

Зміст

До видання Доповнення 2 до Державної Фармакопеї України*Леонтьєв Д.А., Гризодуб О.І., Терно І.С., Дмитрієва М.В., Зволінська Н.М.*

До питання про валідацію аналітичних методик і випробувань у Доповненні 2 до Державної Фармакопеї України 5

Черних В.П., Тихонов О.І., Ярних Т.Г., Терно І.С., Товмасян Є.К., Тихоненко Т.М., Бондарєва Л.В., Гризодуб О.І., Георгієвський В.П.

Загальні статті Державної Фармакопеї України на екстемпоральні лікарські засоби 8

Проект загальної статті «5.N.1.1. Екстемпоральні нестерильні лікарські засоби» 11

Котова Е.Е.

Стандартизація квіток ромашки за кількісним вмістом суми флавоноїдів 17

Проект монографії «Ромашки квітки» 23

Проблеми. Пошук. Рішення.*Головенко М.Я., Борисюк І.Ю.*

Теоретичні основи біофармацевтичної класифікаційної системи 27

Аналітичний огляд*Меркулова Ю.В.*

Фармакологічні властивості та клінічні аспекти застосування препаратів лактулози 37

Янченко П.С., Ковальова А.М., Георгієвський Г.В., Комісаренко А.М.

Перспективи пошуку сполук рослинного і тваринного походження із ліпазотропною активністю 47

Фітохімічні дослідження*Опрошанська Т.В., Хворост О.П.*

Дослідження ліпофільних комплексів лопуха великого 52

*Комісаренко С.М.*Карденолідні глікозиди насіння *Ornithogalum magnum* Krasch. et Schischk. — біозиди родексозид і орнітозид 54**Готові лікарські засоби***Воловик Н.В., Безугла О.П., Ляпунов М.О., Шевченко В.В.*

Вплив ультрафіолетового опромінення на реологічні властивості гелів на основі карбомеру 980 58

Дунай О.В., Ляпунов М.О., Жемерова К.Г., Ляпунова А.М.

Вплив допоміжних речовин на ефективність антимікробної консервуючої дії крему мометазону фууроату 62

-
- Рецензенти: к.фарм.н. Алмакаєва Л.Г; чл.-кор. НАНУ, д.фарм.н., професор Георгієвський В.П.; д.фарм.н., професор Гудзенко О.П.; к.фарм.н. Деркач А.І.; д.фарм.н., професор Казарінов М.О.; к.фарм.н. Козлова Н.Г.; к.фарм.н. Котов А.Г.; к.б.н. Лібіна В.В.; д.х.н., професор Литвиненко В.І.; д.б.н., професор Маслова Н.Ф.; к.фарм.н. Назарова О.С.; д.фарм.н. Пивень О.П.; к.х.н. Рибаченко А.І.; к.мед.н. Чайка Л.О.; к.фарм.н. Шевченко І.В.
 - Випуск підготували: Саматов Р.С., Тихоненко Т.М., Тихоненко Н.І.
 - Рекомендовано до друку Вченою радою ДП «Державний науковий центр лікарських засобів», протокол № 5 від 25.06.07.
 - Підписано до друку 17.09.2007. Тираж 500 прим.
-

<i>Зубченко Т.М.</i> Вивчення можливості підвищення ступеня вивільнення суми флаволігнанів із капсульних мас силібору	65
<i>Стагніченко А.В., Краснопольський Ю.М.</i> Одержання та характеристики ліпосомальної форми ідарубіцину	72
<i>Кобець Ю.М., Чуєшов В.І.</i> Вивчення осмотичної активності комбінованої мазі антисептичної дії для лікування ранового процесу у фазі репарації	77
<u>Стандартизація лікарських засобів</u>	
<i>Музикант П.М., Січкач Л.А., Діхтярьов С.І.</i> Вивчення складу біологічно активної субстанції, одержаної із чорноморських мідій	80
<u>Технологія лікарських засобів</u>	
<i>Науменок Л.Г.</i> Розробка складу та технології одержання розчину дротаверину гідрохлориду 2 % для ін'єкцій із використанням буферних систем	86
<i>Кобець М.М., Горгієнко А.Д., Пашнева Р.О.</i> Розробка складу таблетованої кишковорозчинної форми синбіотика для лікування дисбіозів та її дослідження	89
<u>Фармацевтична розробка</u>	
<i>Фетисова О.Г., Андрюкова Л.М.</i> Вивчення сумісності фільтрувальних матеріалів з очними краплями кромоглікату натрію 2 %	93
<i>Сіденко Л.М., Андрюкова Л.М.</i> Фармацевтична розробка: обґрунтування та вивчення основних фізичних показників очних крапель мідріатичної та циклоплегічної дії на основі <i>N</i> -етил-3-гідрокси-2-феніл- <i>N</i> -(піридин-4-ілметил) пропанаміду	99
<u>Фармакологічні дослідження</u>	
<i>Левицький А.П., Цисельський Ю.В.</i> Вплив лецитину на стан протеолізу у щурів з експериментальним діабетом	104
<u>Організація діяльності фармацевтичних підприємств</u>	
<i>Толочко В.М., Галій Л.В., Артюх Т.О.</i> Уповноважена особа аптеки: дослідження та удосконалення професійної діяльності	107
<u>Техніко-економічні та маркетингові дослідження</u>	
<i>Півень О.П., Нестеренко Л.Л.</i> Світовий ринок: основні тенденції створення нових протитуберкульозних лікарських засобів	112
<i>Немченко А.С., Котвіцька А.А., Тетерич Н.В.</i> Актуальність досліджень психології продаж в аптечних закладах	119

Содержание

К изданию Дополнения 2 к Государственной Фармакопее Украины

<i>Леонтьев Д.А., Гризодуб А.И., Терно И.С., Дмитриева М.В., Зволинская Н.Н.</i> К вопросу о валидации аналитических методик и испытаний в Дополнении 2 к Государственной Фармакопее Украины	5
<i>Черных В.П., Тихонов А.И., Ярных Т.Г., Терно И.С., Товмасын Е.К., Тихоненко Т.М., Бондарева Л.В., Гризодуб А.И., Георгиевский В.П.</i> Общие статьи Государственной Фармакопее Украины на экстемпоральные лекарственные средства	8
Проект общей статьи «5.N.1.1. Экстемпоральные лекарственные средства»	11
<i>Котова Э.Э.</i> Стандартизация цветков ромашки по количественному содержанию суммы флавоноидов	17
Проект монографии «Ромашки цветки»	23
<u>Проблемы. Поиск. Решения.</u>	
<i>Головенко Н.Я., Борисюк И.Ю.</i> Теоретические основы биофармацевтической классификационной системы	27
<u>Аналитический обзор</u>	
<i>Меркулова Ю.В.</i> Фармакологические свойства и клинические аспекты применения препаратов лактулозы	37
<i>Янченко П.С., Ковалёва А.М., Георгиевский Г.В., Комиссаренко А.Н.</i> Перспективы поиска соединений растительного и животного происхождения, обладающих липазотропной активностью	47
<u>Фитохимические исследования</u>	
<i>Опрошанская Т.В., Хворост О.П.</i> Исследование липофильных комплексов лопуха большого	52
<i>Комиссаренко С.Н.</i> Карденолидные гликозиды семян <i>Ornithogalum magnum</i> Krasch. et Schischk. — биозиды родекосзид и орнитозид	54
<u>Готовые лекарственные средства</u>	
<i>Воловик Н.В., Безуглая Е.П., Ляпунов Н.А., Шевченко В.В.</i> Влияние ультрафиолетового облучения на реологические свойства гелей на основе карбомеров	58
<i>Дунай Е.В., Ляпунов Н.А., Жемерова Е.Г., Ляпунова А.Н.</i> Влияние вспомогательных веществ на эффективность антимикробного консервирующего действия крема мометазона фууроата	62
<i>Зубченко Т.Н.</i> Изучение возможности повышения степени высвобождения суммы флаволигнанов из капсульных масс силибора	65
<i>Стадниченко А.В., Краснопольский Ю.М.</i> Получение и характеристики липосомальной формы идарубицина	72
<i>Кобец Ю.Н., Чуешов В.И.</i> Изучение осмотической активности комбинированной мази антисептического действия для лечения раневого процесса в фазе репарации	77

Стандартизация лекарственных средств*Музыкант П.М., Сичкарь Л.А., Дихтярев С.И.*

Изучение состава биологически активной субстанции, полученной из черноморских мидий 80

Технология лекарственных средств*Науменок Л.Г.*

Разработка состава и технологии получения раствора дроверина гидрохлорида 2 % для инъекций с использованием буферных систем 86

Кобец М.Н., Горгиенко А.Д., Пашнева Р.А.

Разработка состава таблетированной кишечнорастворимой формы синбиотика для лечения дисбиозов и ее исследование 89

Фармацевтическая разработка*Фетисова Е.Г., Андрюкова Л.Н.*

Изучение совместимости фильтрующих материалов с глазными каплями кромогликата натрия 2 % 93

*Сиденко Л.Н., Андрюкова Л.Н.*Фармацевтическая разработка: обоснование и изучение основных физических показателей глазных капель мидриатического и циклоплегического действия на основе *N*-этил-3-гидрокси-2-фенил-*N*-(пиридин-4-илметил) пропанамида 99**Фармакологические исследования***Левицкий А.П., Цисельский Ю.В.*

Влияние лецитина на состояние протеолиза у крыс с экспериментальным диабетом 104

Организация деятельности фармацевтических предприятий*Толочко В.М., Галий Л.В., Артюх Т.А.*

Уполномоченное лицо аптеки: исследование и совершенствование профессиональной деятельности 107

Технико-экономические и маркетинговые исследования*Пивень Е.П., Нестеренко Л.А.*

Мировой рынок: основные тенденции создания новых противотуберкулезных лекарственных средств 112

Немченко А.С., Котвицкая А.А., Тетерич Н.В.

Актуальность исследования психологии продаж в аптечных учреждениях 119

До видання Доповнення 2 до Державної Фармакопеї України

УДК 615.07

Леонтьев Д.А., Гризодуб А.И., Терно И.С., Дмитриева М.В., Зволинская Н.Н.
Государственное предприятие «Научно-экспертный фармакопейный центр»

К вопросу о валидации аналитических методик и испытаний в Дополнении 2 к Государственной Фармакопее Украины

Обсужден проект общей статьи (ОС) «Валидация аналитических методик и испытаний», планируемой ко введению в Дополнение 2 к Государственной Фармакопее Украины (ГФУ) вместо соответствующей статьи ГФУ 1. По сравнению с ГФУ 1 и ГФУ 1.1, в проект ОС вводятся рекомендации по процедуре проведения валидации и валидационным критериям, которые основаны на научных разработках Фармакопейного центра, хорошо зарекомендовали себя и уже внедрены на многих отечественных предприятиях. Данные рекомендации представлены для количественных испытаний (количественное определение, определение однородности содержания и растворения), контроля сопутствующих примесей и остаточных органических растворителей. Даны также рекомендации по процедуре прогноза неопределенности методик количественного определения, что является одним из важных этапов валидации. Для спектрофотометрических методик для этого использованы результаты, полученные при проведении Профессионального тестирования лабораторий в системе Фарматест. В связи с тем, что после издания ГФУ 1 в метрологической терминологии появился аналог англоязычного термина «precision», в ОС Дополнения 2 он переводится как «прецизионность» (ранее переводился как «точность»). В связи с изменениями в ОС 2.9.3. Тест «Растворение» для твердых дозированных форм, в проект ОС введены рекомендации по диапазону методики для лекарственных средств с традиционным высвобождением: не уже чем от Q – 25 % до 125 %. Введены также рекомендации по верификации аналитических методик, учитывающие современные подходы (в частности, подходы Фармакопеи США).

В Дополнение 2 к ГФУ планируется включение общей статьи 2.2.N.1. *Валідація аналітичних методик і випробувань*. Данная статья была актуализирована на основании руководства СРМР/ICH/381/95 [1], Технического руководства Европейской Фармакопеи по разработке монографий [2], а также на основе накопленного опыта проведения валидации аналитических методик в Украине.

Нормативные документы регламентируют терминологию и методологию проведения валидации аналитических методик [1], а также специфику проведения валидации для некоторых фармакопейных методов анализа [2]. Отметим, что при проведении валидации полученные экспериментальные данные должны сравниваться с заранее установленными критериями, что есть одним из базовых принципов проведения валидации. При этом ответственность за научную обоснованность критериев лежит на лице, проводящем валидацию.

Учитывая, что какие-либо конкретные валидационные критерии в нормативных документах отсутствуют, сотрудниками Фармакопейного центра был разработан подход, который увязывал требования к неопределенности результата анализа с шириной допуска для анализируемого лекарственного средства [3]. Этот подход в дальнейшем получил название «контролирующего» подхода и в настоящее время используется при анализе готовых лекарственных средств. В дальнейшем сотрудниками Европейской Фармакопеи [4] были

разработаны требования к неопределенности результата анализа для фармацевтических субстанций (этот подход в дальнейшем получил название «подтверждающего» подхода), который был введен в Европейскую Фармакопею для количественного определения методом жидкостной хроматографии [5, 6].

После соответствующей апробации, разработанные в [3-6] критерии, а также рекомендации относительно прогноза неопределенности для результата анализа, рекомендации относительно максимально допустимой неопределенности для операций взвешивания и для используемой мерной посуды были в обобщенном виде введены в Дополнение 1 ГФУ [7]. Данные рекомендации вошли также в общие статьи по валидации аналитических методик Фармакопеи Казахстана.

В связи с массовым переходом отечественных предприятий на требования GMP появилась большая потребность в стандартизации процесса валидации аналитических методик для широкого круга аналитических методик и объектов. В первую очередь, необходимо было разработать научно обоснованные валидационные критерии для методик количественного определения, контроля сопутствующих примесей и остаточных органических растворителей (которые, как правило, проводятся такими количественными методами, как ЖХ и ГХ), а также таких количественных испытаний, как 2.9.3. Тест «Розчинення» для твердых дозированных форм, 2.9.6. *Однорідність вмісту*

діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу, 2.9.40. *Однорідність дозованих одиниць* [7]. Базируясь на фармакопейных требованиях, сотрудниками Фармакопейного центра была разработана необходимая теоретическая база и требования к неопределенности результатов анализа для данных испытаний [8-11].

Однако при практическом проведении валидации необходимо увязать требования к неопределенности результата анализа (интегральная характеристика «качества» результата анализа) с критериями валидационных характеристик. Например, при изучении линейности необходимо предъявить обоснованные требования к коэффициенту корреляции, к свободному члену и др. Отметим, что такая взаимосвязь не является очевидной, и обоснованные требования к валидационным характеристикам в научной литературе отсутствует (с учетом ширины допусков содержания для количественного определения, а также других количественных фармацевтических испытаний). В связи с этим была разработана процедура валидации аналитических методик, и соответствующие требования к оценке валидационных характеристик для предлагаемой схемы эксперимента [9].

После соответствующей апробации на отечественных фармацевтических предприятиях требования к неопределенности результата анализа для перечисленных выше испытаний, схема проведения эксперимента и оценка валидационных характеристик были предложены для введения в проект общей статьи 2.2.N.1. *Valigacia analitichnih metodik i випробувань*, которую планируется ввести в Дополнение 2 ГФУ. Отметим, что Ассоциация Российских фармацевтических производителей готовит к принятию Руководство по валидации аналитических методик и испытаний, в проект которого вошли все критерии и рекомендации по проведению валидации аналитических методик, которые предлагается ввести в Дополнение 2 к ГФУ.

Необходимо отметить, что в Дополнение 2 и в проект данного Российского Руководства включены рекомендации при проведении анализа методом спектрофотометрии в ультрафиолетовой и видимой областях по максимально допустимому относительному стандартному отклонению для параллельных измерений (с выниманием кюветы). Данные рекомендации введены на основании результатов, полученных при проведении Профессионального тестирования лабораторий в системе Фарматест [12].

Необходимо также отметить проблемы терминологии. Метрологические термины и подходы, используемые в сфере фармации (имеется в виду сфера гармонизации ИСН — Европейское сообщество, США и Япония), отличаются от терминологии ISO. В частности, ИСН рассматривает термины «accuracy» (в ГФУ переведен как «правильность») и «trueness» как синонимы [1], в то время как ISO вкладывает в данные термины различное содержание [13]. Учитывая провозглашенную ГФУ гармонизацию с Европейской Фармакопеей, гармонизация с подходами ИСН для ГФУ гораздо более важна, чем с терминологией ISO. Отметим, что имеются и другие прецеденты несоответствия фармацевтических подходов и подходов ISO. В частности, это относится к специфике использования Фармакопейных стандартных образцов. Однако ISO признает эту специфику и специально отмечает различие в подходах в документе [14]. В то же время, даже с учетом данной специфики, фармакопейные органы заявляют, что аттестация ФСО проводится все же в соответствии с подходами ISO [15]. Таким образом, в ГФУ термины «accuracy» и «trueness» переводятся как синонимы, и как основной используется термин «правильность».

Другая проблема терминологии — это отсутствие в украинском и русском языках аналога метрологического термина «precision» на момент издания ГФУ (был переведен в ГФУ как «точность»). Однако в настоящее время аналог данного термина появился: «прецизионность» [13]. С целью обеспечения гармонизации фармакопейной терминологии в рамках СНГ в общей статье 2.2.N.1. *Valigacia analitichnih metodik i випробувань* Дополнения 2 к ГФУ термин «precision» переводится как «прецизионность».

В Дополнение 2 также включена новая редакция статьи 2.9.3. *Тест «Розчинення» для твердих дозованих форм*, которая гармонизована с соответствующей статьей Европейской фармакопеи 5 издания, (Дополнение 7). Необходимо отметить, что в данную статью внесены большие изменения, поскольку статья была впервые гармонизована между Фармакопеями Европы, США и Японии. Следствием этого явилось введение трехуровневого нормирования для оценки результатов испытания на растворение [17]. При этом на третьем уровне испытания (S_3) результаты теста считаются положительными, если для всех проанализированных единиц степень высвобождения превышает $Q-25\%$ (где Q — регламен-

тируемое по аналитической нормативной документации (АНД) значение степени растворения, в процентах к номинальному значению содержания растворяемого компонента). В то же время в исходном документе ИСН осталась рекомендация, в соответствии с которой диапазон методики должен быть не уже чем $Q \pm 20\%$. Это вступает в противоречие с трехуровневой системой нормирования (методика должна давать корректные результаты для диапазона не уже чем $Q - 25\%$). С другой стороны, испытание на растворение должно контролировать однородность таблеток, в связи с чем высвобождение в любом случае не должно превышать 125%. Поэтому для методик анализа, используемых в испытании на растворение для лекарственных средств с традиционным высвобождением, дополнительно введена рекомендация, что диапазон методики должен быть не уже чем от $Q - 25\%$ до 125%.

В настоящее время для фармации Украины чрезвычайно актуальными являются вопросы проведения верификации аналитических методик. Отметим, что вопросы верификации рассматривались еще при введении ГФУ 1 [16]. В настоящее время появились дополнительные официальные рекомендации относительно верификации методик [17], на основе которых предложены рекомендации для введения в общую статью 2.2.N.1. *Валіація аналітичних методик і випробувань* Дополнение 2 к ГФУ.

ЛИТЕРАТУРА

1. CPMP/ICH/381/95. Note for guidance on validation of analytical procedures: text and methodology. — London, June 1995.
2. Technical Guide for the Elaboration of Monographs. — 4th ed. — Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines, 2005. — 67 p.
3. Стандартизация хроматографического анализа лекарственных средств. Сообщение 1. Метрологические аспекты применения высокоэффективной жидкостной хроматографии / Гризодуб А.И., Левин М.Г., Леонтьев Д.А., Георгиевский В.П. // Фармаком. - 1994. - № 5. - С. 8-19.
4. A.G.J. Daas, J.H.McB Miller. Content limits in the European Pharmacopoeia // Pharmeuropa. — 1997. - Vol. 9, № 1. - P. 148-156.
5. A.G.J. Daas, J.H.McB Miller. Relationship Between Content Limits, System Suitability for Precision and Acceptance / Rejection Criteria for Assays Using Chromatographic Methods // Pharmeuropa. — 1999. - Vol. 11, № 4. - P. 571-577.
6. 2.2.46. Chromatographic Separation Techniques // European Pharmacopoeia. - 5th ed. - CD-ROM version.
7. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: ПІРЕГ, 2001. — 556 с. - Дополнения 1. - 2004. - 520 с.
8. Выполнение тестов «Однородность содержания» и «Растворение» при серийном контроле качества лекарственных средств. 1. Общая схема эксперимента / Гризодуб А.И., Леонтьев Д.А., Левин М.Г., Асмолова Н.Н., Вырова Е.В. // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. — 2004. - Т. 2, № 1(5). - С. 24-34.
9. Стандартизованная процедура валидации методик количественного определения лекарственных средств методом стандарта / Гризодуб А.И., Леонтьев Д.А., Денисенко Н.В., Подпрудников Ю.В. // Фармаком. - 2004. - № 3. — С. 3-17.
10. Стандартизованная процедура валидации методик контроля содержания примесей в готовых лекарственных средствах методом жидкостной хроматографии / Гризодуб А.И., Леонтьев Д.А., Доценко Т.Н., Загорий В.А. // Фармаком. — 2005. - № 2/3. - С. 78-94.
11. Стандартизованная процедура валидации методик контроля остаточных растворителей в лекарственных средствах методом газовой хроматографии / Гризодуб А.И., Губаревич И.Г., Карпова Т.А., Никишина Л.Е., Леонтьев Д.А. // Фармаком. — 2005. - № 4. - С. 5-21.
12. Воспроизводимость фармакопейных спектрофотометрических методик количественного определения лекарственных средств в разных лабораториях / Гризодуб А.И., Зволинская Н.Н., Архипова Н.Н., Леонтьев Д.А., Денисенко Н.В., Доценко Т.Н. // Фармаком. — 2004. - № 2. - С. 20-34.
13. ГОСТ Р ИСО 5725-1-2002. Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 1. Основные положения и определения (гармонизован с ISO 5725-1-2002).
14. ISO Guide 34:2000(E). General requirements for the competence of reference material producers. - 22 p.
15. Chemical Reference Substances. Catalogue. EDQM. European Pharmacopoeia // www.pheur.org.
16. Дмитриева М.В., Товмасын Е.К., Гризодуб А.И. О проекте общей статьи Государственной Фармакопеи Украины «2.9.3. Тест «Растворение» для твердых дозированных форм» // Фармаком. — 2007. - № 1. — С. 18-25.
17. <1010> Analytical Data — Interpretation and Treatment // USP Pharmacopoeia. — 30 ed. - CD-ROM version.

Резюме

Леонтьев Д.А., Гризодуб О.І., Терно І.С., Дмітрієва М.В., Зволинська Н.М.

До питання про валідацію аналітичних методик і випробувань у Доповненні 2 до ДФУ

Обговорено проект загальної статті (ЗС) «Валіація аналітичних методик і випробувань», запланованої до введення у Доповнення 2 до Державної Фармакопеї України (ДФУ) замість відповідної статті ДФУ 1. У порівнянні з ДФУ 1 і ДФУ 1.1, у проект ЗС уводяться рекомендації із процедури проведення валідації та валідаційних критеріїв, що засновані на наукових розробках Фармакопейного центру, добре зарекомендували себе і вже впроваджені на багатьох вітчизняних підприємствах. Дані рекомендації надані для кількісних випробувань (кількісне визначення, визначення однорідності вмісту та розчинення), контролю супровідних домішок і залишкових органічних розчинників. Надані також рекомендації із процедури прогнозу невизначеності методик кількісного визначення, що є одним із важливих етапів валідації. Для спектрофотометричних методик для цього використані результати, отримані при проведенні Професійного Тестування лабораторій у системі Фарма-тест. У зв'язку з тим, що після видання ДФУ 1 у метрологічній термінології з'явився аналог англійського терміна «precision», у ЗС Доповнення 2 він переводиться як «прецизійність» (раніше переводився як «точність»). У зв'язку зі змінами у ЗС 2.9.3. *Тест «Розчинення» для твердих дозованих форм*, у проект уведені рекомендації з діапазону методики для лікарських засобів із традиційним вивільненням: не вужче ніж від $Q - 25\%$ до

125 %. Уведено також рекомендації із верифікації аналітичних методик, що враховують сучасні підходи (зокрема, підходи Фармакопеї США).

Summary

Leontyev D.A., Gryzodub A.I., Terno I.S., Dmitrieva M.V., Zvolinskaya N.N.

Validation of analytical procedures and tests in the Supplement 2 for the State Pharmacopoeia of Ukraine

It is discussed a draft general monograph (GM) «Validation of analytical procedures and tests», which is planned for introduction into the Supplement 2 for the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPU) instead of the corresponding general monograph of SPU 1 (2001). As compared with SPU 1 (2001) and SPU 1.1 (2004), recommendations on the validation scheme and validation criteria are introduced into the draft GM. These recommendations are based on scientific developments of the Pharmacopoeial Center, well proved and was already introduced at many domestic pharmaceutical manufacturers. They are given for quantitative tests (assay, determination of uniformity content and dissolution), control of related substances and residual organic solvents. Recommendations are also given for uncertainty prognosis of quantitative tests. This prognosis is a critical stage of validation. For spectrophotometric methods uncertainty prognosis uses results that were obtained during realization of Programs of Control Laboratory Professional Testing of the «Pharmatest» Program. After SPU 1 (2001) publication an analogue of English term «precision» appeared in domestic metrological terminology. It was translated in GM of the Supplement 2 as «прецизионность» (earlier it was translated as «точность»). Taking into account changes in GM 2.9.3. *Dissolution test for solid dosage forms*, recommendations on the procedure range for drugs with traditional release are introduced into the draft GM: not narrow than from

Q – 25 % to 125 %. Recommendations on verification of analytical procedures are also introduced. They consider modern approaches (particularly, the United State Pharmacopoeia).

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

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

Терно Ирина Станиславовна. Окончила Харьковский фармацевтический институт (1985). Ст. науч. сотрудник отдела ГФУ ГП «Научно-экспертный фармакопейный центр» (1998). Руководитель направления «Общие статьи на методы анализа и реактивы». К.х.н. (1992).

Дмитриева Марина Васильевна. Окончила химический факультет Харьковского национального университета (1995). Науч. сотр. лаборатории фармакопейного анализа ГП НЭФЦ.

Зволинская Наталья Николаевна. К.фарм.н. (2004). Ст.науч.сотр. отдела ГФУ ГП НЭФЦ.

УДК 615.11(477):615.014

Черных В.П., Тихонов А.И., Ярных Т.Г., Терно И.С., Товмасын Е.К., Тихоненко Т.М., Бондарева Л.В., Гризодуб А.И., Георгиевский В.П.
Национальный фармацевтический университет
Государственное предприятие «Научно-экспертный фармакопейный центр»
Государственная инспекция по контролю качества лекарственных средств
в Харьковской области

Общие статьи Государственной Фармакопеи Украины на экстемпоральные лекарственные средства

Показана необходимость разработки фармакопейных стандартов контроля качества экстемпоральных лекарственных средств. Обосновано введение в Дополнение 2 к Государственной Фармакопее Украины общих статей на нестерильные экстемпоральные лекарственные средства. Разработаны проекты общих статей раздела «Экстемпоральные нестерильные лекарственные средства»

По данным Международной фармацевтической ассоциации объем приготовления лекарственных средств (ЛС) в условиях аптек в европейских странах неуклонно возрастает [1].

В связи с этим законодательная база контроля качества экстемпоральных лекарственных средств (ЭЛС) в Украине нуждается в развитии и усовершенствовании [2]. Один из спо-

собов решения данного вопроса — расширение и совершенствование базовой нормативно-технической документации, имеющей законодательный характер, в частности, статей Государственной Фармакопеи Украины (ГФУ).

Следует отчетливо понимать, что не может быть двойных стандартов в области качества ЛС. Пациент должен получать качественное,

эффективное и безопасное лекарственное средство, независимо от места его изготовления – на предприятии или в аптеке.

В настоящее время в ГФУ [3] отсутствуют общие статьи и монографии, посвященные непосредственно ЭЛС. Это приводит к тому, что их качество по ряду вопросов регламентируется все еще требованиями морально устаревшей Государственной Фармакопеи СССР XI (1989 год) и даже X (1968 год) изданий. Причиной этого является трудность разработки концепции качества ЭЛС в современных условиях, когда уровень требований к качеству (и возможности его обеспечения) для промышленных лекарственных средств (ПЛС) за последние годы резко вырос.

Проблема контроля качества ЭЛС и гармонизация нормативно-правовой базы в этой области актуальна также и для стран ЕС. Об этом свидетельствует, в частности, симпозиум по «Европейскому взаимодействию и совместным усилиям по разработке стандартов качества в рамках Европейской Фармакопеи» (15-16 июня 2007 года, Страсбург, Франция), на котором был представлен опыт государств ЕС в области стандартизации ЭЛС и разработки концепции Европейской Фармакопеи (ЕФ) по гармонизации требований к качеству ЭЛС с ЕФ.

Отметим, что в Европейской Фармакопее [4] отсутствуют какие-либо требования к ЭЛС, за исключением уточнения технологии приготовления капсул «ex tempore». Однако статьи и материалы, касающиеся приготовления лекарственных средств «ex tempore», включены в национальные фармакопеи многих европейских стран [2]. В Британскую Фармакопею [5] включено около 120 частных монографий на ЭЛС, представленных в разделе «*Formulated Preparations: Specific Monographs*». Чешская Фармакопея [6] включает таблицы высших разовых и суточных доз лекарственных средств для детей и взрослых, а также списки ядовитых, наркотических, психотропных и сильнодействующих лекарственных веществ. Французская Фармакопея [7] содержит информационные данные по фармакологической совместимости лекарственных препаратов (раздел VIII.A. *Interactions medicamentueuses*).

Кроме национальных фармакопей европейских стран, Фармакопея США [8] также содержит статьи, в которых освещен комплекс вопросов, касающихся экстемпоральных лекарственных средств, например, статьи <1161> *Pharmacy compound practices*, <1191>

Stability considerations in dispensing practice, <1206> *Sterile drug products for home use* и др.

Требования к ЛС нередко выделяют в отдельные формуляры, например, Нидерландский Аптечный Формуляр [9]. Следует отметить, что данный Формуляр [9] основывается на обязательном выполнении требований Европейской Фармакопеи [4], о чем говорится во вступлении [9]. Это свидетельствует о важности фармакопейных стандартов качества для ЭЛС.

Особенностью ЭЛС является то, что на них не может быть разработана в принятом для ПЛС объеме аналитическая нормативная документация (АНД), поскольку ЭЛС из-за малого объема, в принципе, не могут при выпуске контролироваться по всем тем же показателям, что и ПЛС. Учитывая, что пациенту должно быть обеспечено надлежащее качество лекарственного средства, независимо от метода его производства (экстемпорального или промышленного), для ЭЛС на первый план выходят проблемы обеспечения качества при их приготовлении (в частности, микробиологическая чистота, однородность массы, однородность содержания и другие характеристики качества готовых лекарственных форм [3]).

Это требует, прежде всего, распространения на ЭЛС фармакопейных стандартов качества ГФУ, что и является целью данной общей статьи. Это позволит сократить существующий в настоящее время разрыв между уровнем контроля качества выпускаемых препаратов на промышленных предприятиях и в аптеках, а также сделать материалы ГФУ более доступными для производственных аптек, работающих в режиме «ex tempore» [2, 7].

В соответствии с этим, в Дополнение 2 к ГФУ 1-го изд. планируется ввести раздел «Экстемпоральные лекарственные средства», который включает следующие статьи.

5.N.1. ЕКСТЕМПОРАЛЬНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

5.N.1.1. Екстемпоральні нестерильні лікарські засоби

5.N.1.1.1. Терміни й умови зберігання екстемпоральних нестерильних лікарських засобів

5.N.1.1.2. Дані для розрахунків при приготуванні 1 л концентрованого розчину в масо-об'ємній концентрації

5.N.1.1.3. Коефіцієнти збільшення об'єму водного розчину при розчиненні речовин

5.N.1.2. Вищі разові та добові дози отруйних та сильнодіючих лікарських засобів для дорослих

5.N.1.3. Вищі разові та добові дози отруйних та сильнодіючих лікарських засобів для дітей

Проекты статей данного раздела подготовлены при совместном сотрудничестве специалистов НФаУ, ГП НЭФЦ и Государственной инспекции по контролю качества лекарственных средств.

Вниманию читателей предлагается проект общей статьи 5.N.1.1. «*Екстемпоральні нестерильні лікарські засоби*», которая является базовой для всех остальных проектов статей, регулирующих качество ЭЛС. Положения данной статьи распространяются на нестерильные экстемпоральные лекарственные средства и внутриаптечные заготовки.

Впервые в фармакопейной практике в проекте общей статьи приводится определение экстемпоральных лекарственных средств. Наряду с общепринятыми для ПАС, впервые в отечественной фармакопейной практике определяются сугубо внутриаптечные виды контроля качества, например опросный, письменный и контроль при отпуске, которые являются одними из этапов Надлежащей Аптечной Практики. Гармонизация с ГФУ [3] поддерживается обязательным соответствием приготовленных экстемпоральных лекарственных средств требованиям соответствующих общих статей ГФУ на лекарственные формы, а также системой ссылок на соответствующие общие статьи (проекты статей) ГФУ, например, 5.1.4 «*Мікробіологічна чистота лікарських засобів*», 2.1.1. «*Стандартний краплемір*» или 5.N.1.2. «*Вищі разові та добові дози отруйних і сильнодіючих лікарських засобів для дорослих*» и др. Упаковка, в которой хранятся исходные вещества и полуфабрикаты, а также отпускаются экстемпоральные лекарственные средства, соответствует требованиям общей статьи 3 «*Матеріали і контейнери*» ГФУ, что согласуется с общепринятой для ЭЛС европейской практикой [9].

Другие статьи раздела 5.N.1. «*Екстемпоральні лікарські засоби*», такие, например, как 5.N.1.1.1. «*Терміни й умови зберігання екстемпоральних нестерильних лікарських засобів*» носят информационный характер и подготовлены на основе рекомендаций Министерства здравоохранения Украины «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек» [10].

ЛИТЕРАТУРА

1. Перспективи розвитку аптечної служби України з огляду на можливу євроінтеграцію / Громовик Б.П., Мокрянин С.М., Терещук С.І., Мірошнікова І.О. // Фармацевтичний журнал. — 2007. - № 1. — С. 3-9.

2. Государственная Фармакопея Украины в системе контроля качества экстемпоральных лекарственных средств / Терно І.С., Тихонов А.І., Гризодуб А.І., Ярних Т.Г., Георгієвський В.П. // Фармаком. - 2005. - № 2/3. — С. 104-115.

3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: РІРЕГ, 2001. — 556 с. - Доповнення 1. — 2004. — 520 с.

4. European Pharmacopoeia. - 5th ed. - Sup. 6. — Strasbourg: Council of Europe, 2006. - 4774 p.

5. British Pharmacopoeia. — London: NMSO, 2005. — CD-ROM version.

6. Český Lékopis 2002. — Dopl. 2003. — Praha: Grada Publishing, spol. s.r.o., 2003. — S. 7108-7155.

7. Pharmacopée Française. - X ed. — Paris, 1995.

8. United State Pharmacopoeia. - XXIV ed. — Rockville: The United State Pharmacopoeial, Inc., 2000. - 2569 p.

9. Formularium Nederlandse Apothekers. — WINap, KNMP, 2004. — 656 s.

10. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек: Методичні рекомендації (затверджено наказом МОЗ України від 3 серпня 2005 р. № 391). - 2-е вид. — Київ: Міністерство охорони здоров'я України, 2005. — 98 с.

Резюме

Черних В.П., Тихонов О.І., Ярних Т.Г., Терно І.С., Товмасьян Є.К., Тихоненко Т.М., Бондарева Л.В., Гризодуб О.І., Георгієвський В.П.

Загальні статті Державної Фармакопеї України на екстемпоральні лікарські засоби

Показано необхідність розробки фармакопейних стандартів контролю якості екстемпоральних лікарських засобів. Обґрунтовано введення у Доповнення 2 до Державної Фармакопеї України загальних статей на нестерильні екстемпоральні лікарські засоби. Розроблено проекти загальних статей розділу «Екстемпоральні нестерильні лікарські засоби».

Summary

Chernykh V.P., Tikhonov A.I., Yarnikh T.G., Terno I.S., Tovmasyan E.K., Tikhonenko T.M., Bondareva L.V., Gryzodub A.I., Georgiyevskiy V.P.

General monographs of the State Pharmacopoeia of Ukraine to extemporaneous preparations

The necessity of the development of quality control pharmacopoeia standards of extemporaneous preparations was shown. The introduction to the Supplement 2 to the State Pharmacopoeia of Ukraine of general monographs to non-sterile extemporaneous preparations was based.

Черних Валентин Петрович. Окончил Харьковский фармацевтический институт. Ректор НФаУ (1980). Д.фарм.н. (1977). Д.х.н. (1990). Профессор (1981). Чл.-корр. НАН Украины (1997). Заслуженный деятель науки и техники Украины.

Тихонов Александр Иванович. Академик АН технологической кибернетики Украины. Заслуженный деятель науки и техники Украины. Зав. каф. аптечной технологии лекарств НФаУ. Д.фарм.н. Профессор.

Ярных Татьяна Григорьевна. Окончила Харьковский фармацевтический институт (1985). Зав. кафедрой технологии лекарств. Д.фарм.н. Профессор. Засл. деятель науки и техники Украины.

Терно Ирина Станиславовна. Окончила Харьковский фармацевтический институт (1985). Ст. науч. сотрудник отдела ГФУ ГП «Научно-экспертный фармакопейный центр» (1998). Руководитель направления «Общие статьи на методы анализа и реактивы». К.х.н. (1992).

Товмасян Ерануи Карпетовна. Окончила Ереванский государственный университет (1984). К.б.н. Ст. науч. сотр. (2006). Руководитель направления «Общие статьи на дозированные лекарственные средства и фармако-технологические испытания» отдела ГФУ ГП НЭФЦ.

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

Бонгарева Людмила Васильевна. Начальник Государственной инспекции по контролю качества лекарственных средств в Харьковской области.

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

Георгиевский Виктор Петрович. Окончил фармацевтическое отделение 1-го Московского мединститута (1959). Д.фарм.н. (1980). Профессор (1983). Чл.-корр. НАН Украины. Директор ГП ГНЦАС. Научный консультант ГП НЭФЦ. Засл. деятель науки и техники Украины.

ПРОЕКТ

5.N.1. ЕКСТЕМПОРАЛЬНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

5.N.1.1. ЕКСТЕМПОРАЛЬНІ НЕСТЕРИЛЬНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Praeparationes extemporalia non sterilis

Положення даної статті поширюються на нестерильні екстемпоральні лікарські засоби та внутрішньоаптечні заготовки.

ВИЗНАЧЕННЯ

Екстемпоральні лікарські засоби (ЕЛЗ) – лікарські засоби, виготовлені в аптечних умовах за рецептом лікаря для конкретного пацієнта або за замовленням (вимогою) лікувально-профілактичного закладу (ЛПЗ).

Рецепти мають бути виписані за чинними правилами, встановленими МОЗ України.

Замовлення ЛПЗ обов'язково має містити дозування та призначення лікарського засобу.

Склад ЕЛЗ має бути зазначений у рецепті, де наведено перелік та кількість діючих, допоміжних речовин і зазначена лікарська форма. У разі відсутності зазначень назви та кількості допоміжних речовин керуються вимогами відповідних окремих і загальних статей та інших чинних нормативних документів.

При приготуванні ЕЛЗ використовують допоміжні речовини: розчинники, основи для мазей і супозиторіїв, стабілізатори, консерванти, солюбілізатори тощо, що відповідають вимогам відповідних окремих статей або інших чинних нормативних документів.

Рекомендації щодо введення речовин у лікарську форму, послідовність технологічних операцій наведено у відповідних загальних та окремих статтях та інших чинних нормативних документах.

Діючі та допоміжні речовини

Діючі речовини (субстанції), воду очищену, концентрати, напівфабрикати (у тому числі тригурації) використовують тільки після проведення контролю їх якості. Маркування штангласів, в яких вони зберігаються, має відповідати вимогам чинних нормативних документів.

На штангласах із лікарськими засобами, що містять серцеві глікозиди, зазначають кількість одиниць дії в одному грамі або мілілітрі лікарського засобу.

Штангласи з розчинами, настоянками та рідкими напівфабрикатами мають бути забезпечені стандартними крапельниками (2.1.1) або піпетками. Кількість крапель у певному об'ємі визначають зважуванням та зазначають на штангласі. Малі кількості рідких лікарських засобів, що у пропису зазначені у стандартних краплях, відмірюють емпіричним крапельником (очною піпеткою), прокаліброваним за відповідною рідиною.

Надписи на штангласах, в яких зберігаються лікарські засоби, що містять отруйні речовини, мають бути білого кольору на чорному фоні, на штангласах із лікарськими засобами, що містять сильнодіючі речовини, - червоного кольору на білому фоні; в обох випадках на штангласах вказують вищі разові та добові дози, зазначені у статтях 5.N.1.2. «Вищі разові та добові дози отруйних і сильнодіючих лікарських засобів для дорослих» і 5.N.1.3. «Вищі разові та добові дози отруйних і сильнодіючих лікарських засобів для дітей».

ВИГОТОВЛЕННЯ

ЕЛЗ виготовляють згідно вимог відповідних загальних та окремих статей і чинних нормативних документів. Технологія виготовлення ЕЛЗ має забезпечувати відповідність ЕЛЗ вимогам відповідних загальних статей на лікарські форми.

При виготовленні, пакуванні, зберіганні та відпуску нестерильних ЕЛЗ для внутрішнього та зовнішнього застосування мають бути вжиті заходи, що забезпечують належну мікробіологічну чистоту (5.1.4. Мікробіологічна чистота лікарських засобів).

Перед приготуванням ЕЛЗ:

- перевіряють правильність оформлення рецептурного бланка, прописування та сумісність інгредієнтів;
- перевіряють дози та норми відпуску;
- проводять розрахунок кількості діючих і допоміжних речовин на зворотному боці паспорту письмового контролю;
- визначають технологію виготовлення ЕЛЗ;
- підбирають відповідні пакувальні засоби (залежно від агрегатного стану, властивостей і об'єму (маси) ЕЛЗ).

Відважування (відмірювання) діючих і допоміжних речовин здійснюють послідовно у відповідності з визначеним порядком введення інгредієнтів у лікарську форму. Забороняється заздалегідь відважувати (відмірювати) одразу всі інгредієнти, що входять до складу ЕЛЗ.

Виготовлення ЕЛЗ із барвними, важкоподрібненими, пахучими та леткими лікарськими речовинами виконують на окремому робочому місці, застосовуючи окремі засоби (ваги, ступку тощо) згідно із правилами технології, викладеними у чинних нормативних документах.

Виготовлення ЕЛЗ з отруйними та наркотичними (психотропними) речовинами викону-

ють згідно відповідних правил роботи з цими речовинами, що викладені у чинних нормативних документах.

Назву отруйної, наркотичної (психотропної) речовини у рецепті підкреслюють червоним. Якщо сильнодіюча, отруйна, наркотична (психотропна) речовина призначена у дозі, що перевищує дозу, зазначену у статтях 5.N.1.2. «Вищі разові та добові дози отруйних і сильнодіючих лікарських засобів для дорослих» і 5.N.1.3. «Вищі разові та добові дози отруйних і сильнодіючих лікарських засобів для дітей», у рецепті має бути зазначено цю дозу прописом зі знаком оклику. Якщо такої вказівки немає, для приготування лікарського засобу використовують 1/2 вищої разової дози цієї діючої речовини.

Отруйні та наркотичні речовини, що входять до складу ЕЛЗ, відважують у місці їх зберігання й у присутності відповідальної особи, після чого штанглас відразу повертають у шафу. На звороті рецепта відповідальна особа підписується у видачі, а особа, яка готує ЕЛЗ, — в одержанні необхідної кількості отруйної речовини із зазначенням її назви та кількості. Допускається замість написання від руки на звороті рецепта ставити штамп.

Одержуючи отруйну речовину, слід упевнитися у відповідності назви речовини на штангласі назві речовини, зазначеній у рецепті, а також у правильності набору важків та зважування. Відважену отруйну речовину поміщають у ступку або підставку, де, згідно з визначеною технологією, вже знаходиться інший інгредієнт екстемпорального пропису, та відразу використовують для виготовлення ЕЛЗ.

У шафах для зберігання отруйних речовин має зберігатися обладнання та посуд для виготовлення лікарських засобів, його миття та обробка проводиться окремо від іншого обладнання та посуду під наглядом відповідальної особи. На посуді, що використовують для виготовлення лікарських засобів, має міститися маркування (наприклад, «для атропіну»).

Якщо у рецепті поряд з іншими інгредієнтами прописані отруйні, наркотичні (психотропні) та сильнодіючі речовини, відпускати їх окремо (не у складі приготованого ЕЛЗ) забороняється.

На закупорені флакони з ЕЛЗ після виготовлення відразу наклеюють номер реєстрації рецепта, заповнюють по пам'яті паспорт пись-

мового контролю та передають на оформлення відповідними етикетками.

ВИПРОБУВАННЯ (ВНУТРІШНЬОАПТЕЧНИЙ КОНТРОЛЬ)

ЕЛЗ підлягають внутрішньоаптечним видам контролю: письмовому, опитувальному, органолептичному, фізичному, хімічному та контролю при відпуску згідно вимог чинних нормативних документів.

Всі ЕЛЗ обов'язково підлягають письмовому і опитувальному контролю та контролю при відпуску. ЕЛЗ звичайно не підлягають органолептичному, фізичному та хімічному контролю, їх готують під наглядом відповідальної особи.

Органолептичному, фізичному та хімічному контролю обов'язково підлягають ЕЛЗ, що містять сильнодіючі, отруйні та наркотичні (психотропні) речовини.

Письмовий контроль

Письмовий контроль полягає у заповненні по пам'яті паспорта письмового контролю (ППК)) відразу після приготування ЕЛЗ.

Запис у ППК відображає технологію (порядок введення інгредієнтів) і виконується латинською мовою особою, яка приготувала лікарський засіб.

У ППК зазначають дату, номер рецепта (вимоги), взяті речовини та їх кількість; загальну масу або об'єм лікарської форми, число доз; проставляють підпис особи, яка приготувала, розфасувала та перевірила виготовлену лікарську форму.

При використанні напівфабрикатів і концентратів у ППК зазначають їх концентрацію, узяті кількість і серію.

При виготовленні порошків і супозиторіїв зазначають масу окремих дозованих одиниць та їх кількість. Кількість супозиторної маси зазначають як у ППК, так і у рецепті.

Якщо до складу ЕЛЗ входять отруйні, наркотичні (психотропні) речовини та речовини, що підлягають предметно-кількісному обліку, ППК заповнюють на зворотному боці рецепта.

У ППК зазначають використані при розрахунках коефіцієнти водопоглинання для лікарської рослинної сировини, коефіцієнти збільшення об'єму водних розчинів при розчиненні лікарських речовин.

ППК зберігають в аптеці протягом двох місяців.

Виготовлені ЕЛЗ, рецепти та заповнені ППК передають на перевірку відповідальній особі. Контроль полягає у перевірці дотримання правил технології, відповідності записів у ППК пропису в рецепті, правильності проведених розрахунків. Якщо виявлено помилку, ЕЛЗ підлягає органолептичному, фізичному та хімічному контролю. При відсутності методик аналізу ЕЛЗ приготують заново.

Якщо проведений фізичний і хімічний контроль ЕЛЗ, то у ППК проставляють номер аналізу та підпис особи, яка провела аналіз.

Опитувальний контроль

При проведенні опитувального контролю відповідальна особа називає перший інгредієнт, що входить до складу ЕЛЗ, та його кількість, після чого особа, яка проводила виготовлення, називає всі взяті ним для приготування ЕЛЗ інгредієнти та їх кількості, а при використанні напівфабрикатів (концентратів) називає також їх склад і концентрацію. Якщо допущено помилку, ЕЛЗ підлягає органолептичному, фізичному та хімічному контролю. При відсутності методик аналізу ЕЛЗ приготують заново.

Органолептичний, фізичний, хімічний контроль

Проводять за фармакопейними методами.

Органолептичний контроль полягає у перевірці зовнішнього вигляду, кольору, запаху, однорідності змішування, відсутності механічних включень в умовах випробування, якості закупорювання ЕЛЗ.

Фізичний контроль полягає у перевірці загальної маси або об'єму ЕЛЗ, кількості та маси окремих дозованих одиниць (не менше трьох доз). Допустимі норми відхилень у загальній (окремій) масі (об'ємі) зазначені у загальних статтях та інших чинних нормативних документах.

Хімічний контроль полягає в ідентифікації та визначенні кількісного вмісту речовин, що входять до складу ЕЛЗ.

Контроль при відпуску

Контроль при відпуску проводять для всіх ЕЛЗ.

Контроль при відпуску полягає у перевірці відповідності:

- упаковки ЕЛЗ — фізико-хімічним властивостям інгредієнтів, що входять до його складу;
- оформлення ЕЛЗ — вимогам чинних нормативних документів;
- зазначених у рецепті доз отруйних, наркотичних (психотропних) та сильнодіючих речовин — віку хворого;
- номера на рецепті — номеру на етикетці; прізвища хворого на квитанції — прізвищу на етикетці, в рецепті або його копії;
- складу ЕЛЗ, зазначеному у ППК, — пропису в рецепті.

Особа, яка відпустила ЕЛЗ, зобов'язана поставити свій підпис і дату відпуску на зворотній стороні рецепта (замовлення).

Для оцінки якості ЕЛЗ застосовують два терміни «Задовольняє» або «Не задовольняє».

Незадовільність ЕЛЗ встановлюють при невідповідності одному з видів внутрішньоаптечного контролю.

ПАКУВАННЯ ТА УПАКОВКА

Контейнери (штангласи тощо), упаковка рецептурна (споживацька), в яких зберігають діючі, допоміжні речовини та напівпродукти і відпускають ЕЛЗ, мають відповідати вимогам загальної статті 3. *Матеріали та контейнери*.

Вибір упаковки й закупорювальних засобів здійснюють залежно від властивостей, призначення й кількості ЕЛЗ відповідно до вимог ДФУ та інших чинних нормативних документів.

ЕЛЗ, що містять чутливі до дії світла речовини, упаковують у світлонепроникні контейнери.

ЕЛЗ, що містять леткі, гігроскопічні речовини, та речовини, що вивітрюються й окиснюються, упаковують у контейнери, закупорені ковпачками або кришками, що нагвинчуються, у комплекті із пробками або прокладками з ущільнюючими елементами.

Пакування ЕЛЗ, що містять леткі речовини або речовини, що мають запах, проводять окремо від інших лікарських засобів.

ЕЛЗ, що містять отруйні речовини, опечатують або укупувають «під обкатку» та зберігають до відпуску в окремі шафі, що замикається.

МАРКУВАННЯ

Етикетки для ЕЛЗ, залежно від способу їх застосування, повинні мати на білому фоні сигнальні кольори:

- для лікарських засобів для внутрішнього застосування — зелений,
- для лікарських засобів для зовнішнього застосування — оранжевий.

На всі етикетки друкарським способом має бути нанесений попереджувальний напис «Берегти від дітей».

Для звернення особливої уваги на призначення ЕЛЗ або його специфічні властивості застосовують додаткові попереджувальні написи:

- «Дитячий» (на зеленому фоні білий шрифт),
- «Серцевий» (на оранжевому фоні білий шрифт),
- «Берегти від вогню» (на червоному фоні білий шрифт),
- «Поводитись обережно!» (на білому фоні червоний шрифт),
- «Зберігати у прохолодному місці» (на синьому фоні білий шрифт),
- «Зберігати у захищеному від світла місці» (на синьому фоні білий шрифт),
- «Перед вживанням збовтувати» (на білому фоні зелений шрифт)».

На етикетці обов'язково мають бути такі позначення:

- емблема медицини або емблема медицини та емблема (логотип) суб'єкта господарської діяльності, або емблема (логотип) суб'єкта господарської діяльності;
- номер або назва аптеки, адреса, назва суб'єкта господарської діяльності;
- номер рецепта або вимоги (замовлення) ЛПЗ;
- прізвище, ініціали хворого або номер і назва лікарні (відділення);
- назва і/або склад лікарського засобу та докладний спосіб застосування;
- дата приготування;
- термін придатності.

ЗБЕРІГАННЯ

В умовах, що запобігають впливу зовнішнього середовища та забезпечують стабільність ЕЛЗ протягом усього терміну зберігання (5.N.1.1.1. «Терміни й умови зберігання екстемпоральних нестерильних лікарських засобів»).

Терміни придатності:

- емульсії та суспензії — 3 доби,
- суспензії, в яких як рідину використовують спирт етиловий — 10 діб;
- настої, відвари та слизи — 2 доби;
- інші — 10 діб.

Внутрішньоаптечні заготовки

ВИЗНАЧЕННЯ

Внутрішньоаптечні заготовки — концентровані розчини та напівфабрикати, що використовують для виготовлення ЕЛЗ, та лікарські засоби, виготовлені про запас за часто повторюваними прописами.

Концентровані розчини

ВИЗНАЧЕННЯ

Концентровані розчини — це вихідні розчини лікарських речовин у значно більшій концентрації, ніж ці речовини прописують у рецептах, у розрахунку на відповідне розведення до зазначеної в рецепті концентрації. Їх звичайно називають «концентраціями».

ВИГОТОВЛЕННЯ

Концентровані розчини готують в асептичних умовах із використанням свіжопротип'яченої води очищеної.

Усі допоміжні матеріали та посуд, що використовують для приготування і зберігання концентрованих розчинів, стерилізують відповідно до вимог статті 5.1.1 *Методи приготування стерильних продуктів*.

Концентровані розчини звичайно не готують у концентраціях, близьких до граничних, оскільки при зниженні температури розчину можливе випадіння осаду розчиненої речовини.

Концентровані розчини готують масо-об'ємним способом із використанням мірного посуду. Необхідну кількість води розраховують, використовуючи значення густини розчину або коефіцієнта збільшення об'єму, зазначені у статтях 5.N.1.1.2. «Дані для розрахунків щодо виготовлення 1 л концентрованого розчину в масо-об'ємній концентрації» та 5.N.1.1.3. «Коефіцієнти збільшення об'єму водного розчину при розчиненні лікарських речовин».

Лікарські речовини (кристалогідрати) відважують з урахуванням фактичного вмісту води.

ВИПРОБУВАННЯ

Концентровані розчини обов'язково підлягають хімічному контролю.

Залежно від результату кількісного визначення, концентрований розчин розводять або додають вихідну речовину до потрібної концентрації, після чого розчин фільтрують.

Якщо розчин більшої концентрації, ніж потрібно, кількість води, що необхідна для розведення, у мілілітрах, обчислюють за формулою:

$$\frac{A \times (C - B)}{B},$$

де:

- A — об'єм приготованого розчину, у мілілітрах,
- B — необхідна концентрація розчину, у грамах на 100 мілілітрів;
- C — фактична концентрація розчину, у грамах на 100 мілілітрів.

Якщо розчин меншої концентрації, ніж потрібно, кількість вихідної речовини, що необхідна для одержання розчину потрібної концентрації, у грамах, обчислюють за формулою:

$$\frac{A \times (B - C)}{100 \times \rho - B},$$

де:

- A — об'єм приготованого розчину, у мілілітрах,
- B — необхідна концентрація розчину, у грамах на 100 мілілітрів;
- C — фактична концентрація розчину, у грамах на 100 мілілітрів;
- ρ — густина розчину необхідної концентрації, у грамах на мілілітр.

Після доведення розчину до потрібної концентрації повторно проводять кількісне визначення, після чого розчин фільтрують.

Відхилення, допустимі у масі окремих інгредієнтів у концентрованих розчинах, звичайно складають не більше $\pm 5\%$ від зазначеної концентрації.

МАРКУВАННЯ

На етикетці штангласа зазначають:

- назву та концентрацію розчину,
- дату приготування;
- номер серії;
- номер аналізу;
- прізвище та підпис особи, яка приготувала розчин;

- прізвище та підпис особи, яка провела контроль якості розчину;
- термін придатності.

ЗБЕРІГАННЯ

У щільно закупореному контейнері (штангласі) із безбарвного або забарвленого скла, у захищеному від світла місці, при кімнатній температурі або у холодильнику.

Терміни придатності концентрованих розчинів зазначено у статті 5.N.1.1.1. «Терміни й умови зберігання екстемпоральних лікарських засобів».

Напівфабрикати

ВИЗНАЧЕННЯ

Напівфабрикати — внутрішньоаптечні заготовки сумішей двох або більше речовин у тих співвідношеннях, що і прописи, які найчастіше виготовляються.

ВИГОТОВЛЕННЯ

Виготовлення напівфабрикатів здійснюють згідно правил технології відповідних лікарських форм.

У вигляді напівфабрикатів виготовляють тільки ті суміші, що найчастіше повторюються у рецептах і є раціональними (за сумісністю) сполученнями речовин, що не змінюються при зберіганні протягом певного часу. Періодично прописи напівфабрикатів переглядають.

При приготуванні лікарських засобів до відповідних напівфабрикатів додають інгредієнти відповідно до рецептурного пропису.

ВИПРОБУВАННЯ

Напівфабрикати підлягають органолептичному, фізичному та хімічному контролю.

ЗБЕРІГАННЯ

У максимальному наповненому контейнері (штангласі).

Терміни та умови зберігання напівфабрикатів зазначено у статті 5.1.1.1 «Терміни й умови зберігання екстемпоральних лікарських засобів»

Лікарські засоби, виготовлені про запас

ВИЗНАЧЕННЯ

Лікарські засоби, виготовлені про запас, — лікарські засоби, виготовлені заздалегідь, що зберігають готовими про запас до видачі за рецептом або замовленням.

ВИГОТОВЛЕННЯ

Виготовлення лікарських засобів про запас здійснюють згідно правил технології відповідних лікарських форм.

Виготовлення лікарських засобів про запас (тих, що не зазначені у статті 5.N.1.1.1. «Терміни й умови зберігання екстемпоральних лікарських засобів») здійснюють за номенклатурою, яку визначає аптека за попередньо розробленими та затвердженими компетентним уповноваженим органом порядку технологічними інструкціями. У технологічній інструкції має бути визначена технологія, зазначено обладнання, норми та нормативи виробництва лікарського засобу, методи контролю, його якісні та кількісні показники, їх допустимі межі, вимоги до упаковки, маркування, умови зберігання, термін придатності.

ВИПРОБУВАННЯ

Лікарські засоби, виготовлені про запас, підлягають органолептичному, фізичному та хімічному контролю.

Котова Э.Э.

Государственное предприятие «Научно-экспертный фармакопейный центр»

Стандартизация цветков ромашки по количественному содержанию суммы флавоноидов

Изучена возможность стандартизации соцветий ромашки по количественному содержанию суммы флавоноидов методом УФ-спектрофотометрии. Разработана унифицированная спектрофотометрическая методика количественного определения суммы флавоноидов ромашки, в пересчете на лютеолин-7-глюкозид, которая предложена для включения в национальную часть монографии ДФУ «Ромашки цветки».

Одними из основных биологически активных веществ (БАВ) ромашки аптечной являются флавоноиды, содержание которых в цветках ромашки может достигать (6-7) % [1]. В различных органах ромашки аптечной обнаружено до 35 флавоноидов [2], среди них идентифицированы следующие: апигенин, лютеолин, госсипетин [3], поликладин [4], патулетин, изорамнетин [5], космосиин, кверцетин [6], патулитрин [7], рутин [8], апигенин 7-глюкозид [7, 9, 10], лютеолин 7-глюкозид [7, 9], кверцимеритрин [3, 7], апиин, 7-О-рамноглюкозид лютеолина, 7-О-глюкозид 6-гидроксилютеолина, гиперозид, патулетин 7-глюкозид (патулитрин), изорамнетин 7-глюкозид [6], гликозид кемпферола [3] и др.

Таким образом, флавоноидные соединения ромашки аптечной представлены как флавононами (лютеолин и его производные, апигенин и его производные), так и флавонолами (кверцетин и его производные, изорамнетин и его производные).

Следует отметить, что химический состав флавоноидной фракции язычковых и трубчатых цветков ромашки различен. Авторы [11] отмечают, что в язычковых цветках ромашки присутствуют апигенин и его гликозиды с содержанием до (7-9) %, а в трубчатых цветках эти соединения не обнаруживаются [12]. Авторы [11, 13] в трубчатых цветках обнаружили лютеолин, кверцетин, изорамнетин, лютеолин-7-глюкозид, кверциметрин, апиин и др.

Среди методов количественного определения флавоноидов в данном виде ЛРС, описанных в литературе, в последние десятилетия ведущее место занимают методы высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) [12, 14, 15]. Ранее немецкими учеными [11] широко использовалась хроматоспектрофотометрическая методика определения флавоногликозидов цветков ромашки. В литературе [3] приведены данные о количественном содержании суммы флавоноидов в соцветиях ро-

машки (1.18 %), которое определяли спектрофотометрическим методом после гидролиза флавоноидных гликозидов в солянокислой среде. Содержание суммы флавоноидов при этом определяют по собственному поглощению, с использованием удельного показателя поглощения кверцетина.

