

Зміст

До 70-річчя з дня народження Любові Іванівни Петрух	5
<u>ДП «Фармакопейний центр» інформує</u>	
Про проведення міжнародної конференції «Друге видання Державної Фармакопеї України — погляд у майбутнє»	7
<u>Конгреси, семінари, виставки</u>	
Назустріч VIII Національному з'їзду фармацевтів України	11
<u>Стандартизація лікарських засобів і валідація методик контролю якості</u>	
<i>Котова Е.Е., Котов А.Г.</i>	
Фармакопейні стандартні зразки як складова стандартизації лікарської рослинної сировини в Україні	15
<i>Сігенко Л.М., Назарова О.С.</i>	
Розробка методики кількісного визначення азапентацену в очних краплях антикатарактальної дії	21
<i>Кучеренко Л.І., Німенко Г.Р., Ващенко О.В., Ващенко В.В.</i>	
Щодо сумісного визначення карбамазепіну та тіотриазоліну в модельній суміші методом ВЕРХ. Повідомлення 2: вибір фази для сумісного визначення карбамазепіну та тіотриазоліну в модельній суміші методом ВЕРХ (градієнтне елюювання)	27
<u>Технологія лікарських засобів</u>	
<i>Ляпунов О.М., Безугла О.П., Ляпунов М.О.</i>	
Дослідження вивільнення мелоксикаму з м'яких лікарських засобів у дослідах <i>in vitro</i> методом діалізу крізь напівпроникну мембрану	33
<i>Сігенко Л.М., Назарова О.С., Казарінов М.О.</i>	
Вибір оптимального зволожувача при розробці складу і технології одержання таблеток з кандесартану цилексетилем методом вологої грануляції — етап фармацевтичної розробки	43
<u>Фармакологічні дослідження</u>	
<i>Грутаєв С.І., Штриголь С.Ю., Ковальова Є.О., Штриголь Ю.Ю.</i>	
Експериментальне вивчення аналгетичної, протизапальної та спазмолітичної активності таблеток «Долосан Форте®»	50
<u>Фітохімічні дослідження</u>	
<i>Філенко С.В., Литвиненко В.І.</i>	
До обговорення пропозиції щодо розробки проекту інструкції з організації зберігання лікарської рослинної сировини	55
<u>Будова і властивості</u>	
<i>Кривошей О.В.</i>	
Дослідження УФ-спектрів анельованих сполук похідних триазинохіназолінів	58

-
- Рецензенти: чл.-кор. НАНУ, д.фарм.н., професор Георгієвський В.П.;
к.мед.н., провідний науковий співробітник Чайка Л.О.; д.фарм.н., професор Півень О.П.;
д.фарм.н. Георгієвський Г.В.
 - Випуск підготували: Саматов Р.С., Боярська В.О., Лук'янова І.С., Лук'янова О.С., Вовк О.Г.
 - Рекомендовано до друку вченою радою ДП «Державний науковий центр лікарських засобів
і медичної продукції», протокол № 3 від 31.05.2016.
 - Підписано до друку 29.06.16. Тираж 500 прим.
-

Фармако-економічні та маркетингові дослідження*Гой А.М., Воскобойнікова Г.Л., Гапон Н.В.*

Концептуальні підходи до визначення методології проектного менеджменту сучасного фармацевтичного виробництва

парентеральних лікарських форм на основі рекомбінантних білків 63

Содержание

К 70-летию со дня рождения Любови Ивановны Петрух.....	5
<u>ГП «Фармакопейный центр» информирует</u>	
О проведении международной конференции «Второе издание Государственной Фармакопеи Украины — взгляд в будущее»	7
<u>Конгрессы, семинары, выставки</u>	
Навстречу VIII Национальному съезду фармацевтов Украины.....	11
<u>Стандартизация лекарственных средств и валидация методов контроля качества</u>	
<i>Котова Э.Э., Котов А.Г.</i>	
Фармакопейные стандартные образцы как составляющая стандартизации лекарственного растительного сырья в Украине.....	15
<i>Сигенко Л.Н., Назарова Е.С.</i>	
Разработка методики количественного определения азапентацена в глазных каплях антикатарактального действия	21
<i>Кучеренко Л.И., Нименко А.Р., Ващенко Е.В., Ващенко В.В.</i>	
Относительно совместного определения карбамазепина и тиотриазолина в модельной смеси методом ВЭЖХ. Сообщение 2: выбор фазы для совместного определения карбамазепина и тиотриазолина в модельной смеси методом ВЭЖХ (градиентное элюирование)	27
<u>Технология лекарственных средств</u>	
<i>Ляпунов А.Н., Безуглая Е.П., Ляпунов Н.А.</i>	
Исследование высвобождения мелоксикама из мягких лекарственных средств в опытах <i>in vitro</i> методом диализа через полупроницаемую мембрану.....	33
<i>Сигенко Л.Н., Назарова Е.С., Казаринов Н.А.</i>	
Выбор оптимального увлажнителя при разработке состава и технологии получения таблеток кандесартана цилексетила методом влажной грануляции — этап фармацевтической разработки	43
<u>Фармакологические исследования</u>	
<i>Трутаев С.И., Штрыголь С.Ю., Ковалева Е.А., Штрыголь Ю.Ю.</i>	
Экспериментальное изучение анальгетической, противовоспалительной и спазмолитической активности таблеток «Долосан Форте®»	50
<u>Фитохимические исследования</u>	
<i>Филенко С.В., Литвиненко В.И.</i>	
К обсуждению предложения о разработке проекта инструкции по организации хранения лекарственного растительного сырья	55
<u>Строение и свойства</u>	
<i>Кривошей О.В.</i>	
Исследование УФ-спектров анелированных соединений производных триазинохиназолинов	58
<u>Фармако-экономические и маркетинговые исследования</u>	
<i>Гой А.М., Воскобойникова Г.Л., Гапон Н.В.</i>	
Концептуальные подходы к определению методологии проектного менеджмента современного фармацевтического производства парентеральных лекарственных форм на основе рекомбинантных белков	63

До 70-річчя з дня народження Любові Іванівни Петрух



24 травня 2016 р. виповнилося 70 років Любові Петрух — науковцю, експериментатору, винахіднику, укладачеві багатомовних медичних словників, термінологу.

Любов Іванівна Петрух (народ. у 1946 р. у м. Львів) — доктор фармацевтичних наук (1990), професор (1993), завідувач кафедри фармацевтичної хімії факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (1991-2015).

Проф. Л.І. Петрух — дійсний член Наукового товариства ім. Шевченка (2015), дійсний член-академік Української міжнародної академії профілактичної медицини НТШ у ЛНМУ ім. Данила Галицького (2009), член Української національної спілки педагогічних і наукових працівників Львівщини (1993), член АН вищої школи України (1993), президент фармацевтичної асоціації Львівщини (ФАЛ) (1998), віце-президент (1994) та президент (2002) Світової федерації українських фармацевтичних товариств (СФУФТ). Організувала і провела у Львові 27-29 травня 1994 р. I Конгрес СФУФТ, присвячений 125-річчю Галицького товариства фармацевтів. Проф. Л.І. Петрух нагороджена Львівською міською радою, Західним регіональним відділенням АН вищої школи України дипломом «За вагомий внесок у розвиток міста Львова, наукові та навчальні успіхи в галузі фармацевтичних наук» (1997). За вагомий внесок у розвиток сучасної медицини нагороджена дипломом лауреата Всеукраїнського

проекту «Літопис досягнень сучасної медицини: Сучасна медицина та охорона здоров'я України» (Київ, 2010). За вагомий внесок у розбудову незалежної України нагороджена пам'ятною відзнакою «Літопису досягнень сучасної медицини: Успішні професіонали України» (Київ, 2011).

Вперше розробила в ЦЗЛ Львівського заводу «Реактив» препаративні методики промислового синтезу 20 нових фармакологічно активних похідних флуорену, які затверджені Міністерством хімічної промисловості СРСР (1983-1988). Деякі з активних флуоренів запропоновані як новий клас потенційних ліків протимікробної і протівірусної дії.

Проф. Л.І. Петрух — автор українського протимікробного препарату «Флуренізид», внесенного постановою Кабінету Міністрів України від 16.11.2001 р. № 1482 до «Національного переліку основних (життєво необхідних) лікарських засобів і виробів медичного призначення». З любов'ю до свого фаху проф. Л. Петрух втілює в життя власні наукові ідеї — організувала промислове виробництво «Флуренізиду» у формі таблеток і капсул на АТ «Київський вітамінний завод» (2000 р.) та у формі піхвових свічок на ВАТ «Монфарм» (м. Монастирище Черкаської обл., 2001 р.).

Дослідженню флуренізиду присвячено багато наукових праць, серед яких раціоналізаторські посвідчення (23), авторські свідоцтва SU (28), патенти на винаходи України (59), статті до Державної Фармакопеї України (7), інформаційні листи, затверджені Українським центром наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи (Укрмедпатентінформ) МОЗ України (14), галузеві нововведення МОЗ України (5), інструкції до медичного застосування флуренізиду в порошоків та інших лікарських формах (5).

Наукові праці лягли в основу нормативно-аналітичної та нормативно-директивної документації МОЗ України: технічні умови, тимчасова фармакопейна стаття, фармакопейна стаття, технологічні регламенти, інструкції до медичного застосування флуренізиду та лікарських форм на його основі, інформаційні листи та нововведення в системі охорони здоров'я.

Інформаційні листи містять обґрунтовані на засадах доказової медицини рекомен-

дації п'яти наукових проблем МОЗ України: «Фтизіатрія і пульмонологія», «Акушерство та гінекологія», «Дерматологія, венерологія», «Урологія та нефрологія», «Кардіологія і ревматологія» щодо ефективності способів, схем застосування і доз флуоренізиду та його лікарських форм.

За цією тематикою у галузі медицини й фармації вченими України захищено 7 докторських та 48 кандидатських дисертацій.

Проф. Л.І. Петрух — автор 7 монографій: «Актуальність створення і впровадження у промислове виробництво нових лікарських засобів» (Зб. описів винаходів) (Львів, 2003); «Вклад у розвиток української фармацевтичної та медичної науки й практики кафедри фармацевтичної хімії факультету післядипломної освіти ЛНМУ ім. Данила Галицького. Історичний нарис. До 50-річчя факультету післядипломної освіти ЛНМУ імені Данила Галицького» (Львів, 2005); «Флуорени як туберкулостатики. Флуоренізд: мікробіологічні, фармакологічні та клінічні аспекти» (Львів, 2008); «Фармацевтична освіта і мова. Здобутки наукової фармацевтичної діяльності» (Львів, 2011); «Флуоренізд: від синтезу до лікарського препарату в стандартах лікування туберкульозу і хламідіозу» (Львів, 2012); «Флуорени вірулоцидної дії. Противірусна активність флуоренізиду і перспектива застосування у боротьбі з біотероризмом» (Львів, 2014); «Хламідіоз. Флуоренізд. Супозиторії антихламідійної дії» (Львів, 2015).

Проф. Любов Петрух — керівник докторської і 6 кандидатських дисертаційних робіт, продовжує опонувати, редагувати, рецензувати наукові праці, монографії і довідкові видання.

Термінологічна діяльність проф. Л. Петрух присвячена унормуванню і стандартизації медичної і фармацевтичної термінології у ХХІ ст.

Велика трудівниця сумлінно й натхненно працювала спільно з великим авторським колективом над укладанням медичних словників (у 1990-1995 рр. — у Видавничій спілці «Словник» ЛДМІ над Орфографічним словником українських медичних термінів (ОСУМТ, Львів, 1993), Українсько-латинсько-англійським медичним тлумачним словником (УЛАМТС, Львів, 1995); у 2005-2015 рр. разом з к. мед. н., доц. Головка І.М. — над Українсько-латинсько-англійським медичним енциклопедичним словником у 4 томах (УЛАМЕС, Київ, 2012, 2013, 2015, 2016), Українсько-латинсько-англійським медичним енциклопедичним словником «А-Я» (Київ, 2016).

У ХХІ ст. цінність укладених ОСУМТ, УЛАМТС і УЛАМЕС велика, і їх значущість для історії, розвитку української мови, науки і культури вагома.

Науковий доробок проф. Любові Петрух становить понад 500 наукових праць.

За час незалежності України Петрух Л.І. послідовно долала шлях від власної наукової ідеї до ефективного українського «Флуоренізиду». Шлях цей включав пов'язані між собою галузі знань «фармацевтична наука → синтез → технологія → контроль якості → промислове виробництво ліків → фармакологія → медицина → стандарти лікування хворих на туберкульоз і хламідіоз».

Фармацевтична громадськість, друзі, колеги та учні сердечно вітають Любов Іванівну і бажають дорогій ювілярці здоров'я, сил і натхнення для здійснення нових ідей і задумів в ім'я України.

*к. фарм. н., доц. Оляна Михалик
к. фарм. н., доц. Марія Коваленко
к. фарм. н., доц. Леся Шелепетень
к. фарм. н., доц. Ігор Чабан
провізор, здобувач Леся Кукуруза*

ДП «Фармакопейный центр» інформує

О проведении международной конференции «Второе издание Государственной Фармакопеи Украины — взгляд в будущее»

15 апреля 2016 г. в г. Киев состоялась Международная конференция «Второе издание Государственной Фармакопеи Украины — взгляд в будущее», посвященная введению в действие с 1 января 2016 г. второго издания Государственной Фармакопеи Украины (ГФУ).

В конференции приняли участие представители Министерства здравоохранения Украины и Государственной службы Украины по лекарственным средствам, представители крупнейших мировых фармакопей — Международной Фармакопеи, Европейской Фармакопеи, Фармакопеи США, а также фармакопейных органов стран ближнего зарубежья — Беларуси, Грузии, Казахстана, Таджикистана, Узбекистана, представители отечественных фармпредприятий и академических кругов.

Основными вопросами, обсуждаемыми на конференции, были: роль фармакопей в обеспечении качества лекарственных средств (ЛС) как с точки зрения регуляторных органов, так и с точки зрения производителей лекарственных средств, состояние и перспективы процесса гармонизации фармакопей мира, особенности и основные направления разработки ГФУ на данном этапе.

Открывая конференцию, заведующий сектором государственной регистрации и контроля качества лекарственных средств и медицинской продукции МЗ Украины Тарас Лясковский поздравил участников конференции и коллектив разработчиков с выходом второго издания Государственной Фармакопеи Украины (ГФУ), отметив, что профильное министерство и в дальнейшем будет всячески благоприятствовать развитию процесса разработки ГФУ.

В приветственном слове участникам конференции директор Департамента по контролю качества Государственной службы Украины по лекарственным средствам Ирина Суворова отметила ключевую роль ГФУ в системе обеспечения качества ЛС, а также подчеркнула особое значение ГФУ в процессе гармонизации национальных фармакопейных стандартов с европейскими.

Вице-президент Объединения организации работодателей медицинской и микробиологической промышленности Украины Виктор Чумак охарактеризовал состояние рынка лекарственных средств Украины и остановился на

проблемах, с которыми сталкиваются производители при регистрации и контроле качества ЛС, и отметил важную роль ГФУ в решении перечисленных проблем.

Директор ГП «Фармакопейный центр», научный руководитель проекта «Государственная Фармакопея Украины», профессор, д. х. н. Александр Гризодуб в своем докладе «Научные аспекты разработки ГФУ» охарактеризовал основные научные аспекты и подходы к разработке ГФУ, проанализировал мировые тенденции и процессы, влияющие на выбор приоритетных направлений и формирование концепции разработки ГФУ.

Представители ведущих фармакопей мира ознакомили присутствующих с актуальным состоянием и основными направлениями развития представляемых ими фармакопей, охарактеризовали глобальные процессы фармакопейной гармонизации, подчеркнув их важность и актуальность.

Координатор разработки Международной Фармакопеи, представитель направления «Технологии, стандарты и нормы ВОЗ» Герберт Шмидт (Dr. Herbert Schmidt) представил доклад о подходах к разработке и актуализации Международной Фармакопеи и видении процесса фармакопейной гармонизации «Update on The International Pharmacopoeia — Vision of the future pharmacopoeial harmonization process».

Заместитель начальника Департамента Европейской Фармакопеи, Европейского директората по качеству лекарственных средств (EDQM) Ульрих Роуз (Dr. Ulrich Rose) в своем докладе «European Pharmacopoeia — current hot topics and global harmonization activities» рассказал об основных направлениях, развиваемых на данном этапе Европейской Фармакопеей, и также коснулся актуальной темы фармакопейной гармонизации.

Руководитель отдела фармакопейной гармонизации научного департамента Фармакопеи США Кевин Мур (Dr. Kevin T. Moor) в докладе «USP Overview — “Up-to-Date” and Global Harmonization Initiatives» представил обзор современного состояния и глобальных инициатив по гармонизации Фармакопеи США.

Представители фармакопейных органов стран ближнего зарубежья презентовали актуальную информацию о развитии националь-

ных фармакопей, а также познакомили участников конференции с системами обеспечения качества лекарственных средств, действующих в их странах.

Директор Фармакопейного центра Республики Казахстан, профессор, почетный академик АН Республики Казахстан, д. х. н. Ардак Тулегенова представила доклад «Гармонизация и обновление как основные принципы развития Государственной Фармакопеи Республики Казахстан», в котором охарактеризовала предпосылки возникновения и пути развития фармакопеи Республики Казахстан.

Представитель Государственной Фармакопеи Республики Беларусь (ГФРБ) – заместитель начальника Лаборатории фармакопейного и фармацевтического анализа Центра экспертизы и испытаний в здравоохранении Республика Беларусь Сергей Марченко в своем докладе «Государственная Фармакопея Республики Беларусь» подробно ознакомил с путями становления и принципами разработки ГФРБ.

Директор Научного центра стандартизации лекарственных средств Республики Узбекистан, к. фарм. н. Эркин Назаров представил доклад «Состояние обеспечения качества лекарственных средств в Республике Узбекистан», где изложил фундаментальные элементы, на которых базируется система обеспечения качества ЛС Республики Узбекистан.

Заместитель начальника Службы государственного надзора за фармацевтической деятельностью Республики Таджикистан Махмадали Давлатов выступил с докладом о стандартизации лекарственных средств в Республике Таджикистан.

Далее в ходе конференции специалисты, возглавляющие основные научные направления ГФУ, представили доклады, в которых подробно проинформировали о подходах к разработке возглавляемых ими направлений.

Ученый секретарь ГП «Фармакопейный центр», руководитель научного направления ГФУ «Монографии на готовые ЛС», к. фарм. н. Марина Дмитриева выступила с докладом «Международное сотрудничество как базис для разработки монографий на ГЛС».

Заместитель директора по науке ГП «Фармакопейный центр», руководитель научного направления ГФУ «Стандартные образцы и метрологическое обеспечение», к. фарм. н. Дмитрий Леонтьев представил доклад «Система фармакопейных стандартных образцов ГФУ».

Заведующая сектором «Экспериментальная поддержка разработки монографий на ЛРС», руководитель научного направления ГФУ «Ле-

карственное растительное сырье», к. фарм. н. элина Котова рассказала об особенностях фармакопейной стандартизации лекарственного растительного сырья в Украине.

Профессор Национального фармацевтического университета, руководитель научного направления ГФУ «Лекарственные средства аптечного изготовления (качество)», д. фарм. н. Виктория Георгиянц представила доклад «Фармакопейная концепция обеспечения качества лекарственных средств аптечного изготовления», разработанный совместно с профессором НФаУ, руководителем научного направления ГФУ «Лекарственные средства аптечного изготовления (технология)», д. фарм. н. Татьяной Ярных.

Заведующая государственной научно-исследовательской лабораторией по контролю качества лекарственных средств ГУ «ИОЗ НАМНУ», руководитель научного направления ГФУ «Диетические добавки», к. э. н. Наталия Останина презентовала доклад «Обеспечение фармакопейного качества диетических добавок».

Начальник отдела ГФУ ГП «Фармакопейный центр», координатор проекта ГФУ, д. фарм. н. Андрей Котов представил вниманию участников конференции доклад о дальнейшем развитии ГФУ «Дополнение ГФУ 2.1».

Руководитель научного направления «Разработка и внедрение Программы профессионального тестирования», к. фарм. н. Марина Дмитриева выступила с докладом «Программа профессионального тестирования лабораторий как обратная связь с ГФУ».

Директор по вопросам взаимодействия с регуляторными органами корпорации «Артериум», д. фарм. н. Сергей Сур рассказал о значимости ГФУ для фармацевтического рынка Украины с точки зрения фармацевтической компании.

Профессор Национального фармацевтического университета, д. фарм. н. Юрий Подпужников представил доклад на тему «Развитие ГФУ в направлении создания технико-аналитической основы GMP», где рассмотрел взаимосвязь GMP и ГФУ с целью обеспечения эффективности, качества и безопасности лекарственных средств.

Доцент кафедры организации фармации Белорусского государственного медицинского университета, к. фарм. н. Геннадий Годовальников провел экскурс в глобальную историю фармакопеи и ее назначение в разные периоды общественного развития.

С заключительным словом на конференции выступил руководитель проекта «Государствен-

ная Фармакопея Украины» в 1998-2005 гг., член-корр. НАН Украины Виктор Георгиевский. В своем докладе «ГФУ — основополагающий документ системы стандартизации ЛС в Украине» он подчеркнул, что вся система стандартизации качества лекарственных средств зиждется на фармакопее, отметил значимость гармонизации фармакопей на международном уровне.

Ознакомиться с итогами конференции более подробно можно в материалах еженедель-

ника «Аптека» № 1036 (15) 25.04.2016 «2-е издание Государственной Фармакопеи Украины — в ногу со временем и мировыми практиками» и № 1038 (17) 09.05.2016 «ГФУ-2 — краеугольный камень системы качества лекарственных средств», а также на сайте ГП «Фармакопейный центр» — <http://www.sphu.org>.

Оргкомитет конференции.

Конгреси, семінари, виставки

Назустріч VIII Національному з'їзду фармацевтів України**Вельмишановні колеги!**

Одним із головних завдань фармацевтичного сектору галузі охорони здоров'я є забезпечення населення якісними, ефективними і доступними ліками, надання фармацевтичної допомоги, збереження потенціалу здоров'я та працездатності українського народу.

З'їзди фармацевтів, на яких фармацевтичне співтовариство обговорювало нагальні проблеми і напрямки подальшого розвитку сектору галузі охорони здоров'я, завжди були значущими і необхідними.

За часів незалежності нашої держави стало доброю традицією проводити професійне зібрання найвищого рівня, яке об'єднує всі складові фармації, у Харкові — «фармацевтичній столиці» України, на базі Національного фармацевтичного університету.

Кожен з'їзд фармацевтів — це значуща історична подія, можливість не тільки вшанувати чотирьохсоттисячне фармацевтичне співтовариство, але й підбити підсумки та обмінятися досвідом із зарубіжними колегами, представити стратегію розвитку.

У З'їзд фармацевтів України вперше серед країн СНД заснував професійне свято — День фармацевтичного працівника України. Минуло понад 10 років, і Міжнародна фармацевтична федерація запропонувала щорічно 25 вересня святкувати Всесвітній день фармацевта. У З'їзд фармацевтів України отримав статус Національного, і саме з 1999 р. ведуть історію галузеві форуми найвищого рівня.

На VI Національному з'їзді була прийнята Концепція розвитку фармацевтичної галузі України та впроваджено почесне звання «Заслужений працівник фармації України», а на VII — презентовано результат спільної кількарічної праці — Етичний кодекс фармацевтичних працівників України. Крім того, оргкомітет представив друге видання «Фармацевтичної енциклопедії», а також довідник підприємств та установ фармацевтичного сектору «Фармація України».

Згідно з посвідченням № 113 від 21 квітня 2015 р., виданим Українським інститутом науково-технічної та економічної інформації, на базі Національного фармацевтичного університету 13–16 вересня 2016 р. відбудеться VIII Національний з'їзд фармацевтів України.

За одноголосним рішенням делегатів VII Національного з'їзду фармацевтів України черговий форум відбудеться у Харкові на базі Національного фармацевтичного університету.

За славною традицією, з'їзд збереже формат свого проведення та пройде як діалог між представниками усіх сегментів галузі — освіти, науки, виробництва, дистрибуції, контролю якості, аптечної мережі, інформаційного поля, громадських організацій. У рамках з'їзду будуть визначені досягнення фармації, визначені вектори розвитку та обговорені проблеми.

З огляду на те коло питань, що винесені до розгляду делегатів VIII Національного з'їзду фармацевтів України, галузевий форум, безсумнівно, стане видатною подією не тільки для вітчизняної фармації, а й держави в цілому.

З повагою,

В.П. Черних,

ректор Національного фармацевтичного університету, академік НАН України, доктор фармацевтичних наук, доктор хімічних наук, заслужений діяч науки і техніки УРСР, заслужений винахідник УРСР, лауреат Державної премії України, професор.

КЛЮЧОВІ ПИТАННЯ ДО ОБГОВОРЕННЯ НА ФОРУМІ:

- виробництво ліків в Україні: реалії та перспективи;
- ціноутворення, реімбурсація як фактори доступності лікарських засобів;
- нова концепція та стандарт вищої освіти України галузі знань «Охорона здоров'я» спеціальності «Фармація»;
- інтеграція фармації України до європейського фармацевтичного простору;
- фармацевтичне самоврядування;
- тенденції розвитку аптечної мережі, дистрибуції, контролю якості ліків;
- фармацевтична наука та інноваційні технології у розробці ліків;
- партнерство роботодавців та ВНЗ.

VIII НАЦІОНАЛЬНИЙ З'ЇЗД ФАРМАЦЕВТІВ УКРАЇНИ

13-16 вересня 2016 року м. Харків

Організатори з'їзду:

- Міністерство охорони здоров'я України
- Міністерство освіти і науки України
- Національна академія наук України
- Національна академія медичних наук України
- Громадська організація «Всеукраїнська фармацевтична палата»
- Харківська обласна державна адміністрація
- Харківська обласна рада
- Харківська міська рада
- Громадська організація «Харківська обласна асоціація фармацевтичних працівників»
- Державна служба України з лікарських засобів
- Національний фармацевтичний університет

Шановні колеги!

Організаційний комітет запрошує Вас взяти участь у роботі VIII Національного з'їзду фармацевтів України, який відбудеться 13-16 вересня 2016 року у м. Харкові на базі Національного фармацевтичного університету (посвідчення УкрІНТЕІ № 113 від 21.04.2015 р.).

У рамках проведення з'їзду відбудеться науково-практична конференція «Фармація XXI століття: тенденції та перспективи».

Мета з'їзду: підбиття підсумків, обговорення та затвердження концепції розвитку фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я України на 2016-2021 рр.

Робочі мови з'їзду: українська, англійська, російська.

ОРІЄНТОВНА ПРОГРАМА З'ЇЗДУ

13 вересня 2016 року — реєстрація делегатів та учасників з'їзду, спонсорів, партнерів.

14 вересня 2016 року — урочисте відкриття VIII Національного з'їзду фармацевтів України, пленарні засідання, обговорення концепції розвитку фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я України на 2016-2021 рр.

15-16 вересня 2016 року — науково-практична конференція «Фармація XXI століття: тенденції та перспективи»: наукові симпозиуми, лекції майстер-класу, круглі столи, воркшопи, дискусії.

Організаційний внесок для одного делегата/учасника становить 995 грн (без ПДВ).

Організаційний внесок не передбачає оплати за проживання, але організаційний комітет зобов'язується розселити учасників з'їзду, якщо у реєстраційній формі Вами буде зроблена заявка. Інформація щодо проживання у готелях розміщена на сторінці з'їзду на сайті НФаУ.

Особи, які не є делегатами з'їзду, можуть взяти участь у його роботі (без права голосування) за умови сплати організаційного внеску. Їм гарантується участь у всіх заходах і отримання матеріалів нарівні з делегатами з'їзду.

Організаційний внесок гарантує:

- участь у пленарних засіданнях і науково-практичній конференції;
- одержання інформаційних і робочих матеріалів з'їзду;
- одержання делегатського кейса;
- одержання ексклюзивних видань, підготовлених до VIII Національного з'їзду фармацевтів України;
- присутність на концертній програмі;
- участь у фуршетах під час роботи з'їзду;
- одержання сертифіката учасника з'їзду;
- участь в екскурсійній програмі;
- надання транспортних послуг.

Для участі тільки у науково-практичній конференції «Фармація XXI століття: тенденції та перспективи» організаційний внесок для одного делегата становить 400 грн (без ПДВ), що гарантує

одержання інформаційних матеріалів VIII Національного з'їзду фармацевтів України, участь у роботі секційних засідань, наукових симпозиумів, круглих столів, лекціях майстер-класу, воркшопів, одержання сертифіката учасника науково-практичної конференції.

Симпозиуми науково-практичної конференції

- Конструювання, синтез і модифікація біологічно активних сполук та створення на їх основі лікарських субстанцій.
- Сучасні підходи до створення нових лікарських та косметичних засобів, дієтичних добавок природного походження.
- Сучасний фармацевтичний аналіз та стандартизація ліків.
- Актуальні проблеми сучасної технології ліків, екстемпоральної рецептури, пакування та маркування лікарських препаратів.
- Сучасні аспекти розробки та промислового виробництва фармацевтичних препаратів. Біотехнології та нанотехнології фармації.
- Механізми патологічних процесів та їх фармакологічна корекція.
- Клінічна фармація: від експериментальної розробки лікарських засобів до стандартизації фармацевтичної допомоги.
- Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи.
- Фармацевтична освіта в Україні.
- Фармація молода.

До уваги учасників!

Банківські реквізити для оплати

Отримувач:

Громадська організація «Харківська обласна асоціація фармацевтичних працівників»

ГО «ХОАФП», 61013, м. Харків, вул. Челюскінців, 3.

ідентифікаційний код ЄДРПОУ 33481466

ХАРКІВ. ГРУ ПАТ КБ «ПРИВАТБАНК», м. ХАРКІВ

р/р 26003060383169, МФО 351533

Призначення платежу

- Сплата організаційного внеску за участь у VIII Національному з'їзді фармацевтів України від (прізвище, ініціали) згідно з інформаційним повідомленням № 1, 995 грн (без ПДВ).
- Сплата організаційного внеску за участь у науково-практичній конференції від (прізвище, ініціали) згідно з інформаційним повідомленням № 1, 400 грн (без ПДВ).
- Благодійний внесок згідно з інформаційним повідомленням № 1.

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ СПОНСОРІВ

З питань надання благодійної допомоги звертатися до відповідального секретаря VIII Національного з'їзду фармацевтів України.

Преференції спонсорам:

- можливість розповсюдження рекламної продукції фірми разом з інформаційними та робочими матеріалами з'їзду;
- розміщення логотипа спонсора на банерах та в усіх виданнях VIII Національного з'їзду фармацевтів України;
- можливість організації сателітних симпозиумів та освітніх заходів; участь у всіх заходах і отримання матеріалів з'їзду.

Реєстрація делегатів/учасників проводиться також і в online-режимі на сайті НФаУ: nuph.edu.ua в розділі «Назустріч VIII Національному з'їзду фармацевтів України».

ОРГКОМІТЕТ VIII НАЦІОНАЛЬНОГО З'ЇЗДУ ФАРМАЦЕВТІВ УКРАЇНИ

61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, Національний фармацевтичний університет; відповідальний секретар оргкомітету – проф. Зайченко Ганна Володимирівна.

Тел.: + 38 (057) 706-22-69. Тел./факс: + 38 (057) 706-30-98

E-mail: pharm_congress@nuph.edu.ua

Стандартизація лікарських засобів і валідація методик контролю якості

УДК 615.072

Котова Е.Е., Котов А.Г.

Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»

Фармакопейні стандартні зразки як складова стандартизації лікарської рослинної сировини в Україні

Проведено аналіз підходів до класифікації, особливостей використання та введення в дію різних видів стандартних зразків у монографії на лікарську рослинну сировину (ЛРС) та лікарські рослинні засоби (ЛРЗ) в Європейській Фармакопеї (ЄФ) та в Державній Фармакопеї України (ДФУ). Як у ЄФ, так і у ДФУ для контролю якості лікарської рослинної сировини використовуються фармакопейні стандартні зразки, які умовно можна поділити на такі категорії: Herbal drug reference standards (HDRS) — стандартні зразки ЛРС; Herbal drug preparation reference standards (HDPRS) — стандартні зразки ЛРЗ; Chemical reference standards (CRS) — хімічні стандартні зразки. Однією з основних особливостей використання цих стандартів є забезпечення якісного та/або кількісного визначення компонентів, характерних для ланцюга ЛРС → ЛРЗ → готові ЛРЗ. Доведено, що підходи ДФУ до введення стандартних зразків у національні монографії та національні частини монографій на ЛРС є одночасно гармонізованими з підходами ЄФ та економічно більш обґрунтованими для національних потреб.

Ключові слова: фармакопейний стандартний зразок, Європейська Фармакопея, Державна Фармакопея України, монографії на лікарську рослинну сировину, стандартні зразки лікарської рослинної сировини, стандартні зразки лікарських рослинних засобів, хімічні стандартні зразки.

З 2008 р. в Україні розпочався новий етап у стандартизації лікарської рослинної сировини (ЛРС) та лікарських рослинних засобів (ЛРЗ), пов'язаний з включенням монографій на ЛРС в основний національний нормативний документ — Державну Фармакопею України (ДФУ). Було введено в дію Доповнення 2 до ДФУ 1-го видання, в яке вперше увійшло 20 монографій на ЛРС. У Табл. 1 наведена динаміка включення монографій на ЛРС і ЛРЗ до діючих видань ДФУ.

Поточна оцінка введення до ДФУ монографій на ЛРС і ЛРЗ робить актуальним обговорення питання про види стандартів, які використовуються в монографіях на лікарську рослинну сировину і лікарські рослинні засоби.

Відповідно до визначення ДФУ, фармакопейний стандартний зразок (ФСЗ ДФУ) — стандартний зразок, введений в дію Європейською Фармакопеєю (ЄФ) або ДФУ [5].

Первинний стандартний зразок (RS) — це стандартний зразок, для якого продемонстровано наявність властивостей, необхідних для передбаченого застосування, при цьому його

придатність підтверджена без порівняння з іншим стандартним зразком.

Вторинний стандартний зразок (RS1) — це стандартний зразок, затверджений з використанням процедури порівняння з первинним стандартним зразком.

Метою даної роботи є аналіз підходів до введення в дію різних видів ФСЗ в монографії на ЛРС та ЛРЗ в ЄФ та ДФУ.

