</p> | <p>На хроматограмі випробуваного розчину зона ксантогумолу мала дуже інтенсивне сіро-зелене забарвлення; зона гумулонам - синюватосіре забарвлення; зона лупулонам - слабе сіро-зелене забарвлення.</p> | <p>На хроматограмі випробуваного розчину зона ксантогумолу мала дуже інтенсивне сіро-зелене забарвлення; зона гумулонам - синюватосіре забарвлення; зона лупулонам - слабе сіро-зелене забарвлення.</p> |

Висновки

Досліджено 5 сортів хмелю звичайного: Житомирський, Гайдамацький, Клон-18, Руслан і Слов'янка, із яких три відносяться до тонкоароматичних сортів - Житомирський, Клон-18,

Слов'янка, один до ароматичного — Гайдамацький, один — до гіркого сорту — Руслан.

Проведені дослідження показали, що за всіма показниками якості досліджені зразки 5 сортів хмелю звичайного відповідають вимогам ДФУ.

Таблиця 4

Результати аналізу сортів хмелю звичайного за показниками «Речовини, що екстрагуються спиртом (70 % об/об)», «Втрата в масі при висушуванні», «Загальна зола», «Сторонні домішки» згідно з вимогами ДФУ

| Показник | Нормування | Сорт хмелю | | | | |
|---|---|--|--|---|--|--|
| | | Житомирський | Гайдамацький | Клон-18 | Руслан | Слов'янка |
| речовини, що екстрагуються спиртом (70 % об/об) | не менше 0.250 г (25.0 %) | 0.382 г (38.2 %) | 0.329 г (32.9 %) | 0.313 г (31.3 %) | 0.351 г (35.1 %) | 0.43 г (43 %) |
| втрата в масі при висушуванні | не більше 10.0 % | 6.43 % | 6.40 % | 6.24 % | 6.09 % | 5.53 % |
| загальна зола | не більше 12.0 % | 8.21 % | 8.91 % | 8.61 % | 8.82 % | 8.48 % |
| сторонні домішки | плоди — не більше 4 % | 1 % | 1.1 % | 1 % | 1.5 % | 0.5 % |
| | сторонні органи — рослини не більше 10 % | 2.5 % | 2 % | 3 % | 3.5 % | 2 % |
| | сторонні частки — не більше 1 %, у тому числі домішки мінерального походження — не більше 0.5 % | 0.2 %, у тому числі домішок мінерального походження 0.15 % | 0.3 %, у тому числі домішок мінерального походження 0.17 % | 0.13 %, у тому числі домішок мінерального походження 0.12 % | 0.2 %, у тому числі домішок мінерального походження 0.09 % | 0.3 %, у тому числі домішок мінерального походження 0.12 % |

Дані сорти х. звичайного можна рекомендувати до використання в Україні в якості лікарської рослинної сировини.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вопросы введения в Государственную Фармакопею Украины монографии «Плоды боярышника» / Котов А.Г., Котова Э.Э., Тихоненко Т.М., Товмасын Е.К., Хованская Н.П., Воловик В.Г., Георгиевский В.П. // Фармаком. — 2004. - № 4. - С. 27-35.
2. Государственная фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. - 11-е изд., доп. — М.: Медицина, 1989. — 400 с.
3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: РІРЕГ, 2001. - Доповнення 1. - 2004. — 520 с.
4. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. - Доповнення 2. - Харків: Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр", 2008. - 620 с.
5. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 1-е вид. — Доповнення 3. - 2009. — 280 с.
6. Зузук Б.М. Хмель вьющийся / Б.М. Зузук, Р.В. Куцик // Провизор. — 2004. - № 13. — С. 28-31.
7. Ковальов В.М. Фармакогнозія з основами біохімії рослин / В.М. Ковальов, О.І. Павлій, Т.І. Ісакова - Харків: «Грапор», 2000. - 740 с.
8. Костриця М.Ю. Хміль та пиво в Україні з давнини до сьогодні / М.Ю. Костриця, Й.Г. Рейтман — Житомир, 1997. — 240 с.
9. Ліпкан Т.М. Хміль звичайний — лікарська та харчова рослина / Ліпкан Т.М. // Фітотерапія в Україні. -2000. - № 3-4. — С. 37-40.
10. Ляшенко Н.И. Биохимия хмеля и хмелепродуктов: (Монография). — Житомир: «Полісся», 2002. — 388 с.

11. Ляшенко Н.И. Физиология и биохимия хмеля: (Монография). / Н.И. Ляшенко, Н.Г. Михайлов, Р.И. Рудык. — Житомир: «Полісся», 2004. — 408 с.

12. 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.

13. European Pharmacopoeia. - 5th ed. - Sup. 5.6. - Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2005. — 2905 p.

14. European Pharmacopoeia. — 6th ed. — Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2007. - 3308 p.

Резюме

Мазурец С.И., Ковалев С.В., Котов А.Г., Ляшенко Н.И., Гамуля О.В., Затыльникова О.А.

Изучение качества сырья сортов хмеля обыкновенного на соответствие требованиям Государственной Фармакопеи Украины

Проведен сравнительный анализ показателей качества пяти сортов хмеля обыкновенного, регламентируемых ГФУ. Показано, что по всем показателям качества исследуемые образцы указанных сортов хмеля обыкновенного соответствует требованиям ГФУ.

Summary

Mazurets S.I., Kovalyov S.V., Kotov A.G., Ljashenko N.I., Gamulya O.V., Zatylnikova O.A.

Study of the quality of herbal drug of different sorts of hop strobile to the correspondence for requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine

The comparative analysis of quality indices of five sorts of hop strobile, regulated by SPU, was conducted. It was shown that all five sorts of hop strobile by all quality index corresponded to SPU requirements.

Мазурець Світлана Ігорівна Закінчила Національний фармацевтичний університет (2004). Аспірант кафедри фармакогнозії.

Ковальов Сергій Володимирович Закінчив Українську фармацевтичну академію (1994). Доцент кафедри фармакогнозії.

Котов Андрій Георгійович Закінчив Харківський фармацевтичний інститут (1982). К.фарм.н. (1996). Ст. наук. співр. (2004).

Ляшенко Микола Іванович Закінчив Українську сільськогосподарську академію (1965). Д.т.н. Зав. від-

ділу біохімії хмелю та пива інституту сільського господарства Полісся УААН, м. Житомир.

Гамуля Ольга Володимирівна Закінчила Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна (2000). Ст. лаборант кафедри фармакогнозії Національного фармацевтичного університету.

Затильнікова Ольга Олександрівна Закінчила Національний фармацевтичний університет (2007). Аспірант кафедри фармакогнозії.

УДК 543.51:582.998.2

Ковальова А.М., Очкур О.В., Ісакова Т.І., Вальдовський А.О.
Національний фармацевтичний університет

Порівняльний аналіз складу ефірних олій деяких видів роду Полин флори України

Наведено результати порівняльного аналізу складу ефірних олій *Artemisia dracuncululus* L., *Artemisia scoparia* Waldst. et Kit. та *Artemisia Marschalliana* Spreng. За допомогою хромато-мас-спектрометричного дослідження виявлено 99 речовин, із яких ідентифіковано 54.

Рід Полин (*Artemisia* L.) родини Айстрові (*Asteraceae*) у флорі України представлений більш ніж 30 видами, із них офіційним є полин гіркий — *A. absinthium* L. У медичних цілях використовують також п. звичайний — *A. vulgaris* L. (ФС 42-2094-83), п. цитварний — *A. cina* Berg. et Poljak. (ФС 42-2785-91) і п. таврійський — *A. taurica* Willd. (ФС 42-1893-82). У гомеопатії застосовують *A. absinthium* L., *A. vulgaris* L., *A. abrotanum* L. (п. лікарський) та *A. cina* Berg. et Poljak. Види роду Полин синтезують різноманітні групи біологічно активних речовин (БАР), що зумовлюють різні види терапевтичної дії [1, 2, 4, 12, 13]. Хімічний склад видів *Artemisia* досліджено досить повно, проте хімічний склад ефірних олій багатьох видів, що ростуть в Україні, системно не вивчався [3, 6-10].

Рід *Artemisia* L. є поліморфним і поділяється на три підроди: підрід власне полини (*Artemisia* L.), підрід полинки (*Seriphidium* (Bess.) Rouy) та підрід естрагонові (*Dracunculus* (Bess.) Rydberg). Види останнього ростуть переважно у країнах Центральної Азії та Далекого Сходу. В Україні зустрічаються такі види цього підроду: *A. dracuncululus* L. — п. естрагон, *A. Trautvetteriana* Bess. — п. Траутфеттера, *A. salsoloides* Willd. — п. солянковий, *A. arenaria* DC. — п. пісковий, *A. scoparia* Waldst. et Kit. — п. віниковий, *A. campestris* L. — п. польовий, *A. Marschalliana* Spreng) — п. Маршаллів.

Із представників підроду найбільше вивчено хімічний склад ефірної олії полину естрагону,

що відрізняється різноманітним складом і основними компонентами якого є метилхавікол, сабінен, оцимен, елеміцин, метиловий ефір евгенолу, метоксикоричний альдегід і феландрен. За переважним вмістом одного із цих компонентів виділяють деякі різновиди естрагону. Так, у французькому різновиді кількість метилхавіколу може перевищувати 60 %, у німецькому — міститися близько 35 % сабінену та більше 25 % метилового ефіру евгенолу [5, 11]. Менш досліджено п. віниковий і п. польовий [9, 10].

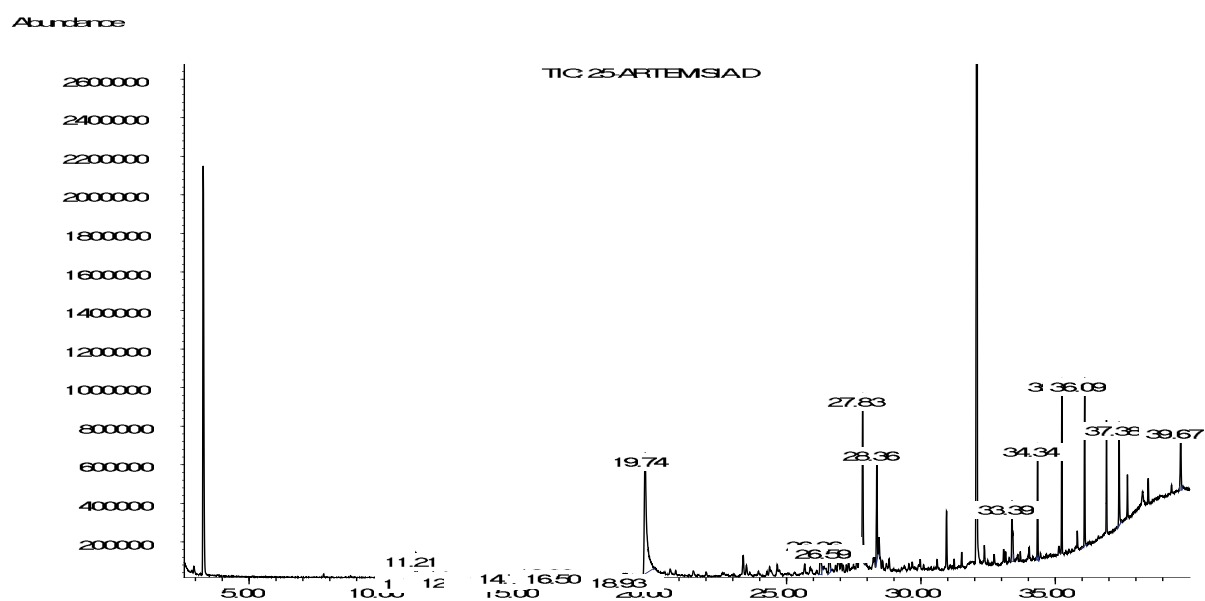
Метою даної роботи є визначення компонентного складу ефірних олій трави трьох видів полину підроду *Dracunculus* (Bess.) Rydberg — п. естрагон, п. віникового та п. Маршаллового.

Об'єкти та методи

Об'єктами дослідження були зразки надземних частин п. естрагону, п. віникового та п. Маршаллового, заготовлених у фазу цвітіння у Харківській і Полтавській областях влітку 2007 року.

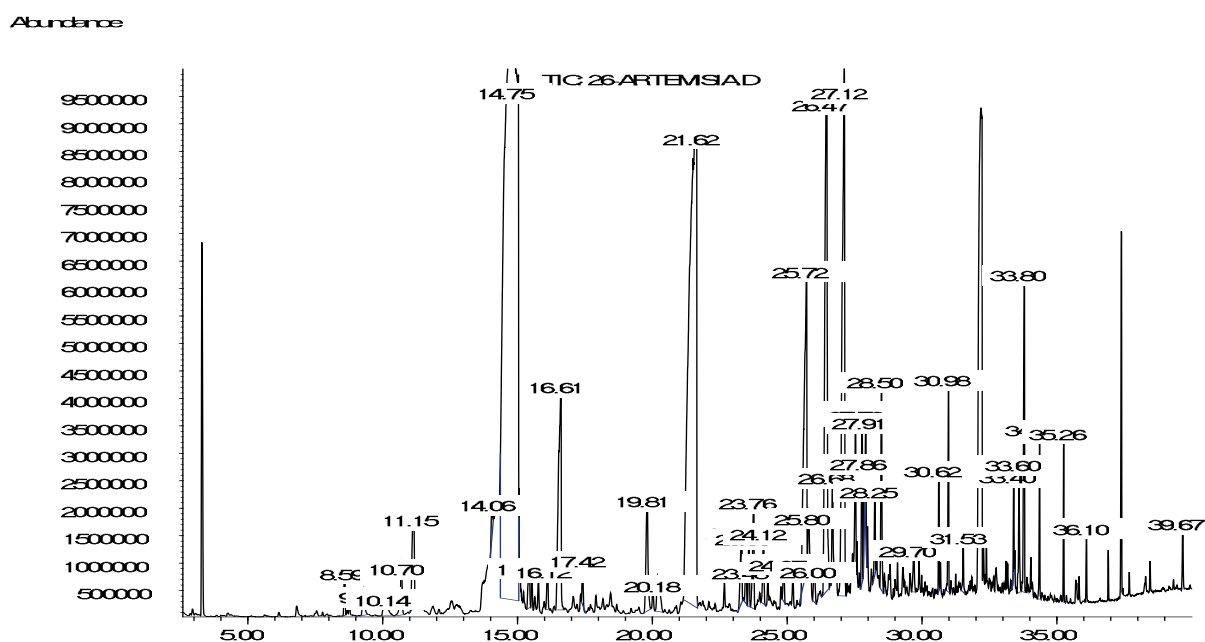
Відгонку ефірних олій проводили у віалі «Agilent» місткістю 22 мл (part number 5183-4536) із відкритими кришками та силіконовим ущільненням з отвором для холодильника. Для відгонки ефірної олії у віалу поміщали 1.0 г сировини, заливали водою до половини рівня віали, прикручували кришку із повітряним скляним холодильником довжиною 50 см, діаметром (5-7) мм та нагрівали на піщаній бані з регульованим підігрівом.

Рисунок 1



Хроматографічний профіль ефірної олії листя п. віникового

Рисунок 2



Хроматографічний профіль ефірної олії листя п. Маршаллового

Визначення якісного складу олії та вмісту в ній кожного компонента проводили методом хромато-мас-спектрометрії на апараті фірми «Hewlett Packard», що складається із газового хроматографа HP 6890 GC та мас-селективного детектора 5973N. Компоненти розділяли на кварцовій капілярній колонці HP-5 (довжина 30 м, внутрішній діаметр 0.25 мм). Початкова температура колонки 60 °С, кінцева — 240 °С. Тривалість розгонки — 1 год від початкової до кінцевої ділянки температурної програми.

Швидкість розгортання — 3°/1 хв. Об'єм проби — 0.3 мкл. Поділ потоку 1:15, тиск на вході у колонку 40 кПа. Газ-носії — гелій. Сканування проводилося у діапазоні (38-300) а. о. м..

Речовини ідентифікували шляхом порівняння мас-спектрів сполук із даними бібліотек мас-спектрів NIST 98. Для визначення вмісту кожного компонента у зразку олії проведено калібровку, за якою встановлено, що 0.5 мг речовини відповідає 2.5×10^9 одиницям площі піків.

Хроматографічні профілі ефірних олій досліджуваних видів полину зображено на Рис. 1-3.

Результати досліджень та їх обговорення

У результаті дослідження виявлено 99 речовин, із яких ідентифіковано 54 речовини. В ефірній олії п. віникового виявлено 46 речовин, із них ідентифіковано 28, в ефірній олії п. Маршаллового — 23 речовини, із них ідентифіковано 21, в ефірній олії п. естрагону — 43 речовини, із них ідентифіковано 27.

Результати дослідження наведено в Таблиці.

В результаті встановлено, що для досліджуваних видів підроду *Dracunculus* загальними є сполуки: ліналоол, евгенол, спатуленол, сальвіаль-4-(14)-ен-1-он, хенейкозан, докозан, трикозан, тетракозан і сквален.

Домінуючими компонентами є: в ефірній олії п. віникового — вуглеводні: трикозан (6.095 %), тетракозан (5.360 %), докозан (3.857 %), пентакозан (3.203 %), хенейкозан (2.133 %), гексакозан (1.560 %), гептакозан (1.084 %); терпеноїди: сальвіаль-4-(14)-ен-1-он (1.917 %), гексагідрофарнезилацетон (1.265 %), α -кадинол (1.032 %), маноліоксид (0.914 %), спатуленол (2.452 %), сквален (2.960 %); в ефірній олії п. Маршаллового — ароматичні сполуки: евгенол (24.540 %) та 3-окси-4-метоксибензальдегід (1.592 %); терпеноїди: ліналілацетат (1.248 %), α -туйон (2.069 %), бісаболоксид В (13.165 %), α -бісаболол (7.253 %), сальвіаль-4-(14)-ен-1-он (2.720 %), спатуленол (3.585 %), сквален (4.860 %); вуглеводні: трикозан (8.522 %), тетракозан (8.280 %), докозан

(5.744 %), хенейкозан (4.758 %). В ефірній олії п. естрагону — ароматичні сполуки: метилхавікол (39.722 %), метилевгенол (18.664 %), евгенол (1.209 %), 4-метоксибензальдегід (3.231 %); терпеноїди: ліналоол (1.157 %), гумуленепоксид (6.810 %), спатуленол (6.417 %).

Специфічними компонентами ефірної олії п. Маршаллового є терпеноїди: міртанол, міртаналь, міртенол, ліналілацетат, α -туйон, β -пінон, бісаболоксид В, α -бісаболол; ароматичні сполуки: 3-окси-4-метоксибензальдегід та парацимен-8-ол.

Специфічними компонентами ефірної олії п. естрагону є терпеноїди: аг-куркумен, α -аморфен, гумуленепоксид, копаєн і фітол; ароматичні сполуки: диметилстирол, парацимен, метилхавікол, 4-метоксибензальдегід, 2,4-пентадіїнілбензол, метилевгенол, 2-феніл-етилбутират, 2,4-гексадіїнілбензол.

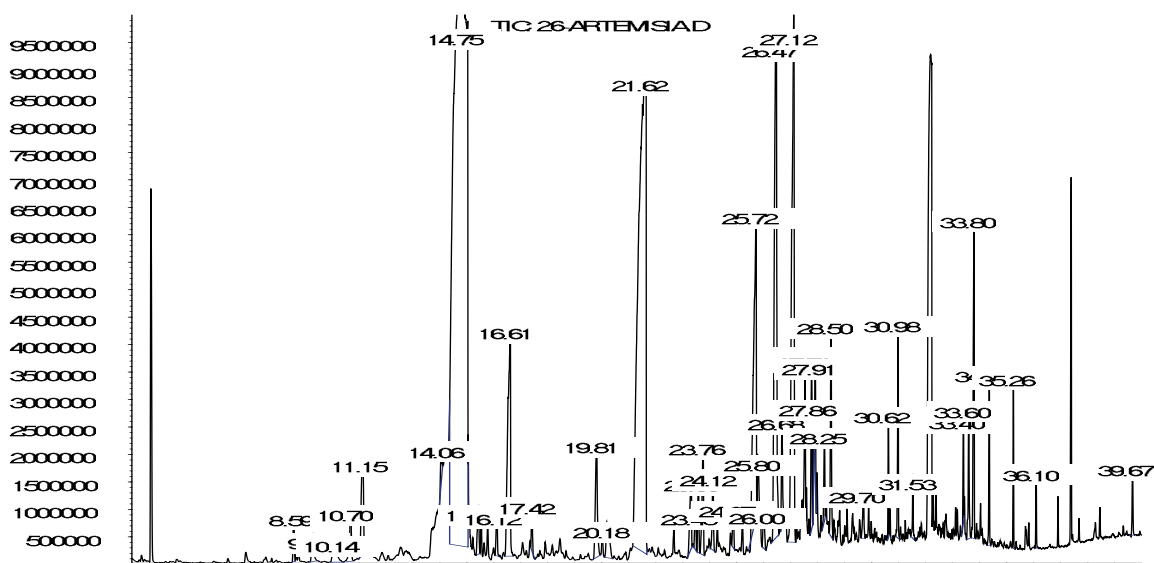
Специфічними компонентами ефірної олії п. віникового є терпеноїди: транс-пінокарвеол, вербенол, цис- і транс-пара-мента-1,5-дієн-8-ол, α -терпінеол, каріофіленоксид, α -кадинол, маноліоксид, дигідроабієтинова кислота та фітан.

Наявність в ефірній олії досліджуваних видів Полину сполук, що виявляють антисептичну, протизапальну, антигельмінтну, спазмолітичну, протипухлинну дію, вказує на перспективність їх подальшого дослідження як джерел отримання даних БАР.

Висновки

Проведено порівняльне хромато-мас-спектрометричне вивчення компонентів ефір-

Рисунок 3
Abundance



Хроматографічний профіль ефірної олії листа п. естрагону

Таблиця

Ідентифіковані сполуки ефірних олій п. вінікового, п. Маршаллового, п. естрагону

| №/№ | Сполука | Час утримування, хв | Кількісний вміст в ефірній олії п. вінікового, % | Кількісний вміст в ефірній олії п. Маршаллового, % | Кількісний вміст в ефірній олії п. естрагону, % |
|-----|--------------------------------|---------------------|--|--|---|
| 1 | парацімен | 8.58 | | | 0.306 |
| 2 | цис-ліналооксид | 10.13 | 0.068 | | 0.470 |
| 3 | пара- α -диметилстирен | 10.69 | | | 0.529 |
| 4 | ліналоол | 11.11 | 0.230 | 0.323 | 1.157 |
| 5 | α -туйон | 11.20 | | 2.069 | |
| 6 | хризантенон | 11.84 | 0.096 | 0.519 | |
| 7 | β -пінон | 12.29 | | 0.581 | |
| 8 | транс-пінокарвеол | 12.36 | 0.432 | | |
| 9 | вербенол | 12.60 | 0.447 | | |
| 10 | міртанол | 12.61 | | 0.379 | |
| 11 | цис-пара-мента-1,5-дієн-8-ол | 12.72 | 0.249 | | |
| 12 | транс-пара-мента-1,5-дієн-8-ол | 13.40 | 0.807 | | |
| 13 | міртаналь | 13.78 | | 0.405 | |
| 14 | пара-цимен-8-ол | 14.09 | | 0.684 | |
| 15 | α -терпінеол | 14.19 | 0.221 | | |
| 16 | міртенол | 14.37 | | 0.541 | |
| 17 | метилхавікол | 14.74 | | | 39.722 |
| 18 | вербенон | 14.76 | 0.661 | 0.815 | |
| 19 | карвеол | 15.43 | | | 0.376 |
| 20 | карвон | 16.11 | | | 0.307 |
| 21 | ліналіацетат | 16.22 | | 1.248 | |
| 22 | 4-метоксибензальдегід | 16.61 | | | 3.231 |
| 23 | 2,4-пентадіїнілбензол | 17.41 | | | 0.275 |
| 24 | 3-окси-4-метоксибензальдегід | 18.93 | | 1.592 | |
| 25 | евгенол | 19.77 | 0.604 | 24.540 | 1.209 |
| 26 | копаєн | 20.18 | | | 0.528 |
| 27 | тетрадекан | 20.88 | 0.505 | | |
| 28 | метилевгенол | 21.62 | | | 18.664 |
| 29 | γ -дельталактон | 23.31 | | | 0.677 |
| 30 | α -аморфен | 23.47 | | | 0.278 |
| 31 | аг-куркумен | 23.58 | | | 0.446 |
| 32 | 2-фенілетилбутират | 23.75 | | | 0.855 |
| 33 | 2,4-гексадіїнілбензол | 24.12 | | | 0.527 |
| 34 | спатуленол | 26.26 | 2.452 | 3.585 | 6.417 |
| 35 | каріофіленоксид | 26.34 | 0.569 | | |
| 36 | сальвіаль-4-(14)-єн-1-он | 26.64 | 1.917 | 2.720 | 0.626 |
| 37 | гумуленепоксид | 27.11 | | | 6.810 |
| 38 | α -кадинол | 27.63 | 1.032 | | |
| 39 | бісаболоксид В | 27.83 | | 13.165 | |
| 40 | α -бісаболл | 28.36 | | 7.253 | |
| 41 | октадекан | 29.98 | 0.643 | | |
| 42 | фітан | 30.10 | 0.615 | | |
| 43 | гексагідрофарнезил-ацетон | 30.61 | 1.265 | | 0.435 |
| 44 | маноліоксид | 32.73 | 0.914 | | |
| 45 | хенейкозан | 33.39 | 2.133 | 4.758 | 0.339 |
| 46 | фітол | 33.59 | | | 0.700 |
| 47 | докозан | 34.35 | 3.857 | 5.744 | 0.612 |
| 48 | трикозан | 35.25 | 6.095 | 8.522 | 0.566 |
| 49 | дигідроабієтинова кислота | 35.82 | 0.569 | | |

Таблиця (продовження)

| | | | | | |
|----|------------|-------|-------|-------|-------|
| 50 | тетракозан | 36.10 | 5.360 | 8.280 | 0.261 |
| 51 | пентакозан | 36.91 | 3.203 | | |
| 52 | гексакозан | 37.69 | 1.560 | | |
| 53 | гептакозан | 38.46 | 1.084 | | |
| 54 | сквален | 39.66 | 2.960 | 4.860 | 0.329 |

них олій, отриманих із трави п. вінікового, п. Маршаллового та п. естрагону. Ідентифіковано 54 речовин різних хімічних груп – терпеноїдів, ароматичних сполук, ефірів жирних кислот, вуглеводнів.

Для видів підроду *Dracunculus* загальними є сполуки: ліналоол, евгенол, спатуленол, сальвіаль-4-(14)-ен-1-он, хенейкозан, докозан, трикозан, тетракозан і сквален.

Домінуючими в ефірній олії п. вінікового є спатуленол, α -кадинол, гексагідрофарнезиллацетон, сальвіаль-4-(14)-ен-1-он, манойлоксид, сквален; п. Маршаллового – α -туйон, ліналілацетат, спатуленол, сальвіаль-4-(14)-ен-1-он, бісаболоксид В, α -бісаболол, сквален, 3-гідрокси-4-метоксибензальдегід та евгенол; п. естрагону – ліналоол, спатуленол, гумуленпоксид, 4-метоксибензальдегід, метилхавікол, евгенол і метилевгенол.

ЛІТЕРАТУРА

1. Беленовская Л.М. Разнообразие флавоноидных агликонов у видов секции Absinthium рода Artemisia (Asteraceae) / Л.М. Беленовская, А.А. Коробков // Растительные ресурсы. – 2009. - Вып. 1. – С. 92-106.
2. Беленовская Л.М. Сесквитерпеновые лактоны некоторых видов рода Artemisia L. / Л.М. Беленовская // Растительные ресурсы. – 2000. – Т. 36. - Вып. 1. – С. 43-45.
3. Ковальова А.М. Порівняльне хромато-мас-спектрометричне дослідження терпеноїдних сполук ефірних олій полину звичайного та полину гіркого / А.М. Ковальова, О.В. Очкур, А.О. Вальдовський // Зб. трудів НМАПО. – 2009. - Вып. 18. - Кн. 3. – С. 444-448.
4. Попова Н.В. Лекарственные растения мировой флоры / Н.В. Попова, В.И. Литвиненко. – Х., 2008. – С. 322-323.
5. Состав эфирного масла полыни тархун (*Artemisia dracuncululus* L.) сибирской флоры / И.Б. Руцких, М.А. Ханина, Е.А. Серых, Л.М. Покровский, А.В. Ткачев // Химия растительного сырья. – 2000. – № 3. – С. 65–76.
6. Фітохімічне вивчення ефірної олії полину гіркого / О.В. Гречана, О.В.Мазулін, О.Г. Виноградова та ін. // Фармацевтичний журнал. – 2006. – № 2. – С. 82-86.
7. Хараим Н.Н. Пряноароматические растения рода Artemisia / Н.Н. Хараим // Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия «Биология, химия» – Т. 20(59). – 2007. – № 4. – С. 109-114.
8. Черногород Л.Б. Эфирные масла некоторых видов рода *Achillea* L., содержащие фразганола / Л.Б. Черногород, Б.А. Виноградов // Растительные ресурсы. – 2006. – Т. 42. – Вып. 2. – С. 61–68.

9. Chemical Composition of the Essential Oil of *Artemisia campestris* L. from Algeria / T. Dob, D. Dahmane, T. Berramdane, C. Chelghoum // Pharmaceutical Biology. - 2005. – Vol. 43, № 6. - P. 512-514.
10. Phenological Variation of the Essential Oil of *Artemisia scoparia* Waldst. et Kit from Iran / M.H. Mirjalili, S.M.F. Tabatabaei, J. Hadian, S.N. Ebrahimi, A. Sonboli // Journal of Essential Oil Research. – 2007.
11. Pino J.A. Chemical Composition of the Essential Oil of *Artemisia dracuncululus* L. from Cuba / J.A. Pino // Journal of Essential Oil Research. – 1996. – № 8. – P. 563-564.
12. Roger G. Compositions and antifungal activities of essential oils of some Algerian aromatic plants / G. Roger, H. Youcef, K. Jacques // Fitoterapia. – 2008. – Vol. 3, № 79. – P. 199-203.
13. Soliman M.M. Phytochemical and toxicological studies of *Artemisia* L. (Compositae) essential oil against some insect pests / M.M. Soliman // Archives of Phytopathology and Plant Protection. – 2007. – Vol. 2, № 40. – P. 128-138.

Резюме

Ковалева А. М., Очкур А. В., Исакова Т. И., Вальдовский А. А.

Сравнительный анализ состава эфирных масел некоторых видов рода Полынь флоры Украины

Приведены результаты сравнительного анализа состава эфирных масел *Artemisia dracuncululus* L., *Artemisia scoparia* Waldst. et Kit. и *Artemisia Marshalliana* Spreng. С помощью хромато-мас-спектрометрического исследования выявлено 99 соединений, из которых идентифицированы 54.

Summary

Kovalyova A. M., Ochkur A. V., Isakova T. I., Valdovskyy A. A.

Comparative study of essential oils composition of some species of Wormwood genus of Ukrainian flora

Data of the comparative study of essential oils composition of *Artemisia dracuncululus* L., *Artemisia scoparia* Waldst. et Kit. and *Artemisia campestris* L. were given. At the base of chromat mass spectrometry study 99 compounds have been found, 54 of them have been identified.

Ковальова Алла Михайлівна. Д.фарм.н. Професор Національного фармацевтичного університету.

Очкур Олександр Васильович. Магістрант Національного фармацевтичного університету.

Исакова Тетяна Іванівна. К.фарм.н. Доцент кафедри фармакогнозії Національного фармацевтичного університету.

Вальдовський Андрій Олександрович. Студент 4 курсу Національного фармацевтичного університету.

Готові лікарські засоби

УДК 615.457.07

Андрюкова Л.Н.

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

Оценка величин отклонений массы дозы, как одного из критериев оценки однородности дозирования глазных капель, извлекаемых из многодозовых контейнеров

Работа посвящена анализу, обобщению и выбору критериев приемлемости одного из выбранных ранее показателей для оценки однородности массы доз глазных капель — пределов отклонений индивидуальных масс доз друг от друга и от значения средней массы, полученных для нескольких наименований глазных капель, извлекаемых с помощью различных видов капельниц, используемых фармацевтическими предприятиями Украины. На основании результатов комплекса исследований предложена методология оценки величины дозы глазных капель и ее однородности, критерии оценки и их величины.

Завершающим этапом комплекса исследований по оценке дозы и однородности дозирования глазных капель с помощью капельниц различных видов [1-4] является обоснованная методика эксперимента с размером выборки, критериями оценки однородности дозы глазных капель и их величинами. В предыдущей работе [4] на основании результатов анализа требований ГФУ, применяемых для оценки однородности доз различных лекарственных форм в виде растворов, в качестве критериев оценки однородности дозы глазных капель выбраны показатели - относительное стандартное отклонение массы дозы и пределы отклонения извлекаемых масс доз от среднего значения массы дозы. На основании результатов проведенного анализа и обобщения величин относительных стандартных отклонений масс доз нескольких наименований глазных капель, извлекаемых с помощью различных видов капельниц, обоснованы величины критериев оценки однородности дозы (*RSD*) для капельниц выборки и для каждого вида капельниц.

Целью данной работы является анализ и обобщение различных вариантов разницы между извлекаемыми массами доз, выбор критериев оценки однородности дозирования глазных капель и их величины, обоснование методологии проведения оценки величины дозы и ее однородности.

Объектами исследований являлись:

1) *контейнеры с капельницами*, используемые украинскими фармацевтическими предприятиями в качестве первичной упаковки для глазных капель, описанные в [2]:

— герметичные контейнеры вместимостью 1 мл, 5 мл, 10 мл из полиэтилена низкой плотности

без добавок, соответствующего требованиям [5] (код капельниц **A, B**);

— сборные контейнеры вместимостью 5 мл и 10 мл из полиэтилена низкой плотности без добавок, соответствующего требованиям [5] (код капельницы **C**);

— контейнеры из стекла медицинского марки УСП-1 вместимостью 5 мл и 10 мл с прилагаемой крышкой-капельницей в стерильной вакуумной упаковке (код капельниц **D, E**);

2) *глазные капли:*

— Тауфон, выпускаемые во всех видах изучаемых контейнеров;

— Тимолол 0.25 % и 0.5 % (β -блокатор для лечения глаукомы), Дексаметазон 0.1 %, Тропикамид 0.5 %, Атропин, выпускаемые в отдельных видах изучаемых контейнеров;

— Тимолол 0.5 % зарубежной фирмы в герметичных полиэтиленовых контейнерах (капельница **F**), зарегистрированный на рынке Украины.

Основные аспекты методики исследования изложены в работе [2]. В качестве дозы нами принята 1 капля препарата, извлекаемая капельными устройствами. Количество доз в экспериментах составляло 10, 20 и 30 капель исследованных глазных капель для каждого из 5 контейнеров одной серии. Статистический анализ результатов проведен согласно [5] по схеме, описанной в [3].

Результаты исследований и их обсуждение

Для выбора критерия оценки однородности массы дозы глазных капель и его величины по пределам отклонения масс дозы рассмотрим возможность использования пределов отклонения масс доз для двух принципиально различных вариантов:

- отклонений между индивидуальными мас-сами дозы;
- отклонений масс от средней массы дозы.