В монографию Европейской Фармакопеи (ЕФ) 5 изд. [16] «Ромашки цветки» включена ВЭЖХ-методика количественного определения апигенин 7-глюкозида с использованием стандартного образца (СО) данного флавонона. Необходимо отметить, что стоимость 25 мг (на один анализ необходимо 10 мг СО) каталожного образца апигенин 7-глюкозида (Fluka) составляет 518 евро. Учитывая это, а также многотоннажность переработки данного вида ЛРС и недостаточную оснащенность отечественных фармпредприятий жидкостными хроматографами, очевидной становится актуальность разработки спектрофотометрического метода количественного определения флавоноидов ромашки для включения в национальную часть монографии ДФУ «Ромашки цветки».

В ЕФ для определения данного класса соединений в ЛРС используют две спектрофотометрические методики. Одна из них основана на реакции комплексообразования выделенных в результате кислотного гидролиза и последующей экстракции этилацетатом продуктов гидролиза с алюминия хлоридом в среде метанол-этилацетат-кислота уксусная. Расчет содержания флавоноидов производится в пересчете на гиперозид (методика I). Данная методика ЕФ используется для количественного определения флавоноидов в монографиях «Календулы цветки», «Бузины цветки», «Березы листья», «Пустырник». В перечисленном ЛРС флавоноидные соединения представлены, в основном, гликозидами флавонолов, поэтому пересчет на гиперозид вполне оправдан. Следует отметить, что спектрофотометрическое поведение флавононов и флавонолов

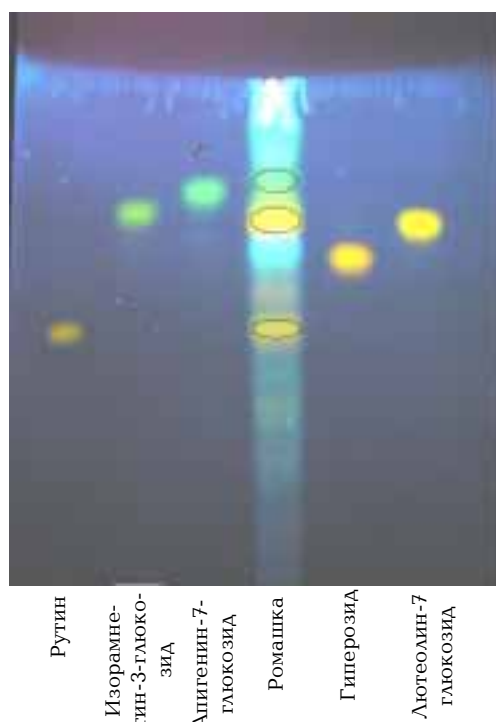
после реакции с алюминия хлоридом в значительной мере различается. Так, немецкими учеными еще в 50-е годы XX века [17] было показано, что молярный коэффициент поглощения комплекса лютеолина с алюминия хлоридом в среде метанол-этилцетат-кислота уксусная в 4.5 раз меньше, чем молярный коэффициент поглощения комплекса кверцетина с алюминия хлоридом.

Другая ЕФ методика основана на спектрофотометрическом определении гликозидов флавоноидов после реакции со смесью кисло-

та борная - кислота щавелевая в среде кислота муравьиная - кислота уксусная. Расчет содержания флавоноидов проводят в пересчете на гиперозид (монография «Боярышника листья и цветки»), или на витексин (монография «Пассифлора») (методика II). При этом удельный показатель поглощения гиперозида в описанных условиях при длине волны 410 нм равен 405, а удельный показатель поглощения витексина при длине волны 401 нм – 628.

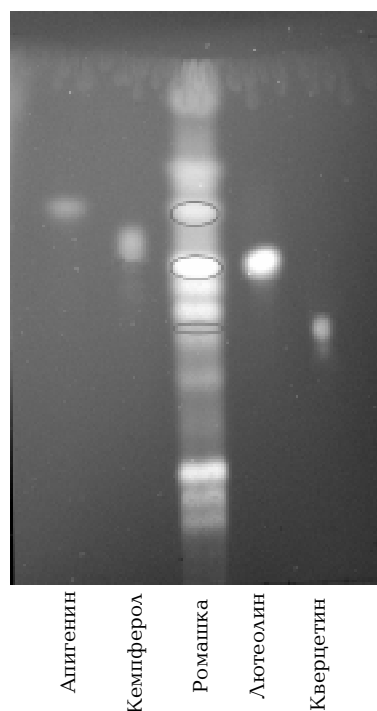
Таким образом, ЕФ для данного класса БАВ в различных видах ЛРС использует унифици-

Рисунок 1



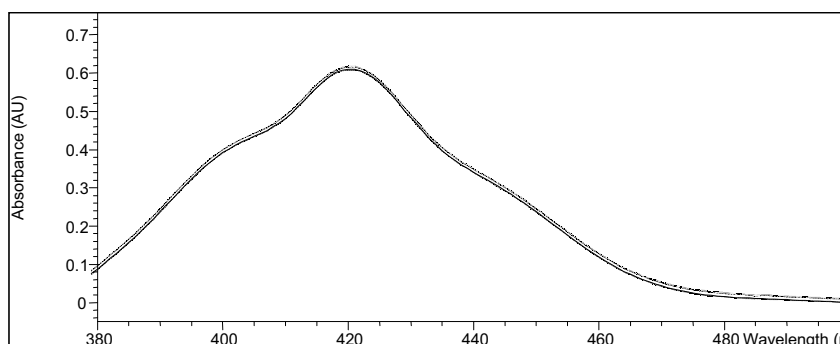
Типичная хроматограмма метанольного экстракта цветков ромашки и растворов сравнения гликозидов флавоноидов

Рисунок 2



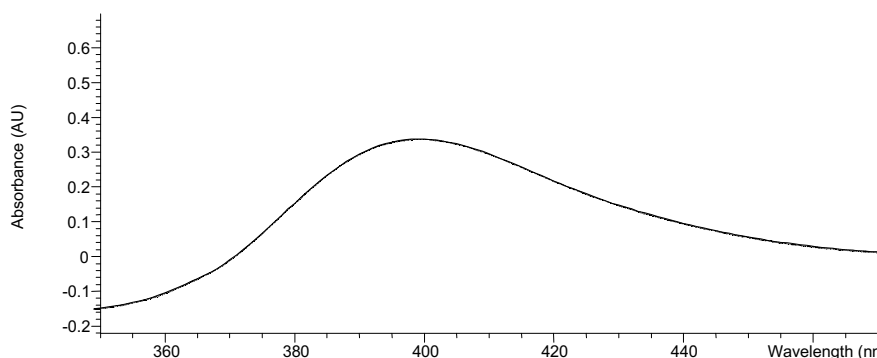
Типичная хроматограмма экстракта цветков ромашки после проведения кислотного гидролиза и растворов сравнения агликонов флавоноидов

Рисунок 3



УФ-спектр испытуемого раствора цветков ромашки, полученный в условиях методики I ЕФ

Рисунок 4



УФ-спектр комплекса лютеолина с алюминия хлоридом, полученный в условиях методики I ЕФ

рованные методы количественного контроля. Данный подход является одним из основных требований при разработке монографий на ЛРС в ДФУ.

Целью данной работы является исследование возможности разработки спектрофотометрического метода определения содержания суммы флавоноидов ромашки для включения его в национальную часть монографии ДФУ «Ромашки цветки».

При разработке методики, в первую очередь, методом ТСХ был изучен качественный состав флавоноидных соединений нескольких серий соцветий ромашки, предоставленных различными отечественными производителями. В процессе исследований метанольные экстракты сырья наносили на пластинки «Silica gel 60 F254» фирмы «Merck» (Германия) параллельно с растворами различных веществ-свидетелей гликозидов флавоноидов (гиперозид, рутин, лютеолин 7-глюкозид, апигенин 7-глюкозид, изорамнетин 3-глюкозид) и хроматографировали в системе растворителей кислота муравьиная безводная-вода-метилэтилкетон-этилацетат. Проявление веществ проводили раствором аминокэтилового эфира дифенилборной кислоты, который широко используется в ЕФ для идентификации фенольных веществ. Типичная хроматограмма, полученная в описанных условиях, при просмотре в УФ-свете при длине волны 365 нм представлена на Рис.1. На хроматограммах всех исследуемых образцов сырья обнаружены зоны, совпадающие по значению R_f и цвету флуоресценции с зонами рутина, лютеолин 7-глюкозида, апигенин 7-глюкозида, причем основными по интенсивности являлись зоны лютеолин 7-глюкозида и апигенин 7-глюкозида.

Далее метанольные экстракты сырья были подвергнуты кислотному гидролизу для получения агликонов, которые экстрагировали

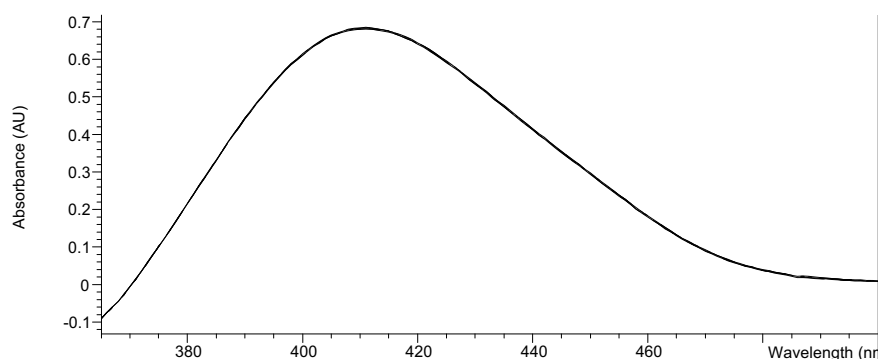
этилацетатом, упаривали и наносили на пластинки «Silica gel 60 F254» фирмы «Merck» (Германия) параллельно с растворами различных веществ-свидетелей агликонов флавоноидов (кверцетин, лютеолин, апигенин, кемпферол) и хроматографировали в системе растворителей хлороформ-метанол-кислота муравьиная (проявитель - аминокэтиловый эфир дифенилборной кислоты). На хроматограммах всех исследуемых образцов сырья обнаружены зоны, совпадающие по значению R_f и цвету флуоресценции с зонами кверцетина, лютеолина, апигенина (Рис. 2).

Проведенные исследования показали наличие в анализируемом сырье как флавонолов, так и флавонов, основными из них являлись гликозиды апигенина и лютеолина, что хорошо согласовывалось с данными, приведенными в [11, 13].

Учитывая полученные результаты, была исследована возможность использования методики I ЕФ (основанной на реакции с алюминия хлоридом) для количественной оценки суммы флавоноидов ромашки, в пересчете на гиперозид. Типичный спектр поглощения испытуемого раствора ромашки, полученный по данной методике, приведен на Рис. 3. Как видно из Рис. 3, УФ-спектр имеет максимум при регламентируемой ЕФ длине волны 425 нм и «плечо» при длине волны около 400 нм.

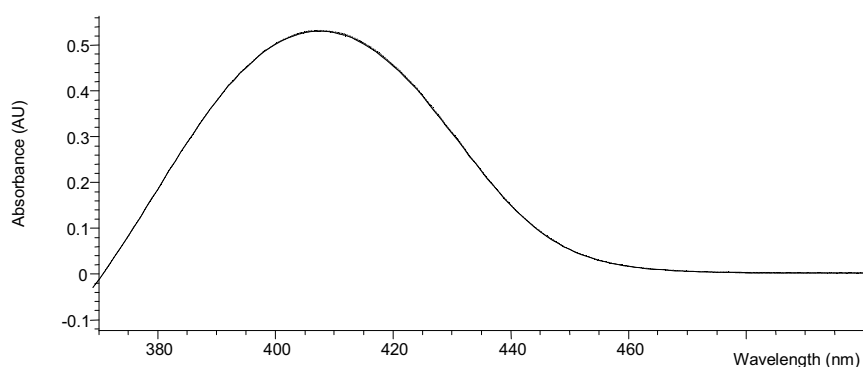
В условиях методики был также проведен гидролиз достоверного образца лютеолин 7-глюкозида и измерен УФ-спектр окрашенного комплекса выделенного этилацетатом агликона с алюминия хлоридом (Рис. 4). Как видно из Рис. 4, УФ-спектр имел максимум поглощения при длине волны 400 нм, что совпадало с «плечом» на спектре поглощения испытуемого раствора ромашки. Таким образом, нечеткий максимум на УФ-спектре испытуемого раствора ромашки при длине волны 400 нм

Рисунок 5



УФ-спектр испытуемого раствора цветков ромашки, полученный в условиях методики II ЕФ

Рисунок 6



УФ-спектр раствора сравнения СО лютеолин-7-глюкозида, полученный в условиях методики II ЕФ

Таблица 1

Содержание суммы флавоноидов в соцветиях ромашки, определенное с использованием различных методик

Сырье	ВЭЖХ-методика		СФ-методика I	СФ-методика II
	содержание апигенин 7-глюкозида	содержание лютеолин 7-глюкозида		
образец 1	0.35 %	0.28 %	0.71 %	1.9 %
образец 2	1.0 %	0.24 %	1.14 %	2.5 %
образец 3	0.39 %	0.094 %	0.51 %	2.1 %
образец 4	0.45 %	0.25 %	0.7 %	2.07 %
образец 5 (осыпь)	0.15 %	0.17 %	0.34 %	0.8 %
образец 6	0.25 %	0.16 %	0.45 %	1.35 %

Таблица 2

Метрологические характеристики разработанной методики определения суммы флавоноидов ромашки, в пересчете на лютеолин 7-глюкозид

$X_i, \%$	f	\bar{X}_{cp}	S^2	S	$P, \%$	$t(P, f)$	Δx	$\Delta X, \%$	$\varepsilon, \%$
2.15									
1.99	4	2.066	4.33×10^{-3}	6.58×10^{-2}	95	2.776	1.823×10^{-3}	8.17×10^{-2}	3.954
2.01									
2.08									
2.10									

обусловлен поглощением в данной области комплексов флавонов (лютеолина и, возможно, апигенина) с алюминия хлоридом.

В результате проведенных исследований был сделан вывод о недостаточной корректности использования методики I для определения суммы флавоноидов ромашки, в пересчете как на гиперозид, так и на лютеолин 7-глюкозид. Это связано с тем, что, во-первых, как показали ТСХ — исследования, в исследуемом сырье флавоноидные соединения представлены в большей степени гликозидами флавонов, и поэтому производить расчет на гиперозид (гликозид флавонола) в случае ромашки неоправдано. Во-вторых, полученный УФ-спектр испытуемого раствора ромашки имел два максимума поглощения: при длине волны 400 нм (обусловлен поглощением комплекса лютеолина с алюминия хлоридом) и длине волны 425 нм (поглощение комплекса кверцетина с алюминия хлоридом). Таким образом, измерение при одной длине волны 425 нм не позволяет учесть вклад поглощения флавонов, и поэтому полученные результаты количественного содержания суммы флавоноидов не объективно отражают уровень содержания указанных БАВ в сырье.

Далее была апробирована спектрофотометрическая методика II ЕФ определения суммы флавоноидов, основанная на цветной реакции упаренных водно-спиртовых извлечений сырья с реактивом кислота борная-кислота щавелевая в кислой безводной среде. Модификация данной реакции известна как реакция Вильсона-Таубека [18] и широко используется для идентификации и количественной оценки анализируемого класса БАВ.

При воспроизведении данной методики было установлено следующее: УФ-спектры испытуемых растворов сырья, полученные по описанной методике в области от 370 нм до 500 нм, имели четко выраженный максимум поглощения при длине волны (407 ± 3) нм (Рис. 5), что практически совпадало с максимумом поглощения, описанным в методике для гиперозида - 410 нм.

Учитывая, что доминантными среди флавоноидов в анализируемом сырье являются гликозиды флавонов лютеолина и апигенина, была изучена возможность определения содержания суммы флавоноидов ромашки по данной методике, в пересчете на лютеолин 7-глюкозид. Спектр поглощения полученного по методике окрашенного комплекса лютеолин 7-глюкозида представлен на Рис. 6, он имел

четко выраженный максимум при длине волны (405 ± 2) нм.

Таким образом, полученные данные позволили сделать вывод о возможности использования спектрофотометрической методики II ЕФ для определения количественного содержания суммы флавоноидов в соцветиях ромашки, в пересчете на лютеолин 7-глюкозид.

В Табл. 1 представлены сравнительные результаты количественного определения содержания суммы флавоноидов в различных сериях соцветий ромашки (собранных в различных регионах Украины), полученные по двум спектрофотометрическим методикам (методика I и методика II), а также результаты количественного определения содержания апигенин 7-глюкозида и лютеолин 7-глюкозида, полученные при воспроизведении ВЭЖХ-методики ЕФ.

Как видно из приведенных данных, наблюдается существенная разница между результатами, полученными по методике I (содержание суммы флавоноидов, в пересчете на гиперозид, находится в пределах от 0.34 % до 1.14 %) и результатами, полученными по методике II (от 0.8 % до 2.5 % суммы флавоноидов, в пересчете на лютеолин 7-глюкозид). Полученные результаты подтверждают выбор методики II ЕФ для стандартизации соцветий ромашки по количественному содержанию флавоноидов. Данная методика позволяет оценить суммарное содержание как флавоновых, так и флавоноловых гликозидов в данном виде ЛРС.

Введение методики количественного определения в национальную часть монографии ДФУ предусматривает целый комплекс валидационных исследований. Так как в основе разработанной методики лежит методика ЕФ, были проверены лишь следующие метрологические характеристики: линейность, диапазон использования, стабильность, сходимость и правильность. Алгоритм проводимых валидационных исследований был описан ранее [19]. В результате проведенных исследований был сделан вывод, что методика обладает достаточной правильностью, сходимостью, специфичностью в пределах от - 50 % до + 250 % от номинального содержания суммы флавоноидов в сырье.

Метрологические характеристики приведены в Табл. 2.

Выводы

1. При использовании подходов ЕФ к стандартизации ЛРС, содержащего флавоноиды,

методами ТСХ и УФ-спектрофотометрии изучена возможность разработки спектрофотометрического метода определения содержания суммы флавоноидов в соцветиях ромашки.

2. Разработана унифицированная спектрофотометрическая методика количественного определения суммы флавоноидов ромашки, в пересчете на лютеолин 7-глюкозид, предложенная для введения в национальную часть монографии ДФУ «Ромашки цветки».

ЛИТЕРАТУРА

1. Коновалова О.А., Рыбалко К.С. Биологически активные вещества ромашки аптечной // Растительные ресурсы. - 1982. - Т. 18. - Вып. 1. - С. 116-127.
2. Драник Л.И., Долганенко Л.Г. Фенольные соединения *Matricaria reculita* L. / Растительные ресурсы. - 1987. - Т. 23. - Вып. 1. - С. 144-149.
3. Четверня С.А. Сравнительное изучение фенолов соцветий двух видов *Matricaria* L. // Растительные ресурсы. - 1986. - Т. 22. - Вып. 3. - С. 373-377.
4. Hansel R., Rimpler H., Walther K. Ein lipophiles Flavon aus der Kamille (*Matricaria chamomilla* L.) / Naturwissenschaften. - 1966. - Jg. 53. - H. 1. - S. 19-23.
5. Exner J. Methylated flavonoid aglycones from «*Matricaria flos*» / Planta med. - 1981. - Vol. 41, № 2. - P. 198-200.
6. Kunde R., Isaac O. Über die Flavone der Kamille (*Matricaria chamomilla* L.) und eis neuss acetyliertes Apigenin-7-glucoside / Planta med. - 1979. - Vol. 37, № 2. - P. 124-130.
7. Poethke W., Bulin P. Phytochemische Untersuchung einer neu gezuchteten Kamillen-sorte. 2. Mitt. Ätherisches öl. - Pharm Ztg. - 1969. - Jg. 108 - N. 12 - S. 813-823.
8. Elkeiy M.A., Darwish M., Moustafa M.A. Flavonoid hunting in plants, growing in Egypt: Buckwheat (*Fagopyrum esculentum*), German chamomille (*Matricaria chamomilla*) and guava (*Psidium guajava*) / Chem. Abstr. - 1965. - Vol. 62, № 5574.
9. Horhammer L. Flavone concentration on medicinal plants with regard to their spasmolytic action / Chem. Abstr. - 1964. - Vol. 61, № 3571.
10. Tyihak E., Sarkay-Kiss L., Verzar-Petri G. Pflanzenchemische Untersuchung der Apigenin glykoside der echten Kamille (*Matricaria chamomilla* L.) / Pharmazie. - 1962. - Jg. 17. - H 5. - S. 301-304.
11. Poethke W., Bulin P. Phytochemische Untersuchung einer neu gezuchteten Kamillen-sorte. I. Flavonglykoside und Cumarinderivate / Pharm Ztg. - 1969. - Jg. 108. - H 11. - S. 733-747.
12. Redaelli C., Formentini L., Santaniello E. Apigenin-7-glucoside and its 2"-and 6"-acetates from ligulate flowers of *Matricaria chamomilla* / Phytochemistry. - 1980. - Vol. 19, № 5. - P. 985-986.
13. Horhammer L., Wagner H., Salfner B. Neue Flavonglykoside aus der Kamille (*Matricaria chamomilla* L.) // Mitt.-Arzneim. Forsch. - 1963. - Bd. 13, № 1. - S. 37-45.
14. Redaelli C., Formentini L., Santaniello E. Reversed-phase high-performance liquid chromatography analysis of apigenin and its glucosides in flowers of *Matricaria chamomilla* and chamomile extracts / Planta med. - 1981. - Vol 42, № 3. - P. 288-292.
15. Redaelli C., Formentini L., Santaniello E. Apigenin-7-glucoside diacetates in ligulate flores of *Matricaria chamomilla* / Phytochemistry. - 1982. - Vol. 21, № 7. - P. 1828-1830.
16. European Pharmacopoeia. - 5th ed. - Sup. 5.6. - Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2005.
17. Christ B, Muller K.H. Zur serienmäßigen Bestimmung des Gehaltes an Flavonol-Derivaten in Drogen / Archiv der Pharmazie. - 1960. - Bd. 293, № 65. - S. 1033-1042.
18. Tauböck K. Über Reaktionsprodukte von Flavonolen mit Borsäure und Organischen Säuren und ihre Bedeutung für die Festlegung der Bore in Pflanzenorganen // Naturwissensch. - 1942. - Bd. 30. - S. 433.
19. Котова Э.Э. Вопросы введения в ГФУ монографии «Зверобой» // Фармаком. - 2007. - № 2. - С. 26-33.

Резюме

Котова Е.Е.

Стандартизація квіток ромашки за кількісним вмістом суми флавоноїдів

Вивчено можливість стандартизації суцвіть ромашки за кількісним вмістом суми флавоноїдів методом УФ-спектрофотометрії. Розроблена уніфікована спектрофотометрична методика кількісного визначення суми флавоноїдів ромашки, у перерахунку на лютеолін 7-глюкозид, що запропонована для включення у національну частину монографії ДФУ «Ромашки квітки».

Summary

Kotova E.E.

Standardization of matricaria flowers at quantitative content of the sum of flavonoids

A possibility of standardization of chamomile inflorescences at quantitative content of the sum of flavonoids was studied by UV-spectrophotometry. Standardized spectrophotometric method of assay of the sum of chamomile flavonoids expressed as luteolin 7-glucoside, which has been suggested for the inclusion to the national part of the SPU monograph «*Matricaria flower*», was developed.

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

До Вашої уваги представлено проект монографії Доповнення 2 до Державної Фармакопеї України 1-го видання «Ромашки квітки».

У розробці проектів брали участь Котов А.Г. (к.фарм.н., вед. наук. співр. сектора природних гетероциклічних сполук ДП ДНЦЛЗ), Котова Е.Е. (ст. наук. співр. лабораторії фармакопейного аналізу ДП НЕФЦ), Тихоненко Н.І. (мол. наук. співр. відділу ДФУ ДП НЕФЦ), Вовк А.Г. (к.б.н., доцент), Тихоненко Т.М. (наук. співр. відділу ДФУ ДП НЕФЦ), Лук'янова І.С. (мол. наук. співр. лабораторії фармакопейного аналізу ДП НЕФЦ).

Проект монографії розроблено за участю ЗАТ «Ліктрави», НПЦ «Борщагівський ХФЗ», ТОВ «НВФК «ЕЙМ», АТ «Галичфарм», Фармацевтичної фабрики Луганського ОКВП «Фармація», ТОВ «ФК «Здоров'я».

Проект монографії наданий до друку групою «Монографії на лікарські субстанції» відділу Державної Фармакопеї України ДП «Науково-експертний фармакопейний центр» (керівник групи — к.фарм.н. Георгієвський Г.В., відповідальний виконавець — наук. співр. Тихоненко Т.М.).

Зауваження та пропозиції щодо представленого проекту монографії Ви можете направляти на адресу ДП «Науково-експертний фармакопейний центр» (відділ ДФУ) або журналу «Фармаком».

Запрошуємо всіх зацікавлених осіб до відкритого обговорення на Форумі сайту журналу «Фармаком» Farmacomua.narod.ru.

ПРОЕКТ

РОМАШКИ КВІТКИ

Matricariae flos

MATRICARIA FLOWER

Висушені кошики *Matricaria recutita* L. (*Chamomilla recutita* (L.) Rauschert).

Вміст:

- ефірної олії синього кольору: не менше 4 мл/кг, у перерахунку на суху сировину,
- апігенін 7-глюкозиду (C₂₁H₂₀O₁₀): не менше 0.25 %, у перерахунку на суху сировину.

ВЛАСТИВОСТІ

Сировина має макроскопічні та мікроскопічні ознаки, зазначені у випробуваннях А та В розділу «Ідентифікація».

ІДЕНТИФІКАЦІЯ

А. Кошики, що розпустилися, мають обгортку із численних приквітків, розташованих в 1-3 ряди; ложе кошика видовжено-конічне, іноді напівкулясте (на початку цвітіння); крайових несправжньоязичкових квіток із відгіном білого кольору від 12 до 20; серединних трубчастих квіток жовтого кольору кілька дюжин. Приквітки обгортки від овальних до ланцетоподібних із коричнювато-сірим плівчастим краєм. Ложе кошика порожнисте, голе. Віночок несправжньоязичкових квіток має коричнювато-жовту трубку біля основи, що, роз-

ширюючись, утворює білий видовжено-овальний відгін. Маточка має нижню зав'язь темно-коричневого кольору, від яйцеподібної до кулястої форми, довгий стовпчик і роздвоєну приймочку. Трубчасті квітки жовтого кольору, мають п'ятизубчасту трубку віночка, 5 зрослопилякових, прирослих до пелюсток тичинок, і гінецей, подібний гінецею несправжньоязичкових квіток.

В. Розділяють кошик на частини. Переглядають під мікроскопом, використовуючи *розчин хлоральгідрату Р*. Приквітки мають край, що складається із тонкостінних клітин, і центральну частину із видовжених склереїд, зрідка наявні продихи. Внутрішня епідерма віночка несправжньоязичкових квіток складається із тонкостінних багатокутних, злегка сосочкоподібних клітин; клітини зовнішньої епідерми мають помітно хвилясті оболонки та дуже складчасту кутикулу; віночок трубчастих квіток складається із видовжених клітин епідерми та невеликих груп сосочків біля верхівок лопатей. На зовнішній поверхні приквітків і на віночках квіток обох типів зустрічаються залозисті волоски, що складаються із короткої ніжки та 2-3-ярусної голівки із 2 клітинами в кожному ярусі. Зав'язі мають кільце склеренхімних клітин біля основи та стінки, що складаються із вертикальних смуг тонкостінних видовжених клітин із численними залозистими волосками, що чергуються із веретеноподібними групами дрібних радіально видовжених слизовмісних клітин. Клітини верхівок приймочок розширені й утворюють округлі сосочки. Численні дрібні друзи кальцію окса-

лату зустрічаються у клітинах внутрішніх тканин зав'язей та частинах пиляка. Пилкові зерна від кулястої до трикутної форми, близько 30 мкм у діаметрі, із 3 порами та шипуватою екзиною.

С. Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27).

Випробовуваний розчин. 50 мкл ефірної олії, отриманої як зазначено при кількісному визначенні ефірної олії, розчиняють в 1 мл ксилолу Р.

Розчин порівняння. 2 мкл хамазулену Р, 5 мкл (-)- α -бісабололу Р і 10 мг борнілацетату Р розчиняють у 5 мл толуолу Р.

Пластинка: ТШХ пластинка із шаром силікагелю Р.

Рухома фаза: етилацетат Р – толуол Р (5:95)

Об'єм проби, що наноситься: 10 мкл, смугами.

Відстань, що має пройти рухома фаза: 10 см від лінії старту.

Висушування: на повітрі.

Виявлення: обприскують розчином анісового альдегіду Р і нагрівають при температурі від 100 °С до 105 °С протягом 5-10 хв і відразу переглядають при денному світлі.

Результати: нижче наведено послідовність зон на хроматограмах випробовуваного розчину та розчину порівняння. На хроматограмі випробовуваного розчину можуть виявлятися також інші зони.

Верхня частина пластинки	
	1 або 2 зони від синього до синювато-фіолетового кольору
хамазулен: зона від червоного до червонувато-фіолетового кольору	зона від червоного до червонувато-фіолетового кольору (хамазулен)
борнілацетат: жовтаво-коричнева зона	коричнева зона (ен-інєдициклоєфір)
(-)- α -бісаболол: зона від червонувато-фіолетового до синювато-фіолетового кольору	зона від червонувато-фіолетового до синювато-фіолетового кольору ((-)- α -бісаболол)
Розчин порівняння	Випробовуваний розчин

ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

Осип. Не більше 25 %. 20.0 г сировини просіюють крізь сито (710).

Сторонні домішки (2.8.2). Не більше 2 % (м/м).

Втрата в масі при висушуванні (2.2.32). Не більше 12.0 %. 1.000 г здрібноної на порошок (355) сировини сушать при температурі від 100 °С до 105 °С протягом 2 год.

Загальна зола (2.4.16). Не більше 13.0 %.

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Ефірна олія (2.8.12). Використовують 30 г цілої сировини, колбу місткістю 1000 мл, 300 мл води Р як дистиляційну рідину та 0.50 мл ксилолу Р у градуйованій трубці. Перегонку проводять зі швидкістю від 3 мл/хв до 4 мл/хв протягом 4 год. Наприкінці цього часу зупиняють подавання води до конденсуючої системи, але продовжують перегонку, доки леткі сині компоненти сягнуть нижнього кінця конденсуючої системи. Відразу відновлюють подавання води до конденсуючої системи, щоб запобігти її нагрівання. Перегонку припиняють через 10 хв.

Апігенін 7-глюкозид. Рідинна хроматографія (2.2.29).

Випробовуваний розчин. 40 г сировини подрібнюють на порошок (500). 2.00 г здрібноної на порошок сировини поміщають у круглодонну колбу місткістю 500 мл, додають 200 мл 96 % спирту Р, нагрівають зі зворотним холодильником на водяній бані протягом 15 хв, охолоджують і фільтрують. Промивають фільтр і залишок кількома мілілітрами 96 % спирту Р. До одержаного фільтрату додають 10 мл свіжоприготованого розчину натрію гідроксиду розведеного Р, нагрівають суміш зі зворотним холодильником протягом 1 год, охолоджують і доводять об'єм розчину 96 % спиртом Р до 250.0 мл. До 50.0 мл одержаного розчину додають 0.5 г кислоти лимонної Р, струшують протягом 5 хв і фільтрують. 5.0 мл одержаного розчину доводять рухомою фазою (вихідною сумішшю) до об'єму 10.0 мл.

Розчин порівняння (а). 10.0 мг апігенін 7-глюкозиду Р розчиняють у 100.0 мл метанолу Р. 25.0 мл одержаного розчину доводять рухомою фазою (вихідною сумішшю) до об'єму 200.0 мл.

Розчин порівняння (b). 10 мг 5,7-дигідрокси-4-метилкумарину Р розчиняють у 100.0 мл метанолу Р. 25.0 мл одержаного розчину доводять рухомою фазою (вихідною сумішшю) до об'єму 100.0 мл. До 4.0 мл одержаного розчину додають 4.0 мл розчину порівняння (a) і доводять об'єм розчину рухомою фазою (вихідною сумішшю) до об'єму 10.0 мл.

Передколонка:

- розмір: 8 мм × 4.6 мм,
- нерухома фаза: силікагель октадецилсилільний для хроматографії Р (5 мкм).

Колонка:

- розмір: 0.25 м × 4.6 мм,
- нерухома фаза: силікагель октадецилсилільний для хроматографії Р (5 мкм).

Рухома фаза:

- рухома фаза А: кислота фосфорна Р - вода Р (0.5:99.5),
- рухома фаза В: кислота фосфорна Р - ацетонітрил (0.5:99.5),

Час (хв)	Рухома фаза А (% об/об)	Рухома фаза В (% об/об)
0 - 9	75	25
9 - 19	75 → 25	25 → 75
19 - 24	25	75
24 - 29	25 → 75	75 → 25
29 - 30	75 → 90	25 → 10

Швидкість рухомої фази: 1 мл/хв.

Детектування: спектрофотометрично за довжини хвилі 340 нм.

Об'єм проби, що вводиться: 20 мкл.

Придатність хроматографічної системи: розчин порівняння (b):

- коефіцієнт розділення: не менше 1.8 для піків апігенін 7-глюкозиду та 5,7-дигідрокси-4-метилкумарину.

Вміст апігенін 7-глюкозиду, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$\frac{A_1 \times m_2}{A_2 \times m_1} \times P \times 0.625,$$

де:

- A_1 — площа піка апігенін 7-глюкозиду на хроматограмі випробовуваного розчину,
- A_2 — площа піка апігенін 7-глюкозиду на хроматограмі розчину порівняння (a),
- m_1 — маса наважки сировини, взятої для приготування випробовуваного розчину, у грамах,

m_2 — маса наважки апігенін 7-глюкозиду Р, взятого для приготування розчину порівняння (a), у грамах,

P — вміст апігенін 7-глюкозиду в апігенін 7-глюкозиді Р, у відсотках.

✓

Допускається використання сировини, що витримує наведені вище вимогам із такими доповненнями.

ІДЕНТИФІКАЦІЯ

А. Цілі або що частково обсіпалися кошики напівкулястої або конічної форми, без квітконосів або з їх залишками не довше 3 см.

Зазначена сировина має витримувати наведені вище вимоги із такими змінами.

Вміст:

- ефірної олії: не менше 3 мл/кг, у перерахунку на суху сировину,
- суми флавоноїдів: не менше 1.4 %, у перерахунку на лютеолін 7-глюкозид ($C_{23}H_{24}O_{10}$; М.м. 460) і суху сировину

Сторонні домішки (2.8.2). Не більше 9 % листків, стебел і кошиків із залишками квітконосів довше 3 см; не більше 5 % побурілих кошиків; не більше 3.5 % сторонніх часток, у тому числі не більше 0.5 % домішок мінерального походження.

Втрата в масі при сисушуванні (2.2.32). Не більше 14.0 %. 1.000 г здрібноної на порошок (355) сировини сушать при температурі від 100 °С до 105 °С.

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Вихідний розчин 1. 0.250 г здрібноної на порошок сировини (355) поміщають у колбу місткістю 200 мл, додають 40 мл спирту (60 % об/об) Р, нагрівають у водяній бані при температурі 60 °С протягом 10 хв, обережно струшуючи, охолоджують і фільтрують крізь тампон із вати у мірну колбу місткістю 100 мл. Поміщають тампон із вати із залишком сировини у ту саму колбу місткістю 200 мл, додають 40 мл спирту (60 % об/об) Р, знову нагрівають у водяній бані при температурі 60 °С протягом 10 хв, обережно струшуючи, охолоджують і фільтрують крізь тампон із вати у ту саму мірну колбу місткістю 100 мл. Колбу місткістю 200 мл і фільтр обполіскують спиртом (60 % об/об) Р, промивну рідину переносять у ту

саму мірну колбу місткістю 100 мл, доводять об'єм суміші спиртом (60 % об/об) Р до 100 мл і фільтрують.

Випробовуваний розчин. 5.0 мл вихідного розчину 1 поміщають у круглодонну колбу та випарюють насухо під зниженим тиском. Одержаний залишок за допомогою 8 мл суміші метанол Р - кислота оцтова льодяна Р (10:100) переносять у мірну колбу місткістю 25 мл. Круглодонну колбу обполіскують 3 мл суміші метанол Р - кислота оцтова льодяна Р (10:100) і промивну рідину поміщають у ту саму мірну колбу місткістю 25 мл. До одержаного розчину додають 10.0 мл розчину, що містить 25.0 г/л кислоти борної Р, 20.0 г/л кислоти щавлевої Р у кислоті мурашиній безводній Р, і доводять об'єм розчину кислотою оцтовою безводною Р до 25.0 мл.

Компенсаційний розчин 1. 5.0 мл вихідного розчину 1 поміщають у круглодонну колбу та випарюють насухо під зниженим тиском. Одержаний залишок за допомогою 8 мл суміші метанол Р - кислота оцтова льодяна Р (10:100) переносять у мірну колбу місткістю 25 мл. Обполіскують круглодонну колбу 3 мл суміші метанол Р - кислота оцтова льодяна Р (10:100) і промивну рідину поміщають у ту саму мірну колбу місткістю 25 мл. До одержаного розчину додають 10.0 мл кислоти мурашиної безводної Р і доводять об'єм розчину кислотою оцтовою безводною Р до 25.0 мл.

Вихідний розчин 2. Близько 0.015 г (точна наважка) ФСЗ ДФУ лютеолін 7-глюкозиду поміщають у мірну колбу місткістю 100 мл, розчиняють у 70 мл метанолу Р, доводять об'єм розчину тим самим розчинником до позначки і перемішують.

Розчин порівняння. 1.0 мл вихідного розчину 2 переносять у мірну колбу місткістю 25 мл, додають 10.0 мл розчину, що містить 25.0 г/л кис-

лоти борної Р, 20.0 г/л кислоти щавлевої Р у кислоті мурашиній безводній Р, і доводять об'єм розчину кислотою оцтовою безводною Р до 25.0 мл.

Компенсаційний розчин 2. 1.0 мл вихідного розчину 2 переносять у мірну колбу місткістю 25 мл, додають 10.0 мл кислоти мурашиною безводної Р і доводять об'єм розчину кислотою оцтовою безводною Р до 25.0 мл

Оптичну густину (2.2.25) випробовуваного розчину вимірюють не пізніше ніж через 30 хв після приготування за довжини хвилі 410 нм відносно компенсаційного розчину 1.

Паралельно вимірюють оптичну густину розчину порівняння відносно компенсаційного розчину 2.

Вміст суми флавоноїдів, у перерахунку на лютеолін 7-глюкозид і суху сировину, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$X = \frac{A_1 \times m_0 \times 2000}{A_0 \times m \times (100 - W)},$$

де:

A_1 — оптична густина випробовуваного розчину за довжини хвилі 410 нм,

A_0 — оптична густина розчину порівняння за довжини хвилі 410 нм,

m_0 — маса наважки ФСЗ лютеолін 7-глюкозиду, у грамах,

m — маса наважки випробовуваної сировини, у грамах,

W — втрата в масі при висушуванні сировини, у відсотках.

За наявності необхідного наукового обґрунтування допускається введення в окрему статтю інших підхожих методик визначення, показників якості та / або їх нормування.

Проблеми. Пошук. Рішення.

УДК 615.015.4

Головенко Н.Я., Борисюк И.Ю.

Физико-химический институт им. А.В. Богатского НАН Украины

Теоретические основы биофармацевтической классификационной системы

Обсуждены основные положения биофармацевтической классификационной системы, базирующиеся на растворимости активных ингредиентов препаратов и проницаемости биологических мембран, что обеспечивает надлежащую биодоступность лекарственных средств. Показана взаимосвязь между дозой, растворимостью и биодоступностью, характеризующаяся тремя показателями: числом всасывания, числом растворимости, отношением дозы к растворимой части препарата.

Генерические препараты считаются взаимозаменяемыми референтному лекарственному средству в том случае, если можно доказать непосредственно или опосредовано их терапевтическую эквивалентность. Для ее оценки используют следующие методики: 1) сравнительные фармакокинетические исследования на человеке, в которых активный ингредиент или его метаболиты (концентрация) измеряются как функция времени в одной из биологических жидкостей (кровь, плазма крови, моча) с целью получения кинетических параметров (AUC , C_{\max}), коррелирующих с фармакодинамическими показателями; 2) сравнительные фармакодинамические исследования на человеке; 3) сравнительные клинические исследования; 4) сравнительное тестирование в опытах *in vitro*.

Пригодность какой-либо из тестируемых методик при доказательстве эквивалентности двух ЛС зависит от многих факторов, включающих особенности субстанции и лекарственных форм. Если имеется возможность измерения концентрации активного ингредиента в биожидкости человека, проводятся сравнительные фармакокинетические исследования (биоэквивалентность). В некоторых случаях используется тестирование *in vitro*. В случае невозможности определения фармакокинетического профиля препарата или обнаружения подходящих фармакодинамические конечных точек могут быть использованы сравнительные клинические исследования.

В последнее время исследования *in vitro* с использованием теста на растворение стали мощным инструментом характеристики качества (эквивалентности) оральных лекарственных форм с немедленным высвобождением. В этом случае желательно, чтобы вспомогательные вещества были лишены какого-либо действия и не влияли на высвобождение и процесс всасывания активного ингредиента.

Сравнительные исследования *in vitro* для подтверждения эквивалентности взаимозаменяемых препаратов базируются на основных положениях биофармацевтической классификационной системе (БКС). Она принята FDA, как одно из оснований заменить изучение биодоступности (биоэквивалентности) генерического препарата на *in vitro*-тест (растворение).

Целью настоящего сообщения является обсуждение принципов и подходов физико-химической фармакологии, на которых базируются теоретические основы БКС, предоставление фактов, дающих возможность отнести препарат к категории вейверов.

Основные положения БКС

БКС основана на взаимосвязи двух показателей — растворимости активного ингредиента в воде и степени его проникновения в системный кровоток из кишечника при пероральном применении. Система разделяет лекарственные средства (ЛС) на 4 класса [2]:

класс 1 — высокая растворимость, высокая степень проникновения,

класс 2 — низкая растворимость, высокая степень проникновения,

класс 3 — высокая растворимость, низкая степень проникновения,

класс 4 — низкая растворимость, низкая степень проникновения.

Растворимость: активный фармацевтический ингредиент считается высоко растворимым, если его самая большая доза в лекарственной форме, рекомендованная ВОЗ, или самое большое количество действующего вещества в препарате (имеющемся на рынке) растворяются в 250 мл воды при pH от 1.2 до 6.8.

Степень проникновения (биодоступность): активный фармацевтический ингредиент обладает высокой степенью проникновения,

если его биодоступность у человека составляет 85 % или более на основании определения баланса масс или по сравнению с вводимой внутривенно дозой препарата сравнения.

ЛС в составе твердой, орально используемой формы, в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) претерпевает ряд взаимосвязанных процессов, имеющих соответствующие скорости [1]:

1) распадаемость таблетки и высвобождение твердых частиц ЛС,

2) растворение частиц ЛС в жидкой среде ЖКТ,

3) проникновение молекул ЛС из кишечной жидкости через неподвижный водный слой на прилежащую поверхность слизистой,

4) выделение молекул ЛС из жидкостной среды в слизистую,

5) проникновение ЛС через слизистую и поступление его в системный кровоток.

Успешное применение БКС может быть достигнуто на основании решения следующих положений.

1) Существует ли среди названных 5 процессов лимитирующая стадия и имеет ли она отношение ко всем, или только к определенным классам препаратов? В рамках термодинамических параметров стадия, которая требует большей свободной энергии по сравнению с другими, и, следовательно, протекает медленнее, ограничивает общую скорость процесса и относится к лимитирующим.

2) Проблема выявления корреляции между результатами экспериментов, проводимых *in vitro* и *in vivo* (IVIVC). Как правило, рассматриваются корреляционные соотношения между параметрами растворения (количество вещества, растворившегося за определенный промежуток времени, или, наоборот, время, необходимое для растворения определенного количества вещества) и параметрами фармакокинетики. Среди используемых *in vivo* параметров следует упомянуть C_{max} , AUC, MRT, среднюю концентрацию вещества в плазме спустя 0.5 час или 1 час после введения, максимальную скорость экскреции и кумулятивную экскрецию препарата за определенный промежуток времени. Наиболее предпочтительно использовать в качестве показателей *in vitro* величину времени, за которое растворяется 50 % действующего вещества, а *in vivo* — время полуабсорбции препарата.

Изучению корреляционных соотношений *in vitro/in vivo* (IVIVC) посвящено большое количество публикаций. В некоторых случаях удается выявить достоверные корреляции *in vitro/in vivo*; во многих других случаях по-

добные соотношения не были выявлены или слабо коррелировали между собой. В настоящее время предложены [3] прогностические модели оценки IVIVC, состоящие из трех уровней (А, В и С).

В целом, каждый класс БКС имеет определенные закономерности, характеризующие взаимосвязь IVIVC и лимитирующую стадию. Так, для класса 1 наблюдается корреляция в том случае, если скорость опорожнения желудка превышает скорость растворения. При равенстве скоростей растворения *in vitro* и *in vivo* такая закономерность наблюдается для класса 2. Низкая проницаемость биомембран для препаратов класса 3 является лимитирующей стадией и обуславливает скорость всасывания. Класс 4 не имеет определенной IVIVC.

Растворение (растворимость ЛС, выбор среды растворения, ее объем, pH)

Испытание на растворение устанавливает величины скорости перехода субстанции из лекарственной формы в раствор в течение определенного времени и при определенной температуре.

Массовая скорость растворения описывается уравнением Нойнеса-Уитни:

$$\frac{dM}{dt} = \frac{D \cdot S}{h_D} (C_s - C), \quad (1)$$

где:

M — масса лекарственного средства, растворенного за время t ,

D — коэффициент диффузии лекарственного средства через жидкостный диффузионный слой (т.е. неподвижный слой на поверхности частицы),

S — общая площадь поверхности твердых частиц лекарственного средства,

h_D — толщина диффузионного слоя на поверхности частиц,

C_s — общая растворимость лекарственного средства в водной среде,

C — концентрация лекарственного средства в растворе за время t .

Скорость растворения пропорциональна S и C_s , а C_s зависит от состава среды растворения, включая ее pH.

Недостатком уравнения Нойнеса-Уитни является неотъемлемое допущение того, что величина S остается постоянной на протяжении всего времени растворения. К сожалению, это допущение неверно, а S порошкообразных и быстро растворимых препаратов уменьшается в процессе растворения [4]. Многие из этих параметров при испытаниях

in vivo зависят от состояния желудочно-кишечного тракта, которое меняется с течением времени [4]. По этой причине эти уравнения не должны слепо применяться для прогнозирования скорости растворения *in vivo* до тех пор, пока не будет обеспечено понимание факторов, влияющих на растворимость ЛС.

Напомним, что уравнения Нойнеса-Уитни не дает возможности анализировать данные, имеющие на графике крутой начальный наклон. В этом случае для описания картины растворения используют более общее распределение Вейбула [4], которое может быть представлено следующим образом:

$$M = 1 - \exp(-\alpha t^\beta), \quad (2)$$

где:

M — накапливаемая часть материала в растворе за время t ,

α — параметр шкалы,

β — параметр формы, где $\beta = 1$ показывает экспоненциальную зависимость, $\beta > 1$ демонстрирует S-форменную зависимость, а $\beta < 1$ показывает экспоненциальную зависимость с крутым наклоном.

Скорость растворения продукта может или не может влиять на полученную картину концентрации - время в плазме. Например, вещества класса 1 могут демонстрировать значительные расхождения в картинах растворения *in vitro*, не приводящих в результате к различиям в биодоступности ЛС [5-8]. В этих случаях опорожнение желудка происходит медленнее, чем растворение продукта. Следовательно, скорость опорожнения желудка определяет характер биодоступности этой лекарственной формы. Вещества класса 3 растворяются быстро, тем не менее, в этом случае не растворение ЛС является ограничительным фактором всасывания, а скорость транспорта через биомембраны. Таким образом, опять можно предположить, что до тех пор, пока скорость растворения выше, чем скорость опорожнения желудка, растворимость продукта не будет определять его биодоступность. Для веществ класса 3, пока всасывание происходит путем линейных процессов, абсолютное количество всасываемого лекарственного средства может быть увеличено с изменением дозы [9].

С другой стороны, для высоко проникаемых и слабо растворимых веществ (класс 2), скорость и время растворения будут оказывать значительное влияние при определении окончательной зависимости концентрация - время в крови [10]. Это может быть связано с размером частицы (всасывание, ограниченное

растворимостью) или растворообразованием. При всасывании, ограниченном растворообразованием, размер частицы оказывает минимальное влияние на всасываемую часть лекарственного средства. Когда растворимость высокая, размер частиц оказывает значительное влияние.

При анализе показателей (растворимость, биодоступность) в четырех представленных классах можно заметить кажущееся противоречие, например, высокая растворимость/высокая биодоступность, высокая растворимость/низкая биодоступность. Аналогичная картина наблюдается в случае низкой растворимости ЛС. Объясняется это тем, что биодоступность - это относительное количество ЛС, которое достигло системного кровотока и скорость, с которой этот процесс происходит. Основой биодоступности служит всасывание — совокупность процессов, обеспечивающих переход лекарства из полости тонкой кишки в жидкости внутренней среды (кровь, лимфу). Такой переход осуществляется различными механизмами и регулируются физико-химическими свойствами молекул лекарств, а также барьерными структурами биологических мембран (белок-липид-белок), представляющими собой как гидрофобные, так и гидрофильные участки. Следовательно, для успешного преодоления биомембран необходимо наличие в ЛС дуальной растворимости (сочетания гидрофильных и липофильных свойств).

Термин «гидрофильный» часто применяют по отношению к веществам или группам, притягивающим воду, а термин «липофильный» - по отношению к веществам или группам, отталкивающим воду и притягивающим углеводороды. В действительности молекулы липофильных веществ воздействует силами электронного Ван-дер-ваальсового притяжения как на молекулы воды, так и на молекулы углеводородов.

В целом, параметры липофильности характеризуют перенос вещества через границу раздела фаз разной полярности и используются для описания их распределения в липидные бислои мембран. Такой параметр получил название коэффициента распределения (P). Количественное выражение этого показателя осуществляется в логарифмической шкале ($\log P$, $\log P$).

Для определения P обычно используют метод интенсивного встряхивания двух несмешивающихся растворителей (вода, оливковое масло, олеиловый спирт, 1-октанол и др.). Не-

которые авторы [11] используют хорошо коррелирующие с $\log P$ коэффициенты удерживания в высокоэффективной жидкостной хроматографии на обращенной фазе.

В экспериментальной работе среди неполярных и мало полярных растворителей распространение получил 1-октанол. Это обусловлено тем, что, благодаря своей структуре, он в наибольшей степени имитирует липидный слой биомембран. Это относится к насыщенности его алкильной цепи, наличию гидроксильной группы, которая, в зависимости от ситуации, может быть донором или акцептором протонов, образующих водородные связи. Более того, 1-октанол частично растворяется в водной среде.

Жидкость разделяется с водой точно так же, как она распределяется между водой и 1-октанолом; поэтому коэффициенты распределения нейтральных жидкостей изменяются параллельно изменению растворимости последних в воде. Однако для насыщенных углеводородов это правило не применимо.

Довольно часто вместо $\log P$ используют величину растворимости жидкостей в воде (с целью упрощения), однако этого нельзя делать для жидкостей, смешивающихся с водой в любых соотношениях (этанол) или мало растворимых в воде, когда трудно точно определить их растворимость. Недопустимо заменять $\log P$ показателем растворимости в воде и для соединений типа карбоновых кислот, существующих в водных растворах в виде димеров, а в липидных растворителях - в виде мономеров, так же как и в случае твердых веществ, растворимость которых зависит от структуры кристаллов (полиморфизм).

Причина для выбора критерия соотношения доза/объем растворителя обусловлена следующим.

Фармакокинетические исследования биодоступности ЛС предусматривают использование 250 мл жидкости.

Тест на растворимость предусматривает использование самого большого количества ЛС в его лекарственной форме. Акцент на это положение делается, исходя из концепции максимальной абсорбционной дозы (MAD) [12], объединяющей процессы всасывания и растворения:

$$MAD = S \cdot k_a \cdot SJWV \cdot SITT, \quad (3)$$

где:

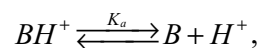
S — растворимость при pH 6.5, мг/мл;
 k_a — константа скорости транспорта ЛС через кишечник, мин⁻¹;

$SJWV$ — объем кишечника, 250 мл;

$SITT$ — время прохождения ЛС по кишечнику, 270 мин.

Этот показатель необходимо учитывать, так как имеются сведения [13] о зависимости «доза-биодоступность».

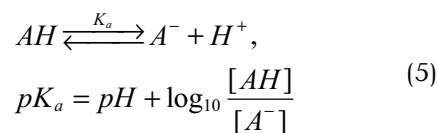
Важным усложняющим фактором в отношении мембранной проницаемости является то, что многие ЛС — слабые кислоты или основания, и существуют в ионизированной и неионизированной формах. Отношение этих 2 форм зависит от pH. Для слабых оснований реакцией ионизации является:



константа их диссоциации описана уравнением Гендерсона-Гассельбаха:

$$pK_a = pH + \log_{10} \frac{[BH^+]}{[B]} \quad (4)$$

Для слабых кислот:



В обоих случаях ионизированные вещества (BH^+ или A^-) имеют очень низкую липидную растворимость и не способны к проникновению через мембраны, за исключением тех участков, где существует специальный транспортный механизм. Липидная растворимость незаряженных веществ В или АН будет зависеть от химической природы ЛС; многие из них обладают достаточной липидной растворимостью для быстрого проникновения через мембрану, хотя существуют исключения (аминогликозидные антибиотики), где даже незаряженные молекулы не обладают достаточной липидной растворимостью для нормального проникновения через мембраны. Объясняется это наличием гидроксильных групп в сахарных остатках аминокликазидов, которые делают незаряженные молекулы гидрофильными.

Между pH среды, константой диссоциации и степенью ионизации существует следующая зависимость:

$$pH = pK_a \pm \lg \frac{\alpha}{1-\alpha}, \quad (6)$$

где:

+ — для кислоты,

- — для основания,

pK_a — отрицательный десятичный логарифм константы диссоциации.

Доля ионизированных молекул препаратов зависит от pH и pK_a . Если они равны ($pH = pK_a$), то соотношение между ионизированной и неионизированной частями препарата равно 1 (т. е. 50 % вещества находится в растворимой и 50 % - в нерастворимой в жирах формах). Кислота ацетилсалициловая ($pK_a = 3.5$) и фенобарбитал ($pK_a = 7.24$) являются кислотами и с повышением pH становятся все более ионизированными и все слабее растворяются в жирах. Поэтому кислые вещества предпочтительнее растворяются в желудке, чем в кишечнике.

Представленные рассуждения находятся в рамках так называемой pH-распределительной теории [14]. Она имеет свои ограничения: 1) эпителиальная ткань кишечника, имеющая большую поверхность, компенсирует ионизационный эффект; 2) значительное время удерживания в кишечнике некоторых ионизированных соединений нивелирует их эффект; 3) такие вещества, как тетрациклины, четвертичные аммониевые соединения могут взаимодействовать с противоположно заряженными ионами, образуя нейтральные молекулы с высокой степенью всасывания.

Для веществ, хотя бы частично ионизированных, при определенных значениях $pH \log P$ является функцией двух составляющих:

$$P = \frac{[B]_0 + [BH]_0^+}{[B]_B + [BH]_B} \quad (7)$$

В этом уравнении концентрация катионов в 1-октаноле $[BH^+]_0$ обычно столь мала, что ею можно пренебречь, но она становится значимой для ЛС, в молекуле которых имеется липофильная боковая цепь, так как катион, образующийся при этом, липофилен.

При ионизации соединения его липофильность уменьшается примерно в 10000 раз.

Отношение распределения ионизированной и неионизированной форм вещества между двумя фазами (1-октанол/вода) называется коэффициентом распределения (D). В последнее время D относят к так называемой эффективной действительной липофильности.

Взаимосвязь между $\log P$, pK_a и pH на примере диклофенака (кислота), пропранолола (основание) и морфина (амфолита) показана на Рисунке [15].

Изгиб, показанный сплошной линией, отображает значения pH, и между двумя его единицами находится максимальное значение $\log D$. Более отдаленные значения pH характеризуют молекулы, находящиеся в ионизиро-

ванной форме, например, парные ионы с неорганическим противоионом. Степень разделения парных ионов будет зависеть от ионной силы водной фазы и липофильности доступных противоионов. Как эти факторы могут согласовано изменяться с выбором буфера или фонового электролита, показано штриховыми линиями соответствующих частей липофильных профилей.

Коэффициент распределения (D) для монопротонированных соединений:

$$D = [HA]_{\text{октанол}} / ([HA]_{\text{вода}} + [A^-]_{\text{вода}}) \quad (8)$$

где:

$[HA]$ и $[A^-]$ соответствуют концентрациям кислоты в неионизированной и диссоциированной (ионизированной) формах, соответственно.

Ионизация соединения в воде определяет его константой диссоциации (K_a):

$$K_a = [H^+][A^-] / [HA] \quad (9)$$

Комбинация уравнений 8-9 приводит к значению pH распределения:

$$D = P / (1 + \{K_a / [H^+]\}) \quad (10)$$

Для монопротонированных органических кислот эта зависимость описывается уравнениями:

$$\log\{P/D\} - 1 = pH - pK_a \quad (11)$$

$$\log D = \log P - \log(1 + 10^{pK_a - pH}) \quad (12)$$

Для монопротонированных органических оснований (BH^+ диссоциирует до B) они приобретают следующий вид:

$$\log\{P/D\} - 1 = pK_a - pH \quad (13)$$

$$\log D = \log P - \log(1 + 10^{pH - pK_a}) \quad (14)$$

Представленные уравнения дают возможность прогнозировать эффективную липофильность ($\log D$) для кислотных или основных соединений при разных значениях pH. Порядок использования необходимых данных в этом соотношении: внутренняя липофильность ($\log P$), константа диссоциации (pK_a), pH водной фазы. Истинное значение этих соотношений включает эффективную липофильность соединения при физиологическом pH - это показатель $\log P$ минус одна единица липофильности для каждой единицы pH (pK_a ниже для кислот и выше для оснований при pH 7.4). Для соединений с мультифункциональными ионизированными группами соотношения между $\log P$ и $\log D$ носят иной характер.

Всасывание (биодоступность)

Всасывание ЛС включает транспортные процессы, осуществляемые межклеточным (пассивная диффузия) и черезклеточным (пассивная диффузия и активный транспорт) путями. Большинство (90 %) оральных лекарственных форм с немедленным высвобождением проникают через биомембраны путем пассивной диффузии.

Фундаментальное уравнение, описывающее пассивный транспорт ЛС через слизистую, основано на форме первого закона Фика:

$$J = P \cdot C_{Aq}, \quad (15)$$

где:

- J — поток лекарственного средства через слизистую (масса/площадь/время),
 P — коэффициент проникновения лекарственного средства через липофильную слизистую,
 C_{Aq} — концентрация лекарственного средства в водной внешней среде, непосредственно прилежащей к поверхности слизистой.

Коэффициент проникновения определен следующим уравнением:

$$P = \frac{D \cdot K}{h} \quad (16)$$

где:

- D — коэффициент диффузии лекарственного средства внутри мембраны,
 K — коэффициент выделения лекарственного средства из водной среды в слизистую,
 h — эффективная толщина мембраны слизистой.

Коэффициент диффузии вычисляют с помощью уравнения Стокса-Эйнштейна:

$$D = \frac{R \cdot T}{6\pi \cdot \eta \cdot r \cdot N}, \quad (17)$$

где:

- R — газовая постоянная,
 T — абсолютная температура,
 η — вероятная вязкость мембраны слизистой,
 r — радиус сферической молекулы лекарственного средства, проникающей через слизистую,
 N — число Авогадро.

Приведенные выше уравнения показывают, что для того чтобы молекула препарата успешно проникла через слизистую, она должна обладать достаточной водной растворимостью C_s (уравнение 1), которая позволит эф-

фективную доставку молекул растворенного ЛС к поверхности слизистой, в результате чего достигается высокий показатель C_{Aq} (уравнение 15). В то же время вещество должно обладать достаточной липофильностью для перехода из водной среды в липофильную часть слизистой мембраны (в результате этого достигается высокий показатель K). Согласно уравнению 17, низкомолекулярные ЛС с малым радиусом (r) проникают через слизистую гораздо эффективнее, чем высокомолекулярные. Активный транспорт через слизистую, эффект первого прохождения (метаболизм), так же как и межклеточный транспорт малых гидрофильных молекул, делают рассуждения несколько условными, но в общем представленные уравнения применимы для характеристики большинства ЛС. Поэтому они обеспечивают базу для различных вычислительных подходов, которые разработаны для оценки биодоступности ЛС [16-18].