В ЄФ у монографіях на ЛРС у методах контролю якості використовуються такі види стандартів [6]:

1. Herbal drug reference standards (HDRS) — стандартні зразки ЛРС.

2. Herbal drug preparation reference standards (HDPRS) — стандартні зразки ЛРЗ.

3. Chemical reference standards (CRS) — хімічні стандартні зразки.

Стандартні зразки ЛРС (HDRS) — проаналізовані достовірні зразки ЛРС (звільнені від сторонніх домішок). Такі стандарти спочатку передбачалося використовувати для мікроскопічної ідентифікації структурних компонентів, які характерні для певної ЛРС, з метою підтвердження її ідентифікації або позначення її при-

Таблиця 1

Номер видання ДФУ	Рік видання	Кількість монографій на ЛРС	Кількість монографій на ЛРЗ
1.2 [1]	2008	20	10
1.3 [2]	2009	22	2
1.4 [3]	2011	38	11
2.0 [4]	2014	149	23
2.1 (проекти)	2016	65	2

сутності в лікарських рослинних засобах або готових ЛРЗ (ГЛРЗ).

Однак останнім часом цей вид стандартів активно використовується в монографіях ЄФ у ВЕРХ-методиках кількісного визначення для достовірної ідентифікації піків компонентів шляхом порівняння хроматографічного профілю випробовуваного розчину і розчину HDRS (монографії «Coix seed», «Long pepper», «Orientvine stem» [7], «Angelica dahurica root» [8], «Belamcanda chinensis rhizome» [9], «Eucommia bark» [10]).

Стандартні зразки ЛРЗ (HDPRS) і хімічні стандартні зразки (CRS) — це хімічні стандарти, які використовуються для якісної і кількісної оцінки хімічних складових, або характерних, або таких, кількість яких має бути обмежена, або таких, які мають бути відсутні в конкретній ЛРС, ЛРЗ або ГЛРЗ.

Слід зазначити такі аспекти використання цих двох типів стандартів.

Компоненти, які кількісно оцінюються, можуть бути або активними, відповідальними за терапевтичну дію ЛРС/ЛРЗ/ГЛРЗ, або, якщо активні компоненти не визначені, можуть бути маркерами компонентів, характерних для ЛРС/ЛРЗ/ГЛРЗ, які можуть бути або можуть не бути хімічно схожі до будь-якого активного компонента (*відповідно до термінології, наведеної в загальній монографії ЄФ «Herbal drug extracts» [11], існує 2 категорії маркерів: 1) активні маркери — це компоненти або групи компонентів, яким загальноприйнято приписують терапев-*

тичну активність; 2) аналітичні маркери — це компоненти або групи компонентів, які служать виключно в аналітичних цілях незалежно від будь-яких їх заявлених фармакологічних або терапевтичних активностей).

Компоненти, які можуть бути кількісно оцінені, як правило, мають невеликий відсоток від загального вмісту біологічно активних сполук ЛРС/ЛРЗ/ГЛРЗ, часто менше 1 %.

У багатьох випадках економічно утрудненим є використання індивідуальних хімічних речовин, які мають бути кількісно оцінені.

У деяких випадках кількісна оцінка, заснована на аналізі суми хімічних компонентів, бажаніша за аналіз окремого компонента.

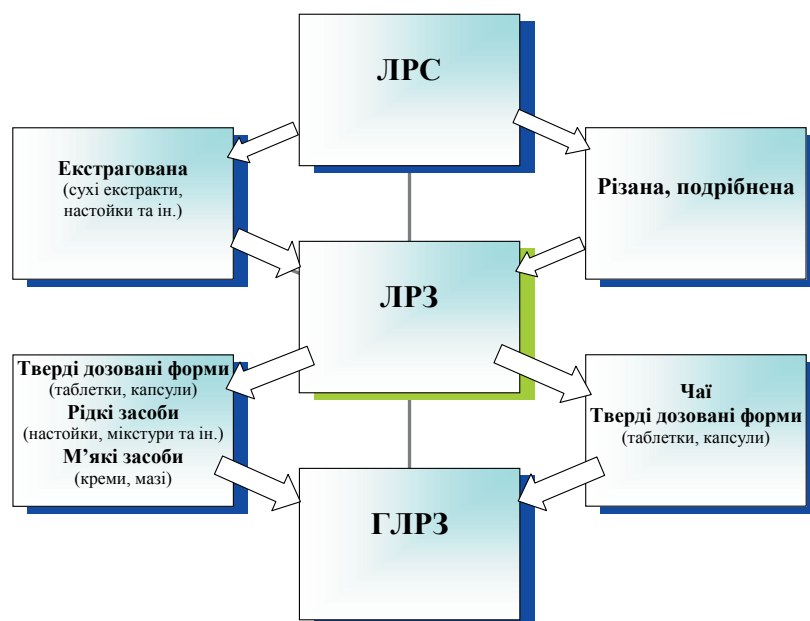
Бажано кількісно оцінювати однакові компоненти на кожному ступені ланцюга ЛРС/ЛРЗ/ГЛРЗ (Рис. 1).

Дуже актуальним є використання даних видів стандартів для якісної оцінки характерних компонентів ЛРС/ЛРЗ/ГЛРЗ.

Стандартні зразки ЛРЗ (HDPRS) — це ЛРЗ, що отримуються в результаті переробки ЛРС, як правило, екстракцією, відповідні властивості яких визначені і які вважаються придатними для використання як основний стандарт в запланованих цілях (напр., сухі екстракти і настойки).

Основні особливості їх використання: — при виборі перевага має віддаватися хімічним стандартним зразкам, якщо це можливо (економічно в тому числі);

Рисунок 1



Взаємозв'язки між ЛРС/ЛРЗ/ГЛРЗ

Таблиця 2

Приклади використання ФСЗ ДФУ при аналізі ЛРС, монографії на яку включені до ДФУ

Ч.ч.	Монографія	Вимоги ЄФ/ДФУ		Вимоги ДФУ національні	
		Метод/регламентація	Стандарти/реактиви	Метод/регламентація	ФСЗ ДФУ / їх класифікація
1.	Алтеї трава ^N		—	Метод ТШХ	Гіперозид/CRS, рутин/CRS
2.	Буркун	Метод ВЕРХ. Не менше 0.3 % кумарину	Кумарин	Метод СФ. Не менше 0.6 % суми кумаринів	Кумарин/CRS
3.	Бобівника трилистоного листя	Метод ТШХ	Логанін	Гіперозид/CRS, рутин/CRS, хлорогенова кислота / CRS	
4.	Валеріани корені	Метод ТШХ	Валеренова кислота, ацетоксивалеренова кислота	Валеріани екстракт для ідентифікації / HDPRS1	
5.	Гібіск	Метод ТШХ	Хінальдиновий червоний, сульфановий синій	Гібіску екстракт сухий / HDPRS1	
6.	Гінкго листя	Метод ВЕРХ. Не менше 0.5 % флавоноїдів	Кверцетину дигідрат	Кверцетин/CRS	
7.	Глоду листя та квітки	Метод ТШХ	Хлорогенова кислота, гіперозид	Хлорогенова кислота / CRS, гіперозид/CRS	
8.	Глоду плоди	Метод ТШХ	Хлорогенова кислота, кофейна кислота, гіперозид, рутин	Хлорогенова кислота / CRS, кофейна кислота / CRS, гіперозид/CRS, рутин/CRS	
9.	Дуба кора	Метод ТШХ	—	Дуба екстракт сухий / HDPRS1	
10.	Ехінацеї пурпурової корені	Метод ТШХ	β-Ситостерин, N-ізобутил-додекатетраенамід, кофейна кислота, цингарин, ехінакозид	β-Ситостерин/CRS, ехінацеї пурпурової екстракт для ідентифікації / HDPRS1, ехінацеї білої екстракт / HDPRS1	
		Метод ВЕРХ. Не менше 0.5 % суми кислот каftarової та цикорієвої	Хлорогенова кислота, кофейна кислота	Метод СФ. Не менше 2 % суми гідроксикоричних кислот	Цикорієва кислота / CRS, ехінацеї пурпурової екстракт для кількісного визначення / HDPRS1
11.	Ехінацеї пурпурової настойка ^N		—	Метод ТШХ	β-Ситостерин/CRS, ехінацеї пурпурової екстракт для ідентифікації / HDPRS1, ехінацеї білої екстракт / HDPRS1
				Метод СФ. Не менше 0.04 % суми гідроксикоричних кислот	Цикорієва кислота / CRS, ехінацеї пурпурової екстракт для кількісного визначення / HDPRS1
12.	Касії вузьколистої плоди	Метод ТШХ	Касії екстракт	Касії екстракт / HDPRS1	
13.	Касії гостролистої плоди	Метод ТШХ	Касії екстракт	Касії екстракт / HDPRS1	
14.	Касії листя	Метод ТШХ	Касії екстракт	Касії екстракт / HDPRS1	
15.	Кропиви листя	Метод ТШХ	Хлорогенова кислота, скополетин	Метод ТШХ	Хлорогенова кислота / CRS, 4-метилескулетин/CRS

Таблиця 2 (продовження)

Ч.ч.	Монографія	Вимоги ЄФ/ДФУ		Вимоги ДФУ національні	
		Метод/регламентація	Стандарти/реактиви	Метод/регламентація	ФСЗ ДФУ / їх класифікація
16.	Материнка	Метод ГХ. Не менше 60 % суми тимолу та карвакролу	Тимол, карвакрол	Метод СФ. Не менше 1.5 % суми флавоноїдів	Лютеолін-7-глюкозид/CRS, лютеолін/CRS
17.	Мучниці листя	Метод ВЕРХ. Не менше 7.0 % арбутину безводн.	Арбутин, гідрохінон	Метод СФ. Не менше 7.0 % гідрохінон-похідних	Арбутин/CRS
18.	Нагідок квітки	Метод ТШХ	Кофейна кислота, хлорогенова кислота, рутин	Кофейна кислота / CRS, хлорогенова кислота / CRS, рутин/CRS, календулозиди/HDPRS1	
19.	Нагідок настійка	—		Метод ТШХ	Кофейна кислота / CRS, хлорогенова кислота / CRS, рутин/CRS, календулозиди/HDPRS1
20.	Нирковий чай	Метод ТШХ	Синенсетин	Ортосифону екстракт сухий / HDPRS1	
21.	Перстач прямостоячий	Метод ТШХ	Катехін	Перстачу екстракт сухий / HDPRS1	
22.	Перстачу прямостоячого настійка	Метод ТШХ	Катехін	Перстачу екстракт сухий / HDPRS1	
23.	Подорожника великого листя	Метод ТШХ	Актеозид, аукубін	Рутин/CRS, нафтоловий жовтий / CRS	
24.	Розторопші плоди	Метод ТШХ	Силібінін, таксифолін	Розторопші екстракт сухий / HDPRS1	
		Метод ВЕРХ. Не менше 1.5 % силімарину	Розторопші екстракт стандартизований	Метод СФ. Не менше 1.5 % силімарину	Силібінін/CRS, розторопші екстракт сухий / HDPRS1
25.	Ромашки квітки	Метод ТШХ	Хамазулен, α-бісаболол, борнілацетат	Гвайазулен/CRS, α-бісаболол/CRS, борнілацетат/CRS	
		Метод ВЕРХ. Не менше 0.25 % апігенін-7-глюкозиду	Апігенін-7-глюкозид	Метод СФ. Не менше 1 % флавоноїдів	Лютеолін-7-глюкозид/CRS, лютеолін/CRS
26.	Собача кропива	Метод ТШХ	Нафтоловий жовтий S, каталпол	Гіперозид/CRS, рутин/CRS	
27.	Собачої кропиви настійка ^N	—		Метод ТШХ	Гіперозид/CRS, рутин/CRS
28.	Хвоща стебла	Метод ТШХ	<i>Equisetum palustre</i> , кофейна кислота, гіперозид, рутин	Кофейна кислота/CRS, гіперозид/CRS, рутин/CRS, хвощ болотний / HDRS	
29.	Чебрець повзучий	Метод ТШХ	Тимол, карвакрол	Тимол/CRS, карвакрол/CRS	
30.	Шавлії листя	Метод ТШХ	Туйон, цинеол	Цинеол/CRS	

— здатність специфічних компонентів, для оцінки яких ЛРЗ буде використовуватися як стандарт, бути достатньо стабільними (що особливо важливо для рослинних препаратів на основі водних розчинів етанолу, таких як настійка);

— вміст зазначених компонентів, для яких ЛРЗ буде використовуватися як стандарт, — це не абсолютне значення, а присвоєне значення, яке визначається за допомогою визначеного методу;

— часто неможливо перевірити присвоєне зна-

чення специфічного компонента розрахунком балансу мас.

Основні особливості використання хімічних стандартних зразків (CRS):

- там, де це можливо, хімічний стандартний зразок рослинного походження має відповідати всім критеріям для синтетичних стандартних зразків;
- там, де це неможливо, зокрема з урахуванням підтвердження присвоєного значення методом балансу мас, все одно краще мати первинний еталон, навіть якщо вмісту специфічного компонента/ів присвоєно значення нижче 80 % (м/м).

Підходи ДФУ до розробки СЗ рослинного походження

При розробці ФСЗ рослинного походження для введення в монографію ДФУ враховується затребуваність того чи іншого виду сировини на вітчизняному ринку, потреба виробників у ФСЗ для аналізу такої сировини, а також економічна доцільність використання європейських стандартів/реактивів.

З огляду на надзвичайно високу вартість індивідуальних субстанцій, що використовуються як СЗ рослинного походження, ДП «Фармакопейний центр» дотримується такої політики: в усіх можливих випадках як ФСЗ ДФУ розробляються стандартизовані екстракти, які містять всі компоненти, що заявляються як маркери для даного виду ЛРС. Для визначення всіх регламентованих в методиці компонентів достатньо однієї упаковки ФСЗ ДФУ.

Процедури розробки/атестації ФСЗ ДФУ екстрактів для проведення ідентифікації ЛРС методом тонкошарової хроматографії докладно описані в [12]. Для іншого призначення, що вимагає присвоєння атестованого значення, процедури атестації відрізняються (надалі передбачаються публікації, присвячені цьому питанню).

У Табл. 2 наведені приклади використання різних видів ФСЗ ДФУ, які введені в методики національних частин / національних монографій на ЛРС у ДФУ 2.0.

Як видно з Табл. 2, в монографіях ДФУ введені всі зазначені вище види стандартів. ФСЗ ДФУ, які використовуються при контролі якості ЛРС і ЛРЗ, це:

1) ботанічні зразки ЛРС (HDRS) — *ФСЗ Equisetum palustre* (хвощ болотний), який використовується в монографії «Хвоща стебла» для контролю домішки іншого, нефармакопейного виду сировини;

2) хімічні субстанції — індивідуальні речовини (CRS), що використовуються як зовнішні

станданти в розділі «Ідентифікація» (приклад: нафтоловий жовтий та ін.);

3) речовини, виділені з рослин, — індивідуальні сполуки (CRS), що використовуються як зовнішні стандарти у розділі «Ідентифікація» та «Кількісне визначення» (кумарин, арбутин, рутин, гіперозид, лютеолін). Такі ФСЗ є первинними;

4) екстракти, що напрацьовані з ЛРС (HDPRS) і представляють собою суму речовин, серед яких присутні маркери, що використовуються як зовнішні стандарти в розділах «Ідентифікація» та «Кількісне визначення» (приклад: ортосифона екстракт сухий, ехінацеї пурпурової екстракт для ідентифікації, ехінацеї пурпурової екстракт для кількісного визначення, розторопші екстракт сухий та ін.). Це вторинні стандартні зразки.

Слід відзначити, що в майбутньому передбачається розширення асортименту ФСЗ ДФУ рослинного походження як за рахунок розробки стандартів для монографій на ЛРС, яка не описана в ЄФ, так і за рахунок практики розробки національних стандартів у разі коштовного європейського аналога. Так, для національних монографій та монографій з національними частинами, що передбачаються до включення в ДФУ 2.1, розроблені методики ідентифікації з використанням таких СЗ:

- *ФСЗ ДФУ аронії чорноплідної екстракт* для монографій «Аронії чорноплідної плоди свіжі» та «Аронії чорноплідної плоди висушені»;
- *ФСЗ ДФУ золототисячнику екстракт* для монографії «Золототисячник»;
- *ФСЗ ДФУ конюшини екстракт* для монографії «Конюшини лучної суцвіття»;
- *ФСЗ ДФУ пуерарії екстракт сухий* для монографії «Пуерарії лопатевої корені»;
- *ФСЗ ДФУ ізосаліпурпозид* для монографії «Цмину піскового квітки»;
- *ФСЗ ДФУ шипшини екстракт* для монографії «Шипшини плоди».

Висновки

Проведено аналіз підходів до класифікації, особливостей використання та введення в дію різних видів стандартних зразків у монографії на ЛРС та ЛРЗ в ЄФ та в ДФУ.

З'ясовано, що ці підходи в основному є ідентичними.

Підходи ДФУ до введення стандартних зразків у національні монографії / національні частини монографій на ЛРС є одночасно гармонізованими з підходами ЄФ та економічно більш обґрунтованими для національних потреб.

ЛІТЕРАТУРА

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Доповнення 2. — Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. — 620 с.
2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 1-е вид. — Доповнення 3. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2009. — 280 с.
3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 1-е вид. — Доповнення 4. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2011. — 540 с.
4. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. — Т. 3. — 732 с.
5. 5.12. Стандартні зразки // Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. — Т. 1. — С. 967-972.
6. Helliwell K. Herbal reference standards / PHARMEUROPA. — Vol. 18, No. 2, April 2006. — P. 235-238.
7. European Pharmacopoeia. — 7th ed. — 7.6. — Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2012. — P. 4849-4882.
8. Belamcanda chinensis rhizome // European Pharmacopoeia — 8th ed. — 8.7. — Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2016. — P. 1163-1162.
9. Angelica dahurica root // European Pharmacopoeia — 8th ed. — 8.5. — Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2015. — P. 4942-4943.
10. Eucommia bark // European Pharmacopoeia — 8th ed. — 8.7. — Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2016. — P. 1240-1241.
11. Herbal drug extracts // European Pharmacopoeia — 8th ed. — 8.5. — Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2015. — P. 4915-4918.
12. Підходи до атестації рослинних екстрактів у якості ФСЗ ДФУ для ідентифікації методом ТШХ / Котова Е.Е., Котов А.Г., Леонтьев Д.А., Гризодуб О.І. // Фармаком. — 2014. — № 3. — С. 5-14.

УДК 615.072

Резюме

Котова Э.Э., Котов А.Г.

Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств»

Фармакопейные стандартные образцы как составляющая стандартизации лекарственного растительного сырья в Украине

Проведен анализ подходов к классификации, особенностям использования и введению в действие различных видов стандартных образцов в монографии на лекарственное растительное сырье (ЛРС) и лекарственные растительные средства (ЛРСр) в Европейской Фармакопее (ЕФ) и в Государственной Фармакопее Украины (ГФУ). Как в ЕФ, так и в ГФУ для контроля качества ЛРС и ЛРСр используются фармакопейные стандартные образцы, которые

условно можно разделить на следующие категории: Herbal drug reference standards (HDRS) — стандартные образцы ЛРС, Herbal drug preparation reference standards (HDPRS) — стандартные образцы ЛРСр, Chemical reference standards (CRS) — химические стандартные образцы. Одной из основных особенностей использования указанных стандартов является обеспечение качественного и/или количественного определения компонентов, характерных для цепочки ЛРС → ЛРСр → готовые ЛРСр. Показано, что подходы ГФУ к введению стандартных образцов в национальные монографии и национальные части монографий на ЛРС являются одновременно гармонизированными с подходами ЕФ и экономически более обоснованными для национальных потребностей.

Ключевые слова: фармакопейный стандартный образец, Европейская Фармакопея, Государственная Фармакопея Украины, монографии на лекарственное растительное сырье, стандартные образцы лекарственного растительного сырья, стандартные образцы лекарственных растительных средств, химические стандартные образцы.

UDC 615.072

Summary

Kotova E.E., Kotov A.G.

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

Pharmacopoeial reference standards as part of the herbal drug standardization in Ukraine

The analysis of approaches to classification, features of use and introduction various types of reference standards in monographs on herbal drugs (HDs) and herbal drug preparations (HDPs) in the European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) and the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPU) has been conducted. As in the Ph. Eur., and in the SPU, pharmacopoeial reference standards are used to control the quality of HDs and HDPs which can be divided into the following categories: Herbal drug reference standards (HDRS) — reference standards of HD; Herbal drug preparation reference standards (HDPRS) — reference standards of HDPs; Chemical reference standards (CRS). One of the main features of the use standards is guarantee a qualitative and/or quantitative determination of the specific components of the chain HDs → HDPs → finished HDPs. It is shown that the SPU approaches to the introduction of reference standards in the national monographs and national parts of monographs on herbal drugs are simultaneously harmonized with Ph. Eur. approaches and economically justified for national needs.

Keywords: Pharmacopoeial reference standard, European Pharmacopoeia, the State Pharmacopoeia of Ukraine, monographs on herbal drugs, herbal drug reference standards, herbal drug preparation reference standards, chemical reference standards.

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

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

УДК 615.07: 615.457.1: 617.741-004.1

Сиденко Л.Н., Назарова Е.С.

Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств и изделий медицинского назначения»

Разработка методики количественного определения азапентацена в глазных каплях антикатарактального действия

Разработана методика количественного определения азапентацена полисульфоната натрия в глазных каплях с использованием метода абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой области при длине волны 293 нм. Проведены валидационные исследования. Установлено соответствие методики критериям приемлемости для допусков содержания $\pm 5\%$ по таким валидационным характеристикам, как специфичность, линейность, прецизионность (сходимость), правильность, диапазон применения, робастность (стабильность растворов во времени) и внутрилабораторная прецизионность. Экспериментально доказано, что данная методика может быть корректно воспроизведена и пригодна для контроля качества глазных капель на различных этапах жизненного цикла лекарственного средства.

Ключевые слова: азапентацен, метод абсорбционной спектрофотометрии, валидация, стандартизация, глазные капли.

На стадии фармацевтической разработки лекарственного препарата и на всех этапах его жизненного цикла для действующих веществ требуется обязательный контроль количественного содержания. При составлении регистрационного досье в формате CTD должны быть приведены спецификации на промежуточную продукцию и готовый препарат, полное описание аналитических методик, сведения о валидации аналитических методик, которые применяются для контроля качества действующего вещества и готового препарата. Данная информация приводится в разделах 3.2.S.4.3 и 3.2.P.5.3 [1]. Целью валидации аналитической методики является экспериментальное доказательство того, что данная методика пригодна для решения предполагаемых задач. Валидацию количественного определения действующего вещества проводят по основным характеристикам: специфичность, правильность, прецизионность (сходимость), линейность, диапазон применения, робастность, внутрилабораторная прецизионность. Также проводят расчет прогнозируемой полной неопределенности результатов анализа [2]. Нами разработаны глазные капли антикатарактального действия на основе азапентацена. Показанием к назначению глазных капель азапентацена натрия является катаракта — старческая, травматическая, врожденная, вторичная [3].

Целью настоящей работы является разработка и валидация методики количественного определения азапентацена в разработанном составе глазных капель.

Материалы и методы

Объектом исследований были глазные капли азапентацена 0.015 %, содержащие в качестве действующего вещества (5,12)-дигидроазапентацендисульфоновой кислоты натриевую соль

(фирма Shanghai Medper Co., Ltd., Китай), качество которой соответствует требованиям DMF фирмы-производителя [4]. В работе использовали рабочий стандартный образец (PCO) натрия азапентацен полисульфонат (фирмы Shanghai Medper Co., Ltd., Китай) для приготовления раствора сравнения [4]. Метод исследования — абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой области (ГФУ, 2.2.25) [5]. Исследования проводили с использованием аналитического оборудования: спектрофотометр UV-VIS HP 8453 фирмы Hewlett Packard (США), весы BA-210S фирмы SARTORIUS, Германия, мерная посуда класса А. Статистическую обработку результатов эксперимента проводили в соответствии с требованиями ГФУ [2].

Результаты исследований и их обсуждение

Количественное определение азапентацена предложено проводить методом абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой области, поскольку экспериментально было установлено, что азапентацен в водном растворе в области от 220 нм до 350 нм имеет максимум поглощения при длине волны (293 ± 2) нм. В соответствии с разработанной методикой оптическую плотность испытуемого раствора измеряли на спектрофотометре при длине волны 293 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, используя в качестве компенсационного раствора *воду Р*. Параллельно измеряли оптическую плотность раствора сравнения (PCO натрия азапентацен полисульфоната). Основываясь на результатах анализа и в соответствии с требованиями, которые предъявляют к содержанию действующих веществ в лекарственном препарате [6], содержание азапентацена в 1 мл регламентировано на момент выпуска в пределах от 0.14 мг до 0.16 мг, а в процессе хранения — от 0.135 мг до 0.165 мг.

Поскольку предложенная методика не описана в ведущих фармакопеях, нами была проведена валидация методики количественного определения. Валидацию проводили на искусственных смесях, по составу соответствующих препарату, в соответствии с требованиями ГФУ по основным валидационным характеристикам. Для оценки валидационных характеристик использовали критерии приемлемости в соответствии с требованиями общей статьи 5.3.N.2 ГФУ 2-го изд. [2] и научными рекомендациями [7]. Валидацию методики количественного определения проводили в диапазоне 80–120 % от содержания активного фармацевтического ингредиента с шагом 5 %.

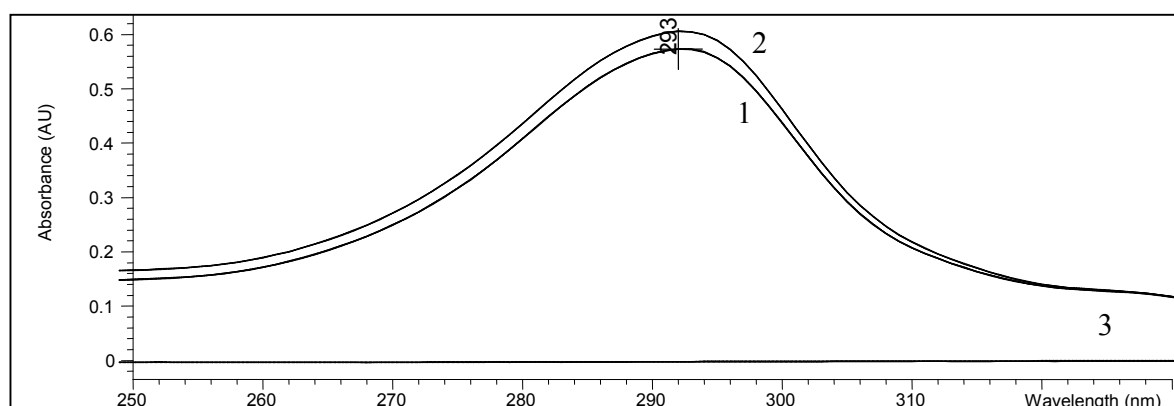
Для определения специфичности методики проводили проверку фонового поглощения и оценку относительной систематической погрешности (δ_{noiser} %), которая вносится вспомогательными веществами и возможными продуктами разложения. Раствор плацебо готовили так же, как и испытуемый раствор, но вместо 1.0 мл препарата использовали 1.0 г смеси вспомогательных веществ, входящих в состав глазных капель, в соответствующих соотношениях.

Спектры поглощения испытуемого раствора, раствора сравнения и раствора плацебо приведены на Рис. 1. Данные представлены в Табл. 1.

Из данных Табл. 1 видно, что вклад плацебо (буферных и изотонических компонентов) (δ_{placebo} (%)) в суммарное поглощение препарата составляет 0.34 % и выполняется соотношение $\delta_{\text{noise}}(\%) \leq \delta_{\text{noise_теор}}(\%)$, то есть методика характеризуется достаточной специфичностью. Вклад плацебо является незначимым по сравнению с максимально допустимой неопределенностью анализа ($\Delta_{As}\% = 1.6\%$). Однако не выполняется соотношение $\delta_{\text{placebo}}(\%) \leq 0.033 \times V$, т.е. вклад плацебо в суммарную величину фонового поглощения является значимым для приготовления модельных растворов при изучении линейности, сходимости и правильности и их необходимо готовить с использованием вспомогательных веществ (плацебо — буферные и изотонические компоненты).

Линейность, сходимость, правильность и диапазон применения методики определяли на модельных смесях, в которых концентрация азапентацена линейно изменялась в пределах диа-

Рисунок 1



УФ-спектры испытуемого раствора (1), раствора РСО азапентацена (2) и раствора плацебо (3)

Таблица 1

Специфичность методики количественного определения азапентацена

Оптическая плотность			Фактическое $\delta_{\text{placebo}}(\%)$, $\delta_{\text{placebo}}(\%) = A_{\text{placebo}}/A_{\text{st}} \times 100\%$	$\delta_{\text{imp}}(\%)$ из спецификации МКК или $\delta_{\text{imp}}(\%) = \frac{\sum A_{\text{imp},i}}{A_{\text{st}}} \times 100\%$	Фактическое $\delta_{\text{noise}}(\%)$, $\delta_{\text{noise}}(\%) = \delta_{\text{imp}}(\%) + \delta_{\text{placebo}}(\%)$	Критерий $\delta_{\text{noise_теор}}(\%)$
Раствор плацебо (A_{placebo})	Раствор сравнения (A_{st}) $C_0 = 7.98$ МКГ/мл	Раствор примесей ($A_{\text{imp},i}$)				
0.001983	0.572664	—	$0.34 \geq 0.033 \times 5.0 = 0.165$	из спецификации — 0 %	$0.34 + 0 = 0.34$	0.51
0.001965	0.571893	—				
0.001980	0.572674	—				
Среднее $A_{\text{placebo}} = 0.001976$	Среднее $A_{\text{st}} = 0.572410$	—				

пазона от 80 % до 120 %. Установлена линейная зависимость оптической плотности от концентрации азапентацена в области ~ 4.8-7.1 мкг/мл. УФ-спектры для определения линейной зависимости приведены на Рис. 2.

На Рис. 3. приведена зависимость оптической плотности от концентрации азапентацена в нормализованных координатах, имеющая линейный характер.

Расчет параметров линейной зависимости $Y_i = b \times X_i + a$ (по данным Табл. 3) для азапентацена был проведен методом наименьших квадратов. Результаты приведены в Табл. 2.

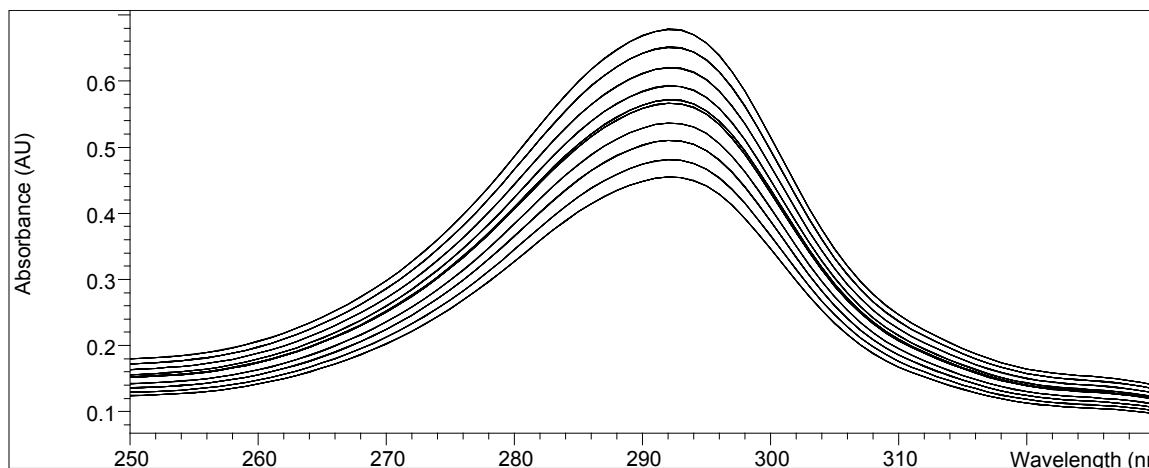
Как видно из Табл. 2, выполняются требования к параметрам линейной зависимости (a ,

r), т.е. линейность методики определения азапентацена подтверждается во всем диапазоне концентраций (80-120 %).

Высокое значение коэффициента корреляции для азапентацена ($r = 0.99983$) удовлетворяет требованиям критерия приемлемости ($r = 0.99810$) и подтверждает линейность зависимости между взятым («истинным») и найденным количеством азапентацена (Табл. 2).

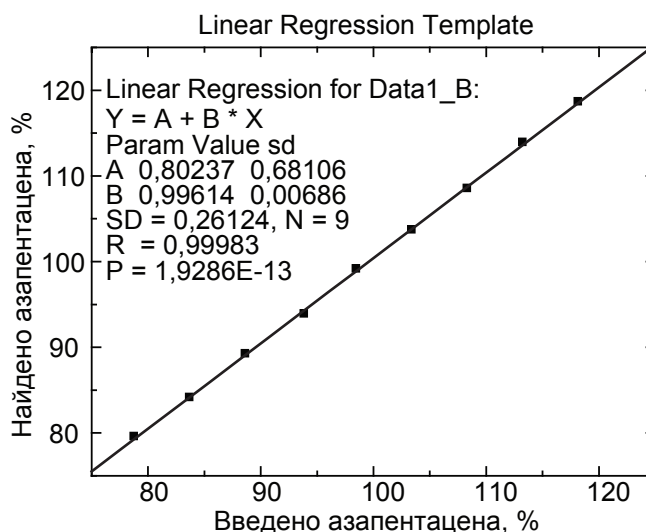
Из Табл. 3 видно, что методика анализа азапентацена характеризуется достаточной сходимостью. Найденное значение относительного доверительного интервала величины \bar{Z} (0.54 %) меньше критического значения для сходимости результатов (1.6 %).

Рисунок 2



УФ-спектры модельных растворов азапентацена, полученные при определении линейности методики количественного определения

Рисунок 3



Линейная зависимость оптической плотности от концентрации азапентацена в нормализованных координатах

Выполняется критерий незначимости систематической погрешности — систематическая погрешность методики (0.44 %) является практически незначимой, то есть методика анализа характеризуется достаточной правильностью во всем диапазоне концентраций (80-120 %) (Табл. 3).

Таким образом, подтверждена линейность, сходимость и правильность определения аза-

пентацена методом абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой области в глазных каплях при его содержании в растворах модельных смесей в диапазоне применения от 80 % до 120 % от декларируемого количества этого вещества в препарате.