Для этого проанализируем результаты, по-лученные при изучении величины массы дозы для глазных капель, извлекаемой из различных видов капельниц, со следующих позиций:

- оценка разницы между максимальными и минимальными значениями индивидуаль-ных масс дозы в массиве данных для каж-дого вида капельниц;
- оценка разницы между максимальными и минимальными значениями средних масс дозы каждой капельницы в выборке;
- оценка величин максимальных отклонений индивидуальных масс доз от среднего значе-ния массы дозы для каждой из пяти капель-ниц выборки исследованных видов капель-ниц для разного количества доз;
- оценка величин отклонений максимальных и минимальных значений индивидуальных масс дозы от значения объединенной сред-

ней массы дозы в массиве данных для каж-дого вида капельниц;

- оценка величин отклонений значений сред-них масс дозы каждой из пяти капельниц в выборке от объединенного значения сред-ней массы доз (X_{tot}) по всем выборкам каж-дого вида капельниц, рассчитанного, как по-казано в работе [3].

1. Оценка разницы между максимальными и минимальными значениями индивидуаль-ных масс дозы в массиве данных для каждого вида капельниц

Для данного вида оценки сравним величины отклонений между максимальными и минимальными значениями индивидуальных масс дозы (Табл. 1) с рассчитанной в работе [4] величи-ной статистически незначимой разницы меж-ду индивидуальными массами капель ($n_{i,k} = 1$) в массиве данных генеральной совокупности ($RSD = 10\%$) при значении двустороннего кри-терия Стьюдента $t = 1.96$ для числа степеней свободы $\nu = (\infty)$ и $P = 95\%$:

Таблица 1

Величины максимальных и минимальных значений индивидуальных масс дозы в массиве данных для каждого вида капельниц и их разницы (n=100)

| Показатель | Вид капельницы | | | | | |
|---|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------|-----------------------------|------|
| | A | B | C | D | E | F |
| <i>глазные капли Тауфон</i> | | | | | | |
| m_{min} , Г | 33.0 | 26.7 | 41.4 | 29.0/27.0 ¹ | 37.4 | — |
| m_{max} , Г | 44.2 | 42.9 | 49.3 | 44.5/43.0 | 52.2 | — |
| $(m_{max} - m_{min})$, % | 34 | 61 | 19 | 53/59 | 40 | — |
| <i>глазные капли Тимолол 0.25 %</i> | | | | | | |
| m_{min} , Г | — | 26.0/25.6/25.0 ³ | 29.0 | — | — | — |
| m_{max} , Г | — | 35.5/39.0/39.0 | 38.2 | — | — | — |
| $(m_{max} - m_{min})$, % | — | 37/52/59 | 32 | — | — | — |
| <i>глазные капли Тимолол 0.5 %</i> | | | | | | |
| m_{min} , Г | 25.0/28.2/24.4 ³ | — | 28.3/28.9/24.9 ³ | — | 26.5/29.1/20.5 ³ | 39.0 |
| m_{max} , Г | 36.4/36.2/36.9 | — | 36.7/37.3/38.1 | — | 41.2/42.8/43.8 | 48.3 |
| $(m_{max} - m_{min})$, % | 46/30/51 | — | 30/29/53 | — | 55/47/114 | 24 |
| <i>глазные капли Дексаметазон 0.1 %</i> | | | | | | |
| m_{min} , Г | 22.0 | — | 31.5 | — | 30.3 | — |
| m_{max} , Г | 35.4 | — | 42.1 | — | 51.0 | — |
| $(m_{max} - m_{min})$, % | 61 | — | 34 | — | 68 | — |
| <i>глазные капли Тропикамид 0.5 %</i> | | | | | | |
| m_{min} , Г | — | 22.9/26.6 ² | — | — | — | — |
| m_{max} , Г | — | 36.1/34.6 | — | — | — | — |
| $(m_{max} - m_{min})$, % | — | 58/30 | — | — | — | — |
| <i>глазные капли Атропин</i> | | | | | | |
| m_{min} , Г | — | — | — | 31.7/28.0 ¹ | — | — |
| m_{max} , Г | — | — | — | 52.0/40.5 | — | — |
| $(m_{max} - m_{min})$, % | — | — | — | 64/45 | — | — |

Примечания:

- 1 — различные серии капельниц;
- 2 — результаты, полученные двумя исследователями;
- 3 — результаты, полученные тремя исследователями.

$$|X_i - X_k| = t \cdot RSD_{tot} \cdot \sqrt{(n_i + n_k) / \sqrt{(n_i \cdot n_k)}} = 1.96 \cdot 10 \cdot \sqrt{2} = 27.7 \%$$

Результаты, представленные в Табл. 1, показывают, что соответствие разницы между максимальными и минимальными значениями индивидуальных масс дозы величине 27.7 % получено для капельницы **С** при извлечении глазных капель Тауфон (19.0 %) и для импортной капельницы **Ф** с препаратом Тимолол 0.5 % (24.0 %). Для остальных капельниц с учетом результатов, полученных разными исследователями и для различных серий капельниц, разница составляет (30-114) %: для капельницы **А** (30-61) %, для капельницы **В** (30-61) %, для капельницы **С** (19-53) %, для капельницы **Д** (45-64) %, для капельницы **Е** (40-68) % (114 % - третий исследователь).

Таким образом, реальная картина величин разницы между максимальными и минимальными значениями индивидуальных масс дозы, извлекаемой из различных видов капельниц,

используемых фармацевтическими предприятиями Украины, не позволяет использовать величину статистически незначимой разницы 27.7 % как критерий приемлемости при оценке однородности массы дозы. Предел реальной величины отклонений масс более чем в два раза превосходит величину статистически незначимой разницы. Даже для капельницы с капающим отверстием заводского изготовления (**С**) разница превышает 30 %.

2. Оценка разницы между максимальными и минимальными значениями средних масс дозы капельниц в выборке

Данный вид оценки позволяет оценить воспроизводимость (однородность) доз дозирующими устройствами (капельницами) в выборке. Оценку проведем аналогично предыдущему варианту, используя рассчитанную ранее [4] величину статистически незначимой разницы для средних масс доз (количество доз 20) в выборке из пяти капельниц по формуле:

Таблица 2

Величины максимальных и минимальных значений средних масс дозы каждой капельницы в выборке и их разницы при количестве доз 20

| Показатель | Вид капельницы | | | | | |
|---|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------|-----------------------------|------------|
| | <i>A</i> | <i>B</i> | <i>C</i> | <i>D</i> | <i>E</i> | <i>F</i> |
| <i>глазные капли Тауфон</i> | | | | | | |
| $m_{cp \cdot min}$, Г | 35.1 | 33.2 | 43.5 | 33.5 | 43.6 | — |
| $m_{cp \cdot max}$, Г | 40.2 | 36.7 | 47.4 | 38.7 | 46.4 | — |
| $(m_{cp \cdot max} - m_{cp \cdot min})$, % | 14.5 | 10.5 | 9.0 | 15.5 | 6.4 | — |
| <i>глазные капли Тимолол 0.25 %</i> | | | | | | |
| $m_{cp \cdot min}$, Г | — | 28.8/29.4/29.3 ³ | 31.1 | — | — | — |
| $m_{cp \cdot max}$, Г | — | 32.8/35.1/36.1 | 34.7 | — | — | — |
| $(m_{cp \cdot max} - m_{cp \cdot min})$, % | — | 13.9/19.4/23.2 | 11.5 | — | — | — |
| <i>глазные капли Тимолол 0.5 %</i> | | | | | | |
| $m_{cp \cdot min}$, Г | 28.7/31.4/29.3 ³ | — | 31.5/32.0/29.7 ³ | — | 31.7/34.9/29.0 ³ | 42.0 |
| $m_{cp \cdot max}$, Г | 32.0/32.5/32.7 | — | 33.7/33.3/32.6 | — | 34.2/36.0/36.6 | 44.1 |
| $(m_{cp \cdot max} - m_{cp \cdot min})$, % | 11.5/3.4/11.6 | — | 7.0/4.0/9.8 | — | 7.9/3.1/26.2 | 5.0 |
| <i>глазные капли Дексаметазон 0.1 %</i> | | | | | | |
| $m_{cp \cdot min}$, Г | 28.0 | — | 36.0 | — | 39.6 | — |
| $m_{cp \cdot max}$, Г | 32.3 | — | 37.7 | — | 44.4 | — |
| $(m_{cp \cdot max} - m_{cp \cdot min})$, % | 15.4 | — | 4.7 | — | 12.1 | — |
| <i>глазные капли Тропикамид 0.5 %</i> | | | | | | |
| $m_{cp \cdot min}$, Г | — | 31.9/30.2 ² | — | — | — | — |
| $m_{cp \cdot max}$, Г | — | 33.8/32.0 | — | — | — | — |
| $(m_{cp \cdot max} - m_{cp \cdot min})$, % | — | 6.0/6.0 | — | — | — | — |
| <i>глазные капли Атропин</i> | | | | | | |
| $m_{cp \cdot min}$, Г | — | — | — | 38.7/33.6 ¹ | — | — |
| $m_{cp \cdot max}$, Г | — | — | — | 42.7/35.5 | — | — |
| $(m_{cp \cdot max} - m_{cp \cdot min})$, % | — | — | — | 10.3/5.7 | — | — |

Примечания:

- 1 — различные серии капельниц;
- 2 — результаты, полученные двумя исследователями;
- 3 — результаты, полученные тремя исследователями.

$$|X_{cp,max} - X_{cp,min}| = t \cdot RSD_{tot} \cdot \sqrt{(n_i + n_k) / \sqrt{(n_i \cdot n_k)}} = 2.09 \cdot 10 \cdot \sqrt{(20+20) / \sqrt{(20 \cdot 20)}} = 6.7 \%$$

Величины максимальных и минимальных значений средних масс дозы в массиве данных для каждого вида капельниц и их разницы приведены в Табл. 2.

Из Табл. 2 видно, что величине статистически незначимой разницы 6.7 % соответствуют результаты отдельных исследований. Основная масса значений с учетом различных факторов находится в интервале (9-26.2) %: капельница А (3.4-15.4) %, капельница В (6.0-23.2) %, капельница С (4.0-11.5) %, капельница D (5.7-15.5) %, капельница Е (3.1-26.2) %.

Подтверждение выше приведенных результатов показала и оценка наличия статистически значимой разницы между максимальными и минимальными значениями средних масс доз, проведенная как в работе [3], на уровне доверительной вероятности 95 %.

Чтобы оценить, насколько эта статистически значимая разница является значимой с практической точки зрения, необходимо учитывать различные аспекты: терапевтические допуски для различных критериев оценки, критерии оценки стандартизированных аналогичных методов для других ЛФ, конструктивные возможности капельниц. Так, например, при изучении биоэквивалентности препаратов-генериков дове-

Таблица 3

Результаты оценки величин отклонений индивидуальных масс доз от среднего значения массы дозы глазных капель Дексаметазон 0.1 %, извлекаемых из капельницы С (n=30)

| № п/п | m_1 , мг | $ D $, % | m_2 , мг | $ D $, % | m_3 , мг | $ D $, % | m_4 , мг | $ D $, % | m_5 , мг | $ D $, % |
|----------------------------|------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|
| 1 | 42.1 | 11.4 | 39.5 | 9.0 | 36.2 | 1.2 | 35.5 | 2.3 | 38.4 | 4.9 |
| 2 | 38.8 | 2.7 | 37.2 | 2.6 | 41.0 | 14.6 | 39.2 | 7.9 | 35.7 | 2.4 |
| 3 | 38.0 | 0.5 | 34.8 | 4.0 | 40.1 | 12.1 | 38.4 | 5.7 | 36.3 | 0.8 |
| 4 | 38.8 | 2.7 | 35.4 | 2.3 | 37.1 | 3.7 | 37.5 | 3.2 | 37.1 | 1.4 |
| 5 | 37.7 | 0.2 | 36.1 | 0.4 | 35.4 | 1.0 | 37.1 | 2.1 | 36.3 | 0.8 |
| 6 | 35.8 | 5.3 | 37.9 | 4.6 | 38.1 | 6.5 | 37.8 | 4.0 | 35.4 | 3.3 |
| 7 | 38.2 | 1.1 | 35.1 | 3.2 | 37.4 | 4.6 | 39.8 | 9.5 | 35.6 | 2.7 |
| 8 | 35.3 | 6.6 | 35.0 | 3.4 | 36.1 | 0.9 | 38.6 | 6.2 | 36.8 | 0.6 |
| 9 | 38.4 | 1.6 | 35.6 | 1.8 | 36.3 | 1.5 | 39.3 | 8.1 | 37.3 | 1.9 |
| 10 | 37.7 | 0.2 | 36.2 | 0.1 | 36.4 | 1.8 | 37.1 | 2.1 | 36.1 | 1.3 |
| 11 | 34.9 | 7.7 | 37.3 | 2.9 | 31.5 | 11.9 | 33.4 | 8.1 | 35.9 | 1.9 |
| 12 | 38.1 | 0.8 | 39.6 | 9.3 | 34.3 | 4.1 | 35.6 | 2.0 | 33.4 | 8.7 |
| 13 | 35.5 | 6.1 | 38.3 | 5.7 | 39.7 | 11.0 | 37.8 | 4.0 | 35.8 | 2.2 |
| 14 | 38.4 | 1.6 | 36.3 | 0.1 | 32.1 | 10.3 | 35.2 | 3.1 | 36.0 | 1.6 |
| 15 | 39.7 | 5.0 | 37.4 | 3.2 | 34.5 | 3.6 | 37.5 | 3.2 | 37.1 | 1.4 |
| 16 | 36.6 | 3.2 | 38.2 | 5.4 | 34.0 | 4.9 | 35.3 | 2.9 | 32.8 | 10.4 |
| 17 | 37.4 | 1.0 | 35.8 | 1.2 | 34.4 | 3.8 | 34.0 | 6.4 | 34.8 | 4.9 |
| 18 | 38.3 | 1.3 | 34.3 | 5.4 | 37.5 | 4.8 | 36.2 | 0.4 | 38.2 | 4.4 |
| 19 | 38.2 | 1.1 | 35.4 | 2.3 | 36.1 | 0.9 | 33.9 | 6.7 | 34.2 | 6.5 |
| 20 | 36.6 | 3.2 | 36.5 | 0.7 | 38.3 | 7.1 | 35.8 | 1.5 | 36.8 | 0.6 |
| 21 | 36.6 | 3.2 | 37.0 | 2.1 | 35.0 | 2.2 | 36.4 | 0.2 | 39.9 | 9.0 |
| 22 | 38.5 | 1.9 | 33.8 | 6.8 | 34.4 | 3.8 | 34.8 | 4.2 | 37.6 | 2.8 |
| 23 | 36.9 | 2.4 | 36.7 | 1.3 | 38.1 | 6.5 | 34.6 | 4.8 | 41.0 | 12.0 |
| 24 | 38.3 | 1.3 | 34.4 | 5.1 | 37.4 | 4.6 | 36.5 | 0.4 | 38.3 | 4.7 |
| 25 | 38.1 | 0.8 | 35.5 | 2.1 | 34.1 | 4.7 | 33.8 | 7.0 | 33.2 | 9.3 |
| 26 | 39.4 | 4.3 | 36.4 | 0.4 | 33.1 | 7.5 | 35.6 | 2.0 | 36.2 | 1.1 |
| 27 | 39.1 | 3.5 | 35.7 | 1.5 | 31.2 | 12.8 | 37.2 | 2.4 | 38.9 | 6.3 |
| 28 | 38.7 | 2.4 | 35.3 | 2.6 | 33.3 | 6.9 | 36.6 | 0.7 | 37.9 | 3.6 |
| 29 | 36.4 | 3.7 | 34.6 | 4.5 | 35.4 | 1.0 | 35.3 | 2.9 | 38.1 | 4.1 |
| 30 | 37.3 | 1.3 | 36.1 | 0.4 | 34.6 | 3.3 | 34.4 | 5.3 | 36.7 | 0.3 |
| $m_{cp. (30 \text{ доз})}$ | 37.8 | | 36.2 | | 35.8 | | 36.3 | | 36.6 | |
| $ D_{max} , \%$ | | 11.4 | | 9.3 | | 14.6 | | 9.5 | | 12.0 |
| $m_{cp. (20 \text{ доз})}$ | 37.7 | | 36.6 | | 36.3 | | 36.8 | | 36.0 | |
| $ D_{max} , \%$ | | 11.6 | | 8.2 | | 13.3 | | 9.1 | | 8.9 |
| $m_{cp. (10 \text{ доз})}$ | 38.1 | | 36.3 | | 37.4 | | 38.0 | | 36.5 | |
| $ D_{max} , \%$ | | 10.6 | | 8.9 | | 9.6 | | 6.7 | | 5.2 |

рительный интервал ряда показателей относительной биодоступности (отношение площадей под кривой, отношения C_{\max}) должен находиться в пределах биоэквивалентности 0.8 – 1.25 ((80-125) %), для отношения C_{\max} предусмотрена и более широкая зона эквивалентности 0.75 – 1.33. При оценке однородности массы доз ЛФ в виде дозированных оромукозных, сублингвальных и назальных спреев в многодозовых контейнерах [5] величина отклонения не более двух индивидуальных масс доз, из извлеченных по одной из 10 контейнеров, от средней массы дозы, может превышать (± 25) %, но не выходить за пределы (± 35) %. Нетрудно рассчитать, что при данных критериях приемлемости отклонение между максимальным и минимальным зна-

чениями масс доз в данной выборке составляет 67 % и для двух капельниц – 108 %. А ведь это контейнеры со специально сконструированными дозированными насосами, чего нельзя сказать о большинстве капельниц для глазных капель. По-видимому, величина статистически незначимой разницы средних масс доз 6.7 % является довольно высоким критерием для оценки однородности масс дозы, извлекаемой капельницами выборки. Реальной для исследованных видов капельниц является величина отклонения между максимальными и минимальными средними массами доз капельниц в выборке на уровне 30 %.

3. Оценка величин максимальных отклонений индивидуальных масс доз от среднего значения

Таблица 4

Максимальные величины отклонений индивидуальных масс дозы от среднего значения массы дозы глазных капель, извлекаемых из многодозовых контейнеров

| № капельницы | Код капельницы, количество доз, величина отклонения, D, % | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---------------------------------|---------------------------------|------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------|-------------|-------------|------------|------------|------------|
| | A | | | B | | | C | | | D | | | E | | | F | | |
| | 10 | 20 | 30 | 10 | 20 | 30 | 10 | 20 | 30 | 10 | 20 | 30 | 10 | 20 | 30 | 10 | 20 | 30 |
| <i>глазные капли Тауфон</i> | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | 3.5 | 6.9 | * | 12.6 | 12.7 | 16.5 | 5.9 | 7.7 | 9.0 | 18.3 ¹ 22.2 | 19.2 ¹ 21.2 | 18.2 ¹ 19.4 | 13.9 | 14.1 | 13.8 | — | — | — |
| 2 | 7.1 | 7.1 | * | 13.1 | 16.3 | 16.9 | 8.4 | 8.0 | 8.4 | 13.7 ¹ 16.0 | 13.9 ¹ 18.3 | 14.9 ¹ 17.1 | 12.9 | 16.4 | 16.4 | — | — | — |
| 3 | 6.7 | 6.7 | * | 14.5 | 16.8 | 17.0 | 5.2 | 6.9 | 7.4 | 10.9 ¹ 17.3 | 13.3 ¹ 20.4 | 12.3 ¹ 20.8 | 18.7 | 17.7 | 17.1 | — | — | — |
| 4 | 4.0 | 4.8 | * | 17.8 | 19.5 | 20.1 | 5.2 | 5.6 | 8.2 | 13.8 ¹ 20.1 | 15.8 ¹ 21.6 | 15.5 ¹ 21.7 | 12.1 | 12.5 | 14.1 | — | — | — |
| 5 | 7.4 | 9.9 | * | 14.3 | 14.9 | 15.0 | 3.5 | 5.5 | 5.8 | 12.3 ¹ 16.9 | 19.4 ¹ 14.9 | 18.9 ¹ 19.2 | 11.1 | 17.4 | 15.8 | — | — | — |
| <i>глазные капли Тимолол 0.25 %</i> | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | — | — | — | 4.2 | 9.7 | 10.7 | 8.2 | 9.2 | 12.6 | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 2 | — | — | — | 7.5 | 8.5 | 13.3 | 6.1 | 8.0 | 8.0 | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 3 | — | — | — | 8.5 | 8.6 | 10.8 | 6.5 | 9.9 | 9.4 | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 4 | — | — | — | 6.1 | 8.3 | 8.8 | 4.9 | 13.7 | 13.0 | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 5 | — | — | — | 9.8 | 11.0 | 10.4 | 8.1 | 8.3 | 8.4 | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| <i>глазные капли Тимолол 0.5 %</i> | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | 17.9¹ 10.7 | 13.9 ¹ 15.9 | 14.4 ¹ 21.7 | — | — | — | 5.3 | 7.0 | 6.4 | — | — | — | 15.7 | 15.7 | 17.2 | 5.9 | 6.2 | 7.2 |
| 2 | 9.0 ¹ 14.1 | 14.3 ¹ 14.3 | 13.2 ¹ 15.7 | — | — | — | 9.3 | 8.0 | 7.6 | — | — | — | 16.4 | 16.4 | 22.0 | 7.1 | 9.4 | 9.6 |
| 3 | 12.2 ¹ 16.1 | 14.1 ¹ 16.5 | 14.8 ¹ 17.1 | — | — | — | 9.1 | 10.3 | 10.1 | — | — | — | 18.5 | 18.5 | 20.2 | 6.0 | 7.2 | 8.6 |
| 4 | 14.8 ¹ 14.6 | 21.3¹ 16.8 | 20.4¹ 16.2 | — | — | — | 11.0 | 11.0 | 11.3 | — | — | — | 18.7 | 18.7 | 20.8 | — | — | — |
| 5 | 12.7 ¹ 16.8 | 14.5 ¹ 18.8 | 15.5 ¹ 34.2** | — | — | — | 8.6 | 10.7 | 10.8 | — | — | — | 27.4 | 27.4 | 24.9 | — | — | — |
| <i>глазные капли Дексаметазон 0.1 %</i> | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | 13.4 | 14.1 | 14.4 | — | — | — | 10.6 | 11.6 | 11.4 | — | — | — | 14.7 | 21.2 | 20.7 | — | — | — |
| 2 | 9.9 | 9.8 | 10.7 | — | — | — | 8.9 | 8.2 | 9.3 | — | — | — | 17.0 | 17.3 | 18.4 | — | — | — |
| 3 | 7.1 | 13.0 | 13.8 | — | — | — | 9.6 | 13.3 | 14.6 | — | — | — | 19.6 | 19.8 | 22.4 | — | — | — |
| 4 | 4.8 | 6.2 | 6.4 | — | — | — | 6.7 | 9.1 | 9.5 | — | — | — | 13.5 | 18.2 | 23.7 | — | — | — |
| 5 | 4.9 | 5.8 | 6.2 | — | — | — | 5.2 | 8.9 | 12.0 | — | — | — | 18.7 | 24.9 | 27.6 | — | — | — |

Таблица 4 (продолжение)

| глазные капли Атропин | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------|---|---|---|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---|---|---|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---|---|---|---|---|---|
| 1 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | 11.6 ¹ 12.8 | 21.8 ¹ 14.2 | 24.6 ¹ 17.1 | — | — | — | — | — | — |
| 2 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | 18.4 ¹ 13.9 | 20.5 ¹ 16.9 | 21.6 ¹ 17.1 | — | — | — | — | — | — |
| 3 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | 10.8 14.7 | 18.4 15.0 | 17.2 20.0 | — | — | — | — | — | — |
| 4 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | 17.9 17.2 | 18.1 16.7 | 18.9 16.1 | — | — | — | — | — | — |
| 5 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | 7.9 18.0 | 10.7 18.2 | 12.6 18.1 | — | — | — | — | — | — |
| глазные капли Тропикамид 0.5 % | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | — | — | — | 20.2 ² 14.2 | 18.7 ² 15.7 | 18.4 ² 16.6 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 2 | — | — | — | 9.8 ² 10.9 | 14.1 ² 12.4 | 14.5 ² 12.0 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 3 | — | — | — | 6.9 ² 8.7 | 6.9 ² 10.0 | 7.3 ² 13.3 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 4 | — | — | — | 9.5 ² 9.2 | 10.4 ² 11.9 | 11.2 ² 15.9 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 5 | — | — | — | 8.8 ² 8.0 | 9.0 ² 10.3 | 8.8 ² 11.4 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |

Примечания:

- * — при объеме наполнения 1 мл отсутствует возможность извлечения 30 капель при среднем значении массы капли более 30 мкг;
- ** — последние 30 капель, извлекаемые из капельницы вместимостью 1 мл;
- 1 — различные серии капельниц;
- 2 — результаты, полученные двумя исследователями.

массы дозы глазных капель каждой из пяти капельниц выборки различных видов капельниц для разного количества доз

Аналогичный вид оценки приведен в ГФУ [5] для жидких лекарственных средств (ЛС) для орального применения в многодозовых контейнерах (20 доз) и капель для орального применения (10 доз). Проведенные ранее исследования [2] показали отсутствие однородности массы дозы глазных капель нескольких наименований, извлекаемых из различных видов капельниц, оцененное согласно критериям приемлемости данных тестов как по количеству несоответствий, так и по величине отклонений масс дозы от средней массы. В данной работе рассмотрим конкретные величины максимальных отклонений индивидуальных масс доз от среднего значения массы дозы глазных капель для различного количества доз.

В качестве примера в Табл. 3 приведены результаты оценки величин отклонений индивидуальных масс доз (D , %) от среднего значения массы дозы глазных капель Дексаметазон 0.1 % ($n=30$). Величина D — это разница между значениями индивидуальных масс доз и средней массой дозы, деленная на среднюю массу дозы, выраженная в процентах.

Из Табл. 3 видно, что в выборке из 5 капельниц, например для 10 доз, результаты для 4 капельниц соответствуют требованиям теста ГФУ для жидких оральных средств, результаты же для одной капельницы — не соответствуют. Где гарантия, что именно эта капельница не будет выбрана в качестве объекта исследования? Это указывает на то, что количество объектов в выборке должно превышать 1.

Максимальные значения отклонений индивидуальных масс доз от среднего значения массы дозы глазных капель для каждой капельницы в выборке из пяти капельниц каждого вида (вертикальные колонки), полученные при проведении экспериментов одним и тем же исследователем, приведены в Табл. 4. Как видно из всего массива представленных данных, максимальная величина отклонений не превышает 30 % (капельница Е — 27.6 %), для остальных видов капельниц эта величина не превышает 25 %.

Рассмотрим максимальные величины отклонений, полученные для каждого вида капельниц вне зависимости от извлекаемого препарата (условно можно принять, что это разные серии капельниц) для различных количеств доз ($n=50; 100; 150$). Капельница А: 10 доз — 17.9 %,

20 доз — 21.6 %, 30 доз — 20.4 %. Капельница **B**: 10 доз — 20.2 %, 20 доз — 19.5 %, 30 доз — 20.1 %. Капельница **C**: 10 доз — 11.0 %, 20 доз — 13.7 %, 30 доз — 14.6 %. Капельница **D**: 10 доз — 18.4 %, 20 доз — 21.8 %, 30 доз — 24.6 %. Капельница **E**: 10 доз — 27.4 %, 20 доз — 27.4 %, 30 доз — 27.6 %. Капельница **F** с импортным препаратом: 10 доз — 7.1 %, 20 доз — 9.4 %, 30 доз — 9.6 %.

Как видно из представленных данных, существенная разница в максимальных величинах отклонений масс дозы в зависимости от количества извлекаемых доз отсутствует. Капельницы разных серий для одного и того же препарата показали незначительные различия в максимальных величинах отклонений масс. Необходимо отметить различие в величине отклонений для принципиально разных видов капельниц, являющихся составной частью полимерного контейнера (капельницы **A, B, C, F**) или одеваемых на стеклянные флаконы после их вскрытия (капельницы **D** и **E**). Для первого вида капельниц характерны меньшие величины отклонений масс дозы, чем для второго.

При сравнении величин отклонений, полученных тремя исследователями (Табл. 5) при извлечении глазных капель Тимолол 0.5 % и 0.25 %, видно влияние субъективного фактора. Максимальные отклонения практически для всех видов капельниц получены исследователем № 3. Максимальная величина отклонения во всем массиве данных составляет 37.7 % для 30 доз (капельница **E**). Для остальных видов ка-

пельниц максимальная величина отклонения, полученная данным исследователем, составляет 25.6 % (20 доз). Величины, полученные первыми двумя исследователями, не превышают значение 27.4 % (капельница **E**), для остальных видов капельниц — 20.2 % с учетом данных Табл. 3. То есть, величина до 30 % также присутствует в данном массиве данных. Необходимо отметить, что максимальные величины отклонений масс присутствуют в количестве 1-2 как в выборках из 5 капельниц, так и в исследованных количествах доз.

Полученные результаты для капельницы **E** можно объяснить следующим образом. Во-первых, величина капли зависит от давления, оказываемого на капельницу при извлечении капель, во-вторых, от конструкции капельницы [1-3]. Каждый исследователь может прикладывать различное давление на контейнер, что, несомненно, скажется на величинах капли, то есть, должна соблюдаться корректность проведения эксперимента. Капельница **E**, как и капельница **D**, относится к виду капельниц, которые одевают на флакон после его вскрытия. И если при извлечении капель из первичной упаковки, капельница которой является составной частью контейнера, надавливание производится либо на дно, либо на стенку контейнера, то для капельницы **E** надавливание осуществляется непосредственно на капельницу, в которую попадает ограниченный объем жидкости. Капельница имеет коническую форму, на-

Таблица 5

Величины отклонений индивидуальных масс дозы от среднего значения массы дозы глазных капель, полученные тремя исследователями для капельниц каждой выборки

| № кап-цы | Кол-во доз | Глазные капли Тимолол 0.25 % | | | Глазные капли Тимолол 0.5 % | | | | | | | | |
|----------|------------|------------------------------|------|-------------|-----------------------------|------|-------------|---------------------|------|-------------|---------------------|------|-------------|
| | | <i>D, %</i> | | | | | | | | | | | |
| | | Капельница <i>B</i> | | | Капельница <i>A</i> | | | Капельница <i>C</i> | | | Капельница <i>E</i> | | |
| | | исследователь | | | исследователь | | | исследователь | | | исследователь | | |
| | | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 |
| 1 | 10 | 4.2 | 14.0 | 15.8 | 17.9 | 10.3 | 16.3 | 5.3 | 7.7 | 9.3 | 15.7 | 19.6 | 22.4 |
| | 20 | 9.7 | 14.0 | 14.8 | 13.9 | 11.0 | 18.1 | 7.0 | 10.2 | 12.7 | 14.9 | 18.0 | 24.1 |
| | 30 | 10.7 | 14.1 | 14.5 | 4.4 | 11.0 | 18.4 | 6.4 | 10.7 | 14.6 | 17.2 | 18.3 | 28.0 |
| 2 | 10 | 7.5 | 9.1 | 12.7 | 9.0 | 10.5 | 6.3 | 9.3 | 8.3 | 15.6 | 16.4 | 19.8 | 31.6 |
| | 20 | 8.5 | 10.1 | 11.2 | 14.3 | 15.2 | 13.2 | 8.0 | 10.1 | 16.2 | 22.5 | 19.5 | 36.0 |
| | 30 | 13.3 | 8.8 | 11.8 | 13.2 | 14.3 | 19.6 | 7.6 | 10.5 | 15.6 | 22.0 | 19.3 | 37.7 |
| 3 | 10 | 8.5 | 11.1 | 7.6 | 12.2 | 7.9 | 10.3 | 9.1 | 9.4 | 15.4 | 18.5 | 12.6 | 15.9 |
| | 20 | 8.6 | 12.8 | 7.6 | 14.1 | 13.6 | 15.5 | 10.3 | 11.8 | 17.7 | 18.6 | 15.4 | 27.3 |
| | 30 | 10.8 | 12.8 | 9.4 | 14.8 | 12.6 | 17.4 | 10.1 | 11.4 | 17.7 | 20.2 | 17.8 | 28.4 |
| 4 | 10 | 6.1 | 9.1 | 10.7 | 14.8 | 11.1 | 17.3 | 11.0 | 6.4 | 21.9 | 18.7 | 18.9 | 25.7 |
| | 20 | 8.3 | 10.3 | 11.2 | 21.3 | 9.4 | 21.5 | 11.0 | 12.0 | 25.6 | 18.4 | 16.6 | 30.0 |
| | 30 | 8.8 | — | — | 20.4 | 11.1 | 22.3 | 11.3 | 11.2 | 25.0 | 20.8 | 18.8 | 32.7 |
| 5 | 10 | 9.8 | 6.7 | 7.0 | 12.7 | 6.1 | 11.9 | 8.6 | 11.1 | 12.4 | 27.4 | 17.9 | 20.8 |
| | 20 | 11.0 | 11.0 | 10.2 | 14.5 | 8.3 | 12.9 | 10.7 | 11.1 | 12.6 | 25.1 | 18.0 | 21.2 |
| | 30 | 10.4 | — | — | 15.5 | 8.2 | 25.5 | 10.8 | 11.4 | 13.0 | 24.9 | 19.4 | 28.1 |

давливание на верхнюю или нижнюю ее часть способствует созданию различного давления, что может привести к разбросу результатов, то есть, присутствует влияние технологии извлечения капель или корректности проведения эксперимента.

Как было сказано выше, во всем массиве данных максимальное значение отклонений индивидуальных масс доз от среднего значения массы дозы глазных капель не превышает 30 %. Величина 30 % приведена во Французской Фармакопее [6] в статье на пластиковые

флаконы для глазных капель в виде водных растворов (тест определения числа капель в 1 мл). Согласно этому тесту число капель в 1 мл, определенное из массы 25 капель, не должно отклоняться более чем на 30 % от указанного номинального значения. По-видимому, предел отклонений $\pm 30\%$, с учетом как современных, так и используемых отдельными отечественными предприятиями еще со времен СССР видов капельниц, является реальным и существенно не отличается от использовавшихся за рубежом капельниц.