Более того, представленные закономерности подтверждают, установленное Липински «правило пяти» [19]. В его основе лежит представление, что надлежащее проникновение молекулы ЛС возможно при наличии менее 5 доноров протонов, образующих водородные связи (что выражено суммой ОН и NH), менее 10 акцепторов протонов, участвующих в образовании водородных связей (что выражено суммой N и O), ЛС имеет молекулярную массу (ММ) ниже 500 Да и $\log K_{(октанол/вода)} \leq 5$. Доноры и акцепторы водородных связей усиливают процессы гидратации ЛС, ММ зависит от радиуса молекул (формула 17), значение $\log P$ зависит от водной растворимости препарата (в результате чего достигается высокий C_{Aq} (уравнение 15).

Степень проникновения (P_{eff} , выраженная в 10^4 см/с) определена, как эффективная для тонкой кишки человека и составляет не менее 85 %.

Для некоторых веществ P_{eff} не обязательно постоянна. Например, нелинейные изменения степени проникновения были обнаружены при повышении доз флувастатина. Такой аномальный процесс связан с действием флувастатина на мембраны, что приводит к увеличению их текучести и поверхностного натяжения с последующим снижением активности гликопротеина (P_{gp}) [19].

Транспорт ЛС через биомембрану относится к сложным процессам и зависит от ее полярности, плотности и гидрофобности. В целом, бислоем мембраны может быть условно разделен на четыре области [20].

Первая (наружная) содержит большую часть молекул воды и ответственна за взаимодействие с другими мембранами и протеинами.

Вторая область имеет наиболее высокую молекулярную плотность (включает полярные главные группы), содержит мало или вообще не содержит воды и является наибольшим барьером для диффузии вещества (из-за своих плотностных характеристик).

Третья область представлена наибольшей плотностью неполярных хвостов биомолекул. Она служит основным барьером для проникновения через мембрану, основной ее задачей является «распознавание» соответствующей формы и размера молекулы, транспортируемой через мембрану.

Четвертая область является наиболее гидрофобной частью мембраны и служит в качестве гидрофобного барьера при транспорте через мембрану.

Такая мембранная структура служит доказательством того, что транспорт ЛС через мембрану является не простым двухступенчатым процессом растворобразования и диффузии, а представляет собой спектр сложных молекулярных событий. Следовательно, кишечная проницаемость отображает многофункциональное взаимодействие факторов, таких как размер молекулы (негативный фактор), липофильность (позитивный фактор), полярная площадь поверхности Ван-дер-Ваальса (негативный фактор) и молекулярная гибкость (формирование межмолекулярных водородных связей) [21].

Кроме клеточных мембранных барьеров на диффузию ЛС значительное влияние оказывают компоненты слоев слизистой желудка и кишечника [22]. Липидные составляющие, такие как фосфатидинхолин, холестерол, линолевая кислота значительно замедляют диффузию таких малых молекул, как пропранолол и гидрокортизон. В то же время маннит свободно диффундирует через этот липидный барьер. Гельформирующие компоненты слизистой (муцин и ДНК) оказывают значительно меньшее негативное воздействие на диффузию липофильных молекул. Тем не менее, они могут блокировать диффузию пептидов и протеинов.

Основным требованием в выборе среды для растворения является то, что она должна быть способна отражать картины *in vivo*. Классификация растворимости основана на способности ЛС растворяться в водном буфере. Однако, соли желчи присутствуют в тонком

кишечнике даже в голодном состоянии. Среднее значение концентрации солей желчи в тонком кишечнике составляет около 5 мМ. На основании физиологических факторов Дресман [23] разработал два вида сред: один - для воспроизведения картин в тонком кишечнике в голодном состоянии, а другой — в наполненном тонком кишечнике.

Эти среды для растворения рекомендованы для оценки растворимости *in vitro*, что более точно отображает биодоступность, а отсюда и биоэквивалентность *in vivo*.

Таким образом, для ЛС, относящихся к классам 1 и 3 (т. е. ЛС с высокой растворимостью) рекомендовано использование простых водных сред растворения, таких как смоделированный желудочный сок (СЖС, без ферментов) или смоделированный кишечный сок (СКС, без ферментов). Тест растворения для многих ЛС выполняется за короткий период времени, т.е. за 30 мин, и применяется однократный отбор проб.

Для ЛС классов 2 и 4 (т. е. для ЛС с низкой растворимостью) рекомендовано использование биологически подходящей среды для теста растворения: а) СЖС + поверхностно активные вещества (ПАВ) — среда, которая отображает состояние пустого желудка и используется для оценки слабого основания; б) молоко жирностью 3.5 % — среда, которая используется для имитации состояния наполненного желудка; в) ПССКС (пустое состояние кишечника, малый объем) используется для слаборастворимых ЛС; г) НССКС (наполненное состояние кишечника, высокий объем) используется для слабо растворимых слабых кислот.

Другие критерии, например, характерная скорость растворения, может быть полезна при классификации биофармацевтических свойств ЛС. Она может быть использована в том случае, когда растворимость ЛС не может быть точно определена и должны быть проведены дополнительные исследования [24].

Растворимость лекарственных форм, содержащих слабо растворимые ЛС (2 и 4 класс), может потребовать добавки натрия лаурил сульфата или других ПАВ для стимуляции растворимости. Например, Фармакопеей США рекомендованная среда для растворения таблеток ацетата медроксипрогестерона, карбамазепина, флутамида и капсул даназола включает, соответственно, 0.5 %, 0.75 %, 1 % и 2 % натрия лаурил сульфата. Несмотря на успехи, достигнутые в этой области, существует необходимость более глубоких исследований для разработки единой среды растворения, ото-

бражающей состояния растворения *in vivo* [25].

Растворимость ЛС класса 2 и проницаемость биомембран значительно зависят от состава наполнителей. Взаимодействие ЛС - наполнитель может быть активно использовано производителем ЛС для увеличения биодоступности ЛС (например, комплексообразование с циклодекстринами или технология дисперсии твердых веществ). Тем не менее, известны примеры [26], когда взаимодействие ЛС — наполнитель может неблагоприятно воздействовать на биодоступность ЛС.

Взаимосвязь между дозой, растворимостью и биодоступностью в рамках БКС

Оценка взаимосвязи между характеристиками всасывания, растворимости и растворорообразования ЛС дает возможность определить ситуации, когда данные растворимости *in vitro* могут заменить исследования биоэквивалентности *in vivo*. Использование такой замены основывается на следующих фундаментальных допущениях. Во-первых, поведение ЛС при растворении *in vitro*, точно отображает картину растворения *in vivo*. Во-вторых, допускается, что если два ЛС демонстрируют эквивалентные картины поведения при растворении *in vivo*, то они будут присутствовать в одинаковых концентрациях на всасывающих поверхностях мембран. В-третьих, всасывание *in vivo*, основанное на данных растворимости, обеспечивает продолжительность присутствия ЛС на всасывающей поверхности мембраны, что и определяет характеристики его биодоступности.

Лобенберг и Амидон [27] суммировали взаимосвязь между дозой, характеристиками растворимости, растворорообразования ЛС и свойствами всасывания. Эти отношения описаны следующим образом:

1. Число всасывания (A_n) = $(P_{eff}/R) \cdot \langle Tsi \rangle$, где R — радиус кишки, а $\langle Tsi \rangle$ — время пребывания лекарственного средства внутри кишечника.

2. Число растворимости (D_n) = $(3D/r^2) \cdot (C_s/r) \cdot \langle Tsi \rangle$, где D — диффузионность растворяемого лекарственного средства, r — плотность этого лекарственного средства, C_s — растворимость лекарственного средства, r — начальный радиус частицы лекарственного средства.

3. Отношение дозы к растворимости лекарственного средства (D_0) = $(M/V_0)/C_s$, где M — доза лекарственного средства, V_0 — объем жидкости.

Всасываемая часть ЛС тесно связано с эффективной проницаемостью через клетки слизистой [27]. Если проницаемость биомембран для ЛС менее чем $2 \cdot 10^{-4}$ см/с, то всасывание будет неполным. Для слабо растворимых ЛС критическими изменениями являются: объем жидкостей в кишечнике, pH содержимого ЖКТ, а также время транзита через него.

Исходя из характеристик A_n , D_n и D_0 , ЛС класса 1 являются высоко проницаемыми и имеют значения $D_n > 1$. В этом случае, всасываемая часть (F) может быть выражена следующим образом:

$$F = 1 - \exp(-2A_n) \quad (18)$$

Для этих агентов возрастание A_n приводит к увеличению всасываемой части ЛС, и при 90 % всасывании (высокопроницаемые вещества) $A_n = 1.15$. Анализ показателя A_n , свидетельствует, что F может зависеть от изменения мембранной проницаемости, радиуса кишки, в которой находится вещество, или времени кишечного транзита. Основываясь только лишь на этих факторах можно доказать, что различия в физиологии ЖКТ и такие факторы, как болезнь, возраст и вид животных могут привести к увеличению A_n , а значит и всасываемой доли лекарственного средства. Для ЛС класса 2 ($D_n > 1$) зависимость между D_0 и D_n является критичным параметром для определения всасываемой части лекарственного средства, а растворимость может стать этапом, ограничивающим скорость всасывания. Следовательно, все, что увеличивает скорость всасывания и продолжительность продвижения ЛС по кишечнику *in vivo*, будет также увеличивать биодоступность этого ЛС.

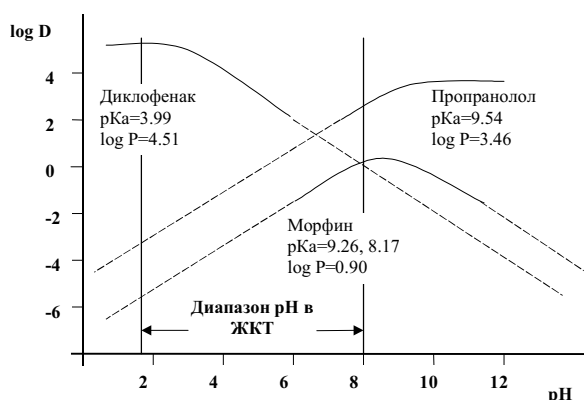
Следовательно, анализируя взаимоотношения между D_n , D_0 и A_n , можно оценить, будет ли биодоступность лекарственного средства ограничена растворимостью, проницаемостью или скоростью растворорообразования. Амидон и др. [28] перечислили некоторые факторы, которые могут воздействовать на характеристики всасывания лекарственного средства *in vivo*. Это:

- pH зависимость растворимости активного ингредиента,
- формирование с содержимым желудочно-кишечного тракта нерастворимых комплексов,
- неустойчивость ЛС в ЖКТ,
- физико-химическое взаимодействие частиц ЛС. Например, для улучшения скорости растворорообразования веществ класса 2, частицы ЛС могут быть микронизированы.

Площадь поверхности (S из уравнения Нойнеса-Уитни) может быть увеличена путем использования увлажняющих агентов, снижающих поверхностное натяжение среды растворения. Примерами могут являться дисперсирующие агенты, такие как полиэтиленгликоль и поливинилпирролидон, или комплексные агенты, такие как циклодекстрины [29, 30]. Тем не менее, поверхностно активные вещества, которые повышают растворимость ЛС в водной среде, не используются в лекарственных формах, так как их необходимое количество для улучшения растворимости ЛС *in vivo* может граничить с безопасностью продукта [29]. Для некоторых очень мало водорастворимых лекарственных средств введение нерастворимых переносчиков может обеспечить механизм для поддержания градиента концентрации ($C_s - C_i$) на его максимуме [29].

Этапом, ограничивающим скорость всасывания ЛС, демонстрирующих высокую растворимость и низкую проницаемость, является их кишечная проницаемость [31]. В биофармацевтической классификационной системе они отнесены к 3 классу веществ. Последствием всасывания, ограниченного проницаемостью, является то, что скорость растворения обычно значительно менее важна, чем скорость транзита через ЖКТ. Следовательно, лекарственные формы веществ класса 3 могут демонстрировать значительно различающиеся скорости растворения [32]. ЛС класса 3 могут быть очень чувствительными к воздействиям вспомогательных веществ, влияющих на транзит через ЖКТ, а отсюда - и на проницаемость.

Рисунок



Профили липофильности для диклофенака (кислота), пропранолола (основание) и морфина (амфолита)

Штриховыми линиями обозначен диапазон pH, где молекулы находятся в ионизированной форме.

Выводы

Используя принципы и подходы физико-химической фармакологии, а также на основании представленных уравнений Ноес-Витни, Фика и Амидона, можно дать следующую характеристику основным классам ЛС в рамках БКС.

Класс 1. Водорастворимые ЛС. Они имеют относительно высокое значение C_s , что увеличивает C_{Aq} , хорошо всасываются из ЖКТ (т.е. имеют относительно высокое значение P) и, в общем, для оптимальной доступности обладают необходимыми физико-химическими свойствами. Для быстро растворимых форм ЛС их биодоступность определяется скоростью доставки препарата к месту всасывания, т.е. временем эвакуации из желудка. Степень и скорость растворения должны быть относительно высокими (около 85 % дозы ЛС растворяется за 15 мин) [33]. ЛС, относящиеся к классу 1, чаще всего являются липофильными, их молекулярная масса менее 500 Da, водная растворимость не менее 1 мг/мл. К ЛС класса 1 относятся, например, парацетамол, пироксикам, пропранолол и теофиллин.

Класс 2. Вещества, относящиеся к классу 2, - относительно липофильные и водорастворимые ЛС (C_s не более 0.1 мг/мл). Обладают высокой всасываемостью из ЖКТ (т.е. имеют высокое значение P). Для этих ЛС растворимость является этапом, ограничивающим скорость всасывания. Всасываемость ЛС класса 2 в значительной степени может зависеть от лекарственной формы и других фармацевтических факторов [33]. Для компенсации нерастворимости или низкой скорости растворения могут применяться различные лекарственные формы и вспомогательные вещества [34]. Их применение дает возможность «перевести» ЛС из класса 2 в класс 1, оставляя при этом без изменений присущую молекулам данных препаратов способность проникать через биомембраны. К ЛС 2 класса относятся, например, карбамазепин, циннаризин и глибенкламид.

Класс 3. К нему относятся водорастворимые ЛС (с высоким значением C_s), которые не способны быстро проникать через биомембраны (низкое значение P). Фактором, ограничивающим скорость всасывания для этих препаратов, является их способность к проникновению через мембраны. Добавление в лекарственные формы вспомогательных веществ, улучшающих всасывание, может повысить биодоступность ЛС. К ЛС класса 3 относятся, например, ацикловир, атенолол и ранитидин.

Класс 4. Это нерастворимые в водной среде ЛС, которые слабо проникают через биомембраны (имеют низкие значения C_s и P). Такие ЛС имеют ограничения для перорального применения. К ЛС класса 4 относятся, например, циклоспорин А и фуросемид.

Следует также отметить, что целый ряд ЛС не вписывается в рамки определенного класса БКС, поэтому эта система находится в динамическом развитии, и будет совершенствоваться с получением новых данных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Головенко Н.Я. Физико-химическая фармакология. — Одесса: Астропринт, 2004. — 720 с.
2. Waiver of *in vivo* bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on biopharmaceutics classification system. - FDA, 2000. - 32 p.
3. Emami J. *In vitro* — *in vivo* correlation, from theory to application // J. Pharm. Pharmaceut. Sci. — 2006. — Vol. 9, № 2. — P. 31-51.
4. Macheras P., Dokoumetzidis A. On the heterogeneity of drug dissolution and release // Pharm. Res. — 2000. — № 17. — P. 108-112.
5. Dressman J.B. Physiological aspects of the design of dissolution tests / Amidon G., Robinson J., Williams R. (eds.) // Scientific Foundations for Regulating Drug Product Quality. - Alexandria, VA: AAPS Press. — 1997. — P. 155-168.
6. Evaluation of *in vitro* release rate and *in vivo* absorption characteristics of four metoprolol tartrate immediate-release tablet formulations / Rekhi G.S., Eddington N.D., Fossler M.J., Schwartz P., Lesko L.J., Augsburg L.L. // Pharm. Dev. Technol. — 1997. — № 2. — P. 11-24.
7. Identification of formulation and manufacturing variables that influence *in vitro* dissolution and *in vivo* bioavailability of propranolol hydrochloride tablets / Eddington N.D., Ashraf M., Augsburg L.L., Leslie J.L., Fossler M.J., Lesko L. et al. // Pharm. Dev. Technol. — 1998. — № 3. — P. 525-547.
8. The impact of formulation and process changes on *in vitro* dissolution and bioequivalence of piroxicam capsules / Piscitelli D.A., Bigora S., Propst C., Goskonda S., Schwartz P., Lesko L.J. et al. // Pharm. Dev. Technol. — 1998. — № 3. — P. 443-452.
9. Transport approaches to the biopharmaceutical design of oral drug delivery systems: prediction of intestinal absorption / Yu I.X., Grison J.R, Lipka E., Amidon G.L. // Adv. Drug Deliv. Rev. — 1996. — № 19. — P. 359-376.
10. Yu L.X. An integrated model for determining causes of poor oral drug absorption // Pharm. Res. — 1999. — № 16. — P. 1883-1887.
11. Sangster J. Octanol-water partition coefficient: Fundamentals and physical chemistry. — Wiley CDA, 1997. — 178 p.
12. Johnson K., Swindell A. Guidance in setting of drug particle size specification of minimize variability in absorption // Pharma. Res. — 1996. — Vol. 13, № 12. — P. 1795-1798.
13. Friend D. Drug delivery to the small intestine // Current gastroenterology report. — 2004. — № 6. — P. 371-376.
14. Avdeef A. Physicochemical profiling (solubility, permeability and charge state) // Current topics in medicinal chemistry. — 2001. — № 1. — P. 277-351.
15. Comer J. High-throughput measurement of log D and pKa // Drug bioavailability. - Wizey - VCH, 2003. - P. 21-45.
16. Balimane P., Chong S., Morrison. Current methodologies used for evaluation of intestinal permeability and absorption // Pharmacol. Toxicol. Methods. — 2000. — № 44. — P. 301-312.
17. Hidalgo I. Assessing the absorption of new pharmaceuticals // Curr. Top. Med. Chem. — 2001. — № 1. — P. 385-401.
18. Головенко М., Борисюк І. Принципи та критерії віднесення лікарських засобів-генериків до категорії вейверів. // Вісник фармакології та фармації. — 2006. - № 5. — С. 12-18.
19. Lipinski C.A., Lombardo E., Feeney P.J. Experimental and computation approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings // Adv. Drug Deliv. Rev. — 1997. — № 23. — P. 3-25.
20. Tieleman D.P., Marrink S.J., Berendsen H.J.C. A computer perspective of membranes: molecular dynamics studies of lipid belated systems // Biochim. Biophys. Acta. — 1997. — № 1331. — P. 235-270.
21. Correlation of drug absorption with molecular surface properties / Palm K., Luthman K., Ungell A-L., Strandlund G., Artursson P. // J. Pharm. Sci. — 1996. — № 85. — P. 32-39.
22. Larhed A.W., Artursson P., Bjork E. The influence of intestinal mucous components on the diffusion of drugs // Pharm. Res. — 1998. — № 15. — P. 66-71.
23. The BCS: where do we go from here? / Dressman J., Butler J., Hemenstall J. et al. // Pharm. Tech. North. Am. — 2001. — Vol. 25, № 7. — P. 68-76.
24. Yoshida F., Topliss J.G. QSAR model for drug human oral bioavailability // J. Med. Chem. — 2000. — № 43. — P. 2575-2585.
25. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability / Amidon G.L., Lennernas H., Shah V.P. et al. // Pharm. Res. — 1995. — № 12. — P. 413-420.
26. US FDA, Center for Drug Evaluation and Research: The biopharmaceutics classification system (BCS) guidance [online] // Available from URL: www.fda.gov/cder/OPS/BSC_guidance.htm [Accessed 2004 Oct 18].
27. Lobenberg R., Amidon G.L. Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system: new scientific approaches to international regulatory standards // Eur. J. Pharm. Biopharm. — 2000. — № 50. — P. 3-12.
28. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability / Amidon G.L., Lennernas H., Shah V.P., Crison J.E. // Pharm. Res. — 1995. — № 12. — P. 413-420.
29. Abdon H.M. Dissolution, Bioavailability and Bioequivalence. - Easton, PA: Mack Publishing, 1989.
30. Devane J. Oral drug delivery technology: addressing the solubility/permeability paradigm // Pharm. Tech. — 1998. — № 22. — P. 68-80.
31. Blume H.H., Schug B.S. The biopharmaceutics classification system (BCS): class III drugs — better candidates for BA/BE waiver? // Eur. J. Pharm. Sci. — 1999. — № 9. — P. 117-121.
32. Poli J. E. *In vitro* — *in vivo* relationship of several «immediate release» tablets containing a low permeability drug // Adv. Exp. Med. Biol. — 1997. — № 423. — P. 191-198.
33. Aungst B.I., Saitoh H. Intestinal absorption barriers and transport mechanisms, including secretory transport, for a cyclic peptide, fibrinogen antagonist // Pharm. Res. — 1996. — № 13. — P. 114-119.
34. Lennernas H. Does fluid flow across the intestinal mucosa affect quantitative oral drug absorption? Is it time for a reevaluation? // Pharm. Res. — 1995. — № 12. — P. 1573-1582.

Резюме

Головенко М.Я., Борисюк І.Ю.

Теоретичні основи біофармацевтичної класифікаційної системи

Обговорено основні положення біофармацевтичної класифікаційної системи, які базуються на розчинності активних інгредієнтів препаратів і проникності біологічних мембран, що забезпечує належну біодоступність лікарських засобів. Показано взаємозв'язок між дозою, розчинністю та біодоступністю, що характеризується трьома показниками: числом всмоктування, числом розчинності, відношенням дози до розчинної частини препарату.

Summary

Golovenko N.Ya., Borisjuk I.Yu.

Theoretical basis of biopharmaceutical classification system

Basic theses of biopharmaceutical classification system, based on the solubility of active substances of the drug and

permeability of biologic membrane, providing their proper bioavailability were discussed. The correlation between the dose, solubility and bioavailability, was characterized by three indices: absorption number, solubility number, ratio of the dose to solubility portion of drug, was shown.

Головенко Николай Янович (р.1942). Окончил Одесский государственный университет. Д.б.н. (1981). Академик АМН Украины (1993). Зав. отделом физико-химической фармакологии Физико-химического института им. А.В. Богатского (с 1983).

Борисюк Ирина Юрьевна. Окончила Одесский национальный университет (2002). К.б.н. (2006). Мл. науч. сотр. отдела физико-химической фармакологии Физико-химического института им. А.В. Богатского.

Аналітичний огляд

УДК 615.246.4: 547.458.2

Меркулова Ю.В.

Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств»

Фармакологические свойства и клинические аспекты применения препаратов лактулозы

Представлен научный обзор данных о фармакологических свойствах и фармакокинетике неабсорбирующегося синтетического дисахарида лактулозы, а также результаты экспериментальных исследований лактулозы и опыт ее клинического применения.

Лактулоза, относящаяся к группе неабсорбирующихся из кишечника синтетических дисахаридов, признана препаратом выбора при лечении печеночной энцефалопатии и хронических запоров, являясь одним из наиболее эффективных антигипераммониемических и, одновременно, одним из наиболее физиологичных слабительных лекарственных средств [1].

Механизм действия лактулозы реализуется в интестинальном тракте и направлен на активацию эвакуаторной деятельности кишечника и снижение интенсивности аммиакообразующих процессов в кишечнике.

Лактулоза, впервые произведенная голландской компанией Филлипс-Дюфар (в дальнейшем — Дюфар (ныне — Солвей Фарма)), появилась на мировом фармацевтическом рынке более 40 лет назад. С 1964 года Дюфалак (лактүлоза) применяется в клинической практике в Нидерландах, а с 1967 года широко используется врачами многих стран мира [1].

В пользу высокой эффективности и популярности лактулозы неоспоримо свидетель-

ствуют ряд фактов. В США лактулоза названа «золотым стандартом» и препаратом первой линии в лечении печеночной энцефалопатии, в Великобритании является наиболее применяемым препаратом среди различных слабительных средств [2, 3]. Японское правительство с 1992 года включило препараты лактулозы в список стратегических продуктов для сохранения здоровья нации [1].

В настоящее время препараты лактулозы зарегистрированы более чем в 100 странах и выпускаются под торговыми названиями — Дюфалак (Солвей Фарма), Лактулак (Genom Biotech), Лактулоза (Inalco), Нормазе (Molteni) и др. Объем мирового производства лактулозы составляет на сегодняшний день 25000 тонн в год. За рубежом, в том числе и в России, на основе лактулозы производятся также биологически активные добавки в виде концентрированного сиропа и таблеток (Прелакс, Лактусан).

В Украине зарегистрированы 6 препаратов лактулозы: сиропы - Лактулоза, Дюфалак,

Лактувит и Нормазе, порошок для орального раствора Лактулакс и раствор для перорального применения Мажилакс.

Фармакологическая эффективность применения лактулозы при циррозе печени, портально-системной энцефалопатии и хронических запорах не вызывает сомнений и подтверждена в многочисленных рандомизированных клинических испытаниях [1]. Это послужило основанием для включения лактулозы в стандартные протоколы лечения соответствующих заболеваний в странах Европы [4, 5]. В России с 1989 года стандарты лечебных назначений при компенсированном циррозе печени также включают препараты лактулозы [6, 7].

Наряду с высокой эффективностью данного лекарственного средства важным его преимуществом являются хорошая переносимость и обусловленная этим возможность назначения во время беременности, а также детям, включая новорожденных. В отличие от традиционных слабительных средств лактулоза не оказывает раздражающего действия на слизистую оболочку толстой кишки, не вызывает эффекта привыкания и не уменьшает абсорбцию витаминов [8, 9]. Пребиотическое действие лактулозы также является дополнительным положительным свойством препарата, которым не обладают другие слабительные средства, что особенно важно при длительном применении. Таким образом, в настоящее время лактулоза по праву считается одним из самых эффективных и безопасных гипоаммониемических и слабительных средств [10].

Лактулоза (4-β-D-галактозид-D-фруктоза) представляют собой белый синтетический дисахарид, включающий 2 моносахара — галактозу и фруктозу, соединенных β-1,4-гликозидной связью [8]. Химическая структура и способ синтеза этого соединения, имевшего ранее название «лактокетоза», были впервые описаны в 1929 году E. Montgomery и C. Hadson. Каждые 10 г синтезированной лактулозы содержат в качестве примесей менее чем 0.3 г галактозы и лактозы. В естественных условиях лактулоза в небольших количествах может образовываться из лактозы при нагревании молока до температуры выше 100 °С.

По своим физико-химическим свойствам лактулоза — белое кристаллическое гигроскопичное вещество, не имеющее запаха, хорошо растворимое в воде и сладкое на вкус [11]. Физико-химические свойства углевода существенно зависят от конформации молекулы. Теоретически существует 5 возможных изо-

мерных форм лактулозы: α- и β-пиранозная, α- и β-фуранозная и ациклическая. Конформация молекулы лактулозы определяет такое ее физическое свойство как сладость, которая составляет 0.7 в сравнении с сахарозой. Молекулярная масса лактулозы 342.3, эмпирическая формула — C₁₂H₂₂O₁₁.

Благодаря наличию в молекуле лактулозы β-1,4-гликозидной связи, углевод не гидролизуются дисахаридазами тонкой кишки и не всасываются в тонком кишечнике, где его резорбция, возможно в процессе пассивной диффузии, составляет 0.4-2 % [8]. Благодаря этому свойству препарат попадает в толстую кишку в неизменном виде [12, 13]. Следует отметить, что доля всосавшегося в тонком кишечнике дисахарида может быть несколько выше у больных, страдающих болезнью Крона, или в том случае, если поражены либо атрофированы ворсинки тонкой кишки. При целиакии всасываемое количество лактулозы соответствует тяжести заболевания, хотя у детей, страдающих глютеневой энтеропатией, усиление абсорбции не наблюдается. Только очень незначительные количества лактулозы выводятся в течение 24 ч с мочой. В желче и кале обычно присутствуют лишь следовые количества дисахарида.

Кишечная микрофлора способна эффективно метаболизировать лактулозу: под действием лакто- и бифидобактерий и бактероидов толстой кишки лактулоза расщепляется на молочную, в меньшей степени - уксусную и муравьиную кислоты [14, 15]. Из 1 г лактулозы образуется около 0.5 г короткоцепочечных жирных кислот [1]. Постепенно, по мере курсового приема лактулозы, метаболическая активность микрофлоры кишечника возрастает, увеличивается ее способность метаболизировать лактулозу, вплоть до 15-20 г [15]. Установлено, что даже в дозе 30-50 г лактулоза полностью метаболизируется в толстом кишечнике человека, более высокие дозы частично выводятся в неизменном виде [8]. При постоянном применении препарата метаболизирующееся количество лактулозы быстро достигает 95 г. Образовавшиеся короткоцепочечные жирные кислоты снижают pH среды в толстой кишке до 5-6, что приводит к диффузии аммиака из крови в кишечник и вызывает уменьшение резорбции аммиака из кишечника [6, 16]. Свободный аммиак в кислой среде кишечника переходит в ионизированную, неспособную к диффузии форму, что соответственно уменьшает его поступление в кровяное русло. В результате снижения фекального pH от сла-

бошелоного (оптимального для гнилостных бактерий) до слабокислого уменьшается количество бактерий, вырабатывающих аммиак, и таким образом снижается количество аммиака микробного происхождения [1, 17].

Преобразование лактулозы в органические кислоты с короткой цепью повышает осмотическое давление в ободочной кишке (в среднем в 4 раза), что замедляет фильтрацию воды из кишечника в кровь и способствует ее накоплению в полости кишечника [8]. Это, в свою очередь, способствует размягчению и разжижению содержимого толстого кишечника, увеличению объема химуса, усилению растяжения стенки толстой кишки с учащением опорожнения кишечника [11, 18]. Послабляющее действие обычно наступает через 6-8 ч, хотя начало действие лактулозы может наблюдаться уже через несколько минут после попадания активного вещества в толстую кишку. Следует отметить, что при приеме лактулозы на пустой желудок слабительный эффект наступает через 1-2 ч. Однако, если сахаролитической флоры недостаточно, время ферментации лактулозы может увеличиваться до 10 ч.

Слабительный эффект лактулозы способствует также уменьшению концентрации гнилостных бактерий в кишечнике и интенсификации выведения аммонийных субстратов, образовавшихся в кишечнике [19, 20]. В результате угнетения пролиферации протеолитической, потенциально патогенной флоры кишечника, например, *Escherichia Coli*, *Clostridium perfringens*, сокращается проникновение в кровь продуктов их жизнедеятельности, являющихся токсическими веществами (аммиак, нейротоксины, канцерогены и др.), что обеспечивает гипоаммониемическое и детоксицирующее действие лактулозы [1, 8, 21]. Кроме того, лактулоза является хорошим питательным субстратом для сахаролитических и лактатпродуцирующих бактерий (*Bifidobacterium* и *Lactobacillus*), что приводит к увеличению их биомассы в кишечнике. При этом лактулоза оказывает выраженный пребиотический эффект, состоящий в возрастании бактериальной популяции кишечника.

Наличие у лактулозы пребиотической активности во многом определяет ее слабительное действие, так как значительное увеличение объема содержимого толстой кишки (примерно на 30 %) является результатом роста численности бактериальной популяции [22]. Увеличение продукции кишечными бактериями короткоцепочечных жирных кислот нор-

мализует трофику эпителия толстой кишки (за счет продукции бутирата), улучшает ее микроциркуляцию (эффект пропионата), обеспечивая эффективную моторику, всасывание воды, магния и кальция [15].

Бифидогенные свойства лактулозы были впервые описаны в 1957 году австрийским педиатром F. Petuely, который назвал лактулозу — «бифидус-фактор», показав, что при искусственном вскармливании детей молочной смесью, содержащей 1.2 г/100 ккал лактулозы, формируется практически чистая культура бифидобактерий [23].

Экспериментальные исследования *in vitro* свидетельствуют, что лактулоза быстро метаболизируется бактериями интестинального тракта, значительно снижая pH в подвздошной и ободочной кишке с 6.5 до 5.0 и ниже [24]. Наряду с этим, введение лактулозы в инкубационную систему полностью ингибирует продуцирование длинноцепочечных жирных кислот, накопление которых в организме способствует развитию печеночной энцефалопатии и комы [1].

В многочисленных работах *in vivo* показано, что добавление лактулозы в пищу животным увеличивает объем содержимого толстой кишки, снижает pH, а также содержание аммиака в толстой кишке, повышает концентрацию короткоцепочечных жирных кислот, в частности пропионовой кислоты [15, 25-27]. Так, введение лактулозы крысам снижало pH в толстом кишечнике до 5.47-5.81 по сравнению с 6.83-6.91 в контроле, в 1.5-2 раза уменьшало концентрацию аммиака, статистически достоверно повышало активность микробной α - и β -галактозидазы и β -глюкозидазы, значительно увеличивая количество дефекаций [27].

При экспериментальной печеночной энцефалопатии у собак лактулоза в дозах 1-3 г/кг (в желудок, 2-4 недели) значительно и равномерно снижает концентрацию аммиака и ароматических аминокислот в крови и спинномозговой жидкости [25, 26].

В эксперименте при остром токсическом гепатите с фиброзом портального тракта лактулоза (125 мг/кг, 14 сут., мыши) оказывала выраженное защитное действие [28, 29]. Гепатопротекторное действие лактулозы (125 мг/кг) было подтверждено морфологически на моделях алкогольного гепатита у крыс и тетрациклин-индуцированного токсического гепатита у мышей. Гепатозащитное действие препарата сопровождается улучшением показателей функционального состояния и неспецифической резистентности орга-

низма (антипротеиназная активность, содержание сывроточного лизоцима) [30]. Интересно также, что лактулоза снижает алкогольдегидрогеназную активность кишечной микрофлоры, достоверно уменьшая концентрацию ацетальдегида в толстой кишке, который, как полагают, обладает канцерогенной активностью [31]. Потенциально антиканцерогенные свойства лактулозы, по-видимому, обусловлены лактулоза-индуцированным снижением активности микробных ферментов, участвующих в образовании веществ, которым приписывают мутагенные свойства (фенил- и нафтиламинов, нитрозо- и N-гидроксисоединений).

Установленный в эксперименте антиканцерогенный эффект лактулозы авторы связывают также с ее иммунологическими свойствами, обусловленными способностью активизировать иммунную систему клетками бифидобактерий, межклеточными компонентами и компонентами клеточных стенок.

При экспериментальном колите и после резекции печени у крыс лечение лактулозой вызывало системное снижение содержания эндотоксинов и аэробных грамотрицательных бактерий [32].

Результаты исследований, проведенных японскими учеными, при моделировании остеопороза у крыс, свидетельствуют, что лактулоза способствует также абсорбции и удержанию в организме важнейших микроэлементов — Ca, Mg, Zn, Cu и Fe [33]. Опыт клинического применения лактулозы у больных с переломом бедра подтвердил ее свойство ускорять восстановление костной ткани [1].

В токсикологических исследованиях установлено, что летальная доза (LD_{50}) лактулозы при внутрибрюшинном введении новорожденным крысам составляет 25 г/кг, что в 50 раз превышает терапевтическую дозу для людей [28]. Внутрижелудочное введение лактулозы в дозах до 10 г не вызывало токсических эффектов у крыс при $LD_{50} = 33.3$ г/кг. Лактулоза не вызывала гибели бабуинов даже в дозах, равных объему желудка [1].

Изучение хронической токсичности лактулозы показало, что оральное введение 0.5 %-5 % сиропа лактулозы крысам вместе с основной пищей в течение 21 недели не вызывает токсических явлений. Скармливание препарата Дюфалак пороссятам в течение 16 недель не приводило к значимым изменениям в потреблении корма и росте животных. Незначительная задержка роста наблюдалась у крыс и бабуинов при потреблении препарата в дозе

2.5-8 г/кг. Такой эффект лактулозы авторы объясняют возможным уменьшением времени прохождения содержимого кишечника и, соответственно, снижением всасывания и усвоения питательных веществ.

Исследования, проведенные на животных (кролики, крысы, мыши) показали, что ежедневное введение от 3 мл/кг до 12 мл/кг препарата Дюфалак, содержащего 66.7 г лактулозы в 100 мл, не оказывает неблагоприятного действия на спаривание, плодовитость, имплантацию, развитие эмбриона и плода, родовой акт, размер приплода и постнатальное развитие потомства. В экспериментах на животных (кролики, крысы) не выявлено тератогенных эффектов и влияния на репродукцию, даже при применении лактулозы в очень высоких дозах [10].

Клиническое использование препаратов лактулозы имеет многолетнюю историю. Первое сообщение об использовании лактулозы при лечении запоров появилось в 1959 году. Авторы характеризовали лактулозу как идеальное слабительное средство для детей младшего возраста. В последующем, многочисленные клинические исследования подтвердили высокую терапевтическую эффективность применения лактулозы, что позволило рекомендовать ее в качестве слабительного препарата первой линии при лечении хронических запоров [8, 15, 34, 35]. Так, в рандомизированном, двойном-слепом контролируемом исследовании (10 г/сут лактулозы в течение 6 недель) было показано достоверное увеличение эвакуаторной активности кишечника на фоне нарастания числа бифидобактерий в толстой кишке [15, 35]. Слепые плацебо-контролируемое исследования лактулозы (10 г/сут в течение 30 сут) также продемонстрировали ее высокую эффективность как слабительного и пребиотического средства. Причем, прием лактулозы не влиял на численность *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp., *Enterococcus* spp., но снижал популяцию *Clostridium* spp. [5].

В проспективном рандомизированном контролируемом исследовании, в которое вошли 65 пациентов с хроническими запорами, влияние лактулозы на кишечную микрофлору сравнивалось с влиянием полиэтиленгликоля-4000, и было показано, что лактулоза способствует увеличению численности бифидобактерий с повышением активности микробных бета-галактозидаз [36]. С применением молекулярного метода типирования микроорганизмов рост популяции бифидобактерий был выявлен у 72 % пациентов из основной груп-

пы, по сравнению с 17 % — в контрольной, получавших полиэтиленгликоль в качестве слабительного средства [37]. Рост численности бифидобактерий при этом сопровождался снижением численности бактероидов и клостридий [38]. Исследования Mangin I. подтвердили селективную стимуляцию роста бифидобактерий в кишечнике человека лактулозой (Дюфалак) в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании у 48 пациентов с запорами.

На фоне приема препарата Дюфалак в дозе 25 мл (10 г лактулозы) в течение 4 недель у беременных стул нормализовался через 7 сут и частота дефекаций составила не менее 3 раз в неделю [8].

Использование лактулозы (3 г) оказалось эффективным у новорожденных и детей в возрасте 3-6 месяцев с перинатальным поражением ЦНС, имеющим вегето-висцеральные нарушения в виде функциональных запоров. Лечение лактулозой уже на 2-4 сут привело к нормализации моторной функции кишечника, при этом улучшалось общее самочувствие детей и исчезали диспептические симптомы [21].

Обоснованность применения лактулозы при печеночной энцефалопатии была постулирована еще в 1965 году, и в том же году появилось первое сообщение об успешном лечении данной патологии при помощи препарата Дюфалак (лактuloза) [39]. А в 1977 году были опубликованы результаты первого двойного слепого клинического исследования современного дизайна, продемонстрировавшие эквивалентность неомицина и лактулозы, отмечая преимущества последней с точки зрения переносимости и безопасности. Сразу же после этого клинического испытания лактулоза была признана стандартным лекарственным средством, предназначенным для лечения даже самых тяжелых случаев портосистемной энцефалопатии.

В настоящее время лечебно-профилактическое применение лактулозы при печеночной энцефалопатии и других состояниях, сопровождаемых синдромом гипераммониемии, подтверждено результатами многочисленных рандомизированных клинических испытаний во всем мире [4, 24, 40, 41]. По данным ряда авторов [42, 43], ее эффективность может составлять — 50-70 %, а при наличии пищеводно-желудочного кровотечения — 75 % [44]. Снижение концентрации аммиака в крови при лечении неабсорбирующимися дисахаридами сопровождается также улучшением пси-

хоэмоционального состояния пациентов и показателей электроэнцефалограммы [19, 34].

Так, после комплексной терапии пациентов с циррозом печени с включением лактулозы достигнута нормализация сна, речи и координации движений у 73.8 % больных. Скорость выполнения теста на цифровую последовательность у этой группы пациентов возросла на 41.4 по сравнению с таковой в контроле, а у лиц контрольной группы — на 10.6. Данные электроэнцефалограммы и биохимического исследования сыворотки крови также указывали на высокую эффективность терапии печеночной энцефалопатии лактулозой [5]. Кроме того, при печеночной энцефалопатии назначение лактулозы способствовала развитию у больных толерантности к пищевому белку в количестве до 70 г и выше в сут, достоверно снижало фекальные концентрации фенола, крезола, индола и скатола [1, 45].

В группе больных с латентной печеночной энцефалопатией, получавших Дюфалак (лактuloзу) курсом 28 сут от 20 г до 40 г в сутки, значительно улучшались показатели, отражающие белково-синтетическую функцию печени, - общий белок, билирубин, холестерин, протромбиновый индекс; нормализовалась дезинтоксикационная функция печени, оцениваемая по содержанию аммиака в сыворотке крови. У этих же пациентов на фоне проводимого лечения выраженно улучшались клинические и психомоторные показатели [5].

Проведенный датскими исследователями в 2004 году обобщающий научный анализ результатов 22 рандомизированных клинических испытаний лактулозы показал ее высокую терапевтическую эффективность в отношении снижения риска развития комы и смертности при печеночной энцефалопатии [40].

Наряду с гипоаммониемическим эффектом, в экспериментальных и клинических исследованиях установлена гепатопротекторная активность этого неабсорбирующегося дисахарида. Под влиянием лечения лактулозой у больных хроническим гепатитом наступало улучшение, подтвержденное динамикой симптоматики и показателями лабораторных исследований (билирубин, трансаминаза, щелочная фосфатаза) [2]. 6-недельный курс терапии лактулозой в дозах 40-60 мл привел к снижению содержания дезоксихолевой кислоты в желчи с 28 % до 16 % с одновременным уменьшением уровня холестерина в сыворотке крови с 8.3 ммоль/л до 6.9 ммоль/л. Снижение холестерина имело устойчивый характер и сохранялось после прекращения терапии лактулозой [1].

Показано, что применение лактулозы при тяжелой (фульминантной) форме вирусного гепатита и при остром парентеральном вирусном гепатите средней тяжести оказывает протективное действие на ткани печени [3]. Согласно данным японских клиницистов, включение лактулозы в схемы лечения рака печени позволило улучшить общее самочувствие у 50 % больных [1].

В 1975 году появились первые публикации о применении лактулозы в качестве терапевтического средства у хронических носителей сальмонелл. В настоящее время препараты лактулозы широко применяют в комплексной терапии инфекционных заболеваний, так как лактулоза, стимулируя рост нормальной микрофлоры кишечника, способствует поддержанию антиинфекционной защиты макроорганизма, в частности, в отношении шигелл, сальмонелл, иерсиний и ротавирусов [46]. Подкисляющее действие лактулозы угнетает рост сальмонеллы в ободочной кишке, что сокращает время излечения от инфекционного сальмонеллеза в 2 раза по сравнению с применением антибиотической и симптоматической терапии [1]. В ходе двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования, проведенного в 1993 году, была подтверждена эффективность терапии лактулозой инфекций мочевых путей, в том числе у госпитальных гериатрических пациентов.

Предположение о том, что лактатпродуцирующие бактерии, рост которых может стимулироваться лактулозой, способны ингибировать патогенные микроорганизмы, послужило в 1974 году предпосылкой для изучения местного применения лактулозы при кольпите, вызванном трихомонадами.

В 1984 году были впервые опубликованы результаты лечения препаратами лактулозы больных с хронической почечной недостаточностью: через две недели лечения значительно улучшились все основные клинические показатели, существенно снижалась нагрузка азота и ароматических аминов на почки, а также выражено уменьшался уровень фосфатов в крови. Кроме того, клиницисты отмечали благоприятное действие лактулозы на экскрецию воды и натрия. В настоящее время установлено, что при почечной недостаточности лактулоза уменьшает общий пул мочевины в организме и снижает азотемию, изменяя распределение экскретируемого азота между мочой и калом. Показано, что, при сохранении ежедневной величины потребляемого пищевого белка лактулоза в дозах 20 г, 40 г, 80 г и 160 г в

1 сут, 2 сут, 3 сут и 4 сут, соответственно, увеличивает в 2-4 раза количество азота, выводимого с калом [1].

Способность лактулозы в неизменном виде достигать толстого кишечника позволяет использовать данный дисахарид в клинической практике в качестве индикатора кишечной проницаемости у пациентов с пищевыми аллергиями и диагностического агента эндокринных панкреатических дисфункций [28].

На сегодня четко определено два основных направления медицинского применения препаратов лактулозы — в качестве слабительных средств и в качестве гипоаммониемических средств.

В качестве слабительного средства лактулоза применяется для лечения всех форм стойких запоров, свойственных для пациентов пожилого возраста, у лежачих больных, а также в педиатрии и в послеоперационный период, для стимуляции дефекации при необходимости размягчения стула в медицинских целях (при геморрое, дивертикулах, трещинах заднего прохода, перианальном тромбозе, крупных грыжах, необходимости хирургического вмешательства на толстой кишке и анальном отверстии, при подготовке больного к исследованию (колоноскопии, иригоскопии, УЗИ брюшной полости). Лактулоза, являясь мягким регулятором функции кишечника и слабительным средством, особенно показана для лечения запоров, устойчивых к лечению диетой с высоким содержанием пищевых волокон и другим лечебным мероприятиям.

В качестве гипоаммониемического средства лактулоза показана для профилактики и лечения острой, хронической и латентной (субклинической) форм печеночной энцефалопатии, включая предкоматозное и коматозное состояние, цирроз печени и другие заболевания печени различной этиологии.

Являясь пребиотиком, поддерживающим функцию физиологической микрофлоры кишечника, лактулоза имеет широкий спектр терапевтических возможностей и показана при дисбактериозе кишечника различной степени тяжести, колитах, желчекаменной болезни, раке толстой кишки и других заболеваниях желудочно-кишечного тракта, в том числе инфекционных (сальмонеллезный энтерит, деконтаминация хронических носителей инфекции), при инфекциях мочевыводящих путей, эндотоксинассоциированные инфекции, а также при почечной недостаточности, токсикозах беременных с функциональными рас-

стройствами пищеварения, аллергических реакциях и для активизации иммунной системы [11, 13, 28].

Препараты лактулозы противопоказаны при галактоземии, лактазной недостаточности, непроходимости кишечника, аппендиците, а также при индивидуальной непереносимости компонентов препарата [11]. Так как препарат содержит примеси галактозы, его не могут применять пациенты, которым необходима диета, исключаящая галактозу.

Учитывая, что лактулоза не абсорбируется из желудочно-кишечного тракта, нет никаких противопоказаний к ее назначению больным сахарным диабетом. Более того, клинические исследования свидетельствуют о положительном влиянии лактулозы на иммунологические показатели при сахарном диабете. Кроме того, в настоящее время есть клинические данные о сахаро- и инсулинснижающем действии лактулозы без признаков гипогликемии [1].

В отличие от всех иных слабительных средств химического и растительного происхождения, лактулоза не обладает токсическим действием, и является одним из наиболее физиологичных, безопасных и пригодных для длительного применения лекарственных препаратов. Данный факт приобретает особое значение, учитывая мутагенный и генотоксический потенциал антрагликозидов и дериватов дифениламина, которые определенно могут быть расценены как химически агрессивные вещества. Более того, канцерогенные и токсические эффекты фенолфталеина, относящегося к группе дериватов дифениламина, в настоящее время настолько хорошо известны и доказаны многочисленными исследованиями, что этот препарат снят с производства в США, Канаде и Италии, а в некоторых странах производители уничтожили запасы этого препарата.

Частота побочных эффектов лактулозы значительно ниже по сравнению с другими слабительными средствами и не превышает 5 %-20 %, причем в большинстве случаев их можно считать незначительными [15, 24, 40, 47]. В первые дни приема лактулозы возможно появление метеоризма, который обычно купируется самостоятельно в среднем через 2 сут и не требует назначения дополнительных средств. Побочными эффектами являются также диарея, неприятные ощущения во рту и тошнота, урчание в желудке, ощущение дискомфорта в эпигастральной области [18]. Последнее обусловлено содержанием в препарате осмотически активных примесей других

сахаров. Образующиеся в процессе синтеза лактулозы примеси (галактоза, лактоза, тагтоза, эпилактоза и фруктоза), подобно манниту, увеличивают количество эффективных осмолей в жидкостях организма, вызывая тошноту и рвоту [1, 48].

В очень редких случаях, при приеме лактулозы возможны абдоминальные боли и судороги [44, 49, 50].

Показано, что при применении лактулозы в течение длительного времени (более 6 месяцев) в максимальных дозах вследствие диареи может развиваться электролитный дисбаланс, что диктует необходимость контроля уровня электролитов в плазме крови.

Показано также, что лактулоза, характеризующаяся низким ацидогенным потенциалом *in vivo*, обладает лишь незначительной способностью вызывать кариес [28].

Безопасность лактулозы определяет возможность ее применения даже у недоношенных детей, доказанную в клинических испытаниях [51]. С этой же целью лактулоза может быть введена в состав смесей для питания детей первого года жизни [15]. Рандомизированные клинические испытания лактулозы с включением детей от 8 месяцев до 14 лет показали хорошую переносимость препарата, побочные эффекты которого наблюдались крайне редко и выражались в усилении диспептических симптомов (метеоризма, колик, болей в желудке, срыгивания) [34, 52]. Согласно данным [53], эффективность лечения лактулозой детей первых 6 месяцев жизни составляет 93 %, а частота побочных реакций — 10 %.

Клиническая практика свидетельствует, что при передозировке лактулозы могут наблюдаться диарея и боли в области желудка, что требует снижения дозы препарата или его отмены с последующим возобновлением курсового лечения, начиная с минимальных дозировок [11, 18]. Причиной диареи у пациентов, получавших высокие дозы лактулозы, по мнению ряда авторов, является гипертоническая дегидратация и гипернатриемия организма [54, 55]. Однако, в настоящее время признано, что использование термина «гипернатриемия» в контексте с лактулозой некорректно, так как описываемое состояние следует рассматривать как часть дегидратационного синдрома, а не как побочное действие препарата [10].

За более чем 30-летний опыт применения лактулозы при лечении печеночной энцефалопатии, которое проводится в больших дозах

под постоянным наблюдением врача, не было получено никаких прямых или косвенных доказательств наличия у нее мутагенных, генотоксических или тератогенных эффектов [10].

В научной монографии, посвященной изучению токсического действия слабительных средств, относительно лактулозы содержится следующее заключение: «... лучше всего о безопасности лактулозы как слабительного средства говорит то, что полностью отсутствуют публикации на эту тему...» [10].

Установлено, что применение лактулозы не влияет на психомоторные функции, связанные с вождением автомобиля и управлением машинами и механизмами.

Препараты лактулозы, снижая рН кишечника, могут оказывать влияние на фармакокинетику кишечнорастворимых препаратов с рН-зависимым высвобождением. Количество всасываемого препарата может увеличиваться при одновременном применении гиперосмолярных растворов. Не рекомендуется принимать лактулозу в сочетании с другими слабительными средствами, а также неабсорбирующимися антацидами, т.к. последние снижают ацидотический эффект лактулозы [18]. В то же время, установлено, что сочетанное назначение лактулозы и неомидина повышает эффективность проводимой гипоаммониемической терапии.

Препараты лактулозы следует принимать во время приема пищи. Дозу лактулозы, составляющую для взрослых от 20 г до 80 г в сутки, по данным других авторов — до 100-135 г, подбирают индивидуально [1, 28]. Оптимальными дозами считаются такие, при назначении которых достигается 2-3-кратное опорожнение кишечника в сутки.

При запорах различной этиологии, в медицинских целях, при подготовке к исследованиям, начальная доза составляет 10-30 г в сут, а поддерживающая — 10-20 г в сут [11]. Обычно начальная доза может быть снижена после двух дней приема в зависимости от состояния больного. Клинический эффект наступает через несколько сут. Если в течение 2 сут регулярного приема не наблюдается улучшения самочувствия больного, дозу лактулозы рекомендуется увеличить.

При дисбактериозе кишечника, в том числе вызванном применением антибиотиков, лактулозу назначают взрослым и детям старше 7 лет в дозе 5-15 г в сут, по данным других авторов — 1.3-7 г, при кратности приема 1-2 раза [1, 15]. При острых формах дисбактериоза дозирование препарата рекомендуется

увеличить до 30-40 г [28]. Одномоментный прием пребиотической дозы лактулозы не приводит к изменению частоты стула, а наоборот, способен оказывать антидиарейное действие. Антидиарейное действие лактулозы в данном случае реализуется через те же механизмы, что и действие пробиотиков: рост сахаролитической микрофлоры приводит к конкурентному торможению роста протеолитической микрофлоры, что снижает продукцию энтеро- и цитотоксинов [15]. Рекомендуемые дозы лактулозы для коррекции дисбактериоза у детей считаются: до 1 года — 1 г 1-2 раза в сут, от 1 года до 3-х лет — 1 г 2 раза в сут, в возрасте от 3 до 7 лет — 1.7 г 2 раза в сут [15].

При лечении печеночной энцефалопатии препарат назначают в начальной дозе 20-30 г 3 раза в сут. Затем клиницисты рекомендуют переходить на индивидуально подобранную поддерживающую дозу, обеспечивающую рН стула в пределах 5.0-5.5 [1]. При невозможности использования препарата per os, назначают клизмы с лактулозой 2-3 раза в сут.

При тяжелой клинической симптоматике гипераммониемии (острая стадия печеночной энцефалопатии) лактулозы применяют одновременно внутрь и в виде клизм объемом 1 л, содержащие 100-150 мг препарата [6]. Согласно данным других авторов, клизму следует готовить из расчета 200 г лактулозы на 700 мл воды 2 раза в сут [43]. Ректальное введение препарата стимулирует быстрое снижение концентрации свободного аммиака в крови, сопровождающееся быстрым (в течение нескольких минут) улучшением клинической картины и данных ЭЭГ [50].

Для профилактики печеночной энцефалопатии лактулозу назначают в средней дозе — 20-33.5 г в сут [43].

Препараты лактулозы показаны беременным, кормящим матерям и назначаются даже при явлениях угрожающего выкидыша или преждевременных родах [42]. Согласно данным клинической практики, на фоне лечения лактулозой не было отмечено случаев ухудшения состояния внутриутробного плода или прогрессирования осложнений беременности [8].

При применении в педиатрии доза лактулозы подбирается индивидуально и определяется возрастом ребенка и характером сопутствующей патологии [21]. Начальная доза препарата для детей 7-14 лет — 10 г, поддерживающая — 7-10 г. Для детей в возрасте от 1 года до 6 лет начальная и поддерживающая доза со-

ставляет 3-7 г. Новорожденным и грудным детям препарат назначают в дозе 3 г однократно в первой половине дня, по данным других авторов — 88-175 мг/кг в 2 приема [1, 21].

При сальмонеллезе препараты лактулозы назначают курсами: по 10 г 3 раза в сут в течение 12 дней, за которым следует перерыв в течение 1 недели, следующий этап — по 10 г лактулозы 5 раз в сут в течение 12 дней [1].

Препараты лактулозы выпускают в виде сиропа, содержащего 66,7 г лактулозы в 100 мл, по 200 мл, 500 мл и 1000 мл, гранул, кахет по 10 г, порошка для приготовления раствора для питья в пакетах по 10 г и раствора для перорального применения [1, 11-13, 18, 28]. Лактулоза в качестве действующего вещества входит в состав ряда комбинированных лекарственных средств детоксицирующего (Детоксикол) и пробиотического действия (Лакто-фильтрум) [11]. Кроме того, лактулоза широко используется в пищевой промышленности в качестве составляющего компонента детских смесей, диетических продуктов, йогурта, молока и др.

Выводы

Представленный ретроспективный анализ данных о фармакологических свойствах и клинических аспектах применения лактулозы дополняет умножающуюся информацию в поддержку высокой эффективности и безопасности препаратов лактулозы и позволяет сделать вывод, что их применение целесообразно практически у всех больных, страдающих хроническими запорами, а также для лечения и профилактики печеночной энцефалопатии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дюфалак: Научная монография. - М.: «Solvey Pharma». - 44 с.
2. Суханов Г.А., Абиссов А.Н. О результатах клинического изучения иммуномодулирующего и детоксикационного действия лактулозного сиропа Лактусан // Лактусан. Лечебно-профилактические свойства и применение лактулозного сиропа. - М.: ООО «Фелицата Холдинг», 2002. - С. 43-48.
3. Воробьева Н.Н. Лактусан в лечении больных парентеральными вирусными гепатитами // Там же. - С. 63-64.
4. Ferenci P. Treatment of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of the liver // Digestive Diseases. - 1996. - Vol.14. - Sup. 1. - P. 40-52.
5. Маев И.В., Вьючнов Е.С., Стасева И.В. Применение препарата L-орнитин-L-аспартата в комплексной терапии печеночной энцефалопатии у больных циррозом печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. - 2002. - № 6. - С. 12-17.
6. Диагностика и лечение вторичных метаболических энцефалопатий при хронических заболеваниях печени: Методические рекомендации / Сост. Губский Л.В. - М.: Министерство здравоохранения РСФСР, 1989. - 28 с.
7. Стандарты (протоколы) диагностики и лечения болезней органов пищеварения. - М.: «Информпресс-94», 1998. - 50 с.