Для оценки внутрилабораторной прецизионности использовали относительный доверительный интервал для шести параллельных из-

Таблица 2

Метрологические характеристики линейной зависимости для азапентацена

Величина	Значение	Критерий (для допусков 95-105 %), g = 9	Вывод
b	0.99614	—	—
S _b	0.00686	—	—
a	0.80237	1) $\leq 1.895 \times S_a = 1.29$ 2) если не выполняется 1), то ≤ 2.6	Соответствует
S _a	0.68106	—	—
S _r	0.26124	—	—
r	0.99983	≥ 0.99810	Соответствует

Таблица 3

Результаты анализа модельных смесей и их статистическая обработка для количественного определения азапентацена

№ модельного раствора	Введено, в % к концентрации раствора сравнения (X _i = C _i /C _{str} %)	Средние оптические плотности (A _i) (A _{st} = 0.570682)	Найдено, в % к концентрации раствора сравнения (Y _i = A _i /A _{str} %)	Найдено в % к введенному (Z _i = Y _i /X _i %)
1	78.80	0.453973	79.55	100.95
2	83.72	0.480052	84.11	100.47
3	88.65	0.509225	89.23	100.65
4	93.89	0.535757	93.88	99.99
5	98.50	0.565656	99.11	100.62
6	103.42	0.591698	103.68	100.25
7	108.35	0.619204	108.50	100.14
8	113.27	0.649984	113.90	100.56
9	118.20	0.677087	118.64	100.37
Среднее, Z _{cp} , %				100.44
Относительное стандартное отклонение, RSD _z , %				0.29
$RSD_z (\%) = \sqrt{\frac{\sum (Z_i - \bar{Z})^2}{n-1}} \times \frac{100}{\bar{Z}}$				
Относительный доверительный интервал, Δ% = t(95%, n × 1) × RSD _z = 1.860 × RSD _z , %				0.54
Критическое значение для сходимости результатов Δ _{As} , % (граничная неопределенность)				1.6
Систематическая погрешность δ = Z _{cp} - 100				0.44
Критерий незначимости систематической ошибки				Не выполняется
Статистическая незначимость: $\delta\% \leq \Delta_z = \frac{\Delta_z}{\sqrt{n}} = \frac{\Delta_z}{3} = \frac{0.54}{3} = 0.18 \quad (0.44 > 0.18)$				
Если не выполняется требование к критерию 1), то: 2) Практическая незначимость: $\delta\% \leq 0.32 \times 1.6 = 0.51 \% \quad (0.44 < 0.51)$				Выполняется
Общий вывод о методике				Корректна

мерений количественного содержания одной серии глазных капель, значение которого должно быть меньше максимально допустимой неопределенности результатов анализа: $\Delta_z \leq 1.6$ (при $V = 5\%$). Исследования проводили с использованием одной серии глазных капель, определение выполнено разными аналитиками, в разные дни, с использованием различной мерной посуды.

Внутрилабораторная прецизионность результатов анализа подтверждена тем, что величина относительного доверительного интервала для шести параллельных измерений одной серии глазных капель ($\Delta_z = 0.82\%$) удовлетворяет критерию приемлемости ($\leq 1.6\%$) (при $V = 5\%$). Данные приведены в Табл. 4.

Робастность результатов анализа (стабиль-

ность растворов во времени) подтверждена тем, что относительный доверительный интервал последовательных измерений оптической плотности раствора сравнения (PCO азапентацена) ($\Delta_t = 0.0015$) и испытуемого раствора ($\Delta_t = 0.0017$) удовлетворял критерию приемлемости ($\Delta_t \leq \max \delta = 0.51\%$), т.е. испытуемый раствор и раствор сравнения устойчивы в течение не менее 5 ч.

Для подтверждения корректности методики при воспроизведении в других лабораториях для контроля качества препарата на различных этапах его жизненного цикла проведен прогноз полной неопределенности методики. Прогнозируемая полная неопределенность результатов анализа не должна превышать максимально допустимую неопределенность ре-

Таблица 4

Результаты проверки внутрилабораторной прецизионности методики определения азапентацена

№ раствора	Величина Z_i , %		
	1-й опыт	2-й опыт	3-й опыт
1	106.67	106.13	106.20
2	106.67	105.27	105.87
3	106.53	106.33	105.87
4	107.07	106.33	105.87
5	107.07	106.13	106.20
6	107.20	106.47	106.20
Среднее \bar{Z}_i , % $\bar{Z}, \% = \frac{1}{6} \sum Z_i$	106.87	106.11	106.03
Объединенное среднее	103.34		
Относительное стандартное отклонение, RSD_{zi} , % $RSD_z = \sqrt{\frac{\sum (Z_i - \bar{Z})^2}{18}} \times \frac{100}{\bar{Z}}$	1.16		
Относительный доверительный интервал, $\Delta_z = t(95\%, 17) \times \frac{RSD_z}{\sqrt{6}}$	$1.74 \times 1.16 / \sqrt{6} = 0.82 \leq 1.6$		
Критическое значение для сходимости результатов, Δ_{As1} , % (предельная неопределенность)	1.6		

Таблица 5

Расчет неопределенности пробоподготовки для методики количественного определения азапентацена

Операция пробоподготовки	Параметр расчетной формулы	Неопределенность, %
<i>Раствор сравнения</i>		
1. Взвешивание навески PCO азапентацена, 60 мг	m_0	0.33
2. Доведение до объема в мерной колбе на 100 мл	100	0.12
3. Отбор аликвоты пипеткой 1.0 мл	1.0	0.60
4. Доведение до объема в мерной колбе на 100 мл	50	0.12
<i>Испытуемый раствор</i>		
5. Отбор аликвоты препарата пипеткой 1.0 мл	1.0	0.60
6. Доведение до объема в мерной колбе на 25 мл	25	0.23
$\Delta_{Sp}, \% = \sqrt{0.33^2 + 0.12^2 + 0.6^2 + 0.12^2 + 0.6^2 + 0.23^2} = 0.95\%$		

зультатов анализа для допусков содержания $\pm 5\%$ — $\max \Delta_{As} \leq 1.6\%$.

Расчет суммарной неопределенности пробоподготовки для теста «Количественное определение» проведен из расчетной формулы с использованием подхода к допустимой неопределенности мерной посуды (Табл. 5).

Для прогноза неопределенности конечной аналитической операции использовали относительное стандартное отклонение измерений оптической плотности с рандомизацией положения кювет, полученное в межлабораторном эксперименте: $\Delta_{FAO} = 0.70\%$ [2, 8].

Суммарная прогнозируемая неопределенность анализа составила:

$$\Delta_{AS, \%} = \sqrt{0.95^2 + 0.70^2} = \\ = 1.15\% \leq \Delta_{AS_теор} = 1.6\%.$$

Таким образом, полная прогнозируемая неопределенность результатов для теста «Количественное определение» азапентацена в глазных каплях не превышает критическое значение $\Delta_{AS_теор} = 1.6\%$, т.е. методика будет давать корректные результаты в других лабораториях.

Выводы

1. Разработана методика количественного определения азапентацена в глазных каплях 0.015% с использованием метода абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой области при длине волны 293 нм.

2. Проведенные валидационные исследования с использованием критериев приемлемости для допусков содержания азапентацена $\pm 5\%$ подтверждают специфичность, линейность, правильность, сходимость, робастность и внутрилабораторную прецизионность разработанной методики.

3. Для подтверждения корректности методики при воспроизведении в других лабораториях установлено, что полная неопределенность результатов анализа не превышает критического значения неопределенности методики.

4. Экспериментально доказано, что данная методика может быть корректно воспроизведена и пригодна для контроля качества глазных капель азапентацена 0.015% на различных этапах жизненного цикла лекарственного средства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Наказ МОЗ № 460 від 23.07.2015. Про внесення змін до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення та затвердження Порядку перевірки матеріалів, доданих до заяви про державну реєстрацію окремих лікарських засобів, щодо їх об-

сягу. — Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z1210-15>.

2. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. — Т. 1. — 1128 с.

3. Компендиум 2015 — лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. — Режим доступа: <http://pda.compendium.com.ua/info/-8896/kvinaks-sup-sup->.

4. Drug Master File for Azapentacene Polysulfonate Sodium. — Shanghai Medper Co., Ltd., Китай.

5. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: РІРЕГ, 2001. — 556 с.

6. Руководство 42-3.4:2004. Руководства по качеству. Лекарственные средства. Производство готовых лекарственных средств / Н. Ляпунов, В. Георгиевский, Е. Безуглая и др. — К.: Морион, 2004. — 12 с.

7. Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств / под ред. чл.-кор. НАН Украины В.П. Георгиевского. — Харьков: НТМТ, 2011 — Т. 3. — 520 с.

8. Руководство по валидации методик анализа лекарственных средств / Под ред. Н.В. Юргеля, А.Л. Младенцева, А.В. Бурдейна и др.; Разработчики — В.Л. Багирова, А.И. Гризодуб, Т.Х. Чибилев и др. — М.: Фармацевтическая промышленность, 2007. — 58 с.

УДК 615.07: 615.457.1: 617.741-004.1

Резюме

Сіденко Л.М., Назарова О.С.

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

Розробка методики кількісного визначення азапентацену в очних краплях антикатарактальної дії

Розроблено методику кількісного визначення азапентацену полісульфонату натрію в очних краплях з використанням методу абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій області за довжини хвилі 293 нм. Проведено валидаційні дослідження. Встановлено відповідність методики критеріям прийнятності для допусків вмісту $\pm 5\%$ за такими валидаційними характеристиками, як специфічність, лінійність, прецизійність (збіжність), правильність, діапазон застосування, робастність (стабільність розчинів у часі) і внутрішньолабораторна прецизійність. Експериментально доведено, що дана методика може бути коректно відтворена і придатна для контролю якості очних крапель на різних етапах життєвого циклу лікарського засобу.

Ключові слова: азапентацен, метод абсорбційної спектрофотометрії, валидація, стандартизація, очні краплі.

UDC 615.07: 615.457.1: 617.741-004.1

Summary

Sidenko L.M., Nazarova O.S.

State Enterprise «State Scientific Center for Drugs and Medical Products», Kharkiv

Development of methods for the quantitative determination azapentacene in eye drops anticataract action

A method for the quantitative determination of sodium azapentacene polysulphonates in eye drops using the method of absorption spectrophotometry in the ultraviolet region at a wavelength of 293 nm. In accordance with the method developed by the absorbance of the test solution was measured spectrophotometrically at a wavelength of 293 nm in a cuvette with a layer thickness of 10 mm, using a water solution compensation. According to the requirements of the application range SFU proposed technique should be from 80% to 120% of the nominal content. As a result of analysis of model compounds and their statistical processing it found that the meth-

od of analysis has sufficient convergence (found value relative confidence value of the interval $Z(\Delta_z(\%)) = 0.54\%$ is less than the critical value for the convergence of the results (1.6 %) and accuracy (the criterion insignificance systematic method error — systematic method error (0.44 %) and almost statistically insignificant) in the whole concentration range. Calculation of the linear dependence of the parameters carried out by least squares. The high value of the correlation coefficient ($r = 0.99983$) meets the acceptability criteria ($r = 0.99810$) and confirmed the linearity relationship between the taken («true»), and found azapentatsene amount in the range from 80 % to 120 %. The relative confidence interval of five parallel measurements ($\Delta_z = 0.82\%$) when checking intermediate precision quantification azapentatsene satisfies the eligibility criteria ($\leq 1.6\%$) (at $B = 5\%$). When checking the stability of the solutions of the relative value of the confidence interval of successive measurements of the optical density of the solution and the WS azapentatsene ($\Delta_t = 0.0015$) test solution ($\Delta_t = 0.0017$) meets the criterion of acceptability ($\Delta_t \leq \max \delta = 0.51\%$) (at $B = 5\%$), that is, solutions are stable for at least 5 hours. Predicted complete uncertainty analysis results ($\Delta_{\text{вст}}(\%)$) is 1.15 %, which does not exceed the maximum permissible uncertainty

analysis ($\leq 1.6\%$), i.e. the methodology will give correct results in other laboratories in terms of «quantitative determination». The studies found matching techniques eligibility criteria for the content of tolerance of $\pm 5\%$ on to validated characteristics: specificity, linearity, precision (convergence) is correct, the application range and intermediate precision. It is experimentally proved that this method can be reproduced correctly, and is suitable for the quality control of the eye drops at various stages of its life cycle.

Keywords: azapentacene, absorption spectrophotometric method, validation, standardization, eye drops.

Сиденко Лариса Николаевна. Ст. научний сотрудник лаборатории технологии готовых лекарственных средств ГП «ГНЦЛС» (2008), к.фарм.н. (2008). Ст. научний сотрудник (2016).

Назарова Елена Сергеевна. Зав. лабораторией анализа, качества и стандартизации лекарственных препаратов ГП «ГНЦЛС» (2009), к.фарм.н. (2005). Ст. научний сотрудник (2016).

УДК 547.792:543.544.5.068.7:[615.31:615.213]

Кучеренко Л.І., Німенко Г.Р., Ващенко О.В., Ващенко В.В.
НВТ «Фарматрон»
Запорізький державний медичний університет

Щодо сумісного визначення карбамазепіну та тіотриазоліну в модельній суміші методом ВЕРХ. Повідомлення 2: вибір фази для сумісного визначення карбамазепіну та тіотриазоліну в модельній суміші методом ВЕРХ (градієнтне елюювання)

На підставі попередніх досліджень встановлено, що одночасне визначення вмісту карбамазепіну й тіотриазоліну ускладнюється такими факторами, як відмінність у розчинності та значна різниця хроматографічної рухливості речовин (малополярного карбамазепіну та сильнополярного тіотриазоліну). При ізократичному елююванні не вдалося вибрати умови одночасного визначення цих речовин, за яких об'єм утримування тіотриазоліну міг би істотно відрізнятись від «мертвого» об'єму колонки. Для вирішення цього питання нами було використане градієнтне елюювання.

В умовах градієнтного елюювання можливо вирішити поставлену перед нами задачу одночасного визначення діючих компонентів. Однак є недолік таких умов, що пов'язаний з низьким оптичним поглинанням тіотриазоліну та необхідністю проведення аналізу за довжини хвилі 220 нм. При спробі проведення аналізу при 230 нм зменшилась чутливість виявлення компонентів.

Ключові слова: карбамазепін, тіотриазолін, модельна суміш, високоефективна рідинна хроматографія, градієнтне елюювання.

Епілепсія — це хронічна патологія, що викликає порушення всіх показників діяльності центральної нервової системи (ЦНС), від яких страждає пам'ять, мислення, емоційна сфера. І серед різноманітних форм патології ЦНС вона посідає одне з провідних місць. Незалежно від етнічних та географічних ознак епілепсія зустрічається у 1-2 % людей. Приблизно у 5 % людей протягом життя має місце хоча б один епілептичний напад [1, 2].

До недавнього часу лікування епілепсії було спрямоване, в основному, на ліквідацію нападів. Однак відомо, що тяжкість епілепсії визначається не тільки кількістю і характером

її пароксизмів, але і ступенем психічних змін у хворого. Епілепсія, що проявляється малими нападами, скронева епілепсія психомоторної, психосенсорної семіології та епілептичні напади автоматизму часто супроводжуються емоційними розладами — тривогою, страхом, напругою, невротичними явищами, порушенням пам'яті, що в свою чергу може призводити до епілептичного слабоумства і деградації особистості [1, 2].

Первинним завданням протисудомних засобів є пригнічення постійних епілептичних розрядів, що дезорганізують роботу інтеграційних систем мозку. Серед різних протиепілептичних

засобів карбамазепін (carbamazepine) є одним з найбільш активних, що добре зарекомендував себе на практиці [3].

Карбамазепін позитивно впливає при різних формах нападів — як найпростіших (без зміни свідомості), так і складних (поєднаних з порушенням свідомості), що свідчить про його ефективність як при симптоматичній, так і при криптогенній епілепсії. Перевагою карбамазепіну є його безпосередня дія при локалізації осередку збудження в скроневій ділянці, яке часто призводить до дефектів психічної сфери. Карбамазепін запобігає або редукує частоту епілептичних нападів, нормалізує електроенцефалограму хворих. Є дані про ефективність препарату при гіперкінезах різного походження. Зазначалося виборче гальмування пентилентетразолових клонічних судом карбамазепіном. Поряд з антиконвульсивною активністю він має антидепресивну, тимолептичну і нормотимічну дію. Тому його призначають при афективних розладах. Позитивна дія відзначається при терапії карбамазепіном маніакально-депресивного стану. Слід відзначити особливу ефективність препарату при маніакальній фазі захворювання, проте він також проявляє протекторну дію відносно депресивного стану [3].

Продуктивним підходом до підвищення ефективності та зниження побічної дії антиконвульсантів є їх комбіноване використання з антиоксидантами, обґрунтоване даними, що з'явилися в останні роки, про важливу роль вільнорадикальних процесів у патогенезі епілепсії [2, 4].

Тому доцільно поєднувати протиепілептичні препарати з препаратами, що мають вплив на окислювально-відновні процеси, що нормалізують метаболізм ЦНС, підвищують енергозабезпечення тканин. Такими препаратами є нейрометаболічні засоби, що здатні захищати мозок і підвищувати резистентність організму до екстремальних впливів (гіпоксія → ішемія, травма мозку, епілепсія та ін.) [1, 3, 4].

Позитивним моментом застосування антиоксидантів при епілепсії є їх здатність підвищувати стійкість мозку до гіпоксії (судоми), активувати пластичні процеси в ЦНС (конвульсії викликають апоптоз), посилювати інтегративні механізми мозку [1].

Використання препаратів зі значною антиоксидантною здатністю може вважатися цілком логічним і доцільним для боротьби з больовими станами, а отже, може бути перспективним при спільному застосуванні з карбамазепіном при лікуванні невропатичного болю. Таким адекватним антиоксидантним препаратом є тіотри-

азолін — високоефективний лікарський засіб з широким спектром дії, що має антиоксидантну, протиішемічну, протизапальну, холатостимулюючу, антиаритмічну, мембраностабілізуючу, імуномодулюючу, протівірусну активність та стимулює регенерацію клітин. Він має виражену нормалізуючу дію на патобіохімічні процеси в головному мозку (інтенсифікація окисного продукування енергії в нейронах, зниження утворення синглетних форм кисню, реактивація антиоксидантної системи і посилення процесів адаптації нейронів в умовах гіпоксії), має церебропротекторну дію в умовах патології ЦНС, проявляє ноотропну, антиоксидантну, протиішемічну дію [4, 5].

Додавання карбамазепіну до тіотриазоліну дає можливість зменшити його побічні ефекти за рахунок зниження дози антиконвульсанту і забезпечити високу лікувальну дію [3].

При розробці оптимальних методів стандартизації для нових комбінованих лікарських засобів у вигляді таблеток важливу роль відіграють фізико-хімічні методи, одним з таких найсучасніших методів є високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ) [6, 7, 8, 9].

Метою нашого дослідження є вибір рухомої фази при розробці ВЕРХ-методики ідентифікації та кількісного визначення тіотриазоліну та карбамазепіну в суміші.

Матеріали та методи

Для розробки оптимальних методик стандартизації модельної суміші на основі карбамазепіну з тіотриазоліном було використане градієнтне елюювання. Для цього в лабораторних умовах на кафедрі фармацевтичної хімії ЗДМУ була виготовлена модельна суміш карбамазепіну та тіотриазоліну в оптимальному співвідношенні 1.5:1 (використано тіотриазолін серії 410609, виробник — ДП «Завод хімічних реактивів» НТК «Інститут монокристалів» НАН України, та карбамазепін серії 130223342, виробник — ZHEJIANG LIUHOU PHARMACEUTICAL CO, LTD, Китай). Потім було обрано елюенти: метиловий спирт (MeOH), трифтороцтову кислоту (ТФА), 0.01 М водний розчин тетрабутиламонію гідросульфату (ТВАHS) у різних співвідношеннях та комбінаціях.

Дослідження проводили з використанням модульної системи для ВЕРХ BISCHOFF (BISCHOFF Analysentechnik GmbH, Німеччина) зі спектрофотометричним детектором Lambda 1010 на оберненій фазі.

Колонки:

— Prontosil Eurobond C18 (250 × 4.6 мм, діаметр частинок — 5 мкм);

Таблиця 1

Результати хроматографування модельної суміші карбамазепіну з тіотриазоліном при використанні градієнтного елюювання

Ч.ч.	Хроматографічні умови	Хроматограма
1	<p>Колонка Prontosil Eurobond C18, елюент А: 10 % MeOH – 90 % 0.05 % TFA – H₂O; елюент В: 80 % MeOH – 20 % 0.05 % TFA – H₂O. Градієнт: 1) 0 хв — 10 % В; 2) 4 хв — 10 % В; 3) 5 хв — 100 % В; 4) 15 хв — 100 % В. Об'єм утримування: тіотриазоліну — 4.78 мл, карбамазепіну — 9.72 мл.</p>	
2	<p>Колонка Prontosil Eurobond C18, елюент А: 20 % MeOH – 80 % 0.05 % TFA – H₂O; елюент В: 80 % MeOH – 20 % 0.05 % TFA – H₂O. Градієнт: 1) 0 хв — 20 % В; 2) 5 хв — 20 % В; 3) 7 хв — 100 % В; 4) 15 хв — 100 % В. Об'єм утримування: тіотриазоліну — 2.73 мл, карбамазепіну — 10.09 мл.</p>	
3	<p>Колонка Hypersil ODS (C18) u5, елюент А: 0.01 М ТВАНС; елюент В: 60 % MeOH – 40 % 0.01 М ТВАНС. Градієнт: 1) 0 хв — 10 % В; 2) 4 хв — 10 % В; 3) 5 хв — 100 % В; 4) 15 хв — 100 % В; 5) 20 хв — 0 % В. Об'єм утримування: тіотриазоліну — 5.18 мл, карбамазепіну — 9.24 мл.</p>	

— Hypersyl ODS (C18) u5 (250 × 4.6 мм, діаметр частинок — 5 мкм).

Рухомі фази:

1 — елюент А: 10 % метанолу – 90 % 0.05 М розчину TFA – вода; елюент В: 80 % метанолу – 20 % 0.05 М розчину TFA – вода;

2 — елюент А: 20 % метанолу – 80 % 0.05 М розчину TFA – вода; елюент В: 80 % метанолу – 20 % 0.05 М розчину TFA – вода;

3 — елюент А: 0.01 М водний розчин ТВАНС; елюент В: 60 % метанолу – 40 % 0.01 М водного розчину ТВАНС;

Таблиця 1 (продовження)

Ч.ч.	Хроматографічні умови	Хроматограма
4	<p>Колонка Hypersil ODS (C18) u5, елюент А: 0.01 М ТВАНС; елюент В: 60 % MeOH – 40 % 0.01 М ТВАНС. Гرادієнт: 1) 0 хв — 20 % В; 2) 5 хв — 100 % В; 3) 12 хв — 100 % В; 4) 15 хв — 0 % В. Об'єм утримування: тіотриазоліну — 4.35 мл, карбамазепіну — 9.83 мл.</p>	
5	<p>Колонка Hypersil ODS (C18) u5, елюент А: 0.01 М ТВАНС; елюент В: 60 % MeOH – 40 % 0.01 М ТВАНС. Градієнт: 1) 0 хв — 25 % В; 2) 4 хв — 100 % В; 3) 11 хв — 100 % В; 4) 12 хв — 0 % В. Об'єм утримування: тіотриазоліну — 4.03 мл, карбамазепіну — 9.42 мл.</p>	

4 — елюент А: 0.01 М водний розчин ТВАНС;
елюент В: 60 % метанолу – 40 % 0.01 М вод-
ного розчину ТВАНС;

5 — елюент А: 0.01 М водний розчин ТВАНС;
елюент В: 60 % метанолу – 40 % 0.01 М вод-
ного розчину ТВАНС.

Швидкість рухомої фази — 1 мл/хв.

Аналітична довжина хвилі детектора —
220 нм, 230 нм.

Температура колонки — 25 °С.

Об'єм введеної проби — 20 мкл.

Приготування розчинів

Робочий розчин А: близько 0.025 г (точна на-
важка) модельної суміші діючих речовин (0.015 г
тіотриазоліну та 0.01 г карбамазепіну) поміща-
ють у мірну колбу місткістю 25 мл, розчиняють
у невеликій кількості метанолу, перемішують
та доводять метанолом до позначки.

Досліджуваний розчин В: 1 мл робочого роз-
чину А переносять у мірну колбу місткістю 10 мл
та доводять елюентом А до позначки.

У ході аналізу модельної суміші карамазе-
піну та тіотриазоліну як елюенти використову-

вали: елюент А — 10 % метанолу – 90 % 0.05 М
розчину ТФА – вода; елюент В — 80 % метано-
лу – 20 % 0.05 М розчину ТФА – вода.

Колонка Prontosil Eurobond C18, градієнт —
кислий буфер.

Об'єм утримування тіотриазоліну в цих
умовах склав близько 4.8 мл, карбамазепіну —
близько 9.7 мл. Зразок хроматограми модельної
суміші наведений у Табл. 1, п. 1. Спостерігаєть-
ся дрейф нульової лінії, коефіцієнт розділення
пиків дорівнює 3, пік тіотриазоліну уширений,
ефективність хроматографічної колонки, що
розрахована за піком карбамазепіну, близько
3500 теоретичних тарілок.

У наступному дослідженні ми збільшили
концентрацію метанолу на першому етапі, при
цьому спостерігали зменшення дрейфу нульової
лінії. Крім цього, об'єм утримування тіотриазо-
ліну зменшився до 2.7 мл (див. Табл. 1, п. 2), що
близько до «мертвого» об'єму колонки, хоча ко-
ефіцієнт розділення пиків і збільшився до 10.

В подальшому ми застосували іон-парне елю-
ювання, градієнт — нейтральне середовище,
використовувались елюенти, що містять: А —

0.01 М водний розчин ТВАНС; В — 60 % метанолу – 40 % 0.01 М водного розчину ТВАНС (колонка Нуперсйл ODS (C18) μ 5). При цьому спостерігається зменшення дрейфу нульової лінії, об'єм утримування тіотриазоліну збільшився від 4.35 мл до 5.18 мл (див. Табл. 1, пп. 3, 4). Коefіцієнт розділення піків дорівнює 3.5, симетрія піків задовільна.

Проведення останнього аналізу було здійснено за довжини хвилі детектора 230 нм, елюенти: А — 0.01 М водний розчин ТВАНС; В — 60 % метанолу – 40 % 0.01 М водного розчину ТВАНС (колонка Нуперсйл ODS (C18) μ 5). Це призвело до зменшення різниці між складом елюента на початку і наприкінці хроматографування та, відповідно, до збільшення швидкості зміни концентрації елюента. При цьому зменшилась приблизно в 1.5 рази чутливість визначення обох компонентів і одночасно вирівнялась фонові лінія (див. Табл. 1, п. 5).

Результати та їх обговорення

На підставі попередніх досліджень [10] встановлено, що одночасне визначення вмісту карбамазепіну й тіотриазоліну ускладнюється такими факторами, як відмінність у розчинності та значна різниця їх хроматографічної рухливості (малополярного карбамазепіну та сильнополярного тіотриазоліну). При ізократичному елююванні не вдалося вдало підібрати умови одночасного визначення цих речовин, в яких об'єм утримування тіотриазоліну істотно відрізнявся би від «мертвого» об'єму колонки. Для вирішення цього питання нами було використане градієнтне елюювання за необхідних для нього умов.

Наведені вище дані дозволяють зробити висновок, що в умовах іон-парного градієнтного елюювання можливо вирішити поставлену перед нами задачу одночасного визначення діючих компонентів. Однак недолік таких умов аналізу пов'язаний з низьким оптичним поглинанням тіотриазоліну та необхідністю проведення аналізу за довжини хвилі 220 нм. При спробі проведення аналізу при 230 нм зменшилась чутливість визначення кожного з компонентів, але в той самий час зменшився і дрейф базової лінії. Подальше вдосконалення методики можливе при використанні елюентів, які є сумішшю ацетонітрилу та води.

Висновок

Градієнтне елюювання дозволяє одночасно визначити діючі речовини модельної суміші тіотриазоліну та карбамазепіну (1.5:1), що уможливує одночасно як ідентифікацію, так і кіль-

кісне визначення методом ВЕРХ. Методика буде наведена у наступному повідомленні.

ЛІТЕРАТУРА

1. Зенков Л.Р. Лечение эпилепсии у детей / Л.Р. Зенков // Русский медицинский журнал. — 2007. — Т. 15, № 10. — С. 7-15.
2. Дзяк Л.А., Зенков Л.Р., Кириченко А.Г. Эпилепсия. — К.: Книга плюс, 2001. — 168 с.
3. Підвищення ефективності лікування епілепсії / Кучеренко Л.І., Бєленічев І.Ф., Мамчур В.Й. та ін. — Київ, 2015. — 4 с. — (Інформ. лист про нововведення в системі охорони здоров'я / Укрмедпатентінформ; № 225-2015, Вип. 19 з проблеми «Фармація»).
4. Применение антиоксиданта группы 3-оксипиридина в комбинированной патогенетической терапии больных парциальными эпилепсиями / Авакян Г.Н., Рыжова М.В., Бадалян О.Л. и др. // Журн. неврол. и психиат. — 2005. — № 6. — С. 21-25.
5. Тиотриазолин / Мазур И.А., Волошин Н.А., Чекман И.С. и др. — Запорожье-Львов: Наутилус, 2005. — С. 26-40.
6. Георгиевский Г.В. Стабильность и установление сроков годности лекарственных средств // Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств / под ред. чл.-кор. НАН Украины Георгиевского В.П. — Харьков: НТМТ, 2012. — Т. 3. — С. 1220-1262.
7. Георгиевский Г.В. Разработка комплекса физико-химических методик, обеспечивающих создание и контроль качества оригинальных отечественных препаратов, производных 1,2,4-триазола // Запорожский медицинский журнал. — 2011, Т. 13. — № 1. — С. 58-69.
8. Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств / под ред. чл.-кор. НАН Украины Георгиевского В.П. — Харьков: НТМТ, 2012. — Т. 2. Хроматографические методы. — 474 с.
9. Підбір оптимальних умов аналізу штучної суміші ізоніазиду та тіотриазоліну методом високоефективної рідинної хроматографії / Кучеренко Л.І., Хромильова О.В., Моряк З.Б., Ткаченко Г.І. // Запорож. мед. журн. — 2014. — № 2. — С. 118-120.
10. Щодо сумісного визначення карбамазепіну та тіотриазоліну в модельній суміші методом ВЕРХ. Повідомлення 1: підбір фази для сумісного визначення карбамазепіну та тіотриазоліну в модельній суміші методом ВЕРХ / Кучеренко Л.І., Німенко Г.Р., Ващенко О.В., Ващенко В.В. // Фармацевтичний часопис: Наук.-практ. журн. — 2016. — № 1. — С. 54-58.

УДК 547.792:543.544.5.068.7:[615.31:615.213]

Резюме

Кучеренко Л.І., Німенко А.Р.,
Ващенко Е.В., Ващенко В.В.

НПО «Фарматрон»

Запорожский государственный медицинский университет

Относительно совместного определения карбамазепина и тиотриазолина в модельной смеси методом ВЭЖХ. Сообщение 2: выбор фазы для совместного определения карбамазепина и тиотриазолина в модельной смеси методом ВЭЖХ (градиентное элюирование)

На основании предварительных исследований установлено, что одновременное определение содержания карбамазепина с тиотриазолином осложняется такими факторами, как различие в растворимости и значительная разница хроматографической подвижности веществ (малополярный карбамазепин и сильнополярный тиотриазолин). При изократическом элюировании не удалось удачно подобрать условия одновременного определения этих веществ, при которых объем удерживания тиотриазолина существенно отличался бы от «мертвого» объема колонки.

Для решения этого вопроса нами было использовано градиентное элюирование.

В условиях градиентного элюирования возможно решить поставленную перед нами задачу одновременного определения действующих компонентов. Однако недостаток таких условий анализа связан с низким оптическим поглощением тиотриазолина и необходимостью проведения анализа при длине волны 220 нм. При попытке проведения анализа при 230 нм уменьшилась чувствительность обнаружения компонентов, но при этом выровнялась базовая линия.

Ключевые слова: карбамазепин, тиотриазолин, модельная смесь, высокоэффективная жидкостная хроматография, градиентное элюирование.

UDC 547.792:543.544.5.068.7:[615.31:615.213]

Summary

Kucherenko L.I., Nimenko A.R.,
Vashchenko E.V., Vashchenko V.V.
NVT «Farmatron», Ukraine
Zaporozhye State Medical University, Ukraine

For joint definitions of carbamazepine and thiotriazolin in model mixture by HPLC. Message 2: selection phase for the joint determination of carbamazepine and thiotriazoline in the model mix HPLC (gradient elution)

Epilepsy — a chronic pathology that is a violation of all the indicators of CNS. Memory, thinking, emotional sphere suffer from it. Among the various forms and CNS pathologies, it is one of the leading.

The primary objective of anticonvulsants is permanent suppression of epileptic discharges that disrupt the work of integration of the brain. Among the various antiepileptic drugs one of the most active and well proven in practice are carbamazepine.

Carbamazepine has positive effects in various forms of seizures, as the easiest (no change of consciousness) and complex (combined with violation of consciousness), indicating its effectiveness both in symptomatic and cryptogenic epilepsy. Carbamazepine advantage is its direct effect in the localization of foci of excitation in the temporal region, which often leads to defects in the mental sphere. Carbamazepine prevents or reduces the frequency of seizures, EEG normalizes patients. There is evidence of efficacy at hyperkinesia of different origin. Noted the selective inhibition of carbamazepine pentilentetrazol clonic seizures. Along with anticonvulsant activity it has psychotropic properties such as antidepressant.

A positive aspect of the use of antioxidants in epilepsy is their ability to increase resistance to hypoxia of the brain (seizures), activate plastic processes in the central nervous system (convulsions cause apoptosis) strengthen the integrative mechanisms of the brain.

Therefore, the use of medicines with significant antioxidant capacity can be considered logical and reasonable to deal with painful conditions, and therefore may be promising in the joint application with carbamazepine in the treatment of neuropathic pain. This drug is adequate antioxidant thiotriazolin — highly effective drug with a broad spectrum of activity that has anti-

oxidant, antiischemic, membrane, immunomodulatory, antiarrhythmic, anti-inflammatory, antiviral and stimulating cell regeneration activity. He gives expressed normalizing effect on pathobiochemical processes in the brain (intensification of oxidative production of energy in neurons, reducing the formation of singlet oxygen, reactivation of the antioxidant system and enhance adaptation processes of neurons in hypoxia) has cerebroprotective action in terms of CNS pathology, shows neuroprotective, antioxidant, antiischemic action.

Adding carbamazepine to thiotriazoline enables to reduce its side effects by reducing the dose of anticonvulsants and provide high therapeutic effect.

The aim of our research is to develop methods and selection of items for the joint determination of carbamazepine and thiotriazoline in a model mixture by high performance liquid chromatography (HPLC) using gradient-elution pair.

To develop best practices for standardizing artificial mixtures based on carbamazepine and thiotriazolin gradient was used — even elution. To do this in the laboratory at the Department of Pharmaceutical Chemistry ZSMU model was made mixture of active ingredients in the optimal ratio of 1.5:1. Further research was carried out selection eluent containing methanol (MeOH), trifluoroacetic acid (TFA), 0.01 M solution tetrabutylammonium hydrosulfatium (TBAHS) in various proportions and combinations.