Таблица 6
Величины отклонений максимальных и минимальных значений индивидуальных масс дозы от значения объединенной средней массы дозы в массиве данных для каждого вида капельниц (n=100)

| Показатель | Вид капельницы | | | | | |
|---|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------|-----------------------------|------|
| | A | B | C | D | E | F |
| <i>глазные капли Тауфон</i> | | | | | | |
| m_{max} , Г | 44.2 | 42.9 | 49.3 | 44.5/43.0 | 52.2 | - |
| m_{min} , Г | 33.0 | 26.7 | 41.4 | 29.0/27.0 ¹ | 37.4 | - |
| $X_{cp.tot}$ | 36.5 | 35.7 | 45.3 | 35.3/35.7 | 45.5 | - |
| $ X_{cp.tot} - m_{max} , \%$ | 21.1 | 20.2 | 8.8 | 26.1/20.4 | 14.7 | - |
| $(X_{cp.tot} - m_{min}), \%$ | 9.6 | 15.3 | 8.6 | 17.9/24.4 | 17.9 | - |
| <i>глазные капли Тимолол 0.25 %</i> | | | | | | |
| m_{max} , Г | - | 35.5/39.0/39.0 | 38.2 | - | - | - |
| m_{min} , Г | - | 26.0/25.6/25.0 ³ | 29.0 | - | - | - |
| $X_{cp.tot}$ | - | 31.2/31.7/32.3 | 33.2 | - | - | - |
| $ X_{cp.tot} - m_{max} , \%$ | - | 13.8/23/20.7 | 15 | - | - | - |
| $(X_{cp.tot} - m_{min}), \%$ | - | 16.7/19.3/22.6 | 12.7 | - | - | - |
| <i>глазные капли Тимолол 0.5 %</i> | | | | | | |
| m_{max} , Г | 36.4/36.2/36.9 | - | 36.7/37.3/38.1 | - | 41.2/42.8/43.8 | 48.3 |
| m_{min} , Г | 25.0/28.2/24.4 ³ | - | 28.3/28.9/24.9 ³ | - | 26.5/29.1/20.5 ³ | 39.0 |
| $X_{cp.tot}$ | 30.6/32/30.7 | - | 32.5/32.4/31.4 | - | 33.2/35.5/32.2 | 42.9 |
| $ X_{cp.tot} - m_{max} , \%$ | 18.9/13.1/20.2 | - | 29.2/15.1/21.3 | - | 24.1/20.6/36 | 12.6 |
| $(X_{cp.tot} - m_{min}), \%$ | 18.3/11.9/20.9 | - | 12.9/10.8/20.8 | - | 20.2/18.1/26.3 | 9.1 |
| <i>глазные капли Дексаметазон 0.1 %</i> | | | | | | |
| m_{max} , Г | 35.4 | - | 42.1 | - | 51.0 | - |
| m_{min} , Г | 22.0 | - | 31.5 | - | 30.3 | - |
| $X_{cp.tot}$ | 29.9 | - | 36.7 | - | 41.0 | - |
| $ X_{cp.tot} - m_{max} , \%$ | 18.4 | - | 14.7 | - | 24.4 | - |
| $(X_{cp.tot} - m_{min}), \%$ | 26.4 | - | 14.2 | - | 26.1 | - |
| <i>глазные капли Тропикамид 0.5 %</i> | | | | | | |
| m_{max} , Г | - | 36.1/34.6 | - | - | - | - |
| m_{min} , Г | - | 22.9/26.6 ² | - | - | - | - |
| $X_{cp.tot}$ | - | 31.9/31.4 | - | - | - | - |
| $ X_{cp.tot} - m_{max} , \%$ | - | 13.2/10.2 | - | - | - | - |
| $(X_{cp.tot} - m_{min}), \%$ | - | 28.2/15.3 | - | - | - | - |
| <i>глазные капли Атропин</i> | | | | | | |
| m_{max} , Г | - | - | - | 52.0/40.5 | - | - |
| m_{min} , Г | - | - | - | 31.7/28.0 | - | - |
| $X_{cp.tot}$ | - | - | - | 40.2/34.5 | - | - |
| $ X_{cp.tot} - m_{max} , \%$ | - | - | - | 29,3/17.4 | - | - |
| $(X_{cp.tot} - m_{min}), \%$ | - | - | - | 21.2/18.9 | - | - |

Таблица 7

Величины отклонений средних масс дозы каждой из 5 капельниц выборки от объединенного среднего значения массы дозы глазных капель изученных видов капельниц

| № ка-пель-цы | Код капельницы, количество доз, величина отклонения, D, % | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------|---|----------------------|----|----------------------|----------------------|----------------------|-----|-----|-----|----------------------|----------------------|----------------------|-------------|-------------|-----|-----|-----|-----|
| | А | | | В | | | С | | | D | | | E | | | F | | |
| | 10 | 20 | 30 | 10 | 20 | 30 | 10 | 20 | 30 | 10 | 20 | 30 | 10 | 20 | 30 | 10 | 20 | 30 |
| | <i>глазные капли Тауфон</i> | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | 3.2 | 3.9 | * | 3.7 | 2.6 | 1.1 | 1.1 | 1.0 | 1.9 | 3.2/7.8 ¹ | 4.9/8.9 ¹ | 4.7/8.0 ¹ | 5.1 | 4.3 | 4.1 | - | - | - |
| 2 | 2.8 | 0.5 | * | 3.4 | 1.1 | 1.9 | 2.4 | 2.0 | 2.2 | 3.7/8.0 | 4.5/7.2 | 4.0/6.7 | 0.2 | 1.3 | 1.8 | - | - | - |
| 3 | 0.2 | 3.1 | * | 7.3 | 2.9 | 2.8 | 1.9 | 1.8 | 1.5 | 1.9/3.5 | 4.9/5.3 | 4.3/5.2 | 0.6 | 0.1 | 0.3 | - | - | - |
| 4 | 0.2 | 3.7 | * | 6.7 | 7.1 | 6.3 | 4.1 | 3.8 | 3.6 | 8.3/8.4 | 9.8/7.3 | 8.6/6.7 | 4.0 | 2.0 | 2.9 | - | - | - |
| 5 | -.* | 10.1 | * | 0.8 | 0.5 | 0.5 | 4.7 | 4.6 | 4.8 | 0.2/3.9 | 4.5/3.6 | 4.3/2.8 | 0.7 | 1.1 | 0.3 | - | - | - |
| | <i>глазные капли Тимолол 0.25 %</i> | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | - | - | - | 6.9/3.9 ² | 7.9/4.3 ² | 8.2/4.5 ² | 4.7 | 4.4 | 3.5 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | | | | 6.2 | 4.0 | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | 7.5 | 9.1 | | | | | | | | | | | | | |
| 2 | - | - | - | 4.0/3.2 | 2.1/1.5 | 2.5/1.4 | 0.4 | 0.8 | 0.9 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | | | | 4.4 | 3.9 | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | 1.5 | 0.8 | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | - | - | - | 4.0/0.9 | 5.1/0.2 | 4.5/0.3 | 5.9 | 4.8 | 5.2 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | | | | 7.3 | -.* | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | 7.3 | 7.0 | | | | | | | | | | | | | |
| 4 | - | - | - | 3.8/4.0 | 2.5/2.5 | 2.1/2.6 | 9.0 | 6.1 | 5.6 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | | | | 8.9 | 5.2 | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | 8.9 | 9.0 | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | - | - | - | 3.1/2.2 | 2.4/3.0 | 4.1/3.0 | 1.2 | 2.3 | 2.2 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | | | | 10.6 | 13.1 | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | 10.6 | 11.9 | | | | | | | | | | | | | |
| | <i>глазные капли Тимолол 0.5 %</i> | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | 3.7/4.9 ¹ | 4.9/4.7 ¹ | * | - | - | - | 3.3 | 2.8 | 3.3 | 3.3 | 2.9 | 2.4 | 4.9 | 4.7 | 2.4 | 0.4 | 0.7 | 0.5 |
| | 2.2 | 0.7 | | | | | 0.3 | 0.9 | 1.3 | 1.3 | 0.8 | 0.7 | 1.4 | 0.1 | 0.7 | | | |
| | 1.8 | 2.7 | | | | | 3.3 | 3.1 | 4.6 | 4.6 | 3.5 | 6.1 | 13.1 | 10.0 | 6.1 | | | |
| 2 | 1.2/2.8 | 0.1/1.8 | * | - | - | - | 4.1 | 3.3 | 2.9 | 4.1 | 3.3 | 1.7 | 3.1 | 1.2 | 1.7 | 3.6 | 2.8 | 1.9 |
| | 0.4 | 0.1 | | | | | 0.9 | 0.8 | 0.8 | 0.8 | 0.8 | 0 | 5.3 | 0.9 | 0 | | | |
| | 7.2 | 1.4 | | | | | 5.8 | 3.8 | 3.5 | 3.5 | 3.5 | 1.0 | 3.4 | 0.4 | 1.0 | | | |
| 3 | 3.9/2.0 | 5.9/3.5 | * | - | - | - | 4.2 | 3.4 | 2.4 | 4.2 | 2.4 | 0.3 | 1.1 | 2.4 | 0.3 | 3.2 | 2.1 | 1.3 |
| | 2.0 | 0.7 | | | | | 1.0 | 1.3 | 0.8 | 0.8 | 0.8 | 0.1 | 0.1 | 1.8 | 0.1 | | | |
| | 0.5 | 0.1 | | | | | 2.1 | 1.2 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 3.8 | 10.6 | 3.3 | 3.8 | | | |

Таблица 7 (продолжение)

| № ка-пельни-цы | Код капельницы, количество доз, величина отклонения, D, % | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------------------------|---|---------|----|-----|------------------|-----|------------------|------------------|-----|----|----|----------------------|----------------------|--------------------|----|------|------|-----|
| | А | | | В | | | С | | | D | | | E | | | F | | |
| | 10 | 20 | 30 | 10 | 20 | 30 | 10 | 20 | 30 | 10 | 20 | 30 | 10 | 20 | 30 | 10 | 20 | 30 |
| 4 | 4.9/5.8 | 2.3/4.4 | | | | | 2.0 | 2.3 | 2.0 | | | | | | | 3.8 | 2.9 | 2.6 |
| | 2.1 | 1.8 | * | - | - | - | 0 | 2.8 | 3.6 | | | | | | | 3.5 | 0.4 | 1.4 |
| | 1.0 | 1.1 | | | | | ** | ** | 5.2 | | | | | | | 11.0 | 6.4 | 3.7 |
| 5 | 3.9/0.1 | 3.4/1.4 | | | | | 1.5 | 0.6 | 0.7 | | | | | | | 3.1 | 1.8 | 1.6 |
| | 1.7 | 0.4 | * | - | - | - | 1.6 | 0.2 | 0.8 | | | | | | | 0.2 | 1.4 | 2.0 |
| | 10.6 | 6.3 | | | | | 7.0 | 5.7 | 3.9 | | | | | | | 16.9 | 13.5 | 5.0 |
| глазные капли Дексаметазон 0.1 % | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | ** | 1.5 | * | - | - | - | 2.2 | 2.6 | 2.9 | | | | | | | 10.4 | 2.2 | 1.3 |
| 2 | ** | 7.9 | * | - | - | - | 2.6 | 0.5 | 1.4 | | | | | | | 1.7 | 1.0 | 0.1 |
| 3 | 5.0 | 6.5 | * | - | - | - | 0.4 | ** | ** | | | | | | | 7.9 | 8.3 | 8.1 |
| 4 | 11.9 | ** | * | - | - | - | 2.1 | 0 | 1.1 | | | | | | | 2.3 | 3.4 | 2.2 |
| 5 | 6.9 | ** | * | - | - | - | 2.0 | 2.1 | 0.4 | | | | | | | 6.4 | 1.6 | 4.7 |
| глазные капли Тропикамид 0.5 % | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | - | - | - | ** | 0.2 ³ | ** | 0.4 ³ | 0.7 ³ | - | | | 7.8/1.8 ¹ | 6.3/2.8 ¹ | -/2.5 ¹ | | - | - | - |
| 2 | - | - | - | 5.0 | 1.6 | 1.8 | 2.7 | 2.6 | - | | | 1.9/2.3 | 3.3/2.3 | 4.9/3.0 | | - | - | - |
| 3 | - | - | - | 4.0 | 1.6 | 0.4 | 3.0 | 2.2 | - | | | 5.6/1.1 | 2.8/0.8 | 1.8/2.3 | | - | - | - |
| 4 | - | - | - | 0.1 | 3.5 | 3.8 | 0.1 | 0.5 | - | | | 2.7/1.9 | 3.6/1.2 | 2.7/0.1 | | - | - | - |
| 5 | - | - | - | 0.8 | 0.2 | 1.2 | 0.4 | 0 | - | | | 1.4/2.4 | 3.3/2.6 | 0.4/1.7 | | - | - | - |

Примечания:

- 1 — различные серии капельниц;
- 2 — угол наклона;
- 3 — два исследователя;
- * — при объеме наполнения 1 мл отсутствует возможность извлечения 30 капель при среднем значении массы капли более 30 мг;
- ** — результат статистической обработки исходных данных до выполнения условия справедливости гипотезы равенства дисперсий.

Как указано в предыдущей работе [4], оценка однородности массы доз может быть проведена одновременно по величинам отклонений масс дозы и по величинам относительного стандартного отклонения (*RSD*). Используя подходы работы [7], рассчитаем, какой должна быть величина *RSD*, например для 20 доз, чтобы требования по пределу 30 % выполнялись с вероятностью выше 95 %. Если *p* – необходимая доля единиц, масса которых находится в пределах (± 30) % от средней массы доз, то должно выполняться соотношение $p^{20} \leq 0.95$, откуда $p \leq 0.9974$. Такая вероятность соответствует коэффициенту Стьюдента $t(99.74 \%, \nu = 19) \leq 3.53$. Соответственно $RSD(20) \leq 30/3.53 = 8.5 \%$. Как видно из данных Табл. 3 и 5, представленных в работе [4], не только для капельницы **Е**, но и для других капельниц даже при значительно меньших пределах отклонений масс, величины *RSD* могут быть больше 8.5 %. То есть, реальная картина значений *RSD* не позволяет ввести одновременно регламентацию по пределам и по *RSD* при данном виде оценки.

Таким образом, полученные экспериментальные данные показывают реальную картину отклонений индивидуальных масс доз от среднего значения массы дозы глазных капель нескольких наименований, извлекаемых из различных видов капельниц с учетом различных факторов (до 40 % - результаты трех исследователей, до 30 % - результаты двух исследователей для всех видов капельниц). Учитывать все результаты необходимо, так как, например, в Руководстве по качеству «Фармацевтическая разработка» [8] в разделе 3.4.3 «Воспроизводимость дозы» для дозирующих устройств рекомендует предоставлять доказательство доставки воспроизводимой и правильной дозы в условиях испытания, которые (насколько возможно) соответствуют применению ЛС пациентом. Поэтому в качестве критерия оценки должен быть выбран обобщенный показатель, позволяющий оценить весь массив данных вне зависимости от количества доз.

4. Оценка величин отклонений максимальных и минимальных значений индивидуальных масс дозы от значения объединенной средней массы дозы в массиве данных для каждого вида капельниц

Данный вид оценки вне зависимости от количества доз позволяет оценить весь массив экспериментальных данных, полученных для каждого вида капельниц, как массив данных генеральной совокупности, так как предусматривает использование показателя $X_{cp.tot}$ [3].

Данные для оценки приведены в Табл. 6. Рассчитанные значения отклонений максимальных и минимальных масс доз во всем массиве данных для каждого вида капельниц от значения объединенной средней массы дозы ($X_{cp.tot}$) не превышают 30 %. То есть, установлена та же величина отклонения, что и в предыдущем виде оценки в зависимости от количества доз, только уже для условно принятой генеральной совокупности ($n \geq 100$). Данный критерий оценки и его величина (± 30) % могут быть рекомендованы для оценки однородности массы дозы каждого вида капельниц.

5. Оценка отклонений значений средних масс дозы каждой из пяти капельниц в выборке от объединенного значения средней массы дозы каждого вида капельниц

Оценку отклонений масс можно также провести путем сравнения отклонений средних значений масс доз каждой из пяти капельниц в выборке и объединенного значения средних масс доз ($X_{cp.tot}$) каждого вида капельниц, рассчитанных как в [3]. При одинаковом числе доз и капельниц в выборке $X_{cp.tot}$ равняется среднеарифметическому средних масс доз пяти капельниц. Величины отклонений приведены в Табл. 7. Подобный вид оценки однородности масс дозы, извлекаемой из 10 контейнеров (по одной дозе из каждого), проводится для ЛФ в виде дозированных спреев для оромукозного, сублингвального и назального применения.

Из результатов Табл. 4 видно, что в массиве данных величины отклонений масс находятся в интервале от 0 % до 17 %. В основной массе величины не превышают 10 %. Превышение масс выше 10 % получено, в основном, исследователем 3 для отдельных капельниц вида **Е** внутри выборки (Тимолол 0.5 %) и для отдельных капельниц вида **В** (Тимолол 0.25 %).

Пределы отклонения средних масс дозы капельниц выборки от $X_{cp.tot}$ рассмотрим с позиции правила 2σ : с вероятностью выше 95 % значение случайной величины находится в интервале $X_{cp.} \pm 2\sigma$. Поскольку в нашем случае истинное значение измеряемой величины неизвестно, вместо σ используется S (стандартное отклонение) и правило 2σ преобразуется в правило $2S$. Если вместо S использовать показатель $RSD=10 \%$, получим, соответственно $X_{cp.tot} \pm (20) \%$, то есть пределы отклонений средних масс дозы для капельниц внутри выборки не должны превышать (± 20) % от величины $X_{cp.tot}$.

Цикл исследований, результаты которого изложены в данной работе и ранее опубликованных работах [1-4], позволяет предложить критерии оценки и методологию проведения

исследований по изучению величины дозы и однородности массы дозы глазных капель, извлекаемой из многодозовых контейнеров. Данная оценка должна проводиться на этапе фармацевтической разработки препарата [8].

Предлагаемая методология проведения исследований по оценке величины дозы и однородности массы дозы глазных капель, извлекаемой из многодозовых контейнеров

а) Доза

Учитывая, что доза глазных капель может составлять 1, 1-2, 2-3 капли, а также эффективный объем дозы – 1 капля [1-2], в качестве дозы глазных капель предлагается 1 капля препарата, извлекаемая капельными устройствами.

б) Объем выборки

Как известно, общим правилом при формировании выборки является следующее: чем больше дисперсия оцениваемых параметров генеральной совокупности, тем больший объем выборки требуется для того, чтобы обеспечить требуемую точность. Требуемый объем выборки можно определить после того, как проведен анализ хотя бы нескольких случайным образом предварительно отобранных элементов генеральной совокупности. Это должно быть сделано на стадии предварительного тестирования, что является обязательным этапом любого серьезного исследования. Основными факторами, определяющими объем выборки, являются желаемая точность оценки, бюджет исследования, возможность перенесения полученных результатов для ограниченной выборки на всю генеральную совокупность.

Учитывая основные выше изложенные факторы и результаты проведенной оценки, показавшие недостоверность оценки однородности массы доз по одному контейнеру из-за большого разброса значений анализируемых величин, зависящих от многих факторов, предлагаем объем выборки в количестве *5 контейнеров* с извлекаемым количеством *20 доз* из каждого. То есть, общее количество доз составит 100, что даст возможность интерпретировать результаты на всю генеральную совокупность. Количество доз – 20 для каждого из пяти контейнеров является оптимальным как с точки зрения необходимости получения не менее 100 результатов для интерпретации их на генеральную совокупность, так и с учетом емкостных возможностей извлечения необходимого количества доз из всех видов капельниц, используемых фармацевтическими предприятиями Украины.

в) Технология проведения исследований

Контейнер вскрыть согласно рекомендациям, приведенным в инструкции для медицинского применения глазных капель.

При закапывании препарата флакон с капельницей должен находиться под углом 90° по отношению к конъюнктивальному мешку (рекомендации в инструкциях по применению препаратов), поэтому при извлечении капель флакон с капельницей должен находиться под углом 90° по отношению к емкости, в которой производится взвешивание. Известно также, что угол наклона капельницы, при котором происходит извлечение капли, оказывает существенное влияние на объем капли.

Надавливание на стенки или дно контейнера, сжатие капельницы (метод применения – согласно рекомендациям в инструкциях по применению препаратов) желательно проводить с одинаковым усилием.

После извлечения одной дозы контейнер необходимо привести в исходное положение.

г) Приборы

Взвешивание высвобождаемых капель проводить на аналитических весах с точностью 10^{-4} г.

г) Обработка результатов

Статистический анализ результатов оценки масс доз и их однородности провести согласно [5] по схеме, описанной в [3].

е) Критерии оценки и их величины

Учитывая многообразие конструктивных особенностей капельниц для глазных капель, зависимость результатов эксперимента от совокупности меняющихся факторов, отсутствия нормативных требований к конкретной величине дозы, в зависимости от задачи исследования предлагаем в качестве критерия оценки однородности массы доз глазных капель использовать следующие показатели:

- для оценки воспроизводимости дозы дозирующими устройствами выборки: показатель *RSD*, рассчитанный для средних масс доз капельниц выборки, величина которого не должна превышать 7.5 % и предел отклонений средних масс дозы капельниц в выборке от объединенного среднего значения масс, не превышающий (± 20) %;
- для оценки однородности массы дозы каждого вида капельниц: показатель объединенное относительное стандартное отклонение (*RSD_{tot}*), условно принятый как характеристика генеральной совокупности для каждого вида капельниц [4], величина *RSD_{tot}* не должна превышать 10 %, и предел отклонения индивидуальных масс дозы от объединенного среднего значения масс дозы, не превышающий ± 30 %.

Выводы

1. Проведен анализ возможности использования в качестве критерия оценки однородности

массы дозы глазных капель различных вариантов отклонений масс доз и их величин.

Для оценки однородности массы дозы глазных капель в качестве критерия оценки предложено использование отклонений масс доз от средних масс:

- для оценки воспроизводимости дозы дозирующими устройствами выборки: отклонение средних масс доз капельниц в выборке от средней массы этих доз с критерием приемлемости $\pm 20\%$;
- для оценки однородности массы дозы каждого вида капельниц: отклонение индивидуальных масс дозы в массиве данных ($n \geq 100$) от объединенного среднего значения масс дозы с критерием приемлемости $\pm 30\%$.

2. Реальная картина величин отклонений масс доз не позволяет использовать рассчитанные величины статистически незначимой разницы между максимальными и минимальными массами дозы в качестве критериев оценки однородности массы дозы глазных капель.

3. Проведенный цикл исследований по оценке величины дозы глазных капель и ее однородности при извлечении с помощью различных видов капельниц позволил сформулировать обоснованную методологию проведения данных исследований с критериями оценки и их величинами, необходимость проведения которых определена требованиями к фармацевтической разработке препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андрюкова Л.Н. Величина дозы глазных капель, извлекаемой из многодозовых контейнеров: актуальность, проблемы, направления исследований / Л.Н. Андрюкова // Фармаком. - 2008. - № 3. - С. 16-21.
2. Андрюкова Л.Н. Оценка однородности дозирования глазных капель из многодозовых контейнеров согласно требованиям Фармакопеи Украины к дозированию лекарственных форм в виде растворов / Л.Н. Андрюкова // Фармаком. - 2008. - № 4. - С. 46-55.
3. Андрюкова Л.Н. Изучение величины дозы глазных капель украинского производства, извлекаемой из многодозовых контейнеров / Л.Н. Андрюкова // Фармаком. - 2009. - № 4. - С. 33-44.
4. Андрюкова Л.Н. Оценка величин относительных стандартных отклонений массы дозы глазных капель, извлекаемых из многодозовых контейнеров / Л.Н. Андрюкова // Фармаком. - 2010. - № 1. - С. 56-64.
5. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. —

Доповнення 2. - Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. — 620 с.

6. Pharmacopée Française. - X éd. — Paris: Commission nationale de Pharmacopée, 1982.

7. Выполнение тестов «Однородность содержания» и «Расщепление» хроматографическими методами при серийном контроле качества лекарственных средств. 1. Общая схема эксперимента / А.И. Гризодуб, Д.А. Леонтьев, М.Г. Левин, Н.А. Асмолова, Е.В. Вырова // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. — 2004. — Т. 2. - Вып. 1 (5). — С. 24-34.

8. Руководство 42-3.1: Руководства по качеству. Лекарственные средства. Фармацевтическая разработка / Н. Ляпунов, В. Георгиевский, Е. Безуглая и др. — Киев: Морион, 2004. — 16 с.

Резюме

Андрюкова Л.М.

Оцінка величин відхилень маси дози, як одного із критеріїв оцінки однорідності дозування очних крапель, витягваних із багатодозових контейнерів

Робота присвячена аналізу, узагальненню та вибору критеріїв прийнятності одного із вибраних раніше показників для оцінки однорідності маси доз очних крапель — меж відхилень індивідуальних мас доз одна від однієї і від значення середньої маси, отриманих для декількох найменувань очних крапель, витягваних за допомогою різних видів крапельниць, використовуваних фармацевтичними підприємствами України. На основі результатів комплексу досліджень запропонована методологія оцінки величини дози очних крапель і її однорідності, критерії оцінки та їх величини.

Summary

Andrukova L.N.

Estimation of the deviation of the mass of the dose as the one of characters of dosage of eye drops from multidose containers

This work was dedicated to the analysis, summarizing and choice of characters of acceptability of one of chosen earlier indices for the estimation of uniformity of mass of the dose of eye drop, limits of the deviation of individual mass of the doses one from other and from the value of medium mass for different eye drops with different droplets which were used by Ukrainian pharmaceutical manufacturers. At the basis of data of complex studies were given the methodology of the estimation of the value of the dose of eye drops and uniformity, indices if their estimation and their values.

Андрюкова Лариса Николаевна. Окончила Харьковский политехнический институт (1982), Национальный аэрокосмический университет «ХАИ» (2002). К.фарм.н. (1994). Зав. лабораторией глазных, ушных и назальных лекарственных форм ГП ГНЦЛС (1996). Ст. науч. сотр. (2000). Член Редакционного совета Государственной Фармакопеи Украины.

УДК 615.451.2:547.466

Алмакаєва Л.Г., Бегунова Н.В.

Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції»

Вибір допоміжних речовин для корекції смаку та запаху рідких оральних лікарських засобів на основі амінокислот

Наведено результати досліджень із вибору допоміжних речовин для корекції смаку та запаху для рідких оральних лікарських засобів на основі амінокислот.

При створенні оральних лікарських засобів (ЛЗ) у вигляді розчинів і сиропів велика увага приділяється їх смаковим властивостям. Тому необхідним є підбір допоміжних речовин, здатних зменшити або усунути неприємний смак розчину, властивий основній діючій або допоміжним речовинам.

Дослідження із корекції смаку оральних ЛЗ проводились у ДП ДНЦЛЗ і раніше (під керівництвом проф. В.М. Спиридонова та проф. Г.В. Оболенцевої) [1]. У наступний час такі дослідження продовжуються із використанням відомих і нових допоміжних речовин із урахуванням їх впливу на біологічну активність і стабільність діючих речовин.

Для коригування неприємного смаку ЛЗ ми застосовували фізіологічний антагонізм між неприємним і приємним смаками [1-7].

Тобто, підбиралися певні коригенти й оптимальні їх концентрації, які викликали подразнення рецепторів язика, що сприймав, наприклад, солодкий смак.

Сприйняття смаку дуже складний і мало вивчений процес, пов'язаний із взаємодією молекул, що відповідають за смак речовини, із відповідними рецепторами. У людини сенсорна система має декілька типів смакових рецепторів: кислий, гіркий, солодкий. Вони розташовані на окремих ланках язика та реагують на різні речовини. Окремі смакові відчуття можуть впливати одне на одне, особливо при одночасній взаємодії декількох сполук. Сумарний ефект залежить від природи сполук, що обумовлюють смакові відчуття, та їх концентрації [1-3, 5, 6].

У фармацевтичній промисловості як коригенти широко застосовуються речовини, що мають солодкий смак — підсолоджувачі. Їх класифікують за походженням (натуральні або синтетичні), калорійністю (висококалорійні, низькокалорійні, практично некалорійні), ступенем солодкості (високий або низький коефіцієнт солодкості $K_{\text{сол}}$), хімічним складом тощо [5-9]. Найбільш поширеними є традиційні підсолоджувачі, такі як сахароза, глюкоза, фруктоза, сорбіт, та більш інтенсивні — натрію циклаамат, сахарин натрію тощо. У фармацевтич-

ній практиці у наш час найбільш поширеним підсолоджувачем є сорбіт, але, через низьку солодкість, він додається до лікарських форм у великій кількості, що викликає певні труднощі у промислового виробництва.

У Табл. 1 представлено значення коефіцієнтів солодкості для найбільш поширених у фармацевтичній промисловості підсолоджувачів.

Таблиця 1
Коефіцієнти солодкості підсолоджуючих речовин

| Підсолоджуюча речовина | Коефіцієнт солодкості ($K_{\text{сол}}$) |
|------------------------|--|
| традиційні | |
| маніт | 0.3 |
| сорбіт | 0.5 |
| глюкоза | 0.5 |
| сахароза | 1.0 |
| фруктоза | 1.2 |
| ксиліт | 1.0 |
| інтенсивні | |
| циклаамат натрію | 30 |
| ацесульфам калію | 200 |
| сахарин натрію | 450 |

Як видно із Табл. 1, найвищий коефіцієнт солодкості ($K_{\text{сол}}$) має сахарин натрію. Його використання в ЛЗ дозволяє з використанням доступних технологій створювати препарати дешеві, низькокалорійні [2, 5, 7, 8].

У Табл. 2 наведено характеристику найбільш поширених підсолоджувачів за деякими показниками, порівняно із сахарозою.

Із вищенаведених даних видно, що найкращі показники дії на стан людини мають інтенсивні підсолоджувачі.

Метою даної роботи є підбір допоміжних речовин для корекції смаку та запаху й оцінка смакових властивостей розроблених на основі амінокислот рідких оральних ЛЗ.

Об'єкти та методи досліджень

Для досліджень було взято розроблені оральний розчин на основі аргініну аспарагіату та комбінований сироп на основі солей амінокислот (аргініну аспарагіату, калію аспарагіату, магнію аспарагіату, аргініну сукцинату).

Як допоміжні речовини використовували підсолюджувачі, описані в провідних Фармакопеях [10-12]. Це поліспирти: сахароза, фруктоза, глюкоза, сорбіт, та інтенсивний підсолюджувач сахарин натрію. У ДФУ описано фруктозу [13] та глюкозу [14].

Як коригенти запаху використовували харчові ароматизатори, такі як карамель, малина, персик, апельсин, суниця тощо, виробництва фірми «Symrise» (Австрія) та фірми «ЕТОЛ, завод ароматизаторів та ефірних олій» (Словенія).

Оцінку коригуючих речовин у препаратах за методикою О.І. Тенцової проводили таким чином: група із 20 людей проводила органолептичну оцінку досліджуваних зразків ЛЗ із коригуючими речовинами та без них [1, 4, 7]. При проведенні дослідження дегустатори мали нормальні смакові відчуття і за 30 хв до початку експерименту не вживали їжу та не палили. Для оцінки брали одноразову дозу ЛЗ, тобто 5 мл (для розчину аргініну аспарагіату) або 7.5 мл (для комбінованого сиропу). Між окремими дегустаціями інтервал часу становив 15 хв. Дегустатор до і після проби обов'язково прополіскував ротову порожнину. Склад ЛЗ не повідомлявся особам, які брали участь у дегустації. Проби ЛЗ не ковтали.

Кожний із дегустаторів оцінював смак за п'ятибальною системою за допомогою таких оцінок: дуже приємний — 5, приємний — 4, непоганий — 3, поганий — 2, дуже поганий — 1. Оцінку заносили до таблиці і виводили числовий індекс смаку як середньоарифметичне значення усіх показників.

Для забезпечення надійності методу інша група із 20 людей проводила органолептичну оцінку тих самих ЛЗ із тими самими коригуючими речовинами, що і у першому методі, але з іншим значенням балів, а саме - із точки зору оцінки основного смаку за загальноприйнятою класифікацією. Оцінка проводилася за допомогою таких термінів: нетерпкий, негіркий — 5;

незначно терпкий або гіркий - 4; слабо терпкий або гіркий - 3; терпкий або гіркий - 2; дуже терпкий або гіркий - 1. За цими даними виводився числовий індекс основного смаку. Чим більше числовий індекс основного смаку, тим вищий потенціал маскування коригуючої речовини. Результати визначень із двох груп дегустаторів узагальнювалися і зводилися у таблиці.

Крім того, нами для органолептичної оцінки наведених складів був використаний метод оцінки смакової панелі (за Єгоровим І.А.), що дозволяє більш раціонально та цілеспрямовано вести пошук коригентів [2, 6, 9]. Методика зводилася до складання формул смаку за допомогою літер і числових індексів. Відчуття смаку умовно позначалися літерами: (О — солодкий, Г - гіркий, С — солоний, К — кислий) і цифровими індексами: 1 — несолодкий, негіркий, несолоний, некислий; 2 — слабо солодкий, слабо гіркий, слабо солоний, слабо кислий; 3 — солодкий, гіркий, солоний, кислий; 4 - дуже солодкий, дуже гіркий, дуже солоний, дуже кислий.

При вивченні ЛЗ для орального застосування нами було визначено їх смакові характеристики, а саме — складено смакові карти та формули смаку.

Результати досліджень та їх обговорення

Для коригування смаку рідких лікарських форм звичайно використовують сорбіт, сахарозу, сахарин натрію тощо, тому саме вони були використані для подальших досліджень при розробці складу оральних ЛЗ. Підбір їх концентрацій ґрунтувався на визначенні коригуючого потенціалу основного смаку та смакових відчуттів по відношенню до смаку розчину, взятого за еталон гірко-терпкого смаку.

Для досліджень було приготовлено зразки ЛЗ — орального розчину на основі аргініну аспарагіату, до яких додавали коригенти смаку.

Склади одержаних зразків, значення їх числових індексів і смакову панель наведено в Табл. 3.

Таблиця 2

Порівняльна характеристика підсолюджувачів, використовуваних у приготуванні оральних ЛЗ

| Показник | Сахароза | Інтенсивні підсолюджувачі | Традиційні підсолюджувачі | |
|------------------------------|-----------------------|---------------------------|-----------------------------|-----------------------|
| | | | поліоли | фруктоза |
| енергетична цінність, ккал/г | 4.0 | фактично некалорійні | 2.4 | 4.0 |
| коефіцієнт солодкості | 1.0 | 30 - 3500 | 0.5 - 0.7 | 1.2 |
| вплив на рівень інсуліну | потужний | не впливають | слабкий | слабкий |
| вплив на систему травлення | нейтральний | не впливають | можливий послаблюючий ефект | нейтральний |
| вплив на здоров'я зубів | може викликати карієс | не впливають | не впливають | може викликати карієс |

На основі одержаних результатів було обрано серію препарату (склад 9), в якій було використано в якості коригента смаку змішані підсолоджувачі: сорбіт — 10 %, сахарин натрію — 0.06 %.

Дані Табл. 3 свідчать, що склади 2, 3, 6 мали слабо солодкий смак, який не маскував основний неприємний смак аргініну аспарагінату. На підставі даних смакової панелі склад 9 є найбільш відповідним для відчуття комфортності смакового ефекту. Такий вибір узгоджується

з результатами, одержаними за двома методами.

Таким чином, було доведено, що найкращим коригентом смаку для орального розчину аргініну аспарагінату є комбінація сахарину натрію 0.06 % та сорбіту 10.0 %. Вибір саме цих коригентів смаку в лікарській формі дозволяє розширити можливість її використання у терапії хворих на цукровий діабет.