8. Лебедев В.А., Рыбин М.В. Клиническая эффективность препарата Дюфалак в лечении запоров у беременных // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2003. - Т. 2, № 3. - С. 4-6.
9. Белоусова Е. Запор в пожилом возрасте. - М.: Сольвей фарма, 2005. - 7 с.
10. Холлманн Ф. Токсичность традиционно используемых слабительных средств // Med. Sci. Monit. - 2000. - Vol. 3, № 6. - С. 285-287.
11. Прелакс. Детоксикол: Информация для специалиста. - Москва, 2005. - 20 с.
12. Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник. - М.: АстраФармСервис, 2004. - 1488 с.
13. Rote Liste. - Aulendorf, 1993. - 249 p.
14. Clinical trials of nonabsorbable disaccharide therapy in hepatic encephalopathy / Orlandi F., Brunelli E., Benedetti A. et al. // Hepatic ecephalopathy: Syndromes and Therapies / Ed. by H.O. Conn, J. Bircher. - Bloomington: Medi-Ed. Press, 1994. - P. 209-217.
15. Лактулоза (Дюфалак) как пребиотик: теоретическое обоснование к практическому применению Лактулозы // Гастроэнтерологический портал России. - www.content.php.htm.
16. Запруднов А.М. Лекарственные средства в детской гастроэнтерологии. - М.: СмитКляйн Бичам, 1996. - 124 с.
17. Weber F.L., Effects of lactulose on nitrogen metabolism. [Rewie] // Scandinavian Journal of Gastroenterology. - 1997. - № 222. - P. 83-87.
18. Drug Evaluations Annual 1994. - American Medical Association, 1994. - 2365 p.
19. Губская О.Ю. Застосування лактулози у комплексній терапії виразкової хвороби із супутніми захворюваннями печінки // Фармакологічний вісник. - 1996. - № 5. - С. 22-23.
20. Conn H.O. The hepatic coma syndromes and lactulosa. - USA: Baltimore, 1979. - 419 p.
21. Яцык Г.В., Беляева И. А. Лечение запоров у новорожденных и детей первого года жизни препаратами лактулозы // Вопросы современной педиатрии. - 2002. - Т. 1, № 4. - С. 20-24.
22. A double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of lactulose in the treatment of encopresis in children with chronic constipation / Gleason W., Figueroa-Colon R., Robinson L.H. et al. // Gastroenterol. - 1995. - Vol. 108. - Sup. 4. - P. A606.
23. Petuely F. Bifidusflora bei Flaschenkindern durch bifidog substanzeh (Bifi-dusfactor) // Z. Kinderheilkd. - 1957. - Bd. 79. - S. 174-177.
24. Comparative modes of action of lactitol and lactulose in the treatment of hepatic encephalopathy / Patil D.H., Westaby D., Mahida Y.R. et al. // Gut. - 1987. - Vol. 28. - P. 255-259.
25. Яцык Г.В., Беляева И. А. Лечение запоров у новорожденных и детей первого года жизни препаратами лактулозы // Вопросы современной педиатрии. - 2002. - Т. 1, № 4. - С. 20-24.
26. Spaedbamsobstipation og Allomin-lactulose. Behanding af obstipation hos spaedborn emæret med modermael-kaestatning En kontrolleret klinisk undersogles at 2 % og 4 % Allomin-lactulose / Heji M., Kamper J., Ebbesen F. et al. // Ugeskr. Laeger. - 1990. - Vol. 152. - P. 1819-1822.
27. Physiological effects of lactulose and inulin in the caecum of rats / Zdunchik Z., Juckiewicz J., Wroblewska M. et al. // Arch. Anim. Nutr. - 2004. - Vol. 58, № 1. - P. 89-98.
28. Лактусан. Лечебно-профилактические свойства и применение лактулозного сиропа. - М.: ООО «Фелицата Холдинг», 2002. - 84 с.
29. Щербакова Э.Г. Изучение бифидогенного действия сиропа Лактусан // Лактусан. Лечебно-профилактические

- кие свойства и применение лактулозного сиропа. — М.: ООО «Фелицата Холдинг», 2002. — С. 33-41.
30. Щербакова Э.Г. Отчет о результатах изучения гепатозащитного действия лаэля (алкософта и лизоцима в сочетании) на моделях алкогольного гепатита. - ПНИЛ медицинской цитологии Российской медицинской академии последипломного образования МЗ РФ, 2000. - 6 с.
31. Lactulose reduces intracolonic acetaldehyde concentration and ethanol elimination rate in rats / Zidi S.H., Linderborg K., Vakevainen S. et al. // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* - 2003. - Vol. 27, № 9. - P. 1459-1462.
32. Дюфалак (лактuloза): Научная монография // www.medi.ru
33. Igarashi C., Ezawa I. Effects of whey calcium and Lactulose on the strength of bone in ovariectomized osteoporosis model rats // *Pharmacometrics (Jpn)*. - 1991. — Vol. 42, № 3. — P. 245-254.
34. Martino A.M., Pesce F., Rosati U. The effects of lactitol in the treatment of intestinal stasis in childhood // *Minerva Pediatr.* - 1992. — № 44. — P. 319-323.
35. Lactulose ingestion increases faecal bifidobacterial counts: a randomized double-blind study in healthy humans // *Eur. J. Clin. Nutr.* - 2004. — Vol. 58, № 3. — P. 462-466.
36. A human volunteer study to determine prebiotic effects of lactulose powder on human colonic microbiota / Tuohy K.M., Ziemer C.J., Klinder A. et al. // *Microbial Ecology in Health and Disease*. - 2002. — Vol. 14. - P.165-173.
37. Mangin I. Molecular Analysis of Intestinal Microbiota Composition to Evaluate the Effect of PEG and Lactulose Laxatives in Humans // *Microbial Ecology in Health and Disease*. - 2002. — Vol. 14, № 1. - P. 54-62.
38. Effects of Lactulose and Lactitol on Colonic Microflora and Enzymatic Activity / Ballongue J., Schumann C., Quignon P. // *Scand. J. Gastroenterol.* - 1997. - Vol. 32., Sup. 222. - P. 41-44.
39. Ingelfinger F. Editorial comments: Year book of medicine. — Chicago: Year Book Medical, 1964-1965. - P. 591-592.
40. Als-Nielsen B., Gluud L.L., Gluud C. Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy (Cochrane Review) // *The Cochrane Library*. — 2004. — Is. 2.
41. Wrong O.M., Vince A.J. Lactitol, lactulose, and blood ammonia // *Lancet*. - 1987. - Vol. 28, № 2 (8570). — P. 1280-1281.
42. Руководство по гастроэнтерологии: В 3 т. / Под ред. Ф.И. Комарова, А.А. Гребнева. - М.: Медицина, 1996. - Т. 3: Болезни поджелудочной железы, кишечника, системные заболевания с нарушениями функций пищеварительного тракта. — 720 с.
43. Ивашкин В.Т., Надинская М.Ю., Буеверов А.О. Печеночная энцефалопатия и методы ее метаболической коррекции // *Болезни органов пищеварения*. - 2001. — Т. 3, № 1. — С. 25-27.
44. Effects of lactitol on fecal bacterial flora in patients with liver cirrhosis and hepatic encephalopathy / Terao K., Tamai S., Ito Y. et al. // *Nippon Shaokakibyō Gakkai Zasshi*. - 1995. — № 7. — P. 1037-1050.
45. Ballongue J., Schumann C., Quignon P. Effects of lactulose and lactitol on colonic microbiota and enzymatic activity // *Scand. J. Gastroenterol.* - 1997. - Vol. 32. — Sup. 22. - P. 41-44.
46. Effectiveness of *Bifidobacterium bifidum* in experimentally induced MRV infection: dietary implications in formulas for newborn / Duffy L.C., Zielesny M. A., Riepenhoff-Tarty M. et al. // *Endocr. Regulations*. - 1993. - Vol. 27. - P. 223-229.
47. Lactitol in treatment of chronic hepatic encephalopathy. A meta-analysis / Camma C., Fiorello F., Tine F. et al. // *Dig. Dis. Sci.* - 1993. — Vol. 38, № 5. — P. 916-922.
48. Горн М.М., Хейтц У.И., Сверинген П.А. Водно-электролитный и кислотно-основной баланс. - М.: «Бином», 1999. — 320 с.
49. Надинская М.Ю. Печеночная энцефалопатия (Обзор литературы) // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. - 1998. — Т. 8, № 2. — С. 25-32.
50. Rendtorf R.C., Kashgarian M. Stool patterns administration adult males // *Dis. colon. Rectum*. - 1976. — №10. — P. 222-228.
51. Бельмер С. В. Лечение запоров у детей первых лет жизни препаратами лактулозы // *Детский доктор*. - 2001. - № 1. - С. 46-48.
52. Спиридонова Э. А., Ульянова Ю.А., Соколов Ю.В. Использование препаратов гепа-мерц в комплексной терапии фульминантных вирусных гепатитов // *Российский медицинский журнал*. - 2001. — Т. 9, № 12. — С. 12.
53. The effect of lactitol (NS-4) on concentrations of ammonia and amino acids in blood and cerebrospinal fluid in Eck fistula (portacaval-shunted) dogs / Watanabe M., Ozaki T., Hirata Y. et al. // *Nippon Yakurigaku Zasshi — Folia Pharmacologica Japonica*. - 1995. — Vol. 105, № 5. — P. 389-402.
54. Blei A.T., Cordoba J. Hepatic Encephalopathy // *Am. J. Gastroenterol.* - 2001. — Vol. 96, № 7. — P.1968-1976.
55. Warren S.A., Mitas J.A., Swerlin A.H. Hypernatremia in hepatic failure // *JAMA*. - 1980. — № 243. — P. 1257-1260.

Резюме

Меркулова Ю.В.

Фармакологічні властивості та клінічні аспекти застосування препаратів лактулози

Наведено огляд основних фармакодинамічних та фармакокінетичних характеристик лактулози - синтетичного дисахариду, що застосовується для лікування запорів та печінкової енцефалопатії. Обговорюються дані експериментальних досліджень лактулози та досвід її клінічного застосування.

Summary

Merkulova Yu.V.

Pharmacological characteristics and clinical aspects of the use of lactulose preparations

Scientific review of data about pharmacological characteristics and pharmacokinetics of nonabsorbable synthetic disaccharide of lactulose, and also results of experimental study of lactulose and the experience of its clinical use were given.

Меркулова Юлія Вагімовна. Старший науковий співробітник лабораторії загальної фармакології ГП ГНЦЛС (2002). К.б.н. (2002).

УДК 577.152.311:542.978:542.974:582.736:582.893.6

Янченко П.С., Ковалёва А.М., Георгиевский Г.В., Комиссаренко А.Н.

Национальный фармацевтический университет

Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств»

Перспективы поиска соединений растительного и животного происхождения, обладающих липазотропной активностью

Обобщены научные данные зарубежных и отечественных исследований в области поиска липазотропных и липотропных веществ и суммарных препаратов биологического происхождения. Приведены результаты собственных исследований липазотропных веществ фенольной структуры некоторых растений флоры Украины семейств Бобовые и Сельдерейные. Подтверждена актуальность и целесообразность поиска субстанций, обладающих ингибирующей или активизирующей активностью в отношении липазы.

Метаболизм липидов в организме предполагает равновесие между синтезом и распадом липидов. Ключевыми ферментами метаболизма липидов в организме является панкреатическая липаза, способная переводить эмульгированные триглицериды в усвояемую форму; липопротеинлипазы, отвечающие за метаболизм липопротеинов (в т.ч. хиломикронов — транспортных структур липидов) и фосфолипазы, имеющие множество функций, в том числе медиаторную при воспалении и пролиферации [1-3]. Нарушение липидного баланса в организме приводит к возникновению серьёзных нарушений, таких как гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, которые, в свою очередь, приводят к атеросклерозу, ожирению. Недостаточность панкреатической липазы приводит к дефициту липидов и жирорастворимых витаминов [4]. Всё это обуславливает актуальность поиска веществ или суммарных препаратов, способных направленно влиять на активность липаз (липазотропные вещества — ингибиторы или активаторы фермента), а также на метаболизм липидов в организме (липотропные препараты).

Целью данной работы является обобщение результатов зарубежных и отечественных исследований в области поиска липазотропных и липотропных веществ, суммарных препаратов и растений, а также других объектов биологического происхождения и анализ данных собственных исследований по целенаправленному поиску липазотропных веществ фенольной структуры растений флоры Украины семейств Бобовые и Сельдерейные.

Значительным успехом в поиске веществ, обладающих действием на панкреатическую липазу, стало создание в конце прошлого века первого селективного ингибитора панкреатической липазы для терапии ожирения — препарата Ксеникал («Xenical», INN - orlistat) компанией «Hoffman-La Roche», который является полусинтетическим (гидрированным) про-

изводным природного вещества липостатина, который продуцирует микроорганизм *Streptomyces toxytricini*. Существуют данные, что и другие представители данного рода продуцируют ингибиторы липазы — установлена ингибирующая активность эбелактонов А и В из *Streptomyces aburaviensis* [5-7]. В последнее время наблюдается усиление интереса международной науки к поиску липазотропных веществ среди разнообразных фармакогностических объектов, в том числе среди простейших и высших организмов. Так, обнаружена дозозависимая активирующая активность экстрактов желчного пузыря крупного рогатого скота по отношению к липазе и липопротеинлипазе, ингибирующая активность — по отношению к панкреатической липазе некоторых белков молока (β -лактоглобулин) и белков животного происхождения (сывороточный альбумин, овальбумин, миоглобин, протамин, компонент 3 коровьего молока). Из печёночных лизосом и эритроцитов цыплят был получен аполипопротеин А-I также подавляющий активность липазы, родственные ему белки аполипопротеин С-II и С-III ингибируют липопротеинлипазу [8-14]. Инактивируют панкреатическую липазу протеолитические ферменты трипсин и химотрипсин [15]. Приведены данные об усилении липолиза панкреатической липазой в присутствии протозоидов *Giardia lamblia* и, наоборот, ингибировании — в присутствии *Trichomonas vaginalis* [16].

Ряд работ посвящен исследованиям липазотропных свойств веществ растительного происхождения. Наибольшее количество липазотропных веществ обнаружено среди фенольных биологически активных веществ (БАВ). Так, определена ингибирующая активность танинов катехиновой природы, флавоноида 3-метилетергалангина (3-оксиметил-5,7-дигидроксифлавонола), выделенного из *Alpinia officinarum* (некоторые другие фенольные соединения данного растения также обладают

липазотропной активностью), ингибитором также является выделенный из *Alpinia officinarum* 5-гидрокси-7-(4'-гидрокси-3'-метоксифенил)-1-фенил-3-гептанон; флавоноиды гесперидин и неогесперидин, выделенные из *Citrus unshiu*, также ингибируют активность свиной панкреатической и микробиологической липазы [17-20]. Помимо фенольных соединений ингибирующими свойствами обладают сапонины чайного листа, каулерпенин из *Caulerpa taxifolia*, производные аминокислоты лизина — липстатин, ϵ -полилизин, прочих аминокислот — пуротионин. Интересной представляется липазотропная активность некоторых витаминов. Так, аскорбиновая кислота является активатором панкреатической липазы, что также подтверждено нами, в том числе и для микробиологической липазы, по нашим неопубликованным данным и иные витамины (группа В) обладают липазотропной активностью. Активирующая активность по отношению к панкреатической липазе также определена для цис-ненасыщенных жирных кислот в присутствии таурохолат. Существуют данные об ингибирующей активности холестирамина [21-30].

Отдельного внимания заслуживают работы, касающиеся растительных высокомолекулярных ингибиторов липаз, например, установлена ингибирующая способность многих углеводных олигомеров (олигосахаридов и декстранов) и полимеров — пищевых волокон, таких как низкометилированный пектин, высокометилированный пектин, испагула, пектин и полисахариды блошного семени (псилиума), а также пшеничных отрубей. Из зародышей пшеницы выделен высокомолекулярный комплекс, который является ингибитором липазы, предположительно углеводной структуры; аналогичный комплекс получен из зародышей риса. Из семян сои получен ингибирующий липазу комплекс белковой природы, установлено, что действующим агентом является липоксигеназа-1 [30-38].

Необходимо отметить, что некоторые исследования посвящены липазотропной активности не столько индивидуальных веществ, сколько суммарных экстрактивных препаратов или фитопрепаратов. Так, определена ингибирующая активность по отношению к липазе спиртовых экстрактов надземной части *Equisetum giganteum* и *Eriobatorya japonica*, водных экстрактов корневища *Alpinia officinarum*, листьев *Cyclocarya paliurus*, корня *Platycodon grandiflorum*, липофильного комплекса из семян рапса ярового. Интересно ис-

следование ингибирующих свойств спиртовых экстрактов традиционных препаратов восточной медицины Daio-Orengedokuto и Orengedokuto (смеси radix *Scutellariae*, rhizoma *Coptidis*, cortex *Phellodendri*, fructus *Gardenie*, rhizome *Rhei*, последний только для Daio-Orengedokuto) [18, 39-43].

Заслуживают внимания исследования, посвященные изучению гиполипидемического (гипотриглицеридемического) действия экстрактов растений или индивидуальных веществ на фоне диеты с избытком триглицеридов или индуцированной гиперлипидемии. Это действие ряд исследователей связывает с присутствием ингибиторов панкреатической липазы. Такая активность определена для *Cyclocarya paliurus*, *Alpinia officinarum*, *Platycodon grandiflorum*, *Acantopanax senticosus*, *Elsholtzia splendens*, *Ziziphus spinosa*, *Polygonum multiflorum*, *Achyranthus aspera*, *Cassia tora*, а также для индивидуальных соединений — изофлавоноидов биоханина А и формононетина из *Cicer arietinum*; сапонинов *Tribulus terresteris*, чайного листа, сои, *Gynostemma pentaphyllum*, сайкосапонинов *Vupleurum falcatum* [18, 21, 41, 44-54].

На кафедре фармакогнозии Национального фармацевтического университета в течение последних лет также проводится скрининг природных липазотропных веществ. Наши исследования подтверждают перспективность поиска липазотропных веществ среди БАВ растений, однако, в отличие от зарубежных исследований, которые посвящены исключительно ингибиторам липаз, нам удалось обнаружить вещества, которые являются перспективными активаторами липаз. Работами нашей кафедры подтверждается перспективность поиска липазотропных веществ среди антраценпроизводных, полифенольных и фенольных соединений, таких как кумарины и хромоны, сесквитерпеноидов (в том числе аминокислотных производных изоалантолактона), монотерпеноидов (эфирных масел), карденолидов. Установлена липазотропная активность суммарных препаратов растительного происхождения (Глифазин, Флаванабол, Пифламин, Ависан, Силибор), которые являются активаторами липаз. Определена ингибирующая способность по отношению к панкреатической липазе изофлавоноидного гликозида оонина, изомеров фурукумарина ангелицина и псоралена [55-65].

Продолжая исследования, нами проведен целенаправленный поиск липазотропных веществ в растениях семейств Бобовые (*Vicia*

tenuifolia, *Coronilla varia*, *Mellilotus officinalis*, *Mellilotus alba*), Сельдерейные (*Angelica archangelica*, *Heracleum sphondylium*, *Daucus carota*) и фитопрепаратах Пифламин (*Pisum sativum*, Fabaceae), Флаванабол (*Ononis arvensis*, Fabaceae), Ависан (*Visnaga daucoides*, Apiaceae). Сырьё было собрано в окрестностях Харькова в 2005-2006 годах, субстанции суммарных препаратов были предоставлены фирмами-производителями. Нами выделено, идентифицировано и проверено на липазотропную активность более 40 индивидуальных веществ кумариновой, флавоноидной и хромоновой природы, а также других фенольных соединений.

Определение липазотропной активности проводили методом, описанным в [27, 63]. Вещество вводили в концентрации 0.1 мг/мл. Большинство изученных объектов обладали липазотропной активностью, что коррелирует с данными зарубежных исследований. Так, среди флавоноидов наибольшей ингибирующей способностью обладал астрагалин, выделенный нами из надземной части *Coronilla varia*, а также из надземной части *Daucus carota*, — (63.8±5.1) % от контрольной активности липазы. Наиболее выраженные активизирующие свойства обнаружены у байкалеина (использован достоверный образец) — (227.5±4.8) % от контрольного значения. Среди кумаринов наиболее выраженный ингибитор — ксантотоксин, выделенный из листьев *Angelica archangelica* и *Heracleum sphondylium*, — (60.5±4.9)%; активатор — остхол — (180.7±12.9) %, выделенный из листьев *Angelica archangelica* и *Heracleum sphondylium*. Все исследуемые хромоны проявляли активизирующую активность, наибольшая зафиксирована для 5-гидроксикеллина, полученного методом полусинтеза из келлина, — (157.4±12.4) %. Установлена ингибирующая активность достоверных образцов галловой и салициловой кислот — (71.7±1.4) % и (71.6±5.6) %, соответственно. Интересно, что элаговая кислота не оказывает достоверного влияния на активность панкреатической липазы.

Выводы

1. Проанализировано современное состояние исследований липазотропной активности биологически активных веществ растительного и животного происхождения.

2. В результате проведённых собственных исследований установлена перспективность поиска липазотропных биологически актив-

ных веществ, субстанций и фитопрепаратов с целью создания лекарственных средств с направленным на панкреатическую липазу действием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Winkler F.K., D'Arcy A., Hunziker W. Structure of human pancreatic lipase // Nature. — 1990. — No. 343 (6260). — P. 771—774.
2. Weijun Jin, Marchadier D., Rader J. D. Lipases and HDL metabolism // Trends in Endocrinology & Metabolism. — 2002. — Vol. 13, No. 4. — P. 174—178.
3. Capper A.E., Marshall A.L. Mammalian phospholipases A2: mediators of inflammation, proliferation and apoptosis. Review // Progress in Lipid Research. — 2001. — No. 4. — P. 167—197.
4. Брокергоф Х., Дженсен Р. Липолитические ферменты: Пер. с англ. — М.: Мир, 1978. — 396 с.
5. Даниленко В.С., Чубенко А.В., Нижерадзе Т.И. Анализ динамики исследований по созданию новых лекарственных препаратов в развитых странах // Фармакологический вестник. — 1998. - № 2. — С. 24—36.
6. Пат. 5540917 США, МКИ6 А 61 К 31/74. Biomass lipase inhibitor useful for treating adiposity / Isler D., Rehm W., Widmer E. (Швейцария); Hoffman-La Roche Inc. - № 447164; Заявл. 19.05.1995; Опубл. 30.07.1996. — 5 с.
7. Effects of ebelactone B, a lipase inhibitor, on intestinal fat absorption in the rat / Y. Nonaka, H. Ohtaki, E. Ohtsuka et al. // J. Enzyme Inhib. — 1996. — Vol. 10, No. 1. — P. 57-63.
8. Fedeli G., Guarnieri C., Fussi F. Activation of lipase by a factor present in gall-bladder epithelium // Ital. J. Biochem. — 1975. — Vol. 24, No. 6. — P. 309—316.
9. Inhibition of pancreatic and microbial lipases by proteins / Y. Gargouri, R. Julien, A. Sugihara et al. // Biochim. Biophys. Acta. — 1984. — No. 795 (2) — P. 326—331.
10. Tsujita T., Matsuura Y., Okuda H. Studies on the inhibition of pancreatic and carboxylester lipases by protamine // J. Lipid. Res. — 1996. — Vol. 37, No. 7. — P. 1481-1487.
11. Study of mechanism of lipolysis inhibition by bovine milk protease-peptone component / J.M. Girardet, G. Linden, S. Loye et al. // J. Dairy Sci. — 1993. — Vol. 76, No. 8. — P. 2156-2163.
12. Acid lipase inhibitor in chicken plasma identified as apolipoprotein A-I / M. Fujii, T. Higuchi, S. Mukai et al. // Biosci. Biotechnol. Biochem. — 1996. — No. 60. — P. 1575-1579.
13. 1,1'-Bis(anilino)-4,4'-bis(naphthalene)-8,8'-disulfonate Acts as an Inhibitor of Lipoprotein Lipase and competes for Binding with Apolipoprotein C II / Aivar Lookene, Liyan Zhang, Vello Tougu et al. // The J. of Biol. Chem. — 2003. — Vol. 278, No. 39. — P. 37183—37194.
14. Inhibition of lipoprotein lipase activity by synthetic peptides of apolipoprotein C-III / W.J. McConathy, J.C. Gesquiere, H. Bass et al. // Journal of Lipid Research. — 1992. — Vol. 33. — P. 995—1003.
15. Thiruvengadam R., DiMagno E.P. Inactivation of human lipase by proteases // Am. J. Physiol. — 1988. — No. 255. — P. 476—481.
16. Katelaris P., Seow F., Ngu M. The effect of *Giardia lamblia* trophozoites on lipolysis *in vitro* // Parasitology. — 1991. — Vol. 103, No. 1. — P. 35—39.
17. Пат. 5629338 США, МКИ 6 А 61 К 31/35. Tannins and lipase inhibitors containing the same as active ingredients / Okuda T., Yoshida T., Hatano T., Hashimoto T. et al. (Япония); Lotte Co Ltd. - № 608815; Заявл. 29.02.1996; Опубл. 13.05.1997; НКИ 514/451. — 9 с.
18. Ji-Eun Shin, Myung Joo Han, Dong-Hyun Kim. 3-Methylethergalangin Isolated from *Alpinia officinarum*

- Inhibits Pancreatic Lipase // Biol. Pharm. Bull. — 2003. — Vol. 26, No. 6. — P. 854–857.
19. 5-Hydroxy-7-(4'-hydroxy-3^β-methoxyphenyl)-1-phenyl-3-heptanone: A Pancreatic Lipase Inhibitor Isolated from *Alpinia officinarum* / Ji-Eun Shin, Myung Joo Han, Myoung-Chong Song et al. // Biol. Pharm. Bull. — 2004. — Vol. 27, No. 1. — P. 138–140.
20. Hesperidin as an inhibitor of lipases from porcine pancreas and pseudomonas / K. Kawaguchi, T. Mizuno, K. Aida, K. Uchino // Biosci. Biotechnol. Biochem. — 1997. — Vol. 61, No. 1. — P. 102–104.
21. Anti-obesity effects in rodents of dietary teasaponin, a lipase inhibitor / L.K. Han, Y. Kimura, M. Kawashima et al. // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. — 2001. — Vol. 25, No. 10. — P. 1459–1464.
22. Screening of lipase inhibitors from marine algae / N. Bitou, M. Ninomiya, T. Tsujita, H. Okuda // Lipids. — 1999. — Vol. 34, No. 5. — P. 441–445.
23. Пат. 4598089 США, МКИ4 С 07 D 305/12, С 12 P 17/02. Leucine derivatives / Hadvary P., Hoelust E., Kupfer E., Lengsfeld G. et al.; Hoffman La Roshe. - № 621827; Заявл. 18.06.1985; Оpubл. 1.07.1986; НКИ 514/449. — 8 с.
24. Inhibition of lipases by ε-polylysine / Takahiro Tsujita, Maho Sumiyoshi, Takeshi Takaku et al. // Journal of Lipid Research. — 2003. — Vol. 44. — P. 2278–2286.
25. Пат. 5376640 США, МКИ5 А 61 К 37/64. Lipolytic enzyme inhibitors / Mizaki T., Motoi H., Kodama T. et al. (Япония); Nishin Flour Milling Co, Ltd. - № 973852; Заявл. 9.11.1992; Оpubл. 27.12.1994; НКИ 514/12. — 4 с.
26. Лейтес Ф.Л. Гистохимия липолитических ферментов в норме и при патологии липоидного обмена. — М.: Медицина, 1967. — 247с.
27. Янченко П.С., Комісаренко А.Н., Георгієвський Г.В. Метод визначення ліпазотропної активності речовин // Фармаком. — 2001. - № 3. — С. 44–47.
28. Пошук речовин з ліпазотропною активністю та дослідження ліпази / Комісаренко А.М., Ковальова А.М., Янченко П.С., Чалий О.Г. // Природные биологические активные вещества и их синтетические аналоги: Тез. докл. науч.-практ. семинара НАН Украины. — Гурзуф, 2000. — С. 61–65.
29. Van Kuiken B.A., Behnke W.D. The activation of porcine pancreatic lipase by *cis*-unsaturated fatty acids // Biochim. Biophys. Acta. — 1994. — No. 1214 (2). — P. 148–160.
30. Effects of dietary fibers and cholestyramine on the activity of pancreatic lipase *in vitro* / D.Lairon, H. Lafont, J.L. Vigne et al. // Am. J. Clin. Nutr. — 1985. — Vol. 42, No. 4. — P. 629–638.
31. Пат. 5403927 США, МКИ6 С 07 Н 5/06, А 61 К 31/70. Sequential removal of monosaccharides from the reducing end of oligosaccharides and uses thereof / Bendiak B.K. (США); The Biomembrane Institute. - № 134101; Заявл. 7.10.1993; Оpubл. 4.04.1995; НКИ 536/124. — 7 с.
32. Пат. 4160826 США, МКИ2 А 61 К 31/73. Inhibitor preparation for the absorption of lipids, based on diethylaminoethyl dextran / Fiachetti I. (Италия); Laboratory Biochimici Fargal-Pharmasint S.p.A. — № 743425; Заявл. 19.11.1976; Оpubл. 10.07.1979; НКИ 424/180. — 8 с.
33. Isaksson G., Lundquist I., Ihse I. *In vitro* inhibition of pancreatic enzyme activities by dietary fiber // Digestion. — 1982. — Vol. 24, No. 1. — P. 54–59.
34. Hansen W.E. Effect of dietary fiber on pancreatic lipase activity *in vitro* // Pancreas. — 1987. — Vol. 2, No. 2. — P. 195–198.
35. Tani H., Ohishi H., Watanabe K. When flour lipase inhibitor decreases serum lipid levels in male rats // J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo). — 1995. — Vol. 41, No. 6. — P. 699–706.
36. Пат. 0631727 А1 Европа, МКИ5 А 23 J 3/14. Lipase inhibitor derived from a defatted rice germ / Hidelriko Takahashi (Япония); Yakurigaki Cбуо. - № 94108725.6; Заявл. 7.06.1994; Оpubл. 4.01.1995. — 10 с.
37. Studies on the inhibition of pancreatic and microbial lipases by soybean proteins / Y. Gargouri, R. Julien, G. Pieroni et al. // J. Lipid. Res. — 1984. — Vol. 25, No. 11. — P. 1214–1221.
38. Satouchi K., Hirano K., Fujino O. Lipoxigenase-1 from soybean seed inhibiting the activity of pancreatic lipase // Biosci. Biotechnol. Biochem. — 1998. — Vol. 62, No. 8. — P. 1498–1503.
39. Пат. 11228338 Япония, МКИ6 А 61 К 7/00. Lipase inhibitor and pimple improving preparation for external use / Kawai E., Inaba T., Ota M. (Япония); Shiseido Co Ltd. - № 10042917; Заявл. 09.08.1998; Оpubл. 24.08.1999. — 4 с.
40. Пат. 10265364 А Япония, МКИ6 А 61 К 7/48. Lipase inhibitor and external preparation for skin for pimple / Kawai E., Inaba T., Kitamura K. (Япония); Shiseido Co Ltd. - № 09085885; Заявл. 19.03.1997; Оpubл. 06.10.1998. — 5 с.
41. Hypolipemic Effect of *Cyclocarya paliurus* (Batal) Pjinskaja in Lipid-Loaded Mice / Hiroshi Kurihara, Sumio Asami, Hiroshi Shibata et al. // Biol. Pharm. Bull. — 2003. — Vol. 26, No. 3. — P. 383–385.
42. Перспективи розробки оригінальних лікарських засобів на основі рослинних інгібіторів ферментів / Маслова Н.Ф., Діхтярьов С.І., Любецька Ж.А., Кузнецова І.В. та ін. // Клінічна фармація. — 1999. — Т. 3, № 2. — С. 141–144.
43. Daio-Orengedokuto Inhibits HMG-CoA Reductase and Pancreatic Lipase / Young-Suk Kim, Eun-Ah Jung, Ji-Eun Shin et al. // Biol. Pharm. Bull. — 2002. — Vol. 25, No. 11. — P. 1442–1445.
44. Effects of *Platycodon grandiflorum* feeding on serum and liver lipid concentrations in rats with diet-induced hyperlipidemia / K.S. Kim, O. Ezaki, S. Ikemoto et al. // J. Nutr. Sci. Vitaminol. — 1995. — Vol. 41, No. 4. — P. 485–491.
45. Shi Z., Liu C., Li R. Effect of a mixture of *Acanthopanax senticosus* and *Elsholtzia splendens* on serum-lipids in patients with hyperlipemia // Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi. — 1990. — Vol. 10, No. 3. — P. 155–156.
46. Effects of *Ziziphus spinosa* Hu on serum lipoprotein and experimental atherosclerosis / S.X. Wu, X.C. Lang, B.Y. Jia et al. // Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. — 1989. — Vol. 14, No. 7. — P. 434–451.
47. Yin J.H., Zhou X.Y., Zhu X.Q. Pharmacological and clinical studies on the processed products of radix *Polygoni multiflori* // Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. — 1992. — Vol. 17, No. 12. — P. 722–724, 762–763.
48. Hypolipidemic activity of *Achyranthus aspera* Linn in normal and triton induced hyperlipemic rats / A.K. Khanna, R. Chander, C. Singh et al. // Indian. J. Exp. Biol. — 1992. — Vol. 30, No. 2. — P. 128–130.
49. Patil U.K., Saraf S., Dixit V.K. Hypolipidemic activity of seeds of *Cassia tora* Linn. // J. Ethnopharmacol. — 2004. — Vol. 90, No. 2–3. — P. 249–252.
50. Siddiqui M.T., Siddiqui M. Hypolipidemic principles of *Cicer arietinum*: biochanin-A and formononetin // Lipids. — 1976. — Vol. 11, No. 3. — P. 243–246.
51. Effect of saponin from *Tribulus terrestris* on hyperlipidemia / S. Chu, W. Qu, X. Pang et al. // Zhong Yao Cai. — 2003. — Vol. 26, No. 5. — P. 341–344.
52. Effect of soya saponins on gold thioglucose (GTG)-induced obese mice / Y. Kawano-Takahashi, H. Ohminami, H. Okuda et al. // Int. J. Obes. — 1986. — No. 10. — P. 293–302.
53. Effects of crude saponins of *Gynostemma pentaphyllum* on lipid metabolism / Y. Kimura, H. Okuda, S. Arichi et al. // Shoyakugaku Zasshi. — 1983. — No. 37. — P. 272–275.
54. Yamamoto M., Kumagai A., Yamamura Y. Structure and action of saikosaponin isolated from *Vupleurum falcatum* L.

- II. Metabolic actions of saikosaponins, especially a plasma cholesterol-lowering action // *Drug Research*. – 1975. – No. 25. – P. 1240-1243.
55. Вивчення ліпотропної активності природних антрахінонів та їх синтетичних аналогів / М.С. Журавльов, А.М. Ковальова, А.Н. Комісаренко та ін. // *Вісник фармації*. – 1999. – № 1. – С. 29-32.
56. Ковальова А.М. Визначення ліпотропної активності поліфенольних сполук рослинного походження // *Вісник фармації*. – 1999. – № 1. – С. 25-28.
57. Ковальова А.М., Комісаренко С.М., Комісаренко А.М. Дослідження інгібуючої дії на ліпазу фуурокумаринів і фуурохромонів та порівняння з іншими видами біологічної активності // *Фармац. журн.* – 2001. – № 2. – С. 89-93.
58. Пошук біологічно активних речовин з ліпотропною активністю / А.М. Комісаренко, А.Г. Котов, А.М. Ковальова та ін. // *Фізіологічно активні речовини*. – 1999. – № 1. – С. 112-114.
59. Інгібування ліпази амінопохідними ізоалантолактону / Ковальова А.М., Котов А.Г., Ільїна Т.В., Комісаренко А.М., Комісаренко М.Ф. // *Вісник фармації*. – 2000. – № 3 (23). – С. 11-13.
60. Ковалёва А.М. Определение липотропной активности некоторых эфирных масел и их компонентов // *Провизор*. – 1999. - № 5. - С. 47-48.
61. Липотропная активность карденолидов / А.Н. Комиссаренко, А.М. Ковалёва, С.В. Ковалёв, В.И. Чаусов // *Провизор*. – 1999. - № 6. – С. 46-47.
62. Пошук речовин з ліпозотропною активністю та дослідження ліпази / Комісаренко А.М., Ковальова А.М., Янченко П.С., Чалий О.Г. // *Природные биологически активные вещества и их синтетические аналоги: Тез. докл. науч.-практ. семинара НАН Украины*. – Гурзуф, 2000. – С. 61-65.
63. Исследование липазотропной активности силибора / Янченко П.С., Пашнев П.П., Казаринов Н.А., Комиссаренко А.Н. // *Фармаком*. – 2003. – № 1. – С. 75-77.
64. Янченко П.С. Новый метод визначення здатності речовин впливати на активність ліполітичних ферментів // *Фармація ХХІ століття: Матеріали Всеукр. наук. – практ. конф.* – Х.: Вид-во НФаУ, 2002. – С. 92-93.
65. Янченко П.С., Комісаренко А.М. Ліпозотропна активність деяких біологічно активних сполук рослин родин Бобові та Селерові // *Наука і соціальні проблеми суспільства: медицина, фармація, біотехнологія: Тези доповідей III Міжнародної. наук. – практ. конф.* - Ч. 1. – Х.: Вид-во НФаУ, 2003. – С. 364.

Резюме

Янченко П.С., Ковальова А.М., Георгієвський Г.В., Комісаренко А.М.

Перспективи пошуку сполук рослинного і тваринного походження із ліпозотропною активністю

Узагальнено наукові дані зарубіжних і вітчизняних досліджень із пошуку ліпозотропних і ліпотропних спо-

лук і сумарних препаратів біологічного походження. Наведено результати власних досліджень ліпозотропних речовин фенольної структури деяких рослин флори України родин Бобові та Селерові. Підтверджено актуальність і доцільність пошуку субстанцій, що виявляють інгібуючу або активуючу дію по відношенню до ліпази.

Summary

Yanchenko P.S., Kovalyova A.M., Georgiyevskiy G.V., Komissarenko A.N.

Prospect of the search of compounds of vegetable and animal origin with lipasotropic effect

Scientific data of foreign and native studies in the field of the search of lipasotropic and lipotropic substances and summarized preparations of biological origin were generalized. Results of own studies of lipasotropic substances with phenol structure of some plants of Ukrainian flora of *Fabaceae* and *Apiaceae* families were given. Urgency and expediency of the search of substances with suppressive and activating effect concerning lipase were confirmed.

Янченко Павел Сергеевич (р. 1978). Окончил Национальную фармацевтическую академию (2000), магистратуру Национальной фармацевтической академии (2001). Аспирант кафедры фармакогнозии Национального фармацевтического университета (НФаУ).

Ковалева Алла Михайловна. Окончила Харьковский фармацевтический институт (1973). Д.фарм.н. (2002). Профессор кафедры фармакогнозии НФаУ.

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

Комиссаренко Андрей Николаевич (р. 1962). Окончил Харьковский фармацевтический институт (1984). Д.фарм.н. (2000). Профессор кафедры «Химия природных соединений» НФаУ.

Фітохімічні дослідження

УДК 615.322:582.998.2:581.48:665.

Опрошанська Т.В., Хворост О.П.
Національний фармацевтичний університет

Дослідження ліпофільних комплексів лопуха великого

Отримано ліпофільні комплекси коренів, листя та насіння лопуха великого, визначено їх деякі числові показники, у тому числі вміст суми каротиноїдів і суми хлорофілів. Досліджено вміст жирних кислот, показано перспективність подальшого вивчення субстанцій.

Витяги із сировини (корені, листя) лопуха великого (*Arctium lappa* L.), л.малого (*A. Minus* (Hill.) Bernh.) та л.павутинистого (*A.tomentosum* Mill.) популярні в народній медицині як антисклеротичні, антибактеріальні, протизапальні, кровоочищуючі та покращуючі обмінні процеси засоби [4, 5].

Із літературних джерел відомо, що в насінні л.малого, насінні та коренях л.павутинистого ідентифіковано ряд жирних кислот, а листя л.павутинистого та листя і квітки л.великого містять незначні кількості каротиноїдів [4, 6, 7].

Метою даної роботи є одержання та дослідження ліпофільних комплексів коренів, листя та насіння л.великого у світі пошуку нових перспективних рослинних субстанцій.

Експериментальна частина

Листя заготовляли в червні-липні, насіння — в серпні-вересні, корені першого року — в жовтні-листопаді 2005-2006 рр. у Вінницькій та Харківській областях. Із сухої подрібненої та просіяної крізь сито № 1000 сировини методом вичерпної екстракції (в апараті Сокслета) було отримано ліпофільний комплекс (ЛК). Як екстрагент використовували в хлороформ. Одержані хлороформні екстракти сушили над натрію сульфатом безводним і упарювали до видалення екстрагенту. Числові показники ЛК

(відносну густина, число омилення, кислотне, ефірне та йодне числа) визначали за [2]. Вміст суми каротиноїдів і суми хлорофілів визначали методом спектрофотометрії на спектрофотометрі Hitachi U3210 [1]. Визначення вмісту жирних кислот (ЖК) в ЛК л.великого проводили методом газорідинної хроматографії на хроматографі ААА-339 (ЧРСР) [3].

Результати та їх обговорення

Деякі числові показники ЛК л.великого наведено в Табл. 1. Аналіз даних, наведених в Табл. 1, свідчить, що вихід ЛК з насіння найвищий (в 1.87 рази більше, ніж із листя, та в понад 10 разів вищий, ніж із коренів). Так, із насіння л.великого він становив $(19.83 \pm 1.29) \%$, з листя та коренів — $(10.59 \pm 0.83) \%$ та $(1.90 \pm 0.19) \%$, відповідно. Найбільші значення числа омилення, кислотного, ефірного та йодного чисел має ЛК насіння. Вміст суми каротиноїдів у ЛК листя та насіння був незначний (становив $(0.09 \pm 0.01) \%$ та $(0.04 \pm 0.01) \%$, відповідно), а в ЛК коренів було виявлено тільки слідові кількості сполук цієї групи. Найбільший вміст суми хлорофілів мав ЛК листя — $(16.69 \pm 0.45) \%$, в ЛК насіння вміст суми хлорофілів становив $(0.027 \pm 0.003) \%$.

У зазначених субстанціях був досліджений якісний склад та кількісний вміст ЖК (Табл. 2). Із даних, наведених у Табл. 2, видно, що

Таблиця 1

Деякі числові показники ЛК коренів, листя та насіння лопуха великого (в перерахунку на суху сировину)

Показник	Ліпофільний комплекс		
	корені	листя	насіння
вихід ліпофільної фракції, %	1.90 ± 0.19	10.59 ± 0.83	19.83 ± 1.29
відносна густина, г/см ³	0.93 ± 0.02	0.96 ± 0.02	0.92 ± 0.02
кислотне число, мгКОН/г	1.83 ± 0.05	2.25 ± 0.06	1.56 ± 0.06
число омилення, мгКОН/г	176.70 ± 6.27	135.50 ± 3.33	193.05 ± 4.79
ефірне число, мг КОН/г	174.87 ± 6.31	133.25 ± 3.31	191.49 ± 4.78
йодне число, г I/100г	128.84 ± 3.64	94.76 ± 2.31	142.06 ± 3.61
вміст суми каротиноїдів, %	слідові кількості	$0,09 \pm 0.01$	0.04 ± 0.01
вміст суми хлорофілів, %	—	16.69 ± 0.45	0.027 ± 0.003

Таблиця 2

Визначення кількісного вмісту ЖК в ЛК коренів, листя та насіння лопуха великого (у мг/г, у перерахунку на суху сировину)

Жирна кислота	Індекс ЖК	Ліпофільний комплекс		
		корені	листя	насіння
лауринова	C _{12:0}	6.63	2.05	–
міристинова	C _{14:0}	слідові кількості	2.56	слідові кількості
пентадеканова	C _{15:0}	слідові кількості	1.71	–
пальмітинова	C _{16:0}	26.52	27.35	–
пальмітолеїнова	C _{16:1}	2.27	слідові кількості	29.17
гептадеценнова	C _{17:0}	2.84	2.56	15
стеаринова	C _{18:0}	7.58	11.11	141.67
олеїнова	C _{18:1}	123.11	27.35	558.33
лінолева	C _{18:2}	37.88	6.84	53.33
ліноленова	C _{18:3}	–	8.55	46.67
сума ненасичених жирних кислот		163.26	42.74	687.50
сума насичених жирних кислот		43.57	47.34	156.67

найбільш різноманітний якісний склад ЖК в ЛК листя — 10 сполук, ЛК коренів — 9 сполук, ЛК насіння — 7 сполук. ЛК коренів не містить ліноленової кислоти, ЛК насіння — лауринової, пентадеканової та пальмітинової кислот. У ЛК листя було виявлено слідові кількості пальмітоолеїнової, в ЛК насіння — міристинової, в ЛК коренів — міристинової та пентадеканової кислот. У ЛК насіння та коренів переважає вміст ненасичених кислот (81.44 % та 78.93 % від загальної суми ЖК, відповідно) В ЛК листя вміст насичених та ненасичених ЖК незначно відрізнявся і становив 52.55 % та 47.45 % від суми ЖК, відповідно. У ЛК коренів та насіння л.великого найбільше містилося олеїнової кислоти (59.52 % і 66.14 % від суми ЖК, відповідно). Для ЛК листя характерний найбільший вміст пальмітинової та олеїнової кислот (по 27.35мг/г), що становить 2/3 від суми ЖК.

Висновки

1. Із коренів, листя та насіння л.великого було одержано ЛК. У цих комплексах визначено відносну густину, кислотне, ефірне та йодне числа, число омилення, а також вміст суми каротиноїдів і суми хлорофілів.

2. Встановлено якісний склад та кількісний вміст ЖК ЛК коренів, листя та насіння. В ЛК насіння та коренів переважає вміст ненасичених ЖК. В ЛК листя вміст насичених та ненасичених ЖК відрізняється незначно.

3. Отримані результати будуть використанні у подальшому вивченні ЛК сировини л. великого як перспективної субстанції для створення нових лікарських засобів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Визначення видового походження рослинних олій / Параніч В.А., Дорошенко А.О., Рошаль О.Д. та ін. // Фармацевтичний журнал. — 2000. — № 5. — С. 86-90.

2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
 3. К вопросу о методах стандартизации рыбьего жира. Определение жирнокислотного состава и количественного содержания витамина D₃ в рыбьем жире / Котова Э.Э., Зинченко А.А., Куликов А.Ю. и др. // Фармаком. — 2002. — № 2. — С. 83-91.
 4. Кортиков В.Н., Кортиков А.В. Полная энциклопедия лекарственных растений. - Ростов-на-Дону, 2004. — 617 с.
 5. Максютіна Н.П., Мимріков А.М. Використання лопуха великого (*Arctium lappa* L.) у медицині та фармації // Фітотерапія. Часопис. — 2007. — № 1. — С. 55-61.
 6. Состав летучих веществ и жирных кислот сока листьев лопуха войлочного / Копытько Я.Ф., Кирьянов А.А., Стихин Ю.В. и др. // Химико-фармацевтический журнал. — 2003. - Т. 37, № 6. — С. 46-47.
 7. Tsevegsuren N., Aitzetmuller K., Vosmann K. Occurrence of gamma-linolenic acid in compositae: a study of *Yongia tenuicalis* seed oil // Lipids. - 1999. - Vol. 34, № 5. - P. 525-529.

Резюме

Опрошанская Т.В., Хворост О.П.

Исследование липофильных комплексов лопуха большого

Получены липофильные комплексы корней, листьев и семян лопуха большого, определены их некоторые числовые показатели, в том числе содержание суммы каротиноидов и суммы хлорофиллов. Исследовано содержание жирных кислот, показана перспективность дальнейшего изучения субстанций.

Summary

Oproshanskaya T.V., Khvorost O.P.

Study of lipophilic complex of *Arctium lappa* L.

Lipophilic complex of roots, leaves and seeds of *Arctium lappa* L. was obtained, some their indices, including content of the sum of carotinoids and sum of chlorophylls, have been determined. The content of fatty acids was studied. The availability of further study of the substances was shown.

Опрошанська Тетяна Віталіївна. Аспірант кафедри ботаніки НФаУ.

Хворост Ольга Павлівна. Д.фарм.н. Професор кафедри ботаніки НФаУ.

Комиссаренко С.Н.

Национальный фармацевтический университет

Карденолидные гликозиды семян *Ornithogalum magnum* Krasch. et Schischk. — биозиды родексозид и орнитозид

Из семян *Ornithogalum magnum* Krasch. et Schischk. из хлороформно-спиртовой (2:1) фракции с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, содержащем 10 % гипса, выделены 7 карденолидных гликозидов. На основании физико-химического анализа и продуктов превращения два из них определены как 3 β -(О- α -L-рамнопиранозо- \langle 4 \rightarrow 1 \rangle -О- β -D-глюкопиранозил)-11 α ,14 β -дигидрокси-5 β -кард-20(22)-енолид (родексозид) и 3 β -(О- β -D-гулометилозо- \langle 4 \rightarrow 1 \rangle -О- β -D-глюкопиранозил)-11 α ,14 β ,19-тригидрокси-5 β -кард-20(22)-енолид (орнитозид). Орнитозид является новым, ранее не описанным соединением.

В предыдущих сообщениях [1-3] были представлены результаты изучения карденолидных гликозидов хлороформно-спиртовой (3:1) фракции, полученной из измельченных семян *Ornithogalum magnum* Krasch. et Schischk., которую разделяли на индивидуальные вещества с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, содержащем 5 % гипса.

В результате были выделены и идентифицированы шесть (1-6) моногликозидов: 3 β -(О- β -D-глюкопиранозил)-14 β -гидрокси-кард-4,20(22)-диенолид (орнитогалин), 3 β -(О- α -L-рамнопиранозил)-11 α ,14 β -дигидрокси-5 β -кард-20(22)-енолид (родексин А) [1], 3 β -(О- α -L-арабинопиранозил)-11 α ,14 β -дигидрокси-5 β -кард-20(22)-енолид (орнитогалозид), 3 β -(О- β -D-гулометилозил)-11 α ,14 β ,19-тригидрокси-5 β -кард-20(22)-енолид (орнитоксин) [2], (3 β -(О- α -L-рамнопиранозил)-5,11 α ,14 β -тригидрокси-5 β -кард-20(22)-енолид) (локундъезид), 3 β -(О- α -L-рамнопиранозил)-11 α ,14 β ,19-тригидрокси-5 β -кард-20(22)-енолид (19-гидрокси-сарментогенин-рамнозид) [3].

Целью данной статьи является обобщение результатов изучения карденолидных гликозидов хлороформно-спиртовой (2:1) фракции, полученной из семян *Ornithogalum magnum* Krasch. et Schischk.

В результате разделения суммы гликозидов на колонке силикогеля, содержащем 10 % гипса, было выделено шесть биозидов и один триозид (вещества 7-13), из которых вещество 7 идентифицировано с родексозидом 3 β -(О- α -L-рамнопиранозо- \langle 4 \rightarrow 1 \rangle -О- β -D-глюкопиранозил)-11 α ,14 β -дигидрокси-5 β -кард-20(22)-енолид [4], вещество 8 представляет собой 3 β -(О- β -D-гулометилозо- \langle 4 \rightarrow 1 \rangle -О- β -D-глюкопиранозил)-11 α ,14 β ,19-тригидрокси-5 β -кард-20(22)-енолид, названный нами орнитозидом.

Экспериментальная часть

Объектом настоящего исследования были семена *Ornithogalum magnum* Krasch. et

Schischk (сем. Liliaceae), собранные в Предкавказье в пойме реки Белой.

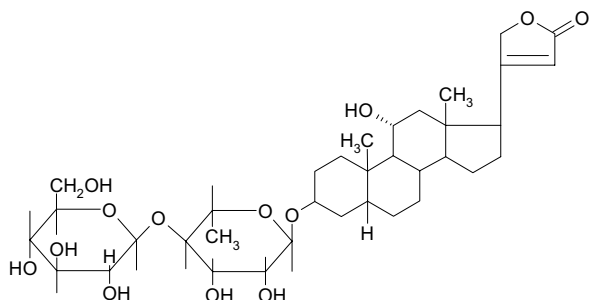
Температуру плавления определяли на блоке Кофлера. Вещества для анализа высушивали в вакууме (10⁻² мм. рт.ст.) над P₂O₅ при температуре (110-115) °С в течение 5 час. Данные элементного состава всех соединений соответствовали вычисленному. УФ-спектры снимали на спектрофотометре СФ-16. Спектры дисперсии оптического вращения снимали на приборе СПУ-Е.

Выделение гликозидов. Как ранее сообщалось [1] из 1.8 кг измельченных семян *O. magnum* карденолидные гликозиды экстрагировали 80 % спиртом до полного извлечения. Из упаренного до 350 мл экстракта гликозиды фракционировали хлороформно-спиртовыми (3:1) и (2:1) смесями. Из хлороформно-спиртовой (3:1) фракции были выделены и идентифицированы шесть моногликозидов (1-6) [1-3].

После упаривания хлороформно-спиртовой (2:1) фракции получено 8 г сухого остатка суммы гликозидов, обладающих более полярными свойствами по сравнению с гликозидами хлороформно-спиртовой (3:1) фракции. Гликозиды хлороформно-спиртовой (2:1) фракции разделяли на колонке силикогеля (h = 110; d = 4 см), содержащем 10 % гипса.

Колонку промывали смесью бензола с н-бутанолом, насыщенным водой, в начале в соотношении 3:1, а затем — 2:1. Гликозиды каждой фракции анализировали с помощью хроматографии на бумаге в системах растворителей толуол - н-бутанол (3:1) и толуол - н-бутанол (2:1), в качестве неподвижной фазы использовали воду (35 %). Фракции с одинаковым гликозидным составом объединяли, упаривали и кристаллизовали. Выделено семь (7-13) индивидуальных веществ карденолидной природы.

В данном сообщении представлены результаты изучения структуры выделенных веществ 7-8. Сведения о других веществах (9-13) будут представлены в последующих сообщениях.



Родексозид (7)

Вещество 7 (родексозид). Гликозид кристаллизуется из изопропилового спирта в форме друз с температурой плавления (178-182) °С, $[\alpha]_D^{20}$ -22° (с. 0.1; этанол). Общая формула $C_{35}H_{54}O_{14}$.

Вещество 7 дает положительные реакции на пятичленное ненасыщенное лактонное кольцо: реакции Раймонда и Легалья [4]. С 84 % раствором кислоты серной вещество образует переходящие во времени окраски, мин.: 1 — слабо-желтая, 5-10 — желтая с зеленовато-голубыми краями, 25-30 — зеленовато-голубая.

Кислотный гидролиз вещества 7. 100 мг вещества 7 растворяли в 10 мл ацетона безводного, прибавляли 0.1 мл кислоты хлористоводородной концентрированной, реакционную смесь перемешивали и выдерживали при комнатной температуре. Полноту гидролиза контролировали с помощью хроматографии на бумаге, импрегнированной формамидом. В качестве подвижной фазы использовали хлороформ. На седьмые сутки исходного вещества на хроматограмме не обнаруживалось. Дальнейшую обработку гидролизата проводили, как описано в [1].

Агликон вещества 7. Хлороформное извлечение кислотного гидролизата вещества 7 упаривали до сухого остатка, который кристаллизовали из смеси растворителей метанол - эфир. Получено 34 мг кристаллов агликона вещества 7 с температурой плавления (263-270) °С, $[\alpha]_D^{20}$ + 21.3° (с. 0.1; метанол). Общая формула $C_{23}H_{34}O_5$.

Сахарный компонент вещества 7. Водный остаток после извлечения хлороформом агликоновой части исследуемого гликозида обрабатывали 2.0 г анионита АВ-17 с целью удаления из раствора хлор-иона. Затем анионит отфильтровывали, фильтрат упаривали до сиропообразного остатка, который растворяли в 3 мл этанола и сахарный компонент в хроматографировали на бумаге системе растворителей БУВ (4:1:2). В результате установлено, что

вещество 7 включает два сахарных остатка - L-рамнозу и D-глюкозу.

Ферментативный гидролиз вещества 7. 80 мг вещества 7 растворяли в 4 мл воды, прибавляли 80 мг сухого ферментного препарата виноградной улитки, тщательно перемешивали ферментируемую смесь и выдерживали в термостате при температуре (37-40) °С в течение 1 сут. Полноту гидролиза контролировали с помощью хроматографии на бумаге, импрегнированной водой, в качестве подвижной фазы использовали смесь толуол - н-бутанол (3:1). По истечении указанного времени в ферментируемой смеси исходное вещество 7 отсутствовало. Затем ферменты осаждали 15 мл этанола. Полученную смесь нагревали до кипения и фильтровали через фильтр, уплотненный кизельгуром. После упаривания фильтрата остаток кристаллизовали из спирто-водной среды. Выпавшие кристаллы (49 мг) имели температуру плавления (247-251) °С, $[\alpha]_D^{20}$ -24° (с. 0.5; метанол). Общая формула $C_{29}H_{44}O_9$.

Полученное в результате ферментативного гидролиза вещество идентифицировано с родексином А (3β-(О-β-D-рамнопиранозил)-11α,14β-дигидрокси-5β-кард-20(22)-енолидом [1].

Маточник упаривали до удаления растворителя, а остаток растворяли в 5 мл воды. Полученный раствор обрабатывали 5 мл хлороформа с 15 % этанола для удаления остатков родексина А. Водную фазу упаривали до 0.5 мл. Полученный остаток хроматографировали на бумаге в системе растворителей н-бутанол - кислота уксусная - вода (4:1:2). В результате установлено, что при ферментации вещества 7 отщепляется сахарный компонент — D-глюкоза. Конфигурацию гликозидных связей определяли методом Кляйна [5].

Вещество 8 (орнитозид). Выделенный гликозид (271 мг) кристаллизуется из метанола в форме бесцветных игл с температурой плавления (226-230) °С.

Элементный состав: найдено, %: С — 58.87; Н — 7.58. $C_{35}H_{54}O_{15}$, вычислено, %: С — 58.8; Н — 7.61.

Водно-спиртовой раствор вещества 8 с 3 каплями 10 % раствора натрия нитропрусида и несколькими каплями 0.5 % раствора щелочи образует красное окрашивание (реакция Легалья) [4].

Высушенная хроматографическая бумага с нанесенным на нее раствором м-динитробензола в бензоле, а затем метанольным раствором щелочи (6 г натрия гидроксида, 25 мл воды, 45 мл метанола). После чего появляется

сине пятно вещества 8, что указывает на его карденолидную природу.

Кислотный гидролиз вещества 8. В 15 мл ацетона суспендировали 12 мг вещества 8, прибавили 0.15 мл кислоты хлористоводородной концентрированной и выдерживали до полного гидролиза исследуемого вещества, ежедневно степень расщепления контролировали методом хроматографии на бумаге в системе растворителей толуол – н-бутанол (2:1). В качестве неподвижной фазы использовали воду (35 %). Через 12 сут в гидролизате отсутствовало исходное вещество. Затем в гидролизуемую смесь прибавляли 2.5 мл воды, ацетон отгоняли в вакууме, а водный остаток (0.95 мл) обрабатывали хлороформом (5 раз по 1 мл). Из органической фазы получили 2.5 мг смолистого остатка, а с водной фазы после удаления серебра оксидом хлор-иона получено 1.7 мг сиропообразного остатка. При хроматографировании на бумаге, импрегнированной форамидом, остатка хлороформной фракции с использованием хлороформа в качестве подвижной фазы обнаружен 19-гидроксисарментогенин [2].

В системе растворителей н-бутанол – метилэтилкетон - боратный буферный раствор (1:1:2) были обнаружены два сахарных компонента: с R_f 0.08, что соответствует D-гулометиозе и с R_f 0.01, что соответствует D-глюкозе.

Ферментный гидролиз вещества 8. 100 мг вещества 8, 150 мг фермента виноградной улитки, 40 мл воды тщательно перемешивали и выдерживали при температуре (38-40) °С в течение 1 сут. Полноту гидролиза вещества 8 контролировали с помощью хроматографии на бумаге. Продукт ферментации экстрагировали хлороформно-спиртовой смесью (3:1). Хлороформно-спиртовую смесь упаривали в вакууме, а остаток (68 мг) растворяли в хлороформе, содержащем 20 % этанола. Извлечение упаривали и кристаллизовали. Получено 49 мг монозида с общей формулой $C_{29}H_{44}O_9$, $[\alpha]_D^{20} + 21.0 \pm 3^\circ$ (с. 0.2; метанол), температура плавления (170-173° / 250-253) °С идентично-

го орнитоксину или 3β-(O-β-D-гулометметилозил)-11α,14β,19-тригидрокси-5β-кард-20(22)-енолиду [2].

После высаживания фермента из водной фазы 96 % спиртом и последующим концентрированием фильтрата до 2.5 мл в системе БУВ (4:1:2) установлена D-глюкоза, которая имеет в гликозиде пиранозную форму и β-гликозидную связь (Таблица).

Результаты и их обсуждение

Для выделения карденолидов измельченные семена *Ornithogalum magnum* экстрагировали 80 % спиртом. Полученное извлечение упаривали до водного остатка, который очищали хлороформом, а затем фракционировали хлороформно-спиртовыми смесями 3:1 и 2:1. В предыдущих сообщениях были опубликованы результаты исследований хлороформно-спиртовой фракции (3:1), из которой были выделены и идентифицированы шесть (1-6) карденолидных гликозидов [1, 2, 3].

Сумму гликозидов хлороформно-спиртовой фракции (2:1) разделяли на колонке силикогеля, содержащем 10 % гипса, с последующим промыванием ее бензол-бутанольной смесью (3:1), а затем (2:1). Отбираемые фракции анализировали хроматографически. Фракции, имеющие одинаковый карденолидный состав, объединяли, растворители упаривали, а остаток кристаллизовали. В результате получено семь полярных гликозидов. В данном сообщении приведены результаты исследования двух веществ (7 и 8).

Вещество 7 (родексозид). Гликозид при кислотном гидролизе расщепляется на агликон с общей формулой $C_{23}H_{34}O_5$ и два сахара - L-рамнозу и D-глюкозу.

Агликон был идентифицирован с 3β,11α,14β-тригидрокси-5β-кард-20(22)-енолидом (сарментогенином) [1].

Для определения порядка присоединения в исследуемом веществе сахарных компонентов был проведен ферментный гидролиз. В результате был получен монозид сарментогенин-рамнозид или родексин А [1] и сахарный

Таблица
Определение гликозидной связи в орнитозиде (8)

Гликозид	Молекулярная масса	$[\alpha]_D$ (градус)	$[M]_D$ (градус)
орнитоксин	552.6	20.6 (мет.)	-118.9
орнитозид	714.8	25.4 (мет.)	-182.9
$\Delta [M]_D$ D-глюкозный остаток в орнитозиде (8)			-69.0
α-метил-D-глюкопираноза	194.18	+158.9 (H ₂ O)	+300
β-метил-D-глюкопираноза	194.18	-34.2 (H ₂ O)	-65.4

компонент D-глюкоза. В исследуемом гликозиде определены конфигурации гликозидных связей по Кляйну [5]. Установлено, что L-рамноза присоединена к агликону сарментогенину α-, а D-глюкоза к L-рамнозе — β-гликозидной связью.

На основании проведенных исследований вещество 7 идентифицировано с 3β-(O-α-L-рамнопиранозо-<4→1>O-β-D-глюкопиранозил)-11α,14β-дигидрокси-5β-кард-20(22)-енолидом или родексозидом, ранее выделенном из ландыша майского [6].

Вещество 8 (орнитозид). Выделенный гликозид имеет общую формулу C₃₅H₅₄O₁₅. На основании физико-химических свойств, УФ-спектра, имеющего максимум при длине волны 218 нм (Lg ε 4.25), ИК-спектра и качественных цветных реакций (Легая и Раймонда [4]) исследуемое вещество 8 отнесено к карденолидным гликозидам.