Based on previous studies it was found that the simultaneous determination of carbamazepine with thiotriazolin complicated by the following factors: the difference in solubility and chromatographic big difference in their mobility (low-carbamazepine and strongly polar thiotriazoline). In isocratic elution was unable to successfully pick up the condition of simultaneous determination of these substances, which thiotriazoline amount of maintenance would significantly different from a dead volume of the column. To address this issue we used gradient elution with the necessary conditions for it.

Thus it can be argued that an even gradient elution ion can simultaneously identify the active ingredients of the model mix, carbamazepine and thiotriazoline, making it possible to simultaneously identify both identify and quantify by HPLC.

Keywords: carbamazepine, thiotriazolin, model mix, high performance liquid chromatography, gradient elution.

Кучеренко Людмила Іванівна. Професор (2015), д.фарм.н. (2010), завідувач кафедри фармацевтичної хімії ЗДМУ.

Німенко Ганна Романівна. Викладач-стажист кафедри фармацевтичної хімії ЗДМУ.

Ващенко Олена Володимирівна. К.х.н., мол. науковий співробітник НТК «Інститут монокристалів» НАН України, спеціаліст з якості НВТ «Фарматрон».

Ващенко Валерій Володимирович. К.х.н., ст. науковий співробітник НТК «Інститут монокристалів» НАН України, хімік-аналітик НВТ «Фарматрон».

Технологія лікарських засобів

УДК 615.276:615.454].001.53

Ляпунов А.Н., Безуглая Е.П., Ляпунов Н.А.

Государственное научное учреждение «Научно-технологический комплекс “Институт монокристаллов” НАН Украины», Харьков

Исследование высвобождения мелоксикама из мягких лекарственных средств в опытах *in vitro* методом диализа через полупроницаемую мембрану

Исследовано распределение частиц по размерам в субстанции мелоксикама и ее растворимость, которые могут быть значимы для высвобождения мелоксикама из мягких лекарственных средств (МЛС). Показано, что размер частиц мелоксикама в спиртовых суспензиях уменьшается при диспергировании; с увеличением частоты вращения ротора диспергатора эффективность измельчения возрастает. Исследована растворимость мелоксикама в воде, смешанных растворителях этанол — вода (25:75) и этанол — вода (40:60) по сравнению с растворимостью в системе *N*-метилпирролидон (*N*-МП) — этанол — вода (15:25:60) при температуре 25 °С в зависимости от содержания трометамола и pH растворов. С увеличением содержания трометамола повышается pH растворов и концентрация растворенного в них мелоксикама. По увеличению растворимости соли мелоксикама с трометамолом растворители располагаются в ряду: вода < этанол 25 % < этанол 40 % < *N*-МП — этанол — вода. С учетом данных о растворимости изготовлен гель мелоксикама 1 % на основе карбомера, который содержит мелоксикам одновременно в виде раствора и суспензии. Показано, что физико-химические свойства этого геля, значимые для высвобождения мелоксикама, сопоставимы со свойствами препарата «Амелотекс®», гель 1 %, в котором мелоксикам находится в виде раствора. В опытах *in vitro* методом диализа через полупроницаемую мембрану исследовано высвобождение мелоксикама из указанных гелей и препарата «Матарен® Плюс», крем, содержащего 3 % мелоксикама в виде суспензии. Показано, что через полупроницаемую мембрану в камеру с водой диффундирует мелоксикам, который находится в гелях в виде раствора, а не суспензии. Для местного лечения остеоартритов и других заболеваний, когда необходимо высвобождение мелоксикама и его трансдермальное проникновение, рационально применять МЛС, содержащие мелоксикам в растворенном состоянии.

Ключевые слова: мелоксикам, растворимость, растворитель, раствор, суспензия, высвобождение.

Мелоксикам относится к нестероидным противовоспалительным средствам (НПВС) и является селективным ингибитором ЦОГ-2 [1], что обуславливает его высокую эффективность и хорошую переносимость [2, 3]. До недавнего времени фармацевтическая промышленность выпускала препараты мелоксикама только системного действия в форме растворов для инъекций, таблеток и ректальных суппозиторий [1]. В отличие от многих НПВС, мелоксикам не оказывает хондротоксического действия и обладает определенным хондропротекторным потенциалом, что делает его перспективным для лечения остеоартритов [4, 5]. В свою очередь это требует разработки и внедрения в медицинскую практику мягких лекарственных средств (МЛС) для наружного применения, обеспечивающих трансдермальное всасывание и поступление мелоксикама к очагу поражения [6].

Гипотетически для высвобождения из лекарственной формы и транспорта сквозь кожу мелоксикам должен находиться в препарате в растворенном состоянии. В то же время зарегистрированный в Российской Федерации в 2010 г. препарат «Матарен® Плюс», крем для наружного применения (ОАО «Нижфарм»), предназначенный для лечения воспалитель-

ных и дегенеративных заболеваний опорно-двигательного аппарата, содержит 3 % мелоксикама, который находится в основе в виде суспензии [7]. В 2014 г. внедрен в производство препарат «Амелотекс®», гель для наружного применения 1 %, содержащий 1 % мелоксикама в растворенном виде; гель предназначен для симптоматической терапии остеоартроза, сопровождающегося болевым синдромом [6, 7].

Цель данной работы — исследовать влияние дисперсного состояния мелоксикама (истинный раствор и дисперсная фаза суспензии) на его высвобождение из МЛС в опытах *in vitro* методом диализа через полупроницаемую мембрану с учетом возможного влияния других фармацевтических факторов, чтобы обеспечить рациональный подход к разработке МЛС с НПВС.

Объекты и методы

Объектами исследований служили мелоксикам (ULKAR KIMYA Sanayii Ve Ticaret A.S.) [1, 8], трометамол (Merck, Cat. № 108386), *N*-метилпирролидон (*N*-МП) (Ashland Speciality Ingredients), этанол (96 %), вода очищенная [8, 9], Carbopol® Ultrez 21 Polymer [10], смешанные растворители, растворы и суспензии мелокси-

кама. В качестве объектов исследований использовали образец препарата «Амелотекс®», гель для наружного применения 1 % [7, 11, 12], и лабораторный образец препарата «Мелоксикам», гель 1 %, составы которых приведены в Табл. 1.

Препарат «Мелоксикам», гель 1 %, готовили диспергированием Carbopol® Ultrez 21 Polymer в части воды с дальнейшим его набуханием, смешиванием дисперсии с частью этанола (96 %) и ее дегазацией, диспергированием мелоксикама в части этанола (96 %), растворением трометамола в части воды, смешиванием дисперсии Carbopol® Ultrez 21 с водным раствором трометамола, после чего образуется гель, и затем с суспензией мелоксикама с последующей дегазацией под вакуумом при перемешивании. Гель готовили в вакуумном реакторе-гомогенизаторе РП-5 (НТК «Промфарм») [13].

В препарате «Амелотекс®», гель 1 %, мелоксикам полностью находится в виде истинного раствора, а в препарате «Мелоксикам», гель 1 %, — частично в виде раствора, а частично в виде суспензии. Кроме того, объектом исследований служил препарат «Матарен® Плюс», крем для наружного применения, который содержит 3 % мелоксикама преимущественно в виде суспензии [7].

Значение pH измеряли потенциометрически (2.2.3) [8] непосредственно в растворах и гелях с помощью pH-метра Metrohm 827 lab (Metrohm), снабженного электродом типа Rotrode (Metrohm, кат. № 6.0235.100).

Растворимость мелоксикама исследовали изотермическим методом по методике, описанной в литературе [14]. Концентрацию мелоксикама в растворах и диализате определяли методом абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25) [8] по валидированной методике [14]. Спектры поглощения снимали на спектрофотометре

Shimadzu PharmaSpec UV-1700 с программным обеспечением UVProbe версии 2.21.

Распределение частиц мелоксикама по размерам определяли в суспензиях методом лазерной дифракции с помощью лазерного дифракционного анализатора частиц Shimadzu SALD-2201 (Shimadzu) [8]. Для приготовления суспензий использовали этанол (96 %), в котором мелоксикам очень мало растворим (1 : 2500) [14]. При изготовлении испытуемой суспензии к 10 мг мелоксикама прибавляли 10 мл этанола (96 %), выдерживали в течение 3-5 мин в ультразвуковой бане и перемешивали. К 1 мл полученной суспензии прибавляли 10 мл этанола (96 %) и перемешивали (0.1 мг/мл).

Мелоксикам измельчали в среде этанола (96 %) с помощью диспергатора типа «ротостатор» Megatron MT 1-50 SHS F/2 (Kinematica AG), варьируя частоту вращения ротора и время обработки. Суспензию охлаждали путем подачи в рубашку бункера воды с температурой $(1.0 \pm 0.2) ^\circ\text{C}$ с помощью термостата Julabo F-25 (Julabo Labortechnik GmbH).

Реогаммы гелей, отражающие зависимость касательного напряжения сдвига (τ_c) от градиента скорости сдвига (D_c), снимали на ротационном вискозиметре с коаксиальными цилиндрами Rheolab QC (Anton Paar). Структурную вязкость (η) рассчитывали по формуле [8]: $\eta = \tau_c / D_c$.

В эксперименте использовали спиновый зонд ТЕМПОН (Рис. 1), который растворим в воде и этаноле (96 %) [15, 16].

В гели зонд ТЕМПОН вводили в концентрации 10^{-4} моль/л. Спектры электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) снимали с помощью ЭПР-спектрометра ESR Spectrometer SMS8400 (Adani) при температуре $25 ^\circ\text{C}$. По спектрам ЭПР определяли изотропную константу ($A_{\text{изо}}$), характеризующую полярность микроокружения спинового зонда, и время

Таблица 1

Составы гелей мелоксикама 1 %

Компоненты	Содержание компонентов, г/100 г:	
	«Амелотекс®», гель 1 %	«Мелоксикам», гель 1 %
Мелоксикам	1.0	1.0
N-метилпирролидон	15.0	—
Этанол (96 %)	25.0	40.0
Carbopol® Ultrez 21 Polymer	0.9	0.9
Трометамол	2.1	0.9
Масло неролиевое	0.015	—
Масло лавандовое	0.010	—
Вода очищенная	до 100.0	до 100.0
pH геля	8.20	6.55

корреляции его вращательной диффузии (τ_{+1} и τ_{-1}) по формулам [16]:

$$\tau_{+1} = \frac{\left(\sqrt{\frac{h_0}{h_{+1}}} - 1\right) \times \Delta H_0}{2 \times 10^8}$$

и

$$\tau_{-1} = \frac{\left(\sqrt{\frac{h_0}{h_{-1}}} - 1\right) \times \Delta H_0}{3.6 \times 10^9},$$

где h_{+1} , h_0 и h_{-1} — интенсивности низкопольной, центральной и высокопольной компонент соответственно;

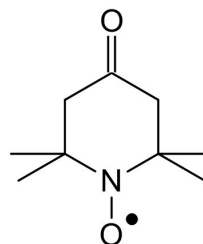
ΔH_0 — ширина центральной компоненты спектра ЭПР.

Рабочий интервал τ для этих формул составляет от 2×10^{-9} с до 10^{-11} с. Переориентация несферических молекул, растворенных в жидкости, характеризуется двумя временами корреляции: τ_{-1} , связанным с флуктуациями

в направлениях, перпендикулярных длинной оси зонда, и τ_{+1} , связанным с вращением вокруг его длинной оси [16]. По формуле Стокса-Эйнштейна время корреляции вращательной диффузии (τ) прямо пропорционально эффективному радиусу (R) спиновое зонда и микровязкости (η) его локального окружения и обратно пропорционально абсолютной температуре (T) [15, 16]:

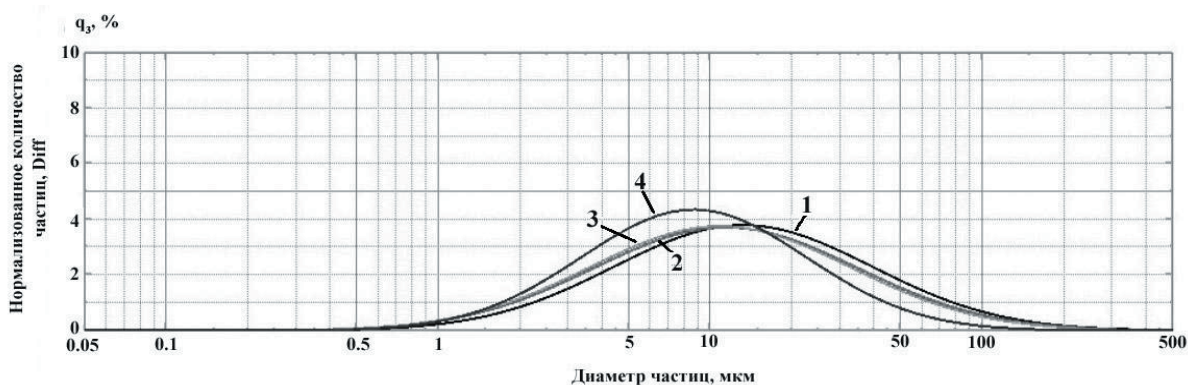
$$\tau = \frac{(4\pi R^3 \eta)}{3kT}.$$

Рисунок 1



Структурная формула спинового зонда ТЕМПОН

Рисунок 2



Распределение частиц по размерам в суспензиях мелоксикама:

- 1 — исходно (без измельчения);
- 2 — измельчение в течение 5 мин при частоте вращения ротора 5 000 об/мин;
- 3 — измельчение в течение 1 мин при частоте вращения ротора 15 000 об/мин;
- 4 — измельчение в течение 1 мин при частоте вращения ротора 25 000 об/мин.

Таблица 2

Размеры частиц мелоксикама в суспензиях

№ суспензии (см. Рис. 2)	Средний размер (D), мкм	Наибольший размер частиц (D, мкм) во фракции:				
		10 % D	30 % D	50 % D	70 % D	90 % D
1	13.157	3.238	7.402	13.159	23.382	53.635
2	11.361	2.703	6.330	11.361	20.414	47.688
3	10.823	2.620	6.056	10.823	19.324	44.829
4	8.666	2.554	5.250	8.666	14.322	29.551

Примечание. 10 % D — максимальный размер частиц во фракции с наименьшим диаметром частиц, составляющей 10 % от общего числа частиц; 30 % D — наибольший размер частиц во фракции, составляющей 30 % от общего числа частиц и т.д.

Кинетику абсорбции воды гелем определяли в опытах *in vitro* методом диализа через мембрану из целлофана (ГОСТ 7730-89) при температуре $(32 \pm 0.1)^\circ\text{C}$ [17]. Исходно масса геля в камере диализатора составляла 3.0 г.

Высвобождение мелоксикама из препаратов определяли в опытах *in vitro* методом диализа через мембрану из целлофана (ГОСТ 7730-89) при температуре $(32 \pm 0.1)^\circ\text{C}$ [18]. В камеру помещали 3.0 г препарата, а площадь контакта препарата с мембраной составляла 3.14 см². Определяли количество мелоксикама (мг), высвободившегося на данный момент времени в расчете на единицу площади мембраны (1 см²).

При проведении исследований образцы термостатировали с помощью термостата Julabo F12-ED (Julabo Labortechnik GmbH, Германия) с точностью $\pm 0.1^\circ\text{C}$.

Результаты исследований и их обсуждение

Высвобождение мелоксикама через полупроницаемую мембрану гипотетически может зависеть от следующих фармацевтических факторов:

- дисперсное состояние мелоксикама (истинный раствор или дисперсная фаза суспензии), а также соотношение между количеством мелоксикама в виде истинного раствора и дисперсной фазы суспензии;
- распределение частиц по размерам в суспензии;
- локализация молекул или частиц мелоксикама в препарате;
- реологические свойства геля (например, структурная вязкость);
- микровязкость и природа локального окружения молекул мелоксикама, которые могут оказать влияние на диффузию;
- осмоляльность препарата.

Исследуемые гели являются гидрофильными, обладают гиперосмоляльностью и пониженной температурой замерзания. Из-за достаточно большой концентрации гидрофильных растворителей измерение их осмоляльности невозможно, так как она находится за пределами величин осмоляльности, которые могут быть корректно измерены с помощью осмометров разных типов.

При контакте гидрофильного препарата и воды создается разница в осмотическом давлении, для выравнивания которой возникают два разнонаправленных диффузионных процесса: вода диффундирует в препарат, а компоненты препарата (в частности, действующее вещество и другие низкомолекулярные вещества) диффундируют в воду. Чтобы вода с гелем не

смешивалась, их разделяют полупроницаемой мембраной, препятствующей растворению геля в воде, но позволяющей молекулам воды и низкомолекулярным веществам диффундировать через мембрану.

Таким образом, осмоляльность препарата можно оценивать опосредованно по их осмотической активности — кинетическим процессам переноса воды в камеру с препаратом, а действующих веществ и некоторых низкомолекулярных (проникающих) веществ в камеру с водой. При этом в ходе эксперимента принято через определенные отрезки времени определять изменение массы препарата в процессе абсорбции им воды путем взвешивания камеры с препаратом [17] и концентрацию действующего и/или вспомогательного вещества в диализате, то есть в камере с водой [18, 19]. Для сравнения кинетики высвобождения вещества из разных препаратов или абсорбции воды разными препаратами важно использовать в ходе исследований одно и то же оборудование, одни и те же материалы и условия эксперимента. Такие физико-химические исследования важны, поскольку их результаты позволяют прогнозировать поведение препаратов при нанесении на кожу или раневую поверхность: *во-первых*, абсорбцию влаги или экссудата препаратом и, *во-вторых*, пенетрацию действующего вещества, так как повышенная осмоляльность является основным механизмом пассивной диффузии [19].

Чтобы корректно оценить в опытах *in vitro* различия в высвобождении мелоксикама из гелей, обусловленные его дисперсным состоянием (раствор и дисперсная фаза суспензии), необходимо предварительно исследовать свойства суспензий и растворимость мелоксикама, чтобы знать, какие количества мелоксикама находятся в препарате в виде раствора и дисперсной фазы суспензии. Кроме того, для такой оценки сравниваемые гели должны быть сопоставимы по другим фармацевтическим факторам, которые могут повлиять на высвобождение мелоксикама, например по осмотической активности, микровязкости дисперсионной среды и реологическим параметрам.

Мелоксикам — порошок, который при температуре 25°C практически нерастворим в воде (1 : 10000) и очень мало растворим в этаноле (96 %) (1 : 2500) [8, 14]. На Рис. 2 и в Табл. 2 представлено распределение частиц мелоксикама по размерам исходно и после измельчения.

Исходно субстанция мелоксикама характеризуется достаточно широким диапазоном распределения частиц по размерам (Рис. 2),

но имеет небольшой средний размер частиц 13.157 мкм (Табл. 2). Диспергирование мелоксикама в среде этанола (96 %) оказывается тем эффективнее, чем больше частота вращения ротора. Обработка суспензии в течение 1 мин при частоте 25 000 об/мин позволяет уменьшить средний размер частиц в 1.52 раза и сузить диапазон распределения частиц по размерам (Табл. 2). Суспензия № 4 была использована для изготовления препарата «Мелоксикам», гель 1 %.

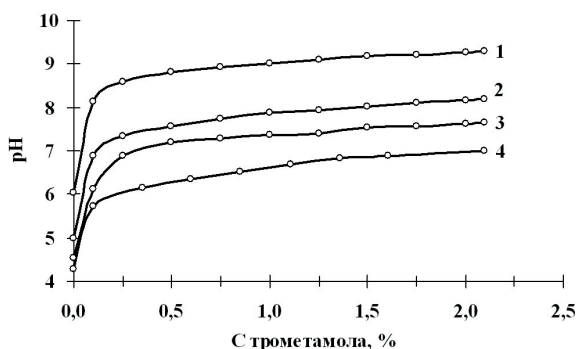
Мелоксикам образует в растворах с трометамолом соль, которая хорошо растворима в смешанном растворителе *N*-МП — этанол — вода (15:25:60); при этом растворимость резко увеличивается с повышением pH более 6.0 [14]. Благодаря этим факторам мелоксикам в препарате «Амелотекс®», гель 1 %, находится в виде раствора. Для сравнительных исследований необходимо было получить препарат, в котором мелоксикам большей частью находился бы в виде дисперсной фазы суспензии. При этом оба геля должны обладать одинаковой (или очень близкой) осмотической активностью.

Исследовали растворимость мелоксикама в воде и смешанных растворителях этанол — вода (25:75) и этанол — вода (40:60) в зависимости от содержания трометамола и pH. Мелоксикам суспендировали в воде или этаноле (96 %); трометамол растворяли в воде и раствор при необходимости смешивали с частью этанола (96 %), а затем с суспензией мелоксикама. Смесь выдерживали 24 ч при температуре 25 °С и отфильтровывали. Определяли pH фильтрата и содержание в нем мелоксикама. Результаты исследований представлены на Рис. 3, 4 и 5.

Как следует из Рис. 3, введение трометамола и увеличение его концентрации приводит к увеличению pH растворов. Прибавление около 0.10—0.25 % трометамола приводит вначале к резкому повышению pH растворов, после чего с увеличением концентрации трометамола pH растворов возрастает менее интенсивно (Рис. 3). Чем выше содержание этанола, тем ниже pH растворов при данной концентрации трометамола (Рис. 3). Самые низкие значения pH растворов имели место при использовании смешанного растворителя *N*-МП — этанол — вода (15:25:60) (Рис. 3).

Как следует из Рис. 4, введение трометамола и увеличение его концентрации приводит к увеличению содержания мелоксикама в насыщенных растворах. В диапазоне концентраций трометамола приблизительно от 0.1 % до 2.1 % самой маленькой растворяющей способностью обладает вода (Рис. 4). При введении этанола в концентрации 25 % содержание мелоксикама в насыщенных растворах увеличивается. Дальнейшее повышение концентрации этанола до 40 % практически не влияет на содержание мелоксикама в насыщенном растворе при данной концентрации трометамола. То есть, концентрация мелоксикама в насыщенном растворе зависит от содержания трометамола, а не от содержания этанола (96 %) (Рис. 4). В то же время использование смешанного растворителя *N*-МП — этанол — вода (15:25:60) позволяет получить насыщенный раствор с более высокой концентрацией мелоксикама при данном содержании трометамола, чем при использовании растворителя этанол — вода (40:60) (Рис. 4).

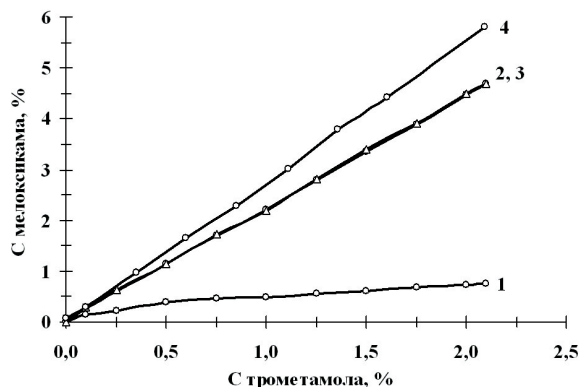
Рисунок 3



Зависимость pH насыщенных растворов мелоксикама при температуре 25 °С от концентрации (С) трометамола

Растворители: 1 — вода; 2 — этанол — вода (25:75); 3 — этанол — вода (40:60); 4 — *N*-МП — этанол — вода (15:25:60).

Рисунок 4



Зависимость концентрации (С) мелоксикама в насыщенных растворах при температуре 25 °С от содержания (С) трометамола

Растворители: 1 — вода; 2 — этанол — вода (25:75); 3 — этанол — вода (40:60); 4 — *N*-МП — этанол — вода (15:25:60).

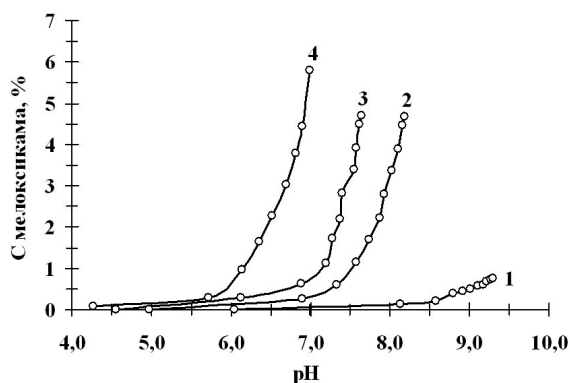
Состав растворителей влияет на величину рН, после превышения которой в насыщенных растворах резко увеличивается содержание соли мелоксикама (Рис. 5). В водном растворе незначительное увеличение содержания мелоксикама происходит с повышением рН выше 8.6. При введении 25 % этанола (96 %) резкое увеличение содержания мелоксикама происходит при рН свыше 7.3, а при введении 40 % этанола (96 %) — при рН более 6.9. При использовании трехкомпонентного растворителя *N*-МП — этанол — вода (15:25:60) резкое увеличение содержания мелоксикама происходит при рН свыше 6.0 (Рис. 5).

Как следует из Рис. 5, при использовании в качестве дисперсионной среды геля смешанного растворителя этанол — вода (40:60) и при рН от 6.1 до 6.9 значительная доля мелоксикама будет находиться в виде суспензии. При этом данный интервал рН оптимален для образования геля на основе Carbopol® Ultrez 21 Polymer [20]. В соответствии с этим был изготовлен препарат «Мелоксикам», гель 1 %, с рН = 6.55 (Табл. 1). Исходя из данных, представленных на Рис. 5 (кривая 3), при рН = 6.55 в растворенном состоянии должно быть 0.4 % мелоксикама, а в виде суспензии — 0.6 % мелоксикама. То есть, в препарате «Мелоксикам», гель 1 %, по сравнению с препаратом «Амелотекс®», гель 1 %, мелоксикама в виде истинного раствора находится в 2.5 раза меньше.

На Рис. 6 представлены реограммы обоих гелей, а на Рис. 7 — спектры ЭПР зонда ТЕМ-ПОН в этих гелях.

Как следует из Рис. 6, оба геля имеют пластический тип течения и сопоставимые вели-

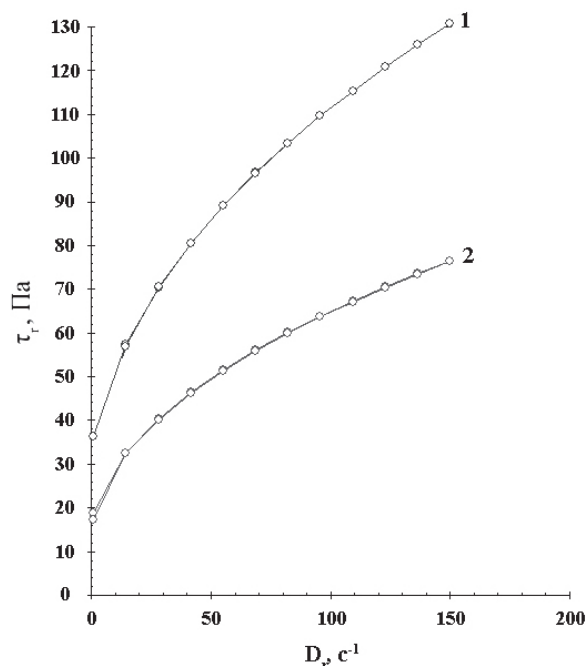
Рисунок 5



Зависимость концентрации (С) мелоксикама в насыщенных растворах при температуре 25 °С от рН растворов

Растворители: 1 — вода; 2 — этанол — вода (25:75); 3 — этанол — вода (40:60); 4 — *N*-МП — этанол — вода (15:25:60).

Рисунок 6



Реограммы препаратов «Амелотекс®», гель 1 % (1), и «Мелоксикам», гель 1 % (2), при температуре 25 °С

чины реопараметров, которые оказываются несколько выше у препарата «Амелотекс®», гель 1 %. Так, например, структурная вязкость (η) препаратов «Амелотекс®», гель 1 %, и «Мелоксикам», гель 1 %, при температуре 25 °С и градиенте скорости сдвига $D_r = 14.55 \text{ c}^{-1}$ составляет соответственно 3.95 Па·с и 2.23 Па·с, при $D_r = 41.64 \text{ c}^{-1}$ — 1.94 Па·с и 1.17 Па·с, при $D_r = 82.27 \text{ c}^{-1}$ — 1.26 Па·с и 0.73 Па·с. То есть, структурная вязкость геля, содержащего мелоксикам в виде дисперсной фазы суспензии, несколько меньше, что может создать условия для увеличения скорости и степени высвобождения из него мелоксикама по сравнению с препаратом «Амелотекс®», гель 1 %.

Спектры ЭПР спинового зонда ТЕМ-ПОН в обоих гелях свидетельствуют о его быстром изотропном вращении в жидкой среде (Рис. 7). Времена корреляции вращательной диффузии (и соответственно микровязкости локального окружения) зонда ТЕМ-ПОН в обоих гелях сопоставимы и находятся в пределах погрешности определения (Табл. 3), что свидетельствует об одинаковой микровязкости дисперсионной среды, из которой будет происходить высвобождение мелоксикама. Одинаковые значения изотропной константы ($A_{\text{изо}}$) свидетельствуют об идентичной полярности микроокружения спиновых зондов в обоих гелях (Табл. 3).

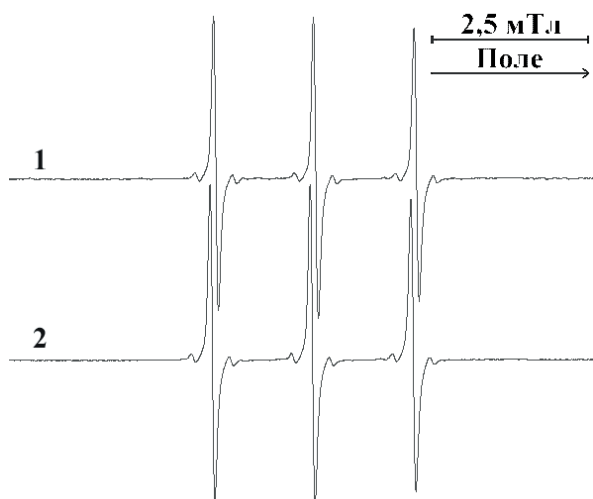
На Рис. 8 представлены кинетические кривые абсорбции воды в опытах *in vitro* препаратами «Амелотекс®», гель 1 %, и «Мелоксикам», гель 1 %, при температуре 32 °С.

Как следует из Рис. 8, кинетические кривые абсорбции воды гелями практически идентичны, то есть, значения скорости и степени абсорбции воды гелями очень близки, что свидетельствует об одинаковом уровне их осмотической активности. Так, в течение 8 ч масса камеры с препаратом «Амелотекс®», гель 1 %, увеличилась на 115.0 %, а с препаратом «Мелоксикам», гель 1 %, — на 117.8 %.

Таким образом, физико-химические свойства препаратов «Амелотекс®», гель 1 %, и «Мелоксикам», гель 1 %, которые потенциально могли бы оказать влияние на высвобождение мелоксикама, являются сопоставимыми. Использование этих препаратов в эксперименте позволяет корректно оценить влияние дисперсного состояния мелоксикама на его высвобождение из этих гелей.

На Рис. 9 представлены кинетические кривые высвобождения мелоксикама в опытах *in vitro* из препаратов «Амелотекс®», гель 1 %, и «Мелоксикам», гель 1 %, а также из препарата «Матарен® Плюс», крем, при температуре 32 °С.

Рисунок 7



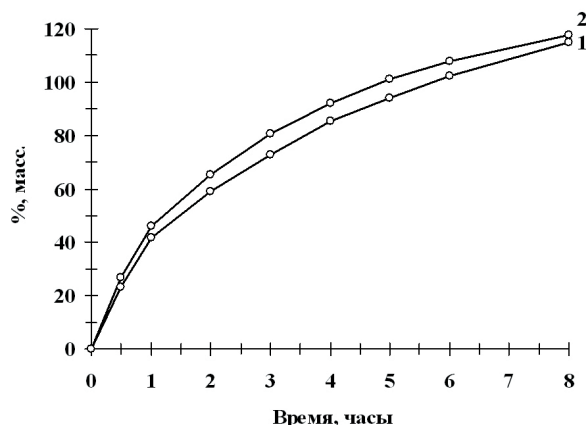
Спектры ЭПР спинового зонда ТЕМПОН в препаратах «Амелотекс®», гель 1 %, и «Мелоксикам», гель 1 %, при температуре 25 °С

Таблица 3

Значения спектральных параметров (τ_{+1} , τ_{-1} и $A_{изот}$) спинового зонда ТЕМПОН в препаратах «Амелотекс®», гель 1 %, и «Мелоксикам», гель 1 %, при температуре 25 °С

Препарат	$\tau_{+1} \times 10^{10}$, с	$\tau_{-1} \times 10^{10}$, с	$A_{изот}$ Гс
«Амелотекс®», гель 1 %	0.19	0.11	15.82
«Мелоксикам», гель 1 %	0.21	0.10	15.84

Рисунок 8



Кинетика абсорбции воды препаратами «Амелотекс®», гель 1 %, и «Мелоксикам», гель 1 %, при температуре 32 °С

Как следует из Рис. 9, степень и скорость высвобождения мелоксикама через полупроницаемую мембрану существенно выше из препарата «Амелотекс®», гель 1 %, в котором мелоксикам находится в виде раствора, по сравнению с препаратом «Мелоксикам», гель 1 %, в котором содержание мелоксикама в растворенном состоянии меньше примерно в 2.5 раза. Как следует из данных Табл. 4, в ходе высвобождения в каждый момент времени количество высвободившегося мелоксикама (в расчете на единицу площади мембраны) из препарата «Амелотекс®», гель 1 %, оказывалось примерно в 2.5 раза больше, чем из препарата «Мелоксикам», гель 1 %. Результаты исследований свидетельствуют, что из гелей сквозь полупроницаемую мембрану высвобождается только мелоксикам, который находится в них в виде истинного раствора. При прочих примерно равных условиях такой фармацевтический фактор, как дисперсное состояние лекарственного вещества, оказывается решающим для его высвобождения из лекарственной формы.

Из препарата «Матарен® Плюс», крем, за 8 ч высвобождение мелоксикама составило 0.035 мг/см². В то же время из препарата «Амелотекс®», гель 1 %, за 8 ч высвобождение мелоксикама составило 2.00 мг/см². То есть, из препарата «Матарен® Плюс», крем, содержащего в 3 раза больше мелоксикама, его высвобож-

дение оказывается в 57 раз меньше, поскольку мелоксикам в этом препарате практически полностью находится в виде суспензии.

Высвобождение через полупроницаемую мембрану в опытах *in vitro* позволяет прогнозировать высвобождение мелоксикама *in vivo* с последующей его пенетрацией через кожу. Это положение подтверждено результатами экспериментальных фармакокинетических исследований [6]. МЛС, в которых мелоксикам находится в виде суспензии, будут, видимо, оказывать противовоспалительное и анальгетическое действие преимущественно на кожу, но не суставы.