Для маскування специфічного запаху, властивого амінокислотам, бажано додавати ще й

Таблиця 3

Вплив коригентів смаку на зміну смакових відчуттів орального розчину на основі аргініну аспарагінату

| № | Склад зразка | Значення числового індекса (за методикою Тенцової О.І.) | | Смакова панель (за методикою І.А.Єгорова) | |
|----|--|---|--------------------------------|---|--------------------------------------|
| | | відчуття смаку (бал) | відчуття основного смаку (бал) | формула смаку | загальний смак |
| 1. | аргініну — 8.663 г КА — 11.337 г сахарози — 5.0 г води очищеної — до 100 мл | 3.9 | 4.0 | О3 | солодкий |
| 2. | аргініну — 8.663 г КА — 11.337 г глюкози — 5.0 г води очищеної — до 100 мл | 3.8 | 4.0 | Г1О2 | негіркий, слабо солодкий |
| 3. | аргініну — 8.663 г КА — 11.337 г фруктози — 5.0 г води очищеної — до 100 мл | 4.0 | 4.1 | О2 | слабо солодкий |
| 4. | аргініну — 8.663 г КА — 11.337 г сахарину натрію — 0.1 г води очищеної — до 100 мл | 3.9 | 4.0 | Г2О3 | слабо гіркий, солодкий |
| 5. | аргініну — 8.663 г КА — 11.337 г сахарину натрію — 0.1 г сорбіту — 10.0 г води очищеної — до 100 мл | 4.5 | 4.7 | О3 | солодкий |
| 6. | аргініну — 8.663 г КА — 11.337 г сорбіту — 30.0 г води очищеної — до 100 мл | 3.6 | 3.8 | О2 | слабо солодкий |
| 7. | аргініну — 8.663 г КА — 11.337 г сахарину натрію — 0.3 г води очищеної — до 100 мл | 4.2 | 4.3 | Г2О4 | слабо гіркий, дуже солодкий |
| 8. | аргініну — 8.663 г КА — 11.337 г сорбіту — 40.0 г води очищеної — до 100 мл | 4.0 | 4.1 | О3 | солодкий |
| 9. | аргініну — 8.663 г КА — 11.337 г сахарину натрію — 0.06 г сорбіту — 10.0 г води очищеної — до 100 мл | 4.6 | 4.8 | К1О3 | солодкий, зі слабо кислуватим смаком |

Примітки.

О — солодкий смак; Г — гіркий смак; К — кислий смак, КА — кислота аспарагінова.

харчові ароматизатори. Нами при проведенні досліджень із покращання органолептичних якостей (запаху) оральних ЛЗ використувані ароматизатори, зазначені в розділі «Об'єкти та методи досліджень». Підбір конкретного ароматизатора та його концентрацію проводили експериментально.

Харчові ароматизатори підбирали на зразках, що за попередніми даними здобули найвищий бал. Харчові ароматизатори підбирали за допомогою органолептичної оцінки смаку із точки зору об'єктивних відчуттів за такою системою: 5 – дуже приємний, 4 – приємний, 3 – непоганий, 2 – поганий, 1 – дуже поганий. Результати органолептичного впливу харчового ароматизатора на смакові відчуття дегустаторів надано у Табл. 4.

Як видно з даних Табл. 4, найвищий індекс смакового відчуття одержав склад 2, що свідчить про приємні відчуття дегустаторів смаку.

Отже, на основі одержаних результатів, при коригуванні смаку розчину як найбільш прийнятний було обрано склад: сахарину натрію – 0.06 %, сорбіту – 10.0 %, ароматизатора «карамель» – 0.1 %.

Для корекції смаку комбінованого сиропу на основі солей амінокислот (аргініну аспарагінату, калію аспарагінату, магнію аспарагінату, аргініну сукцинату) був також використаний такий широко відомий підсолоджувач, як сахарин натрію. Вибір обумовлено тим, що сахарин натрію має високий коефіцієнт солодкості ($K_{\text{сол}} = 450$), отже кількість його для введення до ЛЗ не буде великою. Це важливо, оскільки

концентрація діючих речовин сиропу достатньо висока. Крім того, сахарин натрію фактично некалорійний, не впливає на рівень інсуліну, на систему травлення, на здоров'я зубів.

У результаті досліджень було встановлено, що розчинення сахарину натрію доцільно проводити при температурі (40-50) °С, оскільки нижчі температури збільшують тривалість приготування розчину ЛЗ, а вищі вимагають додаткових енерговитрат.

Для зразків сиропу із різним вмістом сахарину натрію визначали значення числових індексів, що характеризують подвійну оцінку коригента смаку, як з погляду інтенсивності смаку, так і сприятливих емоційних відчуттів. Значення числових індексів і смакова панель приведено в Табл. 5.

Приведені в Табл. 5 дані свідчать, що зразок складу 1 мав слабо солодкий смак, що не маскує основний гіркувато-кислуватий смак розчину основних діючих речовин сиропу. Зразок складу 3 мав занадто солодкий неприємний смак. Сироп із вмістом сахарину натрію 0.15 % (склад 2) має прийнятні смакові характеристики. Цей вибір також узгоджується із результатами, отриманими за двома методиками.

Для маскування специфічного запаху, властивого амінокислотам, до складу сиропу вводили коригенти запаху – харчові ароматизатори.

Ароматизатори підбирали, використовуючи склад 3, що за попередніми даними отримав найвищий бал. У процесі приготування зразків сиропу з ароматизатором досліджували декілька температурних режимів його розчинення для

Таблиця 4

Результати оцінки впливу харчового ароматизатора на смак розчину за допомогою об'єктивних відчуттів

| № | Склад зразка | Середній бал об'єктивних відчуттів |
|----|--|------------------------------------|
| 1. | аргініну — 8.663 г КА — 11.337 г сахарину натрію — 0.06 г сорбіту — 10.0 г ароматизатора "малина" — 0.1 г води очищеної - до 100 мл | 4.6 |
| 2. | аргініну — 8.663 г КА — 11.337 г сахарину натрію — 0.06 г ароматизатора «карамель» — 0.1 г сорбіту — 10.0 г води очищеної - до 100 мл | 4.8 |
| 3. | аргініну — 8.663 г КА — 11.337 г сахарину натрію — 0.06 г сорбіту — 10.0 г ароматизатора «персик» — 0.1 г води очищеної — до 100 мл | 4.3 |

вибору оптимального режиму. У результаті досліджень було вибрано режим, аналогічний режиму розчинення сахарину натрію (при температурі (40-50) °С). Результати органолептичного впливу харчового ароматизатора на смакові відчуття дегустаторів приведено в Табл. 6.

Як видно із Табл. 6, найвищий індекс смакового відчуття отримали склади 5 і 6, що свідчить про приємні відчуття дегустаторів смаку. Оскільки комбінований сироп на основі солей амінокислот є досить концентрованим розчином, прийнятнішою була вибрана концентрація ароматизатора «суниця» 0.2 %, що також не спричиняє надмірного забарвлення сиропу.

Таким чином, на основі одержаних результатів для комбінованого сиропу на основі солей амінокислот було вибрано такий склад допоміжних речовин: сахарину натрію — 1.5 мг/мл; ароматизатора «суниця» — 2.0 мг/мл.

Подальші дослідження зі стабільності рідких оральних ЛЗ підтвердили правильність вибору допоміжних речовин, так як протягом терміну зберігання не спостерігалось зміни показників якості згідно із розробленою АНД.

Висновки

На основі проведених досліджень обґрунтовано вибір допоміжних речовин для корек-

ції смаку та запаху для рідких оральних ЛЗ на основі амінокислот за допомогою методик визначення числового індексу (Тенцової О.І.) та складання смакової панелі (Єгорова І.А.). Показано необхідність проведення таких досліджень із вибору підсолоджувачів і ароматизаторів, оскільки оральні ЛЗ повинні мати належні споживчі якості (зручність застосування, смак, колір, запах, зовнішній вигляд, стабільність при зберіганні тощо). Вибрані допоміжні речовини безпечні для організму, не змінюють біологічну доступність лікарського засобу. Їх використовувати концентрації біологічно нешкідливі та сумісні із тканинами організму, а також не виявляють алергізуючої та токсичної дії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Технология и стандартизация лекарств / Под ред. В.П. Георгиевского и Ф.А. Конева. — Харьков: ООО РИРЕГ, 1996. - 784 с.
2. Промышленная технология лекарств: Т.2 / Под ред. проф. Чуешова В.И. — Х.: МТК-Книга; Изд-во НФАУ, 2002. — 716 с.
3. Люк Э. Консерванты в пищевой промышленности. Свойства и применение / Э. Люк, М. Ягер. — С-Пб: ГИОРД, 2003. — 256 с.
4. Пат. 65071 Україна, МПК А61К31/00, А61К9/00, А61Р11/00, А61Р29/00. Комбінований протикашльовий знеболювальний та жарознижувальний лікарський засіб «Кодефемол»: Пат. 65071 Україна, МПК А61К31/00, А61К9/00, А61Р11/00, А61Р29/00 Михайлов В.С., Георгієвський В.П.,

Таблиця 5

Вплив коригентів смаку на зміну смакових відчуттів комбінованого сиропу на основі солей амінокислот

| № | Концентрація сахарину натрію, % | Значення числового індексу (за методикою Тенцової О.І.) | | Смакова панель (за методикою І.А.Єгорова) | |
|---|---------------------------------|---|--------------------------------|---|---|
| | | відчуття смаку (бал) | відчуття основного смаку (бал) | формула смаку | загальний смак |
| 1 | 0.10 | 3.8 | 3.8 | О2Г2К2 | слабо солодкий, із слабо гірким і слабо кислим смаком |
| 2 | 0.15 | 4.8 | 4.6 | О3К1 | солодкий, із слабо кислим смаком |
| 3 | 0.20 | 4.4 | 4.2 | О4Г2К1 | дуже солодкий, із слабо гірким смаком |

Примітки:

О — солодкий смак; Г — гіркий смак; К — кислий смак.

Таблиця 6

Результати впливу концентрації ароматизатора на органолептичні характеристики комбінованого сиропу на основі солей амінокислот (за Тенцовою О.І.)

| Зразок | Ароматизатор | | Середній бал об'єктивних відчуттів | Колір сиропу |
|--------|--------------|-----------------|------------------------------------|---------------------------------|
| | назва | концентрація, % | | |
| 1 | малина | 0.2 | 4.4 | слабо-жовтий |
| 2 | малина | 0.4 | 4.3 | слабо-жовтий |
| 3 | вишня | 0.2 | 3.8 | жовтавий |
| 4 | вишня | 0.4 | 3.7 | жовтавий |
| 5 | суниця | 0.2 | 4.8 | злегка жовтий, майже безбарвний |
| 6 | суниця | 0.4 | 4.8 | злегка жовтий |

- Алмакаєва Л.Г. — Заявл. 27.05.03; Опубл. 15.03.2004, Бюл. № 3. — 14 с.
5. Буддаков А.С. Пищевые добавки: [Справочник] / А.С. Буддаков. — М.: ДеЛи-принт, 2003. — 436 с.
6. Маравина С.В. Корригирование вкуса жидких лекарств / С.В. Маравина // Фармация. - 2001. - № 5. - С. 31.
7. Багирова В.А. Современные аспекты использования вспомогательных веществ в технологии лекарственных препаратов / В.А. Багирова, Н.Б. Демина, А.И. Тенцова // Фарматека. — 1998. — № 6. — С. 34-36.
8. Пищевая химия / Нечаев А.П., Траубенберг С.Е., Кочеткова А.А. и др. / Под ред. А.П. Нечаева. — 2-е. изд., перераб. и испр. — С-Пб: ГИОРД, 2003. — 640 с.
9. Гетало О.В. Розробка сиропу з магнію хлоридом і вітаміном В₆ / О.В. Гетало, О.О. Ціхоцька, О.О. Салій // Вісник фармації. — 2005. — № 3 (43). — С. 59-61.
10. European Pharmacopoeia. — 6th ed. — Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2008. — 2957 p.
11. The United States Pharmacopoeia / The National Formulary/ USP 30/NF 25. — Rockville: United States Pharmacopoeial Convention Inc., 2007. — 3553 p.
12. The Japanese Pharmacopoeia. — Токуо, 2006. — 1788 p.
13. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: ПІРЕГ, 2001. — 556 с.
14. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. - Доповнення 2. — Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. — 620 с.

Резюме

Алмакаєва Л.Г., Бегунова Н.В.

Выбор вспомогательных веществ для коррекции вкуса и запаха жидких оральных лекарственных средств на основе аминокислот

Приведены результаты исследований по выбору вспомогательных веществ для коррекции вкуса и запаха жидких оральных лекарственных средств на основе аминокислот.

Summary

Almakaeva L.G., Begunova N.V.

Choice of excipients for the correction of taste and odour for liquid preparations for oral use based of amino acids

Data of the study for the choice of excipients for the correction of taste and odour for liquid preparations for oral use based of amino acids have been given.

Алмакаєва Людмила Григорівна. Закінчила Харківський політехнічний інститут (1983). Зав. лабораторії парентеральних та оральних рідких лікарських засобів ДП ДНЦЛЗ (1996). Д.фарм.н (2008). В.о. директора ДП ДНЦЛЗ.

Бегунова Наталья Власівна. Закінчила ХДФІ (1986). Ст. наук. співр. лабораторії парентеральних та оральних рідких лікарських засобів ДП ДНЦЛЗ (2006). К.фарм.н. (2006).

УДК 615.324.012

Карпенко Л.А.

Національний фармацевтичний університет

Дослідження осаду в ін'єкційному препараті, одержаному із селезінки великої рогатої худоби, методом рентгеноструктурного аналізу

Проведено дослідження з ідентифікації природи осаду, що з'являється в ін'єкційному препараті, одержаному із селезінки великої рогатої худоби, у процесі зберігання. Методом рентгеноструктурного аналізу доведено, що осад являє собою дигідрат сечової кислоти. Це дозволило ввести у технологію препарату певні прийоми для одержання якісного лікарського засобу.

Препарати селезінки широко застосовують у світовій клінічній практиці. Це обумовлено як високою терапевтичною ефективністю таких лікарських засобів при різних захворюваннях, у тому числі й при злоякісних новоутвореннях, так і нешкідливістю препаратів для організму й доступністю сировини [1-3]. В Україні розробка препаратів селезінки залишається актуальним завданням фармації.

У ДП ДНЦЛЗ нами було розроблено технологію ін'єкційної лікарської форми на основі низькомолекулярної гідрофільної фракції селезінки (НГФС) великої рогатої худоби. Але при масштабуванні технологічного процесу в умовах виробництва виникли деякі труднощі, пов'язані з одержанням якісного препарату. У процесі зберігання напівпродукту (екстракту селезінки) або готового лікарського засобу з'являвся кристалічний осад. Для покращення

якості препарату НГФС спочатку необхідно було встановити природу цього осаду. Раніше проведені дослідження показали, що, ймовірно, осад у препараті є дигідратом сечової кислоти [4, 5]. Однак, ці результати не дали відповіді на питання, чому дигідрат у нашому випадку не розчиняється у водному розчині препарату.

Метою даної роботи є дослідження кристалів, виявлених у препараті НГФС, методом рентгеноструктурного аналізу.

Матеріали та методи

Об'єктом дослідження є зразки кристалу речовини, що випадає в осад у препараті НГФС у процесі зберігання.

Параметри елементарної комірки й інтенсивності 4802 відбитків (2074 незалежних, $R_{int} = 0.04$) виміряні на дифрактометрі «Xcalibur-3» (Mo_{α} випромінювання, CCD-детектор, графітовий монохроматор, ω -сканування, $2\theta_{max} = 60^{\circ}$).

Структура розшифрована прямим методом за допомогою комплексу програм SHELXTL [6]. При уточненні структури накладали обмеження на довжини зв'язків N-C(sp²) 1.34 Å, C(sp²)-C(sp²) 1.45 Å, C(sp²)=C(sp²) 1.32 Å, C(sp²)=O 1.21 Å. Положення атомів водню виявлено з різницевого синтезу електронної густини й уточнено за моделлю «наїзника» із U_{ізо} = nU_{екв} неводневого атома, зв'язаного з даним водневим (n = 1.5 для води та n = 1.2 для інших атомів водню). Структуру уточнено за F² повноматричним МНК в анізотропному наближенні для неводневих атомів до wR₂ = 0.110 за 1967 відбитком (R₁ = 0.042 за 1266 відбитком із F > 4σs (F), S = 0.904).

Результати досліджень та їх обговорення

Будова сполуки I встановлена рентгеноструктурним дослідженням (Рис. 1, 2; Таблиця). У кристалі сполука I існує у вигляді дигідрату сечової кислоти (Рис. 1).

Кристали I ромбічні, формула C₅H₄N₄O₃·2H₂O, при 20 °C a = 17.340(5), b = 6.290(2), c = 7.345(3) Å, V = 801.2(5) Å³, M_r = 204.15, Z = 4, просторова група Pca2₁, d_{випч} = 1.692 г/см³, μ(Mo_{Kα}) = 0.151 мм⁻¹, F(000) = 424.

Молекула розпорядкована за двома положеннями А та В із рівноймовірною заселеністю таким чином, що шестичленний цикл у положенні А накладається на п'ятичленний цикл у положенні В. При цьому положення карбонільних і NH-груп практично збігаються, внаслідок чого характеристики водневих зв'язків для обох положень молекули виявляються подібними. Раніше було вивчено несольватовану молекулу сечової кислоти [7], моногідрат [8] і дигідрат [9, 10]. Слід зазначити, що явище роз-

порядкування спостерігалось у всіх гідратах. Вивчений раніше дигідрат був моноклінною поліморфною модифікацією, а у цьому випадку ми виявили ромбічну поліморфну модифікацію дигідрату, що відрізняється упакуванням молекул у кристалі.

У кристалі молекули сечової кислоти зв'язані між собою і з молекулами води доволі сильними міжмолекулярними водневими зв'язками (Таблиця) і утворюють за рахунок цього систему шарів, що перетинають один одного.

Проведені дослідження дали змогу ідентифікувати осад в екстракті селезінки та препараті НГФС із дигідратом сечової кислоти, що, очевидно, утворюється із цієї кислоти у водному розчині досліджуваного препарату. Відомо, що гідрати більш стійкі при низьких температурах, ніж сама речовина [11]. Це пояснює той факт, що у нашому випадку утворюється гідрат.

Можна припустити, що наявність у кристалі дигідрату сечової кислоти сильних міжмолекулярних водневих зв'язків (1.71, 1.86, 1.90 Å) і участь у цих зв'язках усіх донорів і акцепторів протона, наявних у молекулі (Таблиця, Рис. 1), сприяє поганий розчинності даної сполуки у воді.

Таким чином, результати досліджень довели інертне ставлення кристалів осаду у препараті НГФС по відношенню до слабо полярних розчинників, таких як вода, спирт етиловий. Для розчинення кристалів дигідрату сечової кислоти потрібне або сильно кисле (рН 2), або сильно лужне середовище (рН 11), що неприйнятно для ін'єкційної лікарської форми.

Так як сечова кислота немінуче потрапляє в екстракт із сировини на стадії екстракції, і в

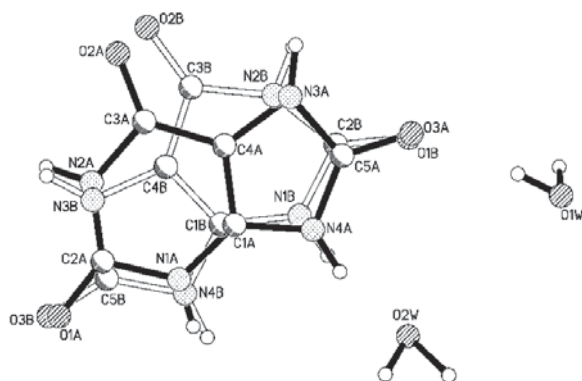
Таблиця

Міжмолекулярні водневі зв'язки у кристалі дигідрату сечової кислоти

| Водневий зв'язок | Операція симетрія | Характеристики зв'язку | |
|----------------------|---------------------------|------------------------|------------------|
| | | Н...А, Å | Д – Н...А, град. |
| N(2a)-H(2Na)...O(3a) | (1...5-x, y-1, z-0.5) | 1.86 | 159 |
| N(3a)-H(3Na)...O(3b) | (1...5-x, y + 1, z + 0.5) | 1.87 | 160 |
| N(4a)-H(4Na)...O(2w) | | 1.71 | 164 |
| N(1b)-H(1Nb)...O(2w) | | 2.01 | 168 |
| N(2b)-H(2Nb)...O(1a) | (1...5-x, y + 1, z + 0.5) | 2.09 | 178 |
| N(2b)-H(2Nb)...O(3b) | (1...5-x, y + 1, z + 0.5) | 1.90 | 176 |
| N(4b)-H(4Nb)...O(1w) | (1-x, -y, z-0...5) | 1.71 | 158 |
| N(1a)-H(1Na)...O(1w) | (1-x, -y, z-0...5) | 1.94 | 170 |
| N(2a)-H(2Na)...O(1b) | (1...5-x, y-1, z-0.5) | 1.94 | 159 |
| N(3a)-H(3Na)...O(1a) | (1...5-x, y + 1, z + 0.5) | 2.05 | 160 |
| N(3b)-H(3Nb)...O(3a) | (1...5-x, y-1, z-0.5) | 1.96 | 163 |
| N(3b)-H(3Nb)...O(1b) | (1...5-x, y-1, z-0.5) | 2.04 | 163 |
| O(1w)-H(1wa)...O(2a) | (1...5-x, y + 1, z + 0.5) | 2.30 | 108 |
| O(1w)-H(1wb)...O(3a) | | 1.95 | 168 |
| O(1w)-H(1wb)...O(1b) | | 1.97 | 167 |

даному лікарському засобі досліджували кристали дигідрату сечової кислоти не є діючою речовиною, було застосовано механічні операції (відстоювання, фільтрація тощо) для видалення небажаного осаду із препарату.

Рисунок 1

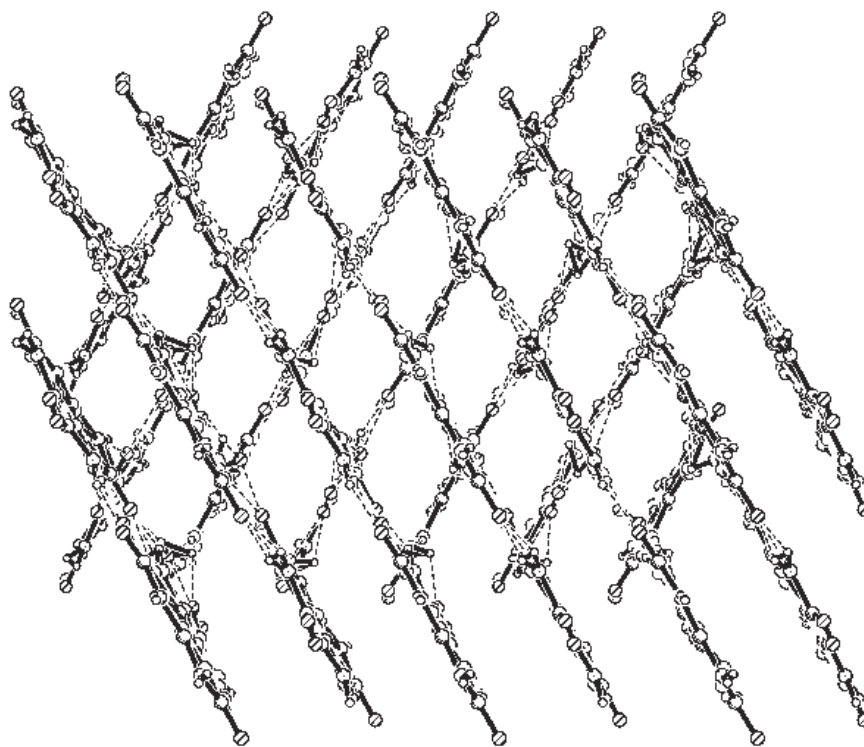


Молекулярна структура сполуки I

На спосіб одержання лікарського засобу із селізінки отримано охоронний документ [12].

Висловлюємо подяку заступнику генерального директора Державної наукової установи НТК «Інститут монокристалів» НАН України, доктору хімічних наук, професору Шишкіну О.В. за допомогу у проведенні експериментів.

Рисунок 2



Упакування молекул у кристалі сполуки I уздовж кристалографічного напрямку (1 0 0)

Висновки

Методом рентгеноструктурного аналізу визначено природу осаду, що утворюється в ін'єкційному препараті, одержаному із селізінки великої рогатої худоби, у процесі зберігання, та встановлено його структуру (дигідрат сечової кислоти)

Показано, що дигідрат сечової кислоти не розчиняється у водному розчині препарату через наявність у його молекулі доволі сильних водневих зв'язків.

Проведені дослідження дозволили ввести у технологію розроблюваного лікарського засобу певні прийоми для одержання якісного препарату НГФС (відстоювання, фільтрація тощо).

ЛІТЕРАТУРА

1. Хаитов Р.М. Иммуномодуляторы: классификация, фармакологическое действие, клиническое применение / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Фарматека. — 2004. - № 7. — С. 10-15.
2. Цыпин А.Б. Спленопид — новый перспективный иммуномодулятор / А.Б. Цыпин // Новые лекарства. — 2003. - № 3. — С. 45-47.
3. Spleen peptides (Polyerga TM) inhibit development of artificial lung metastases of murine mammary carcinoma and increase efficiency of chemotherapy in mice / Zarkovic N., Hartleb M., Zarkovic K. et al. // Cancer Biother Radiopharmac. — 1998. — Vol. 13. — P. 25-32.
4. Сичкарь Л.А. Исследование природы осадка в экстрактах селезенки крупного рогатого скота / Л.А. Сичкарь,

- С.И. Дихтярев, Н.В. Денисенко // Фармаком. — 2006. - № 3. — С. 47-52.
5. Карпенко Л.А. Встановлення складу кристалічного осаду в ін'єкційному препараті з селезінки / Л.А. Карпенко / Вісник фармації. — 2009. - № 3. — С. 20-22.
6. Sheldrick G.M. SHELXTL PLUS. PC Version. A system of computer programs for the determination of crystal structure from X-ray diffraction data. - Rev. 5.1.1998.
7. Sours R. E. The relationship between uric acid crystals kidney stone disease / R.E. Sours, J.A. Swift // ACA Transactions. — 2004. — Vol. 39. — P. 83-89.
8. Uric acid monohydrate — a new urinary calculus phase / Schubert G., Reck G., Jancke H., Kraus W., Patzelt C. // Urol. Res. — 2005. — Vol. 33. — P. 231–238.
9. Artioli G. The elusive crystal structure of uric acid dihydrate: Implication for epitaxial growth during biomineralization / G. Artioli, N. Masciocchi, E. Galli // Acta crystallogr. Sect. B: Struct. Sci. — 1997. - Vol. 53, № 3. — P. 498-503.
10. Parkin S., Hope H. Uric Acid Dihydrate Revisited / S. Parkin, H. Hope // Acta Cryst. Sect. B: Struct. Sci. - 1998. - Vol. 54. — P. 339-344.
11. Днепровский А.С. Теоретические основы органической химии / А.С. Днепровский, Т.И. Темникова — Ленинград: «Химия» Ленинградское отделение, 1991. — 206 с.
12. Пат. 36640 Україна, МПК (2006) А61К 35/28. Спосіб одержання лікарського засобу з селезінки ссавців: Пат. 36640 Україна, МПК (2006) А61К 35/28 Л.А. Карпенко, С.І. Діхтярьов — Заявл. 12.03.2007; Опубл. 10.11.2008, Бюл. № 21.

Резюме

Карпенко Л.А.

Исследование осадка в инъекционном препарате, полученном из селезинки крупного рогатого скота, методом рентгеноструктурного анализа

Проведены исследования по идентификации природы осадка, который появляется в инъекционном препарате, полученном из селезинки крупного рогатого скота, в процессе хранения. Методом рентгеноструктурного анализа доказано, что осадок представляет собой дигидрат мочевой кислоты. Это позволило ввести в технологию препарата определенные приемы для получения качественного лекарственного средства.

Summary

Karpenko L.A.

Study of the precipitate in the injections from the spleen of cattle using X-ray structure analysis

It was conducted the study for the identification of the nature of the precipitate in the injections from the spleen of cattle during the storage. By the X-ray structure analysis have been proved that the sediment was uric acid dihydrate. This allowed to introduce into the production technology of the drug some approaches for the obtaining of drug with high quality.

Карпенко Лілія Анатоліївна. Доцент кафедри екстремальної медицини Національного фармацевтичного університету. К.фарм.н. (2003). Доцент (2007).

Фармакологічні дослідження

УДК 615.27:547.814.5

Маслова Н.Ф., Крамаренко Е.А., Суховецкая Л.Ф., Шаломай А.С.

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

ЗАО «НПЦ «Борщаговский ХФЗ»»

Экспериментальное изучение влияния корвитина на некоторые показатели реологии и системы гемостаза у животных с ишемическим повреждением миокарда

Приведены результаты исследования влияния препарата Корвитин на некоторые реологические показатели и систему гемостаза у животных с ишемическим повреждением миокарда по сравнению с препаратом Ацелизин-КМП. Лечебно-профилактическое введение исследуемого препарата животным в условиях изадринного некроза миокарда способствует восстановлению реологического показателя (вязкости) крови и нормализации времени свертывания крови животных; Корвитин ослабляет признаки гиперкоагуляции, что выражается в незначительной тенденции к повышению значений показателя АЧТВ и снижению концентрации фибриногена, а также тенденции к повышению фибринолитической активности крови животных. Препарат сравнения Ацелизин-КМП, в отличие от препарата Корвитин, не улучшает вязкостно-эластических свойств крови экспериментальных животных. При его применении в терапевтической дозе, как и при применении препарата Корвитин, достоверно нормализуется время свертывания крови и отмечается тенденция к гипокоагуляции. В отличие от препарата Корвитин, эффект Ацелизина-КМП выражается не только в тенденции к увеличению АЧТВ и тромбинового времени, снижении концентрации фибриногена и повышении фибринолитической активности, но также в статистически достоверном увеличении показателя протромбинового времени.

В развитии ишемии миокарда у больных значительную роль играет дестабилизация коагуляционного гемостаза, которая характеризуется смещением равновесия систем гемокоагуляции и фибринолиза в сторону гиперкоагуляции [1-4].

При остром инфаркте миокарда повышенный уровень спонтанной агрегации тромбоцитов считается доказанным маркером активности кровяных пластинок в кровотоке и свидетельствует о высоком риске внутрисосудистого тромбообразования [1].

Острый ишемический процесс сопровождается эндотелиальной дисфункцией и достоверным повышением вязкости крови при многообразных сдвигах в системе гемостаза. Так, при коронарном тромбозе вязкость крови повышается в 5-10 раз, и главную роль в этом процессе играют именно сосудисто-тромбоцитарные взаимодействия. Установлено соответствие между ростом концентрации фибриногена, α_1 -, α_2 -, β_1 -глобулинов в эндотелиоцитах и степенью агрегации тромбоцитов у больных с острым коронарным синдромом [4].

Вышеуказанное свидетельствует о целесообразности включения в процесс лечения инфаркта миокарда лекарственных средств, обладающих антиагрегационными, антикоагуляционными и фибринолитическими свойствами.

Анализ данных литературы также свидетельствует о принадлежности острого инфаркта миокарда к категории болезней оксидантного стресса, поэтому важнейшими звеньями его патогенетической терапии считают торможение прооксидантных процессов, что указывает на необходимость включения в комплексное лечение антиоксидантов. Одним из таких препаратов является Корвитин, лиофилизированный порошок для инъекций, производства ЗАО «НПЦ «Борщаговский ХФЗ»». В литературе последних лет достаточно детально описан механизм его кардиопротекторного действия, которое основано на антиоксидантной, мембраностабилизирующей активности, а также его способность повышать содержание оксида азота в тканях сердца [2, 3].

Кроме того, данные литературы свидетельствуют, что природные биофлавоноиды могут оказывать гемореологические эффекты. Так, дикверцетин в сочетании с аскорбиновой кислотой при экспериментальном инфаркте миокарда у животных ограничивает повышение вязкости и нормализует вязкоэластические свойства клеток крови [5].

В связи с тем, что Корвитин применяется в кардиологии, представляет интерес исследовать его влияние на вязкость крови и систему гемостаза при экспериментальной патологии миокарда.

Целью данной работы явилось изучение влияния препарата Корвитин на некоторые реологические показатели и систему гемостаза у животных с ишемическим повреждением миокарда по сравнению с препаратом Ацелизин-КМП.

Объекты и методы

Объектом изучения явился препарат «Корвитин, лиофилизированный порошок для инъекций»

во флаконах по 0.5 г», производства ЗАО «НПЦ «Борщаговский ХФЗ»» (серия 1490508), действующим веществом которого является кверцетин.

В качестве препарата сравнения использовали препарат «Ацелизин-КМП, порошок для приготовления раствора для инъекций, 1 г во флаконах», производства ОАО «Киевмедпрепарат» (серия 41107), действующим веществом которого является ацетилсалициловая кислота. Препараты ацетилсалициловой кислоты широко применяют при нестабильной стенокардии, остром инфаркте миокарда, а также для профилактики тромбоза и эмболии после операций на сосудах, преходящего нарушения мозгового кровообращения и ишемического инсульта, вторичной профилактики инфаркта миокарда и др. [6, 7].

Ишемическое повреждение сердца (изадринный некроз миокарда) моделировали на крысах-самцах массой тела (370-430) г (возраст (18-2) мес) по общепринятому методу с помощью подкожных инъекций изадрина в дозе 100 мг/кг с интервалом в 24 ч [8]. Являясь $\beta_{1,2}$ -адреномиметиком, изадрин оказывает токсическое действие на сердце. Его введение усиливает окислительные процессы и повышает потребность миокарда в кислороде, что приводит к гипоксии и ишемии сердечной мышцы, в результате чего развивается аутолиз кардиомиоцитов с активацией лизосомальных ферментов [9]. Несовпадению между потребностью в кислороде и его доставкой приписывается ведущая роль в возникновении острой коронарной недостаточности или даже некротических изменений в миокарде.

При проведении эксперимента животные были разделены на группы:

1 группа — животные с экспериментальной моделью патологии (МП);

2 группа — животные с МП, которым вводили Корвитин в дозе 15 мг/кг по кверцетину;

3 группа — животные с МП, которым вводили Корвитин в дозе 30 мг/кг по кверцетину;

4 группа — животные с МП, которым вводили Ацелизин-КМП в дозе 30 мг/кг по ацетилсалициловой кислоте.

Препарат Корвитин крысам 2 и 3 групп вводили внутривенно, в лечебно-профилактическом режиме: в течение 3 сут до воспроизведения патологии после введения изадрина и на следующие сутки перед забором крови для исследования показателей гемостаза.

Препарат сравнения Ацелизин-КМП вводили крысам 4 группы по аналогичной схеме.

Выраженность ишемического повреждения миокарда оценивали по функциональному состоянию, характеризующемуся показателями электрокардиограммы (ЭКГ), которую регистрировали с помощью электрокардиографа (модель ЭК1К-01). Измерения проводили во II стандартном отведении. Также вели учет выживаемости животных.

Влияние лечебно-профилактического введения препарата Корвитин на гемореологический показатель (вязкость крови) изучали с помощью гемовискозиметра капиллярного ВК-4.

В этих же группах животных изучали время свертывания крови по Моравицу [10], а также оценивали состояние плазменного звена гемостаза по концентрации фибриногена в плазме, активированному частичному (парциальному) тромбoplastиновому времени (АЧТВ), протромбиновому и тромбиновому времени, определяемых оптическим методом на гемокоагулометре турбидиметрическом CGL-2110 фирмы «Солар» (Минск) с использованием реактивов фирмы «НПО Ренам» (Москва) в соответствии со стандартными методиками с учетом методических рекомендаций к прибору [11].

О состоянии фибринолитической системы гемостаза судили по показателям фибринолитической активности крови, оцениваемой в тесте на фибриновых пластинах по методу Astrup и соавт. [10].

Забор крови для определения указанных показателей проводили через 60 мин после последнего введения препаратов.

Во время эксперимента с животными работали согласно правилам Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и научных целей (Страсбург, 1986 г.). Биоэтические аспекты протокола исследований одобрены Комиссией по биоэтике ГП ГНЦЛС (протокол № 17 от 12.09.08 г).

Все полученные в эксперименте цифровые данные обработаны методом вариационной статистики. Различия считали достоверными при значениях $p \leq 0.05$.