При кислотном гидролизе [1] вещество расщепляется на агликон 19-гидрокси-сарментогенин, D-гулометилозу и D-глюкозу. Для установления порядка присоединения сахаров в молекуле исследуемого гликозида проведено его ферментативное расщепление. В результате получен монозид орнитоксин [2] и D-глюкоза (Схема).

Конфигурацию гликозидной связи между D-гулометилозой орнитоксина и D-глюкозой

орнитозиды определяли по методу Кляйна [5]. Установлено, что конечный сахарный компонент в орнитозиде (8) имеет β-D-глюкозидную связь (Таблица).

Таким образом, структуру карденолидного гликозида орнитозиды (8) выделенного из семян *Ornithogalum magnum*, можно представить как 3β-(O-β-D-гулометилпиранозо-<4→1>O-β-D-глюкопиранозил)-11α,14β, 19-тригидрокси-5β-кард-20(22)-енолид, который является новым соединением карденолидной природы.

Выводы

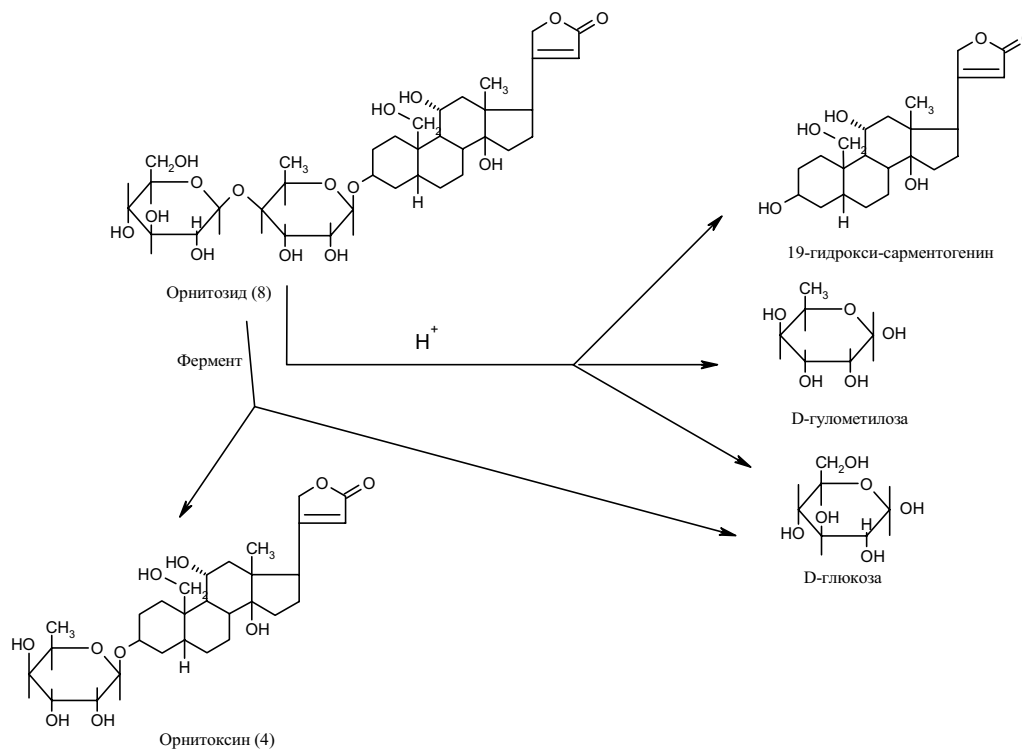
Из хлороформно-спиртовой фракции (2:1), полученной из семян *Ornithogalum magnum* Krasch. et Schischk., методом распределительной колоночной хроматографии на силикагеле, содержащем 10 % гипса, выделено семь (7-13) биозидов карденолидной природы.

Установлено, что вещество 7 — 3β-(O-α-L-рамнопиранозо-<4→1>O-β-D-глюкопиранозил)-11α,14β-дигидрокси-5β-кард-20(22)-енолид - идентично родексозиду, а вещество 8 является новым соединением и определено как 3β-(O-β-D-гулометилозо-<4>1>O-β-D-глюкопиранозил)-11α,14β,19-тригидрокси-5β-кард-20(22)-енолид, названный нами орнитозидом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Комиссаренко С.Н. Карденолидные гликозиды семян *Ornithogalum magnum* Krasch. et Schischk. орнитогалин и родексин А // Фармаком. — 2005. - № 4. - С. 53-56.

Схема



Превращения орнитозиды (8)

2. Комиссаренко С.Н. Карденолидные гликозиды семян *Ornithogalum magnum* Krasch. et Schischk. орнитогалозид и орнитоксин // Фармаком. — 2006. - № 1/2. - С. 119-121.
3. Комиссаренко С.Н. Карденолидные гликозиды семян *Ornithogalum magnum* Krasch. et Schischk. локундьезид и 19-гидрокси-сарментогенин-рамнозид // Фармаком. — 2006. - № 3. - С. 36-39.
4. Практикум по фармакогнозии. Химический анализ ЛРС, содержащих карденолиды / Ковалев В.Н., Попова В.Н., Сербин А.Г., Серая Л.М., Картмазова Л.С. / Под общ. ред. Ковалева В.Н. - Х., 2004. - 321 с.
5. K. Klyne. The Configuration of the Anomeric Carbon Atom in some Cardiac // Biochem. - 1950. - Vol. 44, № 4. - P. 41.
6. Kubelka W., Eichorn-Keiser V. Sarmentogenin-Glykoside in *Convallaria majalis* L. Isolierung von Rodexin A und Podexosid // Pharm. Acta Helv. - 1970. - Bd. 45. - S. 513.

Резюме

Комиссаренко С.М.

Карденолідні глікозиди насіння *Ornithogalum magnum* Krasch. et Schischk. — біозиди родексозид і орнітозид

Із насіння *Ornithogalum magnum* Krasch. et Schischk. із хлороформно-спиртової (2:1) фракції за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, що містить 10 % гіпсу, виділено 7 карденолідних глікозидів. На основі фізико-хімічного аналізу та продуктів перетворення 2 із

них визначено як 3β-(O-α-L-рамнопіранозо-<4→1>O-β-D-глюкопіранозил)-11α,14β-дигідрокси-5β-кард-20(22)-енолід (родексозид) та 3β-(O-β-D-гулометилілозо-<4→1>O-β-D-глюкопіранозил)-11α,14β,19-тригідрокси-5β-кард-20(22)-енолід (орнітозид). Орнітозид є новою, раніше не описаною сполукою.

Summary

Komissarenko S.N.

Cardenolid glycosides of *Ornithogalum magnum* Krasch. et Schischk. seeds – biosides rodexoside and ornithoside

From *Ornithogalum magnum* Krasch. et Schischk seeds from chloroform – alcoholic (2:1) fraction with the help of column chromatography on silica gel with 10 % gypsum 7 kardenolid glycosides were isolated. On basis of physicochemical analysis and transmutation products 2 of them were determined as 3β-(O-α-L-rhamnopyranose-<4→1>O-β-D-glucopyranosyl)-11α,14β-dihydroxy-5β-card-20(22)-enolid (rodexoside) and 3β-(O-β-D-gulomethyllozo-<4→1>O-β-D-glucopyranosyl)-11α,14β,19-trihydroxy-5β-card-20(22)-enolid (ornithoside). Ornithoside is new, previously undescribed compound.

Комиссаренко Сергій Николаевич. Окончил Харьковский фармацевтический институт (1989). К.фарм.н. (2002). Ассистент кафедры фармакогнозии НФаУ.

Готові лікарські засоби

УДК 615.454.1

Воловик Н.В., Безугла О.П., Ляпунов М.О., **Шевченко В.В.**
Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів»
Інститут радіофізики та електроніки імені О.Я. Усікова НАН України

Вплив ультрафіолетового опромінення на реологічні властивості гелів на основі карбомеру 980

Досліджено вплив потужного УФ-опромінення на реологічні параметри гелів на основі карбомерів. Показано, що структурна в'язкість гелів знижується зі збільшенням енергетичної дози опромінення. Стабільність консистенції гелів під впливом УФ-опромінення залежить від луку, що використовується як нейтралізатор. Нейтралізація амінами та введення у склад гелів метилпарагідроксибензоату (метилпарабену) і динатрію едетату зменшує негативний вплив УФ-опромінення на структурну в'язкість гелів.

Для чутливих до дії світла лікарських препаратів випробування світлостабільності має бути невід'ємною частиною стресових випробувань [1]. Ці дослідження необхідно проводити на етапі фармацевтичної розробки з метою вибору оптимального складу, пакувальних матеріалів і умов зберігання, а також при дослідженні стабільності. Для доказу того, що дія світла не призводить до неприпустимих змін якості, слід оцінити характеристики світлостабільності, що властиві лікарським препаратам [2].

Карбомери знаходять широке застосування як гелеутворювачі та стабілізатори дисперсних систем у складі м'яких лікарських засобів

[3]. Під впливом світла відбувається окиснення карбомерів; це призводить до зменшення структурної в'язкості гелів на основі карбомерів, якого можна запобігти додаванням відповідного антиоксиданта [4]. За даними літератури [4], світлостабільність гелів, утворених карбомерами, може бути також поліпшена застосуванням амінного нейтралізатора триетаноламіну або додаванням 0.05-0.10 % водорозчинного УФ-фільтра (наприклад, бензофенону-2 або бензофенону-4) в комбінації з 0.05-0.10 % етилендіамінтетрауксусної кислоти.

Метою даної роботи є дослідження впливу потужного ультрафіолетового опромінення та

складу допоміжних речовин на реологічні властивості гелів на основі карбомеру 980.

Об'єкти та методи досліджень

Об'єктами досліджень були гелі, одержані при нейтралізації 1 % водних дисперсій карбомеру 980 трометамолом або натрію гідроксидом до рН (6.5 ± 0.5) (цей діапазон рН забезпечує максимальну в'язкість гелів [6]). Також досліджували гелі, у складі яких додатково застосовували як УФ-фільтр метилпарагідроксибензоат (метилпарабен) у концентрації 0.1 %, а також динатрію едетат (трилон Б) у концентрації 0.1 %. Для розчинення метилпарагідроксибензоату до складу гелів додатково включали пропіленгліколь у концентрації 5 %.

Реологічні дослідження проводили на ротацийному віскозиметрі з коаксіальними циліндрами «REOTEST-2» (Німеччина) у діапазоні градієнтів швидкості зсуву від 0.33 c^{-1} до 437.0 c^{-1} при температурі $20 \text{ }^\circ\text{C}$. Будували реограми плинності, що відображають залежність напрути зсуву t_r від градієнта швидкості D_r . За кривою плинності визначали тип течії системи, наявність тиксотропних властивостей, розраховували структурну в'язкість за формулою: $\eta = \tau_r / D_r$.

Як джерело опромінювання використовували дугову ртутну лампу типу ДРТ-120. Для визначення рівня світлового потоку та його спектрального складу використовували вимірювач потужності лазерного опромінювання типу ИМО-2Н і набори світлофільтрів [5], що призначені для виділення найбільш характерних спектральних ліній ртуті.

Зразки гелів піддавали дії світла при загальній світловій експозиції $1.2 \text{ млн лк} \cdot \text{год}$ і енергетичній експозиції у ближній ультрафіолетовій області $17.5 \text{ Вт} \cdot \text{год}/\text{м}^2$, $70 \text{ Вт} \cdot \text{год}/\text{м}^2$, $140 \text{ Вт} \cdot \text{год}/\text{м}^2$ та $210 \text{ Вт} \cdot \text{год}/\text{м}^2$.

Результати та їх обговорення

Для проведення досліджень щодо світлостабільності гелів необхідно було провести ряд попередніх вимірювань, пов'язаних із використанням нестандартизованого джерела опромінювання — дугової ртутної лампи типу ДРТ-120.

Результати вимірювань інтегрального світлового потоку та його спектральних складових, виконані для типової відстані приймача від джерела опромінювання, показали, що у всіх досліджуваних випадках потужність опромінювання зменшується обернено пропорційно квадрату цієї відстані з похибкою, що не перевищувала 10 %.

Дослідження показали, що близько 25 % потужності зазначеного джерела, що реєструє приймач, припадає на розширений оптичний діапазон спектра I, який включає ультрафіолетову область, видиму область і короткохвильову ділянку інфрачервоного діапазону (260 нм - 2800 нм), а інше опромінювання (близько 75 %) припадає на середню та дальню інфрачервону область II.

У процесі вимірювань це потребувало використання спектрального фільтра. Результати вимірювань потужності опромінювання в області I (інтегральні за спектром і на окремих лініях ртуті) надані для відстані $L = 150 \text{ мм}$ і діаметра вхідного отвору вимірювача потужності ИМО-2Н $d = 14 \text{ мм}$, наведені в Табл. 1. Похибка вимірювань складала 15-20 %.

На основі проведених досліджень обраний стандартний світлофільтр БСЗ, що мав високу пропускну здатність в області I спектра і був практично непрозорий в області II спектра.

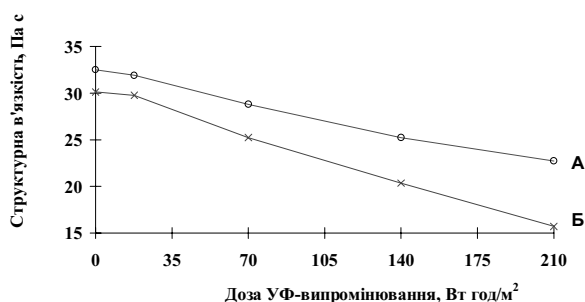
Обрані умови дозволили оцінити вплив УФ-опромінення на структурну в'язкість гелів.

Результати дослідження реологічних властивостей гелів до та після УФ-опромінення наведені на Рис. 1-3 та в Табл. 2. На Рис. 1 наведена залежність структурної в'язкості гелів від енергетичної дози УФ-опромінення, на Рис. 2 і 3 наведені реограми плинності гелів, що були нейтралізовані трометамолом (Рис. 2) і натрію гідроксидом (Рис. 3) до УФ-опромінення та після нього.

Результати досліджень показали, що зі збільшенням енергетичної дози опромінювання знижуються реологічні параметри гелів: структурна в'язкість (Рис. 1) і межі плинності (Рис. 2 і 3). Після опромінення гелі зберігають неньютонівський тип течії, тобто гель-золь переходу при цьому не відбувається. Із наведених на Рис. 2 і 3 даних видно, що гелеві основи з підвищенням енергетичної дози УФ-опромінення до $210 \text{ Вт} \cdot \text{год}/\text{м}^2$ зберігають пластичний тип течії, незважаючи на зниження реологічних параметрів.

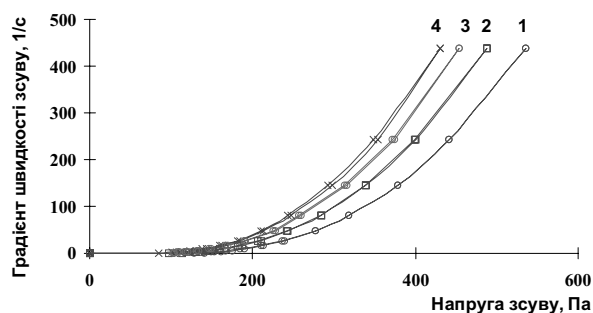
Світлостабільність гелів залежить від лугу, що використовується як нейтралізатор. Так, при використанні як нейтралізатора трометамолу структурна в'язкість гелю, що був підданий експозиції $210 \text{ Вт} \cdot \text{год}/\text{м}^2$ в УФ-області спектра, зменшилася у середньому на 23 % порівняно з контрольним зразком (гель до опромінення), а при використанні натрію гідроксиду — на 44 % (Рис. 1, Табл. 2). Тобто застосування амінного нейтралізатора трометамолу сприяє зменшенню світлочутливості гелів на основі карбомеру 980.

Рисунок 1



Залежність структурної в'язкості (при температурі 20 °С і градієнті швидкості зсуву $D_r = 5.4 \text{ c}^{-1}$) від дози УФ-опромінювання для гелів, отриманих при нейтралізації 1 % дисперсій карбополу 980 трометамолом (А) і натрію гідроксидом (Б)

Рисунок 2

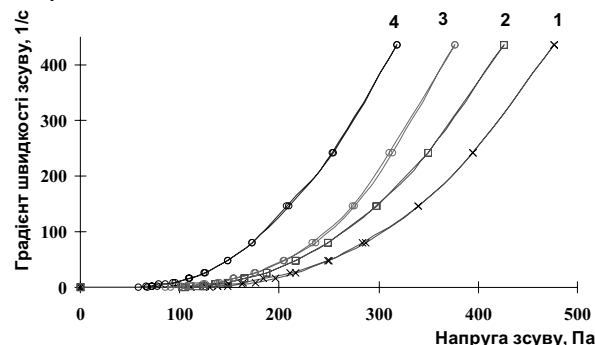


Реограми, отримані при температурі 20 °С для гелів, що були піддані дії світла при різній енергетичній експозиції в УФ-області спектра

1 — 0 Вт·год/м²; 2 — 70 Вт·год/м²; 3 — 140 Вт·год/м²; 4 — 210 Вт·год/м².
Нейтралізація 1 % дисперсії карбомеру 980 трометамолом.

Дані, наведені у Табл. 2, також свідчать, що введення до складу гелів динатрію едетату та метилпарагідроксибензоату може суттєво поліпшити світлостабільність гелів. Причому для гелів, нейтралізованих трометамолом, найбільш значущою виявляється наявність

Рисунок 3



Реограми, отримані при температурі 20 °С для гелів, що були піддані дії світла при різній енергетичній експозиції в УФ-області спектра

1 — 0 Вт·год/м²; 2 — 70 Вт·год/м²; 3 — 140 Вт·год/м²; 4 — 210 Вт·год/м².
Нейтралізація 1 % дисперсії карбомеру 980 натрію гідроксидом.

метилпарагідроксибензоату, а для гелів, нейтралізованих натрію гідроксидом, найбільш значущою виявляється наявність динатрію едетату.

Сумісне введення до складу гелів динатрію едетату та метилпарагідроксибензоату зводить до мінімуму негативний вплив УФ-опромінювання на реологічні властивості гелів як при нейтралізації карбомеру 980 трометамолом, так і натрію гідроксидом. Це свідчить про доцільність введення до складу гелів, одержаних із використанням карбомерів, метилпарагідроксибензоату та динатрію едетату тим більше, що ці речовини виконують також функції відповідно антимікробного консерванта та антиоксиданта.

Слід зазначити, що дія потужного УФ-опромінювання не спричинила зміни кольору й прозорості гелів. Для запобігання зменшення структурної в'язкості гелів їх слід зберігати у захищеному від світла місці та в упаковці, що захищає від дії світла, наприклад, в алюмінієвих тубах або в банках із темного скла.

Таблиця 1

Результати вимірювань потужності опромінювання в області I

Набір фільтрів	Спектральний діапазон (лінія), нм	Потужність, мВт	Густина потужності, Вт/м ²	Чистота виділення, %
-	-	38	250	-
БС3	260-2800	11	71	100
БС7+УФС6	365	1.1*	7.1	10*
ЖС12+СС15	436	0.9*	6.3	9*
ЖС18+ПС7+СЗС21	546	1.2*	8.4	11*
ОС13	578	1.3*	9.1	12*

Примітка.

* — у перерахунку на пропускання фільтрів.

Таблиця 2

Вплив УФ-опромінення на структурну в'язкість гелів на основі карбомеру 980

Концентрація динатрію едетату, %	Концентрація метилпарагідроксибензоату, %	Dr, с ⁻¹	Структурна в'язкість (η), Па·с (при температурі 20 °С)			
			нейтралізація трометамолом		нейтралізація натрію гідроксидом	
			доза УФ-опромінення, Вт·год/м ²			
			0	210	0	210
0	0	5.4	32.5	24.38 (-25 %)*	30.06	15.7 (-48 %)
		27	8.88	6.83 (-23 %)	8.02	4.66 (-42 %)
		81	3.94	3.05 (-23 %)	3.54	2.13 (-40 %)
0	0.1	5.4	36.02	33.85 (-6 %)	29.52	25.2 (-14.7 %)
		27	9.8	9.48 (-3.3 %)	7.53	6.5 (-13.7 %)
		81	4.35	4.23 (-2.8 %)	3.18	2.78 (-12.6 %)
0.1	0	5.4	34.94	28.7 (-17.9 %)	14.08	13.63 (-3.2 %)
		27	9.59	7.96 (-17 %)	3.63	3.47 (-4.4 %)
		81	4.23	3.48 (-17.7 %)	1.53	1.49 (-2.6 %)
0.1	0.1	5.4	28.7	28.7 (0 %)	14.1	14.05 (-0.7 %)
		27	7.85	7.8 (-0.6 %)	3.74	3.73 (-0.3 %)
		81	3.43	3.4 (-0.6 %)	1.59	1.58 (-0.6 %)

Примітка.

У дужках зазначено відсоток зниження структурної в'язкості порівняно з контрольним зразком до опромінювання.

Висновки

1. УФ-опромінення сприяє зменшенню реологічних параметрів (зокрема, структурної в'язкості) гелів на основі карбомеру 980 при зберіганні пластичного типу течії.

2. Використання амінного нейтралізатора трометамолу і введення у склад гелів метилпарагідроксибензоату та динатрію едетату зводять до мінімуму негативний вплив УФ-опромінення на консистенцію гелів на основі карбомеру 980.

ЛІТЕРАТУРА

1. Надеждающая производственная практика лекарственных средств. Активные фармацевтические ингредиенты. Готовые лекарственные средства. Руководства по качеству. Рекомендации PIC/S / Под ред. Н.А. Ляпунова, В.А. Загория, В.П. Георгиевского, Е.П. Безуглой. — К.: МОРИОН. — 472 с.

2. Настанова 42-3.3:2004. Настанови з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності / В. Георгієвський, М. Ляпунов, О. Безугла та ін. - К.: МОЗ України, 2004. - 59 с.

3. Компендиум 2005 — лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. — К.: Морион, 2006. — 1920 с.

4. Handbook of Pharmaceutical Excipients. — 2nd ed. / Ed. by Anley Wade and Paul J. Weller. — Washington/London: Amer. Pharm. Association/The Pharm. Press, 1994. — 651 p.

5. Зайдель А.Н., Островская Г.В., Островский Ю.И. Техника и практика спектроскопии. - М.: Наука, 1972. - 376 с.

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

Резюме

Воловик Н.В., Безуглая Е.П., Ляпунов Н.А., Шевченко В.В.

Влияние ультрафиолетового облучения на реологические свойства гелей на основе карбомеров

Исследовано влияние мощного УФ-облучения на реологические параметры гелей на основе карбомеров. По-

казано, что структурная вязкость гелей снижается с увеличением энергетической дозы облучения. Стабильность консистенции гелей под действием УФ-облучения зависит от щелочи, используемой в качестве нейтрализатора. Нейтрализация аминами и введение в состав гелей метилпарагидроксибензоата (метилпарабена) и динатрия едетата снижает негативное действие УФ-облучения на структурную вязкость гелей.

Summary

Volovik N.V., Bezuglaya E.P., Lyapunov M.O., Shevchenko V.V.

Effect of ultraviolet irradiation on rheological characteristics of gels at the basis of carbomer 980

The effect of powerful ultraviolet irradiation on rheological characteristics of gels at the basis of carbomers was studied. It was shown that structural viscosity of gels reduced at the increase of energetic radiation dose. The stability of consistence of gels at the effect of ultraviolet irradiation depended on alkali, which has been used as neutralizer. The neutralization by amines and introduction to the composition of gels of methylparahydroxybenzoate (methylparaben) and disodium edetate decreased negative effect of ultraviolet irradiation to structural viscosity of gels.

Воловик Наталя Валеріївна. Закінчила Харківський державний університет. Мол. наук. співр. лабораторії рідких і м'яких лікарських засобів ДП ДНЦЛЗ.

Безугла Олена Петрівна. Закінчила Харківський фармацевтичний інститут. Пров. наук. співр. лабораторії рідких і м'яких лікарських засобів ДП ДНЦЛЗ. К.фарм.н. Ст. наук. співр.

Ляпунов Микола Олександрович. Закінчив Харківський фармацевтичний інститут. Завідувач лабораторії рідких і м'яких лікарських засобів ДП ДНЦЛЗ. Д.фарм.н. Професор.

Шевченко Валерій Вікторович. Закінчив Харківський державний університет. Д.ф.-м.н. Ст. наук. співр. ІРЕ НАН України.

Дунай Е.В., Ляпунов Н.А., Жемерова Е.Г., Ляпунова А.Н.

Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств»

Влияние вспомогательных веществ на эффективность антимикробного консервирующего действия крема мометазона фууроата

Приведены результаты изучения эффективности антимикробного консервирующего действия крема мометазона фууроата 0.1 % на гидрофобной эмульсионной основе 2-го рода в зависимости от наличия в составе препарата воска белого и гексиленгликоля. Проведенные экспериментальные исследования показали, что наличие в составе препарата воска белого обеспечивает эффективность антимикробного консервирующего действия на уровне критерия В; гексиленгликоль обеспечивает эффективное консервирующее действие препарата в отношении бактерий и грибов на уровне критерия А; при сочетании воска белого и гексиленгликоля наблюдается синергический антимикробный эффект в отношении плесневых грибов.

В соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи Украины (ГФУ) с целью предотвращения микробной загрязненности в процессе хранения или использования мягкие лекарственные средства (МЛС) должны обладать эффективным консервирующим действием. Это достигается либо за счет введения в состав лекарственного средства антимикробных консервантов, либо за счет антимикробной активности действующих и/или вспомогательных веществ. На стадии разработки лекарственного средства необходимо доказать, что антимикробная активность лекарственного средства обеспечивает надлежащую защиту от нежелательных эффектов, которые могут возникнуть в результате микробной загрязненности лекарственного средства или увеличения в нем числа жизнеспособных микроорганизмов в процессе хранения и использования [1, 2].

Изучение эффективности антимикробных консервантов является одним из этапов выбора и научного обоснования состава мягких лекарственных средств [3].

В ГП ГНЦЛС проводилась разработка препарата-генерика — крема мометазона фууроата 0.1 % на гидрофобной эмульсионной основе 2-го рода. В состав референтного препарата Элоком, крем 0.1 % («Schering Plough Labo N.V.», Бельгия) антимикробные консерванты не входят [4], в соответствии с этим их не вводили и в состав препарата-генерика. Поскольку оба препарата обладали эффективным консервирующим действием в отсутствие антимикробных консервантов, были проведены исследования эффективности антимикробного консервирующего действия в зависимости от наличия в составе препарата-генерика вспомогательных веществ, которые могли оказывать антимикробное действие, в частности, воска белого и гексиленгликоля.

Материалы и методы

В качестве объектов исследования служили образцы кремов мометазона фууроата 0.1 %:

- 1) не содержали воска белого и гексиленгликоля;
- 2) содержали 5 % воска белого и не содержали гексиленгликоля;
- 3) содержали 12 % гексиленгликоля и не содержали воска белого;
- 4) содержали 5 % воска белого и 12 % гексиленгликоля.

Исследование эффективности консервирующего действия образцов крема мометазона фууроата 0.1 % проводили биологическим методом, описанным в [1].

Использовали следующие тест-штаммы микроорганизмов:

- *Staphylococcus aureus* ATCC 6538,
- *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027,
- *Candida albicans* ATCC 885-653,
- *Aspergillus niger* ATCC 16404.

Бактерии выращивали при температуре от 30 °С до 35 °С в течение 18-24 ч на питательной среде № 1 [1], *C. albicans* — при температуре от 20 °С до 25 °С в течение 48 ч на среде № 2 [1] без добавления антибиотика, *A. niger* — в течение 7 суток на среде № 2 без добавления антибиотика.

Содержимое каждой тубы, содержащей по 20 г крема, инокулировали монокультурой одного из тест-микроорганизмов, обеспечивая микробную нагрузку в пределах от 10⁵ КОЕ/г до 10⁶ КОЕ/г препарата. В каждой тубе контактированный препарат тщательно перемешивали для обеспечения однородного распределения микроорганизмов в образце. Затем каждую тубу герметично закрывали и хранили в течение 28 суток при температуре от 20 °С до 25 °С в защищенном от света месте.

Для определения исходной микробной нагрузки готовили контрольную группу из четырех флаконов, содержащих по 20 мл стериль-

ного 0.9 % раствора натрия хлорида. Каждый из флаконов контрольной группы инокулировали монокультурой одного из тест-микробных организмов. В каждый флакон вносили тот же объем суспензии тест-микробного организма, что и во флаконы с испытуемыми образцами. Из каждого флакона делали высевы на плотные питательные среды для определения исходной микробной нагрузки.

Для определения числа жизнеспособных клеток тест-микробных организмов в 1 г препарата из каждого инокулированного образца в соответствии с рекомендациями [1] проводили высевы прямым методом на соответствующие плотные питательные среды через 2 сут., 7 сут., 14 сут. и 28 сут. после инокуляции.

Результаты и их обсуждение

Критерием оценки эффективности консерванта в лекарственной форме служит снижение числа жизнеспособных клеток тест-микробных организмов в препарате за определенный период времени после его инокуляции. В соответствии с требованиями [1] для препаратов местного применения существует два критерия оценки эффективности антимикробных консервантов – критерий А и критерий В (Рис. 1). В соответствии с критерием А в препаратах для местного применения через 2 суток логарифм снижения числа жизнеспособных клеток бактерий должен составлять не менее 2, через 7 суток – не менее 3, через 28 суток число жизнеспособных клеток бактерий не должно увеличиваться. Логарифм снижения числа жизнеспособных клеток грибов через 14 суток должен составлять не менее 2 и в дальнейшем число жизнеспособных клеток грибов не должно увеличиваться. Критерий А соответствует рекомендуемой эффективности. В тех случаях, когда критерий А не может быть достигнут, например, по причине возможных неблагоприятных воздействий на пациента или химическую стабильность лекарственной формы при увеличении концентрации консерванта, может быть использован критерий В. В соответствии с критерием В логарифм снижения числа жизнеспособных клеток бактерий через 14 суток должен составлять не менее 3, в дальнейшем число жизнеспособных клеток бактерий не должно увеличиваться; логарифм снижения числа жизнеспособных клеток грибов через 14 суток должен составлять не менее 1, в дальнейшем число жизнеспособных клеток грибов не должно увеличиваться.

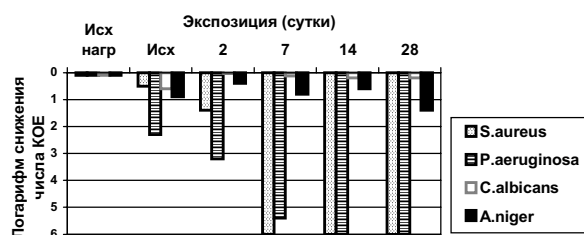
Рисунок 1



Требования Европейской Фармакопеи и ГФУ к эффективности консервирующего действия в препаратах для местного применения

Результаты исследований показали, что в препарате на гидрофобной основе, не содержащей ни воска белого, ни гексиленгликоля, эффективность консервирующего действия в отношении синегнойной палочки удовлетворяла требованиям критерия А; в отношении золотистого стафилококка не удовлетворяла требованиям критерия А, но удовлетворяла требованиям критерия В. Эффективность в отношении грибов — не удовлетворяла требованиям критериев А и В (Рис. 2).

Рисунок 2



Эффективность антимикробного консервирующего действия крема мометазона фууроата 0.1 % при отсутствии в составе препарата воска белого и гексиленгликоля

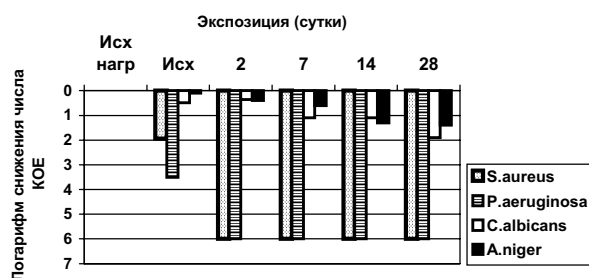
Введение в основу воска белого увеличило эффективность консервирующего действия. В отношении бактерий образцы препарата удовлетворяли требованиям критерия А, а в отношении грибов — критерия В (Рис. 3).

Если в состав крема в качестве дисперсионной среды входит гексиленгликоль, то происходит существенное увеличение эффективности антимикробного консервирующего действия в отношении бактерий и грибов (Рис. 4). Как видно из данных, представленных на Рис. 4, при наличии в составе крема гексиленгликоля уже в исходных посевах отсутствовали жизнеспособные клетки стафилококка, синегнойной палочки и дрожжевого гриба *Candida albicans*. Жизнеспособные клетки плесневого гриба *Aspergillus niger* не были обнаружены через 7 суток. Такая эффектив-

ность антимикробного консервирующего действия соответствует требованиям критерия А.

Видимо, появление в гидрофобном креме дисперсной фазы, содержащей высокую концентрацию гексиленгликоля, вызывает перераспределение клеток микроорганизмов из вазелина в гликолевую фазу, в которой происходит их быстрая гибель.

Рисунок 3



Эффективность антимикробного консервирующего действия крема мометазона фуруата 0.1 %, содержащего 5 % воска белого

Рисунок 4



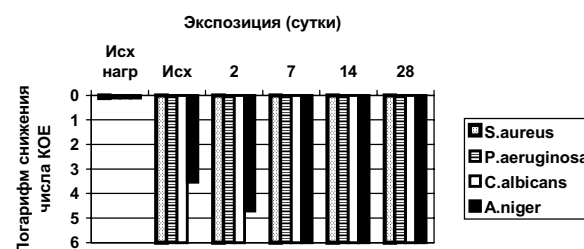
Эффективность антимикробного консервирующего действия крема мометазона фуруата 0.1 %, содержащего 12 % гексиленгликоля

При сочетании в гидрофобной основе гексиленгликоля и воска белого эффективность антимикробного консервирующего действия в отношении бактерий и *C. albicans* была такой же, как и у основы, содержащей только гексиленгликоль. При этом несколько увеличилась эффективность консервирующего действия в отношении *Aspergillus niger*; логарифм снижения числа жизнеспособных клеток этого тест-микроорганизма в исходном высеве составил 3.5 тогда как в основе, содержащей только гексиленгликоль — 1.4, что позволяет предположить наличие некоторого синергического эффекта в отношении плесневых грибов (Рис. 5).

Таким образом, проведенные экспериментальные исследования показали, что гидрофобная эмульсионная основа 2-го рода в отсутствие гексиленгликоля и воска белого не обеспечивает эффективной защиты крема мометазона фуруата от микробной контаминации

в процессе хранения и использования. Наличие в составе крема 5 % воска белого обеспечивает эффективность антимикробного консервирующего действия препарата на уровне критерия В ГФУ [1]. При наличии в составе крема 12 % гексиленгликоля или комбинации 12 % гексиленгликоля и 5 % воска белого эффективность антимикробного консервирующего действия крема существенно превышает требования критерия А ГФУ, что позволяет не включать дополнительно в состав препарата антимикробные консерванты [5].

Рисунок 5



Эффективность антимикробного консервирующего действия крема мометазона фуруата 0.1 %, содержащего 12 % гексиленгликоля и 5 % воска белого

Выводы

1. Гидрофобная эмульсионная основа 2-го рода не обеспечивает соответствия эффективности антимикробного консервирующего действия крема мометазона фуруата 0,1 % требованиям ГФУ.

2. Наличие в составе крема мометазона фуруата 0.1 % гексиленгликоля или гексиленгликоля в комбинации с воском белым обеспечивает соответствие эффективности антимикробного консервирующего действия требованиям ГФУ на уровне критерия А, что позволяет избежать использования дополнительных антимикробных консервантов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
2. European Pharmacopoeia. - 5th ed. - Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2006. — P 447-449.
3. Настанова 42-3.1:2004. Настанови з якості. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка / М. Ляпунов, В. Георгієвський, О. Безугла та ін. — К.: МОЗ України, 2004. — 15 с.
4. Компендіум 2005 — лікарські препарати / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. — К.: Морион, 2006. — 1920 с.
5. Настанова 42-3.6:2004. Настанови з якості. Лікарські засоби. Допоміжні речовини / М. Ляпунов, В. Георгієвський, О. Безугла та ін. — К.: МОЗ України, 2004. — 12 с.

Резюме

Дунай О.В., Ляпунов М.О.,
Жемерова К.Г., Ляпунова А.М.

Вплив допоміжних речовин на ефективність антимікробної консервуючої дії крему мометазону фууроату

Наведено результати вивчення ефективності антимікробної консервуючої дії крему мометазону фууроату на гідрофобній емульсійній основі 2-го роду залежно від наявності у складі препарату воску білого та гексиленгліколю. Проведені експериментальні дослідження показали, що наявність у складі препарату воску білого забезпечує ефективність антимікробної консервуючої дії на рівні критерію В; гексиленгліколь забезпечує ефективну консервуючу дію препарату по відношенню бактерій і грибів на рівні критерію А; при поєднанні воску білого та гексиленгліколю спостерігається синергічний антимікробний ефект щодо плісневих грибів.

Summary

Dunay E.V., Lyapunov N.A.,
Jemerova E.G., Lyapunova A.N.

Effect of excipients to the effectiveness of antimicrobial preserving effect of mometasone furoate cream

Results of the study of the effectiveness of antimicrobial preserving effect of mometasone furoate 0.1 % cream with hydrophobic emulsion basis of second type subject on the presence in preparations composition of beeswax white and hexylen glycol were given. Conducted experimental studies showed that the presence at preparation's composition of beeswax white has provided the effectiveness of antimicro-

bial preserving effect at the level of B criterion; hexylen glycol has provided effective antimicrobial preserving effect of preparation concerning bacteria and fungi at the level of A criterion; in combination of beeswax white with hexylen glycol synergistic antimicrobial effect concerning mold has been observed.

Дунай Елена Вячеславовна. Окончила Харьковский государственный университет (1996). Работает в ГП ГНЦЛС (с 1996). И.о. научного сотрудника лаборатории микробиологических исследований ГП ГНЦЛС.

Ляпунов Николай Александрович. Окончил Харьковский фармацевтический институт. Работает в ГП ГНЦЛС (с 1972). Заведующий лабораторией жидких и мягких лекарственных средств ГП ГНЦЛС. Д.фарм.н. (1990.). Профессор (1993). Член Редакционного Совета Государственной Фармакопеи Украины (ГФУ).

Жемерова Екатерина Георгиевна. Окончила Харьковский государственный университет (1985). Работает в ГП ГНЦЛС (с 1989). Заведующая лабораторией микробиологических исследований ГП ГНЦЛС (2005). К.фарм.н. (2006).

Ляпунова Анна Николаевна. Окончила Национальный фармацевтический университет (2004). Мл. науч. сотрудник лаборатории жидких и мягких лекарственных средств ГП ГНЦЛС (2004).

УДК615.322:615.453.4:615:072

Зубченко Т.М.

Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів»

Вивчення можливості підвищення ступеня вивільнення суми флаволігнанів із капсульних мас силібору

Проведені експериментальні дослідження обґрунтували одержання капсульних мас силібору методом співосадження. Встановлено, що плаздон К-90D є найбільш доцільним носієм при виборі гідрофільної матриці. Введення даної речовини до складу капсульної маси підвищує ступінь розчинення силібору, що підтверджується випробуваннями *in vitro*. Вивчено умови одержання капсульних мас силібору на кінцевій стадії технологічного процесу отримання субстанції.

Силібор — препарат із плодів розторопші плямистої, що містить суму флаволігнанів (силібінін, ізосилібін, силідіанін і силікрістін). Він відноситься до групи засобів, що виявляють високу гепатозахисну активність, випускається у формі таблеток або капсул [1, 2, 5, 6]. Технологія препарату була розроблена в 1977 році у Харківському науково-дослідному хіміко-фармацевтичному інституті колективом авторів під керівництвом к.фарм.н. Драніка Л.І. Відомо, що флаволігнани, як правило, не розчинні або практично не розчинні у воді. Результатом цього є незадовільна повнота їх вивільнення із лікарського препарату та, як наслідок, його низька біологічна доступність (БД). Одним із напрямків досліджень при ство-

ренні нових лікарських форм на основі силібору з належним розчиненням є розробка комплексів із введенням біологічно активних речовин у молекулу носія. При цьому через комплексоутворення спостерігається підвищення молекулярної дисперсності речовин і покращення солюбілізації практично не розчинних у воді сполук, що призводить до більш ефективного їх всмоктування, тобто до підвищення біодоступності та фармакологічної активності лікарського засобу. Серед відомих на сьогодні носіїв особливу увагу привертають похідні крохмалю — циклодекстрини (ЦД), пектини, кислота β-гліциризинова та ін. [8-11].

Описані також дослідження з одержання аддуктів із циклодекстрином, комплексних

сполук із фосфатиділхоліном або з деякими аміноцукрами [8].

Можливість утворення комплексів включення (КВ) силібору з ЦД було підтверджено також методом ІЧ-спектроскопії [11].

Одержані комплекси силібору із ЦД і пектином було досліджено на наявність можливих змін його фармакологічної активності. Встановлено, що композиція силібору з пектином виявила дію, аналогічну дії силібору, а КВ з ЦД були менш ефективні, ніж субстанція силібор без наповнювачів. Цей факт пояснюють стійким блокуванням через комплексоутворення з ЦД функціональних груп силібору, що беруть участь у біохімічних реакціях [11].

Створення композицій мало розчинних активних лікарських речовин із гідрофільними носіями є ще одним із засобів підвищення їх розчинення. Відомі три методи одержання розчинних композицій капсульних мас.

Метод сплавлення. Проводиться сплавлення фізичної суміші активної речовини та поліетиленгліколю (ПЕГ-6000-9000) у різних співвідношеннях при постійному перемішуванні до утворення гомогенної розплавленої маси, яку охолоджують подрібнюють, просіюють [14, 15]. Таким способом були, наприклад, одержані тверді, розчинні у воді композиції силімарину [2].

Метод співрозчинення. Нерозчинні активні речовини диспергують у частині органічного розчинника (або суміші розчинників), в якому добре розчинний гідрофільний носій (наприклад, поліетиленгліколь (ПЕГ) або полівінілпіролідон (ПВП)). У другій частині підбраного розчинника розчиняють гідрофільний носій. Одержану суміш активної речовини та розчин ПЕГ або ПВП змішують і нагрівають до одержання прозорого розчину. Потім розчинник випарюють, залишок висушують, подрібнюють, просіюють [14, 15].

Метод преципітатно-коацерватний. Проводять співрозчинення активної речовини та гідрофільного носія у спирті при нагріванні. Після охолодження утворений комплекс осаджують водою, осад висушують і подрібнюють [14, 15]. Цей метод покладений в основу одержання водорозчинної композиції силімарину для препарату «Легалон» у формі капсул [2].

Після вивчення відомих літературних джерел [1, 2, 4, 5, 6, 8-17] постала задача розробки композиції на основі силібору, яка б мала високу повноту вивільнення, бажану та очікувану дію флаванолігнанів і не виявляла побічної дії, обумовленої зв'язком зі сполуками-носіями.

Метою даного дослідження є вивчення можливості утворення водорозчинних композицій субстанції силібор із водорозчинними допоміжними речовинами та впливу умов і методів їх утворення на повноту вивільнення діючої речовини.

Матеріали та методи

Об'єктами дослідження були субстанція силібор та очищений концентрат суми флаволігнанів виробництва ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я». Як допоміжні речовини застосовували лактозу моногідрат, натрію крохмалю гліколят, дикальцію фосфату дигідрат, поліетиленгліколь (ПЕГ 6000), полівінілпіролідон низькомолекулярний (ПВП), плаздон К-90 D, плаздон S-630, полісорбат 80 (твін 80). При проведенні комплексу науково-дослідних робіт використовували прилади: спектрофотометри СФ-56, «Спексод 200» (Німеччина), рідинний хроматограф «Agilent 1100» (США), прилад для випробування на розчинення із кошиком фірми «PharmaTest» (Німеччина), ваги електронні фірми «Metler Toledo».

Субстанція силібор відноситься до категорії речовин, практично не розчинних у воді, що не дає можливості використання (за умовами ДФУ) [18] в якості середовищ розчинення води та 0.1 М розчину кислоти хлористоводневої. Підвищення розчинення флаволігнанів можливо досягнути введенням у середовище розчинення суфактантів (полісорбат 80, натрію лаурил сульфат, натрію холат та ін.) [8, 13]. Використання спирту різної концентрації в якості середовища розчинення можливе у виняткових випадках, його застосування вимагає додаткового обґрунтування. У попередніх дослідженнях розчинення проводили у лужному середовищі (рН 10), приготованому на 0.1М розчині натрію гідроксиду. Це середовище не відповідає вимогам ДФУ [18]. Беручи до уваги належну розчинність флаволігнанових сполук у лужних розчинах, розчинність препаратів на основі флаволігнанів у формі капсул вивчали у фосфатно-буферних розчинах рН 7.0-8.0. Було встановлено, що буферний розчин рН 7.5 може бути використаний як середовище розчинення. Вміст однієї капсули, що відповідає 0.1 г силібору, розчиняється у 250 мл цього розчину. Тому буферний розчин рН 7.5 прийнятий нами в якості середовища розчинення для подальшого випробування. Умови випробування: температура середовища розчинення — 37 °С; об'єм середовища розчинення — 900 мл; час — 60 хв; швидкість

обертання кошика — 100 об/хв; періодичність відбору проб — 10-20 хв; об'єм проби — 5 мл. Після кожного відбору проб до приладу додавали 5 мл буферного розчину рН 7.5, нагрітого до температури 37 °С. Дослідження проводили згідно вимог [18].

Для порівняльного вивчення вивільнення флаволігнанів використовували експресний метод аналізу. Кількісне визначення суми флаволігнанів у силіборі проводилося за [19, 20] — за забарвленими продуктами взаємодії флаволігнанів з 2,4-динітрофенілгідразином. Метод дуже чутливий. Зокрема, реакція проходить тільки в розчині метанолу, її неможливо здійснити у водному середовищі. В [7] описана методика визначення флаволігнанів із використанням методу прямої УФ-спектрофотометрії за довжини хвилі 338 нм. При цьому (для запобігання завищення результатів за рахунок супутніх речовин) розрахунок вмісту суми флаволігнанів у сумарному екстракті силібору проводили, враховуючи поправковий коефіцієнт 0.9. В якості стандартної речовини використали силібінін. Незважаючи на недостатню селективність, вважаємо можливим використання цієї методики для визначення ступеня вивільнення флаволігнанів. Проби зразків по 5 мл відбирали через задані проміжки часу і розводили 10 мл 0.2 М фосфатного буферного розчину рН 7.5. Кількість вивільненої суми флаволігнанових сполук зі зразків визначали методом УФ-спектрофотометрії за довжини хвилі 338 нм в кюветі з товщиною шару 10 мм. Як розчин порівняння використовували розчин робочого стандартного зразка (РСЗ) силібініну, приготований таким чином: близько 0.025 г (точна наважка) РСЗ силібініну поміщали у мірну колбу місткістю 25 мл, доводили об'єм розчину 96 % спиртом до позначки; 2.5 мл одержаного розчину поміщали у мірну колбу місткістю 25 мл і доводили об'єм розчину 0.2 М фосфатним буферним розчином рН 7.5 до позначки.

Експериментальна частина

Для розробки композицій силібору з водорозчинними наповнювачами та зволожувачами було проведено серію дослідів за різних умов та співвідношень компонентів.

1. Приготування фізичних сумішей. Готували масу для капсулювання певного складу (Табл. 1).

а) Пряме змішування складових маси. Наважку субстанції силібор та наповнювачі зважували в кількості, необхідній для приготування 100 капсул (Табл. 1), проводили сухе змішу-

вання до рівномірного розподілу речовин, суху грануляцію та наповнювали капсули. Маса досить об'ємна. Наповнені капсули піддавали випробуванню на розчинення. Кількість флаволігнанових сполук, що вивільнилась із капсул, приготованих прямим змішуванням, становить (10 ± 1) %, що є достатньо низьким показником (Табл. 2, Рис. 1(а)).

б) Волога грануляція водними композиціями зволожувачів. Субстанцію силібор та наповнювач (дикальцію фосфат дигідрат) зважували в кількості, необхідній для приготування 100 капсул (Табл. 1), проводили сухе змішування до рівномірного розподілу речовин. В якості зволожувача використовували твін 80 у поєднанні з одним із таких компонентів: плаздон S-630, плаздон K-90D, ПВП низькомолекулярний. У стакан зважували 1 г твіну 80 додавали 3 мл води очищеної та розчиняли на водяній бані при нагріванні до температури 50 °С. До приготованого водного розчину твіну 80 вводили 1 г плаздону і розмішували при температурі 50 °С до розчинення. Сухі маси силібору зволожували при перемішуванні різними композиціями водних розчинів, наведеними у Табл. 1. Вологу грануляцію проводили протиранням крізь сито з діаметром отворів 1 мм. Гранулят висушували на повітрі, проводили суху грануляцію. Наповнені капсули піддавали випробуванню на розчинення. Показники вивільнення флаволігнанових сполук із капсул, приготованих способом вологої грануляції, були кращі ніж із капсул, одержаних прямим змішуванням, але не відповідали вимогам [18] і були достатньо низькими: від 14 % до 32 % (Табл. 2, Рис. 1(б)).

2. Приготування капсульних мас силібору на основі спиртового розчину субстанції та водних і спиртових розчинів допоміжних речовин

а) Змішування спиртового розчину субстанції з водним розчином зволожувачів у різних співвідношеннях. Розчини змішували у випарній чашці до однорідної консистенції у співвідношеннях, як зазначено у Табл. 3.

Приготування 50 % розчину субстанції у 96 % спирті проводили на водяній бані при перемішуванні та нагріванні до температури 50 °С. Водні розчини ПЕГ 6000 (50 %) та ПВП низькомолекулярного (40 %) було приготовано у воді очищеній, нагрітій до температури 40 °С. Після змішування розчинів проводили випарювання суміші на водяній бані та висушування у сушильній шафі при температурі 70 °С. Висушену масу подрібнювали, наповнювали желатинові капсули таким чином, щоб

доза силібору складала 0.1 г/капсулу, і піддавали випробуванню на розчинення. Результати наведені в Табл. 3, Рис. 2. Показники вивільнення флаволігнанових сполук із капсульних мас силібору, приготованих зазначеним способом, становлять від 9 % до 20 %, що є достатньо низьким показником.

б) *Змішування спиртових розчинів субстанції силібор і допоміжних речовин.* Для приготування капсульних мас були підібрані допоміжні речовини, розчинні в спирті етиловому різних концентрацій. В якості гідрофільних носіїв використовували ПВП низькомолекулярний, плаздон К-90D, плаздон S-630, поліетиленгліколь 6000, твін 80. В якості наповнювачів — лактозу 80 або целактозу, в якості дезинтегранта — натрію крохмалю гліколят. Склад композицій наведено в Табл. 4. Попе-

редньо було встановлено, що з підвищенням концентрації спирту ступень вивільнення зростає. Оптимальна концентрація спирту для розчинення субстанції силібор та допоміжних речовин становить 70%-80 %. Суміш допоміжних речовин розчиняли у 100 мл 80 % спирту. До розчину додавали 10 г субстанції при перемішуванні та нагріванні до повного розчинення компонентів (прозорого розчину). Одержані розчини переносили у випарні чашки, випарювали на водяній бані до сухого залишку, подрібнювали, наповнювали зразки капсул і піддавали їх випробуванню на розчинення. Показники вивільнення флаволігнанових сполук із капсульних мас силібору, приготованих зазначеним способом, складають від 55 % до 75 %. Кращі результати вивільнення одержані для капсульних мас із плаздоном К-90D, при цьо-

Таблиця 1

Склад капсульних мас, одержаних методом прямого змішування та вологої грануляції

Назва речовини	Вміст речовини у складі, г		
	1	2	3
силібор	10	10	10
дикальцію фосфат дигідрат	7.0	7.0	7.0
твін 80	1.0	1.0	1.0
полівінілпіролідон низькомолекулярний	1.0	–	–
плаздон К-90D	–	1.0	–
плаздон S-630	–	–	1.0

Таблиця 2

Ступінь вивільнення суми флаволігнанів із капсульних мас силібору, одержаних методом прямого змішування та вологої грануляції

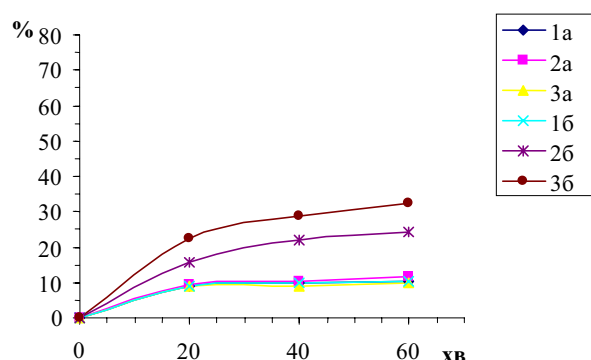
Склад	Ступінь вивільнення флаволігнанів, у відсотках (n=3)					
	капсульні маси, приготовані методом прямого змішування			капсульні маси, приготовані методом вологої грануляції		
	20 хв	40 хв	60 хв	20 хв	40 хв	60 хв
1	9.02	9.95	10.20	9.0	12.4	14.3
2	9.40	10.54	11.85	22.6	28.9	32.3
3	8.98	9.20	9.85	15.8	21.8	24.4

Таблиця 3

Склад капсульних мас, одержаних на основі суміші спиртового розчину субстанції силібор і водного розчину допоміжних речовин

Розчини	Співвідношення розчинів	Ступінь вивільнення флаволігнанів, у відсотках (n=3)		
		20 хв	40 хв	60 хв
спиртовий розчин субстанції - водний розчин ПЕГ 6000	1 : 1	11.2	13.6	15.6
	1 : 1.5	14.4	16.4	17.9
	1 : 2	16.5	18.1	19.6
спиртовий розчин субстанції - водний розчин ПВП низькомолекулярного	1 : 0.25	7.4	8.1	9.2
	1 : 0.5	7.8	10.1	12.1
	1 : 1	10.7	14.0	15.7
	1 : 2	12.5	17.0	19.0

Рисунок 1



Криві вивільнення суми флаволігнанів із капсульних мас силібору, одержаних методом прямого змішування

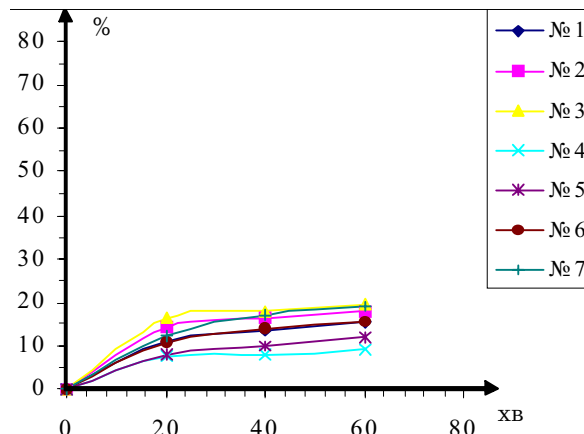
1а, 1б - маси із ПВП;
2а, 2б - маси із плаздом К-90D;
3а, 3б - маси із плаздом S-630.

му самі композиції допоміжних речовин мають значно менший вплив на швидкість і ступінь вивільнення, а важливою умовою належних результатів є повне розчинення складових маси (Табл. 5, Рис. 3). До недоліків можна віднести високу трудомісткість технологічного процесу та використання у великих кількостях спирту етилового, що може сприяти підвищенню собівартості лікарської форми.

3. Капсульні маси, одержані змішуванням спиртового розчину очищеного концентрату суми флаволігнанів і спиртових розчинів допоміжних речовин.

Предметом подальших досліджень стало вивчення можливості одержання капсульної маси силібору як частини технологічного процесу виробництва субстанції силібор. Із цією метою було проведено ряд експериментів із напрацюванням зразків капсульної маси із очищеного концентрату силібору (смолистою залишку) та допоміжних речовин. Допоміжні речовини розчиняли у спирті етилового у

Рисунок 2



Криві вивільнення суми флаволігнанів із капсульних мас силібору, одержаних зі спиртового розчину субстанції та спиртового розчину допоміжних речовин

співвідношення спиртового розчину субстанції до водного розчину ПЕГ 6000: № 1 - 1:1; № 2 - 1:1.5; № 3 - 1:2;
співвідношення спиртового розчину субстанції до водного розчину ПВП: № 4 - 1:0.25; № 5 - 1:0.5;
№ 6 - 1:1; № 7 - 1:2.

співвідношенні 1:10 при нагріванні на водяній бані до повного розчинення.

При приготуванні капсульних мас розчинення у 80 % спирті проводили таким чином. Спочатку розчиняли допоміжні речовини наповнювачі (лактозу моногідрат та натрію лаурил сульфат, що входять до всіх складів мас), потім у спиртовий розчин добавляли речовини, що дозволяють покращити процес вивільнення діючих речовин із лікарської форми: ПВП, ПЕГ 6000 (склад 1), плаздон К-90D і ПЕГ 6000 (склад 2), плаздон S-630, ПЕГ 6000 (склад 3), плаздон S-630, полісорбат 80(склад 4), плаздон К-90D і полісорбат 80 (склад 5). (Табл. 5). В одержаному розчині допоміжних речовин в аналогічних умовах розчиняли до прозорого

Таблиця 4

Склад капсульних мас, одержаних на основі суміші спиртового розчину субстанції силібор і спиртового розчину допоміжних речовин

Назва речовини	Вміст речовини у складі, г				
	1	2	3	4	5
силібор	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
лактоза 80	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
натрію крохмалю гліколят	0.6	0.	0.6	0.6	0.6
ПВП низькомолекулярний	6.8	-	-	-	-
плаздон К-90D	-	6.8	-	6.8	6.8
плаздон S-630	-	-	6.8	-	-
поліетиленгліколь 6000	0.	0.2	0.2	0.1	-
твін 80	-	-	-	0.1	0.2

Таблиця 5

Склад капсульних мас, одержаних зі спиртового розчину очищеного концентрату суми флаволігнанів і спиртового розчину допоміжних речовин

Назва речовини	Вміст речовини у складі, г				
	1	2	3	4	5
очищений концентрат суми флаволігнанів	15.6	15.6	15.6	15.6	15.6
лактоза 80	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5
натрію крохмалю гліколят	0.53	0.53	0.53	0.53	0.53
ПВП низькомолекулярний	16.9	-	-	-	-
плаздон К-90D	-	16.9	-	16.9	16.9
плаздон S-630	-	-	16.9	-	-
поліетиленгліколь 6000	0.6	0.6	0.6	0.3	
твін 80				0.3	0.6

Таблиця 6

Ступінь вивільнення суми флаволігнанів із капсульної маси, одержаної зі спиртового розчину силібору або очищеного концентрату суми флаволігнанів і спиртового розчину допоміжних речовин

Склад	Ступінь вивільнення флаволігнанів, у відсотках (n=3)					
	капсульні маси, приготовані зі спиртового розчину субстанції та спиртового розчину допоміжних речовин			капсульні маси, приготовані зі спиртового розчину очищеного концентрату суми флаволігнанів і спиртового розчину допоміжних речовин		
	20 хв	40 хв	60 хв	20 хв	40 хв	60 хв
1	26.8	47.4	56.6	29.8	44.4	56.6
2	36.8	59.6	74.9	39.8	57.6	73.9
3	24.6	44.8	54.8	27.8	42.8	54.8
4	35.6	57.8	73.4	41.6	59.8	74.4
5	35.2	56.7	70.6	40.2	56.7	72.6

Рисунок 3

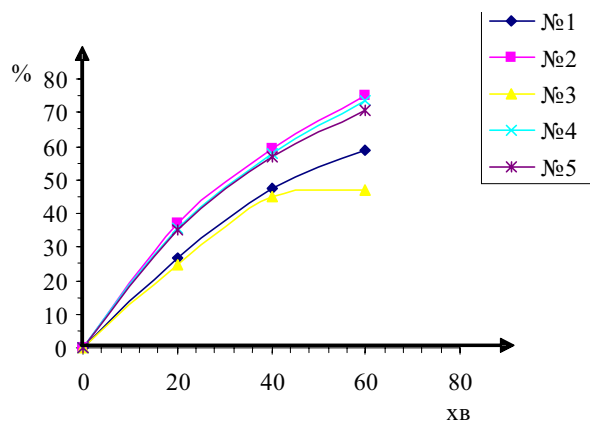
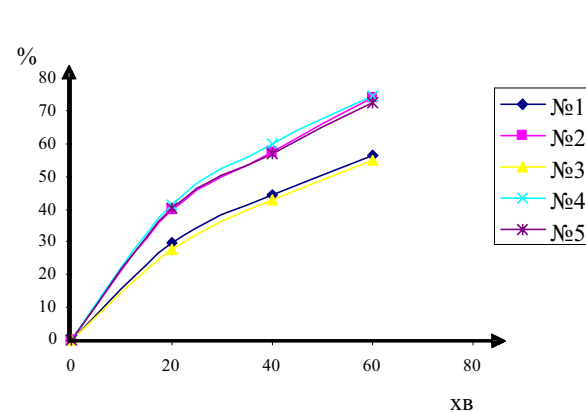


Рисунок 4



Криві вивільнення суми флаволігнанів із капсульних мас силібору, одержаних зі спиртового розчину субстанції та спиртового розчину допоміжних речовин

- № 1 — маса із ПВП, ПЕГ 6000;
 № 2 — маса із плаздоном К-90D, ПЕГ 6000;
 № 3 — маса із плаздоном S-630, ПЕГ 6000;
 № 4 — маса із плаздоном К-90D, ПЕГ 6000, твіном 80;
 № 5 — маса із Плаздоном К-90D, твіном 80.