Выводы

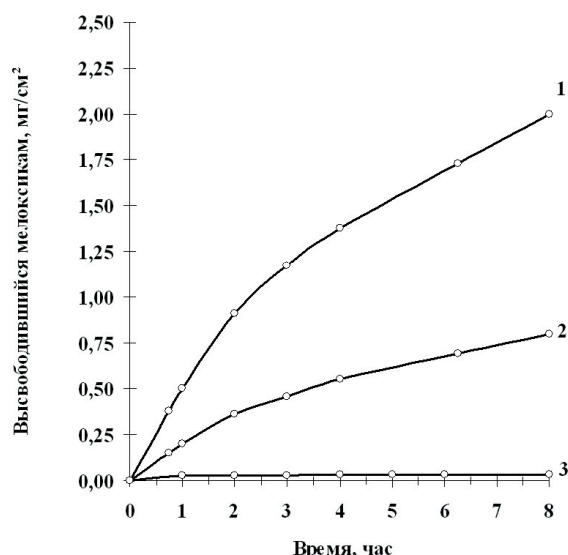
1. Исследованы свойства мелоксикама (распределение частиц по размерам и растворимость в воде и смешанных растворителях во-

да — этанол), которые могут быть значимы для высвобождения мелоксикама из гелей. Показано, что размер частиц мелоксикама в спиртовых суспензиях уменьшается при диспергировании, а эффективность измельчения возрастает с увеличением частоты вращения ротора диспергатора. Установлено, что растворимость мелоксикама в водных и водно-спиртовых растворах возрастает с повышением содержания трометамола. Растворимость мелоксикама увеличивается также с повышением концентрации этанола и резко возрастает с ростом pH растворов, начиная с определенной величины pH, характерной для конкретного растворителя. Варьируя pH и состав смешанных растворителей можно управлять дисперсным состоянием мелоксикама и его содержанием в гелях в виде раствора и суспензии.

2. Разработан состав геля мелоксикама 1 %, в котором 60 % действующего вещества находится в виде дисперсной фазы суспензии, а 40 % — в виде раствора. По сравнению с препаратом «Амелотекс®», гель 1 %, изучены некоторые физико-химические свойства полученного геля, которые могут быть значимы для скорости и степени высвобождения мелоксикама при диализе через полупроницаемую мембрану. Показано, что оба геля характеризуются сопоставимыми реологическими свойствами, одинаковой микровязкостью и полярностью дисперсионной среды, а также почти идентичной кинетикой абсорбции воды в опытах *in vitro*, что свидетельствует о практически одинаковой осмотической активности.

3. В опытах *in vitro* методом диализа через полупроницаемую мембрану исследовано высвобождение мелоксикама из гелей. Установлено, что количество высвободившегося мелоксикама из препарата «Амелотекс®», гель 1 %, оказывается примерно в 2.5 раза больше, чем из препарата «Мелоксикам», гель 1 %, в котором содержание мелоксикама в виде раствора также меньше в 2.5 раза. Результаты исследо-

Рисунок 9



Кинетика высвобождения мелоксикама в опытах *in vitro* из препаратов «Амелотекс®», гель 1 % (1), «Мелоксикам», гель 1 % (2), и «Матарен® Плюс», крем (3), при температуре 32 °C

Таблица 4

Высвобождение мелоксикама в опытах *in vitro* из препаратов «Амелотекс®», гель 1 %, и «Мелоксикам», гель 1 %, при температуре 32 °C

Время, ч	Высвобождение (Release – R), мг/см²		k = R _A / R _M
	«Амелотекс®», гель 1 % (R _A)	«Мелоксикам», гель 1 % (R _M)	
0.75	0.38	0.15	2.53
1.00	0.50	0.20	2.50
2.00	0.91	0.36	2.53
3.00	1.17	0.46	2.54
4.00	1.38	0.55	2.51
6.25	1.73	0.69	2.51
8.00	2.00	0.80	2.50

ваний свідчать, що із гелів через полупроницаемую мембрану высвобождается только мелоксикам, который находится в них в виде истинного раствора. Из суспензионного препарата «Матарен® Плюс», крем, высвобождение мелоксикама несопоставимо меньше (в 57 раз).

4. Для местного лечения остеоартритов рационально применять МЛС, содержащие мелоксикам или другое НПВС в растворенном состоянии, которое является условием его высвобождения из лекарственной формы и предпосылкой для дальнейшего трансдермального проникновения.

ЛИТЕРАТУРА

- Martindale: The Complete Drug Reference. 36th Edition / Ed. Sweetman S.C. — London: Pharmaceutical Press, 2009. — 3694 p.
- Gastrointestinal tolerability of meloxicam and piroxicam: a double-blind placebo-controlled study / G.R. Lipscomb, N. Wallis, G. Armstrong et al. // Br. J. Clin. Pharmacol. — 1998. — V. 46. — P. 133-137.
- Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large — scale International Study Safety Assessment / C. Hawkey, A. Kahan, K. Steinbrück et al. // Rheumatology (Oxford). — 1999. — № 38 (8). — P. 793-845.
- Lund B., Distel M., Bluhmki E. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of efficacy and tolerance of meloxicam treatment in patients with osteoarthritis of the knee // Scand. J. Rheumatol. — 1998. — V. 27. — P. 32-37.
- Остеоартроз: консервативная терапия: Монография / Авт. кол.: Н.А. Корж, А.Н. Хвисьук, Н.В. Дедух и др.; Под ред. Н.А. Коржа, Н.В. Дедух, И.А. Зупанца. — Харьков: Золотые страницы, 2007. — 424 с.
- Разработка состава препарата Мелоксикам гель на основании результатов биофармацевтических исследований / Е.П. Безуглая, А.Н. Ляпунов, В.В. Либина и др. // Клинічна фармація. — 2015. — Т. 19, № 3. — С. 48-55.
- Государственный реестр лекарственных средств России [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/>.
- European Pharmacopoeia. 8th Edition. — European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). — Council of Europe, 67075 Strasbourg Cedex, France, 2013. — 3655 p.
- Pharmaceutical Excipients / Eds. R.C. Rowe, P.J. Sheskey, S.C. Owen. — Pharmaceutical Press, London, 2006 (Electronic version).
- Carbopol® Ultrez 21 Polymer*, Technical Data Sheet (TDS-297), Lubrizol, Cleveland (2002).
- Пат. № 2574008 RU, МПК⁵¹ А61К 9/00, А61К 9/06, А61К 31/427, А61К 47/18, А61К 47/22, А61Р 19/02, А61Р 19/04, А61Р 29/00. Наружное средство для лечения болезней суставов и мягких тканей / Ляпунов А.Н., Безуглая Е.П., Прохорков Н.А., Шелудченко О.С.; патентообладатель: Закрытое акционерное общество «ФармФирма «Сотекс» (RU). — Заявка: 2013147281/15; заявл. 24.10.2013; опубл. 27.01.2016.
- Ляпунов А.Н. Аналитическое обеспечение разработки технологического процесса геля мелоксикама / Ляпунов А.Н., Безуглая Е.П., Зинченко И.А. // Фармаком. — 2015. — № 3/4. — С. 29-38.
- Мягкие лекарственные средства: фармацевтическая разработка и трансфер технологии / Ляпунов А.Н., Безуглая Е.П., Зинченко И.А., Ляпунов А.Н., Столпер Ю.М. // Фармацевтическая отрасль. — 2014. — № 5 (46) октябрь. — С. 22-33.
- Ляпунов А.Н. Исследование растворимости мелоксикама и мелоксикама трометамола в некоторых неводных и смешанных растворителях // Фармаком. — 2015. — № 2. — С. 41-48.
- Метод спиновых меток. Теория и применение / Под ред. Л. Берлинера; Пер. с англ. под ред. Э.Г. Розанцева. — М.: Мир, 1979. — 635 с.
- Лихтенштейн Г.И. Метод спиновых зондов в молекулярной биологии. — М.: Наука, 1974. — 256 с.
- Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению лекарственных препаратов для местного лечения гнойных ран / Даценко Б.М., Калинин Н.Ф., Лепехин В.К. и др. — М., 1989. — 45 с.
- Lugano A.S. Etude du transport de principes actifs incorpores dans des emulsions liquides de type huile dans eau: These doct. pharm. sci. — 1793. — Zurich, 1977. — 117 s.
- Фармацевтическая разработка лекарственных препаратов. Глава 9 / Ляпунов Н.А., Безуглая Е.П., Столпер Ю.М. и др. // Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств (в 3 томах) / Под ред. В.П. Георгиевского. — Том 3: Метрологическое и нормативное обеспечение создания, производства и контроля качества лекарственных средств. — Харьков: НТМТ, 2011. — Т. 3. — С. 1419-1512.
- Исследование гелей с карбомерами методами ротационной вискозиметрии и спиновых зондов / Ляпунов А.Н., Безуглая Е.П., Ляпунов Н.А., Кирилюк И.А. // Хим.-фарм. журн. — 2015. — Т. 49, № 9. — С. 51-56.

УДК 615.276:615.454].001.53

Резюме

Ляпунов О.М., Безугла О.П., Ляпунов М.О.

Державна наукова установа «Науково-технологічний комплекс "Інститут монокристалів" НАН України», Харків

Дослідження вивільнення мелоксикаму з м'яких лікарських засобів у дослідіх *in vitro* методом діалізу крізь напівпроникну мембрану

Досліджено розподіл частинок за розмірами в субстанції мелоксикаму та її розчинність, що можуть бути значущими для вивільнення мелоксикаму з м'яких лікарських засобів (МЛЗ). Показано, що розмір частинок мелоксикаму в спиртових суспензіях зменшується при диспергуванні; з підвищенням частоти обертання ротора диспергатора ефективність подрібнення зростає. Досліджена розчинність мелоксикаму у воді, змішаних розчинниках етанол — вода (25:75) і етанол — вода (40:60) порівняно з розчинністю у системі *N*-метилпіролідон (*N*-МП) — етанол — вода (15:25:60) при температурі 25 °С залежно від вмісту трометамолу та рН розчинів. Зі збільшенням вмісту трометамолу підвищується рН розчинів і концентрація розчиненого в них мелоксикаму. За збільшенням розчинності солі мелоксикаму з трометамолом розчинники розташовані у ряду: вода < етанол 25% < етанол 40% < *N*-МП — етанол — вода. З урахуванням даних про розчинність виготовлений гель мелоксикаму 1% на основі карбомеру, що містить мелоксикам одночасно у вигляді розчину та суспензії. Показано, що фізико-хімічні властивості цього гелю, що мають значення для вивільнення мелоксикаму, є порівняними з властивостями препарату «Амелотекс®», гель 1%, де мелоксикам знаходиться у вигляді розчину. В дослідіх *in vitro* методом діалізу крізь напівпроникну мембрану досліджено вивільнення мелоксикаму із зазначених гелів і препарату «Матарен® Плюс», крем, що містить 3% мелоксикаму у вигляді суспензії. Показано, що крізь напівпроникну мембрану в камеру з водою дифундує мелоксикам, що знаходиться у гелях у вигляді розчину, а не суспензії. Для місцевого лікування остеоартритів та інших захворювань, коли необхідне вивільнення мелоксикаму та його трансдермальне проникнення, раціонально застосовувати МЛЗ, що містять мелоксикам у розчиненому стані.

Ключові слова: мелоксикам, розчинність, розчинник, розчин, суспензія, вивільнення.

UDC 615.276:615.454].001.53

Summary

Lyapunov O.M., Bezuglaya O.P., Lyapunov M.O.
State Scientific Institution «Institute for Single Crystals» of National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Investigation of meloxicam release from semisolid preparations in tests *in vitro* by the dialysis method through the semipermeable membrane

Meloxicam properties (particles size distribution and solubility in water and mixed solvents water-ethanol), which can be important for meloxicam release from semisolid preparations have been studied. It is shown that the particle size of the meloxicam in the alcohol suspensions reduces during dispergation; effectiveness of diminution increases with increasing rotor speed. Meloxicam solubility in water and mixed solvents ethanol – water (25:75) and ethanol – water (40:60) in comparison with system *N*-methylpyrrolidone (*N*-MP) – ethanol – water (15:25:60) at 25 °C temperature, depending on tromethamol content and pH value of solutions, has been studied. According to the degree of meloxicam salt with tromethamol solubility increasing the solvents are represented in the following order: water < ethanol 25 % < ethanol 40 % < *N*-MP – ethanol – water. The meloxicam solubility spikes when the pH of solutions increases, beginning with the definite pH value, characteristic for each solvent. It is possible to adjust meloxicam disperse state and meloxicam proportion in gels in the form of solution and suspension by the pH value and composition of mixed solvents varying. Taking into account the solubility data of meloxicam, Meloxicam gel 1 % on the carbomer basis has been produced, in which 60 % of active substance is in the form of dispersed phase of suspension, 40 % in the form of solution. For this gel in comparison with Amelotex® gel 1 %, some physical and chemical properties have been studied, which can be important for the meloxicam rate and degree of release through semipermeable membrane. It has been demonstrated that both gels are characterized by the comparable rheological properties, similar microviscosity and polarity of the dispersed media and almost identical kinetics of water absorption in tests *in vitro*, these facts confirm comparability of their osmotic ac-

tivity. The meloxicam release from the above mentioned gels in tests *in vitro* by the dialysis method through the semipermeable membrane has been studied. It has been established that the quantity of meloxicam release from Amelotex® gel 1 % is nearly in 2.5 times bigger in comparison with Meloxicam gel 1 %, in which meloxicam content in the form of solution is also in 2.5 times less. The results of investigation have shown that it is only meloxicam in the form of true solution, not suspension that is released from the gels through the semipermeable membrane. It has been shown that during 8 hours, Amelotex® gel 1 % releases meloxicam in 57 times more than Mataren® Plus cream, containing 3 % meloxicam in the form of suspension. For topical treatment of osteoarthritis and other diseases, where meloxicam release and its transdermal penetration is required, it is rational to use semisolid preparations containing dissolved meloxicam.

Keywords: meloxicam, solubility, solvent, solution, suspension, release.

Ляпунов Алексей Николаевич (р. 1988). Окончил Национальный фармацевтический университет, факультет «Промышленная фармация» (2013). Работал старшим лаборантом лаборатории жидких и мягких лекарственных средств и аэрозолей ГНЦЛС (2012-2013). Инженер отдела оптически активных органических соединений Государственного научного учреждения «Научно-технологический комплекс "Институт монокристаллов" НАН Украины» (2013).

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

Ляпунов Николай Александрович (р. 1950). Окончил Харьковский фармацевтический институт (1972). Ведущий научный сотрудник Государственного научного учреждения «Научно-технологический комплекс "Институт монокристаллов" НАН Украины» (2013). Д.фарм.н. (1990). Профессор (1993).

УДК 615.453.6:615.224

Сиденко Л.Н., Назарова Е.С., Казаринов Н.А.

Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств и изделий медицинского назначения»

Выбор оптимального увлажнителя при разработке состава и технологии получения таблеток кандесартана цилексетила методом влажной грануляции — этап фармацевтической разработки

Представлены результаты исследований по разработке состава и технологии получения таблеток с кандесартана цилексетилом с использованием метода влажной грануляции. Изучено влияние вида и концентрации связующих и других вспомогательных веществ на физико-химические, фармако-технологические свойства таблеточных масс и показатели качества таблеток. Определена зависимость качества готовых таблеток от природы введенных увлажняющих агентов. Показано, что оптимальным увлажнителем является 5% кукурузный крахмальный клейстер. Определены оптимальные количества вспомогательных веществ для получения стабильного лекарственного препарата. Разработанные таблетки с кандесартаном являются эквивалентными референтному препарату «Атаканд», таблетки по 8 мг, фирмы AstraZeneca, Швеция, по функциональным характеристикам.

Ключевые слова: кандесартана цилексетил, фармако-технологические исследования, увлажнитель, показатель качества, таблетки.

Артериальная гипертензия (АГ) — одно из самых распространенных заболеваний в мире, ведущее к смертности и инвалидности среди населения [1].

На протяжении ряда лет важную роль в лечении АГ играют блокаторы рецепторов ангиотензина II. Кандесартан является одним из наиболее активных непептидных селективных АТ₁-блокаторов, механизм действия которого заключается в предотвращении стимуляции АТ₁-рецепторов и тем самым блокировании эффектов ангиотензина II независимо от пути его образования. Кроме того, кандесартан эффективен в профилактике сердечно-сосудистых и почечных осложнений АГ [2, 3]. Характеризуется минимальным количеством побочных эффектов, превосходной переносимостью, отсутствием повышения артериального давления после приема первой дозы и синдрома отмены после прекращения приема препарата [4, 5].

На фармацевтическом рынке Украины зарегистрировано несколько препаратов с кандесартана цилексетилом (далее — кандесартан) в форме таблеток, импортируемых из Швеции, Индии и других стран. Отечественными предприятиями также выпускаются соответствующие препараты, например «Касарк» (ПАО «Киевмедпрепарат») [6].

Перед нами стояла задача разработать технологию генерического препарата в форме таблеток с кандесартаном в дозировке 8 мг для отечественного производства в соответствии с требованиями к фармацевтической разработке (ФР) [7].

ФР препарата включала исследования технологических критериев и параметров, необходимых для воспроизводимости каждой ста-

дии (операции) промышленного производства препарата «Кандесартан», таблетки по 8 мг, т.е. выбора соответствующего производственного процесса.

В предыдущих исследованиях [8] нами был сделан вывод, что оптимальным для получения таблеток с кандесартаном является метод с использованием влажной грануляции, поскольку при прямом прессовании наблюдалось расслоение таблеточной массы. Полученные таблетки не соответствовали требованиям ГФУ по показателям «Истираемость», «Однородность массы».

Целью настоящей работы является выбор оптимального увлажнителя и его концентрации для получения гранулята с необходимыми технологическими параметрами и качественных таблеток с кандесартаном и оформление раздела 3.2.P.2.3 «Разработка производственного процесса» регистрационного досье формата CTD.

Объекты и методы исследования

В качестве объектов исследования использовали таблеточные массы и таблетки, полученные на основе кандесартана цилексетила производства фирмы Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co. Ltd., Китай, качество которого соответствует требованиям DMF фирмы-производителя [9].

Как увлажняющие агенты были использованы 5%, 10%, 15% растворы гидроксипропилцеллюлозы и 5% кукурузный крахмальный клейстер.

При выборе оптимального увлажнителя и разработке рациональной технологии таблеток использовали вспомогательные вещества отечественного и импортного производства исходя

из их физико-химических свойств и соответствия требованиям НТД (Табл. 1) [10].

Фармако-технологические свойства таблеточных масс и готовой лекарственной формы изучали согласно методик ГФУ [11]. Фракционный состав оценивали путем ситового анализа по методике [11].

В процессе исследований изучали следующие показатели качества: внешний вид, средняя масса, однородность массы таблеток, однородность дозированных единиц, распадаемость, истираемость, текучесть, фракционный состав, растворение, устойчивость к раздавливанию, количественное содержание кандесартана. Для идентификации кандесартана в разрабатываемых таблетках использовали метод жидкостной хроматографии, предложенный для определения сопутствующих примесей, а также метод абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой области, при помощи которого проводили испытания «Растворение», «Количественное определение» и «Однородность дозированных единиц» согласно методик, описанных в работе [12]. Количественное содержание кандесартана определяли методом абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой области при длине волны 255 нм по методике, приведенной в [13]. Тест «Растворение» в препарате проводили в соответствии с требованиями ГФУ, используя прибор с лопастью со скоростью вращения 75 об/мин; время растворения — 45 мин [12].

Как референтный препарат для разработанного лекарственного средства был выбран «Атаканд», таблетки по 8 мг, производства фирмы AstraZeneca, Швеция [6].

В ходе ФР для установления эквивалентности разработанного и референтного препара-

тов сравнивали кинетику их растворения (профили растворения) в трех средах с pH 1.2, pH 4.5 и pH 6.8.

Результаты исследований и их обсуждение

На начальном этапе ФР был сделан выбор и обоснование оптимального компонентного состава и оптимальных количеств действующего и вспомогательных веществ. При этом особенно важным является анализ физико-химических и фармако-технологических свойств действующего и вспомогательных веществ и спецификаций их качества, а также анализ их совместимости в лекарственной форме.

Основные физико-химические и фармако-технологические показатели, а также кристаллографические свойства субстанции кандесартана представлены ранее в нашей работе [14]. Результаты данных исследований позволили определить состав вспомогательных веществ, которые необходимы для улучшения текучести массы для таблетирования, предотвращения комкования, обеспечения равномерного распределения кандесартана в смеси компонентов и полного его высвобождения из лекарственной формы.

Критическими характеристиками кандесартана, которые могут повлиять на качество лекарственного средства и которые необходимо учитывать при разработке препарата в соответствии с требованиями, предъявляемыми к твердым лекарственным формам, являются: количественное содержание вещества в субстанции, содержание воды в субстанции, растворимость в воде, размер частиц, насыпная плотность, текучесть, сопутствующие примеси.

При выборе вспомогательных веществ был проанализирован состав референтного пре-

Таблица 1

Вспомогательные вещества, используемые при разработке состава и технологии препарата с кандесартаном

Наименование вспомогательного вещества	Функциональное назначение	Производитель
Кальция карбоксиметилцеллюлоза	Дезинтегрант	Trans-Medica, Германия
Гидроксипропилцеллюлоза	Связывающее вещество	Blanver Farmoquímica LTDA, Бразилия
Лактозы моногидрат (mesh 200)	Формообразователь (разбавитель)	Blanver Farmoquímica LTDA, Бразилия
Крахмал кукурузный	Связывающее вещество, дезинтегрант	Roquette, Франция
Полиэтиленгликоль 4000	Солюбилизатор, лубрикант	Dow Chemical, Германия
Магния стеарат	Антифрикционное вещество	ООО НПП «Электрогазохим», Украина; FASÍ, Испания

парата «Атаканд», таблетки по 8 мг, фирмы AstraZeneca, Швеция. Компонентный состав в нем включает вспомогательные вещества [6], представленные в Табл. 1. Их применение направлено на обеспечение общих требований к качеству лекарственного препарата, в том числе физико-химической стабильности действующего вещества, а также требований, специфических для твердой лекарственной формы (механическая прочность, устойчивость к раздавливанию, истираемость). Совместимость этих вспомогательных веществ друг с другом и с действующим веществом подтверждена фирмой-производителем при прохождении регистрации в Украине.

Действующее вещество — кандесартана цилексетил — содержится в разрабатываемом препарате в дозе 8 мг (6 %). Для получения необходимой массы и структуры твердой лекарственной формы был введен формообразователь — лактозы моногидрат. Лактозы моногидрат способен давать прочные запрессовки, повышает механическую прочность таблеток. Учитывая, что размеры частиц кандесартана находятся в пределах 10-60 мкм (основные фракции) и действующее вещество плохо распределяется в массе других компонентов [14], был использован лактозы моногидрат с размером частиц 75 мкм (mesh 200). Крахмал кукурузный в разработанный препарат введен в составе увлажнителя (крахмального клейстера) как связующий компонент для обеспечения

связывания компонентов таблеточной массы и сохранения однородности состава при таблетировании и на операции опудривания — как дезинтегрант, повышающий гидрофильность таблеток. В качестве дезинтегранта также использована кальция карбоксиметилцеллюлоза. Данное вещество нерастворимо в воде, но благодаря хелатной структуре обладает гидрофильными свойствами, активно поглощает воду и, набухая, разрушает таблетку, обеспечивая выход активной субстанции. Волокнистая структура молекул кальция карбоксиметилцеллюлозы способствует повышению механической прочности таблеток, тем самым частично выполняя функции формообразователя. Гидроксипропилцеллюлоза введена в лекарственную форму для стабилизации структурно-механических характеристик таблеток и повышения устойчивости к истиранию, а также как связующее вещество. Полиэтиленгликоль 4000 обладает солюбилизующим действием, улучшает смачиваемость и повышает гидрофильность таблеток, связывая молекулы воды, обеспечивает быструю и полную распадаемость таблеток, способствует лучшему высвобождению активной субстанции. Кроме того, при таблетировании он частично выполняет роль лубриканта, снижая трение на контактных участках, что значительно облегчает деформацию частиц вследствие адсорбционного понижения их прочности. Магния стеарат использован как адгезивное антифрикционное вещество скользяще-смазывающего типа, ко-

Таблица 2

Состав и результаты исследования полученных таблеток (n = 5)

Состав таблетки		Наименование технологического параметра и/или показателя	Значения
Наименование компонента	%		
<i>Технологические свойства таблеточной массы</i>			
Кандесартана цилексетил Крахмал кукурузный Кальция карбоксиметилцеллюлоза Гидроксипропилцеллюлоза Полиэтиленгликоль 4000 Магния стеарат Лактозы моногидрат 200	6.15	Насыпная плотность, г/л	0.56 ± 0.01
	26.0	Текучесть, с/100 г (г/с)	17.2 ± 0.2 (5.81 ± 0.05)
	3.0	Фракционный состав	%
	1.0	> 710 мкм	39
	0.5	500 мкм	28
	1.0	180 мкм	17
	до 100.0	63 мкм	5
		< 45 мкм	11
<i>Фармако-технологические показатели</i>			
Внешний вид (таблетки плоскоцилиндрической формы, с фаской и риской, белого или почти белого цвета, на поверхности проявляется мраморность)			Соответствует
Распадаемость (не более 15 мин)			(4 – 5) ± 0.20
Устойчивость к раздавливанию (не менее 20 Н) min/max			49/58 ± 2.20
Истираемость (не более 1 %)			0.32 ± 0.01
Средняя масса (130 мг ± 5 %)			129 ± 0.10
Геометрические параметры: диаметр (7.0 ± 0.3); высота (3.0 ± 0.4)			7.1; 2.5

торое вводится для уменьшения трения между элементами технологического оборудования и таблеточной массой во время прессования.

В состав разработанного препарата введены те же вспомогательные вещества и в тех же пределах содержания, что и в референтном препарате. Все они являются известными веществами, которые широко применяются в производстве таблеток и описаны в ГФУ, а также в большинстве ведущих фармакопей мира. Приемлемость указанных вспомогательных веществ была подтверждена в ходе экспериментальных исследований.

Таким образом, нами были выбраны действующее и вспомогательные вещества, проанализированы их физико-химические, фармако-технологические характеристики и требования к качеству, определены критические показатели качества, способные повлиять на качество готового продукта.

Учитывая ранее приведенные данные о невозможности применения метода прямого прессования [8] как более экономичного, нами были проведены исследования по выбору оптимального увлажнителя и его концентрации для достижения оптимальных технологических свойств массы для таблетирования, необходимой для получения препарата, соответствующего требованиям ГФУ.

Известно, что гидроксипропилцеллюлоза имеет высокие показатели связующей способности. Поэтому первоначально в качестве увлажнителя был использован раствор гидроксипропилцеллюлозы в концентрации 10 %. Зна-

чения технологических параметров таблеточной массы и фармако-технологические показатели таблеток представлены в Табл. 2.

В результате исследований было показано, что образцы по технологическим свойствам и фармако-технологическим показателям соответствовали требованиям ГФУ. Однако по показателю «Распадаемость» не соответствовали референтному препарату, для которого значение распадаемости составляло 1 мин. Поэтому для дальнейших исследований в составе препарата было значительно увеличено содержание ингредиентов разрыхляющего действия — крахмала кукурузного (47 %), повышающего гидрофильность таблеток, и солиubilизатора — полиэтиленгликоля 4000 (1 %) — и пропорционально уменьшено содержание лактозы моногидрата (до 40 %), повышающего прессуемость, и связующего компонента — гидроксипропилцеллюлозы (до 0.9 %). В качестве увлажнителя был использован 5% раствор гидроксипропилцеллюлозы. Результаты исследований представлены в Табл. 3.

Повышение содержания гидрофильных компонентов в гранулируемой смеси привело к увеличению расхода увлажнителя, при этом связующее вещество гидроксипропилцеллюлоза, обладающее клеящим эффектом, блокировало часть крахмала кукурузного, поэтому распадаемость таблеток изменилась незначительно. Полученный гранулят оказался неоднородным и более жестким, что привело к неровности поверхности таблеток и значительным

Таблица 3

Основные технологические свойства и показатели качества таблеток, увлажненных 5% раствором гидроксипропилцеллюлозы (n = 5)

Наименование технологического параметра и/или показателя	Значения
<i>Технологические свойства таблеточной массы</i>	
Насыпная плотность, г/л	0.57 ± 0.01
Текучесть, с/100 г (г/с)	19.3 ± 0.1 (5.18 ± 0.03)
<i>Фракционный состав</i>	
	%
> 710 мкм	42
500 мкм	38
180 мкм	13
63 мкм	5
< 45 мкм	2
<i>Фармако-технологические показатели</i>	
Внешний вид (таблетки плоскоцилиндрической формы, с фаской и риской, белого или почти белого цвета, на поверхности проявляется мраморность)	Не соответствует
Распадаемость (не более 15 мин)	(3-4) ± 0.18
Устойчивость к раздавливанию (не менее 20 Н) min/max	29/53 ± 2.10
Истираемость (не более 1 %)	0.31 ± 0.01
Средняя масса (130 мг ± 5 %)	131 ± 0.15
Геометрические параметры: диаметр (7.0 ± 0.3); высота (3.0 ± 0.4)	7.1; 2.6

колебаниям такого показателя, как устойчивость к раздавливанию.

Далее для повышения распадаемости было увеличено содержание разрыхлителей (до 15%), солюбилизатора (до 1.5%) и часть крахмала вводилась на опудривание. В качестве увлажнителя использован 10% раствор гидроксипропилцеллюлозы. Результаты, приведенные в Табл. 4, показали, что полученные таблетки с кандесартаном по всем фармако-технологическим характеристикам соответствуют референтному препарату.

Сравнение профилей растворения разработанного и референтного препаратов показало, что за 15 мин более 85% действующего вещества перешло в среду фосфатного буферного раствора с pH 6.8; в среде с pH 1.2 фактор подобия $f_2 = 43$ и в среде ацетатного буферного раствора с pH 4.5 фактор подобия $f_2 = 36$. Таким образом, кинетика растворения препарата «Кандесартан», таблетки по 8 мг, удовлетворяет критерию приемлемости только в среде буферного раствора с pH 6.8.

Для ускорения высвобождения кандесартана было изменено соотношение крахмала кукурузного (5%) и кальция карбоксиметилцеллюлозы (20%) в сторону увеличения последнего компонента как более эффективного дезинтегранта. В качестве увлажнителя использован 10% раствор гидроксипропилцеллюлозы. Полученные таблетки по кинетике растворения удовлетворяли критерию приемлемости только в двух средах: с pH 1.2 и pH 6.8.

Дальнейшие исследования были направлены на выбор концентрации дезинтегранта — кальция карбоксиметилцеллюлозы, который способствует высвобождению действующего вещества. Его содержание было увеличено до 30%. В качестве увлажнителя использован 15% раствор гидроксипропилцеллюлозы для сохранения достигнутых значений механической устойчивости таблеток. Полученные таблетки (Табл. 5) по всем фармако-технологическим показателям соответствовали референтному

препарату и требованиям ГФУ. Следует отметить, что увеличение содержания в таблетках кальция карбоксиметилцеллюлозы от 19% до 30% не привело к пропорциональному повышению распадаемости и высвобождения кандесартана, поэтому целесообразно сохранить содержание кальция карбоксиметилцеллюлозы в пределах 20%. Сравнение профилей растворения разработанного препарата и референтного препарата показало, что за 15 мин более 85% действующего вещества переходит в среду с pH 1.2 и в среду буферного раствора с pH 6.8, а в среде буферного раствора с pH 4.5 фактор подобия $f_2 = 47$. Полученные таблетки по кинетике растворения удовлетворяли критерию приемлемости только в двух средах: с pH 1.2 и pH 6.8.

В следующем составе препарата исследован увлажнитель — 5% кукурузный крахмальный клейстер. Гидроксипропилцеллюлоза введена в увлажняемую массу, чтобы сохранить ее связующие свойства и при этом снизить блокирующий эффект. Результаты исследований представлены в Табл. 6.

Из результатов, представленных в Табл. 6, видно, что разработанные таблетки по таким фармако-технологическим характеристикам, как «Распадаемость», «Истираемость», «Устойчивость к раздавливанию», «Однородность дозированных единиц» соответствуют референтному препарату и требованиям ГФУ.

Сравнение профилей растворения разработанного и референтного препаратов показало, что за 15 мин более 85% действующего вещества перешло в среду с pH 1.2 и в среду буферного раствора с pH 6.8, а в среде буферного раствора с pH 4.5 фактор подобия $f_2 = 67$, то есть удовлетворяет критерию приемлемости ($\geq 50\%$), что характеризует разработанный препарат как эквивалентный по функциональным характеристикам референтному препарату «Атаканд», таблетки по 8 мг, фирмы AstraZeneca, Швеция.

Таблица 4

Показатели качества таблеток, приготовленных с использованием 10% раствора гидроксипропилцеллюлозы (n = 5)

Показатели	Значения показателей	
	Референтный препарат	«Кандесартан», таблетки по 8 мг
Средняя масса, г	0.130 ± 0.15	0.130 ± 0.15
Распадаемость, мин	1 ± 0.16	(1 – 2) ± 0.15
Истираемость, %	0.36 ± 0.01	0.40 ± 0.01
Устойчивость к раздавливанию, Н	min 22 ± 2.10, max 29 ± 2.00	min 50 ± 2.20, max 55 ± 2.10
Однородность дозированных единиц, %	от 99.5 до 102.4	от 97.4 до 101.3

Таблица 5

Показатели качества таблеток, приготовленных с использованием 15% раствора гидроксипропилцеллюлозы (n = 5)

Показатели	Значения показателей	
	Референтный препарат	«Кандесартан», таблетки по 8 мг
Средняя масса, г	0.130 ± 0.15	0.129 ± 0.15
Распадаемость, мин	1 ± 0.18	(1 – 1.5) ± 0.18
Истираемость, %	0.36 ± 0.01	0.32 ± 0.01
Устойчивость к раздавливанию, Н	min 22 ± 2.00, max 29 ± 2.00	min 86 ± 2.10, max 97 ± 2.10
Однородность дозированных единиц, %	от 99.5 до 102.4	от 96.8 до 105.3

Таблица 6

Показатели качества таблеток, приготовленных с использованием 5% кукурузного крахмального клейстера (n = 5)

Показатели	Значения показателей	
	Референтный препарат	«Кандесартан», таблетки по 8 мг
Средняя масса, г	0.130 ± 0.17	0.129 ± 0.17
Распадаемость, мин	1 ± 0.14	1 ± 0.14
Истираемость, %	0.36 ± 0.01	0.4 ± 0.01
Устойчивость к раздавливанию, Н	min 22 ± 2.00, max 29 ± 2.00	min 72 ± 2.00, max 86 ± 2.00
Однородность дозированных единиц, %	от 99.5 до 102.4	AV = 8.6 (L1 ≤ 15)

После анализа полученных результатов в качестве увлажнителя для получения таблеток кандесартана по технологии влажной грануляции был выбран 5% кукурузный крахмальный клейстер.