Результаты исследований и их обсуждение

Как видно из представленных данных (Табл. 1), в группе животных с экспериментальной моделью патологии (изадриновый некроз миокарда) выживаемость животных составила 66.7% (4 из 6). Лечебно-профилактическое введение как препарата Корвитин, так и препарата Ацелизин-КМП полностью предотвращало гибель животных.

Анализ ЭКГ (Рис. 1) показал, что у всех крыс группы контроля патологии через 1 сут после введения изадрина наблюдается значительное и достоверное снижение величины зубцов R и T (на 47.8 % и 54.7 %, соответственно). Кроме

Рисунок 1



Динамика изменений электрокардиограмм крыс на модели экспериментальной патологии и при лечебно-профилактическом введении препаратов Корвитин и Ацелизин-КМП

- А — контроль патологии (КП);
- Б — КП + Корвитин 15 мг/кг;
- В — КП + Корвитин 30 мг/кг;
- Г — КП + Ацелизин-КМП 30 мг/кг;
- 1 — исходная;
- 2 — через 1 сут после введения изадрина.

того, у 75 % выживших животных отмечалось смещение выше изолинии (элевация) сегмента *ST*, что свидетельствует об ишемическом повреждении миокарда.

Лечебно-профилактическое введение препарата Корвитин дозозависимо уменьшало степень повреждения миокарда. Так, у животных, получавших

Корвитин в дозе 15 мг/кг, через 1 сут после введения изадрина снижение величины зубца *R* составило 46.5 %, т.е. оставалось таким же, как и в группе контроля патологии. Элевация сегмента *ST* наблюдалась у 50 % животных. Гибели животных в этой группе не происходило.

У животных, получавших Корвитин в дозе 30 мг/кг, через 1 сут после введения изадрина снижение величины зубца *R* было несколько меньшим (на 15.4%) по сравнению с нелечеными животными. Изменение величины зубца *T* было недостоверным. Смещения сегмента *ST* через 1 сут после введения изадрина у животных этой группы не отмечалось.

У животных, получавших Ацелизин-КМП в дозе 30 мг/кг, через 1 сут после введения изадрина снижение величины зубца *R* составляло 53.9 % и практически не отличалось от нелеченных животных; наблюдалось достоверное снижение зубца *T* (на 31.3 %). Смещение сегмента *ST* через 1 сут после введения изадрина наблюдалось у 33.3 % животных.

Следовательно, препарат Корвитин оказывает более выраженный по сравнению с препаратом Ацелизин-КМП противоишемический эффект. Это, по-видимому, можно объяснить антиоксидантным, мембраностабилизирующим и кардиопротекторным действием кверцетина, а также его способностью повышать адаптацию к гипоксии, что является необходимым условием для положительной динамики при ишемическом поражении сердца [4, 12 13].

Сопоставление реологического показателя у животных интактного контроля и животных с патологией (Табл. 2) показало, что при ишемическом поражении миокарда отмечается достоверное повышение вязкости крови (на 49.5 %). Выявленный эффект можно объяснить

явлениями гипоксии, которая приводит к активации перекисного окисления липидов (ПОЛ). В крови одними из первых на активацию ПОЛ реагируют эритроциты: вначале увеличением их деформируемости, а затем, по мере накопления продуктов ПОЛ и истощения системы антиоксидантной защиты, увеличением жесткости мембран и агрегационной активности, что соответственно ведет к изменениям вязкости крови [14].

Лечебно-профилактическое введение Корвитина дозозависимо способствует снижению вязкости крови крыс. Так, у животных, получавших Корвитин в дозе 15 мг/кг, вязкость крови составляла 3.96 усл. ед., что на 21.4 % ниже вязкости крови нелеченных животных (различия недостоверны).

У животных, получавших Корвитин в дозе 30 мг/кг, отмечалось достоверное снижение вязкости (на 26.9 %) и указанный показатель практически не отличался от группы интактного контроля, что свидетельствует о выраженном фармакологическом эффекте.

Лечебно-профилактическое введение Ацелизина-КМП не приводит к снижению вязкости крови животных. Указанный показатель (4.95 усл. ед.) практически остается на уровне группы контроля патологии. Полученный результат находится в соответствии с данными литературы, т.е. ацетилсалициловая кислота может снижать агрегационную способность эритроцитов, но не предотвращает нарушенной в условиях активации ПОЛ деформируемости эритроцитов и не улучшает вязкостно-эластических свойств крови животных [5].

У животных с изадриновым некрозом миокарда отмечается достоверное сокращение времени свертывания крови (Табл. 2). Так, в группе контроля патологии время свертывания крови регистрируется в среднем на уровне 177.5 с, что значительно ниже по сравнению с интактным контролем (на 27.6 %) и может указывать на признаки гиперкоагуляции.

Лечебно-профилактическое введение препарата Корвитин животным с патологией способствует нормализации времени свертывания

Таблица 1

Сравнительная оценка показателей выживаемости животных при введении различных доз Корвитина и Ацелизина-КМП в лечебно-профилактическом режиме на фоне изадриновой патологии

| Экспериментальная группа | Число животных в группе | Число погибших животных в группе |
|--|-------------------------|----------------------------------|
| контроль патологии (введение изадрина) | 6 | 2 |
| патология + Корвитин (15 мг/кг) | 6 | 0 |
| патология + Корвитин (30 мг/кг) | 6 | 0 |
| патология + Ацелизин-КМП (30 мг/кг) | 6 | 0 |

крови. Так, у животных, получавших Корвитин в дозе 15 мг/кг, время свертывания крови составляет 252 с, что достоверно превышает указанный показатель нелеченных животных (на 41.9 %) и находится на уровне интактного контроля.

При увеличении дозы препарата не наблюдалось повышения эффекта. У животных, получавших Корвитин в дозе 30 мг/кг, время свертывания достоверно возросло до уровня 256.3 с, что на 44.4 % выше показателя нелеченных животных.

Препарат сравнения Ацелизин-КМП в дозе 30 мг/кг вызывал аналогичные изменения: время свертывания крови животных достоверно возросло по сравнению с нелечеными животными (на 44.8 %). Полученный эффект соответствует данным литературы, свидетельствующим, что за счет снижения адгезивных и агрегационных свойств тромбоцитов ацетилсалициловая кислота способствует увеличению времени свертывания крови [6].

Таким образом, при изучении влияния на время свертывания крови не выявлено достоверных различий в группах животных, получавших препараты Корвитин и Ацелизин-КМП. Следовательно, в условиях изадринового некроза миокарда на этот показатель препараты оказывают практически одинаковое влияние.

Анализ изменений показателей плазменного звена гемостаза свидетельствует (Табл. 3), что введение животным изадрина приводит к достоверному снижению АЧТВ и тенденции к повышению уровня фибриногена (на 38.3 %), а также незначительному изменению протромбинового и тромбинового времени, что может указывать на признаки гиперкоагуляции.

Лечебно-профилактическое введение Корвитина в дозе 15 мг/кг приводит к незначительной гипокоагуляции крови (в виде тенденции), что выражается в недостоверном удлинении АЧТВ и снижении концентрации фибриногена. Причем, как видно из Табл. 3, повышение дозы препарата в 2 раза не приводит к увели-

Таблица 2

Сравнительная оценка влияния лечебно-профилактического введения Корвитина и Ацелизина-КМП на вязкость крови при экспериментальной изадриновой патологии (n=6)

| Экспериментальная группы | Вязкость крови, усл. ед. | Время свертывания крови по Моравицу, с |
|--|--------------------------|--|
| интактный контроль | 3.37 ± 0.18 | 245.0 ± 11.5 |
| контроль патологии (введение изадрина) | 5.04 ± 0.49 * | 177.5 ± 8.5 * |
| патология + Корвитин (15 мг/кг) | 3.96 ± 0.54 | 252.0 ± 8.8 ** |
| патология + Корвитин (30 мг/кг) | 3.68 ± 0.38 ** / # | 256.3 ± 6.3 ** |
| патология + Ацелизин-КМП (30 мг/кг) | 4.95 ± 0.33* | 257.0 ± 18.3 ** |

Примечания:

* — достоверность различия относительно показателей интактного контроля (p≤0.05);

** — достоверность различия относительно показателей контроля патологии (p≤0.05);

— достоверность различия относительно показателей препарата сравнения (p≤0.05).

Таблица 3

Сравнительная оценка влияния лечебно-профилактического введения Корвитина и Ацелизина-КМП на показатели плазменного звена гемостаза крыс при экспериментальной изадриновой патологии (n=6)

| Экспериментальная группа | ПТВ, с | ТВ, с | АЧТВ, с | ФГ, г/л |
|--|-------------------|--------------|---------------|-------------|
| интактный контроль | 14.64 ± 1.35 | 15.44 ± 1.64 | 47.24 ± 4.88 | 3.24 ± 0.31 |
| контроль патологии (введение изадрина) | 12.04 ± 1.88 | 12.84 ± 1.56 | 27.93 ± 3.79* | 4.48 ± 0.54 |
| патология + Корвитин (15 мг/кг) | 14.21 ± 2.09 # | 18.56 ± 3.04 | 34.08 ± 6.21 | 3.76 ± 0.69 |
| патология + Корвитин (30 мг/кг) | 17.36 ± 2.20 | 17.37 ± 1.68 | 34.06 ± 4.22 | 3.94 ± 0.23 |
| патология + Ацелизин-КМП (30 мг/кг) | 22.20 ± 1.21 */** | 15.36 ± 1.71 | 38.15 ± 7.80 | 3.81 ± 0.94 |

Примечания:

ПТВ — протромбиновое время;

ТВ — тромбиновое время;

АЧТВ — активированное частичное (парциальное) тромбопластиновое время;

ФГ — концентрация фибриногена;

* — достоверность различия относительно показателей интактного контроля (p≤0.05);

** — достоверность различия относительно показателей контроля патологии (p≤0.05);

— достоверность различия относительно показателей препарата сравнения (p≤0.05).

чению эффекта — различия в группах животных, получавших Корвитин, статистически недостоверны.

У животных, получавших Ацелизин-КМП в дозе 30 мг/кг, также отмечается тенденция к гипокоагуляции крови. Однако, гипокоагуляционный эффект препарата выражается не только в некоторой тенденции к увеличению АЧТВ и снижению концентрации фибриногена, но и статистически достоверном увеличении показателя протромбинового времени. Причем указанный показатель у животных, получавших Ацелизин-КМП, значительно выше протромбинового времени как нелеченных животных (на 84.4 %), так и уровня значений интактного контроля (на 42.7 %). Установленный эффект находится в соответствии с литературными данными, указывающими, что помимо влияния на агрегационную функцию тромбоцитов препараты ацетилсалициловой кислоты могут вызывать умеренную гипокоагуляцию крови за счет уменьшения протромбина и снижения концентрации фибриногена [15], что и было подтверждено в ходе эксперимента.

Сравнительная оценка результатов фибринолитической активности крови интактных животных и животных с экспериментальным некрозом миокарда показала (Табл. 4), что введение изадрина приводит к снижению активности плазмينا и его активатора, т.е. отмечается тенденция к угнетению фибринолиза. Указанное выражается в уменьшении площади зон лизиса фибриновых пластин (на 33.9 %) и согласуется с данными литературы, свидетельствующими, что при инфаркте миокарда у больных в первые часы и сутки заболевания регистрируются гиперкоагуляция и угнетение фибринолиза [3].

Лечебно-профилактическое введение Корвитина в дозе 15 мг/кг не оказывает статистически значимого влияния на показатель фибринолитической активности крови; отмечается лишь

положительная тенденция к нормализации по сравнению с нелеченными животными (различия статистически недостоверны), что выражается в увеличении зон лизиса фибриновых пластин, т.е. повышении активности плазмина и его активатора.

У животных, получавших Ацелизин-КМП в дозе 30 мг/кг, также не выявлено каких-либо достоверно значимых изменений показателя фибринолитической активности по сравнению с нелеченными животными: в группе отмечается лишь положительная динамика, которая выражается в незначительной тенденции к усилению фибринолиза.

Таким образом, при изучении влияния препарата Корвитин на показатели фибринолитической активности при экспериментальном изадриновом некрозе миокарда у крыс установлено, что его лечебно-профилактическое введение в терапевтической дозе приводит к некоторой тенденции активации фибринолиза, что ослабляет признаки гиперкоагуляции. Различий с Ацелизином-КМП по указанному эффекту не установлено.

Выводы

Препарат «Корвитин, лиофилизированный порошок для инъекций во флаконах», производства ЗАО «НПЦ «Борщяговский ХФЗ»», в отличие от препарата Ацелизин-КМП, оказывает более выраженное противоишемическое действие в условиях изадринового некроза миокарда, что выражается в отсутствии элевации сегмента *ST* и достоверных изменений величин зубцов *R* и *T* (в дозе 30 мг/кг).

В условиях изадринового некроза миокарда препарат Корвитин проявляет гемореологический и незначительный гипокоагуляционный эффекты. Указанное выражается в восстановлении реологического показателя (вязкости) крови и нормализации времени свертывания крови животных. Лечебно-профилактическое

Таблица 4

Сравнительная оценка влияния лечебно-профилактического введения Корвитина и Ацелизина-КМП на фибринолитическую активность крови крыс при экспериментальной изадриновой патологии сердца (n=6)

| Экспериментальная группа | Фибринолитическая активность, мм ² |
|---------------------------------|---|
| интактный контроль | 45.63 ± 8.01 |
| контроль патологии | 30.13 ± 3.83 |
| патология + Корвитин (15 мг/кг) | 34.00 ± 4.72 |
| патология + Ацелизин (30 мг/кг) | 36.07 ± 3.84 |

Примечания:

* — достоверность различия относительно показателей интактного контроля (p≤0.05);

** — достоверность различия относительно показателей контроля патологии (p≤0.05);

— достоверность различия относительно показателей препарата сравнения (p≤0.05).

применение препарата ослабляет признаки гиперкоагуляции, что выражается в незначительной тенденции к повышению значений показателей АЧТВ и снижению концентрации фибриногена, а также тенденции к повышению фибринолитической активности крови животных.

В условиях экспериментальной патологии препарат Корвитин оказывает дозозависимое влияние на восстановление реологического показателя вязкости крови и не отмечено достоверного усиления эффекта при увеличении дозы в два раза на показатели системы гемостаза.

Препарат сравнения «Ацелизин-КМП, порошок для приготовления раствора для инъекций», производства ОАО «Киевмедпрепарат» на модели изадринового некроза миокарда, в отличие от препарата Корвитин, не улучшает вязкостно-эластических свойств крови экспериментальных животных.

Препарат Ацелизин-КМП в условиях экспериментальной патологии оказывает антигиперкоагуляционный эффект. При его применении в терапевтической дозе, как и при применении препарата Корвитин, достоверно нормализуется время свертывания крови и отмечается тенденция к гипокоагуляции. В отличие от препарата Корвитин, эффект Ацелизина-КМП выражается не только в тенденции: к удлинению АЧТВ и тромбинового времени, снижению концентрации фибриногена и повышению фибринолитической активности, но также в статистически достоверном увеличении показателя протромбинового времени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гемостаз и реология. — Режим доступа: <http://www.med.ru/MEDCENT/Thrombosis/Hrh/coagreview.htm>
2. Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца / Под ред. Мойбенко А.А., Досенко В.Е., Пархоменко А.Н. — К.: Наукова думка, 2008. — 515 с.
3. Батушкин В.В. Коррекция нарушений сосудистого и тромбоцитарно-плазменного гемостаза при остром ИМ у больных пожилого возраста / В.В. Батушкин // Здоровье Украины. — 2007. — № 21. — С. 34-35.
4. История разработки препарата Корвитин — розчинної форми кверцетину / Максютіна Н., Пилипчик Л., Безпалько Л., Шаламай А. // Вісник фармакології та фармацевції. — 2007. — № 5. — С. 31-37.
5. Плотников М.Б. Лекарственные препараты на основе диквертина / М.Б. Плотников, Н.А. Тюкавкина, Т.М. Плотникова. — Томск: Изд-во ТГУ. — 228 с.
6. Лагута П.С. Вопросы применения ацетилсалициловой кислоты в клинической практике: эффективность и безопасность / П.С. Лагута // Русский медицинский журнал. — 2005. — Т. 13, № 19. — С. 241-245.
7. Роль аспирина в профилактике сердечно-сосудистых болезней: новые данные // Клиническая фармакология и терапия. — 2003. — № 12 (3). — С. 11-14.
8. Экспериментальне вивчення антиангінальних, протиішемічних, кардіопротекторних засобів / Горча-

кова Н.О., Чекман І. С., Соловйов А.І. та ін. // Доклінічні дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації / За ред. член-кор. АМН України О.В. Стефанова. — К.: Авіцена, 2001. — С. 240-251.

9. Гланц Б.Р. Терапевтический эффект гипербарической оксигенации при экспериментальной острой гипоксии миокарда, вызванной изадрином / Б.Р. Гланц, М.Я. Мелзобс // Фармакология и токсикология. — 1968. — № 3. — С. 281-284.
10. Лабораторные методы исследования системы гемостаза / Балуда В.П., Баркаган Э.С., Гольдберг Е.Д. и др. — Томск, 1980. — 235 с.
11. Дмитриев В.В. Инструкция по определению коагуляционных свойств плазмы на коагулометре CGL-2110. — Минск, 1997. — 13 с.
12. Эндотелио- и кардиопротективные эффекты препаратов с антиоксидантной активностью / Даниленко Л.М., Парфенов Э.А., Елькин А.И., Пашин Е.Н. и др. // Прикладные информационные аспекты медицины. — 2006. — Т.9, № 1. — С. 41-45.
13. Пархоменко А.Н. Новые возможности в лечении больных острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST: корвитин для инъекций / А.Н. Пархоменко, С.Н. Кожухов. — Режим доступа: http://www.bhfz.com.ua/site/page.php?lang=ru&page=papers&id_part=238&id_papers=35.
14. Изменение реологических свойств крови у больных с метаболическим синдромом / Авшалумов А.С., Марковский В.Б., Полещук О.И., Синицина Е.Н. и др. // Русский медицинский журнал. — 2008. — Т. 16, № 4. — С. 200-204.
15. Грицюк А.И. Лекарственные средства и свертываемость крови / А.И. Грицюк. — К.: Здоров'я, 1978. — С. 40-45.

Резюме

Маслова Н.Ф., Крамаренко О.О., Суховецька Л.Ф., Шаломай А.С.

Експериментальне вивчення впливу Корвітину на деякі показники реології та системи гемостазу у тварин з ішемічним ушкодженням міокарда

Наведено результати дослідження впливу препарату Корвітин на деякі показники реології та систему гемостазу у тварин з ішемічним ушкодженням міокарда порівняно із препаратом Ацелізин-КМП. Лікувально-профілактичне введення досліджуваного препарату тваринам в умовах ізадринового некрозу міокарда сприяє відновленню показника реології крові (в'язкості) і нормалізації часу згортання крові тварин; Корвітин послаблює ознаки гіперкоагуляції, що виражається у незначній тенденції до підвищення значень показників АЧТВ і зниженні концентрації фібриногену, а також тенденції до підвищення фібринолітичної активності крові тварин. Препарат порівняння Ацелізин-КМП, на відміну від препарату Корвітин, не покращує в'язкостно-еластичних властивостей крові експериментальних тварин. При його застосуванні у терапевтичній дозі, як і при застосуванні препарату Корвітин, вірогідно нормалізується час згортання крові та визначається тенденція до гіпокоагуляції. На відміну від препарату Корвітин, ефект Ацелізіну-КМП виражається у тенденції до збільшення АЧТВ і тромбінового часу, зниженні концентрації фібриногену та підвищенні фібринолітичної активності, але також у статистично вірогідному збільшенні показника протромбінового часу.

Summary

Maslova N.F., Kramarenko E.A., Suhoveckaya L.F., Shalomaia A. S.

Experimental study of the effect of Korviline on some indices of rheology and hemostasis at animals with ischemic damage of myocardium

Data of the study of an effect of Korviline on some rheology indices and hemostasis of animals with ischemic damage

of myocardium in comparison with Acelizin-KMP were given. Treatment and preventive introduction of testing drug to animals with isadricin necrosis of the myocardium contributed to the renewal of rheological index (viscosity) of blood and normalization of the time of blood coagulation of animals. Korviline reduced characters of hypercoagulation which could be seen as slight tendency to the increasing if indices of APTT and decrease of the concentration of fibrinogen and also as a tendency to the increasing of fibrinolytic activity of animals blood. Reference drug Acelizin-KMP unlike Korviline did not contribute to viscosity – elastic characteristics of blood of animals in the experiment. At its use in therapeutical dose, also as at the use of Korviline, reliably normalized the time of blood coagulation and registered the tendency to hypercoagulation. Unlike Korviline, the effect of Acelizin-KMP was not only in the tendency to the increase of APTT and thrombin time, decrease of the concentration of fibrinogen and increase of fibrinolytic activity, but also in statistically based decrease of the index of prothrombin time.

УДК 615.03:615.244:615.322

Волчик И.В., Дроговоз Е.В.

Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств»

Сравнение эффективности лиолива, глутаргина и силибора в условиях модельной патологии *in vivo* и *in vitro*

Приведены результаты сравнительного изучения влияния гепатопротекторов различных классов (глутаргин, лиолив, силибор) на выживаемость клеток в культуре HepG2, а также на показатели показатели ПОЛ. В результате проведенного эксперимента было доказано, что при внесении лиолива в культуру выживаемость клеток была ниже нормы на 17.31 %, глутаргина – на 10.12 %, силибора – на 14.14 % на фоне действия токсина. При внесении гепатопротекторов в культуру клеток на фоне действия СС₄ было показано, что показатели ПОЛ в значительной степени приблизились к нормальным значениям. Такие же результаты были получены при постановке аналогичного эксперимента на животных. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что воспроизведенные модели поражения печени на животных и клеток в культуре HepG2 идентичны. Сделан вывод о том, что данный метод может быть использован для проведения скрининговых исследований на этапе доклинических исследований фармакологически активных веществ.

Заболевания печени являются на сегодня одними из наиболее распространенных среди болезней органов пищеварения. Мировая статистика свидетельствует о том, что в мире более 2 млрд. человек с патологией печени, что в 100 раз превышает распространенность ВИЧ-инфекции [2].

При такой угрожающей статистике возникает острая необходимость в разработке и выводе на фармацевтический рынок новых эффективных гепатопротекторных препаратов. Однако традиционные методы разработки лекарственных препаратов достаточно трудоемки. Для поиска необходимого химического соединения необходимо провести скрининг широкого спектра веществ на стадии доклинических испытаний, которые традиционно проводятся с использованием животных. Для проведения доклинических исследований необходимо 90-2000 белых крыс, 120-300 белых мышей, 24-50 морских свинок, 10-20 кроли-

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

Крамаренко Елена Алексеевна. Работает в ГП ГНЦЛС (с 1990). К.б.н. (2005). Ст. науч. сотр. лаборатории биохимической фармакологии ГП ГНЦЛС.

Суховецкая Людмила Федоровна. Работает в ГП ГНЦЛС (с 1990). К.б.н. (2004). Ст. науч. сотр. лаборатории биохимической фармакологии ГП ГНЦЛС.

Шаломай Анатолий Севастьянович. Д.х.н. Зам. директора ЗАО «НПЦ «Борщаговский ХФ»».

ков породы Шиншилла. Себестоимость самих животных достаточно высока и, кроме того, надлежащее содержание животных также обходится недешево. Полное изучение свойств химического соединения занимает от полутора до пяти лет, т.к. необходимо смоделировать различные острые и хронические поражения печени. Также в процессе эксперимента могут возникнуть различные непредвиденные ситуации, которые могут поставить под угрозу весь эксперимент в целом [3, 7, 8].

Одним из современных решений данной проблемы является замена экспериментальных животных на более универсальные экспериментальные объекты. При условии пересмотра структуры эксперимента и тщательном его планировании это даст возможность значительно сократить использование животных на этапе скрининга, т.е. на самом затратном этапе изучения потенциального лекарственного препарата.

Страны-члены ЕС уже давно применяют альтернативные экспериментальные объекты для разработки и изучения фармакологически активных веществ [6, 9].

Наиболее распространенными являются методы *in vitro*, что согласуется с принципами GLP [12]. Применение культур клеток человека за последние годы превратилось из чисто научной процедуры в элемент технологического процесса [11]. Преимущество применение таких систем при проведении доклинических испытаний очевидно:

- легко воспроизводятся;
- возможно стандартизация;
- не подвержены воздействию внешних факторов;
- поддержание их жизнедеятельности не требует больших затрат.

Целью данной работы является доказательство преимущества использования культуры клеток печени человека для изучения гепатопротекторов.

Материалы и методы

Для проведения эксперимента нами применялась культура клеток HepG2. Эта линия применяется для изучения токсикологических и фармакологических свойств различных ксенобиотиков [1]. Данная культура клеток является релевантной системой для изучения острой и хронической токсичности, вызванной химическими агентами и лекарственными средствами [10, 4, 5].

В процессе эксперимента проводилась оценка выживаемости клеток в культуре, а также оценка биохимических показателей, характеризующих патологию печени: содержание аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатамино-трансферазы (АСТ), малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгатов (ДК), щелочной фосфатазы (ЩФ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), γ -глутамилтранспептидазы (γ -ГТП).

В качестве экспериментальных препаратов были использованы гепатопротекторы различных групп: синтетические — лиолив, растительные — силибор, аминокислотные — глутаргин.

Для воспроизведения модельной патологии печени применялся тетрахлорметан (CCl₄), традиционно используемый для воспроизведения модельной патологии печени.

Необходимые концентрации лекарственных препаратов и токсина были подобраны экспериментальным путем. Вводимые животным ЕС₅₀ лекарственных препаратов составляли: лиолива — 40 мг/кг массы тела животного;

глутаргина — 100 мг/кг массы тела животного, силибора — 80 мг/кг массы тела животного. ЕС₅₀ гепатопротекторов для внесения в культуру клеток составляли: лиолива — 160 мкг/мл культуральной среды; глутаргина — 300 мкг/мл культуральной среды; силибора — 40 мкг/мл культуральной среды. LC₅₀ для CCl₄ составлял 0.0065 мкмоль/мл. Эта концентрация была подобрана ранее экспериментальным путем [13].

Результаты исследований и их обсуждение

При внесении в культуру клеток токсина в концентрации LC₅₀ выживаемость клеток достоверно снизилась на 53.22 % (Табл. 1). Введение гепатопротекторов в культуру клеток привело к росту выживаемости последних на фоне действия токсина. По сравнению с интактной группой выживаемость клеток в группе с лиоливом была ниже на 17.31 %, с глутаргином — на 10.12 %, с силибором — на 14.14 % (Табл. 1).

Таблица 1

Выживаемость клеток в культуре HepG2 при введении гепатопротекторов в дозе ЕС₅₀ на фоне модельной патологии *in vitro*

| Экспериментальные группы культуры клеток | Выживаемость, % |
|--|-----------------|
| интактный контроль | 100.0* |
| негативный контроль | 46.78** |
| лиолив | 82.69* ** |
| глутаргин | 89.88* |
| силибор | 85.86* ** |

Примечания:

* — расхождения статистически достоверны по сравнению с интактным контролем;

** — расхождения статистически достоверны по сравнению с негативным контролем.

При оценке биохимических показателей, характеризующих состояние гепатоцитов *in vitro*, нами были получены результаты, приведенные в Табл. 2. Как свидетельствуют данные Табл. 2, все исследуемые показатели значительно выросли после внесения токсина в культуру по сравнению с интактной группой.

Внесение гепатопротекторов в культуру HepG2 на фоне действия токсина привело к снижению активности АЛТ в 1.4 раза во всех группах, АСТ — в 2.1 раза. Под влиянием лиолива и силибора содержание МДА снизилось в 1.6 раза, под влиянием глутаргина — в 1.7 раза. Содержание ДК снизилось в 1.7 раза под влиянием лиолива, в 2.6 раза под влиянием глутаргина и в 2.3 раза под влиянием силибора. Активность ЩФ снизилась под влиянием глутаргина и силибора в 2.0 раза, под влиянием лиолива — в 1.9 раза. Уровень ЛДГ снизился в 2.2 раза под влиянием лиолива и силибора и

в 2.3 раза под влиянием глутаргина. Значение γ -ГТП снизилось в 1.7 раза под влиянием всех гепатопротекторов.

При проведении ранее экспериментов на животных нами были получены аналогичные результаты. Введение гепатопротекторов животным, на которых была воспроизведена модельная патология печени с помощью CCl_4 , дало результаты, приведенные в Табл. 2. После введения животным токсина активность АЛТ повысилась в 2.5 раза, АСТ — в 1.6 раза, ЩФ — в 2.1 раза, ЛДГ — в 2.5 раза, γ -ГТП — в 1.6 раза, содержание МДА — в 2.8 раза, ДК — в 2.0 раза. При введении животным глутаргина активность АЛТ снизилась в 2.2 раза, силибора и лиолива — в 2.0 раза. Активность АСТ снизилась в 1.3 раза во всех группах. Под влиянием лиолива и глутаргина содержание МДА снизилось в 2.11 и 2.31 раза, а под влиянием силибора — в 1.65 раза. Содержание ДК снизилось в 1.53, 1.82 и в 1.4 раза под влияние лиолива, глутаргина и силибора, соответственно. Активность ЩФ после внесения гепатопротекторов стало меньше в 1.86 раза (лиолив), в 2.0 раза (глутаргин) и в 1.74 раза (силибор). Значение ЛДГ снизилось под влияние лиолива и силибора в 1.8 раза, а под влиянием глутаргина — в 1.6 раза. Значение γ -ГТП во всех группах животных снизилось под влиянием всех препаратов в 1.5 раза.

Выводы

При воспроизведении токсического поражения клеток в культуре HepG2 было показано, что выживаемость гепатоцитов значительно выросла по сравнению с негативным контролем, но по сравнению с интактной группой была ниже: при внесении лиолива — на 17.31 %, глутаргина — на 10.12 %, силибора — на 14.14 %.

При изучении влияния гепатопротекторов на биохимические показатели при воспроизведе-

дении модельной патологии на животных было достоверно доказано, что активность АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ и γ -ГТП и содержание МДА и ДК значительно снизилось. Такие же результаты были нами получены при изучении этих же показателей в условиях воспроизведения модельного поражения клеток в культуре.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что воспроизведенные модели поражения печени на животных и клеток в культуре HepG2 идентичны.

Данный метод может быть использован для проведения скрининговых исследований на этапе доклинических исследований фармакологически активных веществ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Изучение неспецифической интернализации холестерин-эфиров клетками гепатомы HepG2 / А.Ф.Киселева, Н.В.Медведева, Л.Е.Горюнова и др. // Биомембраны. — 2000. — № 17. — С. 163-172.
2. Морозов С. Ю. Гепатопротекторы в практике врача — клинициста [Электронный ресурс] // РМЖ. - 2009. - Т. 11, № 1. - Режим доступа до журн: http://rmj.ru/articles_6601.htm.
3. Beynen A.C. Design of animal experiments // Principles of Laboratory Animal Science / A.C. Beynen, M.F.W. Festing, M.A.J. Montfort / Ed. by L.F.M. Zutphen. — NY, 1993. — P. 209-240.
4. Diflubenzuron, a benzoyl-urea insecticide, is a potent inhibitor of TCDD-induced CYP1A1 expression in HepG2 cells / N. Lédirac, C. Delescluse, P. Lesca et al // Toxicology and Applied Pharmacology. — 2000. — Vol. 96, № 164. — P. 273-279.
5. Novel Advanced In Vitro Methods for Longterm Toxicity Testing // The Report and Recommendations of ECVAM. Workshop 45. - 2001. — Vol. 29. — P. 393-426.
6. Roberts S.A. High-throughput screening approaches for investigating drug metabolism and pharmacokinetics / S.A. Roberts // Xenobiotica. - 2001. — Vol. 31. — P. 557-589.
7. Reducing the Use of Laboratory Animals in Biomedical Research: Problems and Possible Solutions // The Report and Recommendations of ECVAM. Workshop 29. — 1999. — P. 283-301.
8. Schwartz W.J. Circadian timekeeping in Balb/c and C57BL/6 inbred mouse strains / W.J. Schwartz, P. Zimmerman // Journal of Neuroscience. — 1990. — Vol. 11, № 22. — P. 3685-3694.
9. Snodin D.J. An EU perspective on the use of in vitro methods in regulatory pharmaceutical toxicology // Toxicol. Lett. — 2002. — Vol. 127. — P. 161-168.

Таблица 2

Влияние лиолива, глутаргина и силибора на биохимические показатели *in vivo* и *in vitro* на фоне поражения CCl_4 (показатели приведены в процентах)

| Показатели цитолиза и ПОЛ | <i>in vivo</i> | | | | <i>in vitro</i> | | | |
|---------------------------|----------------|--------|-----------|---------|---------------------|--------|-----------|---------|
| | гепатит | лиолив | глутаргин | силибор | негативный контроль | лиолив | глутаргин | силибор |
| АЛТ | 247.37 | 118.42 | 113.16 | 123.68 | 131.57 | 100.00 | 94.74 | 97.37 |
| АСТ | 164.18 | 116.42 | 119.40 | 122.39 | 210.64 | 102.00 | 100.00 | 100.00 |
| МДА | 280.72 | 132.87 | 121.31 | 171.60 | 185.38 | 115.24 | 109.18 | 113.69 |
| ДК | 204.17 | 133.33 | 112.50 | 145.83 | 235.51 | 138.41 | 90.58 | 104.35 |
| ЩФ | 208.84 | 112.10 | 104.64 | 119.80 | 214.71 | 111.77 | 110.29 | 110.29 |
| ЛДГ | 252.90 | 140.53 | 158.22 | 137.56 | 225.00 | 103.41 | 97.70 | 102.23 |
| γ -ГТП | 159.09 | 101.82 | 110.00 | 106.36 | 176.47 | 105.88 | 105.88 | 105.88 |

Примечание.

Различия приведены относительно физиологической нормы.

10. Tchounwou P.B. Biomarkers of sensitivity and effect associated with cadmium and mercury toxicity in human liver carcinoma (HepG2) cells / P.B. Tchounwou, A.B. Ishaque, D.J. Sutton // *Metal Ions in biology and Medicine*. — 2002. — № 7. — P. 132-137.
11. The ECVAM international validation study on in vitro embryotoxicity tests: results of the definitive phase and evaluation of prediction models / Genschow E., Spielmann H., Scholtz G. et al. // *ATLA*. — 2002. — Vol. 30. — P. 151-176.
12. The Principles of Good Laboratory Practice: Application to In Vitro Toxicology Studies // *The Report and Recommendations of ECVAM. Workshop 37*. — 1998. - P. 539-577.
13. Волчик І.В. Вплив гепатопротекторів на біохімічний стан гепатоцитів на моделі ураження CCl₄ in vitro / І.В. Волчик, Л.М. Малоштан // *Лекарства-человеку: Всеукраинская научно-практическая конференция с международным участием*. — Харьков, 2004. — С. 39.

Резюме

Волчик І.В., Дроговоз К.В.