Криві вивільнення суми флаволігнанів із капсульних мас силібору, одержаних зі спиртового розчину очищеного концентрату суми флаволігнанів і спиртового розчину допоміжних речовин

- № 1 - маса із ПВП, ПЕГ 6000;
 № 2 - маса із плаздоном К-90D, ПЕГ 6000;
 № 3 - маса із плаздоном S-630, ПЕГ 6000;
 № 4 - маса із плаздоном К-90D, ПЕГ 6000, твіном 80;
 № 5 - маса із плаздоном К-90D, твіном 80.

розчину очищений концентрат силібору (смолистий залишок) Одержані спиртові розчини випарювали у лабораторному ротаційному вакуум-випарювальному апараті до густого залишку, потім висушували під вакуумом при температурі від 70 °С до 80 °С. Висушену масу подрібнювали, просіювали, наповнювали капсули. Як видно із Табл. 5, введення спиртових розчинів зазначених допоміжних речовин дозволяє значно підвищити ступінь розчинення та вивільнення флаволігнанових сполук (до 70 %). Кращі показники вивільнення діючих речовин показали композиції з плаздомом К-90D (склад 2 та склад 5).

Результати досліджень показали можливість одержання капсульних мас як із субстанції силібор, так із очищеного концентрату, одержаного безпосередньо при виробництві.

Таким чином, для вирішення поставленої задачі нами були підібрані допоміжні речовини-носії та зволожувачі, розчинні у воді та у спирті різних концентрацій. Визначено оптимальні умови отримання композицій. Вивчено вплив температури розчинення, співвідношення розчинів активної та допоміжних речовин, їх концентрація, концентрація розчинників для розчинення складових капсульної маси на ступінь вивільнення суми флаволігнанів.

Висновки

1. Найбільший ступінь вивільнення діючих речовин спостерігається з капсульних мас, приготованих зі спиртових розчинів субстанції силібор або очищеного концентрату, одержаного на кінцевій стадії виробництва субстанції, та спиртових розчинів допоміжних речовин.

2. Введення до складу капсульних мас плазду К-90D в композиції з ПЕГ 6000 і твіном 80 сприяє значному підвищенню ступеня розчинення та повноті вивільнення суми флаволігнанів.

3. Встановлено, що плаздон К-90D є найбільш доцільним носієм при виборі гідрофільної матриці. Підвищена ступінь розчинення силібору підтверджується випробуваннями *in vitro*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Способ получения суммы полиоксифенилхроманонов: А.с. 603386, А 61 К 35/78 / Драник Л.И., Долганенко Л.Г., Беликов В.В., Безрук П.И., Ткалич Л.В., Несмиян Т.Я. (СССР) - Бюл. № 15.
2. Флавано-лигнановая композиция и лекарственное средство на ее основе: RU 2157225, А 61К35/78 / Вехтер В., Цеске Х. (Россия).

3. Поліпшення швидкості розчинення препарату Силібор / Доровський О.В., Зубченко Т.М., Скакун Н.М., Лещенко В.О., Ханін В.А. // Матеріали VI Національного з'їзду фармацевтів України. — 2005. — С. 802.
4. Влияние вспомогательных веществ на процесс растворения бефола из таблеток / Крученков А.А., Щербакова О.В., Пятин Б.М., Клюев С.М. // Химико-фармацевтический журнал. — 1990. — Т. 24, № 2. — С. 41-44.
5. Казаринов Н.А., Штейнгатт М.В., Скакун Н.Н. Итоги и перспективы развития производства твердых лекарственных средств // Фармаком. — 1999. - № 3/4. — С. 47-52.
6. Казаринов Н.А., Штейнгатт М.В. Основные результаты и перспективы развития исследований по созданию твердых лекарственных форм // Фармаком. — 1995. - № 4. — С. 4-7.
7. Сокольская Т.А. Комплексная переработка плодов расторопши пятнистой и создание на ее основе препарата «Силимар» // Химико-фармацевтический журнал. - 2000. — Т. 34, № 9. — С. 27-23.
8. Технология и стандартизация лекарств: Сб. научн. тр. / Под ред. В.П. Георгиевского, Ф.А. Конева. — Харьков: ООО «Рирер», 1996. — Т. 1. - 784 с.
9. Толстикова Г.А., Муринов Ю.И., Балтина Л.А. Комплексы β-глицирризиновой кислоты с лекарственными веществами как новые транспортные формы // Химико-фармацевтический журнал. — 1990. — Т. 24, № 8. - С. 26-27.
10. Чайка Л.А., Хаджай Я.И., Либина В.В. Фармакотоксикологические аспекты применения циклодекстринов в качестве носителей лекарственных средств (обзор) // Там же. — Т. 24, № 7. — С. 19-23.
11. Получение и экспериментальное обоснование новых лекарственных форм силібора / Шестаков Г.Н., Василенко Ю.К., Компанцев В.А., Фролова Л.М., Компанцева Е.В., Коноплева Г.Е., Максименко Т.И., Доркина Е.Г. // Фармація. — 1988. - № 3. — С. 5-18.
12. Constituents of Silybum marianum. Structure of Isosilybin and Stereochemistry of Silybin / A. Arnone, L. Merlini, A.Zanarotti // T.C.S. Chem. Comm. — 1979. - S. 695-697.
13. Dissolution Test for Silymarin Tablets and Capsules / Campodonico A., Collado E., Ricci R. et al // Drug Development and Industrial Pharmacy. — 2001. — Vol. 27, № 3. — P. 261-265.
14. Feng-Qian Li, Jin-Hong Hu. Improvement of the Dissolution Rate of Silimarin by Means of Solid Dispersions // Chem. Pharm. Bull. — 2004. — Vol. 52, № 8. - P. 972-973.
15. Singla A., Vijan T. Dissolution of sulphamethoxazole from polyethylene and polyvinylpyrrolidone solid dispersions // Drug Development and Industrial Pharmacy. — 1990. — Vol. 16, № 5. — P. 875-882.
16. Use of polymer materials in creation of oral forms with controlled physico-chemical and biopharmaceutical properties / Kazarinov N., Borisenko J., Shevchenko S., Shteingart M. // Intern. Seminar Novel drug formulation systems and delivery devices. — Riga, 1991. — P. 12.
17. Comparative pharmacokinetics of silipide and silymarin in rats / Morazzoni P., Montalbetti A., Malandrino S. // Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet. - 1993. - № 18. - P. 289-297.
18. 2.9.3. Тест «Розчинення» для твердих дозованих форм // Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр» - 1-е вид. - Харків: PIPEP, 2001. - С. 153-157. — Довнення 1. - Харків: PIPEP, 2004 - С. 66-70.
19. Cesky Lecopis 1997. — Dopl. 1999. — Praha: Grada Publishing, a.s., 1999.
20. Mariendistelfruchte // Deutsche Arzneibuch. - 1997.

Резюме

Зубченко Т.Н.

Изучение возможности повышения степени высвобождения суммы флаволигнанов из капсульных масс силибора

Проведенные экспериментальные исследования обосновали получение капсульной массы силибора методом соосаждения. Установлено, что плаздон К-90D является наиболее рациональным носителем при выборе гидрофильной матрицы. Введение данного вещества в составы капсульной массы повышает степень растворения силибора, что подтверждается испытаниями *in vitro*. Изучены условия получения капсульных масс силибора на заключительной стадии технологического процесса получения субстанции.

Summary

Zubchenko T.M.

Study of the possibility of the increase of release degree of the sum of flavolignanes from Silibor capsular masses

Conducted experimental studies based the production of Silibor capsular masses by coprecipitation method. It has been established that plasdon K-90D was the most rational carrier at the choice of hydrophilic matrix. The introduction of that substance to the composition of capsular mass increased the degree of Silibor dissolution, what have been confirmed by tests *in vitro*. Conditions of the obtaining of Silibor capsular masses at final stage of manufacturing process of substance production were studied.

Зубченко Тамара Миколаївна. Закінчила Український заочний політехнічний інститут (1974). Здобувач при ДП ДНЦЛЗ. Наук. співр. кафедри аптечної технології ліків Національного фармацевтичного університету.

УДК 615.277.3:615.456

Стадниченко А.В., Краснопольский Ю.М.

Закрытое акционерное общество «Биолек»

Получение и характеристики липосомальной формы идарубицина

Создана липосомальная форма цитостатического антибиотика идарубицина. Липосомы получены из яичного лецитина с помощью экструзионной технологии. Изучены показатели инкапсуляции и антимикробная активность по сравнению с лекарственной формой идарубицина, имеющейся на рынке Украины.

Токсичность и, в частности, кардиотоксичность антрациклиновых антибиотиков — одна из главных причин, ограничивающих их применение в клинике. Поскольку частота проявления кардиотоксического действия зависит от дозы и резко возрастает при высоких кумулятивных дозах, противоопухолевую активность антрациклинов нельзя использовать полностью [1]. Наиболее широкое распространение получило представление о свободнорадикальном механизме кардиотоксического действия [2]. В соответствии с этой теорией образующиеся супероксид, водорода пероксид и гидроксильные радикалы стимулируют перекисное окисление липидов мембран кардиоцитов, что приводит к повреждению митохондрий и ингибированию синтеза жизненно важных ферментов [3]. Для того чтобы проявилось цитостатическое действие препарата, необходимо его присутствие в клетке в активной форме и в необходимой концентрации.

За счёт регенерации фосфолипидами повреждённых мембран клеток липосомальные формы цитостатиков способствуют снижению токсичности, а также создают условия для пролонгированного действия антибиотика, что приводит к повышению эффективности терапии [4].

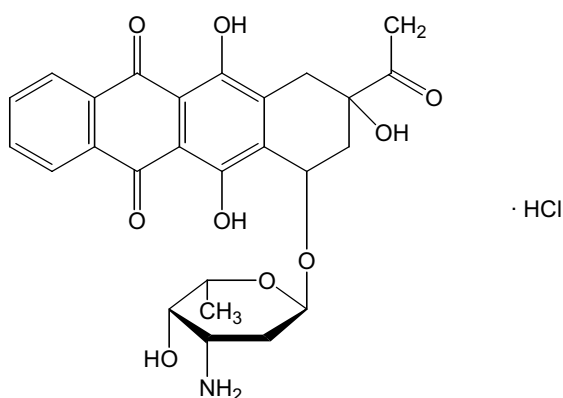
При производстве липосомальной формы водорастворимых лекарственных средств возникает проблема как можно полнее поместить действующее вещество в липосому. Это достигается либо за счёт химического градиента (между внутренней полостью липосомы и внешним раствором) и использования полимерного покрытия при производстве жидких липосом; либо за счёт тщательного гидратирования, малой дисперсности и подбора криопротектора в случае лиофилизированных липосом. В последнем случае требуется тщательный подбор условий для получения максимальной степени инкапсуляции. Ряд фирм производит липосомальные формы как в лиофилизированном, так и в жидком виде [4].

Ллиофилизированные липосомы имеют некоторые преимущества по сравнению с жидкими формами липосомальных препаратов: отсутствие полимерного покрытия, способного вызывать нежелательные побочные явления; возможность использования фосфолипидов с широким диапазоном свойств (сырьё природного происхождения); более длительный срок хранения.

Один из полусинтетических антибиотиков антрациклинового ряда — идарубицин гидрохлорид (Рис. 1) обладает более высокой активностью, чем доксорубицин гидрохлорид,

однако и большей токсичностью. Клинические испытания показали эффективность идарубицина при острых лейкозах [1]. Можно предположить, что применение липосомальной формы идарубицина снизит токсичность лекарственного средства при той же терапевтической эффективности.

Рисунок 1



Идарубицина гидрохлорид

Целью настоящей работы является обобщение результатов исследований по созданию липосомальной лекарственной формы идарубицина гидрохлорида и определению показателя инкапсуляции и антимикробной активности.

Объекты и методы

В качестве объектов исследования была выбрана липосомальная форма антрациклинового антибиотика — идарубицина гидрохлорида. Для получения липосом были выбраны фосфолипиды природного происхождения, полученные из яичных желтков. Липосомы получали методом экструзии с последующей лиофилизацией.

Липосомальная форма препарата была приготовлена по ранее разработанной технологии [4], включающей 4 основные стадии: получение липидной плёнки; гидратация полученной пленки буферным раствором и получение крупных мультиламельярных липосом (0.5 – 1 мкм); гомогенизация полученного раствора экструзионным методом и получение мелких моноламельярных липосом (80-120 нм); розлив и лиофилизация.

Один из основных этапов технологии — получение плёнки из спиртового раствора фосфолипидов - осуществлён на роторном испарителе при остаточном давлении $9.2 \cdot 10^{-3}$ атм. в течение 2 часов. При этом стояла задача получения липидной плёнки с минимальной тол-

щиной и максимальной площадью поверхности.

Добавка активного вещества, в данном случае идарубицина гидрохлорида, возможна как при получении плёнки, так и при гидратировании готовой плёнки буферным раствором с растворённым в нём действующим веществом. Ряд предыдущих исследований показал, что при гидратировании липидной плёнки буферным раствором с растворённым в нём идарубицином степень инкапсулирования выше, чем при гидратировании липидной плёнки с содержащимся в ней идарубицином буферным раствором.

Липосомы размером около 100 нм получали экструзионным методом при давлении 400 атм на установке Microfluidics 110 за 8 циклов с промежуточным охлаждением. Размер липосом контролировали методом светорассеивания. Концентрация фосфолипидов в готовом препарате [4] составила 50 мг/мл, концентрация идарубицина гидрохлорида — 1 мг/мл, размер липосом — около 100 нм.

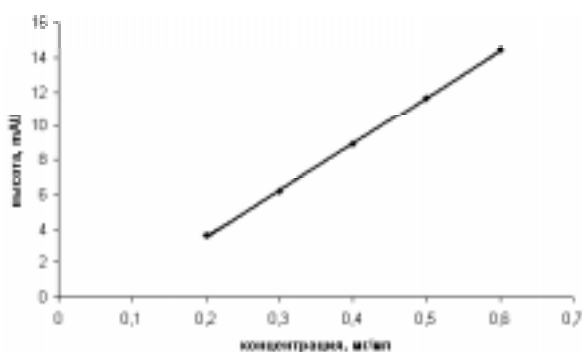
При выборе криопротектора руководствовались такими требованиями: растворимость в водном растворе препарата после экструзии, предотвращение усадки липосом в процессе лиофилизации, минимальное укрупнение липосом при гидратировании при растворении лиофилизированного препарата перед введением. Этим требованиям в наибольшей степени соответствовала лактоза, которую добавили в качестве криопротектора в раствор до концентрации 50 мг/мл. Полученный раствор розлит во флаконы по 5 мл и лиофилизирован.

При производстве липосомальных лекарственных средств степень инкапсуляции является одним из важнейших показателей, определяющих снижение токсичности, а также обуславливающих пролонгированное действие препарата. На последний параметр влияют многие факторы, в том числе: технология, состав (фосфатидилхолин, фосфатидилглицерин, дифосфатидилглицерин и др.) используемых липидов, жирнокислотный состав (суммарный жирнокислотный состав используемых фосфолипидов) липидов, физико – химические свойства самого лекарственного средства. Определение степени инкапсуляции проводилось по разработанной ранее ВЭЖХ-методике [6]. Методика основана на применении гель-проникающей хроматографии. Липосомы, как надмолекулярные структуры, выходят в мёртвом объёме, а идарубицин «тормозится» в порах геля, что обеспечивает разделение.

Результаты и их обсуждение

Для определения степени инкапсуляции были приготовлены калибровочные водные растворы с содержанием идарубицина 0.2 мг/мл; 0.3 мг/мл; 0.4 мг/мл; 0.5 мг/мл; 0.6 мг/мл. Растворы хроматографировали по 6 раз [5] на хроматографе Shimadzu LC-20 со спектрофотометрическим детектором при длине волны 254 нм, колонка — Tricorn High-Performance Column производства фирмы «Amersham Biosciences», заполненная гелем на основе полидекстрана с диапазоном эксклюзии 500 – 2000 Да. Подвижная фаза — фосфатный буферный раствор pH 5.2 ± 0.2 . Растворы вводились в хроматограф по 1 мкл. По полученным данным построен калибровочный график (Рис. 2).

Рисунок 2



Калибровочный график для определения невключенного вещества

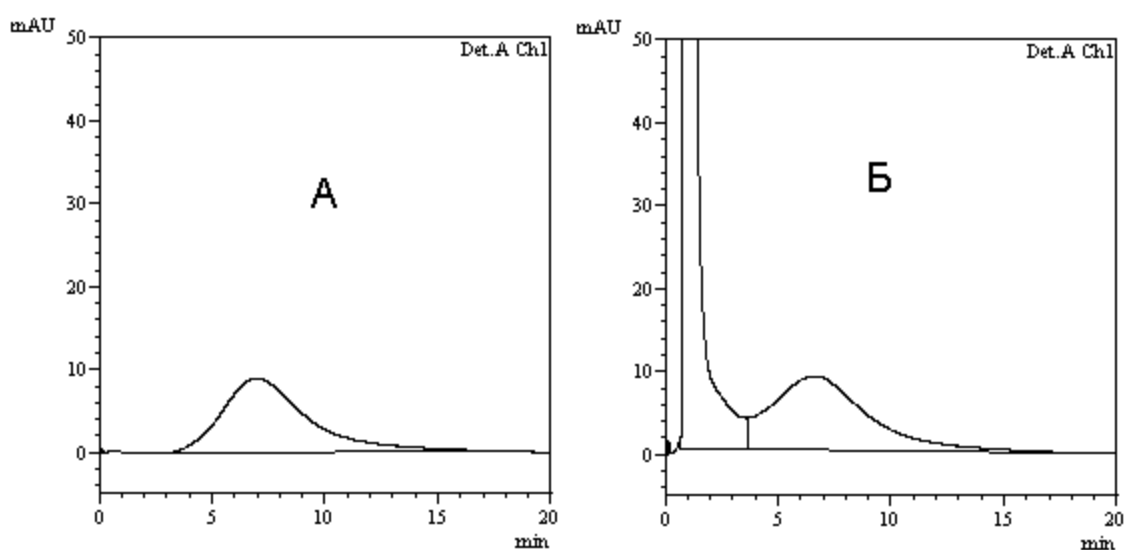
На Рис. 3 представлены хроматограммы липосомальной лекарственной формы идарубицина гидрохлорида и калибровочного раствора с концентрацией идарубицина 0.4 мг/мл.

Для получения калибровочного графика использовали величины высоты пиков. Метрологические характеристики приведены в Табл. 1.

Для определения степени инкапсуляции лиофилизированный препарат растворяли в воде для инъекций, тщательно перемешивали, при этом концентрация фосфолипидов составила 50 мг/мл, концентрация идарубицина — 1 мг/мл. Растворы для построения калибровочного графика и готовая лекарственная форма вводилась в хроматограф по 1 мкл. По полученным данным определяли концентрацию свободного идарубицина. Степень инкапсулирования рассчитывалась как разность концентрации всего идарубицина в препарате и невключенного идарубицина, определённого по калибровочному графику. Концентрация невключенного идарубицина и метрологические характеристики метода согласно [6] представлены в Табл. 2.

Так как общая концентрация идарубицина в растворе составляла 1 мг/мл, а концентрация невключенного идарубицина согласно данным Табл. 2 — 0.3966 мг/мл, то концентрация идарубицина в липосомах составила 0.6034 мг/мл, что соответствует 60.34 % инкапсуляции. Данная величина приближается к теоретически максимальному значению для ис-

Рисунок 3



Хроматограммы определения степени инкапсуляции в липосомальной форме идарубицина

А — хроматограмма калибровочного раствора (концентрация идарубицина 0.4 мг/мл);

Б — хроматограмма липосомальной формы идарубицина.

Таблица 1

Метрологические характеристики зависимости для уравнения вида $Y=B \cdot X+A$, при $P=0.95$

	Значение	Остаточное стандартное отклонение
A	-1.8616	0.1248
B	27.0950	0.2942
	коэффициент корреляции	остаточное стандартное отклонение
	0.9998	0.0930

Таблица 2

Метрологические характеристики метода анализа ($P=0.95$; $n=5$)

Средний арифметический результат по определению невключённого идарубицина	Дисперсия выборки	Стандартное отклонение среднего результата	Табличное значение критерия Стьюдента $t(P,v)$	Доверительный интервал	Относительная ошибка среднего результата
0.3966	0.000000760	0.000872	2.1318	0.3966 ± 0.000833	0.0985

Таблица 3

Диаметры зон угнетения роста микроорганизмов при определении микробиологической активности на микроорганизмах *Bacillus serus*. Расчет активности испытуемого препарата

№ чашки	Диаметр зон угнетения, мм		Активность испытуемого препарата по отношению к средней активности препарата сравнения, %
	препарат сравнения	испытуемый препарат	
1	17.0	16.0	96.676
	17.0	16.0	96.676
	16.0	17.0	102.719
2	16.0	16.0	96.676
	16.0	16.0	96.676
	17.0	17.0	102.719
3	16.0	16.0	96.676
	17.0	16.0	96.676
	16.0	16.0	96.676
4	16.0	16.0	96.676
	16.0	16.0	96.676
	17.0	17.0	102.719
5	17.0	17.0	102.719
	16.0	16.0	96.676
	17.0	17.0	102.719
6	16.0	16.0	96.676
	17.0	17.0	102.719
	16.0	16.0	96.676
среднее значение		16.55	98.690
стандартное отклонение			2.931
табличное значение критерия Стьюдента при $P=0.95$ и $n=18$			0.389
доверительный интервал			98.690±0.268

пользуемой технологии [7]. При такой степени инкапсуляции практически весь объём раствора заполнен липосомами, а 40 % невключённого вещества распределено во внелипосомальном пространстве.

Определение антимицробной активности проводили диффузионным однослойным ме-

тодом [6, 8] на микроорганизмах *Bacillus cereus* в 6 чашках Петри. В качестве питательной среды использовали бульон Хоттингера с добавлением 2.5 % агар-агара (рН 6.0-6.2). Высевная доза тест – микроорганизмов составила $1 \cdot 10^6$ спор/мл. В чашку Петри заливали 20 мл среды. После застывания в среде делали 6 от-

верстий, каждое диаметром 7 мм, расположенных по окружности и равноудалённых друг от друга и от стенок чашки. Определение проводили в сравнении с препаратом в нелипосомальной форме Идалек® (ЗАО «Биолек»), представляющего собой раствор идарубицина с концентрацией 1 мг/мл. Испытуемый препарат и препарат сравнения попеременно вносили в лунки по 70 мкл. В каждой чашке находилось 3 образца препарата сравнения и 3 образца испытуемого препарата. Чашки с образцами выдерживали 2 ч при температуре 25 °С и 24 ч в термостате при температуре 37 °С. Производили замер диаметров зон угнетения роста микроорганизмов. Результаты измерений и расчетов приведены в Табл. 3.

Расчет активности испытуемого препарата проводили по отношению к среднему значению диаметра зон угнетения роста тест – микроорганизмов. Активность испытуемого препарата составила (98.690 ± 0.268) % по отношению к препарату сравнения.

Выводы

1. Создана липосомальная лиофилизированная лекарственная форма антрациклинового антибиотика – идарубицина гидрохлорида с липосомами на основе сырья природного происхождения (фосфатидилхолин из яичных желтков).

2. Показано сохранение микробиологической активности по сравнению с лекарственной формой антибиотика, присутствующей на рынке, на (98.690 ± 0.268) % при той же концентрации действующего вещества в препарате.

3. Степень инкапсуляции составила 60.34 %, что является достаточно высоким показателем для применяемого вида технологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаузе Г.Ф., Дудник Ю.В. Противоопухолевые антибиотики. - М.; Медицина, 1988. – 175 с.
2. Physical-chemical grounds of the membrane ropic factor in mechanism of liposomal medicines actions / Grigoryeva G.S., Stefanov O.V., Konakhovich N.F., Krasnopol-

sky Y.M., Pasechnikova N.V. // Progress in drug and vaccine delivery. – London, 2005. – P. 50-54.

3. Doroshov J.H. Anthracycline antibiotic-stimulated superoxide, hydrogen peroxide, and hydroxyl radical production by NADH dehydrogenase // Cancer Res. – 1983. - Vol. 43, № 10. - P. 4543-4551.

4. Дудниченко А.С., Краснополяский Ю.М., Швець В.И. Липосомальные лекарственные препараты в эксперименте и клинике. – Харьков: Ра-каравелла, 2001. – 143 с.

5. Стадниченко А.В., Краснополяский Ю.М. Разработка метода определения невключённого вещества в липосомальной форме доксорубицина методом ВЭЖХ // Фармаком. - 2007. - № 2. - С. 64-69.

6. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». - 1-е вид. - Харків: ПІРЕГ, 2001. - Доповнення 1. - 2004. – 520 с.

7. Betageri G.V., Jenkins S.A., Parsons D.L. Liposomes drug delivery systems. - Lancaster – Basel: Technomic, 1993. – 435 p.

8. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». - 1-е вид. - Харків: ПІРЕГ. - 2001. – 556 с.

Резюме

Стадніченко А.В., Краснополяський Ю.М.

Одержання та характеристики ліпосомальної форми ідарубіцину

Створено ліпосомальну форму цитостатичного антибіотика ідарубіцину. Ліпосоми одержані з яєчного лецитину за допомогою екструзійної технології. Вивчено показники інкапсуляції та антимікробна активність у порівнянні з лікарською формою ідарубіцину, наявною на ринку.

Summary

Stadnichenko A.V., Krasnopol'skiy Yu.M.

Production and characteristics of liposomal form of idarubicin

Liposomal form of cytostatic antibiotic idarubicin was developed. Liposomes were obtained from egg lecithin with the help of extrusion. Indices of incapsulation and antimicrobial activity compared with drug dosage form of idarubicin, available in Ukrainian market, were studied.

Стадниченко Александр Викторович (р. 1979). Окончил Харьковский национальный университет (2003). Сотрудник ЦЗЛ ЗАО «Биолек». Соискатель при ГП ГНЦАС.

Краснополяский Юрий Михайлович (р. 1951). Окончил биологический факультет Харьковского университета (1975). Д.фарм.н. (1988).

Кобець Ю.М., Чуєшов В.І.
Національний фармацевтичний університет

Вивчення осмотичної активності комбінованої мазі антисептичної дії для лікування ранового процесу у фазі репарації

На основі вивчення осмотичної активності зразків мазей на різних основах експериментально встановлено, що зразки мазі на емульгелевій та емульсійній (типу олія/вода) основах у порівнянні з мазями на інших типах основ (ліпофільних та поліетиленоксидних) мають помірну тривалу та рівномірну осмотичну дію. Саме ці основи дозволяють уникати ушкоджуючої дії на гранулюючі тканини у другій фазі ранового процесу. Дані дослідження дозволяють створити м'яку лікарську форму комбінованого типу з антисептиками, що призначена для лікування інфекційних ускладнень і профілактики загоєння ран та опіків у фазі репарації.

У теперішній час одним з актуальних питань, які стоять перед фармацевтичною наукою, є розробка мазей на основах, що відповідають вимогам, пред'явленим до характеру ранового процесу (перша, друга фази) і типу ураження (хірургічні, дерматологічні та ін.) [1, 16].

Однією з таких вимог є осмотична активність препаратів, що розробляються.

Осмоз (від грец. *osmos* — тиск) — однобічний перебіг (дифузія) розчинника в розчин крізь напівпроникну мембрану, обумовлений наближенням системи до термодинамічної рівноваги з вирівнюванням концентрації речовини у розчині по обидві боки мембрани [10, 13].

Чітко визначена осмотична активність мазевих основ набуває особливого значення при лікуванні ранового процесу відповідно до стадії його протікання. У цьому разі осмотична активність є лікувальним фактором, що ліквідує тканинну гіперемію і запальний набряк, усуває явища інтоксикації та забезпечує швидке очищення рани від ранового ексудату у першій фазі та сприяє процесу загоєння пошкоджених тканин у другій фазі [7, 8, 17, 19, 21].

Авторами разом із кафедрою мікробіології, вірусології та імунології Національного фармацевтичного університету розроблено склад комбінованої мазі, що призначена для лікування інфекційних ускладнень ран, з урахуванням фазності ранового процесу [5].

До складу мазі як діючі речовини входять антимікробні засоби гексаметилентетрамін і фенілсаліцилат та тіотріазолін як стимулятор репаративних процесів у рані, що має виражену протизапальну дію [3, 5, 15].

Вирішуючи питання застосування мазі розробленого складу у клінічній практиці, слід враховувати її осмотичні властивості, що визначатимуть специфічну активність лікарської форми [2, 6, 9, 11, 18].

Метою даної роботи є вивчення осмотичних властивостей мазі, розробленої на різних типах основ, для вибору маzewої основи, що дозволить застосовувати даний лікарський засіб для лікування ранового процесу у фазі репарації.

Експериментальна частина

Для вивчення осмотичної активності розробленої мазі нами було виготовлено 5 зразків на різних мазевих основах: зразок 1 — на емульгелевій основі, зразок 2 — на гідрофільно-емульсійній основі з комплексним емульгатором, зразок 3 — на гідрофільній основі на поліетиленоксидах різної молекулярної маси, зразок 4 — на гідрофільно-емульсійній основі (типу олія/вода), зразок 5 — на емульсійній основі (типу олія/вода), зразок 6 — на гідрофобній основі (вазелинова основа). В якості гідрофільних неводних розчинників використовували поліетиленоксид-400 і пропіленгліколь [4, 12].

Осмотична активність лікарських препаратів, що застосовуються для місцевого лікування ран, досліджується шляхом визначення кінетики абсорбції ними води крізь напівпроникну мембрану. Використовували спеціальний діалізатор, в якості мембрани — інертний пористий целюлозний матеріал — *Surgorphan*, *Ture* 150 pm, 11 ± 0.5 мкм завтовшки [20]. У процесі діалізу крізь мембрану відбувається дифузія води у систему з більш високою концентрацією кінетично активних одиниць — молекул або іонів.

3.0 г (точна наважка) досліджуваної мазі поміщають у скляний циліндр, дном якого є напівпроникна мембрана. Цей циліндр, у свою чергу, розташовують у камері для діалізу із середовищем (вода або буферний розчин) таким чином, щоб мембрана була занурена у воду на 2-5 мм. Циліндр із розчином і мембраною зважують до початку дослідження, а потім через певні проміжки часу до досягнення рівноваги,

за якої припиняється поглинання води досліджуваним зразком. У ході експерименту об'єм середовища розчинення в камері підтримують на потрібному рівні. Із метою створення умов перебігу ранового процесу дослідження проводили при температурі $(36 \pm 1)^\circ\text{C}$, яку підтримували за допомогою термостата ТС-80М-2. Точність показань температури в термостаті $\pm 0.5^\circ\text{C}$. Зважування проводили з точністю до 0.01 г. Кількість адсорбованого розчину виражали у відсотках до вихідної маси наважки зразка [10, 13].

Результати та їх обговорення

Залежність осмотичної активності зразків мазей від часу наведена на Рисунку.

Дані, наведені на Рисунку, свідчать про те, що зразок 6 мазі практично не виявляє осмотичних властивостей. Гідрофобна основа створює оклюзивний ефект, що перешкоджає нормальному перебігу ранового процесу [13]. Даний зразок мазі не може використовуватись у фазі репарації.

Зразки 2 і 3 виявляють дуже високу осмотичну активність, що буде сприяти усуненню запального набряку у першій фазі ранового процесу, але може пошкодити регенеруючі тканини у другій фазі [13].

Тому досліджувані зразки 2 і 3 не можуть використовуватись для лікування ранового процесу у другій фазі.

Зразок 4 має менш виражену осмотичну дію, але отримане значення осмотичної активності також є досить високим. Тому даний зразок мазі також не може використовуватись у другій фазі ранового процесу.

Зразки 1 — на емульгелевій основі та 5 — на емульсійній основі (типу олія/вода) мають більш тривалий рівномірний осмос, досить

помірний для того, щоб уникнути пошкоджуючої дії на гранулюючі тканини у другій фазі ранового процесу [14, 16]. За цим показником використання зразків 1 та 5 у фазі репарації є доцільним.

Дані дослідження покладені в основу розробки м'якої лікарської форми для лікування інфекційних ускладнень і профілактики загоєння ран та опіків у фазі репарації.

Висновки

1. Вивчено осмотичну активність зразків мазей на різних типах мазевих основ.

2. Експериментально встановлено, що зразки мазі на емульгелевій та емульсійній (типу олія/вода) основах мають помірну тривалу та рівномірну осмотичну дію у порівнянні зі зразками на інших типах основ (ліпофільній і поліетиленоксидній).

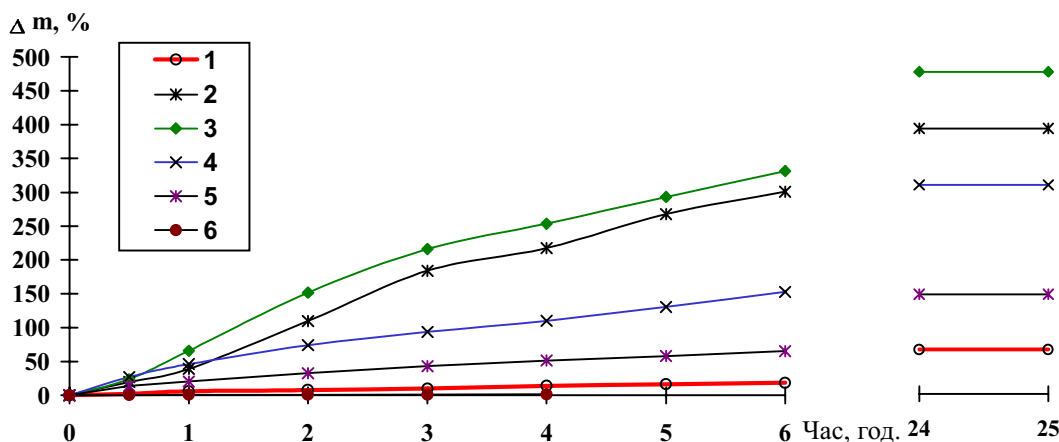
3. Зразки на емульгелевій та емульсійній (типу олія/вода) основах дозволяють уникати ушкоджуючої дії на гранулюючі тканини у фазі репарації (друга фаза ранового процесу).

4. На основі проведених досліджень розроблено препарат у формі мазі комбінованого типу, що виявляє антисептичну дію та може застосовуватись для лікування інфекційних ускладнень і профілактики загоєння ран та опіків у фазі репарації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Безуглая Е.П. Разработка и исследование препаратов для местного лечения ран в фазе регенерации: Дис. ... к.фарм.н. — Харьков, 1996. — 194 с.
2. Воловик Н.В., Ляпунов Н.А., Зинченко А.А. Влияние пропиленгликоля на реологические и биофармацевтические свойства гелей // Фармаком. — 2001. - № 4. — С. 18-23.
3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.

Рисунок



Кінетика осмотичної активності зразків мазей у часі

4. Исследование высвобождения некоторых лекарственных веществ из различных основ для мазей и суппозиторий / Безуглая Е.П., Фадейкина А.Г., Лысокобылка А.А. и др. // Фармаком. — 1999. - № 1. — С. 26-29.
5. Кобець Ю.М., Чуешов В.І., Філімонова Н.І. Мікробіологічні дослідження комбінованої мазі антисептичної дії для лікування ранового процесу // Вісник фармації. — 2006. - №4 (48). — С. 66-68.
6. Лысокобылка А.А., Безуглая Е.П., Ляпунов Н.А. Создание мягких лекарственных средств на различных основах. Сообщение 3. Влияние воды и эмульгаторов на реологические свойства водорастворимых мазевых основ // Фармаком. — 2001. - № 4. — С. 23-29.
7. Создание лекарственных средств на различных основах. Сообщение 1. Исследование реологических свойств мазей на водорастворимых основах / Ляпунов Н.А., Безуглая Е.П., Фадейкина А.Г., Лысокобылка А.А., Столпер Ю.М. // Фармаком. — 1999. - № 6. — С. 10-16.
8. Ляпунов Н.А., Воловик Н.В. Создание мягких лекарственных средств на различных основах. Сообщение 1. Исследование реологических свойств гелей, образованных карбомерами // Фармаком. - 2001. - № 2. - С. 52-61.
9. К вопросу о стандартизации мягких лекарственных средств / Ляпунов Н.А., Хованская Н.П., Безуглая Е.П., Долейко Н.В. // Фармаком. — 1999. - № 2. — С. 36-41.
10. Осмотически активные лекарственные гели для лечения воспалительных процессов / Перцев И.М., Даценко Б.М., Дмитриевский Д.И. и др. // Технологические аспекты создания лекарственных форм: Науч. тр. — М., 1986. — Т. 24. — С. 94-98.
11. Работы ГНЦЛС по созданию, внедрению и стандартизации мягких лекарственных средств и суппозиторий / Ляпунов Н.А., Безуглая Е.П., Козлова Н.Г. и др. // Фармаком. — 1999. - № 3. — С. 61-64.
12. Структура дисперсных систем и свойства мягких лекарственных средств / Ляпунов Н.А., Георгиевский В.П., Безуглая Е.П. и др. — Наукові основи розробки лікарських препаратів: Матер. наук. сесії Відділення хімії НАН України. — Харків: Основа, 1998. — С. 427-432.
13. Теорія та практика місцевого лікування гнійних ран / Безугла О.П., Белов С.Г., Гунько В.Г. та ін. / За ред. Б.М. Даценка. — К.: Здоров'я, 1995. — 384 с.
14. Carbopol Resins Handbook. — Cleveland: BF Goodrich Company. - Speciality Chemicals.
15. European Pharmacopoeia. - 5th ed. - Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2006. - P. 27-28, 559-560.
16. Handbook of Pharmaceutical Excipients. — 2nd ed. / Ed. by Anley Wade and Paul J. Weller. — Washington/London: Amer. Pharm. Association: The Pharm. Press, 1994. — 651 p.
17. Hsu L.R., Huang Y.B., Tsai Y.N. Effect of administration of ketoprofen gel on the percutaneous absorption of ketoprofen in rabbits // Drug Development and Industrial Pharmacy. — 1994. — Vol. 20, № 6. — P. 1093-1103.
18. Lugano A. S. Etude du transport de principes actifs incorpores dans des emulsions liquides de type huile dans eau: These. ... doct. pharm. sci. — Zurich. 1977. — 117 p.
19. Panigrahi L., John T., Shariff A. Formulation and evaluation of lincomycin HCl gels // Indian J. Pharm. Sci. — 1997. — Vol. 59, № 6 — P. 330-332.

20. United States Pharmacopoeia. NF19. - 24th ed. — Rockville, 2000. — P. 2426-2428.
21. Youseff M.K., Zein El-Din E.E., Fouda M.A. Preformulation studies on rifampicin ointments Part II. Comparative evaluation of various release techniques // Drug Dev. and Ind. Pharm. — 1991. — № 2. — P. 317-323.

Резюме

Кобець Ю.Н., Чуешов В.И.

Изучение осмотической активности комбинированной мази антисептического действия для лечения раневого процесса в фазе репарации

На основании изучения осмотической активности мазей на разных основах экспериментально установлено, что образцы мази на эмульгелевой и эмульсионной (типа масло/вода) основах по сравнению с мазями на других типах основ (липофильных и полиэтиленоксидных) обладают умеренным продолжительным и равномерным осмотическим действием. Именно эти основы позволяют избежать повреждающего действия на гранулирующие ткани во второй фазе раневого процесса. Данные исследования позволяют разработать мягкую лекарственную форму комбинированного типа с антисептиками, предназначенную для лечения инфекционных осложнений и профилактики заживления ран и ожогов в фазе репарации.

Summary

Kobets Yu.N., Chuyeshov V.I.

Study of osmotic activity of combination ointment with antiseptic effect for the treatment of wound process in reparation phase

On basis of the study of osmotic activity of samples of ointments on different ointment bases was experimentally determined that samples of the ointment on gel emulsion and emulsion (oil/water type) bases compared with ointments on other types of bases (lipophilic and polyethyleneoxide) had moderate long-term and steady osmotic effect. Exactly these bases allowed to avoid damaging effect on granulation tissues on second stage of wound process. These studies allowed to develop soft drug dosage form of combination type with antiseptics, which is meant for treatment of infectious complication and precaution of healing of wounds and burns at the phase of reparation.

Кобець Юлія Миколаївна. Закінчила Національний фармацевтичний університет (2003). Аспірант кафедри промислової фармації Національного фармацевтичного університету (2004).

Чуешов Владислав Іванович (н. 1942). Д.фарм.н. (1986). Професор (1987). Завідувач кафедри промислової фармації Національного фармацевтичного університету (2004).

Стандартизація лікарських засобів

УДК 615.324:639.42

Музикант П.М., Січкара Л.А., Діхтярьов С.І.

Науково-дослідна лабораторія «Гален», м. Сімферополь

Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів»

Вивчення складу біологічно активної субстанції, одержаної із чорноморських мідій

Встановлено деякі групи сполук, що входять до складу субстанції, одержаної із культивованих чорноморських мідій. Визначено вуглеводний склад субстанції, що містить глюкопіранозу, галактопіранозу, цукрозу, манопіранозу, маногептулозу й інші моносахариди. Показано наявність макро- та мікроелементів, деяких жирних кислот, вітаміну D₃, амінокислот, антиоксиданта 2,2'-метиленбіс[6-(1,1-диметилетил)]4-метил-фенолу.

Виробництво лікарських засобів на основі гідробіонтів з антиоксидантними, гепато- і радіопротекторними та імуномодулюючими властивостями для лікування захворювань, що супроводжуються зниженням функцій імунної системи, у даний час є актуальною задачею фармації.

Здавна відомо, що морські молюски є цінними продуктами харчування, що сприяють зміцненню здоров'я, підвищенню працездатності, профілактиці анемії та серцево-судинних захворювань. В останні роки у багатьох країнах світу молюски стали предметом пильного вивчення як джерело одержання різних харчових добавок і лікарських засобів. Встановлено, що препарати молюсків мають виражену антиоксидантну дію, важливу для захисту від раку, променевого ураження, старіння й інших факторів. Крім того, такі препарати виявляють гепатопротекторну, антивірусну, протизапальну, регенеруючу активність; прискорюють виведення з організму радіонуклідів (цезію-137, стронцію-90 та ін.); зміцнюють стінки капілярів, зменшують час згортання крові, підвищують рівень гемоглобіну; виявляють не тільки лікувальну, але і профілактичну дію, підвищуючи активність факторів неспецифічної резистентності організму до бактеріальних і вірусних інфекцій [1, 2].

Наведені дані свідчать про актуальність і перспективність досліджень, спрямованих на пошук сполук природного походження, які мають спектр необхідних біологічних властивостей, що забезпечують комплексний захисний ефект. У цьому плані досить перспективні такі види молюсків, як м'я, рапана, куннарка, венус, а також мідії [3, 4]. За прогнозами можливі обсяги культивованої мідії в Україні при відповідній державній підтримці до 2010 року могли б скласти 30.0 тис. т [5].

Науково-дослідною лабораторією «Гален» (м. Сімферополь) було одержано біологічно активну субстанцію із чорноморських мідій біполан, що рекомендується як лікувально-профілактичний засіб загальнозміцнюючої та детоксуючої дії.

Метою даної статті є вивчення хімічного складу субстанції на основі чорноморських мідій із метою подальшої її стандартизації.

Матеріали та методи

Для визначення моносахаридів, антиоксидантів, вітамінів та інших речовин використовувався метод газової хромато-мас-спектрометрії. Пробопідготовка проводилась за стандартними методиками, що додаються до приладу. Для проведення аналізу зразки препарату піддавали ацилюванню, метилуванню та силілуванню для захисту деяких функціональних груп.

Наважку зразка (50 мг) ацилювали трифтороцтовим ангідридом у присутності піридину. Витримували пробу при температурі 70 °С протягом 1 год, потім метилювали діазометаном. Після випарювання надлишку діазометану пробу аналізували (зразок 1).

Наважку зразка (50 мг) піддавали дериватизації (силілуванню) BSTFA (біс [триметилсиліл]трифторацетамід), витримували при температурі 60 °С протягом 30 хв і аналізували методом газової хроматографії (зразок 2).

Дослідження проводили на газовому хроматографі HP-6890 з мас-селективним детектором HP-5972. Розподіл компонентів проводили на капілярній колонці HP-5MS (5 % Diphenil) розміром 30 м × 0.25 мм із розміром частинок 0.25 мкм. Об'єм проби — 1 мкл, газ-носії — гелій, швидкість потоку газу-носія — 1 мл/хв.

Після відповідної пробопідготовки при хроматографуванні органічні кислоти ідентифі-

куються у вигляді метилових ефірів. Ідентифікацію та кількісне визначення проводили методом стандартних добавок.

Відтворюваність результатів перевіряли на 5 повторних мас-спектрограмах.

Визначення макро- та мікроелементів у субстанції проводили методом атомно-емісійного спектрального аналізу, заснованим на повному випарюванні речовини в розряді дуги змінного струму (джерело збудження – ИВС-28) і реєстрації випромінювання за допомогою спектрографа.

Попередньо концентровані проби зразка гідролізату випарювали із кратерів графітових електродів у дугу, що горить при силі струму 16 А, напрузі — 220 В, експозиція — 60 с. Область спектра — 250-350 нм. Для переходу від значень аналітичних сигналів до визначення концентрацій був використаний комплект стандартних зразків СПГ-24 (ГОСТ 2820-83).

Амінокислотний склад гідролізату (вміст фенілтіокарбамінових похідних амінокислот) визначали методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) на амінокислотному аналізаторі «Waters» з колонкою Ricotag, розміром 30 см × 3.9 мм, детектування проводили за довжини хвилі 254 нм.

Результати та їх обговорення

Результати аналізу субстанції біполан представлено на Рис. 1-3 та у Табл. 1-3.

Дослідження показали переважний вміст моносахаридів у складі субстанції. Знайдено глюкопіранозу, галактопіранозу, цукрозу, манопіранозид, маногептулозу та інші вуглеводи із відомою біологічною активністю [6]. В останні роки велика увага приділяється маногептулозі як інгібітору секреції інсуліну, що використовують для розробки препаратів для лікування гіпоглікемії [7].

У двічі метильованому зразку субстанції (Рис. 3) додатково були виявлені циклотрисилоксан (0.14 %), силіцієва кислота (0.05 %). Наявність антиоксиданта 2,2'-метиленбіс[6-(1,1-диметилетил)-4-метил-фенолу] може також обумовлювати терапевтичний ефект субстанції. Як відомо, природні біоантиоксиданти виконують ряд важливих функцій:

- захищають клітинні мембрани від руйнування при дії пероксидних радикалів;
- захищають ДНК і сприяють процесам відновлення її структури;
- як неспецифічний стимулятор активізують роботу всіх механізмів імунної системи, підвищують регуляторну роль нервової системи, регулюють імунні процеси, знижу-

ють ступінь розвитку алергійних реакцій [8].

Результати дослідження макро- і мікроелементного складу біполану представлено в Табл. 2.

Біполан містить багатий набір макро- і мікроелементів, що виявляють різні фармакологічні ефекти. Макроелементи, такі як кальцій, калій, натрій, магній, фосфор необхідні організму у великих кількостях, оскільки вони беруть участь практично у всіх життєво важливих процесах: мембранному транспорту, передачі нервових імпульсів, складають структуру скелета й органів. Мікроелементи є компонентами каталітичних центрів більшості ферментів, що здійснюють обмінні реакції.

Як видно з Табл. 2, субстанція містить значну кількість фосфору, магнію, кальцію, калію та натрію. Інші елементи наявні у менших концентраціях.

Макроелементи входять до складу біполану в дозах, що у 10-15 разів нижче добової потреби в них людини. Оскільки макроелементи надходять в організм людини з їжею, у препарати їх вводять у дозах, істотно нижчих добової потреби. Доза калію та фосфору у передбачуваній добовій дозі біполану знаходиться на рівні доз, що вводяться у препарати макроелементів, для кальцію вона істотно нижче.

Мікроелементи підрозділяють на такі групи [1]:

А — есенціальні: Fe, I, Cu, Zn, Co, Cr, Mo, Se, Mn.

Б — умовно есенціальні: As, B, Br, F, Li, Ni, V, Si.

В — токсичні: Al, Cd, Pb, Hg, Be, Ba, V, Tl.

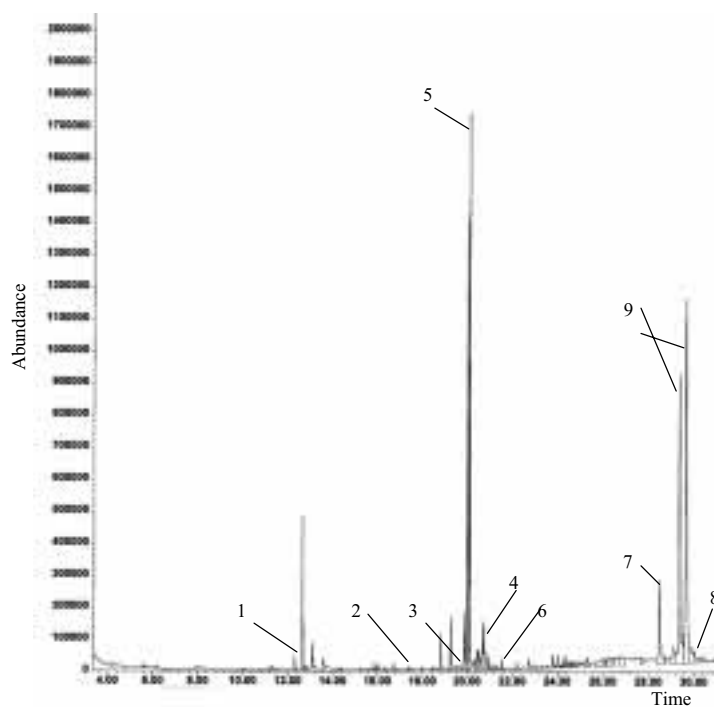
Г — потенційно токсичні: Ge, Au, In, Rb, Ag, Ti, Te, U, W, Sn, Zr.

Субстанція біполан містить есенціальні мікроелементи: залізо, марганець і мідь, а також умовно есенціальний елемент силіцій. Їхні дози в 2-5 разів нижче доз мікроелементів, що вводяться у препарати. Із групи потенційно токсичних елементів у біполані присутній тільки свинець. Однак його вміст дуже низький і складає менше 8 мкг, що істотно нижче, ніж його мінімальна припустима доза.

Амінокислотний аналіз субстанції (Табл. 3) виявив наявність в ній 21 амінокислоти, із них 53 % — незамінні.

Таким чином, вміст вуглеводів, мікроелементів, амінокислот та інших ідентифікованих біологічно активних речовин (БАР) вказує на перспективність створення на основі досліджуваної субстанції лікарських засобів.

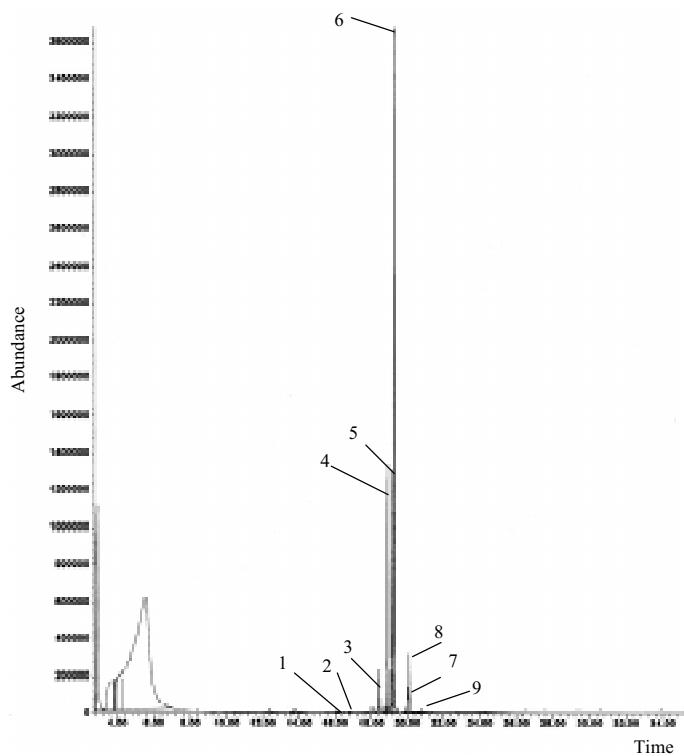
Рисунок 1



Хроматограма ацильованої субстанції біполан

1 – лізин; 2 – фенілаланін; 3 – вітамін D₃; 4 – маногептулоза; 5 – глюкопіраноза;
6 – галактофураноза; 7 – цукроза; 8 – ламінарибіоза; 9 – софороза.

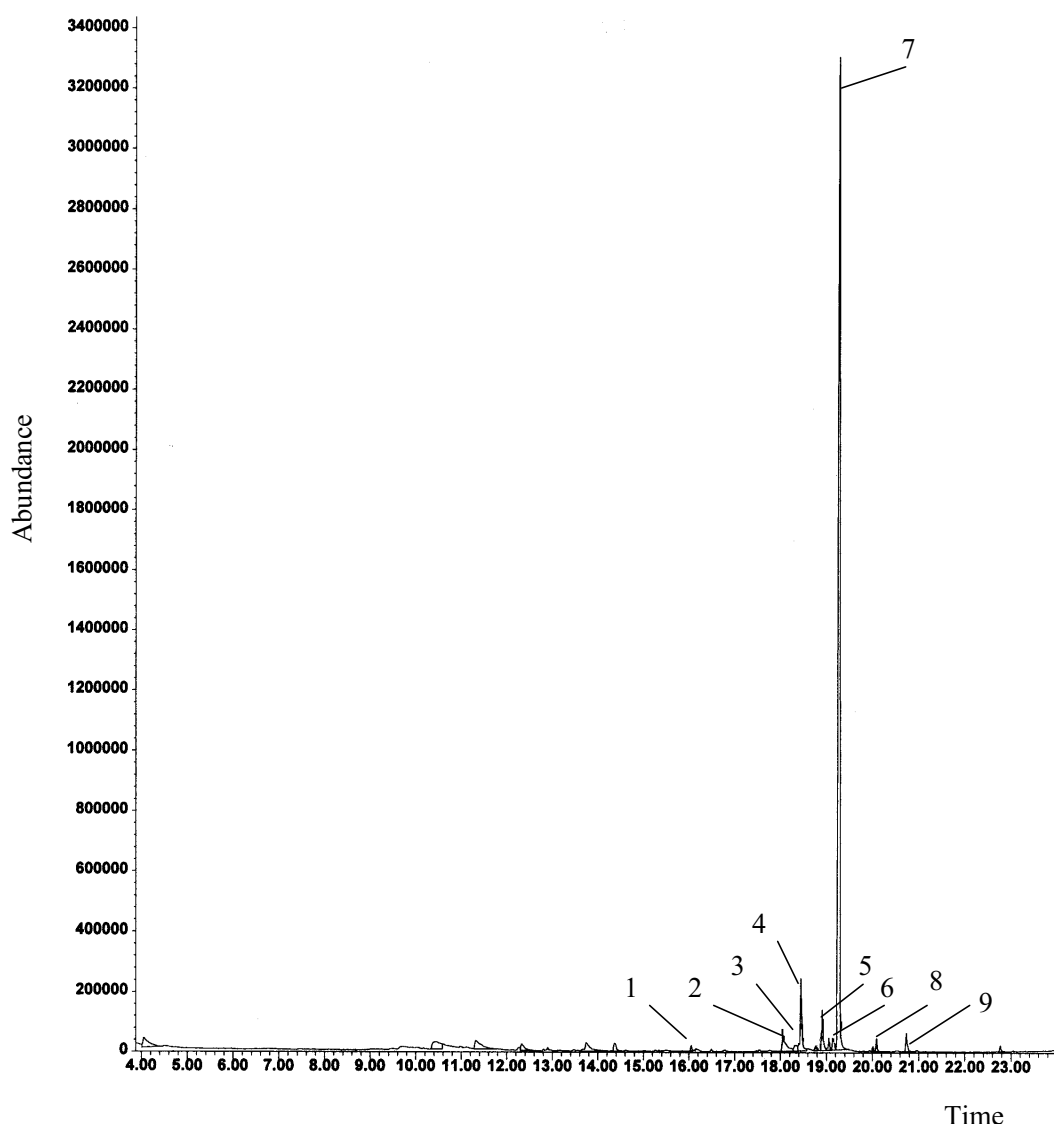
Рисунок 2



Хроматограма метильованої субстанції біполан

1 – метил- β -D-арабінопіранозид; 2 – аланін; 3 – 1-о-октил-D-галактопіранозид;
4 – метил-D-манопіранозид; 5 – 1-о-октил-D-галактопіранозид; 6 – метил-D-манопіранозид;
7 – β -D-глюкопіраноза; 8 – β -D-глюкопіраноза; 9 – октадеканова кислота.

Рисунок 3



Хроматограма двічі метильованої субстанції біполан

- 1 — метил-β-D-арабінопіранозид; 2 — D-галактопіраноза; 3 — 1-нітро-β-D-арабінофураноза;
 4 — глюкозпропілглікозид; 5 — гексадеканова кислота; 6 — глюкозметилглікозиду тетраацетат;
 7 — глюкозпропілглікозиду тетраацетат; 8 — β-d-галактопіраноза; 9 — октадеканова кислота.

Висновки

1. Встановлено деякі групи сполук, що входять до складу субстанції біполан, одержаної із чорноморських мідій. Визначено їх якісний і кількісний склад.

2. Визначено вуглеводний склад субстанції біполан. Показана наявність глюкопіранози, галактопіранози, цукрози, манопіранозиду, маногептулози та інших моносахаридів.

3. Знайдено антиоксидант 2,2'-метиленбіс[6-(1,1-диметилетил)-4-метил-фенол, що може відповідати за додатковий терапевтичний ефект біполану.

Автори висловлюють подяку співробітникам ЗАТ «Харківський науковий центр військо-

вої екології» за консультативну допомогу та надану можливість проведення досліджень, представлених у даній статті, на обладнанні Центру.

ЛІТЕРАТУРА

1. Биология моря. Экологическая биохимия морских организмов / Под ред. З.А. Виноградовой. — Киев: Наук. думка, 1971. — Вып. 22. — 220 с.
 2. Биология моря. Биохимические аспекты биологической структуры южных морей / Под ред. З.А. Виноградовой. — Киев: Наук. думка, 1973. — Вып. 30. — 156 с.
 3. Микулич Д.В., Бойко Л.И., Анцупова Л.В. Перспективы комплексного использования марикультуры черноморской грацилярии // Альгология. — 2002. — Т. 12, № 2. — С. 250-258.
 4. Морозова Р.П., Кандюк Р.П. Разработка способа получения биологически активных веществ из культивиру-

Таблиця 1

Вміст біологічно активних речовин у субстанції біполан

Назва речовини	Вміст у 50 мг, мг
<i>моносахариди</i>	
α-D-глюкопіранози пентаацетат	1.52
2,3,4,6-тетра-о-ацетил-β-D-глюкопіранозиду ацетил	2.03
D-галактофуранози пентаацетат	0.073
цукрози октаацетат	0.65
β-D-глюкопіранози 4-о-2,3,4,6-тетра-о-ацетил-α-D-глюкопіранозил тетраацетат	0.317
койбіози перацетат	2.449
софорози перацетат	3.335
метил-β-d-арабінопіранозид	0.028
1-о-октил-D-галактопіранозиду 2,3,4,6-тетра-о-ацетил	0.57
метил-α-D-манопіранозид	0.067
β-глюкопіранозилазиду 2,3,4,6-тетраацетат	1.898
глюкозметилглікозиду тетраацетат	0.08
глюкозпропілглікозиду тетраацетат	6.29
1-нітро-β-D-арабінофураноза	0.066
D-манногептулози пентаацетат	0.35
целобіози октаацетат	0.32
ламінарибіози перацетат	1.39
<i>вітаміни</i>	
вітамін D ₃	0.12
<i>жирні кислоти</i>	
октадеканової кислоти метиловий ефір	0.36
гексадеканової кислоти метиловий ефір	0.145
<i>інші речовини</i>	
9-метил-z,z-10,12-гексадекадієн-1	0.38
міо-інозитол	1.02
2-метил-7-феніліндол	0.24
ейкозан	0.48
2,2'-метилєнбіс[6-(1,1-диметилетил)]4-метил-фенол	0.118

Таблиця 2

Вміст мікроелементів у субстанції біполан

Назва елемента	Вміст у біполані, мг/100 г сухого гідролізату		Передбачувана добова доза, мг	Добова потреба людини, мг
	серія 1	серія 2		
Ca	680	620	27.2	800-1500
P	200	195	8	800-1200
K	2730	2340	109.2	
Na	720	510	28.9	
Mg	360	390	14.4	300-400
Fe	30	8	1.2	10-15
Si	240	210	9.6	
Mn	4.5	0.5	0.1	2-5
Pb	<0.03	<0.03	<0.0012	
Cu	3	2	0.12	1.5-3.0
Mo	<0.03	<0.03	<0.0012	
Zn	<0.5	<0.5	0.02	

Таблиця 3

Амінокислотний склад субстанції біполан

Назва амінокислоти	Вміст амінокислоти, мкМ/мл	
	субстанція біполан	кров здорової людини
аспарагінова кислота	1.553	0.013
глутамінова кислота	5.452	0.059
гідроксипролін + фосфоетаноламін	0.185	0.060
серин+аспарагін	4.409	0.271
гліцин	5.656	0.281
β-аланін	0.313	0.665
гістидин	1.033	0.099
таурин	1.642	0.056
аргінін+треонін	1.764	
пролін	2.379	0.319
тирозин	1.439	0.076
валін	3.180	0.440
метіонін	3.634	0.049
цистин+ізолейцин	3.212	
лейцин	3.498	0.151
триптофан	0.444	0.007
орнітин	0.417	0.065
лізин	4.333	0.310

емых мидий // Тез. докл. Междунар. симпозиума по марикультуре. — М: Изд-во ВНИРО, 1995. — С. 92-93.