Выводы

1. Установлено, что для получения таблеток кандесартана цилексетила невозможно использовать метод прямого прессования в связи с риском нарушения однородности содержания активного фармацевтического ингредиента — кандесартана — в массе для таблетирования, а целесообразно вводить в технологический процесс влажную грануляцию.

2. Проведены исследования по изучению влияния вида и концентрации связующего вещества на фармако-технологические свойства гранулята и показатели качества таблеток с кандесартаном.

3. Обоснованы состав и рациональная технология получения таблетированной массы с использованием метода влажной грануляции, и на основании фармако-технологических исследований гранулированных смесей и готовых таблеток на их основе в качестве увлажнителя был выбран 5% кукурузный крахмальный клейстер.

4. На основе проведенных исследований будут осуществляться последующие этапы ФР, конечной целью которой является внедрение

в промышленное производство эффективного отечественного препарата для лечения АГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. The World Hypertension League: where now and where to in salt reduction / Norm R.C. Campbell, Daniel T. Lackland, Liu Lisheng et al. // Cardiovascular Diagnosis and Therapy. — 2015. — Vol. 5. — № 3. — P. 238-242.
2. Сиренко Ю.Н. Место кандесартана в современной терапии сердечно-сосудистых заболеваний: обзор доказательств / Ю.Н. Сиренко, Н.В. Донченко // Артериальная гипертензия. — 2011. — № 4 (18). — С. 114-126.
3. Домбровский Я.А. Кандесартан в нефрологической практике / Я.А. Домбровский, Д.Д. Иванов // Почка. — 2014. — № 1 (7). — С. 61-64.
4. Sever P.S. Key features of candesartan cilexetil and a comparison with other angiotensin II receptor antagonists / P.S. Sever // Journal of Human Hypertension. — 1999. — Vol. 13 (Suppl. 1). — P. S3-S10.
5. Trenkwalder P. Efficacy and tolerability of candesartan cilexetil in special patients group / P. Trenkwalder // Blood Pressure. — 2000. — Vol. 9. — № 1. — P. 27-30.
6. Комpendиум 2015 — лекарственные препараты. — Режим доступа: <http://pda.compendium.com.ua/info/171068/kasark-sup-sup->.
7. Настанова 42-3.0:2011. — Настанови з якості. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка / М. Ляпунов, О. Безугла, Ю. Підпружников та ін. — Київ, МОЗ України, 2011. — 42 с.
8. Исследования в области разработки состава и технологии таблеток с кандесартана цилексетилем методом прямого прессования / Сиденко Л.Н., Назарова Е.С., Казаринов Н.А., Гончаров Н.И. // Современная фармация: проблемы и перспективы развития: Материалы V Межрегиональной науч.-практ. конф. с междунар. участием; 29-30 мая 2015 г. — Владикавказ: ИПЦ СОГУ, 2015. — С. 237-240.

9. Active substance master file (ASMF/EDMF) for Candesartan cilexetil. — Zhejiang Tianyu Pharmaceutical Co. Ltd., 2009. — 3 vol.
10. European Pharmacopoeia. 7th ed. — Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2010. — P. 2073.
11. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: PIPEG, 2001. — 556 с.
12. Назарова О.С. Аналітичне забезпечення фармацевтичної розробки таблеток кандесартану цилексетилу / О.С. Назарова, Ю.М. Вербова, Р.П. Калинюк // Фармаком. — 2013. — № 3. — С. 18-24.
13. Назарова О.С. Розробка методики кількісного визначення кандесартану цилексетилу в лікарському препараті у формі таблеток / О.С. Назарова, Ю.М. Вербова, Р.П. Калинюк // Фармаком. — 2013. — № 2. — С. 37-43.
14. Физические и фармако-технологические исследования субстанции кандесартана цилексетила / Л. Сиденко, Е. Назарова, Н. Казаринов, Н. Гончаров // Spatial aspects of socio-economic systems' development: the economy, education and health care. *Monograph*. — Opole: The Academy of Management and Administration in Opole, 2015. — P. 272-279.

УДК 615.453.6:615.22

Резюме

Сіденко Л.М., Назарова О.С., Казарінов М.О.
Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції»

Вибір оптимального зволожувача при розробці складу і технології одержання таблеток з кандесартану цилексетилом методом вологої грануляції — етап фармацевтичної розробки

Представлені результати досліджень з розробки складу і технології одержання таблеток з кандесартану цилексетилом з використанням методу вологої грануляції. Вивчено вплив виду та концентрації зв'язуючих та інших допоміжних речовин на фізико-хімічні, фармако-технологічні властивості таблеткових мас і показники якості таблеток. Визначено залежність якості готових таблеток від природи введених зволожуючих агентів. Показано, що оптимальним зволожувачем є 5% кукурудзяний крохмальний клейстер. Визначено оптимальні кількості допоміжних речовин для одержання стабільного лікарського препарату. Розроблені таблетки з кандесартаном є еквівалентними референтному препарату «Атаканд», таблетки по 8 мг, фірми AstraZeneca, Швеція, за функціональними характеристиками.

Ключові слова: кандесартану цилексетил, фармако-технологічні дослідження, зволожувач, показник якості, таблетки.

UDC 615.453.6:615.22

Summary

Sidenko L.M., Nazarova O.S., Kazarinov M.O.
State Enterprise «State Scientific Centre for Drugs and Medical Product», Kharkiv

Choosing the best moisturizer in the development of composition and technology of tablets candesartan cilexetil by wet granulation — stage pharmaceutical development

The research results obtained during the development of composition and technology of candesartan cilexetil tablets using a wet granulation method. In accordance with the pharmaceutical development of the algorithm defined critical characteristics of candesartan, which may affect the quality of the drug, and are considered in the development of the drug in accordance with the requirements for solid dosage forms. The influence of the type and concentration of binder and other auxiliary agents on the physico-chemical, pharmacotechnological properties of the tablet mass and indicators of the quality of the finished tablets.

It is found that when used as a humidifier 10 % hydroxypropylcellulose solution obtained tablets did not correspond to a reference drug Atacand, tablets of 8 mg (firm AstraZeneca, Sweden), disintegration index whose value is 1 min. Reducing the concentration of hydroxypropyl humidifier to 5 % is irrational, since the disintegration of the resulting tablets have changed insignificantly, which led to a large variation in the resistance to crushing. Upon receipt of the finished product using a 15 % solution of HPMC tablets of all pharmacotechnological characteristics consistent with the requirements the reference product and the State Pharmacopoeia of Ukraine, but the kinetics of dissolution satisfy the eligibility criteria only in two environments: at pH 1.2 and pH 6.8. When used as a humidifier 5 % corn starch paste obtained tablets of pharmacotechnological parameters — disintegration, friability, crush resistance, uniformity of dosage units correspond to reference product and State Pharmacopoeia of Ukraine requirements. Comparison of dissolution profiles developed and reference formulation showed that over 15 minutes more than 85 % of active ingredient passed into the media at pH 1.2 and buffer medium of pH 6.8 buffer and in pH 4.5 medium similarity factor $f_2 = 67$ i.e. satisfies the eligibility criteria (≥ 50 %). The studies selected optimal humidifier 5 % corn starch paste.

The optimum amount of auxiliary agents for drug stability. Designed with candesartan tablets are equivalent to a reference drug Atacand, tablets of 8 mg (manufactured by AstraZeneca, Sweden) on the functional characteristics.

Keywords: candesartan cilexetil, pharmacotechnological research, humidifier, level of quality, tablets.

Сіденко Лариса Николаевна. Старший научный сотрудник лаборатории технологии готовых лекарственных средств ГП «ГНЦЛС» (2008), к.фарм.н. (2008). Ст.н.с. (2016).

Назарова Елена Сергеевна. Зав. лаб. анализа, качества и стандартизации лекарственных препаратов ГП «ГНЦЛС» (2009), к.фарм.н. (2005). Ст.н.с. (2016).

Казаринов Николай Александрович. И.о. заведующего лабораторией технологии готовых лекарственных средств ГП «ГНЦЛС». Д.фарм.н. (1989). Профессор (1993).

Фармакологічні дослідження

УДК 615.212:615.276:615.217-092.9

Трутаєв С.І., Штриголь С.Ю., Ковальова Є.О., Штриголь Ю.Ю.
Національний фармацевтичний університет

Експериментальне вивчення анагетичної, протизапальної та спазмолітичної активності таблеток «Долосан Форте®»

В експерименті вивчено анагетичну, спазмолітичну та протизапальну дію нового препарату — таблеток «Долосан Форте®», до складу яких входить зирилон (калієва сіль 2,4-дихлорбензойної кислоти), пітофенону гідрохлорид і фенпіверинію бромід. Встановлено ефективні дози за анагетичною та протизапальною активністю, що становлять 5 мг/кг для мишей та 2.3 мг/кг для щурів на рівні ефективності 35-40 %. Щодо спазмолітичної активності — у тварин з підвищеним тонусом кишечника таблетки «Долосан Форте®» виявили активність 73 % на рівні препарату порівняння — таблеток «Спазмалгон®» та не чинили впливу на перистальтику кишечника інтактних тварин, на відміну від останнього, що знижував перистальтику. Виразний холеспазмолітичний ефект виявлявся нормалізацією жовчовиділення до рівня інтактного контролю на тлі підвищення тонуусу жовчовивідних шляхів. Отже, новий оригінальний препарат «Долосан Форте®» виявляє більш високу ефективність у нижчих дозах, ніж препарат порівняння «Спазмалгон®».

Ключові слова: зирилон, анагетична дія, протизапальні засоби, спазмолітична активність, тварини.

Вступ

Біль, безперечно, належить до найчастіших скарг, з якими мають справу лікарі різних спеціальностей. За даними ВООЗ, у розвинутих країнах світу біль за масштабами свого розповсюдження цілком можливо порівняти з пандемією [1, 2]. Одним з розповсюджених механізмів розвитку больової реакції є спазм. Це сильне скорочення непосмугованих м'язів є компонентом патогенезу багатьох захворювань. Спазм погіршує кровопостачання органа або тканини та часто супроводжується болем різної інтенсивності [3]. Тому раціонально використовувати комбіновані лікарські засоби, що чинять анагетичну та спазмолітичну дію. Отже, з метою створення нового лікарського препарату, що містить безпечні анагетичний, протизапальний, спазмолітичний, антихолінергічний компоненти [4], на ПАТ «Червона Зірка» розроблено новий лікарський засіб — таблетки «Долосан Форте®», до складу якого входять зирилон (калієва сіль 2,4-дихлорбензойної кислоти), пітофенону гідрохлорид та фенпіверинію бромід. Зирилон — перспективний нестероїдний протизапальний засіб, інгібітор циклооксигенази з доведеною знеболювальною та протизапальною дією — створено в Національному фармацевтичному університеті. За анагетичною активністю, виходячи з ED_{50} , він більш ніж у 400 разів переважає метамізол натрію, а його терапевтичний індекс вищий, ніж у метамізолу натрію, в 305 разів, що свідчить про більшу безпечність зирилону [4].

Мета

Провести порівняльне вивчення фармакологічної активності за анагетичною, протизапаль-

ною та спазмолітичною дією таблеток «Долосан Форте®» з референтним препаратом (РП) — таблетками «Спазмалгон®», до складу якого входять метамізол натрію (анальгін), пітофенону гідрохлорид та фенпіверинію бромід.

Матеріали та методи

Експерименти проводили на безпородних статевозрілих щурах та мишах, самцях та самках, віком 4 місяці, отриманих із віварію ЦНДЛ НФаУ. Перед проведенням експерименту тварини пройшли акліматизацію протягом 7 діб у кімнаті для випробувань. Тварин утримували в приміщенні з контрольованими параметрами мікроклімату: температура повітря + (20-24) °С, вологість 45-65 %, світловий режим — 12 год день / 12 год ніч. Провітрювання кімнати та стерилізацію повітря за допомогою кварцової лампи здійснювали щодня [5].

Скринінгові дослідження зі встановлення умовно терапевтичної дози проводили за анагетичною та протизапальною активністю. Анагетичну активність вивчали на моделі оптовокислих корчів у мишей за впливом на периферичну ноцицептивну систему. У механізмі виникнення болю на цій моделі беруть участь калікреїн-кінінова система, біогенні аміни, простагландини (ПГ) та лейкотриєни (ЛТ), які є ендогенними альгогенами, що спричиняють судомні скорочення черевних м'язів (корчі) у мишей [6, 7]. Дослідження проводили на 56 білих безпородних мишах-самцях масою тіла 18-20 г. У скринінговому дослідженні використовували 5 доз таблеток «Долосан Форте®» — 1; 2,5; 5; 7.5 і 10 мг/кг (за діючою речовиною зирилон) та 3 дози таблеток «Спазмалгон®» — 7.5, 25 та 50 мг/кг (за діючою речовиною метамізол на-

трію). Тварини групи позитивного контролю (ПК) лікування не отримували, їм вводили еквівалентну кількість води.

Розвиток корчів викликали внутрішньочеревним уведенням 0.67% розчину оцтової кислоти з розрахунку 0.1 мл / 10 г маси тіла тварини через 1 год після внутрішньошлункового введення препаратів. Підрахунок кількості корчів проводили протягом 20 хв. Анагетичну активність оцінювали за здатністю зменшувати кількість корчів у дослідних групах порівняно з групою ПК і виражали у відсотках.

Протизапальну (антиексудативну) дію вивчали на моделі карагенінового набряку в щурів. Дослідження проводили на 40 білих безпородних щурах-самках масою тіла 180-200 г. Запалення викликали субплантарним введенням 1% розчину карагеніну виробництва Sigma (США). Препарати вводили за 1 год до введення флогену та спостерігали розвиток набряку за допомогою плетизмометра протягом 5 год. Для інтегральної оцінки ефективності застосування препаратів використовували показник їх антиексудативної активності (АЕА); оцінку визначали за ступенем зменшення набряку в дослідних тварин порівняно з тваринами групи ПК та виражали у відсотках.

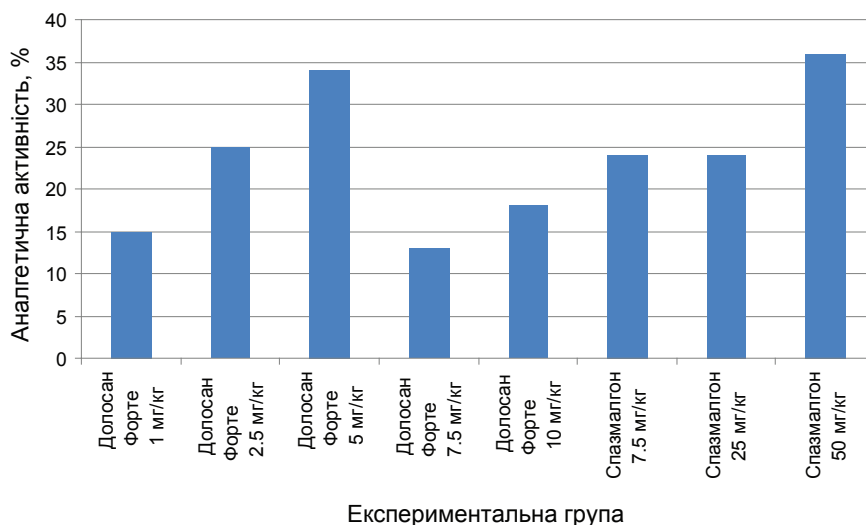
Спазмолітичну активність досліджували за здатністю впливати на перистальтику кишечника мишей, спостерігаючи за швидкістю проходження контрасту. У досліді використовували 42 білі безпородні миші масою тіла 20-22 г. За 24 год до проведення тестування тварин позбавляли їжі, вводили препарати, через 1 год вводили контраст у вигляді 20% суспензії ву-

гілля на 1% крохмальному слизі, по 0.6 мл на тварину. Через 40 хв після введення контрасту мишей виводили з експерименту за допомогою дислокації шийних хребців під хлороформним наркозом. Проводили розтин та видаляли увесь кишечник від шлунка до анального отвору, розгортали його в пряму лінію, вимірювали загальну довжину та шлях, який пройшов контраст, і виражали останній у відсотках [7].

З метою оцінки впливу на підвищену перистальтику кишечника проводили аналогічне дослідження, але на тлі введення спазмогенного агента (0.025% розчину барію хлориду) в об'ємі 10 мл/кг [7]. Схема досліду відповідала наведеній вище, але через 30 хв після введення препаратів вводили внутрішньочеревно розчин барію хлориду, ще через 30 хв вводили контраст та через 20 хв після останнього тварин умертвляли та розтинали. Ефективність оцінювали за здатністю препаратів чинити спазмолітичну активність на підвищену перистальтику кишечника.

Холеспазмолітичну активність вивчали на 24 щурах-самках масою тіла 200-240 г за здатністю знімати спазм жовчовивідної протоки. Комбіновані засоби на основі анагетиків зі спазмолітиками використовують для зняття спазму гладкої мускулатури внутрішніх органів, що особливо стосується шлунково-кишкового тракту. З огляду на це було доцільним вивчення холеспазмолітичної активності на тлі її порушення барію хлоридом. За 24 год до тестування тварин позбавляли їжі. Після наркотизування щурів (тіопентал натрій, 35 мг/кг) катетеризували жовчну протоку. Жовч збирали у пробірку, реєстрували кількість, виділену за

Рисунок 1



Анагетична активність таблеток «Долосан Форте®» у порівнянні з таблетками «Спазмалгон®» на моделі оцтовокислих корчів у мишей

30 хв, та перераховували об'єм на 100 г маси тіла. Після визначення вихідного жовчовиділення тваринам позитивного контролю та дослідних груп вводили 0.05% розчин барію хлориду внутрішньовенно у хвостову вену в дозі 1 мл / 100 г. Дослідним групам відразу після барію хлориду вводили досліджуваний препарат у дозі 2.3 мг/кг або РП у дозі 23 мг/кг у вигляді розчинів у дванадцятипалу кишку, щоб забезпечити швидкий розвиток ефекту. Далі з інтервалом 30 хв протягом 2.5 год оцінювали кількість виділеної жовчі. Оцінювали холеспазмолітичну дію препаратів за здатністю попереджати розвиток спазму жовчної протоки [7].

Весь фактичний матеріал оброблено методами варіаційної статистики (середнє значення, його стандартна помилка, медіана, верхній та нижній квартилі) з використанням параметричних (однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA, критерій Ньюмена-Кейлса) та непараметричних (критерій Краскела-Уолліса, Манна-Уїтні) методів аналізу. Прийнятий рівень статистичної значущості — $p < 0.05$. Використовували стандартний пакет програм Statistica [8].

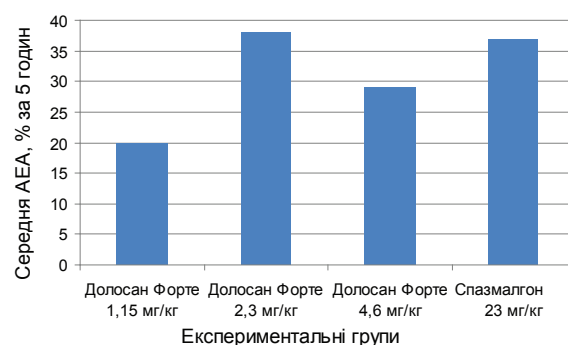
Результати та їх обговорення

У скринінговому дослідженні анальгетичної активності на моделі оцтовокислих корчів у мишей встановлено ефективність таблеток «Долосан Форте®». Встановлено статистично значуще зменшення корчів у мишей, яким вводили таблетки «Долосан Форте®» у дозах 2.5 мг/кг та 5 мг/кг та РП у всіх дозах. Але найвиразнішу анальгетичну активність спостерігали при введенні таблеток «Долосан Форте®» у дозі 5 мг/кг — 34 % та РП у дозі 50 мг/кг — 36 %. При порівнянні досліджуваного препарату у дозі 5 мг/кг, що відповідає еквімолярній дозі РП 7.5 мг/кг, встановлено більш високу ефективність першого.

Протизапальну (антиексудативну) активність вивчали на моделі карагенінового набряку в щурів. Спостереження за динамікою розвитку запалення показали поступово наростаючий набряк. Він був настільки виразним, що на 5 год збільшував об'єм лапи на 80 % від вихідного у групі нелікованих тварин. Введення таблеток «Долосан Форте®» у дозі 1.15 мг/кг пригнічувало розвиток запалення лише у перші 2 год, далі ефект значно зменшувався. Таблетки «Долосан Форте®» у дозі 4.6 мг/кг пригнічували запальну реакцію, хоча ефект теж дещо знижувався на останню годину спостереження. Найбільшу ефективність спостерігали при використанні таблеток «Долосан Форте®» у дозі 2.3 мг/кг та РП у дозі 23 мг/кг, про що свідчить висока

АЕА протягом усього періоду спостереження. Максимальна активність у цих групах спостерігалась на 2-й та 3-й годинах досліду. Сумарна активність за 5 год при введенні таблеток «Долосан Форте®» у дозі 1.15 мг/кг становила 20 %, у дозі 2.3 мг/кг — 38 %, у дозі 4.6 мг/кг — 29 %, а при введенні РП — таблеток «Спазмалгон®» у дозі 23 мг/кг — 37 % (Рис. 2).

Рисунок 2



Протизапальна (антиексудативна) активність таблеток «Долосан Форте®» у порівнянні з таблетками «Спазмалгон®» на моделі карагенінового набряку у щурів

Примітка. АЕА — антиексудативна активність.

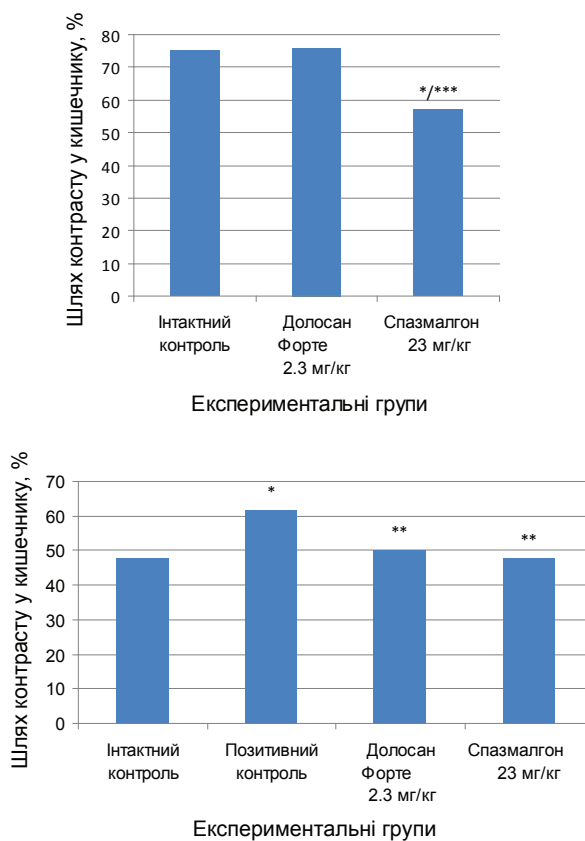
Вивчення спазмолітичної активності проводили спочатку за впливом на перистальтику кишечника інтактних мишей. Оскільки швидкість просування контрасту залежить від скоротливості гладкої мускулатури, було доцільним проведення оцінки впливу препаратів на перистальтику кишечника.

За 40 хв у контрольних мишей контраст пройшов 75 % довжини кишечника (Рис. 3). Попереднє введення досліджуваного препарату в дозі 5 мг/кг не впливало на перистальтику. На відміну від досліджуваного препарату, застосування РП на 18 % знижувало перистальтику кишечника. Отже, для здорових тварин без порушення роботи кишечника таблетки «Долосан Форте®» мають перевагу, тому що не впливають на нормальну перистальтику.

Введення барію хлориду мишам призводило до підвищення перистальтики кишечника на 14 % відносно інтактних тварин (Рис. 3). Введення препаратів нормалізувало перистальтику кишечника до рівня інтактного контролю, що свідчить про спазмолітичну дію таблеток «Долосан Форте®» на рівні з РП — таблетками «Спазмалгон®».

Холеспазмолітичну активність вивчали на здорових статевозрілих щурах-самках, у яких визначали вихідний рівень секреції жовчі. Барію хлорид сприяв спазму жовчовивідної протоки, що зменшувало жовчовиділення. Так, у групі

Рисунок 3



Вплив таблеток «Долосан Форте®» у порівнянні з таблетками «Спазмалгон®» на моторну функцію кишечника в інтактних мишей (А) та на тлі спазмогену барію хлориду (Б)

Примітки.

- * — статистично значущі відмінності при порівнянні з групою інтактного контролю;
- ** — статистично значущі відмінності при порівнянні з групою позитивного контролю, яка отримувала барію хлорид;
- *** — статистично значущі відмінності при порівнянні з групою, що отримувала таблетки «Долосан Форте®».

позитивного контролю спостерігали зменшення у 2 рази кількості виділеної жовчі за перші 30 хв після введення барію хлориду, яке зберігалось до наступного вимірювання та дещо підвищувалось з 90 по 150 хв спостереження, але статистично значущі відмінності відносно інтактного контролю зберігались. Обидва препарати статистично значуще підвищували жовчовиділення відносно позитивного контролю протягом усього періоду спостереження. Про спазмолітичну дію свідчить нормалізація кількості виділеної жовчі у дослідних групах до рівня інтактного контролю (Рис. 4). Таблетки «Долосан Форте®» виявили ефективність на рівні РП — таблеток «Спазмалгон®».

Отже, скринінг за анальгетичною та протизапальною активністю дозволив визначити ефективну дозу таблеток «Долосан Форте®», яка дорівнювала 5 мг/кг для мишей, що відповідає дозі 2.3 мг/кг для щурів у перерахунку за допомогою коефіцієнтів видової чутливості. Анальгетична активність досліджуваного препарату в дозі 5 мг/кг склала 34 %, що не поступається такій РП «Спазмалгон®» у дозі 50 мг/кг — 36 %. Вивчення протизапальної активності таблеток «Долосан Форте®» показало наявність піка розвитку ефекту на 2-й та 3-й годинах розвитку карагенінового набряку (48 % та 43 % відповідно) на рівні такого РП «Спазмалгон®» (40 % та 42 % відповідно). За спазмолітичною активністю у тварин із підвищеним тонусом кишечника таблетки «Долосан Форте®» виявляють активність 73 % на рівні препарату порівняння. У тварин з нормальним тонусом кишечника «Долосан Форте®» не впливає на перистальтику кишечника. На моделі спазму жовчовивідної протоки доведено, що таблетки «Долосан Форте®» чинять холеспазмолітичний ефект, нормалізуючи жовчовиділення до рівня інтактного контролю та не поступаючись препарату порівняння.

Таким чином, оригінальний препарат «Долосан Форте®», який є аналогом препарату «Спазмалгон®» за профілем фармакологічної дії, схожим механізмом дії знеболювальних компонентів (відповідно зирилону та метамізолу натрію), відповідає йому за виразністю ефекту та має переваги як більш активний, що дозволяє застосовувати нижчі дози. Отже, розширення ринку вітчизняних засобів зі знеболювальною та спазмолітичною дією за рахунок нового препарату «Долосан Форте®» є доцільним.

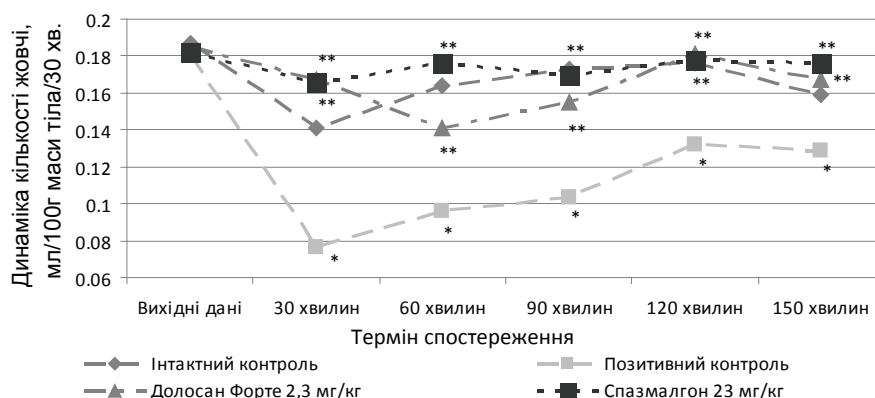
Висновки

Оригінальний препарат «Долосан Форте®», що містить зирилон (калієву сіль 2,4-дихлорбензойної кислоти), пітофенону гідрохлорид та фенпіверинію бромід, чинить виразну знеболювальну, протизапальну та спазмолітичну дію.

За виразністю фармакологічних ефектів «Долосан Форте®» не поступається препарату порівняння «Спазмалгон®», проте ефективна доза «Долосану Форте®» (5 мг/кг для мишей і 2.3 мг/кг для щурів) у 10 разів нижча, ніж ефективні дози «Спазмалгону®», що свідчить про вищу активність «Долосану Форте®».

Якісною відмінністю «Долосану Форте®» від «Спазмалгону®» за фармакодинамікою є відсутність впливу на нормальну перистальтику кишечника, яку «Спазмалгон®» гальмує. «До-

Рисунок 4



Холеспазмолітична активність таблеток «Долосан Форте®» у порівнянні з таблетками «Спазмалгон®»

Примітки.

* — статистично значущі відмінності при порівнянні з групою інтактного контролю;

** — статистично значущі відмінності при порівнянні з групою позитивного контролю, яка отримувала барію хлорид.

лосан Форте®» пригнічує лише посилену перистальтику.

ЛІТЕРАТУРА

1. The Management of Pain / J. Bonica, J. Loeser, C. Charman, W. Fordyce // Ed. J. Bonica. — 2nd ed. — Philadelphia: Lea & Febiger, 1990.
2. Schaible H.G. Pathophysiology of pain / H.G. Schaible // Orthopade. — 2007. — Vol. (1). — P. 8-16.
3. Леонова М.В. Место дротаверина среди современных спазмолитиков [Электронный ресурс] / М.В. Леонова // Регулярные выпуски «РМЖ». — 2011. — № 17. — С. 1100. — Режим доступа: http://www.rmj.ru/articles_7792.htm.
4. Яковлева Л.В. Порівняльна характеристика фармакологічної дії в ряді похідних бензойної кислоти / Л.В. Яковлева, О.М. Шаповал, Є.Я. Левітін // Вісник фармації. — 2001. — № 3 (27). — С. 172-173.
5. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю.М. Кожем'якін, О.С. Хромов, М.А. Філоненко, Г.А. Сайфетдинова. — К.: Видавничий дім «Авіцена», 2002. — 98 с.
6. Кукушкин М.Л. Общая патология боли / М.Л. Кукушкин, Н.К. Хитров. — М.: Медицина, 2004. — 144 с.
7. Доклінічні дослідження лікарських засобів / Метод, рекомендації за ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова — К.: Авіцена, 2001. — 528 с.
8. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. — К.: 2000, Морион, 2000. — 320 с.

УДК 615.212:615.276:615.217-092.9

Трутаев С.И., Штрыголь С.Ю., Ковалева Е.А., Штрыголь Ю.Ю.

Национальный фармацевтический университет

Експериментальне вивчення анагетическої, протівовоспалительної і спазмолітическої активності таблеток «Долосан Форте®»

В експерименте вивчено анагетическе, спазмолітическе і протівовоспалительне действо нового препарату — таблеток «Долосан Форте®», в состав которых входит зирилон (калієвая соль 2,4-дихлорбензойної кислоти), пітофенону гідрохлорид і фенпіверинія бромід. Установлені ефективні дози по анагетическої і протівовос-

палительної активності — 5 мг/кг для мишей і 2.3 мг/кг для крыс на уровне ефективності 35-40%. По спазмолітическої активності — у животнох с підвищеним тонусом кишечника таблетки «Долосан Форте®» проявили активність 73% на уровне препарату сравнения — таблеток «Спазмалгон®» і не впливали на перистальтику кишечника интактных животнох, в отличие от препарату сравнения, который снижал перистальтику. Выраженный холеспазмолітический эффект проявлялся нормализацией желчеотделения до уровня интактного контролю на фоне повышения тонуса желчевыводящих путей. Таким образом, новый оригинальный препарат «Долосан Форте®» проявил более высокую эффективность в более низких дозах, чем препарат сравнения «Спазмалгон®».

Ключевые слова: зирилон, анагетическое действо, протівовоспалительные средства, спазмолітическая активність, животное.

UDC 615.212:615.276:615.217-092.9

Trutaev S.I., Shtrygol' S.Yu., Kovalova I.O., Shtrygol' Yu.Yu. National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

An experimental study of «Dolosan Forte®» tablets analgesic, anti-inflammatory and antispasmodic activity

Analgesic, anti-inflammatory and antispasmodic activity of new medicine — tablets «Dolosan Forte®», containing zirilon (2,4-dichlorobenzoic acid potassium salt), pitofenone hydrochloride, fempiverinium bromide, has been studied experimentally. Effective doses for analgesic and anti-inflammatory activity were determined in animals and amounted to 5 mg/kg for mice and 2.3 mg/kg for rats, achieving an efficacy level of 35-40%. Antispasmodic activity of the tablets «Dolosan Forte®» and the reference drug «Spazmalgon®» tablets was about the same level (73% for the former) in animals with the increased tone of the intestine, but the studied medicine did not influence on the intestinal motility in intact animals, in contradistinction to the reference drug, which decreased normal peristalsis. The significant biliary spasmolytic effect was manifested in the normalization of bile release to the intact animals value under the condition of the increased tone of the biliary ways. Thus, the new original medicine «Dolosan Forte®» shows high efficacy in doses lower than the reference drug «Spazmalgon®».

Keywords: zirilon, analgesic action, anti-inflammatory drugs, antispasmodic activity, animals.

Трутаєв Сергій Ігорович. К.фарм.н. (2010), ст. викладач кафедри загальної фармації та безпеки ліків Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації НФаУ.

Штриголь Сергій Юрійович. Д.мед.н. (2000), професор (2000), зав. каф. фармакології та лікарської токсикології НФаУ.

Ковальова Євгенія Олександрівна. Мол. науковий співробітник центральної науково-дослідної лабораторії НФаУ (2007).

Штриголь Юнна Юріївна. Фахівець 3-ї категорії центральної науково-дослідної лабораторії НФаУ (2014).

Фітохімічні дослідження

УДК 615.322

Філенко С.В., Литвиненко В.І.

Дослідна станція лікарських рослин Інституту агроекології і природокористування Національної академії аграрних наук України

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

До обговорення пропозиції щодо розробки проекту інструкції з організації зберігання лікарської рослинної сировини

Основним критерієм при виготовленні фітопрепаратів є якість лікарської рослинної сировини. Одним з етапів одержання сировини високої якості є належні правила її зберігання. Пропонується до обговорення проект інструкції з організації зберігання лікарської рослинної сировини — необхідний документ, що регламентує правила одного з етапів виробництва високоякісної лікарської рослинної сировини в Україні.

Матеріал пропонується до обговорення, уточнення й можливого використання в наступних виданнях Державної Фармакопеї України.