Порівняння ефективності ліоліву, глютаргін та силібору в умовах модельної патології *in vivo* та *in vitro*

Наведено результати порівняльного вивчення гепатопротекторів різних класів (глютаргін, ліолів, силібор) на виживаність клітин у культурі HepG2, а також на показники ПОЛ. У результаті проведеного експерименту було доведено, що при внесенні ліоліву в культуру виживаність клітин була нижче норми на 17.31 %, глютаргін — на 10.12 %, силібору — на 14.14 % на тлі дії токсину. При внесенні гепатопротекторів у культуру клітин на тлі ураження CCl₄ було показано, що показники ПОЛ у значному ступені наблизились до нормальних значень. Такі самі результа-

ти було отримано в аналогічному експерименті на тваринах. Таким чином, отримані результати свідчать про те, що відтворені моделі ураження печінки на тваринах і клітин у культурі HepG2 ідентичні. Зроблено висновок про те, що даний метод може бути використаний для проведення скринінгових досліджень на етапі доклінічного вивчення фармакологічної активності речовин.

Summary

Volchuk I.V., Drogozov E.V.

Comparison of the effect of Lioliv, Glutargin and Silibor at the model of *in vivo* and *in vitro* pathology

Data of comparison study of effect of different classes of hepatoprotectors (Glutargin, Lioliv and Silibor) on cells viability in culture HepG2 and on lipid peroxidation indicators were given. It was shown that cells viability in the culture was lower, than normal, with Lioliv at 17.31 % level, Glutargin at 10.12 % level, Silibor at 14.14 % level at the background of toxin. At the introduction of hepatoprotectors into cell culture at the background of CCl₄ it was shown that indices of lipid peroxidation indicators have been in the average limits. Corresponding data were obtained at the experiments with animals. Obtained data testified that reproduced models of the liver damage with cells culture and with animals were identically. We could conclude that the method could be use for screening studies in the pre-clinical testing of pharmacological effects of substances.

Волчик Ирина Владимировна. К.фарм.н. Ведущий специалист ГП УНФЦКАС.

Дроговоз Екатерина Валерьевна. Врач-интерн Дергачевской ЦРБ.

УДК 615.015.23:615.21/26:577.175.14

Щокіна К.Г., Штриголь С.Ю., Іщенко О.М.

Національний фармацевтичний університет

Науково-дослідний інститут особливо чистих біопрепаратів, м. Санкт-Петербург

Експериментальне вивчення анксиолітичної й антиамнестичної дії рекомбінантного антагоністу рецепторів інтерлейкіна-1 (АІЛ-1)

Проведено експериментальне дослідження анксиолітичної дії рекомбінантного антагоністу рецепторів інтерлейкіна-1 (АІЛ-1) за тестами піднесеного хрестоподібного лабіринту та відкритого поля й антиамнестичної дії за тестом умовної реакції пасивного уникнення (УРПУ) на мишах-самцях. Відповідно до результатів проведених досліджень, АІЛ-1 виявляє анксиоселективну та виражену дозозалежну антиамнестичну дію.

Характерними складовими існування людства у третьому тисячолітті є складні соціально-економічні умови, прискорення темпу життя, величезні об'єми інформації, постійне психо-емоційне напруження, невпевненість у майбутньому [2, 3]. Вплив цього складного комплексу негативних факторів на організм людини, як правило, здійснюється протягом тривалого часу, що сприяє розвитку невротичних розладів. Вони часто супроводжуються не тільки підвищеною втомлюваністю, зниженням працездатності, дратівливістю, неспокоєм, тривожністю, порушеннями сну, пригніченим настроєм, втратою цікавості до життя, немотивованими страхами, але й загальним погіршенням

функцій центральної нервової системи (ЦНС), зокрема пам'яті, що вимагає комплексного підходу до лікування [1, 2, 9]. Емоційна лабільність і порушення пам'яті притаманні психоорганічному синдрому, що розвивається в результаті нейротравми, нейроінфекції, токсичних та інших уражень головного мозку [2, 9].

Тривалість життя постійно зростає, збільшується частина популяції людства, що складається із людей віком понад 65 років. Людство «старішає», а це сприяє збільшенню частоти захворювань, що розвиваються переважно у похилому віці та супроводжуються когнітивними розладами, такими як порушення мозкового кровообігу, хвороба Альцгеймера тощо

[1, 13]. Тому існує значна потреба у лікарських препаратах із анксиолітичною, стреспротекторною дією, здатних покращувати пам'ять. Отже, створення нових препаратів із подібною фармакологічною активністю є актуальним завданням медицини та фармації.

Основною групою препаратів, що використовуються у терапії невротичних розладів, є анксиолітичні засоби, які виявляють виражену анксиолітичну та заспокійливу дію. Але тривале використання класичних анксиолітиків, перш за все бензодіазепінових, має певні обмеження, оскільки може призвести до пригнічення ЦНС, в'ялості, сонливості, загальмованості, м'язової слабкості, порушення координації рухів, зниження швидкості психічних і фізичних реакцій, погіршення пам'яті, зниження потенції, і, що найважливіше, до розвитку лікарської залежності та наркоманії [7, 8, 10]. Арсенал препаратів для фармакологічної корекції порушень пам'яті та інших когнітивних функцій досить обмежений, головне місце належить ноотропним засобам, що потребують тривалого вживання та, на жаль, не завжди ефективні. Поєднання анксиолітичних і антиамнестичних властивостей у лікарських препаратів зустрічається рідко. Прикладами таких препаратів можуть бути мексидол, ноопент, фенотропіл.

В останні роки значного розвитку набув напрямок досліджень, пов'язаний із вивченням взаємодії імунної, нервової та ендокринної систем. Визначено медіатори, за допомогою яких реалізується взаємозв'язок між імункомпетентними та нервовими клітинами [14, 15, 21, 23]. Доведено, що цитокіни, такі як інтерлейкін-1 (ІЛ-1), інтерлейкін-2, інтерлейкін-6, інтерферон, фактор некрозу пухлини здатні регулювати функції ЦНС [17, 18, 20]. Встановлено, що на мембрані нейронів у різних структурах мозку знаходяться рецептори до ІЛ-1, а це свідчить про його участь у здійсненні інтегративної функції ЦНС [15, 22].

Метою даної роботи є експериментальне вивчення впливу рекомбінантного антагоністу рецепторів інтерлейкіна-1 (АІЛ-1) на емоційний стан і пам'ять експериментальних тварин.

Матеріали на методи

В якості об'єкта дослідження використано антагоніст рецепторів інтерлейкіна-1 (АІЛ-1), отриманий у Санкт-Петербурзькому науково-дослідному інституті особливо чистих біопрепаратів (НДІ ОЧБП).

Дослідження анксиолітичної активності АІЛ-1 проводили за тестами піднесеного хрестоподібного лабіринту та відкритого поля на інтак-

тних білих мишах-самцях масою (15-22) г. В якості препарату порівняння використано еталонний анксиолітик - діазепам [5, 11].

Вплив АІЛ-1 на тривожність піддослідних тварин досліджували за тестом піднесеного хрестоподібного лабіринту. Його поміщали на висоті 1 м над підлогою, центральний майданчик освітлювали. Лабораторних тварин розподілили на 5 груп: 1 та 4 - групи інтактного контролю для АІЛ-1 та діазепаму, відповідно; 2 та 3 — миші, що отримували АІЛ-1 у дозі 5 мг/кг і 15 мг/кг, відповідно; 5 — тварини, що отримували діазепам. АІЛ-1 вводили підшкірно у вигляді ін'єкційного розчину у дозах 5 мг/кг та 15 мг/кг, діазепам - внутрішньом'язово в дозі 10 мг/кг.

Стан тривожності тварин оцінювали за наступними показниками: час латентного періоду входу до темної камери, час загального перебування у світлих та темних відсіках, кількість переходів із відсіку до відсіку, кількість болюсів та уринацій [5, 11]. Тривалість спостереження — 5 хв. Перед спостереженням мишей кілька хвилин витримували у темряві.

Вплив АІЛ-1 на м'язовий тонус і координацію рухів досліджували за тестом на стрижні, що обертається, оскільки відомо, що анксиолітики, зокрема, діазепам, виявляють виражену міорелаксантну дію. Вплив препаратів на тонус м'язів і координацію рухів визначали за кількістю мишей, що за певні проміжки часу впади зі стрижня діаметром 2 см, що обертається зі швидкістю 10 об/хв [4].

Для подальшої оцінки спектру психотропної дії АІЛ-1 вивчали поведінку тварин у тесті відкритого поля, що дозволяло оцінити локомоторну та дослідницьку активність, вегетативне супроводження емоційних реакцій під впливом досліджуваної речовини.

Вивчення антиамнестичної дії АІЛ-1 проводили у співставленні із препаратом порівняння пірацетамом за загальноновживаним тестом умовної реакції пасивного уникнення (УРПУ) на білих мишах-самцях масою (15-20) г на моделі порушення пам'яті, викликаній внутрішньоочеревинним введенням скополаміну в дозі 1.5 мг/кг [12]. Для визначення антиамнестичної активності АІЛ-1 вводили у профілактичному режимі протягом 3 діб у вигляді ін'єкційного розчину підшкірно в дозах 5 мг/кг та 15 мг/кг, препарат порівняння пірацетам - внутрішньом'язово в дозі 200 мг/кг протягом 3 діб.

Лабораторних тварин розподілили на 6 груп: 1 — група інтактного контролю, 2 і 5 — групи контролю амнезії для АІЛ-1 і пірацетаму (тварини отримувати тільки скополамін), 3 і 4 —

тварини отримували АРІА-1 в дозах 5 мг/кг і 15 мг/кг і скополамін, 6 — тварини отримували пірацетам (200 мг/кг) і скополамін.

У мишей групи інтактного контролю виробляли УРПУ без амнестичного впливу. Порушення пам'яті моделювали за допомогою скополаміну через 30 хв після останнього введення АРІА-1 або пірацетаму. Далі тварин розміщали на освітленій платформі приладу для вивчення УРПУ та реєстрували латентний період безумовного рефлексу — входу до темної камери, де у мишей виробляли УРПУ шляхом впливу електричного струму (0.5-0.6) мА через електродну підлогу. Через 24 год повторно визначали латентний період входу тварин до небезпечної темної камери. Вважали, що миші, які не відвідували її протягом 3 хв, досягли критерію навченості.

В якості показників антиамнестичної дії обрано збільшення латентного періоду входу до темної камери та кількість мишей, які досягли критерію навченості через 24 год після амнезуючого впливу скополаміну.

Антиамнестичну активність (АА), у відсотках, обчислювали за формулою:

$$AA = [(ЛП_g - ЛП_{ск}) / (ЛП_{ик} - ЛП_{ск})] \times 100 \%,$$

де:

$ЛП_g$ — середній латентний період входу до темної камери під впливом досліджуваної речовини, у секундах;

$ЛП_{ск}$ — середній латентний період у групі контролю амнезії, у секундах;

$ЛП_{ик}$ — середній латентний період у групі інтактного контролю, у секундах [16].

У разі обліку результатів у вигляді середня \pm стандартна похибка статистичну достовірність міжгрупових відмінностей розраховували за критерієм t Ст'юдента, внутрішньогрупових — за парним критерієм Вілкоксона; у разі реєстрації результатів в альтернативній формі — за кутовим перетворенням Фішера.

Результати досліджень наведено в Табл. 1-3.

Результати досліджень та їх обговорення

Аналіз результатів досліджень, наведених у Табл. 1, свідчить, що введення АРІА-1 в обох дозах сприяло помірному збільшенню латентного періоду входу тварин до темного відсіку (на (296-226) %), часу перебування у світлих рукавах лабіринту (на (39-57) %), що свідчить про зменшення тривожності. Але при цьому не викликало суттєвих змін показників вегетативного супроводження емоційних реакцій. Деяко більше анксиолітична дія виявляється в дозі 5 мг/кг. Діазепам значно збільшував латентний період

Таблиця 1

Вплив АРІА-1 та діазепаму на поведінку у тесті піднесеного хрестоподібного лабіринту та на м'язовий тонус і координацію рухів у тесті на стрижні, що обертається

| Показник | АРІА-1 | | | Діазепам (10 мг/кг) | |
|--|-----------------|--------------------|---------------------|---------------------|-----------------------|
| | контроль (n=16) | 5 мг/кг (n=16) | 15 мг/кг (n=16) | контроль (n=12) | дослід (n=13) |
| латентний період входу до темного відсіку, с | 9.8±6.3 | 22.1±3.5 (+ 226 %) | 29.0±6.4* (+ 296 %) | 5.8±2.5 | 97.5±10.1* (+ 1581 %) |
| загальний час перебування у світлих відсіках, с | 60.2±12.7 | 94.6±9.4* (+ 57 %) | 83.5±10.8 (+ 39 %) | 82.9±24.0 | 215±34.0* (+ 59 %) |
| час перебування у темних відсіках, с | 240.4±12.7 | 205.4±9.6* (-15 %) | 212.4±10.8 (-12 %) | 216±23.0 | 86.9±33.8* (-60 %) |
| кількість переходів | 1.9±0.6 | 1.9±0.4 | 3.3±0.6 | 10.2±2.7 | 2.3±0.4* |
| кількість фекальних болюсів та уринацій | 1.2±0.3 | 1.8±0.3 | 1.1±0.2 | 1.4±0.4 | 0.3±0.1* |
| кількість мишей, які випали зі стрижня, що обертається (абс%) | | | | | |
| час утримування на стрижні | n = 10 | n = 10 | n = 10 | n = 7 | n = 7 |
| до 30 с | 8/80 % | 7/70 % | 8/80 % | 1/14 % | 5/71 %** |
| до 1 хв | 2/20 % | 3/30 % | 2/20 % | 2/28 % | 5/71 % |
| до 2 хв | 0 | 1/10 % | 0 | 2/28 % | 5/71 % |
| до 5 хв | 0 | 0 | 0 | 3/43 % | 7/100 %** |
| до 10 хв | 0 | 0 | 0 | 4/57 % | 7/100 %** |

Примітки:

* — достовірно по відношенню до контрольної патології (p≤0.05);

** — достовірно по відношенню до групи вихідного контролю (p<0.01).

входу тварин до темного відсіку (на 1581 %) та час перебування у світлих рукавах лабіринту (на 59 %). На відміну від АРІА-1, він знижував кількість переходів, тобто пригнічував локомоторну активність, а також редукував вегетативні компоненти емоційних реакцій — кількість фекальних болюсів та уринацій.

Результати тесту на стрижні, що обертається, наведені в Табл. 1, свідчать, що введення АРІА-1 в обох дозах не викликало достовірних змін у часі перебування експериментальних тварин на стрижні (до 30 с — (70-80) % тварин, до 1 хв — (20-30) %). Діазепам, навпаки, скоротив час утримування експериментальних тварин на стрижні, що обертається (до 30 с — у 5 разів, до 1 хв та 2 хв — у 2.5 рази, до 5 хв — у 2.3 рази, до 10 хв — в 1.8 рази). Це свідчить про достовірне зниження тону скелетних м'язів і погіршення координації рухів піддослідних тварин під дією діазепаму.

Аналіз даних Табл. 2 свідчить, що у тесті відкритого поля АРІА-1 в дозах 5 мг/кг та, особливо, 15 мг/кг сприяв достовірному підвищенню локомоторної активності, не пригнічував дослідницької поведінки та не викликав змін інших показників емоційного стану інтактних тварин, за виключенням достовірного зниження кількості актів грумінгу при дозі 5 мг/кг. Останнє підтверджує протитривожну дію, що виявлено у тесті піднесеного хрестоподібного лабіринту. АРІА-1 у дозі 15 мг/кг достовірно підвищував суму всіх активностей в 1.2 рази, тобто сприяв психомоторній активації. Отже, дію АРІА-1 можна вважати достатньо анкіо-селективною. Цим вона вигідно відрізняється від ефекту діазепаму, хоча й дещо поступається йому за силою.

На моделі скополамінової амнезії у мишей групи інтактного контролю за 24 год латентний період входу до темної камери збільшився в

Таблиця 2

Вплив АРІА-1 на поведінку мишей у тесті відкритого поля

| Показники | Інтактний контроль (n=16) | АРІА-1 | |
|----------------------------------|---------------------------|----------------|-----------------|
| | | 5 мг/кг (n=10) | 15 мг/кг (n=16) |
| кількість: | | | |
| — перетнутих квадратів | 46.9±3.8 | 47.4±3.4 | 59.2±4.1* |
| — вертикальних стійок | 9.1±1.1 | 13.6±1.0* | 14.4±2.1* |
| кількість обстежених отворів | 25.7±1.8 | 25.7±1.6 | 26.0±1.5 |
| емоційні та вегетативні реакції: | | | |
| — грумінг | 1.3±0.2 | 0.4±0.2* | 0.6±0.1 |
| — фекальні болюси | 0.6±0.1 | 0.8±0.3 | 0.9±0.2 |
| — уринації | 0.2±0.1 | 0.1±0.1 | 0.1±0.1 |
| — сума показників | 2.1±0.3 | 1.3±0.2 | 1.6±0.4 |
| сума усіх активностей | 83.8±4.4 | 88.0±5.0 | 101.2±6.5* |

Примітка.

* — достовірно по відношенню до інтактного контролю ($p \leq 0.05$).

Таблиця 3

Вплив АРІА-1 і пірацетаму на пам'ять піддослідних тварин за тестом УРПУ

| Група | Кількість тварин | Латентний період входу до темної камери, с | | Кількість / % мишей, що досягли критерію навчентності | Антиамнестична активність, % |
|---|------------------|--|--------------|---|------------------------------|
| | | вихідний | через 24 год | | |
| інтактний контроль | 24 | 13.8±1.4 | 157.1±5.8 | 19/79.2*** | - |
| скополамін 1.5 мг/кг (контрольна патологія) | 16 | 9.8±2.0 | 48.1±12.7* | 1/6.3* | - |
| АРІА-1 у дозі 5 мг/кг + скополамін | 9 | 7.9±2.5* | 129.8±19.9** | 5/55.6**• | 75.0 |
| АРІА-1 у дозі 15 мг/кг + скополамін | 10 | 5.1±1.4* | 125.6±17.0** | 6/60**• | 71.1 |
| пірацетам у дозі 200 мг/кг + скополамін | 6 | 15.8±5.5 | 89.0±30.0* | 1/16.7* | 58.2 |

Примітки:

* — достовірно по відношенню до інтактної групи ($p \leq 0.05$);

** — достовірно по відношенню до групи контрольної патології ($p \leq 0.05$);

• — достовірно по відношенню до групи пірацетаму ($p \leq 0.05$).

11.4 рази, тобто сформувалась УПРУ (Табл. 3). Кількість мишей, які не входили до темної камери протягом 3 хв, становила 79.4 %. У 93.7 % мишей групи контрольної патології спостерігали амнезію: вони не зберігали інформацію про небезпеку, що очікує на них у темній камері, та входили до неї у середньому за 48 с. Пірацетам достовірно збільшував латентний період входу до темної камери у середньому в 5.6 рази відносно вихідного стану та в 1.8 рази відносно відповідного показника групи контрольної патології, 1 тварина (16.7 %) досягла критерію навченості. Антиамнестична активність пірацетаму становила 58.2 %. АРІА-1 у дозі 15 мг/кг виявляв більш виражений ефект – латентний період достовірно збільшився у середньому в 24.6 рази відносно вихідного стану та у 2.6 рази відносно показника групи контрольної патології. АРІА-1 у дозі 5 мг/кг сприяв збільшенню латентного періоду входу до темної камери у 16.4 рази відносно вихідного стану та у 2.7 рази перевищував показник групи контрольної патології. У групах тварин, лікованих АРІА-1 у дозах 5 мг/кг та 15 мг/кг, кількість мишей, які досягли критерію навченості, становила 55.6 % та 60 %, відповідно. Ці показники достовірно переважають аналогічний показник у групі тварин, які отримували пірацетам. Антиамнестична активність субстанції АРІА-1 в обох дозах дорівнювала (71.1-75) %, що перевищує дію пірацетаму в 1.3 рази.

На відміну від церебропротекторної дії на моделі білатеральної каротидної оклюзії, коли доза 5 мг/кг була значно менш ефективною ніж 15 мг/кг [16], антиамнестична дія АРІА-1 є дозозалежною.

У попередніх дослідженнях встановлено, що АРІА-1 виявляє потужну протизапальну дію [6]. Посидання антиамнестичної та протизапальної активностей є надзвичайно привабливою рисою фармакодинаміки АРІА-1, оскільки дає підставу очікувати ефективність при хворобі Альцгеймера, у патогенезі якої імунне запалення відіграє значну роль, а в лікуванні використовуються НПЗЗ [19].

Висновки

Результати проведених досліджень свідчать, що за тестами піднесеного хрестоподібного лабіринту та відкритого поля АРІА-1, хоча й поступається діазепаму за протитривожною активністю, але на відміну від останнього виявляє селективну анксиолітичну дію без пригнічення ЦНС. Останнє підтверджується результатами тесту на стрижні, що обертається, в якому АРІА-1 не погіршує м'язовий тонус і

координацію рухів, на відміну від діазепаму. Отже, дію АРІА-1 можна вважати достатньо анксиоселективною.

На моделі скополамінової амнезії АРІА-1 виявляє виражений дозозалежний антиамнестичний ефект, що переважає дію референс-препарату. Також варто зазначити, що дози АРІА-1 були у 13-40 разів нижче за дозу пірацетаму, тобто активність досліджуваної речовини значно вище.

Таким чином, доведено, що рекомбінантний антагоніст рецепторів інтерлейкіна-1 АРІА-1 виявляє виражену психотропну дію, що підтверджує перспективність вивчення АРІА-1 із метою подальшого застосування в якості анксиолітичного та антиамнестичного засобу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Пірацетам в свете современных исследований (анализ зарубежных исследований) / А.С. Аведисова, Р.В. Ахапкина, В.И. Ахапкина, Н.Н. Вериги // Психиатрия и психофармакотерапия. - 2000. - Т. 2, № 6. - С. 178 – 184.
2. Ноотропная терапия: прошлое, настоящее, будущее / И.Ф. Беленичев, И.А. Мазур, В.Р. Стец, И.В. Сидорова // Новости медицины и фармации. - 2004. - № 14(155). - С. 10.
3. Вознесенская Т.Г. Эмоциональный стресс и профилактика его последствий // Практикующему неврологу. - 2007. - № 2 (12). - С. 43-49.
4. Гацур В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ / В.В. Гацур. - М., Медицина, 1974. - 143 с.
5. Доклінічні дослідження лікарських засобів : Метод. рек. / За ред. член-кор. АМН України О.В. Стефанова. - К.: Авіценна, 2001. - С. 352-360.
6. Коваленко Є.М. Фармакологічне вивчення протизапальної активності антагоніста рецепторів інтерлейкіна-1 (АРІА-1): Автореф. ... дис. к.фарм.н. - Харків, 2009 - 19 с.
7. Компендіум 2007 – лікарські препарати / За ред. В.М. Коваленка, О.П. Вікторова. - К.: МОРІОН, 2007. - Т. 2. - С. 65-66; С. 186-187.
8. Малин Д.И. Побочное действие психотропных средств. - Москва, Вузовская книга. - 2000. - 207 с.
9. Масштаб неврологических и психиатрических проблем в последнем десятилетии XX века и тенденции их будущего развития в свете статистическо-эпидемиологических данных ВОЗ // Журн. неврол. и психиатр. - 1999. - № 1. - С. 56-63.
10. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. - 14-е изд., перераб., испр. и доп. - М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2000. - Т.1. - С. 111-113.
11. Воронина Т.А. Методические указания по изучению анксиолитической активности фармакологических веществ / Т.А. Воронина, Р.У. Островская // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. - Москва: Ремедиум, 2005. - С. 126-130.
12. Воронина Т.А. Методические указания по изучению ноотропной активности фармакологических веществ / Т.А. Воронина, Р.У. Островская // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. - Москва: Ремедиум, 2005. - С. 153-158.
13. Молчанов Д. Международный опыт применения нейротрофической терапии при болезни Альцгеймера / Д. Молчанов // Трудный пациент. - 2007. - № 12-13.

14. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. — 2004. — Т. 3, № 2. — С. 16-22.
15. Супрун Е.В. Церебро- та кардіопротекторна дія антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 на моделі церебральної ішемії у щурів / Е.В. Супрун, С.Ю. Штриголь, О.М. Іщенко // Клінічна фармація. — 2009. — Т. 13, №1. — С. 59-63.
16. Штриголь С.Ю. Ноотропні властивості нових похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти / С.Ю. Штриголь, О.О. Стіхарний, С.В. Колісник // Вісник фармації. — 2008. - № 4 (56). — С. 75-77.
17. Cytokines and {beta}-Cell Biology: from Concept to Clinical Translation / Donath M.Y., Storling J., Berchtold L.A., Billestrup N., Mandrup-Poulsen T. // Endocr. Rev. — 2008. - № 29. — P. 334-350.
18. Hallegua D.S. Potential therapeutic uses of interleukin 1 receptor antagonists in human diseases / D.S. Hallegua, M.H. Weisman // Ann Rheum Dis. — 2002. - № 61(11). — P. 960-967.
19. Grudman M. New therapeutic advances in Alzheimer's disease // Reseach and practice in Alzheimer's disease. — Vol. 5. — Serdi Publishing: Paris; Springer Publishing Company: NY, 2001. — P. 172-177.
20. Interleukin-1 exacerbates focal cerebral ischemia and reduces ischemic brain temperature in the rat / A.R. Parry-Jones, T. Liimatainen, R.A. Kauppinen, O.H. Gröhn, N.J. Rothwell // Magn Reson Med. — 2008. - № 59. — P. 1239–1249.
21. Perrier S. IL-1 receptor antagonist in metabolic diseases: Dr Jekyll or Mr Hyde? / S. Perrier, F. Darakhshan, E. Hajduch // FEBS Lett. — 2006. - № 580. — P. 6289-6294.
22. Autocrine induction of the human pro-IL-1 β gene promoter by IL-1 β in monocytes / Toda Y., Tsukada J., Misago M., Kominato Y., Auron P.E., Tanaka Y. // J. Immunol. — 2002. — Vol. 168. — P. 1984–1991.
23. Wellen K.E. Inflammation, stress, and diabetes / K.E. Wellen, G.S. Hotamisligil // J. Clin. Invest. — 2005. - №.115. — P. 1111–1119.

Резюме

Щекина Е.Г., Штриголь С.Ю., Ищенко А.М.

Экспериментальное изучение анксиолитического и антиамнестического действия рекомбинантного антагониста рецепторов интерлейкина-1 (АРИЛ-1)

Проведено экспериментальное исследование анксиолитического действия рекомбинантного антагониста рецепторов интерлейкина-1 (АРИЛ-1) на тестах приподнятого крестообразного лабиринта и открытого поля и антиамнестического действия на тесте условной реакции пассивного избегания (УРПИ) на мышах-самцах. В соответствии с результатами проведенных исследований, АРИЛ-1 обладает анксиоселективным и выраженным дозозависимым антиамнестическим действием.

Summary

Schekina K.G., Shtrygol S.Yu., Ischenko A.M.

Experimental study of anxiolytic and antiamnesic effects of recombinant antagonist of receptors of interleukin-1 (ARIL-1)

Experimental study of anxiolytic effect of recombinant antagonist of receptors of interleukin-1 (ARIL-1) on the tests of the elevated cruciform labyrinth and the open field and of anti-amnesic effect on the test of the conditional reaction of the passive avoidance (CRPA) on the male mice was conducted. According to data of the study ARIL-1 showed anxioreselective and expressed dose-dependent anti-amnesic effects.

Щокіна Катерина Геннадіївна. К.фарм.н. Доцент кафедри фармакології Національного фармацевтичного університету НФаУ.

Штриголь Сергій Юрійович. Д.мед.н. (2000). Професор (2000). Професор кафедри технології ліків і клінічної фармакології з фармацевтичною опікою інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації НФаУ.

Іщенко Олександр Мітрофанович. К.х.н. Ст. наук. співр. Науково-дослідного інституту особливо чистих біопрепаратів (м. Санкт-Петербург, Росія).

Фармакоэкономічні та маркетингові дослідження

УДК 615.357:577.175.5]:339.13(478.9)

Ляпунова А.Н., Безуглая Е.П.

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

Анализ продаж мягких лекарственных средств с некоторыми сильными глюкокортикостероидами на рынке Украины

Показано, что в период с 2004 года по 2009 год происходило увеличение продаж мазей и кремов с сильными глюкокортикостероидами (ГКС): мометазоном и бетаметазоном. Емкость изученного сегмента рынка увеличилась в 4.12 раза и достигла в 2009 году 47795 тыс. грн. При этом в последние годы темпы роста продаж мягких лекарственных средств (МЛС) с мометазоном опережали темпы роста продаж МЛС с бетаметазоном. На рынке Украины поддерживается определенное соотношение между суммой продаж монопрепаратов и комбинированных препаратов с ГКС в форме мазей и кремов; при этом в целом преобладают продажи комбинированных препаратов. На рынке также востребованы препараты в форме кремов на гидрофильных эмульсионных основах и мазей на гидрофобных основах (при аналогичном составе действующих веществ), что обусловлено динамикой клинического течения дерматозов и различной степенью выраженности воспалительных явлений. На рынке присутствуют инновационные препараты и препараты-генерики. При наличии альтернативного препарата более высокий уровень продаж определяет более низкая цена 1 г МЛС, что является основным конкурентным преимуществом препаратов-генериков, обеспечивающим более высокие объемы продаж. Поэтому экономически целесообразны разработка и выведение на рынок препаратов-генериков с ГКС в форме мазей и кремов, которые имеют более низкую цену, но соответствуют инновационным препаратам по качеству, эффективности и безопасности. Рационально наличие в ассортименте предприятия-производителя линейки моно- и комбинированных препаратов с мометазоном или бетаметазоном в различных лекарственных формах, обеспечивающих наиболее полное заполнение сегментов рынка. Показана целесообразность разработки новых оригинальных препаратов и препаратов-генериков с ГКС в форме мазей и кремов, которые могут иметь большие объемы продаж.

Одной из серьезных проблем дерматологии является рост заболеваемости различными дерматозами, составляющий до 5 % в год. Так, наиболее распространенные дерматозы — экземы различных типов — встречаются у (8-31) % больных дерматологического профиля. Заболеваемость псориазом составляет (2-4) % населения земного шара, алергодерматозами — (6-15) %. На долю алергодерматозов приходится до (45-50) % всех заболеваний кожи [1-4]. В Украине заболеваемость алергодерматозами колеблется в пределах (1.5-2) % общей популяции у взрослого населения, а у детей — от 3 до 10 на 1000 детей [5].

Препараты глюкокортикостероидов (ГКС) для кожного применения занимают доминирующее место в терапии дерматозов. Востребованность мягких лекарственных средств (МЛС) с ГКС основывается на том, что до настоящего времени им не существует терапевтической альтернативы по скорости наступления и эффективности противовоспалительного действия [1, 2, 6].

Считается, что наибольшей активностью обладают фторированные ГКС, в частности, бетаметазон, который принято считать «золотым стандартом» среди препаратов ГКС для кожного применения. Вместе с тем, фторированные ГКС оказывают достаточно выраженные системные побочные эффекты, особенно при длительном применении [7, 8].

Нефторированные ГКС по сравнению с фторированными, как правило, более безопасны в отношении развития системных побочных эффектов в процессе терапии, однако их активность намного ниже по сравнению с фторированными ГКС [9-11]. В 1987 году компания «Schering-Plough» разработала нефторированный синтетический 17-гетероциклический кортикостероид — мометазона фуруат [10]. Исследования показали, что по эффективности мометазона фуруат сопоставим с очень сильными ГКС (например, клобетазоном), а по уровню безопасности — со слабыми ГКС (гидрокортизоном) [12]. По сравнению с другими нефторированными кортикостероидами мометазон обладает высокой терапевтической эффективностью и по результатам клинических испытаний отнесен к группе сильнодействующих ГКС. Этот ГКС разрешен для применения в педиатрии [13].

Актуальной проблемой современной дерматологии является оптимизация лечения алергических дерматозов с использованием комбинированных лекарственных средств, которые кроме противовоспалительного действия обладают антибактериальной и противогрибковой активностью или кератолитическим действием [2].

Антимикробные вещества в составе МЛС с ГКС могут применяться как для профилактики

инфекционных осложнений, для возникновения которых создаются благоприятные условия при лечении МЛС с ГКС, так и для лечения дерматозов, осложненных бактериальной или грибковой инфекцией [4, 14]. Для лечения дерматозов, осложненных вторичной инфекцией, в настоящее время применяют комбинированные препараты бетаметазона с действующими веществами антибактериального и антифунгального действия: крем и мазь Тридерм («Schering-Plough Corp.», США), крем Триакутан (Корпорация «Артериум», Украина), крем и мазь Целестодерм-В с гарицином («Schering-Plough Corp.», США) и др. [13].

Если в состав МЛС с ГКС введены кератолитики (например, салициловая кислота или мочевины), то они потенцируют терапевтическое действие ГКС и оказывают кератопластическое и кератолитическое действие при дерматозах, сопровождающихся нарушением процессов кератинизации [15, 16]. В настоящее время используют такие препараты ГКС в комбинации с кератолитиками, как Элоком-С, мазь («Schering-Plough Corp.», США), Дипросалик, мазь («Schering-Plough Corp.», США), Бетасалик, мазь (Корпорация «Артериум», Украина) и др. [13].

Цель данной работы — исследование тенденций продаж на рынке Украины инновационных препаратов бетаметазона и мометазона в форме мазей и кремов, производимых фирмой «Schering Plough Corp.», и некоторых соответствующих отечественных препаратов-генериков.

Объекты и методы исследований

В качестве объектов исследований использовали данные о продажах в номинальном (в тубах) и денежном (в гривнах в розничных ценах) выражении на рынке Украины препаратов, производимых фирмой «Schering Plough Corp.»: Элоком[®], крем 0.1 % в тубах по 15 г; Элоком[®], мазь 0.1 % в тубах по 15 г; Целестодерм-В[®], крем 0.1 % в тубах по 15 г и 30 г; Целестодерм-В[®], мазь 0.1 % в тубах по 15 г и 30 г; Целестодерм-В[®] с гарицином, крем в тубах по 15 г и 30 г; Целестодерм-В[®] с гарицином, мазь в тубах по 15 г и 30 г; Дипросалик[®], мазь в тубах по 30 г; Тридерм[®], крем в тубах по 15 г; Тридерм[®], мазь в тубах по 15 г, а также некоторых соответствующих отечественных препаратов-генериков: Бетасалик[®], мазь в тубах по 15 г, Триакутан[®], крем в тубах по 15 г (Корпорация «Артериум», ОАО «Киевмедпрепарат»), Мометазон, крем 0.1 % в тубах по 15 г и Мометазон, мазь 0.1 % в тубах по 15 г (ОАО «Фармак»).

Направления исследований включали:

- тенденции в продажах мазей и кремов ГКС в период с 2004 года по 2009 год;
- сравнение продаж препаратов ГКС в форме мазей и кремов;
- сравнение продаж мазей и кремов ГКС в тубах по 15 г и 30 г;
- сравнение продаж импортных инновационных препаратов и отечественных препаратов-генериков;
- сравнение продаж монопрепаратов и комбинированных препаратов с ГКС;
- сравнение продаж препаратов мометазона и бетаметазона;
- оценку целесообразности разработки и внедрения отечественных препаратов-генериков и оригинальных препаратов в форме мазей и кремов с ГКС.

Для решения поставленной цели были использованы данные системы исследования рынка «Фармстандарт» компании «МОРИОН», любезно предоставленные нам И.В. Крячком и О.Л. Добранчуком.

Результаты исследований и их обсуждение

На Рис. 1А и 1Б представлены данные о продажах (в тубах и тыс. грн) инновационных препаратов мометазона фууроата в тубах по 15 г на рынке Украины.