5. Шульман Г.Е. Экологическая физиология и биохимия черноморских гидробионтов в начале XXI века // Экология моря. — 2001. — Вып. 57. — С. 68-74.

6. Бочков А.Ф., Афанасьев В.А., Заиков Г.Е. Углеводы. — М.: Наука, 1980. — 176 с.

7. Bessieres, B., Morin C. Iodomethyl Group as a Hydroxymethyl Synthetic Equivalent: Application to the Syntheses of D-manno-Hept-2-ulose and L-Fructose Derivatives // J. Org. Chem. — 2003. — Vol. 68. — P. 4100-4103.

8. Hofmann Th. Studies on melanoidin-type colorants generated from the Maillard reaction of protein-bound lysine and furan-2-carboxaldehyde - chemical characterisation of a red coloured domaine // Zeitschrift für Lebensmitteluntersuchung und Forschung A. — 1998. — Vol. 206, № 4. — S. 251-258.

Резюме

Музыкант П.М., Сичкар Л.А., Дихтярев С.И.

Изучение состава биологически активной субстанции, полученной из черноморских мидий

Установлены некоторые группы соединений, входящие в состав субстанции, полученной из культивируемых черноморских мидий. Определен углеводный состав субстанции, которая содержит глюкопиранозу, галактопиранозу, сахарозу, манопиранозу, маногептулозу и другие моносахариды. Показано наличие макро- и микроэлементов, некоторых жирных кислот, витамина D₃, ами-

нокислот, антиоксиданта 2,2'-метиленбис[6-(1,1-диметил-этил)]4-метил-фенола.

Summary

Muzikant P.M., Sichkar L.A., Dichtyarev S.I.

Study of the composition of biologically active substance, obtained from Black Sea mussels

Some groups of compounds, which are in the composition of the substance, obtained from cultivated Black Sea mussels, were established. Carbohydrate composition of the substance, containing glucopyranose, galactopyranose, saccharose, manopyranose, manohexutulose and other monosaccharides, was identified. The presence of macro- and microelements, some fatty acids, vitamin D₃, amino acids, antioxidant 2,2'-methylenebis[6-(1,1-dimethylethyl)-4-methylphenol] was shown.

Музыкант Петро Матвійович. Директор науково-дослідної лабораторії «Гален», м. Сімферополь.

Січкар Лілія Анатоліївна. Ст. наук. співр. лабораторії хімії і технології біополімерів ДП ДНЦЛЗ. К.фарм.н.

Діхтярьов Сергій Іванович. Заст. директора ДП ДНЦЛЗ із наукової роботи. Зав. лабораторії хімії і технології біополімерів ДП ДНЦЛЗ. Д.фарм.н. Професор.

Технологія лікарських засобів

УДК 615.217.3:615.456.

Науменок Л.Г.

Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств»

Разработка состава и технологии получения раствора дротаверина гидрохлорида 2 % для инъекций с использованием буферных систем

Приведено обоснование использования буферных систем в разработке состава раствора дротаверина гидрохлорида 2 % для инъекций. Отработаны оптимальные технологические параметры (выбор фильтрующих материалов, защита инертным газом) получения раствора для инъекций на основе дротаверина гидрохлорида.

Дротаверина гидрохлорид — спазмолитик миотропного действия. Применяется при почечной, печеночной колике, гипермоторной дискинезии желчевыводящих путей и желчного пузыря, холецистите, кишечной колике, пилороспазме. Показаниями к применению являются также язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения (в составе комплексной терапии); спазмы периферических артериальных сосудов, сосудов головного мозга; альгодисменорея. Препарат применяют также для снижения возбудимости матки в период беременности и при проведении некоторых инструментальных исследований [1].

Инъекционные формы дротаверина гидрохлорида выпускают на предприятиях Украины в виде 2 % раствора в ампулах по 2 мл [2].

При производстве инъекционных растворов дротаверина гидрохлорида возникают определенные трудности. Некоторые серии препарата не соответствуют требованиям АНД по показателю «рН».

Целью настоящей работы являлась разработка состава и совершенствование технологии производства раствора дротаверина гидрохлорида 2 % для инъекций.

Объекты и методы исследования

Для исследований использовали субстанцию дротаверина гидрохлорида производства фирм «Five Coop», Венгрия; «Pharmachem SA INDIA Pvt. Ltd. Mumbai Office», Индия; «Macroude Antibiotics Ltd.», Индия.

Изучались физико-химические характеристики используемых веществ, порядок введения ингредиентов, определялись оптимальные технологические параметры приготовления раствора.

В ходе исследований проводился качественный и количественный контроль образцов препарата. В качестве показателей, характеризующих стабильность лекарственного

средства, исследовали прозрачность, цветность, механические включения, рН раствора, наличие сопутствующих примесей, содержание действующих веществ [3].

Результаты и их обсуждение

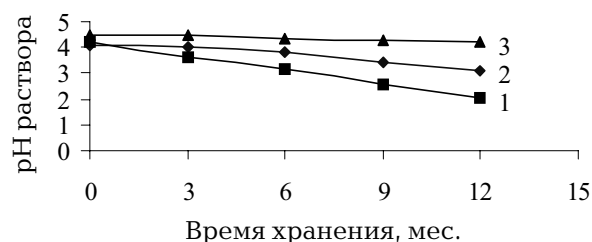
Дротаверина гидрохлорид (1-(3,4-диэтоксибензильден)-6,7-диэтокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина гидрохлорид) представляет собой кристаллическое вещество светло-желтого цвета, без запаха. Растворим в воде и спирте [4].

Стабильность дротаверина гидрохлорида зависит от различных факторов, важнейшими из которых является рН среды, температура, влияние кислорода воздуха. Основное действующее вещество раствора по химической структуре представляет собой гидрохлорид, т.е. это соль слабого основания и сильной кислоты. В водном растворе дротаверина гидрохлорид может подвергаться гидролизу, что приводит к изменению физико-химических свойств системы, в частности, к изменению показателя рН среды. Для предотвращения гидролитического разложения активной субстанции нами применен один из методов сохранения стабильности - использование буферных растворов, приготовленных на основе органических кислот различной силы. Были приготовлены образцы препарата с буферными агентами и без них. Наблюдение за образцами показало замедление процессов гидролиза в растворах. Лучшие результаты были получены при использовании ацетатного буферного раствора, в растворе же без буферной системы скорость гидролитических изменений действующего вещества оказалась наивысшей и привела к критическому падению показателя рН.

Результаты представлены на Рис. 1.

Были изучены и приняты во внимание механизмы поведения и деструкции дротавери-

Рисунок 1



Изменение pH раствора дротаверина гидрохлорида в процессе хранения в зависимости от различных буферных агентов

- 1 — без буферных агентов;
- 2 — на цитратном буферном растворе;
- 3 — на ацетатном буферном растворе.

на гидрохлорида в растворах в зависимости от различных технологических факторов.

Для получения стабильной лекарственной формы были исследованы режимы растворения субстанции, длительность и скорость перемешивания при растворении, а также выбрана последовательность введения ингредиентов в раствор. Результаты исследований представлены в Табл. 1.

Приготовление раствора дротаверина гидрохлорида 2 % необходимо проводить при температуре (18-22) °С в течение 40-50 мин (общее время) при оптимальном перемешивании со скоростью от 100 об/мин до 150 об/мин.

В состав лекарственной формы дополнительно вводились вспомогательные вещества, предотвращающие окисление дротаверина гидрохлорида в процессе хранения. В качестве антиоксиданта был использован натрия пиросульфит [5].

Одним из факторов, способствующих окислению лекарственного вещества в раство-

рах, является присутствие кислорода воздуха, растворенного в воде и находящегося в воздушном пространстве ампулы. С целью повышения стабильности инъекционного раствора в ампулах и исключения влияния кислорода воздуха на лекарственное вещество нами были применены методы защиты инертными газами (азот или углерода диоксид) при приготовлении раствора и запайке ампул с препаратом. Результаты исследований представлены в Табл. 2.

При использовании в качестве защиты азота препарат не соответствовал требованиям АНД по показателю «Сопутствующие примеси» после 9 месяцев хранения, поэтому рекомендуется барботаж раствора при приготовлении углерода диоксидом и запайка ампул с раствором в токе углерода диоксида.

Дротаверина гидрохлорид является термолабильным веществом, поэтому для обеспечения микробиологической чистоты лекарственной формы был применен метод стерильной фильтрации в асептических условиях приготовления. Для проведения фильтрации был определен материал фильтра, который наиболее совместим с раствором, и размер пор, обеспечивающий необходимую очистку инъекционного раствора от механических частиц и микроорганизмов [6, 7, 8].

Для установления взаимного влияния раствора дротаверина гидрохлорида и фильтрующих материалов изучены различные фильтрующие материалы на основе эфиров целлюлозы, капрона и нейлона, с размером пор от 0.45 мкм (предварительная фильтрация) и 0.2 мкм (стерилизующая фильтрация). При подборе фильтров учитывались как характе-

Таблица 1

Режим приготовления раствора дротаверина гидрохлорида 2 % для инъекций и порядок введения компонентов в раствор

Компонентный состав раствора, г/л	Режим приготовления		
	температура, °С	время перемешивания, мин	скорость перемешивания, об/мин
натрия ацетат – 6.8 г кислота уксусная – 20 мл вода для инъекций - до 850 мл	(20 ± 2) °С	10-15	100-150
натрия ацетат – 6.8 г кислота уксусная – 20 мл натрия пиросульфит – 1.0 г вода для инъекций - до 850 мл	(20 ± 2) °С	5-10	100-150
натрия ацетат – 6.8 г кислота уксусная – 20 мл натрия пиросульфит – 1.0 г дротаверина гидрохлорид – 20 г 96 % спирт – 82 мл вода для инъекций - до 1 л	(20 ± 2) °С	15-20	100-150

Таблица 2

Влияние защиты инертным газом на показатели качества раствора дротаверина гидрохлорида 2 % при хранении

Время хранения	Прозрачность (ГФУ, 2.2.1)		Цветность (ГФУ, 2.2.2)		рН раствора (3.0-5.0)		Сопутствующие примеси (не более 2 %)	
	азот	углерода диоксид	азот	углерода диоксид	азот	углерода диоксид	азот	углерода диоксид
исходные данные	+	+	соотв.	соотв.	4.0	4.0	соотв.	соотв.
6 мес.	+	+	соотв.	соотв.	4.1	4.0	соотв.	соотв.
9 мес.	+	+	соотв.	соотв.	4.1	4.0	не соотв.	соотв.
12 мес.	+	+	соотв.	соотв.	4.0	4.0	не соотв.	соотв.

Примечания:

+ — раствор прозрачный по сравнению с водой.

Количественное содержание дротаверина гидрохлорида в растворе в процессе хранения при использовании в качестве защиты инертных газов находилось в регламентируемых пределах.

ристика материала фильтров, так и свойства полученного раствора (рН раствора 3.0-5.0, присутствие 96 % спирта).

Были приготовлены образцы растворов, в каждый из которых помещали один из видов фильтрующих мембран в соотношении 1:1, то есть на 1 см² фильтрующего материала приходился 1 мл испытуемого раствора. Растворы выдерживали при комнатной температуре в течение 6 суток и контролировали показатели качества растворов при контакте с перечисленными выше фильтрующими материалами.

Исследовались показатели качества растворов (прозрачность, цветность, рН раствора, механические включения, количественное содержание, наличие примесей). Результаты исследований представлены в Табл. 3.

По количественному содержанию и сопутствующим примесям препарат соответствовал АНД после 6 суток контакта со всеми испытуемыми фильтрующими материалами. При контакте препарата с материалом фильтра из

смеси нитрата и ацетата целлюлозы в растворе на 3 сутки появились механические включения.

Результаты проведенных исследований показали, что при контакте с материалом фильтра из капрона (типа «МИФИЛ») и нейлона (фирмы «Pall») ухудшения качества препарата не наблюдалось. Таким образом, можно сделать вывод о совместимости раствора дротаверина гидрохлорида с материалами фильтров типа «МИФИЛ» и фирмы «Pall». Эти фильтрующие материалы могут быть рекомендованы при производстве препарата.

Выводы

1. На основе теоретических и экспериментальных исследований разработан и стандартизован состав лекарственной формы раствор дротаверина гидрохлорида 2 % для инъекций, с использованием ацетатного буферного раствора.

2. Изучен температурный, временной режим приготовления раствора дротаверина

Таблица 3

Влияние различных фильтрующих материалов на показатели качества раствора дротаверина гидрохлорида

Материал фильтра	Прозрачность (ГФУ, 2.2.1)			Цветность (ГФУ, 2.2.2)			Механические включения (ГФУ, 2.9.19-2.9.21; РД 42У-001-93)			рН (3.0 – 5.0)		
	1 сут.	3 сут.	6 сут.	1 сут.	3 сут.	6 сут.	1 сут.	3 сут.	6 сут.	1 сут.	3 сут.	6 сут.
капрон	+	+	+	-	-	-	-*	-*	-*	4.0	4.0	4.1
смесь нитрата и ацетата целлюлозы	+	+	+	-	-	-	-*	+*	+*	3.9	3.9	3.9
нейлон	+	+	+	-	-	-	-*	-*	-*	4.0	4.0	4.0

Примечания:

+ — раствор прозрачный по сравнению с водой;

- — раствор бесцветный или окраска его не интенсивнее эталона;

-* — в растворе отсутствуют механические включения;

+* — наличие механических включений в растворе.

гідрохлорида 2 % для ін'єкцій, вибран оптимальний порядок введення компонентів в розчин.

3. Применен метод защиты инертным газом (углерода диоксид) при приготовлении раствора и запайке ампул для повышения стабильности инъекционного раствора в ампулах и исключения влияния кислорода воздуха на лекарственное вещество.

4. Изучена совместимость раствора дротаверина гидрохлорида 2 % с различными материалами фильтров.

ЛИТЕРАТУРА

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. — Изд. 13-е, новое. - Харьков: Торсинг, 1997. - 560 с.
2. Компендиум 2005 - лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Ковалеко, А.П. Викторова. - К: Морион, 2006. — 1920 с.
3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». -1-е вид. - Харків: РІРЕГ, 2001. - 556 с.
4. Hungarian pharmacopoeia. - VIIIth ed. - Budapest: Akademiai, 2006. - 1650 p.
5. Технология и стандартизация лекарств. Сб. науч. тр. - Харьков: ИГ «Рирег». — Т. 2. - С. 378.
6. Інструкція «Контроль лікарських засобів для парентерального застосування на механічні включення»: КД 42У-001-93. — Київ, 1993. — 16 с.
7. Брок Т. Мембранная фильтрация: Пер.с англ. - М.: Мир, 1987. - 462 с.
8. Фильтрация - один из эффективных процессов повышения качества лекарств для инъекций / Конев Ф.А.,

Рипко А.Е., Болотова А.А. и др. // Состояние и перспективы создания новых готовых лекарственных средств и фито-химических препаратов: Тез. докл. Всесоюз науч. конф. - Харьков, 1990. - С. 88.

Резюме

Науменок Л.Г.

Розробка складу та технології одержання розчину дротаверину гідрохлориду 2 % для ін'єкцій із використанням буферних систем

Обґрунтовано використання буферних систем у розробці складу розчину дротаверину гідрохлориду 2 % для ін'єкцій. Відпрацьовано оптимальні технологічні параметри (вибір фільтрувальних матеріалів, захист инертним газом) одержання розчину для ін'єкцій на основі дротаверину гідрохлориду.

Summary

Naumenok L.G.

Development of composition and production technology of 2 % drotaverini hydrochloridum solution for injection with the use of buffer system

The substantiation of the use of buffer systems at the development of composition of 2 % drotaverine hydrochloride solution for injection was given. Optimal processing parameters (selection of filter material, protection by inert gas) of obtaining of the solution for injections at the base of drotaverine hydrochloride were developed.

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

УДК 54.02:661.122:579.873.13

Кобець М.М., Гордієнко А.Д., Пашнєва Р.О.

Національний фармацевтичний університет

Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів»

Розробка складу таблетованої кишковорозчинної форми синбіотика для лікування дисбіозів та її дослідження

Розроблено склад і технологію таблетованої форми синбіотика з кишковорозчинним покриттям на основі пробіотичної субстанції біфідумбактерину та пребіотичної субстанції інуліну. Технологічні процеси одержання таблеток синбіотика дозволяють зберегти життєздатність біфідобактерій у таблетках запропонованого складу протягом 1 року 3 місяців.

Основними засобами профілактики та лікування дисбіозу є препарати пробіотики, пребіотики та синбіотики [1, 8]. Пробиотики являють собою моно- або складні культури живої або інактивованої біомаси фізіологічної мікрофлори кишечника, дія якої направлена на відновлення або формування природних біотопів мікроорганізму. Пребіотики — речовини немікробного походження, що не перетравлюються ферментами, стимулюють і активізують метаболізм нормальної мікрофлори кишечника. До найбільш вивчених пребіотиків відносяться розчинні фруктоолігосаха-

риди, зокрема інулін [2, 17, 18]. Термін «синбіотик» означає суміш пробіотики і пребіотики [16, 20].

Комбінація в одному препараті пробіотики та пребіотики дозволяє більш ефективно імплантувати мікроорганізми у мікрофлору товстої кишки, створює умови для поліпшення виживання пробіотичних бактерій при їх проходженні через шлунково-кишковий тракт (ШКТ) [2, 15]. Тому поєднання пробіотики із пребіотиком забезпечує більш тривалий підтримуючий ефект, ніж їх окреме використання [8].

На сьогоднішній день в Україні відсутні сучасні високоефективні форми пробіотиків і синбіотиків, в тому числі таблетовані, вкриті кишковорозчинною оболонкою, що забезпечує локалізацію лікарської речовини безпосередньо у потрібному відділі кишечника, минуючи агресивне середовище шлунка [8, 9, 11].

Раніше нами була розроблена таблетована кишковорозчинна форма пробіотика на основі біфідумбактерину сухого, висока біологічна активність якого у препараті зберігалася протягом 1 року 3 міс при зберіганні при температурі не вище +8 °С [5].

Метою даної роботи є розробка складу та технології одержання таблетованої форми синбіотика з кишковорозчинним покриттям на основі ліофілізованої субстанції біфідумбактерину та пребіотичної субстанції інуліну.

Матеріали та методи

Об'єктом дослідження в якості пробіотика обрана субстанція біфідумбактерину (ЗАТ «Біолік», м. Харків), в якості пребіотика - субстанція інуліну (ТОВ «Нутрідмед», м. Київ).

Мікроскопічні дослідження субстанцій проводили на мікроскопі МБІ-15.

Вивчали таблеткові маси синбіотика двох складів із різним вмістом інуліну: склад 1 (3.3 % інуліну) і склад 2 (6.7 % інуліну). Вміст біфідумбактерину у досліджуваних таблеткових масах складав 66.67 %.

Оскільки ліофілізований біфідумбактерин чутливий до дії вологи, при приготуванні маси для таблетування допоміжні речовини попередньо висушували у термостаті при температурі (60-65) °С.

Таблиця

Фармако-технологічні властивості біфідумбактерину, інуліну та таблеткових мас на їх основі

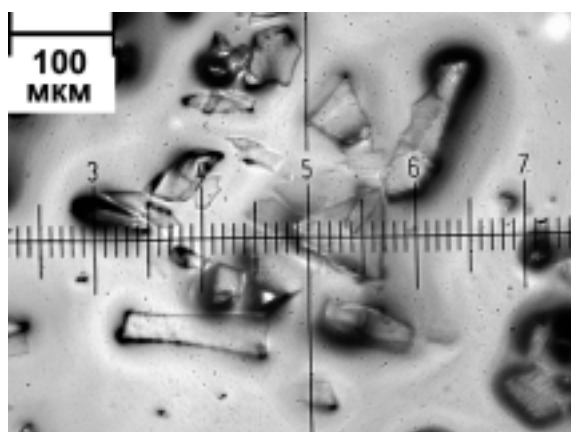
Показник	Одиниця вимірювання	Біфідум- бактерин	Інулін	Таблеткова маса біфідум- бактерину	Таблеткова маса біфідум- бактерину та 3.3 % інуліну	Таблеткова маса біфідум- бактерину та 6.7 % інуліну
насіпна густина до/після усадки	г/мл	0.250±0.025/ 0.435±0.021	0.670±0.035/ 0.830±0.031	0.320±0.019/ 0.420±0.015	0.320±0.019/ 0.480±0.015	0.320±0.019/ 0.480±0.015
плинність	с/100 г зразка або (г/с)	40.0±1.0 (2.5±0.06)	10.0±1.0 (10.0±0.08)	34.5±1.0 (2.9±0.08)	36.2±1.0 (2.8±0.08)	33.3±1.0 (3.0±0.08)
кут природного укосу	градус	28.0±0.3	25.0±0.3	26.0±0.3	26.0±0.3	25.0±0.3
стійкість таблеток до роздавлювання	Н	145.00±1.20	145.00±1.15	75.00±0.95	80.00±0.95	80.00±0.95
сила виштовхування таблеток	МПа	8.00±0.38	8.00±0.40	10.00±0.40	11.5±0.50	12.0±0.50

Примітки:

n = 5;

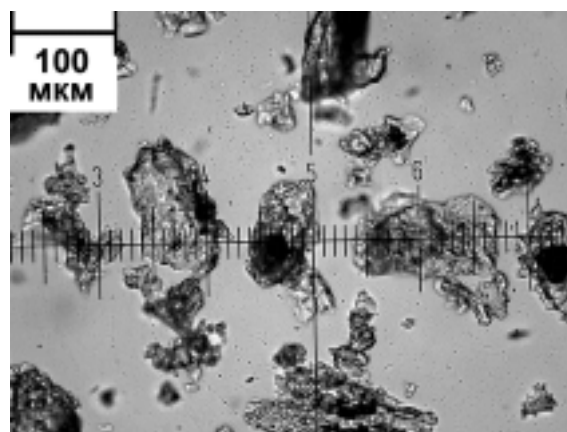
P = 95 %.

Рисунок 1



Субстанція біфідумбактерину

Рисунок 2



Субстанція інуліну

Фармако-технологічні властивості біфідумбактерину, інуліну та таблеткових мас на їх основі (насіпна густина, плинність, стійкість таблеток до роздавлювання) визначали за методиками [4].

Мікробіологічні дослідження з визначення росту біфідобактерій у розроблених нами таблетках синбіотика були проведені на базі кафебри клінічної імунології та мікробіології Харківської медичної академії післядипломної освіти (ХМАПО).

Життєздатність біфідобактерій у таблетках синбіотика складів 1 і 2 (з оболонкою і без) визначали методом десятикратних розведень [6, 7]. Як субстанцію порівняння використовували біфідумбактерин.

Контроль препарату на стерильність проводили методом прямого висівання [4, 6].

Результати та їх обговорення

Мікроскопічні дослідження, результати яких представлено на Рис. 1 і Рис. 2, показали, що біфідумбактерин та інулін являють собою аморфні маси з розмірами агломератів 300-500 мкм, що легко піддаються прямому пресуванню.

Із метою розробки оптимального складу та технології одержання лікарської форми синбіотика були досліджені фізико-хімічні та фармако-технологічні властивості біфідумбактерину та інуліну (Таблиця).

Із даних, наведених у Таблиці, видно, що зазначені субстанції мають високі показники пресуємості. На відміну від біфідумбактерину, плинність інуліну в 4 рази вища і складає 10 с/100 г зразка (10 г/с). Плинність біфідумбактерину знаходиться на нижній межі задовільних значень (40 с/100 г зразка або 2.5 г/с).

Тому, враховуючи низьку плинність та високу гігроскопічність біфідумбактерину, до складу таблеткової маси вводили аеросил, що виявляє підсушуючий ефект та сприяє покращенню плинності [10, 12].

Вплив концентрацій аеросилу (від 0 % до 5 %) на плинність субстанції біфідумбактерину представлений на Рис. 3.

Із Рис. 3 видно, що при додаванні до біфідумбактерину аеросилу в кількості до 3 % плинність його збільшується до 25 с/100 г зразка (4 г/с). Це відбувається через високу дисперсність аеросилу. Шорсткі поверхні біфідумбактерину вирівнюються за рахунок обволікування їх дрібнодисперсними частинками аеросилу, вони набувають більш округлих форм. При подальшому підвищенні кількості аеросилу в масі плинність субстанції

зменшується. Це обумовлено збільшенням об'ємної поверхні частинок. Оптимальною кількістю аеросилу є 3 %.

Із метою забезпечення оптимального часу розпадання лікарської форми при високих показниках пресуємості субстанцій (45 Н) досліджували такі розпушувачі, як крохмаль кукурудзяний, натрію кроскармелозу та їх комбінацію [10, 20]. Встановлено, що комбінація (10-12) % крохмалю кукурудзяного з 10 % натрію кроскармелози забезпечує розпадання таблетки-ядра у межах 13-14 хв.

Із метою зменшення цього показника до складу таблеток було введено целюлозу мікрокристалічну (МКЦ), що дозволило оптимізувати час розпадання таблеток-ядер до 11-12 хв.

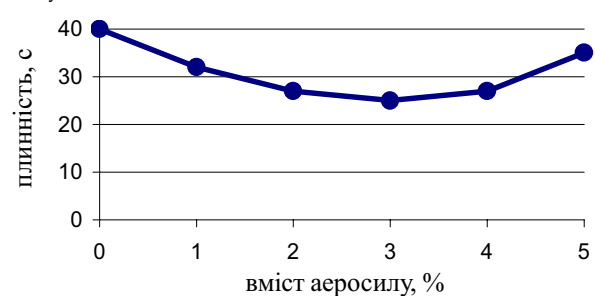
В якості ковзних і змащувальних речовин була підібрана комбінація тальку у кількості 2 % та магнію стеарату у кількості 1 %. Технологічні характеристики складів 1 і 2 практично не відрізняються.

Компоненти лікарської форми змішували у такій послідовності: до натрію кроскармелози додавали крохмаль кукурудзяний і МКЦ. До цієї суміші у 2 прийоми додавали біфідумбактерин з аеросилом і перемішували. До складу 1 вводили інулін у кількості 3.3 %, до складу 2 — у кількості 6.7 %. Усі компоненти перемішували. До одержаної маси додавали попередньо приготовану суміш тальку та магнію стеарату та ретельно перемішували. Для більш рівномірного розподілу компонентів суміш додатково пропускали крізь сито з розміром отворів 0.5 мм і переносили у герметичну ємність.

Одержану суміш таблетували на таблетковому пресі пуансонами двоопуклої форми діаметром 10 мм, $R_{кр} = 0.75D$, таблетки-ядра переносили у герметичну ємність.

У зв'язку з тим, що таблетки-ядра поглинали вологу, виникла необхідність покрити їх

Рисунок 3



Графік залежності плинності біфідумбактерину від концентрації аеросилу в таблетковій масі

кишковорозчинною оболонкою, що захищає від вологи а також від руйнівної дії шлункового соку.

В якості кишковорозчинного покриття було використано композицію ACRYL-EZE (фірма «Colorcon», США) [13, 14].

Нанесення оболонки ACRYL-EZE на таблетки-ядра проводили в дражирувальному котлі шляхом розпилювання водної суспензії плівкоутворювача через пневматичну форсунку.

На основі проведених досліджень запропоновано 2 склади препарату. Склад 1, % (м/м): біфідумбактерин 66.67, інулін 3.3, натрію кроскармелоза 10.0, крохмаль кукурудзяний 12.33, МКЦ 1.67, аеросил 3.0, тальк 2.0, магнію стеарат 1.0. Склад 2, % (м/м): біфідумбактерин 66.67, інулін 6.7, натрію кроскармелоза 10.0, крохмаль кукурудзяний 10.67, аеросил 3.0, тальк 2.0, магнію стеарат 1.0.

Життєздатність біфідобактерій у таблетках синбіотика складів 1 і 2 зберігається на рівні контролю — субстанції біфідумбактерину (термін спостереження - 1 рік 3 місяці при температурі не вище +8 °C).

На основі проведених досліджень (метод серійних розведень у густому живильному середовищі) встановлено, що склади 1 і 2 виявляють високу біологічну активність [3].

На агарі після 8-добової інкубації при температурі +37 °C не спостерігали росту сторонньої мікрофлори, а в мазках із препаратів синбіотика складів 1 і 2 були відсутні мікроорганізми, що відрізняються за морфологією від біфідумбактерій.

Таким чином, запропонована композиція пробіотика із пребіотиком дозволила одержати новий бактеріальний препарат, що виявляє високу біологічну активність і може бути перспективним у застосуванні як синбіотик.

Висновки

1. Вивчено фізико-хімічні та технологічні властивості субстанцій біфідумбактерину та інуліну, що дозволило провести цілеспрямований вибір допоміжних речовин для розробки таблетованої форми препарату.

2. Розроблено склад і технологію одержання комбінованого препарату у формі таблеток, покритих кишковорозчинною оболонкою, на основі біфідумбактерину та інуліну.

3. Технологічні процеси одержання таблеток синбіотика, покритих кишковорозчинною оболонкою, дозволяють зберегти життєздатними біфідобактерії в таблетках протягом 1 року 3 місяців їх зберігання при температурі не вище +8 °C.

ЛІТЕРАТУРА

- Актуальні питання педіатрії / За ред. проф. В.В. Бережного. — К.: Изд-во «Червона Рута - Турс», 2006. — 430 с.
- Бельмер С. В. Применение пребиотиков для профилактики и лечения нарушений микрофлоры у детей: Учебно-методическое пособие. — Киев, 2006. — 24 с.
- Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів: Методичні рекомендації. - Київ, 2004. — 38 с.
- Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Х.: РИПЕГ, 2001. — 556 с.
- Кобець М.М., Гордієнко А.Д. Розробка та дослідження таблетованої форми пробіотика з кишковорозчинним покриттям // Вісник фармації. — 2006. - №4 (48). — С. 69-71.
- Медицинская микробиология / Под ред. акад. РАМН В.И. Покровского. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. — 768 с.
- Характеристика полисахаридов, секретируемых *Bifidobacterium adolescentis* 94 БИМ / Новик Г.И., Астапович Н.И., Кюблер Й., Гамьян А. // Микробиология. - 2002. — Т. 71, № 2. — С. 205-210.
- Янковский Д.С. Микробная экология человека: современные возможности ее поддержания и восстановления. — К.: Эксперт ЛТД, 2005. — 362 с.
- Antimutagenicity of component of dairy product / Abdelali H., Cassand P., Soussotte V. et al. // Mutation Res. — 1995. — Vol. 331, №1. — P. 133-141.
- Bartlett J.C. Antibiotic-associated diarrhea // Engl. J. Med. — 2002. — V. 346. — P. 334-339.
- Been A., Prasad V. Effect of yogurt and *Bifidus* yogurt fermented with skim milk powder, condensed whey and lactose-hydrolysed condensed whey on serum cholesterol and triacylglycerol levels in rats // J. Dairy Res. — 1997. — Vol. 63-64. — P. 453-457.
- Benoit R., Dorval D., Loubergue J. et al. Post-antibiotic-diarrheas: role of *Klebsiella oxytoca* / Abdelali H., Cassand P., Soussotte V. et al. // Gastroenterol. Clin. Biol. — 1997. — Vol. 16. — P. 860-864.
- Bernhardt H., Knoke M. Mycological aspects of gastrointestinal microflora // Scand. J. Gastroenterol. — 1997. — V. 222. — P. 102-106.
- Supplementation of an oligosaccharide mixture to a bovine milk formula increases counts of faecal bifidobacteria in preterm infants / Boehm G., Lidestri M., Casetta P., Jelinek J., Negretti F., Stahl B., Marini A. // Arch. Dus. Child. — 2002. — Vol. 86, № 3. - P. 171-178.
- Cumming J.H., Macfarlane G.T., Englyst H.M. Prebiotic digestion and fermentation // Ibid. — 2001. — Vol. 73. — P. 415-420.
- Modler H.W., McKellar R.C., Yaguchi M. Bifidobacteria and bifidogenic factors — review // Can. Inst. Food. Sci. Technol. J. — 1999. — Vol. 23. — P. 29-41.
- Dosage-related bifidogenic effects of galacto- and fructooligosaccharides in formula-fed term infants / Mogo G., Minoli I., Mosca M., Fanaro S., Jelinek J., Stahl B., Boehm G. // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2002. — Vol. 34, № 3. — P. 291-295.
- Effects of fructo-oligosaccharide-supplemented infant cereal: a double blind, randomized trial / Moore N., Chao C., Yang L.P., Storm H., Oliva-Hemker M., Saavedra J.M. // Br. J. Nutr. — 2003. — Vol. 90, № 3. — P. 581-588.
- Petuely F. Uber den *Bifidus*factor Lactulose. *Bifidobacteria* Microflora // Deutsche. Med. Wochenschr. — 1996. — Bd. 5. — S. 3-11.
- Rastall R.A., Maitin V. Prebiotics and synbiotics: towards the next generation // Br. J. Nutr. — 2002. — Vol. 87. — Sup 2. — P. 293-296.

Резюме

Кобец М.Н., Гордиенко А.Д., Пашнева Р.А.

Разработка состава таблетированной кишечнорастворимой формы синбиотика для лечения дисбиозов и ее исследование

Разработан состав и технология таблетированной формы синбиотика с кишечнорастворимым покрытием на пробиотической субстанции бифидумбактерина и пребиотической субстанции инулина. Технологические процессы получения таблеток синбиотика позволяют сохранить жизнеспособность бифидобактерий в таблетках предложенного состава в течение 1 года 3 месяцев.

Summary

Kobets M.M., Gordienko A.D., Pashneva P.O.

Development of the composition of enteric-coated tablets of sinbiotic for the treatment of dysbiosis and its study

The composition and the technology of enteric-coated tablets of sinbiotic at the base of probiotic substance bifi-

dumbacterin and prebiotic substance inulin were developed. Manufacturing process of the production of sinbiotic tablets allowed to protect viability of bifidobacteria in tablets with proposed compound for 15 months.

Кобец Марина Николаевна. Закінчила Національний фармацевтичний університет (2003). Аспірант кафедри заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету (2004).

Горгієнко Анатолій Дмитрович (н. 1952). Доцент. К.б.н. (1982). Ст. наук. співр. кафедри заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету (1995).

Пашнева Раїса Олександрівна. К.фарм.н. (1998). Ст. наук. співр. лабораторії таблетованих лікарських засобів ДП ДНЦЛЗ.

Фармацевтична розробка

УДК 615.457:66.067.1

Фетисова Е.Г., Андрюкова Л.Н.

Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств»

Изучение совместимости фильтрующих материалов с глазными каплями кромогликата натрия 2 %

Проведено исследование совместимости глазных капель кромогликата натрия с различными фильтрующими материалами. Изучена сорбция бензалкония хлорида современными фильтрующими материалами из растворов различного химического состава. Установлено, что на этот процесс оказывают влияние материал фильтра, компонентный состав фильтруемого раствора, соотношение площади фильтрации к объему профильтрованного раствора. Проведенные исследования позволили выбрать поливинилидендифторид и полиэфирсульфон в качестве фильтрующих материалов для фильтрации глазных капель кромогликата натрия.

Стерильность и отсутствие механических включений являются важными требованиями, предъявляемыми к офтальмологическим средствам [1]. С целью соблюдения этих требований производство офтальмологических препаратов проводят в асептических условиях с использованием комплекса организационных мероприятий, позволяющего свести к минимуму возможность попадания микроорганизмов и механических включений в лекарственные препараты на всех стадиях технологического процесса. Данный комплекс мероприятий включает такие основные стадии технологического процесса, как фильтрация и стерилизация раствора препарата. Стерилизация может осуществляться при помощи термических, химических, радиационных методов и метода стерилизующей фильтрации. Удаление механических включений достигается фильтрацией офтальмологического раствора через соответствующий фильтрующий материал. Наиболее распространенными в фармацев-

тической практике фильтрами для фильтрации глазных капель являются фильтры мембранного типа с размером пор от 0.45 мкм до 1.0 мкм для предварительной фильтрации и 0.2 мкм для стерилизующей фильтрации [1, 2]. Фильтрация через систему мембранных фильтров с размером пор 1.0-0.2 мкм позволяет совместить процессы стерилизации и удаления механических примесей.

Выбор фильтрующих мембран основывается на требованиях, предъявляемых к лекарственной форме, физико-химических свойствах фильтрующего материала, его санитарно-гигиенических показателях и токсикологических характеристиках. К фильтрам и фильтрующим материалам, используемым в производстве офтальмологических растворов, предъявляются следующие основные требования [3-5]:

— хорошая проницаемость для фильтрующей жидкости;

- способность задерживать из фильтруемых сред частицы регламентируемого размера и микроорганизмы при стерилизующей фильтрации (высокая степень очистки);
- химическая стойкость (не влиять на химический состав и показатели качества фильтруемых растворов; не изменять свойств фильтрующего материала при соприкосновении с фильтратом);
- механическая стойкость (не выделять волокон и механических частиц, иметь небольшое гидравлическое сопротивление, не изменять существенно своих характеристик при повышении разности давлений до заданной максимальной величины и в пределах этого диапазона не быть чувствительными к гидравлическим ударам);
- возможность подвергаться тепловой стерилизации.

Важным требованием, предъявляемым к фильтрующим материалам для офтальмологических растворов, является сохранение состава и физико-химических свойств фильтрата. Особенно это важно для препаратов с низким

содержанием действующих веществ и антимикробных консервантов, так как некоторые из них имеют тенденцию к связыванию с материалами фильтров [6-8]. В связи с этим одним из этапов фармацевтической разработки глазных капель является установление влияния фильтрующих материалов на качество препарата и выбор оптимальных мембран на основе этих исследований.

Целью данной работы является изучение в процессе фармацевтической разработки глазных капель хромогликата натрия влияния различных фильтрующих материалов на показатели качества препарата.

Для выбора объектов исследования нами проведен сравнительный анализ характеристик различных фильтрующих материалов мембранного типа.

В настоящее время отечественными фармацевтическими предприятиями для стерилизующей фильтрации офтальмологических растворов широко используют фильтрующие мембраны, изготовленные из материалов на основе эфиров целлюлозы, поливинилиден-

Таблица 1

Мембраны, используемые для фильтрации офтальмологических растворов

Материал фильтра	Наименование фильтра, производитель	Размер пор, мкм	Рабочий интервал рН	Метод стерилизации
смесь ацетата и нитрата целлюлозы	MF-Millipore, «Millipore», США	0.1-8.0	1.0-12.0	- автоклавирование при температуре 121 °С, - оксидом этилена, - γ -излучением
ацетат целлюлозы	«Владипор» тип МФА-А, ПО «Тасма», Россия	0.5; 0.2	1.0-10.0	- сухим жаром при температуре до 130 °С, - автоклавирование при температуре 120 °С, - оксидом этилена
смесь эфиров целлюлозы	ASYPOR, «Domnick hunter», Великобритания	0.1-3.0	1.0-12.0	- в линии, - автоклавирование при температуре до 121 °С
поливинилидендифторид	Durapore, «Millipore», США	0.1-5.0	1.0-12.0	- автоклавирование при температуре 121 °С, - оксидом этилена, - γ -излучением
	Fluorodyne II, «Pall», Германия	0.04; 0.1; 0.2	10-120	- в линии, - автоклавирование при температуре до 125 °С
полиэфирсульфон	PREPOR PES «Domnick hunter», Великобритания	0.04-0.80	1.0-12.0	- в линии, - автоклавирование при температуре до 130 °С
	PROPOR PES, «Domnick hunter», Великобритания	0.1-0.45	1.0-12.0	- в линии, - автоклавирование при температуре до 130 °С
	Millipore Express, «Millipore», США	0.22	1.0-12.0	- автоклавирование при температуре 121 °С, - оксидом этилена, - γ -излучением
нейлон	Nylon, «Millipore», США	0.22; 0.45	1.0-12.0	- автоклавирование при температуре 121 °С, - оксидом этилена, - γ -излучением
	UTIPOR N ₆₆ «Pall», Германия	0.2-1,2	3-10	- в линии, - автоклавирование при температуре до 125 °С
	«МИФИЛ» тип нейлон ПА-66, Белоруссия	0.1-0.2	2-13	автоклавирование при температуре 121 °С

дифторида, полиэфирсульфона и нейлона. Первыми фильтрующими материалами, применяемыми в технологии производства глазных капель в Украине, были мембраны из эфиров целлюлозы. Позже в качестве материала стали использовать нейлон. В настоящее время чаще всего применяют мембраны на основе поливинилидендифторида и полиэфирсульфона. Следует отметить, что список фильтрующих мембран и выпускающих их фирм достаточно широк. В Табл. 1 приведены характеристики только некоторых мембран, используемых для фильтрации офтальмологических растворов [3, 7-10].

Приведенные фильтрующие материалы характеризуются как достоинствами, так и недостатками, что позволяет с учетом поставленных целей выбрать оптимальные.

Так, например, недостатком фильтрующих материалов из производных целлюлозы является низкая производительность вследствие быстрого загрязнения. Кроме того, данные мембраны относительно ломки и могут быть повреждены при механической нагрузке [2, 3, 5, 11].

Мембраны из нейлона отличаются высокой прочностью и эластичностью, что позволяет сохранить их целостность при зарядке фильтрующих установок. Среди прочих важных особенностей данных фильтрующих материалов следует отметить хорошую химическую совместимость, низкий уровень экстрагируемых веществ, переходящих в фильтрат. Также для них характерна термостойкость: они автоклавируются без повреждений и не изменяют своих пропускных способностей после стерилизации [2, 11]. Однако, из опыта практического применения и литературных данных [7, 12] известно, что данный фильтрующий материал обладает относительно высокой сорбционной способностью по отношению к веществам с поверхностно-активными свойствами.

Фильтрующие материалы, изготовленные из поливинилидендифторида и полиэфирсульфона, разработаны для применения в фармацевтической промышленности в процессах, где необходимо обеспечить высокую производительность и исключительно низкую абсорбцию. Сочетание таких характеристик позволяет эффективно стерилизовать растворы с низкой концентрацией основного вещества и антимикробных консервантов. Во многих случаях они могут быть использованы для замены других стерилизующих мембран с размером пор 0.2 мкм, имеющих в два раза большую

фильтрующую поверхность. Они обладают химической совместимостью и температурной устойчивостью в широком диапазоне и рекомендуются для многих случаев фильтрации жидких сред. Эти материалы содержат небольшое количество экстрагируемых веществ, переходящих в фильтрат, обладают низкой токсичностью [7 – 10, 12].

Материалы перечисленных мембран характеризуются гидрофильностью, что позволяет использовать их для фильтрации водных растворов. Рабочий диапазон pH, в котором могут эксплуатироваться эти материалы, позволяет успешно применять их для фильтрации офтальмологических растворов.

Согласно [1], глазные капли, выпускаемые в многодозовой упаковке, должны содержать антимикробный консервант. Как отмечалось выше, при выборе мембраны особое внимание следует уделять способности фильтрующего материала к связыванию и абсорбции антимикробных консервантов. Поскольку такой материал как нейлон обладает большей сорбционной способностью по сравнению с другими фильтрующими материалами [7, 12] (данный материал используется в производстве глазных капель, не содержащих антимикробные консерванты), для исследования были выбраны фильтрующие материалы мембранного типа, изготовленные на основе эфиров целлюлозы, поливинилидендифторида и полиэфирсульфона.

Объекты и методы

Объектами исследования являлись:

1) глазные капли в виде 2 % раствора кромогликата натрия. Для приготовления данных глазных капель использовали субстанцию кромогликата натрия производства фирмы «ORION Corporation FERMION», Финляндия, и субстанцию бензалкония хлорида производства фирмы «Fluka», Германия;

2) 0.01 % раствор бензалкония хлорида;

3) фильтровальные мембраны диаметром 47 мм с размером пор 0.2 мкм на основе:

— смеси ацетата и нитрата целлюлозы, «MF-Millipore» (номер по каталогу GSWP 04700) производства «Millipore», США;

— ацетат целлюлозы, «Владипор», тип МФА-А № 1, производства Казанского ПО «Тасма», Россия;

— поливинилидендифторида, «Dugapore» (номер по каталогу GSVWP 04700), производства «Millipore», США;

— полиэфирсульфона, «PROPOR PES» (номер по каталогу ZDMS-047-020AZ), производ-

ства «Domnick hunter LTD», Великобритания.

Изучение химической совместимости препарата и фильтрующих материалов проводили в статических (методом экспозиции мембран в растворе) и динамических (методом фильтрации глазных капель через выбранные фильтрующие мембраны) условиях.

В первом случае были приготовлены образцы глазных капель кромогликата натрия 2 %, в каждый из которых помещали один из видов фильтрующих материалов из расчета 1 см² фильтрующего материала на 1 мл испытуемого раствора (по 3 параллельных опыта). Контрольный образец раствора глазных капель кромогликата натрия не содержал фильтрующего материала. Образцы с мембранами и контрольный раствор препарата без мембраны помещали в темное место и выдерживали в течение 24 часов. Продолжительность исследования выбрана с учетом возможной продолжительности фильтрации в производственных условиях, что соответствует времени контакта раствора с фильтрующим материалом.

Во втором случае фильтрующую мембрану диаметром 47 мм помещали в держатель фильтра типа Суиннекс фирмы «Миллипор», растворы препарата пропускали через мембраны с помощью шприца (фирма «Миллипор», номер по каталогу XXII 020 12). Фильтраты собирали и определяли количественное содержание бензалкония хлорида методом ВЭЖХ. Объем препарата при изучении сорбции антимикробного консерванта составлял 100 мл, при изучении степени сорбции бензалкония хлорида от объема профильтрованного раствора — 300 мл.

Для оценки качества фильтруемых растворов использовали следующие методы: визуальный (ГФУ 1-го изд., 2.2.1., 2.2.2, метод II), потенциометрический (ГФУ 1-го изд., 2.2.3.), метод абсорбционной спектрофотометрии в

УФ-области (ГФУ 1-го изд., 2.2.25.) и метод ВЭЖХ (ГФУ 1-го изд., 2.2.29) [1].

Результаты и их обсуждение

При изучении химической совместимости раствора глазных капель кромогликата натрия и фильтрующих материалов качество растворов контролировали по следующим показателям: прозрачность, цветность, рН, количественное содержание кромогликата натрия.

Результаты исследований представлены в Табл. 2.

Из Табл. 2 видно, что при контакте с глазными каплями кромогликата натрия изучаемые фильтрующие материалы в течение 24 часов не оказывают влияния на контролируемые показатели качества препарата.

При проведении данного исследования количественное содержание антимикробного консерванта не контролировали, так как известно, что одним из факторов негативного влияния материала мембраны на качество офтальмологических растворов непосредственно в процессе фильтрации является сорбция наиболее часто используемого в этих целях вещества - бензалкония хлорида [4, 6]. Бензалкония хлорид — это четвертичное аммониевое соединение, относящееся к классу катионных поверхностно-активных веществ (КПАВ). Для КПАВ характерна сорбция отрицательно заряженными поверхностями: первый слой КПАВ адсорбируется полярными группами к поверхности за счет электростатического взаимодействия, второй — полярными группами к воде за счет ван-дер-ваальсового взаимодействия между углеводородными цепями [13]. На взаимодействие веществ с мембраной также оказывают влияние электростатические и ван-дер-ваальсовы силы. Если рН фильтруемой жидкости превышает значение 2.0-3.0, то в большинстве случаев поверхность мембраны приобретает отрицательный заряд [2]. По-

Таблица 2

Влияние различных фильтрующих материалов на показатели качества глазных капель кромогликата натрия

Показатель	Исходное значение	Ацетат целлюлозы	Смесь ацетата и нитрата целлюлозы	Поливинилидендифторид	Полиэфирсульфон
прозрачность	+	+	+	+	+
цветность	+	+	+	+	+
рН	6.73	6.72	6.74	6.74	6.73
количественное содержание кромогликата натрия, г/мл	0.0203	0.0200	0.0201	0.0200	0.0202

Примечание.

+ — соответствует показателям АНД на глазные капли кромогликата натрия.

Таблица 3

Влияние фильтрующего материала на сорбцию бензалкония хлорида

Показатель	Исходное значение		Ацетат целлюлозы		Смесь ацетата и нитрата целлюлозы		Поливинилидендифторид		Полиэфирсульфон	
	серия 1	серия 2	серия 1	серия 2	серия 1	серия 2	серия 1	серия 2	серия 1	серия 2
прозрачность	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
цветность	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
pH	5.58	6.75	5.57	6.74	5.57	6.74	5.60	6.74	5.59	6.75
количественное содержание хромогликата натрия, г/мл	-	0.0203	-	0.0201	-	0.0200	-	0.0204	-	0.0200
количественное содержание бензалкония хлорида, мг/мл	0.103	0.104	0.101	0.073	0.099	0.075	0.102	0.099	0.102	0.102

Примечания:

состав 1 — 0.01 % раствор бензалкония хлорида;

состав 2 — глазные капли хромогликата натрия;

+ — соответствует показателям АНД на глазные капли хромогликата натрия.

скольку, согласно [1], pH офтальмологических растворов находится в области значений 4.0-9.0, а бензалкония хлорид в водных растворах в этой области заряжен положительно, то происходит притяжение между отрицательно заряженной мембраной и положительно заряженным веществом. Степень сорбции бензалкония хлорида из различных растворов и на различных мембранах зависит от состава препарата, ионной силы и pH раствора, фильтрующего материала и площади фильтрующей поверхности, скорости подачи раствора на фильтр, объема фильтруемого раствора [2]. Поэтому, возможное влияние фильтрующих материалов на препарат необходимо оценивать непосредственно в процессе фильтрации. С этой целью в лабораторных условиях в процессе фильтрации раствора глазных капель хромогликата натрия была изучена степень сорбции бензалкония хлорида различными фильтрующими материалами. Для оценки влияния вспомогательных веществ на степень сорбции бензалкония хлорида в качестве раствора сравнения был выбран 0.01 % раствор бензалкония хлорида.

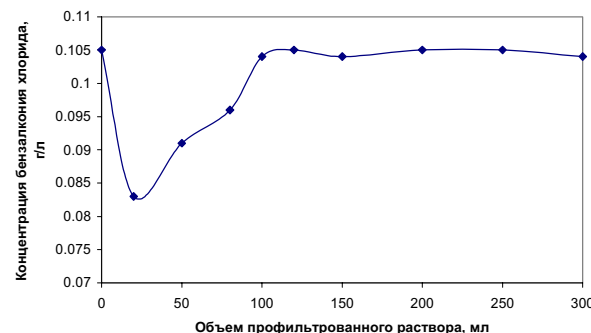
При проведении данных исследований глазные капли контролировали по следующим показателям: прозрачность, цветность, pH, количественное содержание хромогликата натрия и бензалкония хлорида. Результаты исследований представлены в Табл. 3.

Проведенные исследования показали, что сорбция бензалкония хлорида на мембранах зависит как от фильтрующего материала, так

и от химического состава контактирующего раствора. Так, при фильтрации 100 мл 0.01 % раствора бензалкония хлорида через все выбранные для исследования типы мембран изменений во внешнем виде, pH и количественном содержании консерванта не наблюдалось. Использование фильтрующих материалов из поливинилидендифторида и полиэфирсульфона также не повлияло на эти показатели качества глазных капель хромогликата натрия. Однако при контакте глазных капель с мембранами из ацетата целлюлозы типа «Владипор» и смеси ацетата и нитрата целлюлозы типа «MF-Millipore» фирмы «Millipore» количественное содержание бензалкония хлорида уменьшилось.

Как отмечено выше, на процесс сорбции оказывает влияние ряд факторов, среди которых большое значение имеет соотношение площади фильтрации к объему профильтрованного

Рисунок



Зависимость степени сорбции бензалкония хлорида от объема профильтрованного раствора

ванного раствора: чем меньше это соотношение, тем сильнее проявляется адсорбция [2].

Учитывая вышесказанное, нами изучена зависимость степени сорбции от объема профильтрованных глазных капель. Для фильтрации использовали фильтрующую мембрану из поливинилидендифторида производства фирмы «Millipore», США, тип «Dugapore». Фильтраты собирали и определяли количественное содержание бензалкония хлорида методом ВЭЖХ. Результаты исследований представлены на Рисунке.

Из Рисунка видно, что сорбция бензалкония хлорида происходит в начале процесса фильтрации. С увеличением объема профильтрованного раствора концентрация бензалкония хлорида восстанавливается и соответствует нормируемой АНД величине. Это можно объяснить тем, что в определенный момент все адсорбционные центры оказываются занятыми, и при дальнейшей фильтрации частицы больше не будут адсорбироваться [2]. Объем фильтрата, при котором наблюдается наибольшая сорбция бензалкония хлорида и, таким образом, происходит насыщение мембраны, составляет около 25 мл (соотношение площади фильтрации к объему профильтрованного раствора составило 1:1.8). Установлено, что для достижения минимальной концентрации бензалкония хлорида, соответствующей требованиям АНД на препарат, необходимо профильтровать не менее 50 мл глазных капель (соотношение площади фильтрации к объему профильтрованного раствора составило 1:3.6).

Выводы

1. Изучение совместимости различных фильтрующих мембран с глазными каплями кромогликата натрия, как в статических, так и в динамических условиях показало, что после фильтрации по показателям прозрачность, цветность, рН, количественное содержание кромогликата натрия препарат соответствует требованиям аналитической нормативной документации.

2. В динамических условиях исследуемые фильтрующие материалы оказывают различное влияние на количественное содержание антимиicrobialного консерванта (бензалкония хлорида) глазных капель: мембраны из производных целлюлозы сорбируют бензалкония хлорид, на мембранах из поливинилидендифторида и полиэфирсульфона сорбции не происходит.

3. Для каждого изучаемого материала мембраны сорбция бензалкония хлорида зависит

от компонентного состава фильтруемого раствора. При фильтрации 0.01 % раствора бензалкония хлорида через все исследуемые мембраны количественное содержание антимиicrobialного консерванта не уменьшается, в то время как при фильтрации глазных капель оно изменяется.

4. Сорбция бензалкония хлорида при фильтрации глазных капель кромогликата натрия через фильтрующую мембрану из поливинилидендифторида зависит от соотношения площади фильтрации к объему профильтрованного раствора. При масштабировании технологии получения препарата необходимо изучить эту зависимость в производственных условиях.

5. Исследования, проведенные на стадии фармацевтической разработки, позволили выбрать оптимальные фильтрующие материалы для фильтрации глазных капель кромогликата натрия: поливинилидендифторид и полиэфирсульфон.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная Фармакопея Украины / Государственное предприятие «Научно-экспертный фармакопейный центр». — 1-е изд. — Харьков: РИРЕГ, 2001. — 556 с.
2. Брок Т. Мембранная фильтрация. — М.: Мир, 1987. — 464 с.
3. Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств / Под ред. И.М. Перцева, И.А. Зупанца. - Харьков: Изд. НФАУ, 1999. — Т. 2. - 445 с.
4. Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. тр. — ООО «РИРЕГ», 1996. — 784 с.
5. Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. тр. — Т. 2. — Харьков: ИГ «РИРЕГ», 2000. — С. 369 — 373.
6. Pharmazeutische Technologie / Hrsg. von Sucher M., Fuchs P., Speiser P. Bearb. von W. Becher. - 1. Aufl. - Stuttgart: Thieme, 1978. — 706 s.
7. Millipore. Life Science Catalogue. 2002 — 2003. — USA, 2002. — 256 p.
8. Millipore. BioPharmaceutical Catalogue. 2002 — 2003. — USA, 2002. — 304 p.
9. Domnick hunter. Process Filtration Catalogue. — UK. — 167 p.
10. www.pall.com/lab
11. Травина Л.А., Селецкий М.А. Фильтрация растворов для инъекций // Химико-фармацевтическое производство: обзор, информ. — 1984. - № 3. — 39 с.
12. Pitt A.V. The nonspecific protein binding of polymeric microporous membranes // J. Parenter. Set. Technol. - Vol. 41, №3. — 1987. — P. 110-113.
13. Фридрихсберг Д.А. Курс коллоидной химии. - Л.: «Химия», 1974. - 339 с.

Резюме

Фетисова О.Г., Андрюкова Л.М.

Вивчення сумісності фільтрувальних матеріалів з очними краплями кромоглікату натрію 2 %

Проведено дослідження сумісності очних крапель кромоглікату натрію з різними фільтрувальними матеріалами. Вивчено сорбцію бензалконію хлориду сучасними фільтрувальними матеріалами з розчинів різного хімічного складу. Встановлено, що на цей процес впли-

вають матеріал фільтру, компонентний склад розчину, що фільтрується, співвідношення площі фільтрації до об'єму профільтрованого розчину. Проведені дослідження дозволили вибрати полівінілідендифторид і поліетіленсульфон в якості фільтрувальних матеріалів для фільтрації очних крапель кромоглікату натрію.

Summary

Fetisova E.G., Andryukova L.N.

Study of the compatibility of filter materials of sodium cromoglicic eye drops 2 %

A study of the compatibility of sodium cromoglicic eye drops with filter materials was conducted. The sorption of benzalkonium chloride by modern filter materials from solutions with different chemical composition was studied. It was established that to this process influenced a material of the filter, composition of filter solution, ratio of filtering area to the volume of filtered solution. Conducted studies allowed

to choose polyvinylidene difluoride and polyethersulfone as filter materials for the filtration of sodium cromoglicic eye drops.

Фетисова Елена Геннадьевна. Окончила Харьковский государственный университет (1995). И.о. науч. сотр. лаборатории глазных, ушных и назальных лекарственных средств ГНЦЛС.

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

УДК 615.457.1: 612.84

Сиденко Л.Н., Андрюкова Л.Н.

Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств»

Фармацевтическая разработка: обоснование и изучение основных физических показателей глазных капель мидриатического и циклоплегического действия на основе *N*-этил-3-гидрокси-2-фенил-*N*-(пиридин-4-илметил) пропанамида

Приведено обоснование основных физических показателей глазных капель мидриатического и циклоплегического действия: рН и осмолярности. Исследована стабильность препарата в упаковке из различных материалов.

За последние 10 лет значительно расширился объем промышленных мощностей по производству глазных капель. Однако, несмотря на это, в настоящее время рынок Украины на 70 % заполнен дорогостоящими импортными глазными лекарственными средствами [1, 2]. Номенклатура отечественных глазных препаратов значительно уступает зарубежной как по общему ассортименту, так и по современности используемых фармакологических субстанций. Препараты некоторых фармакотерапевтических групп или полностью отсутствуют, или представлены 1-2 препаратами на основе субстанций, применение которых уже не практикуется за рубежом. К группе современных препаратов, производство которых в Украине отсутствует, относятся глазные капли мидриатического и циклоплегического действия. Необходимо отметить, что потребность в таких препаратах остается актуальной, так как при посещении офтальмолога для диагностики офтальмологических заболеваний для 25 % пациентов требуется применение мидриатического средства. Хорошо зарекомендовавшими себя считаются глазные капли на основе *N*-этил-3-гидрокси-2-фенил-*N*-(пиридин-

4-илметил) пропанамида в концентрации 0.5 % и 1 %. *N*-этил-3-гидрокси-2-фенил-*N*-(пиридин-4-илметил) пропанамида способствует быстрому наступлению мидриатического эффекта, характеризуется минимальной циклоплегией и непродолжительным действием [3]. Препарат в меньшей степени, чем атропин влияет на уровень внутриглазного давления, что является весьма благоприятным фактором при его применении у лиц пожилого возраста. *N*-этил-3-гидрокси-2-фенил-*N*-(пиридин-4-илметил) пропанамида обладает оптимальным для врача и пациента периодом действия, не нарушает зрительных функций и не снижает трудоспособности в последующий после применения период. Эти качества определяют его приоритетность в применении по сравнению с другими препаратами этой группы.