Ключові слова: лікарська рослинна сировина, якість, стандартизація, зберігання.

Для сприяння збільшенню виробництва високоякісної лікарської рослинної сировини (ЛРС) з метою забезпечення внутрішнього споживчого ринку та експорту вітчизняних лікарських засобів рослинного походження необхідно узгодити з міжнародними правилами і стандартами нормативно-правові акти України, які встановлюють єдині вимоги до екологічно обґрунтованих технологій вирощування, правил збору культивованої і дикорослої ЛРС, її переробки та зберігання.

Фармацевтична промисловість у Європейському Союзі працює згідно зі стандартами, які передбачають високі вимоги до якості лікарських засобів при їхній розробці, виробництві і контролі. Відповідно до угод з ЄС в Україні проводиться поступовий перехід на виробництво лікарських препаратів на основі GMP [1]. У свою чергу, виконання вимог GMP при виробництві фітопрепаратів неможливе без дотримання вимог належної практики культивування та збирання вихідної сировини рослинного походження [2].

У 2003 р. ВООЗ прийняла й опублікувала керівні принципи з належної практики культивування та збирання лікарських рослин (Guideline on Good Agricultural and Collection

Practice (GACP) for Starting Materials of Herbal Origin), де відображено основні вимоги до екологічно обґрунтованої технології вирощування, правила збору, переробки та зберігання культивованої та дикорослої лікарської сировини, які гарантують високу якість та безпечність товарної продукції.

На основі даних директив GACP у 2013 р. науковим колективом Дослідної станції лікарських рослин розроблено настанову «Лікарські засоби. Належна практика культивування та збирання вихідної сировини рослинного походження» [2], яку затверджено наказом МОЗ України [3], та, з урахуванням міжнародних і національних правил, розроблено посібник «Належна практика культивування і збору лікарських рослин (GACP) як гарантія якості лікарської рослинної сировини і препаратів на її основі» [4].

Для виробництва нових сучасних оригінальних комплексних лікарських фітопрепаратів використовують нові види ЛРС. У зв'язку з тим, що якість фітопрепаратів знаходиться у прямій залежності від якості сировини, на основі якої вони виготовлені, сировина має бути *стандартизованою*. Якість ЛРС, у свою чергу, залежить від основних етапів її виробництва: вирощування, заготівлі (збору), висушування, зберігання,

переробки. Тому кожний етап виробництва ЛРС, зібраної у природних умовах або вирощеної, з метою забезпечення її якості і використання у створенні препарату має бути стандартизованим згідно з правилами ГАСР.

На сьогодні в Україні основними документами, що регламентують зберігання лікарської рослинної сировини, є ГСТУ 64-1-95 «Сировина лікарська рослинна. Порядок встановлення терміну придатності» [5], «Інструкція по організації зберігання в аптечних установах різних груп лікарських засобів і предметів медичного призначення» [6] і «Методичні рекомендації щодо порядку зберігання вихідної сировини і матеріалів для первинного пакування» [7]. Інформація щодо сучасних вимог до зберігання ЛРС, що надається у розділі 4.9. «Особливості зберігання лікарської рослинної сировини» [6] та у розділі 4. «Зберігання лікарської рослинної сировини» [7], є недостатньою і потребує перегляду та доповнення з метою вдосконалення та гармонізації з вимогами сучасної науково-технічної документації. Також занадто обмеженою є інформація зі зберігання, що подається в окремих статтях (монографіях) на ЛРС у Державній Фармакопеї України (ДФУ) [8, 9]. Виходячи з викладеного вище, на сьогодні в Україні немає державного стандартизованого документа, який би надавав конкретну і достатню (з практичного погляду) інформацію про зберігання лікарської рослинної сировини, як у вигляді загальної фармакопейної статті, так і у вигляді монографій на окремі види лікарської сировини, де наразі не відокремлені особливості її зберігання.

Логічно, що основним документом із регламентування методів зберігання ЛРС має бути ДФУ, яка гармонізована з Європейською Фармакопеєю. Проте у загальній статті «Лікарська рослинна сировина» у розділі «Зберігання» присутнє лише зазначення «У захищеному від світла місці», а в окремих монографіях на ЛРС взагалі відсутня будь-яка інформація щодо зберігання сировини.

При порівнянні інформації з фармакопей, які є чинними в Україні (ДФУ 1.0 та ДФУ 2.0) [8, 9], встановлено, що тільки Державна Фармакопея СРСР XI видання має загальну статтю «Зберігання лікарської рослинної сировини» [10]. У статтях на сировину вона регламентує вид упаковки, кількість сировини в упаковці, термін придатності, а в окремих статтях — зберігання за списком А або Б [11]. У Державній Фармакопеї Республіки Білорусь (ДФРБ) у монографіях на лікарську рослинну сировину є розділ «Зберігання» — «У захищеному від во-

логи і світла місці при температурі від 15 °С до 25 °С» [12].

На сьогодні в Україні діє ще один документ радянських часів — ГОСТ 6077-80 — стандарт, дія якого поширюється на суху лікарську рослинну сировину і який встановлює вимоги щодо упаковки, маркування, транспортування та зберігання [13].

Відомо, що лікарські рослини містять комплекс різноманітних природних речовин. Кількісна перевага деяких з них у рослині передбачає особливі умови зберігання сировини, які мають забезпечити її збереження як за зовнішнім виглядом, так і за вмістом діючих речовин (алкалоїдів, глікозидів, вітамінів, ефірних олій тощо) [14]. Неправильне або недбале зберігання ЛРС може привести не лише до погіршення якості, але і до повного її псування. Важливо знати, за яких умов зберігання властивості лікарських рослин будуть менше змінюватися, як необхідно обладнати сховище для рослинної сировини, яких правил необхідно дотримуватися при її складуванні.

Актуальним є питання температурного режиму при зберіганні сухої лікарської рослинної сировини. У різних науково-довідкових джерелах надаються різні температурні режими: у ДФРБ — 15–25 °С [12], у довідковій літературі — 18–20 °С [6] і 10–12 °С [15].

У зв'язку з відсутністю сучасного нормативного документа щодо зберігання ЛРС для забезпечення технологічного процесу виробництва сировини спеціалістами Дослідної станції лікарських рослин розроблено проект інструкції з організації зберігання лікарської рослинної сировини (Філенко С.В., Середа Л.О.), яка містить такі розділи:

1. Вступна частина.
2. Загальні вимоги з організації зберігання ЛРС.
3. Загальні рекомендації зі зберігання.
 - 3.1. Вимоги до приміщень для зберігання.
 - 3.2. Вимоги до упаковки (тари) для зберігання.
 - 3.3. Вимоги щодо умов зберігання.
 - 3.4. Засоби захисту від шкідників при зберіганні.
4. Особливі умови зберігання.
5. Періодичний контроль якості.
6. Термін зберігання (Таблиця 1. Терміни зберігання ЛРС у нормативно-технічній документації).

У даному проекті інструкції надаються загальні рекомендації зі зберігання (для будь-якого виду ЛРС) та індивідуальні — для окремих ви-

дів сировини, залежно від її хімічного складу та діючих речовин.

Інструкцію складено шляхом узагальнення інформації зі зберігання ЛРС з переліченої наукової документації і довідкової літератури, яка є чинною в Україні, та фармакопей деяких інших країн [12, 16]. Враховано фізичні та фізико-хімічні властивості лікарської рослинної сировини і багаторічний досвід роботи фахівців установи з лікарськими рослинами.

Висновки

1. Для оптимального забезпечення процесу зберігання лікарської рослинної сировини необхідно дотримуватися санітарних норм: температурного режиму, вологості повітря, захисту від світла і шкідників, а також використовувати відповідну упаковку і приміщення для зберігання ЛРС тощо.

2. У проекті інструкції з організації зберігання ЛРС зазначені загальні й індивідуальні умови та методи зберігання, які забезпечують надійне збереження якісних показників рослинної сировини.

3. Додержання правил даної інструкції є одним з етапів гарантії відповідної якості (стандартизації) ЛРС згідно з ГАСР (належною практикою культивування та збирання) і правилами GMP.

4. Інструкція призначена для установ і підприємств, які проводять заготівлю, зберігання та переробку ЛРС, для працівників аптек, наукових співробітників, може бути корисною для викладачів та студентів фармацевтичних і медичних закладів.

5. Матеріал статті наданий для обговорення з метою уточнення інструкції та використання у наступних виданнях ДФУ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2015. — Настанови з якості. Лікарські засоби. Належна виробнича практика / М. Ляпунов, О. Безугла, Н. Тахтаулова та ін. — Київ: МОЗ України, 2015. — 315 с.
2. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2012. — Настанови з якості. Лікарські засоби. Належна практика культивування та збирання вихідної сировини рослинного походження / О. Середа, Л. Глущенко, С. Сур та ін. — Київ, МОЗ України, 2012. — 13 с.
3. Наказ МОЗ України № 118 від 14.02.2013 р. «Про внесення змін до наказу МОЗ України № 95 від 16 лютого 2009 р. — http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20130214_0118.html.
4. Губаньов О.Г. Належна практика культивування і збору лікарських рослин (ГАСР) як гарантія якості лікарської рослинної сировини і препаратів на її основі: навчально-практичний посібник / О.Г. Губаньов, О.В. Середа, Л.О. Середа [та ін.]. — Київ: Вид-во ГО «Комітет сприяння боротьби з економічною злочинністю і корупцією», 2013. — 104 с.
5. ГСТУ 64-1-95. Сировина лікарська рослинна. Порядок встановлення терміну придатності. — 10 с.

6. Наказ МОЗ України № 44 від 16.03.93 «Про організацію зберігання в аптечних закладах різних груп лікарських засобів та виробів медичного призначення» // Сборник нормативных документов по аптечному делу в Украине. — Київ, 1998. — С. 159-165.

7. Методичні рекомендації щодо порядку зберігання вихідної сировини і матеріалів для первинного пакування. — Затв. наказом МОЗ України № 502 від 14.12.2001 [Електронний ресурс]. — Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20011214_502.html.

8. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 1-е вид. — Доповнення 4. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2011. — 540 с.

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

10. Хранение лекарственного растительного сырья // Государственная Фармакопея СССР. Вып. 1. Общие методы анализа. — 11-е изд., доп. — М.: Медицина, 1987. — С. 296.

11. Государственная Фармакопея СССР. Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. — 11-е изд., доп. — М.: Медицина, 1989. — С. 244-246.

12. Государственная фармакопея Республики Беларусь. — Минск: РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», 2007-2009. — Т. 1-3.

13. ГОСТ 6077-80. Сырье лекарственное растительное. Упаковка, маркировка, транспортирование и хранение. — Введ. 1980-07-01. — Госуд. комитет СССР по стандартам, 1980. — 4 с. — (Межгосударственный стандарт).

14. Элькинсон М.М. Обработка лекарственно-технического сырья. — М., 1949. — 79 с.

15. Кузнецова М.А. Лекарственное растительное сырье и препараты: Справ. пособие для хим.-технол. техникумов, фарм. и мед. училищ. — 2-е изд. — М.: Высш. шк., 1987. — С.18.

16. Государственная Фармакопея РФ: в 3 т. — 13-е изд. — М., 2015. — Т. 3. Лекарственное растительное сырье. Фармацевтические субстанции растительного происхождения.

УДК 615.322

Резюме

Филенко С.В., Литвиненко В.И.

Опытная станция лекарственных растений Института агроэкологии и природопользования Национальной академии аграрных наук Украины

Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств и изделий медицинского назначения»

К обговоренню пропозиції про розробку проекту інструкції по організації зберігання лікарського рослинного сировини

Основным критерием в производстве фитопрепаратов является качество лекарственного растительного сырья. Одним из этапов получения сырья высокого качества являются надлежащие правила его хранения. Предложен к обсуждению проект инструкции по организации хранения лекарственного растительного сырья — необходимый документ, регламентирующий правила одного из этапов производства высококачественного лекарственного растительного сырья в Украине.

Матеріал пропонується к обговоренню, уточненню і можливому використанню в наступних виданнях Государственной Фармакопеи Украины.

Ключевые слова: лекарственное растительное сырье, качество, стандартизация, хранение.

UDC 615.322

Summary

Filenko S.V., Litvinenko V.I.

To discuss the proposals of appropriate rules for storage of medicinal plants

For the production of original new modern complex of herbal medicines need new kinds of medicinal plants. Due to the fact that the quality of herbal remedies is directly dependent on the quality of raw materials on which they are made, high quality raw materials should be standard. MH Quality — the main criterion in the production of herbal remedies, in turn, depends on primary key primary production: growing, harvesting (collecting), drying, storage. Therefore, each step in the production of medicinal plants collected in the wild on cultivated in order to ensure its quality and use in the creation of the drug should be standardized according to the rules GACP.

One of the stages of production of high quality raw materials are appropriate rules for storage. Overview available scientific and reference data storage of medicinal plants in Ukraine. Developed by «Manual of storage of medicinal plants» which harmonized with the modern requirements of production of medicinal plants of good quality.

Keywords: medicinal herbs, quality, standardization, storage.

Філенко Світлана Вікторівна. Завідувач відділу фармакогнозії та інноваційної діяльності ДСР ІАП НААН.

Литвиненко Василь Іванович. Д.х.н., професор, завідувач лабораторії хімії та технології фітохімічних препаратів ДП «ДНЦЛЗ».

Будова і властивості

УДК 543.421/424:547.856'872/874

Кривошей О.В.

Запорізький державний медичний університет

Дослідження УФ-спектрів анельованих сполук похідних триазинохіназолінів

З метою опрацювання можливості цілеспрямованого синтезу похідних триазинохіназолінів, встановлення залежності між характером їх УФ-спектрів та виявлення основного хромофора були вивчені УФ-спектри поглинання похідних (3-оксо-3,4-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[4,3-с]хіназолін-4-іл)оцтової кислоти, а саме бензилового ефіру (сполука I) та бензиламідів (сполука II), у розчинниках різної полярності (вода, 95% етанол, 0.1 М розчин хлористоводневої кислоти та 0.1 М розчин натрію гідроксиду). Встановлено, що УФ-спектри досліджуваних сполук у зазначених розчинниках характеризуються трьома смугами поглинання з максимумами відповідно в межах 191–217 нм, 274–284 нм та 330–346 нм (сполука I), а також в межах 192–215 нм, 274–285 нм та 327–348 нм (сполука II). Ідентифіковано типи електронних переходів, які обумовлюють виникнення спостережуваних смуг поглинання.

Ключові слова: похідні триазинохіназолінів, УФ-спектри, переходи електронів, смуги поглинання.

Україна має власну фармацевтичну промисловість і виробляє певну частину ліків, що необхідні для лікування різноманітних хвороб [1]. При цьому слід зауважити, що для виробництва різних лікарських форм (розчини для ін'єкцій, таблетки, суспензії, мазі тощо) фармацевтичній промисловості вкрай необхідні субстанції, значна частина яких імпортується із далекого зарубіжжя [2, 3].

Нові лікарські засоби з'являються у продажу доволі часто, однак у більшості випадків вони є генеричними, тобто повними терапевтичними еквівалентами відповідних оригінальних препаратів, й випускаються після закінчення терміну патентного захисту останніх [4]. Багато лікарських засобів, особливо закордонних, є аналогами, так як мають однакові діючі речовини у складі. Зростання витрат на розробку ліків примушує нашу фармацевтичну промисловість для виробництва лікарських засобів купувати ліцензії на виробництво препаратів або

імпортувати субстанції. При цьому питання виробництва якісних вітчизняних лікарських засобів має важливе соціальне значення для країни, адже значною мірою впливає на можливість держави у підтриманні здоров'я нації. Тому важливо продовжувати розвиток вітчизняної фармацевтичної індустрії в поєднанні з новітніми дослідженнями науковців України з розробки оригінальних субстанцій.

Безумовним є той факт, що хіміки фармацевтичної галузі при створенні субстанцій мають керуватися теорією цілеспрямованого синтезу. Одним з таких напрямків є вивчення залежності хімічної структури органічної сполуки від характеру її електронного спектра, який дозволяє віднайти основний хромофор, що часто співпадає із фармакофором, відповідальним за фармакологічну активність одержаної речовини [5, 6].

При цьому для встановлення будови органічних сполук найчастіше застосовують ІС-, ¹H-, ¹³C-

ЯМР- та мас-спектроскопічні методи. Як свідчать дані наукової літератури, взаємозв'язок між будовою похідних триазинохіназолінів і характером їх УФ-спектрів вивчено недостатньо. Так, серед небагатьох інформаційних джерел можна відзначити УФ-спектроскопічні дослідження 3-*R*-6-тіо-6,7-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів [7].

У зв'язку із зазначеним вище метою даної роботи було дослідження УФ-спектрів поглинання бензилового ефіру (3-оксо-3,4-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино[4,3-*c*]хіназолін-4-іл)оцтової кислоти (сполука I) та бензиламідом (3-оксо-3,4-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино[4,3-*c*]хіназолін-4-іл)оцтової кислоти (сполука II) у розчинниках різної полярності для встановлення залежності між характером УФ-спектрів та будовою досліджуваних сполук. Одержані результати дозволяють визначити типи переходів електронів, які обумовлюють смуги поглинання, що спостерігаються, та встановити основний хромофор у молекулах сполук I та II.

Матеріали та методи

Ступінь чистоти досліджуваних сполук перевірявся методом тонкошарової хроматографії за методикою Державної Фармакопеї України та визначенням температури плавлення [8]. Використані реагенти та розчинники мали кваліфікацію «хімічно чисті» і повністю відповідали вимогам до абсорбційного спектрофотометричного аналізу в ультрафіолетовій та видимій областях.

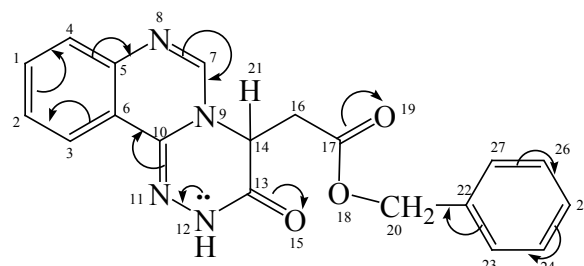
Вимірювання УФ-спектрів досліджуваних сполук здійснювали за допомогою спектрофотометра Optizen POP, виробник Mecasys Co. Ltd., Корея, у кварцових кюветах із товщиною робочого шару 10 мм. Результати дослідження УФ-спектрів сполук I та II наведені у Табл. 1.

Експериментальна частина

За результатами проведеного фармакологічного скринінгу методами *in vitro* та *in vivo* похідних (3-оксо-3,4-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино[4,3-*c*]хіназолін-4-іл)оцтової кислоти досліджувані речовини (сполуки I та II) виявили найвищу антиоксидантну, антигіпоксичну та антиамнестичну активність [9]. За хімічною будовою досліджувані речовини являють собою складні органічні сполуки, основою структури яких є анельовані між собою молекули 1,2,4-триаzinу та хіназоліну. Крім того, сполука I являє собою бензильовий ефір, а сполука II є бензиламідом зазначеної вище структури (Рис. 1 і 2).

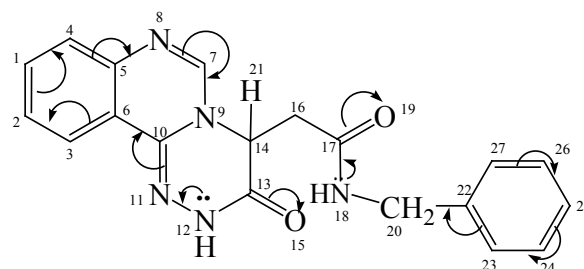
Згідно з одержаними даними (Табл. 1), УФ-спектри сполук I та II характеризуються трьома смугами поглинання з максимумами в меж-

Рисунок 1



Структурна формула бензилового ефіру (3-оксо-3,4-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино[4,3-*c*]хіназолін-4-іл)оцтової кислоти

Рисунок 2



Структурна формула бензиламідом (3-оксо-3,4-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино[4,3-*c*]хіназолін-4-іл)оцтової кислоти

ях 191-217 нм, 274-284 нм та 330-346 нм (сполука I), інтенсивність яких ($\epsilon_{\text{макс}}$) коливається в межах від 9 930 (третя смуга, розчинник — 0.1 М розчин кислоти хлористоводневої) до 30 690 (перша смуга, розчинник — вода). Максимуми сполуки II знаходяться відповідно до одержаних даних в межах 192-215 нм, 274-285 нм та 327-348 нм, а значення $\epsilon_{\text{макс}}$ коливаються в межах від 7 720 (третя смуга, розчинник — 0.1 М розчин кислоти хлористоводневої) до 39 000 (перша смуга, розчинник — 0.1 М розчин натрію гідроксиду).

Однією з вагомих особливостей характеристичного УФ-поглинання шестичленних нітрогеновмісних ароматичних гетероциклів є їх значна схожість із відповідними ароматичними аналогами [10]. Заміна групи =CH— в ароматичній сполуці на атом азоту (=N—) незначною мірою впливає на розташування основних смуг поглинання. Слід відзначити, що ця особливість властива більшості ароматичних азатгетероциклів [11].

Молекули, які вміщують в собі кратні зв'язки за участю атомів азоту, проявляють в УФ-спектрі смуги, які відповідають $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходам. Так, некон'юговані азатгетероцикли (триазин та хіназолін) в УФ-спектрі проявляють інтенсивну смугу в області 190-200 нм та смугу середньої інтенсивності в області 270-280 нм. Їх незначне

Таблиця 1

Спектральна характеристика бензилового ефіру (3-оксо-3,4-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[4,3-с]хіназолін-4-іл)оцтової кислоти (сполука I) та бензиламід (3-оксо-3,4-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[4,3-с]хіназолін-4-іл)оцтової кислоти (сполука II)

Досліджувана сполука	Концентрація/розчинник	$\lambda_{\text{макс}}$ нм	$\epsilon_{\text{макс}}$	$\lg \epsilon$	Перехід електронів
Сполука I	2.87×10^{-5} М / вода	208	30690	4.49	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		274	11430	4.06	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		284	13900	4.14	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		335	10140	4.01	р-п-кон'югація
Сполука I	2.87×10^{-5} М / етанол 95 %	191	19610	4.29	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		194	20550	4.31	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		197	18600	4.27	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		208	35920	4.56	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		275	12820	4.11	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		284	14460	4.16	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		339	10450	4.02	р-п-кон'югація
Сполука I	2.87×10^{-5} М / 0.1 М НСl	191	22610	4.35	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		194	17450	4.24	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		199	32190	4.51	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		208	25220	4.40	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		274	13590	4.13	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		283	15430	4.19	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		330	9930	3.99	р-п-кон'югація
Сполука I	2.87×10^{-5} М / 0.1 М NaOH	193	15680	4.20	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		195	13940	4.14	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		201	16650	4.22	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		208	17280	4.24	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		212	14700	4.17	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		217	33550	4.53	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		284	12200	4.09	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		346	10370	4.02	р-п-кон'югація
Сполука II	3.24×10^{-5} М / вода	210	28490	4.45	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		274	10080	4.00	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		284	11470	4.06	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		334	8170	3.91	р-п-кон'югація
Сполука II	3.24×10^{-5} М / етанол 95 %	192	32430	4.51	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		201	36940	4.57	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		205	35920	4.56	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		274	11130	4.05	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		283	12060	4.08	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		339	8510	3.93	р-п-кон'югація
Сполука II	3.24×10^{-5} М / 0.1 М НСl	193	13400	4.13	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		195	17090	4.23	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		197	17140	4.23	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		204	23550	4.37	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		274	10850	4.04	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		283	11870	4.07	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		327	7710	3.89	р-п-кон'югація

зміщення ($\pm 2-5$ нм) із збереженням інтенсивності пов'язано із впливом полярності використаних розчинників [12].

Відповідно до класифікації Klevens, Plat [13], УФ-спектр бензену характеризується трьома смугами поглинання, які позначають як ${}^1\text{B}$ (180 нм), ${}^1\text{L}_a$ (200 нм) та ${}^1\text{L}_b$ (250 нм). Таким чи-

ном, відповідно до літературних даних [10, 11] та враховуючи наявність конденсованої структури триазинохіназолін, смуги поглинання сполук I та II в межах 192-217 нм обумовлені $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходами електронів, і їх слід класифікувати як ${}^1\text{L}_a$ -смугу, а смугу для обох сполук у межах 274-285 нм — як ${}^1\text{L}_b$ -смугу.

Таблиця 1 (продовження)

Досліджувана сполука	Концентрація/розчинник	$\lambda_{\text{макс}}$ нм	$\epsilon_{\text{макс}}$	Ig ϵ	Перехід електронів
Сполука II	3.24×10^{-5} М / 0.1 М NaOH	194	39000	4.59	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		196	14800	4.17	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		198	22140	4.35	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		203	39680	4.60	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		206	3180	3.50	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		209	25870	4.41	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		215	28730	4.46	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		277	10050	4.00	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		285	10050	4.00	$\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід
		348	8230	3.92	p- π -кон'югація

У структурах досліджуваних речовин присутні фенільні радикали (Рис. 1 і 2), і, таким чином, остаточно слід визнати, що максимума абсорбції першої і другої смуг поглинання є результатом накладання $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходів електронів конденсованої структури триазинохіназолін на бензольне поглинання фенільних субституент.

Третю смугу поглинання досліджуваних речовин з максимумами в межах 330-346 нм (сполука I) та 327-348 нм (сполука II) слід класифікувати як p- π -кон'югацію у конденсованій структурі триазинохіназолін, яку слід вважати основним хромофором обох досліджуваних речовин.

Висновки

Вивчені УФ-спектри поглинання бензильного ефіру (3-оксо-3,4-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[4,3-с]хіназолін-4-іл)оцтової кислоти (сполука I) та бензиламід (3-оксо-3,4-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[4,3-с]хіназолін-4-іл)оцтової кислоти (сполука II) у розчинниках різної полярності: вода, етанол 95 %, 0.1 М розчин кислоти хлористоводневої та 0.1 М розчин натрію гідроксиду.

Встановлено, що для досліджуваних сполук характерні три смуги поглинання з максимумами в межах 191-217 нм, 274-284 нм та 330-346 нм (сполука I) і в межах 192-215 нм, 274-285 нм та 327-348 нм (сполука II).

Виходячи з характеру УФ-спектрів, в залежності від полярності розчинників виявлено, що перші дві смуги обох речовин обумовлені $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходами електронів у конденсованій структурі триазинохіназоліну, і їх можна класифікувати відповідно як 1L_a -смугу (перша смуга поглинання) та 1L_b -смугу (друга смуга поглинання).

Третю смугу поглинання, що у використаних розчинниках характеризується максимумами в межах 330-346 нм (сполука I) та 327-348 нм (спо-

лука II), слід розглядати як p- π -кон'югацію в аневльованій структурі триазинохіназоліну.

Проведені дослідження із встановлення залежності між будовою досліджуваних сполук та їх УФ-спектрами дозволили виявити основний хромофор, будова якого дозволяє встановити взаємозв'язок між електронною природою спектрів поглинання та їх характером.

ЛІТЕРАТУРА

1. Лекарственные препараты Украины / [Беловол А.Н., Георгиянц В.А., Гладченко О.М. и др.]; под ред. В.П. Черныха, И.А. Зупанца. — Харьков: Изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2005. — 512 с.
2. Міністерство охорони здоров'я України. Департамент фармацевтичної діяльності. Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України. «Державний реєстр лікарських засобів України» [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.drlz.kiev.ua/>.
3. Закон України «Про лікарські засоби» № 123/96-ВР зі змінами, від 04.04.1996 [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80>.
4. Енциклопедичний тлумачний словник фармацевтичних термінів: українсько-латинсько-російсько-англійський [навч. посіб. для студ. вищих навч. закладів] / [Перцев І.М., Світлична Є.І., Рубан О.А. та ін.]; за ред. В.П. Черниха. — Вінниця: Нова Книга, 2014. — 824 с.
5. Carey F.A. Advanced Organic Chemistry: Part A: Structure and Mechanisms / F.A. Carey, R.J. Sundberg. — 5th Ed. — Germany: Springer, 2007. — 1199 p.
6. Carroll A. Felix. Perspectives on Structure and Mechanism in Organic Chemistry / Felix A. Carroll. — 2nd Ed. — Wiley, 2010. — 944 p.
7. Берест Г.Г. 3-R-6-тіо-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-они: синтез, функціоналізація, фізико-хімічні та біологічні властивості: дис. на здобуття наук. ступеня кандидата фарм. наук: 15.00.02 / Берест Галина Григорівна. — Львів, 2012. — 240 с.
8. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. — Т. 1. — 1128 с.
9. Кривошея О.В. Синтез, фізико-хімічні і біологічні властивості похідних (6-R-3-оксо-3,4-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[4,3-с]хіназолін-4-іл)оцтових кислот: дис. на здобуття наук. ступеня кандидата фарм. наук: 15.00.02 / Кривошея Оксана Вікторівна. — Львів, 2009. — 152 с.
10. Anslyn E.V. Modern Physical Organic Chemistry / E.V. Anslyn, D.A. Dougherty. — UK: University Science Books, 2006. — 1095 p.

11. Smith B. Michael. March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure / Michael B. Smith, Jerry March. — 6th ed. — John Wiley, 2007. — 2384 p.
12. Clark B.J. Ultraviolet Spectrometry Group (Great Britain) / B.J. Clark, T. Frost, M.A. Russell. — Oxford University Press, 1993. — 146 p.
13. Klevens H.B. Spectral Resemblance of Cata-Condensed Hydrocarbons / H.B. Klevens, J.R. Piatt // J. Chem. Phys. — 1949. — V. 17, № 5. — P. 470-481.

УДК 543.421/424:547.856'872/874

Резюме

Кривошей О.В.

Запорожский государственный медицинский университет

Исследование УФ-спектров анилированных соединений производных триазинохиназолинов

С целью разработки возможности целенаправленного синтеза производных триазинохиназолинов, определения зависимости между характером их УФ-спектров и выявления основного хромофора были изучены УФ-спектры поглощения производных (3-оксо-3,4-дигидро-2H-[1,2,4] триазино[4,3-с]хиназолин-4-ил)уксусной кислоты, а именно бензильного эфира (соединение I) и бензиламида (соединение II), в растворителях различной полярности (вода, 95 % этанол, 0.1 M раствор хлористоводородной кислоты и 0.1 M раствор натрия гидроксида). Установлено, что УФ-спектры исследованных соединений в указанных растворителях характеризуются тремя полосами поглощения с максимумами соответственно в пределах 191-217 нм, 274-284 нм и 330-346 нм (соединение I), а также в пределах 192-215 нм, 274-285 нм и 327-348 нм (соединение II). Идентифицированы типы электронных переходов, обуславливающих возникновение наблюдаемых полос поглощения.

Ключевые слова: производные триазинохиназолинов, УФ-спектры, переходы электронов, полосы поглощения.

UDC 543.421/424:547.856'872/874

Summary

Kryvoshey O.V.

Zaporozhye State Medical University, Ukraine

UV-spectral study of the condensed triazinoquinazoline derivatives

It is the common knowledge, that evaluation of relationships between UV-spectra characteristics, structure and biological activity is quite reasonable for the purposeful search of bioactive compounds with specified pharmacological action.

In spite of the potential of [1,2,4]triazino[4,3-c]quinazoline derivatives as promising bioactive compounds, their electronic spectra has not been studied. Present manuscript aimed to

the estimation of relationships of molecular structure with the nature of their UV-spectra and identifying spectral patterns of pharmacophore that determines the pharmacological activity of the substances. Mentioned information is certainly a contribution to the development of the theory of the purposeful synthesis of organic compounds.

Object of research: benzyl 2-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-[1,2,4] triazino[4,3-c]quinazolin-4-yl)acetate (substance I) and N-benzyl 2-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-[1,2,4]triazino[4,3-c]quinazolin-4-yl)acetamide (substance II).

The purity and authenticity of the studied compounds were estimated by thin-layer chromatography according to recommendations of the State Pharmacopoeia of Ukraine. Elemental analysis of compounds was performed on EL cube instrument (Elementar Analysensysteme GmbH, Germany). UV-spectra were registered on scanning spectrophotometer Optizen POP (Mecasys Co. Ltd., Korea). Water, 95 % ethanol, 0.1 M hydrochloric acid, 0.1 M solution sodium hydroxide were used as solvents. All reagents and chemicals used were of analytical grade.

The UV-spectra of benzyl 2-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-[1,2,4] triazino[4,3-c]quinazolin-4-yl)acetate (substance I) and N-benzyl 2-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-[1,2,4]triazino[4,3-c]quinazolin-4-yl)acetamide (substance II) in solvents with different polarity (water, 95 % ethanol, 0.1 M hydrochloric acid, 0.1 M solution sodium hydroxide) have been studied.

It has been showed that UV-spectra of studied compounds in used solvents are characterized by UV three absorption bands with maximums in the range of 191-217 nm, 274-284 nm and 330-346 nm (substance I) and in the range of 192-215 nm, 274-285 nm and 327-348 nm (substance II).

Considering the features of absorption spectra patterns in solvents with different polarity, it was found, that the first two bands of both compounds caused by $\pi \rightarrow \pi^*$ transition of electrons in condensed triazinoquinazoline system. Mentioned bands may be classified as 1L_a -band (the 1st — absorption band) and 1L_b -band (the 2nd — absorption band).

The third bands, depending on the solvent are characterized by maximums in the range of 330-346 nm (substance I) and 327-348 nm (substance II), and caused by p- π -conjugation of condensed triazinoquinazoline structure.

It has been found, the main chromophore, the structure of which allows to establish the relationship between the electronic nature of the absorption spectra and their nature.

Keywords: triazinoquinazoline derivatives, ultraviolet spectra, electron transitions, absorption bands.

Кривошей Оксана Вікторівна. К.фарм.н. (2009). Доцент кафедри фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету (2015).

Фармако-економічні та маркетингові дослідження

УДК 615.22:615.456.5

Гой А.М., Воскобойнікова Г.Л., Гапон Н.В.
ПАТ «Фармак», Київ

Концептуальні підходи до визначення методології проектного менеджменту сучасного фармацевтичного виробництва парентеральних лікарських форм на основі рекомбінантних білків

Висвітлено актуальність застосування інноваційних підходів проектного менеджменту в комплексному поєднанні з класичними методами моделювання технологічних процесів для промислового впровадження високотехнологічних препаратів на основі рекомбінантних білків. Обґрунтовано концептуальні підходи до проектного менеджменту сучасного фармацевтичного виробництва парентеральних лікарських форм на основі рекомбінантних білків. Визначено фармацевтично прийнятні методи проектного менеджменту сучасного фармацевтичного виробництва парентеральних лікарських форм і трансферу технологічного процесу промислового виробництва препаратів для парентерального введення на основі рекомбінантних білків.

Ключові слова: високотехнологічні фармацевтичні препарати на основі рекомбінантних білків, проектний менеджмент, моделювання, ризик-менеджмент, моніторинг критичних параметрів, технологічний процес, промислове виробництво.