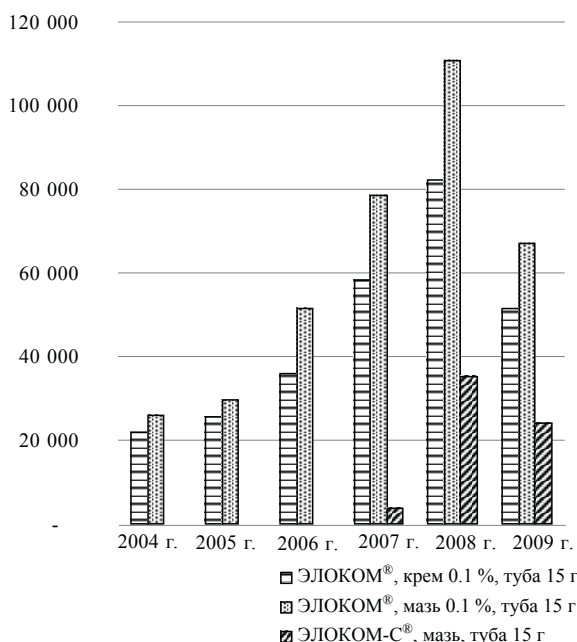
Как видно из данных, представленных на Рис. 1А, с 2004 года по 2008 год на рынке Украины число проданных туб препарата Элоком[®], крем 0.1 %, возросло в 3.75 раза, а препарата Элоком[®], мазь 0.1 % — в 4.2 раза. Однако в 2009 году число проданных туб этих препаратов уменьшилось по сравнению с 2008 годом в 1.6 раза и 1.65 раза, соответственно.

По числу проданных туб препарат Элоком[®], мазь 0.1 %, опережает препарат Элоком[®], крем 0.1 %. Причем, если в 2004 году продажи мази Элоком[®] были больше на 19 %, то к 2009 году эта разница составила более 30 %.

В 2007 году на фармацевтическом рынке Украины появился новый комбинированный препарат Элоком-С[®], мазь в тубах по 15 г, содержащий 0.1 % мометазона фууроата и 5 % кислоты салициловой. Объем продаж этого препарата в тубах в 2008 году по сравнению с 2007 годом увеличился в 9 раз, а в 2009 году уменьшился по сравнению с 2008 годом в 1.46 раза.

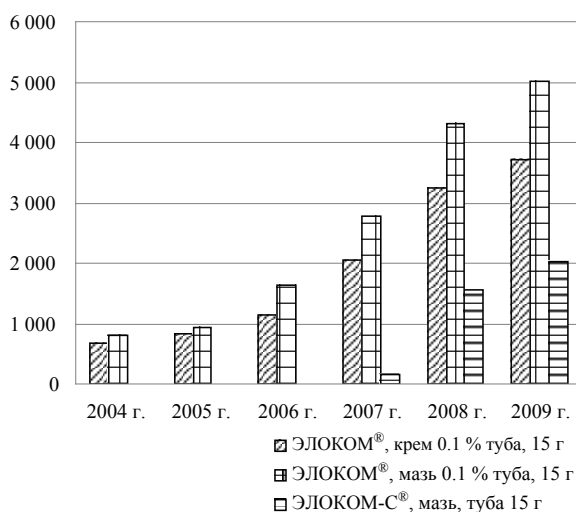
Как видно из данных, представленных на Рис. 1Б, с 2004 года по 2009 год на рынке Украины продажи (тыс. грн) препарата Элоком[®], крем 0.1 %, возросли в 5.5 раза и составили за 5 лет 11647 тыс. грн; препарата Элоком[®], мазь 0.1 % — в 6.1 раза и составили за 5 лет 15497 тыс. грн. То

Рисунок 1А



Продажи (туб) препаратов Элоком®, крем 0.1%; Элоком®, мазь 0.1% и Элоком-С®, мазь, в Украине

Рисунок 1Б



Продажи (тыс. грн) препаратов Элоком®, крем 0.1%; Элоком®, мазь 0.1%, и Элоком-С®, мазь, в Украине

есть, данные свидетельствуют об опережающем росте продаж в денежном выражении по сравнению с ростом продаж в натуральном выражении (в тубах).

Препарат Элоком®, мазь 0.1%, по продажам в денежном выражении опережает препарат Элоком®, крем 0.1%. Причем, если в 2004 году продажи мази Элоком® превышали продажи крема на 20%, то в 2008 году эта разница возросла до 35%, что фактически соответствует

той же тенденции продаж этих препаратов в тубах.

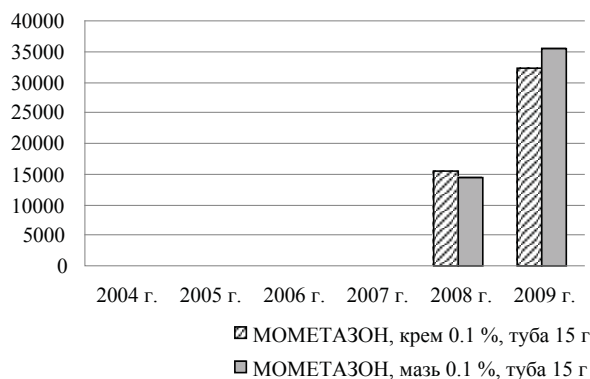
Продажи препарата Элоком-С®, мазь, в денежном выражении с 2007 года по 2009 год увеличились в 13.6 раза.

Очевидны тенденции к увеличению продаж всех трех препаратов в гривнах с каждым годом, включая кризисный 2009 год. Увеличение их продаж в гривнах в 2009 году связано с изменением курса валют и повышением стоимости этих препаратов в гривнах, поскольку количество проданных туб всех трех препаратов в 2009 году уменьшилось по сравнению с 2008 годом (Рис. 1А и 1Б).

На Рис. 2А и 2Б представлены данные о продажах (в тубах и тыс. грн.) препаратов-генериков Мометазон, мазь 0.1%, и Мометазон, крем 0.1%, которые производит ОАО «Фармак» и которые являются аналогами препаратов Элоком®, мазь 0.1%, и Элоком®, крем 0.1%.

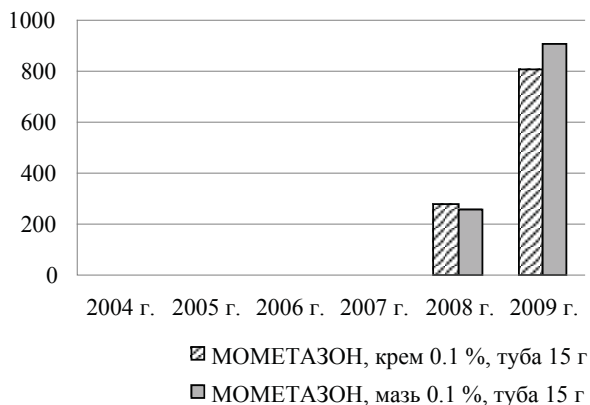
Производство данных препаратов было освоено на ОАО «Фармак» в конце 2007 г. В 2009 г. продажи препарата Мометазон, крем 0.1%, на

Рисунок 2А



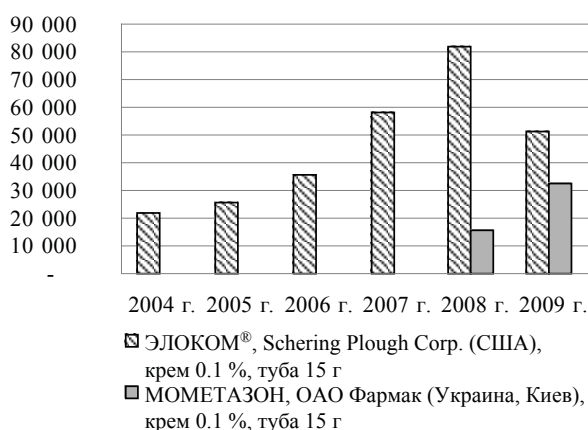
Продажи (туб) препаратов Мометазон, крем 0.1% и Мометазон, мазь 0.1%, в Украине

Рисунок 2Б



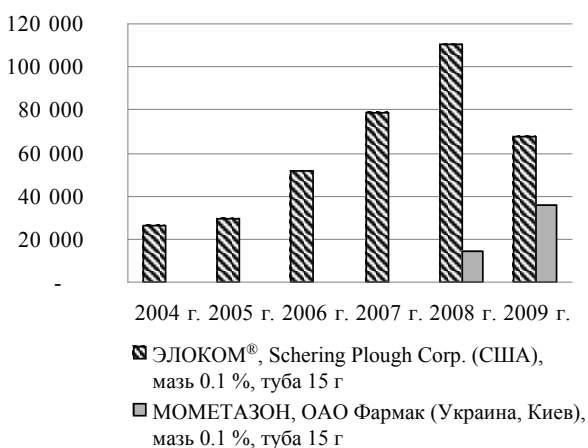
Продажи (тыс. грн) препаратов Мометазон, крем 0.1% и Мометазон, мазь 0.1%, в Украине

Рисунок 3А



Продажи (туб) препаратов Элоком®, крем 0.1 %, и Мометазон, крем 0.1 %

Рисунок 3Б



Продажи (туб) препаратов Элоком®, мазь 0.1 %, и Мометазон, мазь 0.1 %

рынке Украины достигли 32261 туб, что соответствует 808 тыс. грн, а препарата Мометазон, мазь — 35369 туб, что соответствует 908 тыс. грн. По сравнению с 2008 годом в кризисном 2009 году продажи препарата Мометазон, крем 0.1 %, увеличились в натуральном и денежном выражении, соответственно, в 2.1 раза и в 2.9 раза, а препарата Мометазон, мазь 0.1 % — в 2.5 раза и в 3.5 раза, соответственно. При этом спрос на импортные аналоги в 2009 году снизился (Рис. 1А).

Таблица 1

Средние цены препаратов Элоком® и Мометазон в форме крема и мази

| Препараты | | 2008 год | 2009 год |
|-----------|----------------------------|----------|----------|
| Элоком® | крем 0.1 % в тубах по 15 г | 39.39 | 72.37 |
| | мазь 0.1 % в тубах по 15 г | 38.87 | 74.69 |
| Мометазон | крем 0.1 % в тубах по 15 г | 18.02 | 25.05 |
| | мазь 0.1 % в тубах по 15 г | 17.87 | 25.67 |

Всего за 2 года по числу проданных туб препараты-генерики вышли на уровень продаж препаратов Элоком®, крем 0.1 %, и Элоком®, мазь 0.1 %, в 2005-2006 годах (Рис. 3А и 3Б). Учитывая тенденции продаж, можно предположить, что в течение 1-2 лет продажи препаратов-генериков мометазона выйдут на уровень или превысят продажи импортных аналогов. Это связано с более низкой ценой отечественных препаратов-генериков (Табл. 1) при уровне их качества, эффективности и безопасности, соответствующем инновационным препаратам-аналогам.

Как видно из данных, представленных в Табл. 1, разница в цене между препаратами Элоком® и Мометазон существенна. В 2008 году импортные аналоги были примерно в 2.2 раза дороже отечественных препаратов-генериков. В кризисном 2009 году цена на препараты Элоком, крем 0.1 %, и Элоком, мазь 0.1 %, увеличилась по сравнению с 2008 годом на 83.7 % и 92.2 %, соответственно, а цена на препараты-генерики Мометазон, крем 0.1 %, и Мометазон, мазь 0.1 % — всего на 39.0 % и 43.6 %, соответственно. При этом цена на импортные препараты стала больше цены на препараты Мометазон, крем 0.1 %, и Мометазон, мазь 0.1 %, в 2.9 раза, что и обусловило важное конкурентное преимущество отечественных препаратов-генериков.

На Рис. 4А и 4Б представлены данные о продажах (в кг и тыс. грн.) на рынке Украины препаратов Целестодерм-В®, крем 0.1 %, и Целестодерм-В®, мазь 0.1 %. Данные препараты выпускают в тубах по 15 г и 30 г. Потому для общего анализа количество проданных туб было пересчитано на килограммы по формуле:

$$X_{\text{кг}} = X_{\text{туб по 15 г}} \times 15/1000 + X_{\text{туб по 30 г}} \times 30/1000 \quad (1)$$

где:

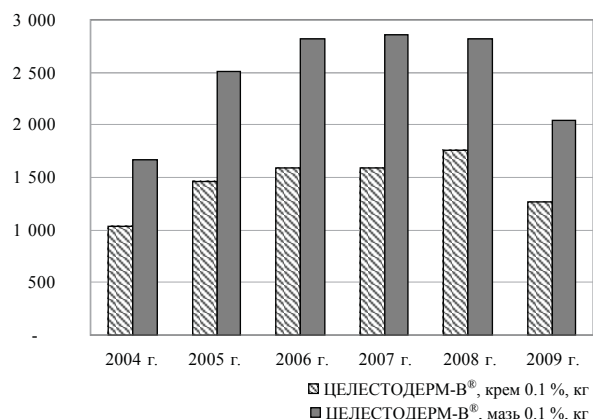
$X_{\text{кг}}$ — масса (в кг) препарата суммарно в тубах по 15 г и 30 г, проданных на рынке Украины за данный период;

$X_{\text{туб по 15 г}}$ — количество туб препарата по 15 г;

$X_{\text{туб по 30 г}}$ — количество туб препарата по 30 г.

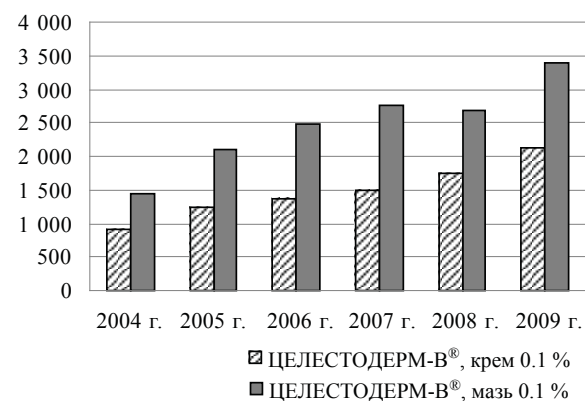
С 2004 года по 2006 год на рынке Украины количество проданных препаратов Целестодерм-В®, мазь 0.1 %, и Целестодерм-В®, крем 0.1 %, возрос-

Рисунок 4А



Продажи (кг) препаратов Целестодерм-В®, крем 0.1 %, и Целестодерм-В®, мазь 0.1 % в Украине

Рисунок 4Б



Продажи (тыс. грн) препаратов Целестодерм-В®, крем 0.1 %, и Целестодерм-В®, мазь 0.1 %, в Украине

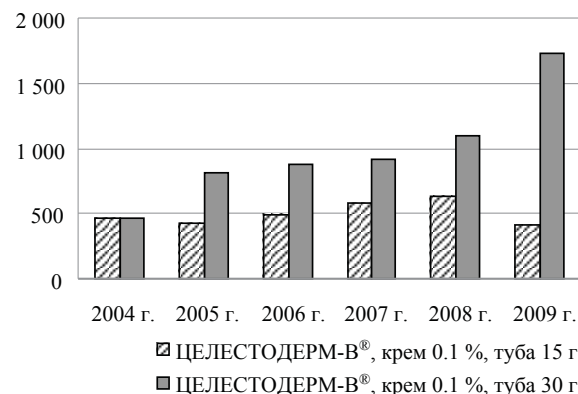
ло примерно в 1.5 и 1.7 раза, в период с 2006 года по 2008 год оно оставалось почти на постоянном уровне, а в кризисном 2009 году уменьшилось по сравнению с 2008 годом примерно в 1.4 раза (Рис. 4А). При этом количество проданного препарата Целестодерм-В®, мазь 0.1 %, по сравнению с препаратом Целестодерм-В®, крем 0.1 %, на протяжении 2004-2009 годов оказывалось выше примерно в 1.50-1.75 раза (Рис. 4А).

С 2004 года по 2009 год на рынке Украины продажи (тыс. грн) препарата Целестодерм-В®, крем 0.1 %, выросли в 2.3 раза и составили за 6 лет 8896 тыс. грн, а препарата Целестодерм-В®, мазь 0.1 % — в 2.4 раза и составили за 6 лет 14858 тыс. грн. На протяжении 2004-2009 годов мази продавалась в денежном выражении больше чем крема примерно в 1.6-1.8 раза. В целом, имеются тенденции к увеличению продаж в денежном выражении обоих препаратов (мази и крема) с каждым годом, включая кризисный 2009 год. Увеличение их продаж в гривнах

в 2009 году связано с изменением курса валют и повышением стоимости этих препаратов в гривнах, поскольку проданные количества (в кг) обоих препаратов в 2009 году уменьшились по сравнению с 2008 годом (Рис. 4А и 4Б).

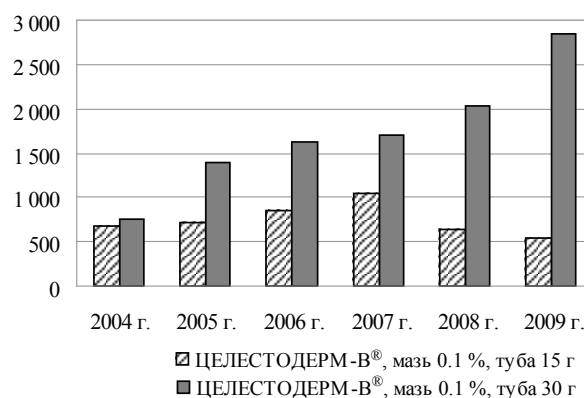
На Рис. 5А и 5Б представлены данные о продажах препаратов Целестодерм-В®, мазь 0.1 %, и Целестодерм-В®, крем 0.1 %, в тубах по 15 г и 30 г. Как видно из представленных данных, продажи в денежном выражении препаратов Целестодерм-В®, крем 0.1 % в тубах по 30 г, и Целестодерм-В®, мазь в тубах по 30 г, опережают продажи этих препаратов в тубах по 15 г. В период с 2004 года по 2009 год на рынке Украины продажи мази и крема в тубах по 30 г имели очевидную тенденцию к росту с каждым годом, в то время как суммы продаж мази и крема в тубах по 15 г изменялись незначительно. Если в 2004 году продажи и крема, и мази в тубах по 15 г и в тубах по 30 г были практически одинаковы, то в 2009 году сумма продаж крема в тубах по 30 г оказалась больше в 4.3 раза, а сумма продаж мази в тубах по 30 г — в 5.1 раза.

Рисунок 5А



Продажи (тыс. грн) препарата Целестодерм-В®, крем 0.1 % в тубах по 15 г и 30 г

Рисунок 5Б



Продажи (тыс. грн) препарата Целестодерм-В®, мазь 0.1 % в тубах по 15 г и 30 г

Таблица 2

Цены препаратов Целестодерм-В[®], крем 0.1 %, и Целестодерм-В[®], мазь 0.1 %

| Препарат и фасовка | Показатель | 2004 год | 2009 год |
|---|--------------------------------|----------|----------|
| Целестодерм-В [®] , крем 0.1 % в тубах по 15 г | средняя цена за тубу, грн | 18.24 | 30.29 |
| | средняя цена за 1 г крема, грн | 1.22 | 2.02 |
| Целестодерм-В [®] , крем 0.1 % в тубах по 30 г | средняя цена за тубу, грн | 20.90 | 48.87 |
| | средняя цена за 1 г крема, грн | 0.70 | 1.63 |
| Целестодерм-В [®] , мазь 0.1 % в тубах по 15 г | средняя цена за тубу, грн | 18.14 | 32.02 |
| | средняя цена за 1 г мази, грн | 1.21 | 2.13 |
| Целестодерм-В [®] , мазь 0.1 % в тубах по 30 г | средняя цена за тубу, грн | 20.92 | 47.83 |
| | средняя цена за 1 г мази, грн | 0.70 | 1.59 |

Такая динамика продаж связана с тем, что цена за 1 г крема и 1 г мази, расфасованных в тубы по 15 г, оказывается выше, чем цена 1 г крема и 1 г мази, расфасованных в тубы по 30 г, примерно в 1.7 раза в 2004 году и примерно в 1.3 раза в 2009 году (Табл. 2). Несмотря на то, что по сравнению с 2004 годом стоимость туб по 15 г с кремом и мазью возросла всего в 1.7-1.8 раза, а туб по 30 г — в 2.3 раза, потребителю оказалось выгоднее покупать препараты в более крупной фасовке по 30 г. Соответственно этому за 6 лет препарат Целестодерм-В[®], крем 0.1 % в тубах по 15 г был продан на сумму 2999 тыс. грн, а в тубах по 30 г — на 5898 тыс. грн; продажи препарата Целестодерм-В[®], мазь 0.1 % в тубах по 15 г составили 4484 тыс. грн, а в тубах по 30 г — 10374 тыс. грн.

На Рис. 6А и 6Б представлены данные о продажах (в кг и тыс. грн.) на рынке Украины препаратов Целестодерм-В[®] с гариацином, крем, и Целестодерм-В[®] с гариацином, мазь. Препараты Целестодерм-В[®] с гариацином, крем, и Целестодерм-В[®] с гариацином, мазь, выпускают в тубах по 15 г и 30 г. Поэтому для общего анализа количество проданных туб было пересчитано на килограммы по формуле (1).

Как видно из данных, представленных на Рис. 6А, в период с 2004 года по 2005 год на рынке Украины проданное количество (в кг) препарата Целестодерм-В[®] с гариацином, крем, находилось примерно на одном уровне, в 2006 году оно возросло, а в период с 2006 года по 2009 год четко прослеживается тенденция к уменьшению количества проданного препарата ниже уровня 2004 года.

Продажи препарата Целестодерм-В[®] с гариацином, мазь, в натуральном выражении (в кг) оказываются выше, чем продажи препарата Целестодерм-В[®] с гариацином, крем. Причем, если в 2005 году эта разница была незначительной, то в 2008 году мази было продано больше примерно в 1.8 раза.

На Рис. 6Б представлены данные о продажах (тыс. грн.) препаратов Целестодерм-В[®] с

гариацином, крем, и Целестодерм-В[®] с гариацином, мазь, на рынке Украины. Поскольку эти препараты выпускают в тубах по 15 г и по 30 г, сумма продаж каждого препарата в тубах по 15 г и по 30 г за определенный период была суммирована.

Как видно из данных, представленных на Рис. 6Б, с 2004 года по 2008 год на рынке Украины сум-

Рисунок 6А

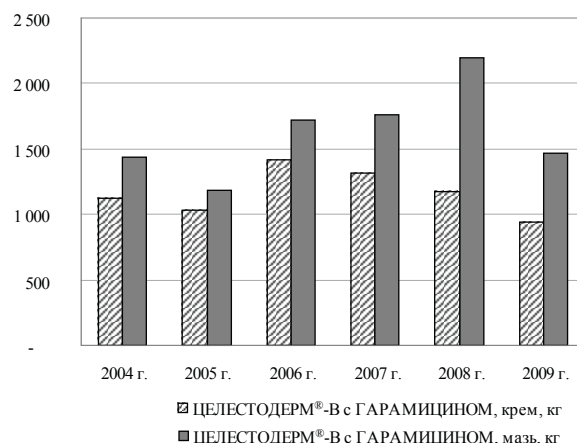
Продажи (кг) препаратов Целестодерм-В[®] с гариацином, крем, и Целестодерм-В[®] с гариацином, мазь, в Украине

Рисунок 6Б

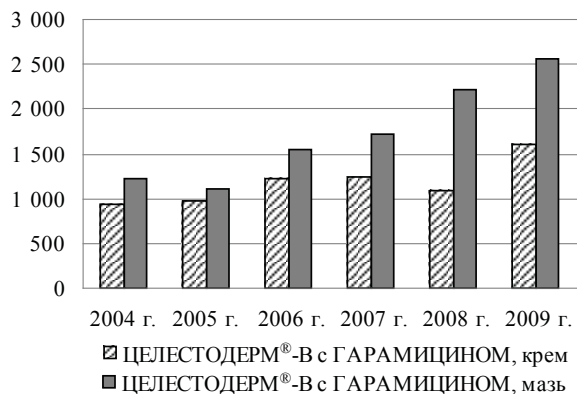
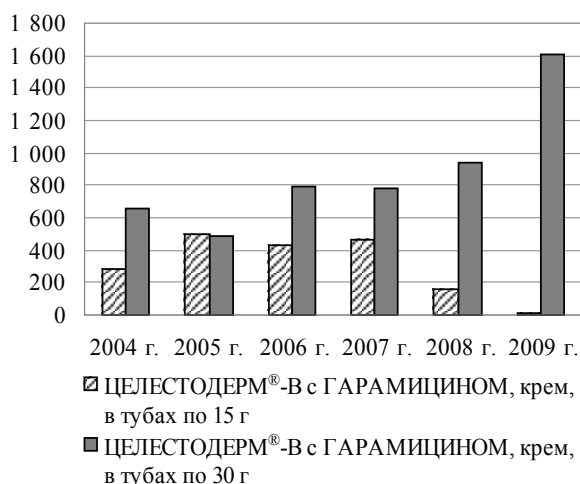
Продажи (тыс. грн) препаратов Целестодерм-В[®] с гариацином, крем, и Целестодерм-В[®] с гариацином, мазь, в Украине

Рисунок 7А



Продажи (тыс. грн) препаратов Целестодерм-В® с гарамицином, крем в тубах по 15 г и 30 г в Украине

Рисунок 7Б



Продажи (тыс. грн) препаратов Целестодерм-В® с гарамицином, мазь в тубах по 15 г и 30 г в Украине

ма ежегодных продаж препарата Целестодерм-В® с гарамицином, крем, находилась примерно на одном уровне, а в 2009 году увеличилась по сравнению с 2008 годом примерно в 1.5 раза, несмотря на то, что количество проданного препарата, в килограммах, уменьшилось. Сумма продаж препарата Целестодерм-В® с гарамицином, мазь, с 2005 года по 2009 год имеет отчетливую тенденцию к росту; за 5 лет ежегодная сумма продаж мази увеличилась примерно в 2.3 раза. Увеличение суммы продаж мази в 2009 году произошло на фоне уменьшения проданного количества (в кг) препарата, что было связано с повышением цены в гривнах.

На Рис. 7А и 7Б представлены данные о продажах препаратов Целестодерм-В® с гарамицином, крем, и Целестодерм-В® с гарамицином, мазь в тубах по 15 г и 30 г.

Как видно из данных, представленных на Рис. 7А и 7Б, продажи препаратов Целестодерм-В® с гарамицином, крем в тубах по 30 г, и Целестодерм-В® с гарамицином, мазь в тубах по 30 г, на рынке Украины в период с 2005 года по 2009 год имели тенденцию к увеличению. В то же время суммы продаж как крема, так и мази в тубах по 15 г оказывались меньше. Сумма продаж крема в тубах по 15 г, начиная с 2005 года, имела отчетливую тенденцию к уменьшению, а сумма продаж мази в тубах по 15 г имела небольшую тенденцию к увеличению. Однако в 2009 году и крем, и мазь в тубах по 15 г практически не продавались (~10 тыс. грн и 27 тыс. грн за год, соответственно).

Такая разница в продажах препаратов, расфасованных в тубы по 15 г и в тубы по 30 г, связана с тем, что цена 1 г крема и 1 г мази в тубах по 15 г выше по сравнению с ценой 1 г крема и 1 г мази в тубах по 30 г (Табл. 3). Следует отметить, что цена 1 г крема в тубах по 15 г была выше цены крема в тубах по 30 г в 2004 году на 68.5 %, а цена 1 г мази в тубах по 15 г — выше цены мази в тубах по 30 г на 66.2 %.

Таблица 3

Цена препаратов Целестодерм-В® с гарамицином, крем 0.1 %, и Целестодерм-В® с гарамицином, мазь 0.1 %

| Препарат | Показатель | Цена, грн | |
|--|---------------------------|-----------|----------|
| | | 2004 год | 2009 год |
| Целестодерм-В® с гарамицином, крем в тубах по 15 г | средняя цена за 1 тубу | 18.48 | 31.22 |
| | средняя цена за 1 г крема | 1.23 | 2.08 |
| Целестодерм-В® с гарамицином, крем в тубах по 30 г | средняя цена за тубу | 22.01 | 51.09 |
| | средняя цена за 1 г крема | 0.73 | 1.70 |
| Целестодерм-В® с гарамицином, мазь в тубах по 15 г | средняя цена за тубу | 18.45 | 29.85 |
| | средняя цена за 1 г мази | 1.23 | 1.99 |
| Целестодерм-В® с гарамицином, мазь в тубах по 30 г | средняя цена за тубу | 22.13 | 54.70 |
| | средняя цена за 1 г мази | 0.74 | 1.82 |

В 2009 году эта разница сократилась до 22.4 % и 9.3 %, соответственно. В то же время в 2009 году продажи крема и мази в тубах по 15 г были сведены к минимуму (Рис. 7А и 7Б). Очевидно, что на уменьшение продаж препаратов Целестодерм-В® с гарамицином, крем в тубах по 15 г, и Целестодерм-В® с гарамицином, мазь в тубах по 15 г, оказали влияние и другие факторы, которыми могли стать:

- отсутствие поставок в Украину крема и мази в тубах по 15 г;
- необходимость для курсового лечения около 30 г мази и крема;
- вытеснение с рынка крема и мази в тубах по 15 г другими препаратами.

За 6 лет препарат Целестодерм-В® с гарамицином, крем в тубах по 15 г, был продан на сумму 1842 тыс. грн, а в тубах по 30 г — на 5256 тыс. грн; продажи препарата Целестодерм-В® с гарамицином, мазь в тубах по 15 г, составили 2820 тыс. грн, а в тубах по 30 г — 7530 тыс. грн.

Если сравнить продажи монопрепаратов Целестодерм-В®, крем 0.1 %, и Целестодерм-В®, мазь 0.1 %, с продажами комбинированных препаратов Целестодерм-В® с гарамицином, крем, и Целестодерм-В® с гарамицином, мазь, в суммарном выражении за 6 лет, получим следующие цифры: монопрепарат крем продан на сумму 8897 тыс. грн, монопрепарат мазь — 14858 тыс. грн, комбинированный препарат крем — 7098 тыс. грн, комбинированный препарат мазь — 10350 тыс. грн. Таким образом, в данном случае сумма продаж комбинированных препаратов оказывается меньше суммы продаж монопрепаратов бетаметазона валерата.

На Рис. 8А и 8Б представлены данные о продажах (в тубах и тыс. грн) на рынке Украины препаратов Тридерм®, крем, и Тридерм®, мазь.

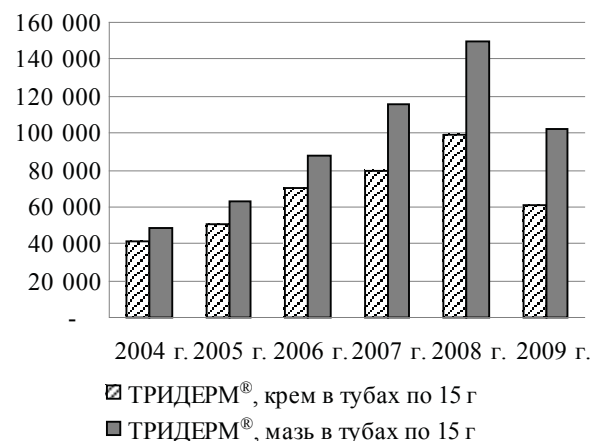
Как видно из данных, представленных на Рис. 8А, в период с 2004 года по 2008 год относительно обоих препаратов имеется отчетливая тенденция к увеличению количества туб, проданных на рынке Украины. При этом количество проданных туб препарата Тридерм®, крем, возросло в 2.4 раза, а препарата Тридерм®, мазь — в 3.1 раза. В кризисном 2009 году количество проданных туб крема и мази уменьшилось по сравнению с продажами в 2008 году в 1.6 раза и в 1,5 раза, соответственно.

Количество туб препарата Тридерм®, мазь, продаваемых на рынке Украины, оказывается выше по сравнению с препаратом Тридерм®, крем. Причем, если в 2004 году продажи мази были больше продаж крема на 20 %, то к 2009 году этот разрыв увеличился до 41 %.

Как видно из данных, представленных на Рис. 8Б, в период с 2004 года по 2009 год отно-

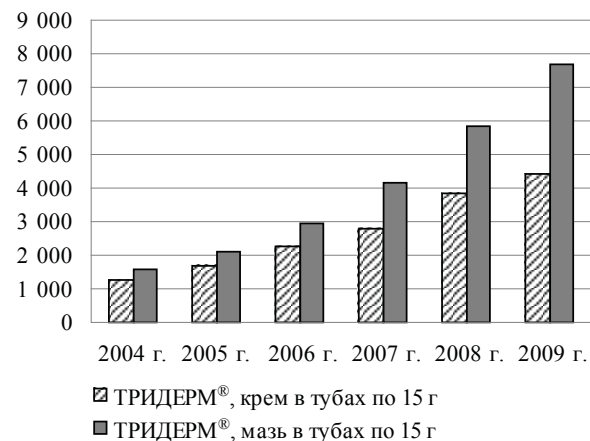
сительно обоих препаратов имеется отчетливая тенденция к увеличению суммы продаж на рынке Украины. С 2004 года по 2009 год ежегодная сумма продаж препарата Тридерм®, крем, возросла в 3.4 раза и составили за 6 лет 16266 тыс. грн, а препарата Тридерм®, мазь — в 4.9 раза и составила за 6 лет 24285 тыс. грн. При этом можно отметить два факта. Во-первых, увеличение суммы продаж (в гривнах) обоих препаратов в 2009 году при уменьшении количества проданных туб и, во-вторых, превалирование продаж (в тубах и в гривнах) мази над кремом. За 6 лет количество проданных туб препарата Тридерм®, мазь, оказалось больше по сравнению с препаратом Тридерм®, крем, в 1.41 раза, а сумма продаж — в 1.49 раза. Кроме того, следует обратить внимание на тот факт, что комбинированные препараты под торговой маркой Тридерм® в форме крема и мази были проданы

Рисунок 8А



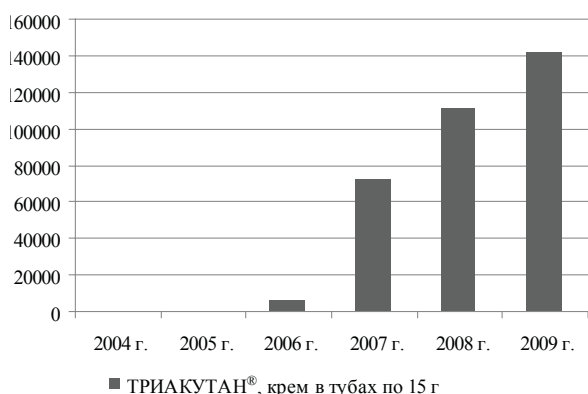
Продажи (туб) препаратов Тридерм®, крем, и Тридерм®, мазь, в Украине

Рис. 8Б.



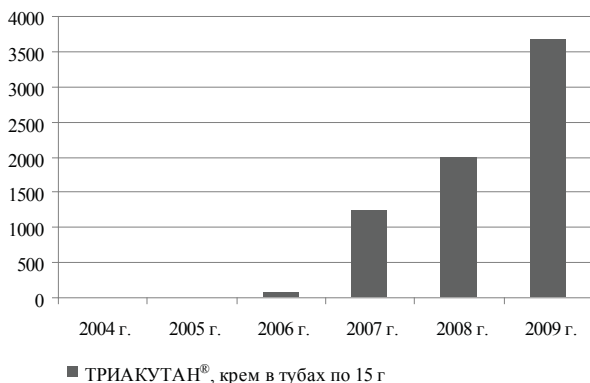
Продажи (тыс. грн) препаратов Тридерм®, крем, и Тридерм®, мазь, в Украине.

Рисунок 9А



Продажи (туб) препарата Триакутан® , крем в тубах по 15 г, в Украине

Рисунок 9Б



Продажи (тыс. грн) препарата Триакутан® , крем в тубах по 15 г, в Украине

за 6 лет по сравнению с комбинированными препаратами в форме крема и мази под торговой маркой Целестодерм-В® с гарицином на сумму, большую, соответственно, в 2.29 раз и в 2.35 раза. Возможно, что именно рост продаж этих препаратов в последние годы привел к снижению продаж препаратов Целестодерм-В® с гарицином, крем и мазь.

Корпорация «Артериум» (Украина) выпускает препарат Триакутан®, крем в тубах по 15 г, который является аналогом препарата Тридерм®, крем. На Рис. 9А и 9Б представлены данные о динамике продаж (в тубах и тыс. грн) препарата Триакутан®, крем, на рынке Украины.

Производство препарата Триакутан®, крем в тубах по 15 г было освоено ОАО «Киевмедпре-

парат» в 2006 году. Начиная с этого года, имеет место рост продаж этого препарата (Рис. 9А и 9Б). Причем в отличие от импортного аналога рост продаж в натуральном выражении сохранился и в кризисном 2009 году. В 2007 году продажи препарата Триакутан®, крем на рынке Украины составили 72252 туб на сумму 1232 тыс. грн, а в 2009 году — 141230 туб на сумму 3673 тыс. грн. Таким образом, продажи данного препарата в 2009 году по сравнению с его продажами в 2007 году возросли в 2 раза в тубах и в 3 раза в гривнах.

Поскольку препараты Тридерм®, крем в тубах по 15 г и Триакутан®, крем в тубах по 15 г являются препаратами-аналогами, представляет интерес сравнение их продаж на рынке Украины (Рис. 10А и 10Б).

Количество проданных туб препарата Триакутан®, крем, уже в 2007-2008 годах вышло на уровень продаж импортного препарата Тридерм®, крем, и превысило его в 2009 году (Рис. 10А). В 2009 году продажи препарата Триакутан®, крем, составили 141230 туб, а продажи препарата Тридерм®, крем — 60859 туб. Однако объем продаж препарата-генерика Триакутан®, крем в денежном выражении в 2009 году только приблизился к уровню продаж инновационного препарата Тридерм®, крем, что связано с более низкой ценой отечественного препарата (Табл. 4).

Как видно из данных, представленных в Табл. 4, разница в цене между препаратами Тридерм®, крем, и Триакутан®, крем, существенна. В 2007 году импортный препарат был в 2.1 раза дороже отечественного препарата-генерика. В кризисном 2009 году цена на импортный препарат увеличилась в 2 раза, а на препарат-генерик — всего в 1.5 раза, вследствие чего препарат Тридерм®, крем, стал дороже препарата Триакутан®, крем, в 2.8 раза. Более низкая цена при уровне качества, эффективности и безопасности, соответствующем импортному препарату, обеспечила препарату-генерику ощутимые конкурентные преимущества.

Если суммировать количество проданных туб препаратов Тридерм®, крем, и Триакутан®, крем, в 2008 году и 2009 году (Рис. 10А) и сравнить их с продажами мази Тридерм® в эти годы (Рис. 8А), то количество проданных туб крема в 2008 году и в 2009 году оказывается больше

Таблица 4

Цены препаратов Тридерм®, крем, и Триакутан®, крем

| Препарат | Средняя цена, грн/туба | |
|----------------------------------|------------------------|----------|
| | 2007 год | 2009 год |
| Тридерм®, крем в тубах по 15 г | 35.11 | 72.37 |
| Триакутан®, крем в тубах по 15 г | 17.05 | 26.01 |

Рисунок 10А



Продажи (туб) препаратов Тридерм®, крем, и Триакутан®, крем

Рисунок 10Б



Продажи (тыс. грн) препаратов Тридерм®, крем, и Триакутан®, крем

примерно в 1.4 раза и в 2 раза, соответственно. Таким образом, можно констатировать, что потребность в креме оказывается больше спроса на мазь, а опережающий рост продаж мази Тридерм® по сравнению с кремом Тридерм®, начиная с 2007 года, связан с появлением на рынке Украины отечественного препарата-генерика Триакутан®, крем. Возможно, что этот факт обусловил также, начиная с 2007 года, уменьшение числа проданных туб препарата Целестодерм®, крем с гамицином, и опережающий рост продаж мази Целестодерм-В® с гамицином по сравнению с кремом Целестодерм-В® с гамицином (Рис. 6А).

Таким образом, выведение на рынок отечественных препаратов-генериков оказывает влияние на структуру и объем продаж импортных инновационных препаратов. В связи с этим представляет интерес рассмотреть продажи

на рынке Украины другого комбинированного импортного препарата Дипросалик®, мазь в тубах по 30 г (Рис. 11А и 11Б) и соответствующего препарата-генерика Бетасалик®, мазь в тубах по 15 г (12А и 12Б), выведенного на рынок в 90-х годах прошлого столетия.

Как видно из данных, представленных на Рис. 11А, с 2004 года по 2008 год на рынке Украины количество проданных туб препарата Дипросалик®, мазь, возросло в 1.8 раза, а ежегодная сумма продаж в гривнах — в 2.5 раза. В кризисном 2009 году продажи мази в тубах уменьшились по сравнению с продажами в 2008 году в 1.6 раза (Рис. 11А). С 2004 года по 2009 год на рынке Украины продажи препарата Дипросалик®, мазь, в гривнах выросли в 2.5 раза и составили за 6 лет 11354 тыс. грн.

Число проданных туб препарата-генерика Бетасалик®, мазь в тубах по 15 г, с 2004 года по 2007 год на рынке Украины возросло в 1.7 раза, после чего имела место тенденция к незначительному уменьшению продаж этого препарата вплоть до 2009 года (число проданных туб

Рисунок 11А



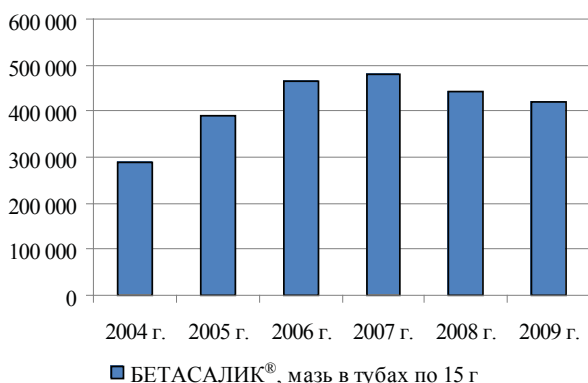
Продажи (туб) препарата Дипросалик®, мазь в тубах по 30 г, в Украине

Рисунок 11Б



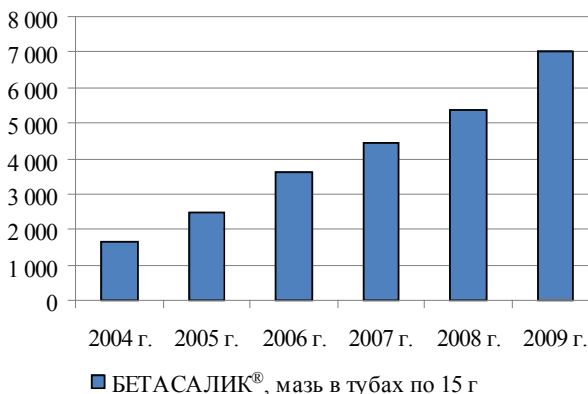
Продажи (тыс. грн) препарата Дипросалик®, мазь в тубах по 30 г, в Украине

Рисунок 12А.



Продажи (туб) препарата Бетасалик®, мазь в тубах по 15 г, в Украине.

Рисунок 12Б.



Продажи (тыс. грн) препарата Бетасалик®, мазь в тубах по 15 г, в Украине.

уменьшилось в 1.1 раза) (Рис. 12А). С 2004 года по 2009 год сумма продаж в гривнах препарата Бетасалик®, мазь, выросла в 4.3 раза.

Представляло интерес сравнить объемы продаж в Украине препаратов Дипросалик®, мазь, и Бетасалик®, мазь.

Поскольку препарат Дипросалик®, мазь, выпускают в тубах по 30 г, а препарат Бетасалик®, мазь — в тубах по 15 г, для общего анализа количество проданных туб было пересчитано на килограммы по формуле (2):

$$X_{кг} = X_{шт\ туб} \times m_{тубы} / 1000 \quad (2),$$

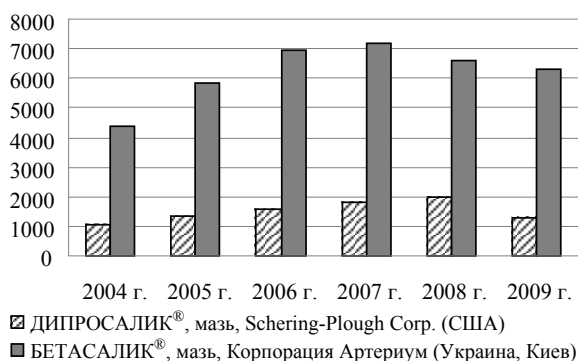
где:

Таблица 5

Цены препаратов Дипросалик®, мазь, и Бетасалик®, мазь

| Препарат и фасовка | Показатель | Средняя цена, грн | |
|-----------------------------------|----------------|-------------------|----------|
| | | 2004 год | 2009 год |
| Дипросалик®, мазь в тубах по 30 г | цена за 1 тубу | 31.02 | 66.58 |
| | цена за 1 г | 1.03 | 2.22 |
| Бетасалик®, мазь в тубах по 15 г | цена за 1 тубу | 5.65 | 16.82 |
| | цена за 1 г | 0.38 | 1.12 |

Рисунок 13А



Продажи (кг) препаратов Дипросалик®, мазь, и Бетасалик®, мазь, в Украине

Рисунок 13Б



Продажи (тыс. грн) препаратов Дипросалик®, мазь, и Бетасалик®, мазь, в Украине

$X_{кг}$ — масса мази, проданной в Украине за данный период в кг;

$X_{шт\ туб}$ — количество туб мази, проданных в Украине за данный период;

$m_{тубы}$ — масса мази в тубе.

Объем продаж препарата-генерика Бетасалик®, мазь, значительно превышает объем продаж препарата Дипросалик®, мазь, как в натуральном (в кг) (Рис. 13А), так и в денежном выражении (в гривнах) (Рис. 13Б). За период с 2004 года по 2009 год мази Бетасалик®

продавалось больше (в кг) в несколько раз, что, видимо, обусловлено разницей в цене между препаратом-генериком и инновационным препаратом (Табл. 5).

Как видно из данных, представленных в Табл. 5, разница в цене между препаратами Дипросалик[®], мазь, и Бетасалик[®], мазь, существенна. Однако эта разница имеет тенденцию к уменьшению. Если в 2004 году цена 1 г препарата Бетасалик[®], мазь, была меньше цены 1 г препарата Дипросалик[®], мазь, в 2.7 раза, то к 2009 году — в 2.0 раза. Видимо, именно с этим связан некоторый спад продаж препарата Бетасалик[®], мазь, в 2008-2009 годах. Однако при этом продажи в гривнах препарата Бетасалик[®], мазь, в 2008-2009 годах по сравнению с 2007 годом увеличились (Рис. 13Б), что объясняется увеличением цены на данный препарат.

Как видно из данных, представленных на Рис. 13Б, с 2004 года по 2009 год ежегодная сумма продаж препаратов Дипросалик[®], мазь, и Бетасалик[®], мазь, имеет отчетливую тенденцию к увеличению. Однако имеется еще одна очевидная тенденция, связанная с увеличением разрыва между продажами препарата-генерика и инновационного препарата. Так, если в 2004 году препарат Бетасалик[®], мазь, был продан на сумму в 1.5 раза большую, чем препарат Дипросалик[®], мазь, то в 2009 году сумма продаж отечественного препарата-генерика была выше уже в 2.5 раза. За 6 лет сумма продаж (в гривнах) препарата Бетасалик[®], мазь, составила 24555 тыс. грн, что в 2.2 раза больше суммы продаж инновационного препарата Дипросалик[®], мазь, за этот период.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что комбинированные мази с сильным кортикостероидом и кератолитиком востребованы на рынке; потребность в этих мазях увеличивается и оказывается достаточно большой. Это может быть связано с ростом заболеваемости различными дерматозами с нарушениями процессов кератинизации кожи. Можно также констатировать, что и в данном случае более низкая цена препарата-генерика Бетасалик[®], мазь, при уровне качества, эффективности и безопасности, соответствующем импортному препарату, обеспечила ему ощутимые конкурентные преимущества. Кроме того, результаты маркетинговых исследований показывают, что существенным фактором, влияющим на уровень продаж, оказывается не фасовка препарата в тубы по 15 г или 30 г, а более низкая цена за 1 г мази или крема.

На основании результатов проведенных исследований можно сделать некоторые обобщения и выводы

1. На рынке Украины за период с 2004 года по 2008 год имела место положительная динамика продаж практически всех препаратов бетаметазона и мометазона как в форме мазей, так и в форме кремов. Исключение составляют лишь 2 позиции из 18: Целестодерм-В[®] с гарамицином, мазь в тубах по 15 г, и Целестодерм-В[®] с гарамицином, крем в тубах по 15 г, объем продаж которых свелся к минимуму в 2009 году. Количество проданных туб по остальным позициям увеличилось в 2008 году по сравнению с 2004 годом следующим образом:

- Элоком[®], крем 0.1 % в тубах по 15 г — в 3.75 раза;
- Элоком[®], мазь 0.1 % в тубах по 15 г — в 4.2 раза;
- Элоком-С[®], мазь 0.1 % в тубах по 15 г — (с 2007 года по 2008 год) — в 9 раз;
- Мометазон, крем 0.1 % в тубах по 15 г — (с 2007 года по 2008 год) — в 1.16 раза;
- Мометазон, мазь 0.1 % в тубах по 15 г (с 2007 года по 2008 год) — в 1.17 раза;
- Целестодерм-В[®], крем 0.1 % в тубах по 15 г — в 1.3 раза;
- Целестодерм-В[®], крем 0.1 % в тубах по 30 г — в 1.9 раза;
- Целестодерм-В[®], мазь 0.1 % в тубах по 30 г — в 2.1 раза;
- Целестодерм-В[®] с гарамицином, крем в тубах по 30 г — в 1.2 раза;
- Целестодерм-В[®] с гарамицином, мазь в тубах по 15 г — в 1.7 раза;
- Целестодерм-В[®] с гарамицином, мазь в тубах по 30 г — в 1.5 раза;
- Тридерм[®], крем в тубах по 15 г — в 2.4 раза;
- Тридерм[®], мазь в тубах по 15 г — в 3.1 раза;
- Триакутан[®], крем в тубах по 15 г — (с 2007 года по 2008 год) — в 1.6 раза;
- Дипросалик[®], мазь в тубах по 30 г — в 1.8 раза;
- Бетасалик[®], мазь в тубах по 15 г — в 1.5 раза.

Приведенные данные свидетельствуют об увеличении емкости рынка этих препаратов, что, в первую очередь, может быть связано с ростом заболеваемости аллергодерматозами в Украине.

В кризисном 2009 году на рынке Украины произошло увеличение цен на все препараты в гривнах, вследствие чего имело место уменьшение продаж (в килограммах) всех рассматриваемых импортных препаратов по сравнению с 2008 годом:

- Элоком[®], крем 0.1 % в тубах по 15 г — в 1.60 раз;

- Элоком[®], мазь 0.1 % в тубах по 15 г — в 1.65 раза;
- Элоком-С[®], мазь 0.1 % в тубах по 15 г — в 1.46 раз;
- Целестодерм-В[®], крем 0.1 % — в 1.40 раз;
- Целестодерм-В[®], мазь 0.1 % — в 1.38 раз;
- Целестодерм-В[®] с гарицином, крем — в 1.24 раз;
- Целестодерм-В[®] с гарицином, мазь — в 1.49 раз;
- Тридерм[®], крем в тубах по 15 г — в 1.63 раз;
- Тридерм[®], мазь в тубах по 15 г — в 1.46 раз;
- Дипросалик[®], мазь в тубах по 30 г — в 1.57 раз.

Однако суммы продаж (в гривнах) этих препаратов в 2009 году увеличились по сравнению с 2008 годом, что связано с резким увеличением цены импортных препаратов, последовавшим за изменением курса валют.

На фоне падения продаж количества туб импортных препаратов в 2009 году по сравнению с 2008 годом увеличились продажи (в тубах и гривнах) отечественных препаратов-генериков:

- Мометазон, крем 0.1 %, и Мометазон, мазь 0.1 % — в 2.1 раза и 2.5 раза, соответственно,
- Триакутан[®], крем — в 1.3 раза.

Число проданных туб отечественного препарата-генерика Бетасалик[®], мазь, осталось практически на прежнем уровне, уменьшившись всего в 1.05 раза; при этом сумма его продаж в гривнах увеличилась в 1.3 раза. Увеличение продаж отечественных препаратов-генериков на фоне снижения продаж импортных препаратов можно объяснить резким увеличением цен на инновационные препараты при незначительном увеличении цен на отечественные препараты-генерики.

Таким образом, с 2004 года по 2009 год происходило увеличение емкости данного сегмента рынка, которое в целом характеризуется увеличением продаж выбранных для исследований МЛС с сильными ГКС: мометазоном и бетаметазоном. Емкость этого сегмента рынка увеличилась с 11615 тыс. грн в 2004 году до 47795 тыс. грн в 2009 году, то есть в 4.12 раза.

2. Показано, что на рынке требуются препараты в форме как кремов на гидрофильных основах (на основе эмульсий 1 рода), так и мазей на гидрофобных основах (при аналогичном составе действующих веществ). Это обусловлено динамичностью клинического течения дерматозов и различной степенью выраженности воспалительных явлений [3, 4, 6]. Типичными парами

лекарственных форм являются Целестодерм-В[®], крем, и Целестодерм-В[®], мазь; Целестодерм-В[®] с гарицином, крем, и Целестодерм-В[®] с гарицином, мазь; Тридерм[®], крем, и Тридерм[®], мазь. В рамках конкретной пары препараты не вытесняют друг друга с рынка, поскольку не заменяют друг друга и предназначены для лечения разных патологических состояний кожи. Что касается препаратов Элоком[®], крем 0.1 %, и Элоком[®], мазь 0.1 %, а также их аналогов Мометазон, крем 0.1 %, и Мометазон, мазь 0.1 %, то и крем и мазь приготовлены на гидрофобных основах, которые представляют собой эмульсии 2 рода [13]. Комбинированные препараты ГКС с кератолитиком салициловой кислотой (Элоком-С[®], мазь, Дипросалик[®], мазь, и Бетасалик[®], мазь) приготовлены на гидрофобной вазелиновой основе.

Таким образом, при наличии потребителей на рынке (т.е., свободных сегментов рынка) для них отсутствуют следующие МЛС на гидрофильных основах:

- крем мометазона на основе эмульсии 1 рода;
- крем мометазона с кератолитиком на основе эмульсии 1 рода;
- крем бетаметазона с кератолитиком на основе эмульсии 1 рода.

Оценка соотношения между суммами продаж кремов и мазей не вполне однозначна. Например, в случае препаратов под торговой маркой Целестодерм-В[®] и Целестодерм-В[®] с гарицином преобладают продажи мазей на гидрофобных основах; соотношение между суммами продаж кремов и мазей составляет примерно 4:6. Если оценить продажи за 6 лет препаратов Тридерм[®], крем, и Триакутан[®], крем, с одной стороны, и препарата Тридерм[®], мазь, с другой стороны, то соотношение между суммами продаж кремов и мази составляет примерно 1:1.

Если посчитать продажи аналогов на гидрофобных основах в 2009 году, то с учетом полученного соотношения между суммами продаж гидрофильных кремов и гидрофобных мазей можно ориентировочно оценить стоимость незаполненных сегментов рынка в Украине для неразработанных МЛС на гидрофильных основах:

- крем мометазона на основе эмульсии 1 рода — от 8400 тыс. грн до 10500 тыс. грн;
- крем мометазона с кератолитиком на основе эмульсии 1 рода — от 1600 тыс. грн. до 2000 тыс. грн;
- крем бетаметазона с кератолитиком на основе эмульсии 1 рода — от 7300 тыс. грн до 9100 тыс. грн.

3. Оценка продаж препаратов в тубах по 15 г и по 30 г показала, что в случае препаратов под торговой маркой Целестодерм-В® и Целестодерм-В® с гарамицином существенно превалирует продажа препаратов в тубах по 30 г, а в случае препаратов Дипросалик®, мазь в тубах по 30 г, и Бетасалик®, мазь в тубах по 15 г, превалирует продажа препарата в тубах по 15 г. Фасовка в тубы по 15 г или по 30 г является не столь существенным фактором для дерматологических больных. На самом деле уровень продаж определяется ценой 1 г препарата в тубе; при наличии альтернативного препарата более низкая цена за 1 г крема или мази определяет более высокий уровень продаж и наоборот.

4. Очевидно, что препараты-генерики при одинаковом уровне качества, эффективности и безопасности успешно конкурируют с импортными инновационными препаратами ГКС в форме мазей и кремов. Основным конкурентным преимуществом препаратов-генериков является более низкая цена, обеспечивающая более высокие объемы продаж в натуральном и денежном выражении по сравнению с инновационными препаратами. Наиболее ярким примером является препарат-генерик Бетасалик®, мазь, который за 6 лет был продан на сумму 7041 тыс. грн, в то время как инновационный препарат Дипросалик®, мазь — на сумму 2083 тыс. грн, то есть в 3.38 раза меньше.

При сравнении продаж инновационных препаратов и препаратов-генериков необходимо учитывать, в каком году выведены препараты на рынок и сколько лет они на нем находятся. Для достижения уровня продаж инновационного препарата может понадобиться несколько лет. В этом плане впечатляет рост продаж препарата-генерика Триакутан®, крем, производство которого было освоено в 2006 году. Уже в 2007-2008 годах по количеству проданных туб Триакутан®, крем вышел на уровень продаж инновационного препарата Тридерм®, крем, а в 2009 году превзошел их в 2.32 раза.

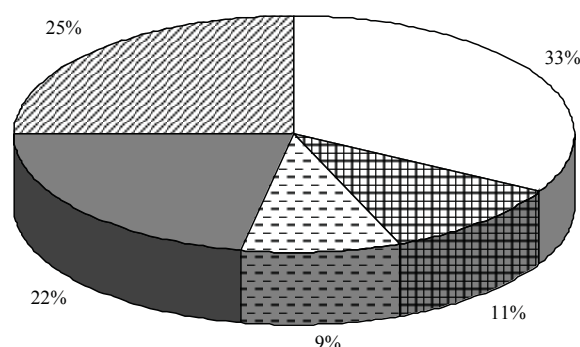
Таким образом, при наличии на рынке инновационного препарата с высоким объемом продаж экономически целесообразной является разработка и выведение на рынок препарата-генерика, соответствующего ему по качеству, эффективности и безопасности. В связи с этим наиболее перспективно разработать и вывести на рынок Украины аналоги препаратов Тридерм®, мазь, и Элоком-С®, мазь. Целесообразным является также продвижение на рынке аналогов препаратов под торговой маркой Целестодерм-В® и Целестодерм-В® с гарами-

цином, поскольку за 6 лет сумма продаж этих 4-х препаратов составила на рынке Украины 41202 тыс. грн.

5. Если сравнить между собой продажи монопрепаратов с ГКС и комбинированных препаратов, то выводы по этому поводу не могут быть однозначными. На Рис. 14 приведены данные по продажам разных групп препаратов на рынке Украины в 2009 году.

Среди рассматриваемых 14 препаратов — 6 монопрепаратов и 8 комбинированных. В 2009 году на рынке Украины доля продаж комбинированных препаратов суммарно составила 67 %, в том числе мазей и кремов, содержащих бетаметазон, гентамицин и клотримазол, 33 %, мазей с ГКС и салициловой кислотой — 25 %, мазей и кремов с бетаметазоном и гентамицином — 9 % (Рис. 14). В то же время среди препаратов под торговой маркой Элоком® превалируют продажи монопрепаратов (Рис. 1А и 1Б), видимо, потому что они гораздо раньше были выведены на рынок. В случае препаратов под торговой маркой Целестодерм-В® и Целестодерм-В® с гарамицином несколько превалируют продажи монопрепаратов. За 6 лет мази и крема Целестодерм-В® было продано на сумму 23754 тыс. грн, а мази и крема Целестодерм-В® с гарамицином — 17448 тыс. грн; соотношение составило 58:42. Из 14 рассматриваемых препаратов с 2004 года по 2009 год на рынке Украины монопрепаратов было прода-

Рисунок 14



- Препараты бетаметазона в комбинации с антибиотиком и противогрибковым средством (Тридерм, Триакутан) 33 %
- ▒ Монопрепараты бетаметазона (Целестодерм-В) 11 %
- ▒ Монопрепараты бетаметазона в комбинации с антибиотиком (Целестодерм-В с гарамицином) 9 %
- Монопрепараты мометазона (Элоком, Мометазон) 22 %
- ▒ Препараты глюкокортикостероидов в комбинации с салициловой кислотой (Дипросалик, Бетасалик, Элоком-С) 25 %

Доли продаж (в процентах от сумм продаж в гривнах) разных групп МАС с ГКС в 2009 году в Украине

но на сумму 53150 тыс. грн (33.7 %), а комбинированных препаратов — на сумму 104599 тыс. грн (66.3 %).

Таким образом, на рынке Украины поддерживается определенное соотношение между суммой продаж монопрепаратов и комбинированных препаратов с ГКС в форме мазей и кремов; при этом в целом преобладают продажи комбинированных препаратов. Структура продаж, видимо, обусловлена разным характером клинического течения дерматозов.

6. При сравнении продаж МЛС с мометазоном и бетаметазоном очевидно, что в последние годы рост продаж препаратов с мометазоном опережает продажи препаратов бетаметазона. Среди 14 рассматриваемых препаратов в 2009 году на рынке Украины доля продаж (в гривнах) монопрепаратов мометазона (Элоком[®], мазь 0.1 %, и Элоком[®], крем 0.1 %, Мометазон, мазь 0.1 %, и Мометазон, крем 0.1 %) суммарно составила 22 %, а доля продаж монопрепаратов бетаметазона (Целестодерм-В[®], мазь 0.1 %, и Целестодерм-В[®], крем 0.1 % — 11 %. Сравнить объемы продаж комбинированных препаратов мометазона и бетаметазона некорректно, поскольку единственный комбинированный препарат мометазона Элоком-С[®], мазь, был выведен на рынок Украины только в 2007 году. Однако в течение трех лет продажи препарата Элоком-С[®], мазь, в денежном выражении увеличились в 13.6 раза!

7. Если объединить положения о необходимости присутствия на рынке кремов на гидрофильных основах и мазей на гидрофобных основах, преувеличивая продажи комбинированных препаратов и монопрепаратов мометазона, то очевиден вывод о необходимости создания следующих оригинальных МЛС с мометазона фууроатом:

- комбинированного крема на основе эмульсии 1 рода, содержащего мометазон и кератолитик, в качестве которого рационально использовать мочевины (об этом препарате упоминалось выше в п. 2);
- комбинированного крема на основе эмульсии 1 рода, содержащего мометазон, гентамицин и клотримазол;
- комбинированной мази на гидрофобной основе, содержащей мометазон, гентамицин и клотримазол.

Продажи на рынке Украины последних двух комбинированных препаратов мометазона могли бы, по крайней мере, достичь уровня продаж 40000 тыс. грн, соответствующего сумме продаж мази и крема Тридерм[®]. Указанные комбинированные препараты мометазона могли бы, наоборот, частично вытеснить с рынка препараты

Тридерм[®], крем, и Тридерм[®], мазь. Видимо, по этой причине фирма «Schering-Plough Corp.» (США) и не выпускает их на рынок.

С точки зрения продаж логичным является наличие в ассортименте предприятия-производителя линейки препаратов с конкретным ГКС, в частности, с мометазоном или бетаметазоном в различных лекарственных формах в виде монопрепаратов и комбинированных препаратов, обеспечивающих наиболее полное заполнение сегментов рынка сбыта и более высокие объемы продаж.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гормонотерапия: Пер. с нем. / Под ред. Х. Шамбаха, Г. Кнаппе, В. Карола. — М.: Медицина, 1988. — 416 с.
2. Кутасевич Я.Ф. Актуальные проблемы дерматологии на современном этапе / Я.Ф. Кутасевич // Информационный бюллетень. — Харьков, 1996. — № 1. — С. 26-27.
3. Мордовцев В.Н. Псориаз (патогенез, клиника, лечение) / В.Н. Мордовцев, Г.В. Мушет, В.И. Альбанова. — Кишинев: Штиинца, 1991. — 186 с.
4. Кулага В.В., Аллергические заболевания кожи / В.В. Кулага, И.М. Романенко. — К.: Здоров'я, 1997. — 256 с.
5. Забруднення атмосфери та захворюваність алергодерматозами в східному та західному регіонах України / Мавров І.І., Волкославська В.М., Гутнев О.Л., Денисенко О.І. // Захворюваність та вікові особливості шкіри, їх генетична детермінованість: Матеріали наук.-практ. конф. — К., 2003. — С. 66-69.
6. Белоусова Т.А. Современные подходы к наружной терапии алергодерматозов / Т.А. Белоусова // Materia medica. — 2002. — № 3-4. — С. 60-73.
7. Лекарственная терапия воспалительного процесса / Сигидин Я.А., Шварц Г.Я., Арзамасцев А.П., Либерман С.С. — М.: Медицина, 1988. — 240 с.
8. Современные гормональные средства / Под ред. Тронько Н.Д., Викторова А.П. — К.: Здоров'я, 1994. — 560 с.
9. Данилов С.И. Топические глюкокортикоиды нового поколения в наружной терапии дерматозов / С.И. Данилов, В.А. Пирятинская // Русс. мед. журн. — 2000. — Т. 8. — № 6. — С. 257-261.
10. Данилов С.И. Элоком (мометазона фууроат) — эффективность и безопасность в дерматологической практике / С.И. Данилов, В.А. Пирятинская, А.М. Лалаева // Вестн. дерматол. и венерол. — 1998. — № 5. — С. 53-55.
11. Коляденко В.Г. Проблема вибору топічного кортикостероїду в аспекті безпечності застосування / Коляденко В.Г., Короленко В.В. // Укр. журн. дерматології, венерології, косметології. — 2006. — С. 61-63.
12. Veron H.J. Comparison of mometasone furoate 0,1 % cream in treatment of children atopic dermatitis / H.J. Veron, A.T. Lane, W. Watson // J. Am. Acad. Dermatol. — 1991. — V. 24. — P. 603-606.
13. КОМПЕНДИУМ 2008 — лекарственные препараты: В 2 т. / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. — К.: МОРИОН, 2008. — 2270 с.
14. Федотов В.П. Эффективность и переносимость крема Триакутан в лечении дерматозов, осложненных вторичной грибковой инфекцией / В.П. Федотов // Новости медицины и фармации. — 2006. — № 15 (197) / дерматология/. — С. 1-4.
15. Прокофьева В.В. Клинико-иммунологические особенности и эффект противовоспалительных препаратов топического действия при псориазе: Автореф. дис. ... к.мед.н. — Челябинск, 2006. — 15 с.
16. Терапия псориаза элокомом С / Самсонов В.А., Фёдоров С.М., Данилова А.А., Надгериева О.В. // Вестн. дерматол. и венерол. — 2004. — № 6. — С. 48-49.

Резюме

Ляпунова А.М., Безугла О.П.

Аналіз продажів м'яких лікарських засобів із деякими сильними глюкокортикостероїдами на ринку України

Показано, що у період від 2004 року по 2009 рік відбувалося збільшення продажів мазей і кремів із сильними глюкокортикостероїдами (ГКС): мометазоном і бетаметазоном. Місткість вивченого сегменту ринку збільшилася в 4.12 рази і досягла у 2009 році 47795 тис. грн. При цьому останніми роками темпи зростання продажів м'яких лікарських засобів (МЛЗ) із мометазоном випереджали темпи зростання продажів МЛЗ із бетаметазоном. На ринку України підтримується певне співвідношення між сумою продажів монопрепаратів і комбінованих препаратів із ГКС у формі мазей і кремів; при цьому в цілому преваюють продажі комбінованих препаратів. На ринку також затребувані препарати у формі кремів на гідрофільних емульсійних основах і мазей на гідрофобних основах (за аналогічного складу діючих речовин), що обумовлене динамічністю клінічного перебігу дерматозів і різним ступенем виявлення запальних явищ. На ринку наявні іновачійні препарати та препарати-генерики. За наявності альтернативного препарату більш високий рівень продажів визначає більш низька ціна 1 г МЛЗ, що є основною конкурентною перевагою препаратів-генериків, яка забезпечує більш високі об'єми продажів. Тому економічно доцільні розробка та виведення на ринок препаратів-генериків із ГКС у формі мазей і кремів, що мають більш низьку ціну, але відповідають іновачійним препаратам за якістю, ефективністю та безпекою. Раціональна наявність в асортименті підприємства-виробника лінійки моно- та комбінованих препаратів із мометазоном або бетаметазоном у різних лікарських формах, що забезпечують найбільш повне заповнення сегментів ринку. Показано доцільність розробки нових оригінальних препаратів і препаратів-генериків із ГКС у формі мазей і кремів, що можуть мати великі об'єми продажів.

Summary

Lyapunova A.N., Bezuglaya E.P.

Analysis of sales of soft drugs containing some strong glucocorticoids in Ukrainian market

It was shown in the article that from 2004 to 2009 the increase of sales of ointments and creams with strong glucocor-

ticoids (mometasone and betamethasone) was observed. The capacity of studied segment of the market increased at 4.12 times and in 2009 it was 47795 thousand grivnas. At the same time last years temps of sales of semi-solid preparations (SSP) with mometasone increased rates of grows of SSP with betamethasone. In Ukrainian market was the defining ratio between the sum of sales of drugs with one active substance and combined drugs with glucocorticoids in the form of ointments and creams. In general sales of combined drugs were prevailed. In the market drugs in the form of creams on hydrophilic emulsion basis and ointments on hydrophobic basis (with similar compound of active substances) were also needed. It was caused by the dynamism of clinical coarse of dermatosis and different stages of inflammatory effects. In the market were innovative drugs and generic drugs. In the case of the availability of alternative drug higher level of sales was determined by liver price for 1 g of SSP. This was the main competitive advantage of generic drugs which provided higher levels of sales. Because of this were economically based development and place to the market of generic drugs with glucocorticoids as ointments and creams had lover price but corresponded innovative drugs according they quality, efficiency and safety. It would be rational to had in the assortment of the manufacture some mono and combined drugs with mometasone and betamethasone in different forms of drugs what could contribute to definitive filling of market segments. The practicability of the development of new original drugs and generic drugs with glucocorticoids in the form of ointments and creams which could have significant volume of sales was shown.

Ляпунова Анна Николаевна. Окончила национальный фармацевтический университет (2004). Мл. научн. сотр. лаборатории жидких и мягких лекарственных средств и аэрозолей ГП ГНЦЛС.

Безуглая Елена Петровна. Ст. науч. сотр. лаборатории жидких и мягких лекарственных средств ГНЦЛС (с 1996). К.фарм.н. (1996).