Сучасне фармацевтичне виробництво парентеральних лікарських форм зумовлює застосування інноваційних підходів проектного менеджменту в комплексному поєднанні з класичними методами моделювання технологічних процесів, відповідно до особливостей складу, технології, фізико-хімічних властивостей вхідних інгредієнтів, діючих речовин, агрегатного стану лікарської форми та удосконалення засобів і пристроїв для ін'єкційного введення. Модернізація технологічних процесів, ліній, устаткування зумовлена трансфером технологій, які у фармацевтичній галузі є домінантно-інноваційними, навіть для виробництва генеричних препаратів. Отже, проективне визначення і відбір методів проектування технологічного процесу на основі інноваційних концептуальних підходів є актуальною науково-практичною проблемою.

Розвиток біотехнологічних методів дозволив за останні десять років створити і ввести в лікувальну практику нові аналоги інсуліну людини, що мають додаткові терапевтичні переваги з одночасним збереженням повноцінної гіпоглікемічної активності та попит на регульованих ринках світу. Прикладами таких впроваджень є аналоги інсуліну термінової дії (ЛІСПРО, АСПАРТ) та пролонгованої дії (ГЛАР-ГІН, ДЕТЕМІР) [1].

Інсулін ЛІСПРО — швидкодіючий аналог інсуліну людини, у якого в амінокислотній послідовності В-ланцюг інвертовано залишками LysB29 на 28 та Pro28 на 29. Наукометричні джерела висвітлюють прикладні дослідження лабораторних умов одержання рекомбінантних білків та їх фармацевтично прийнятних компо-

зицій. Джоана Шевчак та співавтори [3] досліджують прекурсори інсуліну ЛІСПРО, синтезовані на експресивному середовищі *Escherichia coli* у вигляді нерозчинних тілець включення, які ферментативно розщеплюються в присутності трипсину і карбоксипептидази В з утворенням нативного білка інсуліну, який у подальшому очищують від супровідних домішок — білків включення з використанням ВЕРХ, піддають діалізу та кристалізації, одержують ЛІСПРО, у процесі посттрансляційних модифікацій одержують його ацетильовані похідні [2].

У промислового виробництва інсуліну ЛІСПРО кращою системою експресії є *E. coli*, що характеризується високою швидкістю росту, простими вимогами до живильного середовища, високим виходом біомаси та рентабельністю. Однак використання *E. coli* ускладнюється відсутністю пост-трансляційних модифікацій (зокрема, здатності формувати дисульфідні зв'язки) та внутрішньоклітинним накопиченням гібридного білка у вигляді тілець включення (ТВ) — нерозчинних білкових агрегатів, що утворюються при експресії рекомбінантного білка під впливом гідрофобних взаємодій. У зв'язку з цим ТВ піддаються розчиненню хатропним агентом — сечовиною з подальшим виділенням гібридного білка, рефолдингом та протеолітичним видаленням С-пептиду шляхом обробки трипсином та карбоксипептидазою В з одержанням субстанції інсуліну ЛІСПРО після очистки та кристалізації одержаного пептиду [3, 4].

Процес вирощування культур посівного матеріалу, що здійснюється в качалкових колбах,

полягає у періодичному струшуванні вмісту колб з метою забезпечення клітин аеробних мікроорганізмів необхідним для життєдіяльності киснем. Застосування такого методу культивування робочої культури відрізняється відносною дешевизною та легкістю ведення процесу, створює умови для одержання біомаси високої густини. Однак швидкий ріст мікробної культури призводить до надмірного споживання компонентів живильного середовища та кисню і можливого розвитку анаеробних умов, накопичення метаболітів та різкої зміни рН живильного середовища, що безпосередньо впливає на якість посівного матеріалу.

З метою постійного контролю умов культивування (зокрема рН, вмісту розчиненого кисню O_2) та вибору оптимального режиму підживлення запропоновано застосувати безпроводну систему контролінгу SENBIT[®], суть якої полягає у вимірюванні параметрів середовища колби сенсором, зчитуванні даної інформації та її надсиланні через трансмітер на віддалений приймач-комп'ютер. Така модульна платформа дозволяє здійснювати централізований моніторинг обраних параметрів культивування, вносити зміни за умови відхилення від адекватних показників. Васала А., Панула Дж. та ін. довели ефективність такого in-process контролінгу в лабораторних умовах при вирощуванні в качалкових колбах культур *E. coli* та *Pichia pastoris* одержанням якісної посівної культури з щільністю клітин на 40 % вище порівняно з безконтрольним культивуванням [5].

Метою дослідження є визначення концептуальних підходів та методології проектного менеджменту сучасного фармацевтичного виробництва парентеральних лікарських форм на основі рекомбінантних білків. Відповідно до поставленої мети окреслено завдання дослідження:

- обґрунтувати концептуальні підходи до проектного менеджменту сучасного фармацевтичного виробництва парентеральних лікарських форм на основі рекомбінантних білків;
- визначити фармацевтично прийнятні методи проектного менеджменту сучасного фармацевтичного виробництва парентеральних лікарських форм і трансферу технологічного процесу промислового виробництва препаратів для парентерального введення на основі рекомбінантних білків.

Матеріали, методи і методики дослідження

Матеріали дослідження: модельні серії асептичного виробництва парентеральних лікар-

ських форм препаратів — аналогів інсуліну людини у флаконах і картриджах.

Методи дослідження: маркетинговий аналіз асортименту препаратів інсуліну на вітчизняному фармацевтичному ринку, аналіз об'єктів охоронного права — препаратів інсуліну та способів їх одержання на регульованих ринках країн Євросоюзу і світу; методи побудови діаграм причинно-наслідкового зв'язку; багатфакторний аналіз ризиків. Методики дослідження — методики моніторингу і контролінгу критичних точок технологічного процесу асептичного виробництва високотехнологічних парентеральних препаратів на основі рекомбінантних білків.

Результати дослідження та їх обговорення

На першому етапі експериментального дослідження нами здійснено маркетинговий аналіз позиціонування та попиту українського фармацевтичного ринку, асортименту зареєстрованих в Україні препаратів інсуліну, системний аналіз тенденцій наукових розробок та промислового впровадження препаратів-аналогів інсуліну людини та рекомбінантних інсулінів (Табл. 1). Групування й розподіл препаратів інсуліну здійснено за терміном дії, структурою білка та комбінованого складу фармацевтичної композиції (комбіновані препарати).

Також здійснено системний аналіз об'єктів охоронного права й інтелектуальної власності (ІВ) патентів EP, WO на препарати-аналогі інсуліну людини, препарати інсуліну термінової і пролонгованої дії, одержані на основі рекомбінантних білків, зарубіжного досвіду фармацевтичної розробки препаратів інсуліну термінової і пролонгованої дії, одержаних на основі рекомбінантних білків спеціалізованих науково-дослідних лабораторій.

Виробник Mabion SA, Польща, спеціалізується на біотехнологіях одержання рекомбінантних білків-аналогів інсуліну людини на експресивних середовищах рекомбінантних клітинних культур *E. coli* з подальшим рефолдингом (рекомбінацією білка), виокремленням та очищенням афінною хроматографією та ВЕРХ з використанням спеціалізованих хроматографічних систем (наприклад, колонка з металохелатним сорбентом Ni-sepharose, GE Healthcare, Швеція) та кристалізацією аналога інсуліну. Одержаний фармацевтичний продукт класифікується як швидкодіючий інсулін ЛІСПРО за наявністю інвертованих залишків у В-ланцюгу: Pro29 та Lys29. Mabion SA, Польща, має патент світового рівня на виробництво WO 2013015697 A1, який діє у країнах ВТО. Біо-

Таблиця 1

Розподіл асортименту зареєстрованих в Україні препаратів інсуліну*

За терміном дії	За походженням	Препарат	Виробник
Інсуліни швидкої дії	Інсулін людський	Інсуман Рапід	Санофі-Авентіс
		Інсуген-Р	Виробник — «Біокон Лтд», Індія, пакування — ПрАТ «ФФ "Дарниця"»
		Фармасулін Н NP	Фармак
		Фармасулін Н	Фармак
		Хумодар Р100Р	Індар
		Актрапід НМ	Novo Nordisk
		Актрапід НМ Пенфіл	Novo Nordisk
		Генсулін Р	Bioton
		Хумулін Регуляр	Lilly France
		Інсулар Актив	Виробник — «Медсинтез», Росія, пакування — «Київмедпрепарат»
	Інсулар Стабіль	Виробник — «Медсинтез», Росія, пакування — «Київмедпрепарат»	
	Інсулін свинячий	Монодар	Індар
	ЛІСПРО	Хумалог	Lilly France
Аспарагін	Новорапід Флекспен	Novo Nordisk	
Глулізин	Епайдра	Санофі-Авентіс	
Інсуліни середньої тривалості дії	Інсулін людський	Інсуман Базал	Санофі-Авентіс
		Фармасулін	Фармак
		Хумодар Б100Р	Індар
		Генсулін Н	Bioton
		Протафан НМ	Novo Nordisk
		Протафан НМ Пенфіл	Novo Nordisk
		Хумулін	Lilly France
	Хумулін НПХ	Lilly France	
Інсуген-Н (НПХ)	Виробник — «Біокон Лтд», Індія, пакування — ПрАТ «ФФ "Дарниця"»		
Інсулін свинячий	Монодар Б	Індар	
Інсуліни тривалої дії	ГЛАРГІН	Лантус	Санофі-Авентіс
		Лантус Солостар	Санофі-Авентіс
		Тожео Солостар	Санофі-Авентіс
	ДЕТЕМІР	Левемір Флекспен	Novo Nordisk
	Деглудек	Тресіба Флекстач	Novo Nordisk
Комбіновані препарати	Інсулін людський	Інсуман Комб 25	Санофі-Авентіс
		Фармасулін Н 30/70	Фармак
		Хумодар К25 100Р	Індар
		Генсулін М30	Bioton
		Мікстард 30 НМ	Novo Nordisk
		Мікстард 30 НМ Пенфіл	Novo Nordisk
		Хумулін М3	Lilly France
		Інсуген-30/70 (БІФА3ІК)	«Біокон Лтд», Індія
	ЛІСПРО	Хумалог Мікс 50	Lilly France
		Хумалог Мікс 25	Lilly France
	Аспарагін	Новомікс 30 Флекспен	Novo Nordisk
Деглудек + АСПАРТ	Райзодег Флекстач	Novo Nordisk	

* — Станом на 01.01.2016 береться до уваги виробник і кінцеве пакування препаратів. Аналіз здійснено за даними Державного реєстру лікарських засобів України станом на 16.12.2015.

технологічним синтезом займається група науковців — С. Ярош, Т. Петруча, М. Вікзорек, які є водночас менеджерами R&D-центру Mabion SA. Компанія Mabion SA є також постачальником устаткування для технологічного процесу одержання рекомбінантних білків. Варто відзначити й чинні на фармацевтичному ринку країн Євросоюзу патенти фірми Eli Lilly.

Наукові публікації групи учених Фінляндії (Feras Hatahet, Lloyd Ruddock, Antti Vasala, Peter Neubauer, Johanna Panula-Peraelae) висвітлюють технологічні процеси біоферментного синтезу аналогів інсуліну людини — швидкодіючого інсуліну ЛІСПРО за аналогічною, але удосконаленою методикою та технологією хроматографічного очищення.

Основні виробники, препарати яких представлені на фармацевтичному ринку України (2014 – 2016 рр.): «Санofi-Авентіс» (Німеччина), «Біокон Лтд» (Індія), «Фармак» (Україна), «Індар» (Україна), Novo Nordisk (Данія), Bioton (Польща), Lilly France + Eli Lilly (США), завод «Медсинтез» (Росія). Маркетинговий аналіз позиціонування зареєстрованих в Україні препаратів інсуліну, їх розподіл і частка на фармацевтичному ринку наведені у діаграмах на Рис. 1–3.

Цільове призначення методу проектного менеджменту в галузі фармацевтичного виробництва ґрунтується на впровадженні належної виробничої практики (GMP) і спрямоване на досягнення кінцевого результату процесу — одержання якісного й безпечного, терапевтично ефективного фармацевтичного продукту — лікарського препарату, лікарської форми для парентерального введення.

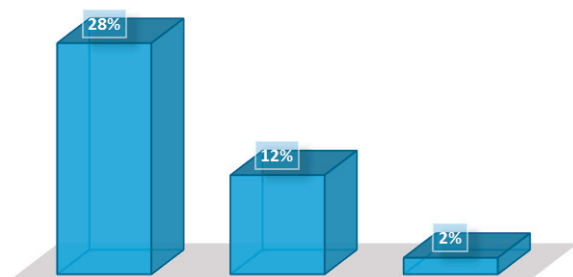
В основі застосування методології проектного менеджменту для оптимізації фармацевтичного виробництва препаратів на основі реком-

бінантних білків є системний аналіз та інтегроване застосування комплексу математичних методів для вирішення багатоцільових завдань моделювання технологічного процесу.

Одним з прийнятних методів в системі методології проектного менеджменту для оптимізації фармінжинірингу [6, 7] та моделювання технологічних процесів у галузі фармацевтичного виробництва є метод побудови діаграми причинно-наслідкового зв'язку, який відомий як метод побудови діаграм К. Ісікави; метод є актуальним і дієвим у проектуванні фармацевтичного виробництва, оскільки зумовлює проєктивне виявлення критичних точок технологічного процесу, їх виявлення й подолання для досягнення кінцевої мети — одержання якісного фармацевтичного продукту.

Використання методології побудови діаграм К. Ісікави у фармацевтичній розробці парентеральних лікарських форм надає можливість проектного менеджменту сучасного фармацевтичного виробництва і трансферу технологічного процесу промислового виробництва препаратів для парентерального введення на основі рекомбінантних білків, безперервного вдосконалення технологічного процесу одержання фармацевтичного продукту, є інструментом реалізації системного підходу в комплексному поєднанні з методологією управління ризиками для виявлення потенційних загроз і ризиків, фактичних причин виникнення проблемних ситуацій фармацевтичного виробництва. Діаграма Ісікави для фармако-технологічного обґрунтування проектного менеджменту є відображенням інженерно-технологічного по-

Рисунок 1



Розподіл зареєстрованих препаратів інсуліну за походженням

Примітки. 28 % — препарати інсуліну людини; 12 % — препарати-аналоги інсуліну людини; 2 % — препарати інсуліну свинячого.

Рисунок 2



Товарна структура ринку зареєстрованих в Україні препаратів інсуліну за тривалістю фармакологічної дії

шуку причин виникнення досліджуваної проблеми для ефективного вирішення проблемної ситуації, своєчасного коригування трансферу технології у випадку інноваційного виробництва й модернізації, масштабування існуючого виробництва.

Діаграму технологічного процесу одержання біомаси рекомбінантного білка — аналога інсуліну людини у промислових умовах, побудовану за методом Ісікави на основі застосування методології багатокритерійної оптимізації, системного аналізу із застосуванням математичних методів для вирішення багатоцільових завдань моделювання технологічного процесу, наведено на Рис. 4.

Методологія побудови діаграм причинно-наслідкового зв'язку також надає можливість, використовуючи прийнятну форму, систематизувати всі потенційні причини виникнення ризиків й досліджуваних проблем фармацевтичного виробництва, здійснити рівневий пошук першопричини виникнення негативного наслідку, який є впливовим на якість фармацевтичної продукції.

Діаграму технологічного процесу одержання препарату інсуліну ЛІСПРО у лабораторних умовах, побудовану за методом Ісікави, наведено на Рис. 5.

Висновки

1. На основі здійсненого маркетингового аналізу асортименту препаратів інсуліну на вітчизняному фармацевтичному ринку, аналізу об'єктів охоронного права — препаратів інсуліну та способів їх одержання на регульованих ринках країн Євросоюзу і світу, патентів EP, WO на препарати-аналоги інсуліну людини, препарати

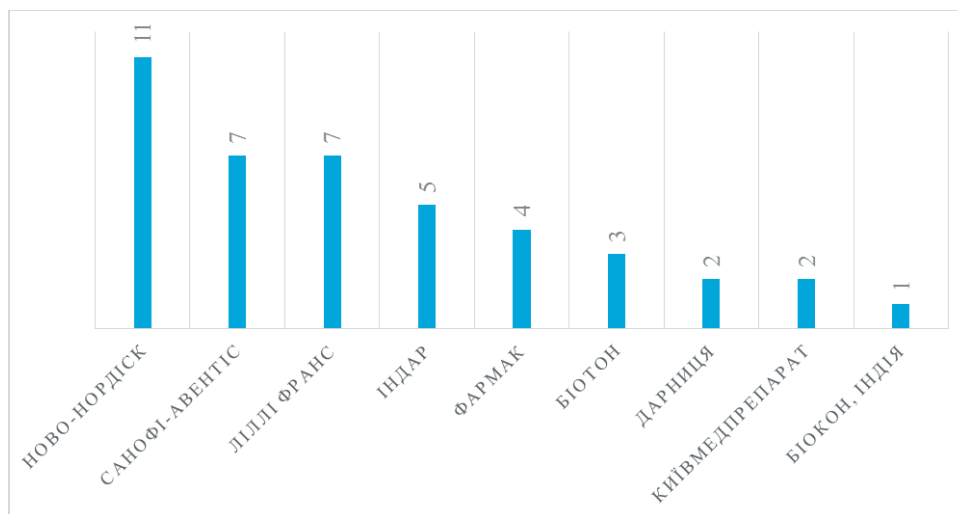
інсуліну термінової і пролонгованої дії, одержані на основі рекомбінантних білків, технологічні процеси та фармацевтичні формуляції, склад і технологію ін'єкційних форм, пристроїв для парентерального введення нами відібрано ефективні технології та визначено найвпливовіші фактори процесу одержання парентерального препарату інсуліну на основі рекомбінантного білка. Побудовано діаграми залежності якості фармацевтичного продукту від ефективності застосування ризик-менеджменту й моніторингу критичних параметрів технологічного процесу на етапі фармацевтичної розробки й впровадження у промислове виробництво.

2. Використання методології побудови діаграм К. Ісікави у фармацевтичній розробці парентеральних лікарських форм надає можливість безперервного вдосконалення технологічного процесу отримання фармацевтичного продукту, є інструментом реалізації системного підходу в комплексному поєднанні з методологією управління ризиками для виявлення потенційних загроз і ризиків, фактичних причин виникнення проблемних ситуацій фармацевтичного виробництва.

ЛІТЕРАТУРА

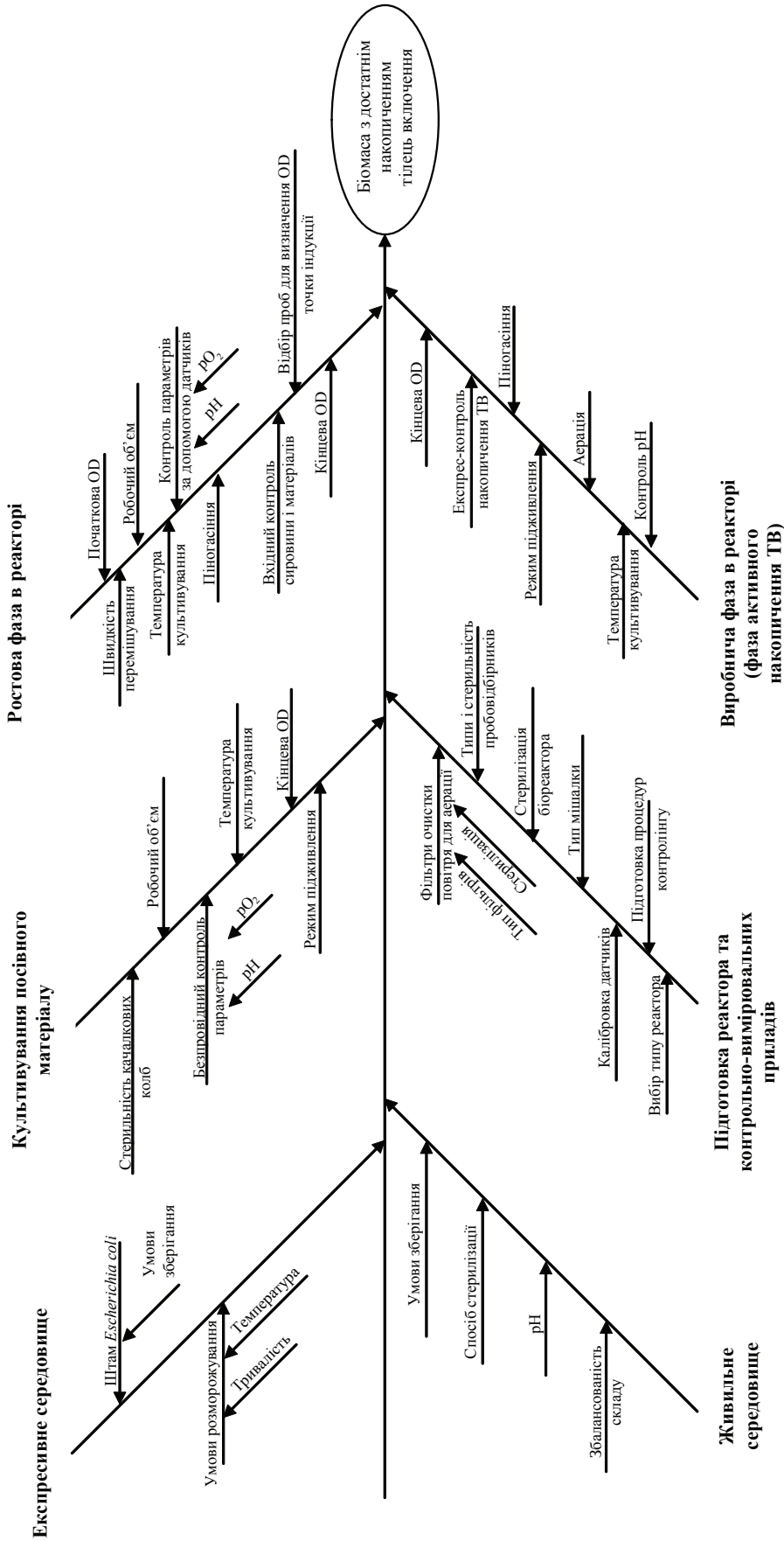
1. Технологические аспекты производства некоторых ЖНВЛП (жизненно необходимых и важных лекарственных препаратов) и стратегических лекарственных средств: обзор / Курбанова Е.К. и др. // Биофармацевтический журнал. — 2012. — Т. 4. — № 3. — С. 21-45.
2. Cell factories for insulin production / [N. Baeshen, M Baeshen, A. Sheikh at al.] // Microbial Cell Factories. — 2014. — [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.microbialcellfactories.com/content/13/1/141>.
3. Isolation and Characterization of Acetylated Derivative of Recombinant Insulin Lispro Produced in Escherichia coli / Szewczak J., Bierczyńska-Krzysik A., Piejko M., Mak P.,

Рисунок 3



Розподіл асортименту зареєстрованих в Україні препаратів інсуліну за виробником

Рисунок 4



Діаграма технологічного процесу одержання аналога інсуліну людини у промислових умовах (побудована за методом Ісікави)

Примітки.

ТВ — тільця включення.

OD (optical density) — оптична густина.

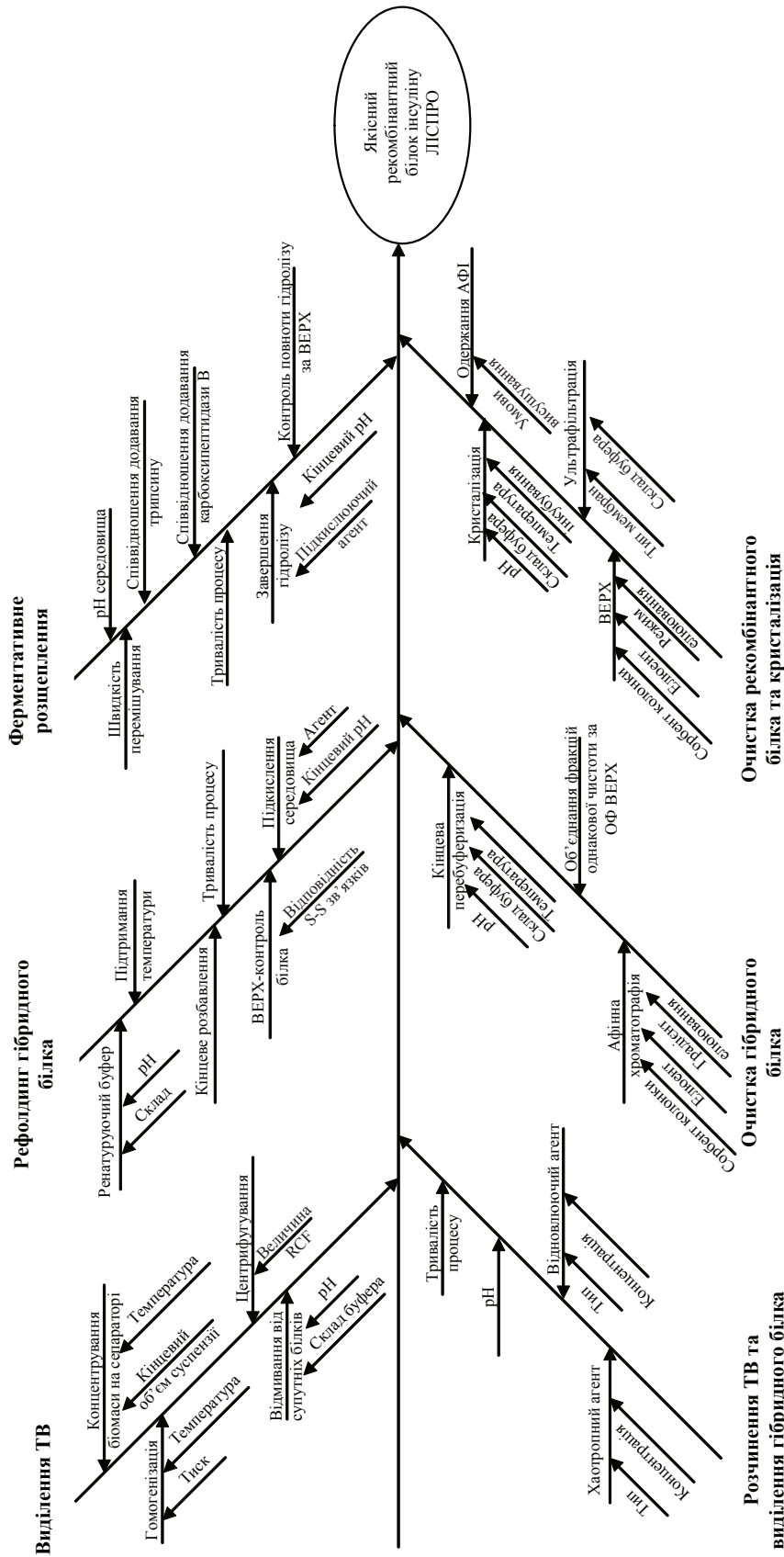


Рисунок 5

Діаграма технологічного процесу одержання препарату інсуліну ЛІСПРО у лабораторних умовах (за методом Ісікави)

Примітки.

RCF (relative centrifuge force) — відносне центробіжне прискорення, g.

S-S зв'язки — дисульфідні зв'язки всередині ланцюга А та між ланцюгами А і В молекули інсуліну.

Хаотропний агент — речовина, що порушує третинну структуру білка (необхідний для розчинення тілець вкочення). В процесі синтезу інсуліну ЛІСПРО як хаотропний агент застосовують сечовину.

Stadnik D. // Pharm Res. — 2015, Jul. — 32 (7). — P. 2450-2457.

4. Rosano G.L. Recombinant protein expression in *Escherichia coli*: advances and challenges / Rosano G.L., Ceccarelli E.A. // *Frontiers in Microbiology*, 2014. — № 5. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2014.00172/full>.

5. A new wireless system for decentralised measurement of physiological parameters from shake flasks / [A. Vasala, J. Panula, M. Bollók at al.] // *Microbial Cell Factories*. — 2006. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.microbialcellfactories.com/content/5/1/8>.

6. Ishikawa K. How to apply companywide quality control in foreign countries // *Quality Progress*, 1989. — Vol. 22, No. 9. — P. 70-74.

7. Osyzka A. Multicriteria optimization for engineering design / Osyzka A. // Springer. — ISBN 3-540-88907-8. *Design Optimization*. — Academic Press. — Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2008. — P. 193-227.

УДК 615.22:615.456.5

Резюме

Гой А.М., Воскобойникова Г.Л., Гапон Н.В.
ПАО «Фармак», Киев

Концептуальные подходы к определению методологии проектного менеджмента современного фармацевтического производства парентеральных лекарственных форм на основе рекомбинантных белков

Отражена актуальность применения инновационных подходов проектного менеджмента в комплексном сочетании с классическими методами моделирования технологических процессов для промышленного внедрения высокотехнологичных препаратов на основе рекомбинантных белков. Обоснованы концептуальные подходы к проектному менеджменту современного фармацевтического производства парентеральных лекарственных форм на основе рекомбинантных белков. Определены фармацевтически приемлемые методы проектного менеджмента современного фармацевтического производства парентеральных лекарственных форм и трансфера технологического процесса промышленного производства препаратов для парентерального введения на основе рекомбинантных белков.

Ключевые слова: высокотехнологичные фармацевтические препараты на основе рекомбинантных белков, проектный менеджмент, моделирование, риск-менеджмент, мониторинг критических параметров, технологический процесс, промышленное производство.

UDC 615.22:615.456.5

Summary

Goy A.M., Voskoboynicova G.L., Gapon N.V.
Farmak JSC, Kyiv

Conceptual approaches to determination of methodology of project management of modern pharmaceutical production of parenteral medicinal forms on the basis of recombinant proteins

Actuality of application of innovative approaches of project management is reflected in complex combination with the classic methods of design of technological processes for industrial introduction of hi-tech preparations on the basis of recombinant proteins. It is reasonable conceptual approaches to the project management of modern pharmaceutical production of parenterally medical forms on the basis of recombinant proteins. Certainly pharmaceutical acceptable methods of project management of modern pharmaceutical production of parenteral medical forms and transfer of technological process of industrial production of preparations for parenterally introduction on the basis of recombinant proteins.

On the basis of marketing analysis and analysis of the systems of objects of guard right and intellectual property of patents of EP, WO on the preparations-analogues of Human Insulin, preparations of Insulin of urgent and prolonged action, got on the basis of recombinant proteins, technological processes and pharmaceutical formulation, composition and technology of injection forms, adaptations for parenterally introduction we selected effective technologies and the most influential factors of process of receipt parenteral preparation of Insulin are certain on the basis of recombinant proteins and was built diagram of quality pharmaceutical product dependence from efficiency application risk management and monitoring critical parameter of technological process on the stage of pharmaceutical development and introduction in industrial manufacturing.

Keywords: hi-tech pharmaceutical preparations on the basis of recombinant proteins, project management, design, risk-management, monitoring of critical parameters, technological process, industrial production.

Гой Андрій Михайлович. Керівник департаменту досліджень та розробки ПАТ «Фармак».

Воскобойникова Галина Леонідівна. Старший фахівець центральної лабораторії фармацевтичної розробки ПАТ «Фармак», к.фарм.н., д.пед.н., професор.

Гапон Наталія Василівна. Інженер-технолог центральної лабораторії фармацевтичної розробки ПАТ «Фармак».

До відома авторів журналу «Фармаком»

Для публікації на сторінках нашого журналу автори мають дотримуватися таких вимог:

1. Стаття повинна мати такі необхідні елементи: постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими або практичними завданнями; аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми та на які спирається автор, виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, яким і присвячується означена стаття; формулювання цілей статті (постановка завдання); виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням одержаних наукових результатів; висновки з даного дослідження та перспективи подальших розвідок у даному напрямку.
2. Стаття має бути надрукована на папері формату А4 через 2 інтервали з полями 2.5 см з усіх боків, 28-30 рядків на сторінці, 60-65 знаків у рядку, розмір шрифту 14, шрифт Times New Roman або Arial. Загальний обсяг статті не має перевищувати 15 сторінок (без урахування резюме).
3. Робота подається українською мовою (для авторів, що проживають за межами України, можливо російською) у 2 примірниках, підписаних усіма авторами.
4. Прізвище(а) автора(ів) слід зазначити на першій сторінці, далі навести назву організації або установи, де працює(ють) автор(и) та назву статті, також мають бути зазначені рубрики УДК.
5. Матеріали до публікації обов'язково мають включати резюме (російською, українською та англійською мовами (резюме англійською мовою надається обсягом не менше 1 сторінки формату А4)) та відомості про кожного з авторів із зазначенням прізвища, ім'я та по батькові, наукового звання (посади) (із зазначенням року), наукового ступеня (із зазначенням року), місця роботи, службового та домашнього телефонів.
6. До статті мають бути прикладені супровідний лист та експертний висновок про можливість публікації у відкритому друці.
7. До статті мають бути прикладені всі використані в роботі таблиці, графіки та ін.; список літератури подається у порядку використання джерел у статті.
8. У статті не допускається скорочень слів, крім загальноприйнятих у науковій літературі. Усі вимірювання подаються у системі одиниць СІ. Усі аббревіатури мають бути розшифровані. У числах, що являють собою десяткові дроби, цілі числа від дробової частини слід відокремлювати крапкою.
9. Усі вищезазначені матеріали мають бути надані до редакції також на електронному носії (компакт диск, флеш-диск).

10. Комп'ютерний набір статті має виконуватися у текстовому редакторі MS Word 97, у разі набору в іншій версії — у форматі RTF. Формули мають бути набрані у редакторі формул, що вбудований до MS Word (Microsoft Equation 3.0.).
11. Вимоги до ілюстративного матеріалу:
 - ілюстрації мають бути виконані на професійному рівні, відповідати основному змісту статті та мають бути підписаними;
 - графіки, діаграми та ін. краще будувати у табличному редакторі Excel 97. Якщо даний ілюстративний матеріал створений за допомогою інших програм, зображення слід подавати у векторному форматі WMF. Так як журнал видається у чорно-білому виконанні, графіки мають бути виконані з відповідними відтінками;
 - на графіках мають бути зазначені експериментальні точки;
 - фотографії, файли із растровими зображеннями мають бути високої якості та не мати дефектів (подряпини, плями, погана різкість, муар та ін.). Формати файлів — TIFF, BMP;
 - криві, виконані на різних самописцях, мають бути роздруковані на білих аркушах без сітки;
 - структурні хімічні формули обов'язково мають бути набрані у спеціалізованих програмах типу ChemWin та надані у векторному форматі WMF;
 - різні види ілюстративного матеріалу не мають дублювати один одного.
12. Редакція залишає за собою право редагувати статті.
13. Матеріали статті автору не повертаються.
14. При невиконанні зазначених вимог статті розглядатися не будуть.
15. За достовірність інформації у публікаціях відповідальність несуть автори.