Возможность освоения технологии производства глазных капель на основе *N*-этил-3-гидрокси-2-фенил-*N*-(пиридин-4-илметил) пропанамида фармацевтическими предприятиями Украины, имеющими технологические линии по производству глазных капель, относительно дешевизна готовой ЛФ отечественного производства по сравнению с зарубеж-

ными аналогами, не уменьшающаяся потребность в таких препаратах указывают на целесообразность ее создания и производства.

Целью данной работы является научное обоснование и изучение основных физических показателей глазных капель на основе *N*-этил-3-гидрокси-2-фенил-*N*-(пиридин-4-илметил) пропанамида при их фармацевтической разработке.

Объекты и методы исследования

Объектами исследований являлись:

1. Субстанция *N*-этил-3-гидрокси-2-фенил-*N*-(пиридин-4-илметил) пропанамида производства фирм «Chenzhen Haorui Industrial Dev Co. LTD» и «Chongqing carelife pharmaceutical Co. Ltd», Китай.

2. Глазные капли на основе *N*-этил-3-гидрокси-2-фенил-*N*-(пиридин-4-илметил) пропанамида в таких видах первичной упаковки:

- флаконы из стекла медицинского марки УСП-1 и нейтрального стекла марки НС-1, пробки из резиновой смеси марки ИР-119 на основе бромкаучука, пробки типа LK-5 из резиновых смесей на основе бромбутилового и хлорбутилового каучука, покрытые силиконом, производства «STOMIL SANOK» S.A., Польша;
- пластмассовые контейнеры из полиэтилена низкой плотности (высокого давления) марки Lupolen 3020 D производства фирмы «BASF» (Германия), изготовленные способом Blow-Fill-Seal packaging system;
- пластмассовые сборные контейнеры из полиэтилена низкой плотности марки PELD FGX 23. D002 производства фирмы «Polfa», (Польша).

В ходе научно-исследовательских работ контроль показателей качества глазных капель на основе *N*-этил-3-гидрокси-2-фенил-*N*-(пиридин-4-илметил) пропанамида проводили потенциометрическим, спектрофотометрическим, ВЭЖХ методами. Определение осмоляльности проведено по понижению температуры замерзания раствора.

Результаты и их обсуждение

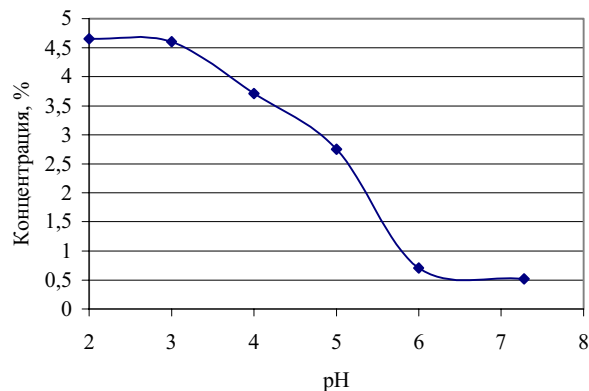
Основными физическими показателями глазных капель, характеризующими стабильность и фармакотерапевтическую активность действующего вещества, а также комфортность препарата при применении, являются рН и осмоляльность. Выбор оптимальных значений этих показателей должен проводиться на основе комплексных исследований в процессе фармацевтической разработки препаратов и учитывать физиологические показатели слезной жидкости.

рН влияет не только на стабильность и активность препарата, но и является важным фактором в технологии получения лекарственного средства, например, оказывает влияние на растворимость субстанций. Так, согласно [4], изучаемая нами субстанция является мало растворимой в воде, согласно [5] - свободно растворима в растворах сильных кислот. Способность вещества растворяться в растворах сильных кислот была использована при разработке технологии получения глазных капель. Проведенные исследования показали, что *N*-этил-3-гидрокси-2-фенил-*N*-(пиридин-4-илметил) пропанамида наилучшую растворимость проявляет в области рН от 2.0 до 6.0 (Рис. 1).

В данной области рН субстанция не подвергается гидролитическому разложению, так как *N*-этил-3-гидрокси-2-фенил-*N*-(пиридин-4-илметил) пропанамида - третичный амид, гидролитическое разложение соединений этого класса веществ может происходить в щелочной области. Учитывая допустимую область рН для глазных капель — от 3.5 до 8.5 [6, 7] (3.5 — критическое значение для получения стабильной лекарственной формы), можно предположить, что оптимальный интервал значений рН разрабатываемых глазных капель составит 4.0 — 6.0. Однако при выборе оптимальной области рН необходимо также учитывать, что рН оказывает решающее влияние не только на стабильность препарата, но и на его переносимость и фармакотерапевтическую активность.

N-этил-3-гидрокси-2-фенил-*N*-(пиридин-4-илметил) пропанамида представляет собой слабое основание, степень ионизации которого, а, следовательно, его растворимость в липидах зависят от рН [8]. Чтобы обосновать область

Рисунок 1



Зависимость растворимости *N*-этил-3-гидрокси-2-фенил-*N*-(пиридин-4-илметил) пропанамида от рН среды

Таблица 1

Зависимость степени ионизации *N*-этил-3-гидрокси-2-фенил-*N*-(пиридин-4-илметил) пропанамида от pH среды

рН раствора	% ионизации
8.0	0.16
7.5	0.49
7.0	1.56
6.5	4.77
6.0	13.68
5.5	33.38
5.0	61.31
4.5	83.37
4.0	94.06
3.5	98.04
3.0	99.40

оптимального значения pH глазных капель на основе *N*-этил-3-гидрокси-2-фенил-*N*-(пиридин-4-илметил) пропанамида в концентрации 0.5 % с химической и фармакологической точки зрения нами была рассчитана степень его ионизации [9]:

$$\text{Степень ионизации (\%)} = \frac{100}{1 + 10^{pH - pK_a}}$$

Расчет степени ионизации проводили при различных значениях pH среды, используя показатель константы ионизации *N*-этил-3-гидрокси-2-фенил-*N*-(пиридин-4-илметил) пропанамида $pK_a = 5.2$ [10] (Табл. 1).

Расчеты (Табл. 1) показали, что в растворе, в зависимости от pH среды, *N*-этил-3-гидрокси-2-фенил-*N*-(пиридин-4-илметил) пропанамида может присутствовать в ионизированном

Таблица 2

Показатели качества глазных капель на основе *N*-этил-3-гидрокси-2-фенил-*N*-(пиридин-4-илметил) пропанамида в процессе хранения в стеклянных контейнерах

Срок хранения	Стекло УСП-1		Стекло НС-1	
	Пробка ИР-119	Пробка ЛК-5	Пробка ИР-119	Пробка ЛК-5
<i>прозрачность (по сравнению с водой), механические включения (отсутствие)</i>				
исходные данные	+	+	+	+
12 мес.	+	+	+	+
24 мес.	+	+	+	+
<i>цветность</i>				
исходные данные	бесцветн.	бесцветн.	бесцветн.	бесцветн.
12 мес.	бесцветн.	бесцветн.	бесцветн.	бесцветн.
24 мес.	бесцветн.	бесцветн.	бесцветн.	бесцветн.
<i>pH (от 4.0 до 6.0)</i>				
исходные данные	5.51	5.51	5.51	5.51
12 мес.	5.49	5.49	5.46	5.48
24 мес.	5.45	5.47	5.42	5.47
<i>количественное содержание N-этил-3-гидрокси-2-фенил-N-(пиридин-4-илметил)пропанамида, г/мл (от 0.0045 до 0.005)</i>				
исходные данные	0.005	0.005	0.005	0.005
12 мес.	0.00496	0.0048	0.0049	0.0049
24 мес.	0.00497	0.0048	0.0048	0.0048
<i>количественное содержание бензалкония хлорида, г/мл (от 0.00009 до 0.00011)</i>				
исходные данные	0.000103	0.000103	0.000103	0.000103
12 мес.	0.0001	0.000102	0.000104	0.000101
24 мес.	0.00009	0.0001	0.0001	0.0001

Примечание.

+ — прозрачный, без взвеси раствор.

Таблица 3

Показатели качества глазных капель на основе *N*-этил-3-гидрокси-2-фенил-*N*-(пиридин-4-илметил) пропанамида в процессе хранения в пластмассовых контейнерах

Срок хранения	Марка контейнера	
	Lupolen 3020 D	PELD FGX 23. D002
<i>прозрачность (по сравнению с водой), механические включения (отсутствие)</i>		
исходные данные	+	+
12 мес.	+	+
24 мес.	+	+
<i>цветность</i>		
исходные данные	бесцветн.	бесцветн.
12 мес.	бесцветн.	бесцветн.
24 мес.	бесцветн.	бесцветн.
<i>pH (от 4.0 до 6.0)</i>		
исходные данные	5.48	5.48
12 мес.	5.40	5.38
24 мес.	5.38	5.36
<i>количественное содержание N-этил-3-гидрокси-2-фенил-N-(пиридин-4-илметил) пропанамида, г/мл (от 0.0045 до 0.005)</i>		
исходные данные	0.00493	0.00493
12 мес.	0.00497	0.00495
24 мес.	0.00503	0.00502
<i>количественное содержание бензалкония хлорида, г/мл (от 0,00009 до 0,00011)</i>		
исходные данные	0.000100	0.000100
12 мес.	0.000104	0.000106
24 мес.	0.000105	0.000106

Примечание.

+ — прозрачный, без взвеси раствор.

и неионизированном состоянии. При введении лекарственного вещества в конъюнктивальный мешок для офтальмолога наиболее важно проникновение лекарственного препарата через роговицу. Из литературных данных [11] известно, что неионизированная форма вещества быстрее проникает через роговицу и оказывает более быстрый эффект. В нашем случае *N*-этил-3-гидрокси-2-фенил-*N*-(пиридин-4-илметил) пропанамида неионизирован в области pH, практически соответствующей области pH слезной жидкости, т.е. 7.4. Теоретически можно предположить, что при данном значении pH раствора можно ожидать быстрое проникновение лекарственного вещества. Однако, согласно литературным данным [12], при введении раствора *N*-этил-3-гидрокси-2-фенил-*N*-(пиридин-4-илметил) пропанамида более быстрый эффект (мидрiaz) наблюдается при значении pH раствора 5.0, чем при pH 7.4, что объясняется спецификой взаимодействия *N*-этил-3-гидрокси-2-фенил-*N*-(пиридин-4-илметил) пропанамида со средами и тканями глаза. То есть, с фармакологической точки зрения область pH глазных капель *N*-этил-3-гидрокси-2-фенил-*N*-(пиридин-4-илме-

тил) пропанамида 4.0 – 6.0 является оптимальной.

Проведенные исследования положены в основу разработки состава и технологии получения глазных капель.

Состав вспомогательных веществ разрабатываемого препарата обоснован в соответствии с требованиями, предъявляемыми к глазным каплям. Количество изотонического компонента глазных капель — натрия хлорида - рассчитано, исходя из значения осмолярности слезной жидкости - 300 мосмоль/л.

Осмолярность выбранного состава глазных капель на основе *N*-этил-3-гидрокси-2-фенил-*N*-(пиридин-4-илметил) пропанамида в концентрации 0.5 % рассчитана теоретически в соответствии с [6] и составляет 292.48 мосмоль/л. Экспериментально определенное значение осмолярности [6] с помощью осмометра «The Advanced® Osmometer» Model 303 составляет 280 мосмоль/кг, что соответствует осмолярности 278.04 мосмоль/л.

Выбранный состав вспомогательных веществ не оказывает влияния на pH препарата, обеспечивает стабильность, микробиологическую чистоту и необходимую изотонич-

ность (осмолярность) глазных капель. Стабильность препарата подтверждена в процессе хранения образцов глазных капель в различных видах первичной упаковки (Табл. 2, 3). Фармакотерапевтическая активность и переносимость подтверждена результатами клинического изучения препарата. Препарат зарегистрирован МЗ Украины № UA/1199/01/01 от 27.05.2004.

Выводы

1. Обоснованная область рН (4.0–6.0) на основании результатов изучения растворимости субстанции *N*-этил-3-гидрокси-2-фенил-*N*-(пиридин-4-илметил) пропанамида обеспечивает составу глазных капель стабильность, фармакологическую активность и комфортность в применении.

2. Разработанный состав препарата характеризуется осмоляльностью, значение которой приближено к физиологическому показателю слезной жидкости (280 мосмоль/кг).

3. Результаты исследований стабильности препарата при его хранении в первичной упаковке из различных материалов подтвердили оптимальность выбранного состава.

4. Результаты изучения позволили разработать оптимальную технологию глазных капель на основе *N*-этил-3-гидрокси-2-фенил-*N*-(пиридин-4-илметил) пропанамида 0.5 % мидриатического и циклоплегического действия, которая внедрена в промышленное производство, что позволит улучшить медикаментозное обеспечение населения Украины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Компендиум 2006 — лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.: МОРИОН, 2006. — Том I. - 1128 с.
2. Компендиум 2006 — лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. — К.: МОРИОН, 2006. — Том II. - 1126 с.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — Изд. 13-е, новое. — Харьков: Торсинг, 1997. — Т. 1. - 560 с.
4. European Pharmacopoeia. - 5th ed. — Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2005. - P. 2634-2635.
5. Martindale. The Extra Pharmacopoeia. — 28 ed. — London: The Pharmaceutical Press, 1982. — P. 312.
6. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». - 1-е вид. - Харків: РІРЕГ, 2001. - 556 с.

7. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». - 1-е вид. - Довопнення 1. - Харків: РІРЕГ, 2004. - 520 с.
8. Ставицкая Т.В. Особенности фармакокинетики препаратов, применяемых для лечения заболеваний глаз // Глаз. — 2003. - № 2. - С. 22-25.
9. Янсон Э.Ю. Теоретические основы аналитической химии. — 2-е изд. — М.: Высшая школа, 1987. - 304 с.
10. The Pharmaceutical Codex. - London: The Pharmaceutical Press, 1979. — 968 p.
11. Smolen V., Schoenwald R. Drug-Absorption Analysis from Pharmacological Data I: Method and Confirmation Exemplified for the Mydriatic Drug Tropicamide // J. Pharm. Sci. — 1971. — Vol. 60, No 1. — P. 96–103.
12. Smolen V., Schoenwald R. Drug-Absorption Analysis from Pharmacological Data II: Transcorneal Biophasic Availability of Tropicamide // J. Pharm. Sci. — 1971. — Vol. 60, No 7. — P. 1039–1045.

Резюме

Сіденко Л.М., Андрюкова Л.М.

Фармацевтична розробка: обґрунтування та вивчення основних фізичних показників очних крапель мідриатичної та циклоплегічної дії на основі *N*-етил-3-гідрокси-2-феніл-*N*-(піридин-4-ілметил) пропанаміду

Наведено обґрунтування основних фізичних показників очних крапель мідриатичної та циклоплегічної дії: рН та осмолярності. Досліджено стабільність препарату в упаковці із різних матеріалів.

Summary

Sidenko L.N., Andryukova L.N.

Pharmaceutical development: basis and study of basic physical indices of eye drops with mydriatic and cycloplegic effects at the basis of *N*-ethyl-3-hydroxy-2-phenyl-*N*-(pyridin-4-ylmethyl)propananamide

The basis of basic physical indices of eye drops with mydriatic and cycloplegic effects: pH and osmolarity, was given. Stability of drug in the package from different materials was studied.

Сигенко Лариса Николаевна. Окончила Украинскую фармацевтическую академию (1998). И.о. науч. сотр. лаборатории глазных, ушных и назальных лекарственных форм ГП ГНЦЛС.

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

Фармакологічні дослідження

УДК 617.731-07.23.008

Левицкий А.П., Цисельский Ю.В.
Институт стоматологии АМН Украины
Одесская областная клиническая больница

Влияние лецитина на состояние протеолиза у крыс с экспериментальным диабетом

У белых крыс вызывали экспериментальный диабет введением стрептозотоцина и перекисленного соевого масла. Экспериментальным животным вводили *per os* лецитин в дозе 1 г/кг ежедневно. Исследования активности протеаз в поджелудочной железе, печени и сыворотке крови осуществляли на 10 и 25 сутки. Установлено снижение уровня протеаз в поджелудочной железе на 10 сутки, в печени — на 25 сутки. В сыворотке крови наиболее значительное увеличение активности протеаз наблюдается на 25 сутки. Введение лецитина предупреждает снижение активности протеаз в поджелудочной железе и не влияет на уровень протеолиза в печени и сыворотке крови.

Почти 90 % больных сахарным диабетом (СД) II типа, особенно при длительном течении заболевания, страдают от диабетической ретинопатии [1, 2]. В патогенезе диабетической ретинопатии (ДР) значительную роль играют нарушения биомембран [3, 4], липидную основу которых составляют фосфолипиды и, прежде всего, лецитин [5, 6]. Обладая амфотерными и амфобильными свойствами, лецитин занимает главенствующее положение не только в биомембранах, но и в липопротеидах, участвующих в процессах транспорта жиров и жироподобных веществ, в формировании компартаментов клеток, осуществлении большого числа биологических процессов [6-8]. В здоровом организме практически каждая клетка способна синтезировать лецитин в количествах, достаточных для удовлетворения внутренних потребностей. Однако при патологии (инфекции, радиация, стрессы и др.) эндогенный синтез лецитина снижается, что приводит к дезорганизации биомембран и внутриклеточных структур, нарушению синтеза липопротеидов, транспорта жиров и холестерина [5]. В результате этого возникает ожирение печени, липидоз стенки сосудов, развивается атеросклероз.

В патогенезе сахарного диабета также имеет место нарушение биосинтеза лецитина и ускоренный его распад за счет активации тканевых фосфолипаз [9, 10]. Поэтому восстановление необходимого количества лецитина при диабете может оказаться эффективным лечебно-профилактическим мероприятием. Ранее нами была показана способность препарата лецитина оказывать положительное действие на функциональные показатели глаза больных с диабетической ретинопатией [11].

Целью настоящей работы явилось определение влияния экзогенного лецитина на со-

стояние протеолиза в организме крыс с экспериментальным диабетом.

Материалы и методы

Экспериментальный диабет вызывали у 40 белых крыс линии Вистар в возрасте 6-8 месяцев (масса 250-300 г) путем внутрибрюшинного введения стрептозотоцина в дозе 40 мг/кг однократно. К корму крыс добавляли перекисленное соевое масло в количестве 1 г на животное в сутки для усиления сосудистых нарушений [12]. Все подопытные крысы были разделены на группы.

Животные II и IV групп исследовались на 10 и 25 сутки, соответственно;

Животные III и V групп со вторых суток после введения стрептозотоцина получали *per os* лецитин подсолнечный (НПА «Одесская биотехнология», ТУ У О13903778-82-2000) по 1 г/кг ежедневно.

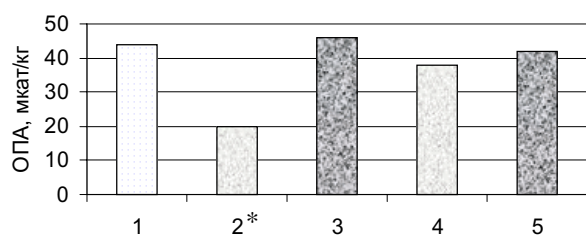
Контролем служили 8 крыс такого же возраста (норма — I группа).

Исследовали гомогенаты поджелудочной железы и печени, а также сыворотку крови. Определяли общую протеолитическую активность (ОПА) по расщеплению казеина при pH 7.6 (метод Кунитца в модификации Левицкого [13]) и активность щелочной фосфатазы (ЩФ) (метод Бессей в модификации [14]).

Результаты и их обсуждение

На Рис. 1 представлены результаты исследования влияния лецитина на протеолитическую активность поджелудочной железы крыс с экспериментальным диабетом. Из этих данных видно, что на 10 сутки развития патологии в поджелудочной железе резко снижается содержание протеаз, что объясняется их вымыванием из органа в результате развития воспаления [15]. К 25 суткам ОПА почти воз-

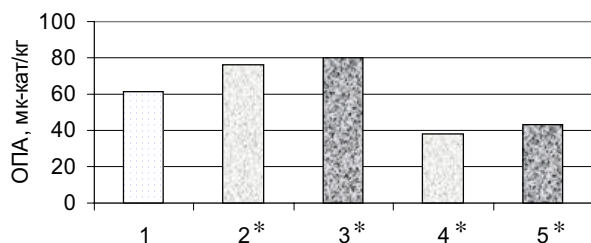
Рисунок 1



Влияние лецитина на протеолитическую активность поджелудочной железы крыс с экспериментальным диабетом

- 1 — норма;
- 2, 4 — диабет, 10 и 25 суток, соответственно;
- 3, 5 — диабет + лецитин, 10 и 25 суток, соответственно;
- * — различия достоверны по сравнению с нормой.

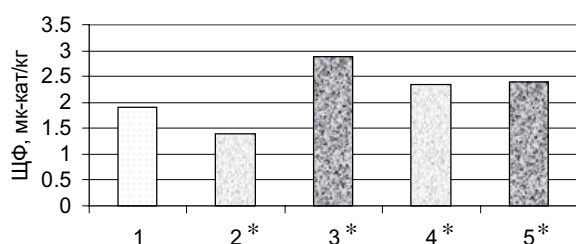
Рисунок 2



Влияние лецитина на протеолитическую активность печени крыс с экспериментальным диабетом

- 1 — норма;
- 2, 4 — диабет, 10 и 25 суток, соответственно;
- 3, 5 — диабет + лецитин, 10 и 25 суток, соответственно;
- * — различия достоверны по сравнению с нормой.

Рисунок 2



Влияние лецитина на активность щелочной фосфатазы печени крыс с экспериментальным диабетом

- 1 — норма;
- 2, 4 — диабет, 10 и 25 суток, соответственно;
- 3, 5 — диабет + лецитин, 10 и 25 суток, соответственно;
- * — различия достоверны по сравнению с нормой.

вращается к норме. Введение лецитина полностью восстанавливает уровень ОПА, что указывает на прекращение «утечки» протеаз из поджелудочной железы.

На Рис. 2 показано изменение ОПА в печени крыс с экспериментальным диабетом. В первый срок (10 суток) уровень ОПА достоверно возрастает, а во второй срок (25 суток) падает почти в 2 раза. Лецитин на уровень ОПА в печени не оказал существенного влияния.

На Рис. 3 представлены данные по определению активности ЩФ в печени. Видно, что на 10 суток развития патологии активность ЩФ существенно снижается (возможно, это обусловлено разрушением фермента протеазами, либо усилением экскреции с желчью). Введение лецитина значительно повышает активность ЩФ в печени на 10 суток. Однако, на 25 суток лецитин не оказал какого-либо влияния на активность ЩФ.

Как видно из результатов опытов, приведенных в Таблице, экспериментальный диабет сопровождается увеличением уровня ОПА в сыворотке крови, главным образом, на 25 суток. Лецитин на показатели ОПА не оказал существенного влияния.

Из Таблицы видно, что развитие диабета характеризуется повышением в сыворотке крови активности ЩФ. Введение лецитина достоверно повышает этот показатель лишь на 10 суток болезни.

Выводы

Полученные результаты определения протеолиза в организме крыс при развитии экспериментального диабета свидетельствуют об участии в патологическом процессе поджелудочной железы и печени. Причем, в поджелудочной железе снижение ОПА, аналогичное тому, что наблюдается при остром панкреатите, указывает, что первичной точкой приложения индуктора диабета стрептозотоцина является именно поджелудочная железа. В регуляции протеолиза печень выполняет функции своеобразного фильтра, который на первых этапах улавливает выходящие из поджелудочной железы протеазы, а на более поздних этапах теряет эту способность, не задерживает протеазы, и они поступают в значительных количествах в кровь. Введение лецитина тормозит выход протеаз из поджелудочной железы. Эти данные дают определенные основания рекомендовать для испытания при диабете в качестве лечебно-профилактических средств препараты ингибиторов протеаз в сочетании с лецитином.

Таблица

Влияние лецитина на активность протеаз и щелочной фосфатазы сыворотки крови крыс с экспериментальным сахарным диабетом

№	Группа	Активность ферментов	
		ОПА, мкат/л	ЩФ, нкат/л
I	норма	2.40±0.50	0.53±0.07
II	диабет, 10 суток	2.99±0.30	0.75±0.10
III	диабет, 10 суток + лецитин	4.04±1.12 p>0.3	1.09±0.07 p<0.05
IV	диабет, 25 суток	13.40±1.90	0.90±0.10
V	диабет, 25 суток + лецитин	16.85±3.25 p>0.4	0.66±0.13 p>0.1

Примечание.

p — показатель достоверности различий между нелечеными и лечеными группами животных

ЛИТЕРАТУРА

1. Жабоедов Г.Д., Сидорова М.В., Скрипник Р.П. Некоторые аспекты патогенеза диабетической ретинопатии // Международный медицинский журнал. — 2000. - № 1. — С. 46-49.
2. Нестеров А.П. Диабетическая ретинопатия // Русский медицинский журнал. — 2000. — Т. 8, № 1. — С. 3-9.
3. Александровский Я.А. Молекулярные механизмы развития диабетических осложнений // Биохимия. — 1998. - Т. 63. - Вып. 11. — С. 1470-1479.
4. Диабетическая ретинопатия: механизмы развития / Мальцев Э.В., Родин С.С., Черняева С.Н., Махмуд М.Р. // Офтальмологический журнал. — 2003. - № 2. — С. 82-88.
5. Биологическая активность соевых фосфолипидов / Ипатов О.М., Прозоровская Н.Н., Торховская Т.И., Баранова В.С., Гусева Д.А. // Биомедицинская химия. — 2004. — Т. 50. - Вып. 5. — С. 436-450.
6. Левицкий А.П. Биологическая роль лецитина и лечебно-профилактическое действие лецитиновых препаратов // Вісник стоматології. — 1996. - № 3 (10). - С. 252-258.
7. The role of dietary choline in beneficial effects of lecithin on the secretion on biliary lipids in rats / Le Blanc M.-J., Gavino V., Perea A., Iousef I.M., Levy E., Tuchweber B. // Biochim. et Biophys. acta. Lipids and Lipid Metab. — 1998. — Vol. 1393, № 2-3. — P. 223-234.
8. Regulation of intestinal apolipoprotein A-I synthesis by dietary phosphatidyl-choline in newborn swine / Wang H., Du J., Lu S., Yao G., Hunter F., Black D.D. // Lipids. — 2001. — Vol. 36, № 7. — P. 683-687.
9. Цисельский Ю.В. Основные аспекты патофизиологии диабетической ретинопатии и ее следствий // Эндокринология. — 2005. — Т. 10, № 1. — С. 92-104.
10. Цисельский Ю.В. Патофизиологическое обоснование основных методов лечения диабетической ретинопатии и ее следствий // Там же. - № 2. — С. 224-237.
11. Цисельский Ю.В. Влияние подсолнечного лецитина на метаболические и функциональные показатели глаза при диабетической ретинопатии // Офтальмологический журнал. — 2003. - № 2. — С. 50-53.
12. Перекисная модель стоматита / Левицкий А.П., Макаренко О.А., Почтарь В.Н., Завадский В.Е. // Вісник стоматології. — 2005. - № 4. — С. 7-10.
13. Левицкий А.П. Пищеварительные ферменты слюнных желез: Автореф. дисс. ... д.б.н. - Одесса, 1974. - 53 с.
14. Левицкий А.П., Марченко А.И., Рыбак Т.Л. Сравнительная оценка трех методов определения активности фосфатаз слюны // Лабораторное дело. — 1973. - № 10. — С. 624-625.
15. Стефанов А.В. Получение и свойства ингибитора эластазы из слюнных желез собаки: Дисс. ... к. мед.н. — Одесса, 1974. — 167 с.

Резюме

Левицкий А.П., Цисельский Ю.В.

Вплив лецитину на стан протеолізу у щурів з експериментальним діабетом

У білих щурів викликали експериментальний діабет введенням стрептозотоцину та перекисненої соєвої олії. Експериментальним тваринам вводили *per os* лецитин в дозі 1 г/кг щоденно. Дослідження активності протеаз у підшлунковій залозі, печінці та у сироватці крові проводили на 10 і 25 добу. Встановлено зниження рівня протеаз у підшлунковій залозі на 10 добу, у печінці — на 25 добу. У сироватці крові найбільш значуще збільшення активності протеаз спостерігається на 25 добу. Введення лецитину попереджає зниження активності протеаз у підшлунковій залозі та не впливає на рівень протеолізу у печінці та сироватці крові.

Summary

Levitskiy A.P., Tsyselskiy Yu.V.

Effect of the lecithin to the condition of proteolysis in rat with experimental diabetes

At white rats was provoked experimental diabetes by the introduction of streptozotocin and peroxidated soy-bean oil. To experimental animals was introduced *per os* lecithin in the dose of 1 g/kg every day. The study of activity of proteases in pancreas, liver and blood serum was conducted at 10th and 25th day. It was determined the decrease of the level of proteases in pancreas at 10th day, and in liver — at 25th day. In blood serum greatest increase of protease activity was observed at 25th day. An introduction of lecithin prevented the decrease of protease activity in pancreas and did not effect on the level of proteolysis in liver and blood serum.

Левицкий Анатолий Павлович (р.1938). Окончил Одесский медицинский институт (1962). Д.б.н. (1974). Профессор (1978). Чл.-корр. УААН (1990). Зам. директора по научной работе Института стоматологии АМН Украины (1993). Зав. отделом биотехнологии.

Цисельский Юрий Викторович (р. 1955). Окончил Винницкий медицинский институт (1978). К.мед.н. (1991). Зав. офтальмологическим отделением Одесской областной клинической больницы (1992).

Організація діяльності фармацевтичних підприємств

УДК 615.12:331.103.1

Толочко В.М., Галій Л.В., Артюх Т.О.
Національний фармацевтичний університет

Уповноважена особа аптеки: дослідження та удосконалення професійної діяльності

Досліджено професійну діяльність уповноваженої особи аптеки з якості лікарських засобів, визначено окремі елементи роботи, складено класифікацію витрат часу, на основі якої розраховано баланс робочого часу та визначено можливі напрямки його оптимізації. Запропоновано раціональну послідовність виконання робіт уповноваженої особи та здійснено регламентацію її діяльності.

Наказом МОЗ України № 436 від 30.10.2001 року «Про затвердження Інструкції про порядок контролю якості лікарських засобів під час оптової та роздрібної торгівлі» [3] керівникам фармацевтичних закладів надано розпорядження призначити уповноважену особу, на яку покласти обов'язки зі здійснення вхідного контролю якості лікарських засобів, що підлягають оптовій і роздрібній торгівлі. Не зважаючи на юридичні колізії свого статусу, а саме — відсутність такої посади у переліку провізорських посад [4], уповноважена особа стала ключовою фігурою у системі забезпечення якості лікарських засобів фармацевтичних закладів.

Метою даної роботи є дослідження сучасної професійної діяльності уповноваженої особи та визначення шляхів її удосконалення.

Дослідження проводились протягом 2005-2007 років на базі аптечних закладів Харківської та Полтавської областей за допомогою методів фотографії й самофотографії робочого часу та хронометражу.

Результати безпосередніх спостережень дозволили нам встановити понад двадцять різноманітних елементів робіт, що виконує уповноважена особа, запропонувати сучасну класифікацію витрат її робочого часу, на підставі якої розрахувати баланси використання часу.

До основної роботи уповноваженої особи, з урахуванням існуючої кваліфікаційної характеристики [9], нами віднесено:

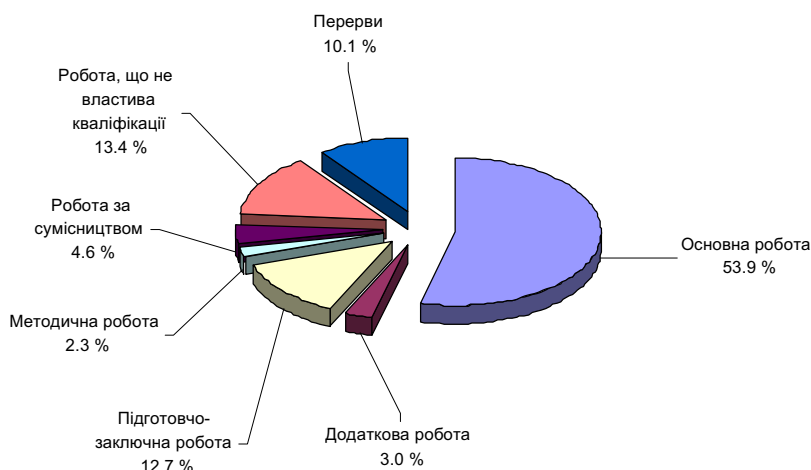
- проведення вхідного контролю якості лікарських засобів (ЛЗ), підготовка та оформлення висновку щодо результатів контролю кожної серії ЛЗ, що надійшла в аптеку, надання дозволу на їх реалізацію;
- припинення реалізації та надання уповноваженим органам повідомлення про виявлені неякісні та фальсифіковані лікарські засоби або такі, про які є підозра щодо їх якості;

- відбір зразків ЛЗ, що підлягають обов'язковій лабораторній перевірці на відповідність їх якості показникам АНД, «сумнівних» ЛЗ та їх направлення до уповноваженого органу з контролю якості ЛЗ;
- перевірка наявності в аптеці незареєстрованих, неякісних та фальсифікованих серій ЛЗ згідно з інформацією уповноваженого органу з контролю якості лікарських засобів;
- обстеження аптеки з метою оцінки стану санітарного режиму та фармацевтичного порядку;
- проведення дезінфекції та дезінсекції приміщень аптеки;
- забезпечення умов зберігання ЛЗ;
- комплектування замовлень відділів та установ;
- моніторинг професійної діяльності.

На наступному етапі досліджень на основі класифікації усіх виявлених елементів роботи відповідно до певної групи витрат часу (основна, додаткова, підготовчо-заключна, методична робота, робота за сумісництвом і робота, не властива кваліфікації) нами був розрахований баланс робочого часу уповноваженої особи (Рис. 1).

Результати аналізу свідчать, що питома вага основної роботи для уповноважених осіб складає від 30.9 % до 69.9 % робочого часу, у середньому — 53.9 %. Таке значне варіювання показника пояснюється залежністю від загальної кількості лікарських засобів і супровідних документів, що надходять до аптеки за одну робочу зміну, різноманітності асортименту, кількості поставок протягом робочого дня, чіткості та точності виконання зобов'язань постачальниками, кількості неякісних і фальсифікованих серій ЛЗ згідно з поточною інформацією територіальної інспекції, що необхідно перевірити на наявність в аптечному закладі та його підрозділах.

Рисунок 1



Баланс робочого часу уповноваженої особи

До додаткової роботи уповноваженої особи нами віднесено: заповнення звітної документації, обговорення з постачальниками виробничих питань у телефонному режимі та створення архіву документації щодо відповідності якості лікарських засобів, що надійшли в аптечний заклад. За нашими розрахунками, час додаткової роботи складає від 1.8 % до 4.2 % робочої зміни уповноваженої особи (середній показник дорівнює 3.0 %). Значущим фактором є кількість звітних форм документів, що потребують систематизації.

Розраховані баланси робочого часу уповноважених осіб показали, що на підготовчо-заключну роботу припадає від 9.3 % до 17.1 % (у середньому 12.7 %). Це час, що використаний на підготовку та прибирання робочого місця, підготовку лікарських засобів і супровідних документів до перевірки (викладення товару з транспортної тари).

На методичну роботу, а саме - на отримання консультацій від керівництва аптеки та керівництво роботою середнього фармацевтичного персоналу, уповноважена особа у середньому витрачає 2.3 % загального часу.

Дослідження виявили, що уповноважені особи виконують роботу за сумісництвом, яка полягає у складанні інформаційних листів на лікарські засоби та проведенні інформаційних нарад серед лікарів. У загальному балансі робочого часу така робота, у середньому, займає 4.6 % часу.

Зазначимо значну питому вагу роботи, що не властива кваліфікації фахівців. Це, насамперед, введення інформації в електронний формат, відправлення та отримання факсів, ксерокопіювання та розпечатування документів, прибирання приміщень, вітрин і сте-

лажів, вивантаження та доставка товару у приміщення аптеки. Отже, робота, що не властива кваліфікації уповноваженої особи складає від 2.6 % до 41.6 %, у середньому — 13.4 %. Найбільше часу займає саме введення інформації в електронний формат, тобто складання комп'ютерної бази даних поставок лікарських засобів. На наш погляд, у разі оптимізації роботи з постачальниками, цей елемент роботи взагалі є можливість виключити, бо за вимогою аптечного закладу, постачальник надає разом із паперовим варіантом реєстру надходження лікарських засобів, ще й електронний.

У загальному балансі робочого часу уповноваженої особи перерви, у середньому, займають 10.1 %, при цьому витрати часу на особисті потреби не перебільшують регламентованих (6.9 %). Отже, існуючі втрати робочого часу (3.2 %) пояснюються неналежним дотриманням правил внутрішнього розпорядку або нераціональними переміщеннями між відділами аптеки.

Таким чином, розрахунки доводять, що резервом робочого часу уповноваженої особи є час, витрачений на роботу, що не властива кваліфікації провізора (13.4 %) та нерегламентовані перерви (3.2 %), а тому оптимальний рівень основної роботи уповноваженої особи може становити 70.5 % (53.9 % + 13.4 % + 3.2 %).

Ефективне виконання обов'язків можливо за умови раціонального розподілення робочого часу між елементами роботи за ступенем їх значущості, тому нами була запропонована раціональна послідовність виконання робіт уповноваженою особою, що наведена на Рис. 2.

Так, робочий день уповноваженої особи доцільно розпочинати із проведення обстежен-

Рисунок 2



Рациональна послідовність виконання робіт уповноваженою особою

Таблиця 1

Посадова інструкція уповноваженої особи (обов'язки та порядок діяльності)

Розділ	Зміст
Обов'язки та порядок діяльності	<p style="text-align: center;"><i>Уповноважена особа повинна:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Здійснювати обстеження аптеки з метою оцінки стану санітарного режиму та фармацевтичного порядку. 2. Проводити дезінфекцію та дезінсекцію приміщень аптеки. 3. Проводити вхідний контроль якості лікарських засобів, підготовлювати та оформлювати висновок щодо результатів контролю кожної серії ЛЗ, що надійшли в аптеку, надавати дозвіл на їх реалізацію. 4. Відбирати зразки лікарських засобів, що підлягають обов'язковій лабораторній перевірці на відповідність їх якості показникам АНД, сумнівних ЛЗ та їх направлення до уповноваженого органу з контролю якості ЛЗ. 5. Вилучати у карантин і припиняти реалізацію незареєстрованих, неякісних, фальсифікованих лікарських засобів, ангро або таких, про які є підозра щодо їх якості, та надавати уповноваженим органам повідомлення про виявлені лікарські засоби. 6. Проводити перевірку наявності в аптеці незареєстрованих, неякісних і фальсифікованих серій лікарських засобів або про таких, про які є підозра щодо їх якості, згідно поточної інформації уповноваженого органу з контролю якості лікарських засобів. 7. Розміщувати готові лікарські засоби, ангро відповідно до основних принципів зберігання медикаментів і виробів медичного призначення (ВМП). 8. Перевіряти правильність умов зберігання та терміни придатності лікарських засобів, ангро. 9. Проводити комплектування замовлень відділів та установ. 10. Забезпечувати умови зберігання документації в архіві. Систематизувати та зберігати реєстри. 11. Своєчасно інформувати керівництво аптечного закладу про стан контролю якості лікарських засобів при їх зберіганні та відпуску, про належність дотримання санітарного режиму та фармацевтичного порядку. 12. Надавати консультації з питань зберігання та контролю якості лікарських засобів, санітарного режиму та фармацевтичного порядку. 13. Здійснювати моніторинг професійної діяльності (проводити поточний та звітний облік виконаних робіт).

ня аптеки з метою перевірки санітарного режиму та фармацевтичного порядку, дезінфекції та дезінсекції, а також із керівництва роботою середнього фармацевтичного персоналу. Цей етап необхідно закінчувати заповненням форм поточного обліку.

Прийом товару, перевірка наявності в аптеці неякісних та фальсифікованих серій лікарських засобів згідно з інформацією територіальних інспекцій і комплектування замовлень відділів та установ — це функції, які займають найбільшу питому вагу в загальному балансі робочого часу уповноваженої особи, та можуть виконуватися у міру необхідності.

В останню чергу доцільне виконання функцій із забезпечення умов зберігання лікарських засобів і заповнення відповідних форм звітності.

Проведені дослідження стали підґрунтям для регламентації професійної діяльності уповноваженої особи шляхом складання її посадової інструкції.

Зауважимо, що існує значна специфіка діяльності спеціалістів, що забезпечують контроль якості лікарських засобів, відповідно до організаційної структури аптечного закладу та виконуваних ним функцій. Так, існує декілька форм організації праці таких спеціалістів:

1) характерна для аптек, що здійснюють виробництво екстемпоральних та реалізацію

готових лікарських засобів - обов'язки із забезпечення контролю якості розподіляються між провізором-аналітиком та уповноваженою особою;

2) характерна для аптек, що здійснюють реалізацію готових лікарських засобів - виконання зазначених обов'язків покладається на уповноважену особу;

3) характерна для аптек, що здійснюють виробництво екстемпоральних і реалізацію готових лікарських засобів і знаходяться у структурі аптечних мереж - обов'язки із забезпечення контролю якості лікарських засобів покладаються на провізора-аналітика.

Щодо юридичного статусу уповноваженої особи, то у першому та другому варіанті у штатному розкладі аптечного закладу доцільно зазначити: провізор із дорученням функцій уповноваженої особи, а у третьому — провізор-аналітик із дорученням функцій уповноваженої особи.

У Таблиці наведено фрагмент посадової інструкції уповноваженої особи аптеки, що здійснює лише реалізацію готових лікарських засобів.

Відзначимо, що категорія «уповноважена особа з якості», запозичена із зарубіжної практики, де останнім часом аптеки, поряд із виконанням вимог стандартів належної аптеч-

ної практики (GPP), впроваджують системи управління якістю [2, 5-8].

Так, загальні вимоги до систем управління якістю наведені у міжнародному стандарті ISO 9001 (існує й ідентичний національний варіант — ДСТУ ISO 9001). Але як саме буде побудована система управління якістю підприємство вирішує самостійно. Цей стандарт є підґрунтям для встановлення та документування процедур, визначення послідовності робіт і розрахунку індикаторів задоволеності споживача. Він потребує призначення уповноваженої особи зі складу керівництва, на яку має бути покладена відповідальність із наданням повноважень за:

- забезпечення встановлення, впровадження та підтримання процесів, необхідних для систем управління якістю;
- звітування перед керівництвом про функціонування системи управління якістю і про потребу її поліпшення;
- забезпечення обізнаності з вимогами замовника в межах організації [1].

Існування резервів робочого часу у професійній діяльності уповноваженої особи доводить, що відповідальність за впровадження систем управління якістю в аптечному закладі може бути покладена саме на цього фахівця.

Висновки

1. Досліджено професійну діяльність уповноваженої особи аптеки, визначено елементи роботи, складено класифікацію витрат часу, відповідно до якої розраховано баланс робочого часу.

2. На підставі результатів особистих досліджень професійної діяльності уповноваженої особи запропоновано раціональну послідовність виконання робіт і здійснено їх регламентацію.

3. Встановлені резерви робочого часу уповноваженої особи аптеки свідчать про можливість підвищення ефективності використання цих спеціалістів за умов впровадження в аптечних закладах стандартів ISO 9001.

ЛІТЕРАТУРА

1. ДСТУ ISO 9001-2001. Системи управління якістю. Вимоги // www.centri.gov.ua
2. Коваленко С.М., Лебединець В.О., Коваленко С.М. Концептуальні основи систем управління якістю. Основні принципи міжнародного стандарту ISO 9000: 2000: Навч. посіб. - Х.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2003. - 96 с.
3. Наказ МОЗ України № 436 від 30.10.2001 р. «Про затвердження Інструкції про порядок контролю якості

лікарських засобів під час оптової та роздрібно-торгівлі» // Юридичні аспекти фармації. — 2004. - Т. 2. — С. 153-157.

4. Наказ МОЗ України № 385 від 28.10.02 «Про затвердження переліків закладів охорони здоров'я, лікарських, провізорських посад та посад молодших спеціалістів з фармацевтичною освітою у закладах охорони здоров'я» // Юридичні аспекти фармації. — 2004. - Т. 1. — С. 510-512.

5. Неволина Е.В. Первые шаги к надлежащей аптечной практике. Часть 1. Эволюция стандартов // Российские аптеки. - 2007. - № 3. — С. 12-14.

6. Неволина Е.В. Первые шаги к надлежащей аптечной практике. Часть 2. Целесообразность внедрения СМК в аптечную практику // Там же. - 2007. - № 4. — С. 11-14.

7. Неволина Е.В. Первые шаги к надлежащей аптечной практике. Часть 3. Основной принцип построения СМК // Там же. - 2007. - № 5. — С. 11-13.

8. Неволина Е.В. Первые шаги к надлежащей аптечной практике. Часть 4 // Там же. - 2007. - № 6. — С. 12-14.

9. Довідник кваліфікаційних характеристик професій працівників (зміни та доповнення № 1). Уповноважена особа аптеки, аптечної бази (складу) / Пономаренко М.С., Ветютнева Н.О., Загорій В.А. Паршина Н.І. та ін. - К., 2005. - 3 с.

Резюме

Толочко В.М., Галий Л.В., Артюх Т.А.

Уполномоченное лицо аптеки: исследование и совершенствование профессиональной деятельности

Исследована профессиональная деятельность уполномоченного лица аптеки по качеству лекарственных средств, определены элементы работы, составлена классификация затрат времени, на основе которой рассчитан баланс рабочего времени и определены возможные направления его оптимизации. Предложена рациональная последовательность выполнения работ уполномоченного лица, проведена регламентация его деятельности.

Summary

Tolochko V.M., Galiy L.V., Artukh T.O.

Authorized person of the pharmacy: study and improvement of professional activity

Professional activity of authorized person of the pharmacy at the quality of drugs was studied. Separate elements of work were determined. The classification of time spending, at the basis of which the balance of working time has been estimated and possible directions of its optimization have been determined, was composed. Efficient order of work execution by authorized person was proposed and regulation of its work was made.

Толочко Валентин Михайлович. Д.фарм.н. Професор. Завідувач кафедри управління та економіки фармації ІПКСФ Національного фармацевтичного університету.

Галій Лариса Віталіївна. К.фарм.н. Доцент кафедри управління та економіки фармації ІПКСФ Національного фармацевтичного університету

Артюх Тетяна Олександрівна. Провізор аптеки № 9 м. Харкова.

Техніко-економічні та маркетингові дослідження

УДК.659.1:661.12

Пивень Е.П., Нестеренко Л.Л.

Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств»

Мировой рынок: основные тенденции создания новых противотуберкулезных лекарственных средств

Исследованы мировые тенденции в области создания новых лекарственных средств для лечения туберкулеза, проведен анализ патентно-лицензионной ситуации. Определены основные требования и направления создания новых противотуберкулезных препаратов. Установлены перспективные классы химических соединений для создания новых противотуберкулезных лекарственных средств.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ежегодно в мире туберкулезом заболевают 9 млн. человек. Почти третья часть населения земного шара (около 2.1 млрд. чел.) являются носителями микобактерий туберкулеза. В настоящее время число больных составляет 50-60 млн. чел. Туберкулез вызывает более 2 млн. смертей ежегодно (около 5500 смертей ежедневно) и является ведущей причиной смерти ВИЧ – инфицированных больных (более 30 %). По прогнозам ВОЗ, если существующие тенденции сохранятся, то число случаев заболевания к 2010 году достигнет 11.6 млн. Ежегодно в мире регистрируют 450 тыс. случаев мультирезистентности возбудителей туберкулеза, из них 70 тыс. — в Европе [1].

В Украине эпидемия туберкулеза официально была зарегистрирована в 1995 году. За этот период заболеваемость повысилась в 2.6 раза и достигла уровня 84.1 на 100 тыс. населения, а смертность — в 2.9 раза и составляет 25.6 на 100 тыс. населения. Сегодня по этим показателям Украина занимает 2 место в Европе после России. Уровень мультирезистентности составляет 10 % среди новых случаев заболевания и 30 % — среди рецидивов. Около 30 % ВИЧ – инфицированных в Украине болеют туберкулезом, 40 % больных СПИД умирают вследствие этого недуга [2].

В связи с резким ухудшением ситуации в мире ВОЗ разработана стратегия «Остановим туберкулез», основанная на использовании DOTS (Directly Observed Treatment Strategy – Ускоренный курс амбулаторной терапии). Важным шагом на пути решения этой проблемы в Украине стало принятие Закона от 8.02.2007 года № 648-16 «Об утверждении общегосударственной программы противодействия заболеванию туберкулезом на 2007-2011 гг.» и приказа МЗ Украины от 15.11 2005 года № 619 «О внедрении в Украине адаптиро-

ванной DOTS – стратегии». Одним из основных направлений стратегии «Остановим туберкулез» является содействие и стимулирование научных исследований, реализация которых позволит существенно снизить заболеваемость и смертность населения, решить проблему ВИЧ – ассоциированного туберкулеза, развития первичной устойчивости и мультирезистентности его возбудителей и др. [2, 3, 4, 5]. Поэтому поиск новых эффективных противотуберкулезных препаратов является актуальным направлением борьбы с этим заболеванием.

Целью данной статьи является исследование мировых тенденций в области создания новых лекарственных средств (ЛС) для лечения туберкулеза.

Объекты и методы

Для исследования тенденций в области создания противотуберкулезных ЛС в качестве объектов были выбраны мировой рынок и ведущие исследовательские и производственные фирмы (в том числе США, Индии), специализирующиеся на данной группе препаратов, а также антибиотиках, которые могут быть использованы в терапии туберкулеза. Для определения мировых тенденций создания новых противотуберкулезных ЛС использованы исторический, документальный, логический, статистический, экономический, конъюнктурный и патентно-лицензионный анализ.

Результаты и их обсуждение

Ассортимент противотуберкулезных ЛС на мировом рынке сформировался еще в 70-е годы прошлого века, и в течение последующих лет, вплоть до начала XXI столетия, практически не появилось ни одного принципиально нового препарата. Несмотря на настоятельную необходимость в создании новых ЛС, обусловленную положительной динамикой заболеваемости туберкулезом на протяжении

последних лет во всем мире, рынок противотуберкулезных препаратов долгие годы оставался неизменным. Фармацевтическая промышленность, за немногими исключениями, проявляла недостаточно интереса к деятельности в этом направлении, что в значительной степени объясняется следующими факторами:

- используемые в настоящее время АС, являются адекватными для контроля распространения туберкулеза;
- в связи с высокой наукоемкостью создания противотуберкулезных АС, на разработку нового препарата требуются значительные средства (более 500 млн. долл.), что отрицательно скажется на сроках возмещения затрат;
- учитывая социальную значимость данной группы препаратов, резко сужается возможность получения достаточной прибыли за счет обоснования затрат, связанных с разработкой и выведением нового противотуберкулезного АС на рынок;
- объем рынка противотуберкулезных препаратов является недостаточным для обеспечения быстрого получения прибыли (эксперты фармацевтической промышленности емкость мирового рынка противотуберкулезных препаратов в 2000 году оценивали на уровне более \$400 млн., в то время как очень многие компании нацелены на получение прибыли за препарат как минимум \$200 млн. в год) [6, 21];
- в связи с относительно невысокой заболеваемостью туберкулезом в промышленно развитых странах с платежеспособным населением (по ряду оценок 95 % случаев заболевания туберкулезом отмечено в развивающихся странах), фармацевтические компании не видят реальных коммерческих перспектив;
- значительные сомнения у производителей вызывает неуверенность в адекватной патентной защите новых химических соединений, поскольку в настоящее время все шире применяется принудительное лицензирование новых социально значимых препаратов для использования в странах с низкими доходами населения.

Основной особенностью методик лечения туберкулеза в настоящее время является применение комплексной терапии, предусматривающей одновременное использование нескольких препаратов. Успешное лечение туберкулеза возможно только при помощи комбинированной терапии. Любые отклонения от

схемы лечения значительно повышают риск возникновения резистентных штаммов бактерий туберкулеза. Согласно рекомендациям ВОЗ, для успешного лечения туберкулеза необходимо применять следующий подход [7, 8, 9]:

- рифампицин, изониазид, пиразинамид и этамбутол ежедневно в течение 2-3 месяцев.
- рифампицин и изониазид в течение следующих 4 месяцев ежедневно или 3 раза в день, или этамбутол и изониазид ежедневно в течение 6 месяцев.

В то же время, традиционно применяемые в терапии туберкулеза АС постепенно теряют свою эффективность, в особенности при эпидемическом туберкулезе, в связи с развитием устойчивых к таким препаратам штаммов *M. Tuberculosis*. По мнению специалистов, эффективность данной схемы лечения составляет (98-99) % только в случае, если возбудители туберкулеза не являются мультирезистентными. При резистентности хотя бы к двум препаратам I ряда — изониазиду и рифампицину, эффективность лечения может снизиться до 50 %. Кроме того, применяемые в настоящее время АС для лечения туберкулеза характеризуются длительным курсом лечения, составляющим от 6 до 9 месяцев, и тяжелыми побочными эффектами [10, 11].

В связи с изложенным, актуальной задачей является создание новых препаратов, основными требованиями к которым являются:

- снижение риска возникновения резистентных штаммов бактерий туберкулеза;
- сокращение продолжительности лечения и/или значительное снижение необходимого количества доз;
- эффективность в отношении штаммов, резистентных к 2 или более АС, используемым в настоящее время в терапии туберкулеза;
- обеспечение более эффективного лечения латентных форм туберкулеза для предотвращения прогрессирования от инфицирования к заболеванию.

Как показали проведенные нами исследования, для снижения риска возникновения резистентных штаммов бактерий туберкулеза перспективным направлением является применение комбинированных препаратов, содержащих необходимые компоненты в одной дозированной единице лекарственной формы. Это направление на мировом рынке представлено таблетированными препаратами с фиксированным дозированием (таблетками

FDC — Fixed Dose Combinations), в которых два или несколько лекарств находятся в фиксированных соотношениях в одном препарате. Применение FDC-таблеток обеспечивает простой подход к доставке необходимых компонентов в соответствующих дозах в одной дозированной единице, поскольку все необходимые лекарственные ингредиенты находятся в одной таблетке. Преимуществом FDC-таблеток является возможность проведения полного курса лечения без необходимости расчета дозы. Также снижается риск формирования резистентных штаммов бактерий туберкулеза. Двух- или трехкомпонентные FDC-таблетки успешно используют во всем мире уже с конца 1980-х годов, они зарегистрированы более чем в 40 странах мира и в 1997 году внесены в Перечень основных жизненно необходимых лекарственных средств ВОЗ [11, 12, 13, 14].

В последние годы на рынок выпущены 4-компонентные таблетки FDC, которые производятся фирмами США («Rusan Pharma Ltd», «Lederle Laboratories Ltd.»), Индии («Lupin Ltd.», «Panacea Biotec Ltd.»), ЮАР («Hoechst Marion Roussel Ltd.») и др. Появились также комбинированные препараты с фиксированным дозированием в форме капсул. ВОЗ и Международный союз борьбы с туберкулезом и заболеваниями легких (International Union Against Tuberculosis and Lung Disease - IUATLD) настоятельно рекомендуют заменять препараты с одним активным веществом при первичном лечении туберкулеза FDC-таблетками [1, 7, 13].

Проведенные нами исследования показали, что разработки в области создания новых противотуберкулезных препаратов проводятся, в основном, в следующих направлениях:

- получение новых производных известных субстанций с противотуберкулезными свойствами;
- изучение возможности применения в терапии туберкулеза известных антибиотиков, подтвердивших свою эффективность при других инфекционных заболеваниях.

С точки зрения создания эффективных противотуберкулезных ЛС перспективными являются разработки модифицированных форм рифампицина, характеризующихся пролонгированным действием. За последнее десятилетие создано три таких производных рифампицина: рифабутин, рифапентин и рифалазил, причем если первые два препарата уже выпущены на рынок, то третий — рифалазил, в настоящее время готовится к регистрации.

Рифабутин (*rifabutin*) зарегистрирован в США в 1992 году компанией «Pharmacia & Upjohn» под торговым названием «Mycobutin». Данный препарат в настоящее время применяется в качестве противотуберкулезного препарата во многих странах, в том числе и в странах СНГ. В Украине рифабутин в форме капсул по 150 мг зарегистрирован индийской фирмой «Lupin Ltd», которая является одной из ведущих на мировом рынке противотуберкулезных средств. Субстанция рифабутин находилась под патентной защитой в США, Канаде, Австрии, Бельгии, Франции, Чехии. Срок патентной защиты субстанции рифабутин в США истек в июле 2000 года, во Франции - в июне 2001 года [15].

В 1998 году в США компанией «Hoechst Marion Roussel» зарегистрирован препарат рифапентин (*rifapentin*) под торговым названием «Priftin», который является структурным аналогом рифампицина пролонгированного действия. Данный препарат обладает наибольшей продолжительностью действия из всех рифампицинов и, следовательно, особенно удобен при лечении в прерывистом режиме. Его активность против *M. tuberculosis* не меньшая, чем у рифампицина и рифабутин, и большая - против *M. avium intracellulare*. Продолжающиеся исследования препарата открывают хорошую перспективу дозирования рифапентина в режиме 1 раза в неделю в течение курса лечения, а также позволяют более точно определить его значимость в лечении туберкулеза. По мнению исследователей, этот препарат представляет собой самое значительное достижение в противотуберкулезной химиотерапии за последние 40 лет [16].

Клинические испытания рифапентина, синтезированного еще в 1965 году компанией «Merrel Dow» - производителем рифампицина, могли быть начаты в 1986 году, но этот процесс был задержан вследствие слияния компаний «Merrell Dow» и «Marion» и образования концерна «Hoechst Marion Roussel», вошедшего позднее в группу компаний «Aventis». Клинические испытания препарата были начаты только в начале 1990-х годов в связи с повышением интереса к туберкулезу. Компания «Hoechst Marion Roussel» оценивает рыночный потенциал препарата только в Европе в 250 млн. евро в год. В настоящее время проводятся широкомасштабные клинические испытания препарата с целью установления возможности его применения в педиатрии. Сейчас показания к применению рифапентина предусматривают возможность назначения препарата детям в возрасте 12 лет и старше.

Субстанция рифапентина находилась под патентной защитой в США (п. № 4002752), срок которой истек в 1996 году. В настоящее время в США действует патент на аддитивные соли рифапентина с галогеноводородной кислотой, характеризующиеся высокими биологическими эффектами и повышенной стабильностью физико-химических характеристик (п. США № 5306715), срок действия которого истекает в 2011 году. Патент защищает также составы лекарственных форм на основе рифапентина (таблетки с сахарным покрытием, капсулы, сироп, суспензия). Данная разработка также защищена рядом патентов-аналогов в Австрии, Канаде, КНР, Германии, Дании, Испании, Греции, Венгрии, Ирландии, Японии, Корее, Португалии, а также по системе РСТ.

Рифалазил (*rifalazil*) был создан исследовательским центром японской компании «Канека Корп.» в 2001 году и обладает длительной антибактериальной активностью. Права на коммерческую разработку препарата были переданы по лицензии компании «Activbiotics Inc.», США. Этой компании принадлежит 15 охранных документов на рифалазил, в частности, патенты США № 6316433; № 6566354 и № 6362169, срок действия которых истекает, соответственно, в 2019, 2021 и 2022 годах.

Анализ возможности применения в терапии туберкулеза известных антибиотиков, подтвердивших свою эффективность при других инфекционных заболеваниях, показал, что широкое распространение получили антибиотики класса фторхинолонов. Первые сообщения о возможности применения фторхинолонов в терапии туберкулеза стали появляться в 80-х годах XX столетия вскоре после введения этих препаратов в медицинскую практику ведущих стран. Первыми предложенными и широко применяемыми для лечения туберкулеза антибиотиками-фторхинолонами были ципрофлоксацин, офлоксацин, а затем и левофлоксацин. Главным аспектом применения этих высоко активных антибактериальных препаратов было не столько прямое антимикобактериальное действие, сколько терапия сопутствующих (вторичных бактериальных) инфекций, например, наслоение на туберкулезный процесс пневмонии, вызванной грам-отрицательной флорой или стафилококком. Поэтому курсы применения фторхинолонов были сравнительно короткими в отличие от классических схем терапии туберкулеза [17].

Положение резко изменилось с появлением мультирезистентных форм туберкулеза.

Экспертами комитета ВОЗ по туберкулезу был проведен анализ всего спектра противотуберкулезных препаратов, главным итогом которого стал кардинальный пересмотр роли фторхинолонов для терапии мультирезистентных форм. В частности, в материалах и рекомендациях ВОЗ офлоксацин занял место рифампицина в схемах терапии резистентных форм туберкулеза. В соответствии с приказом МЗ Украины № 499 от 28.10.2003 года «Об утверждении инструкций по оказанию помощи больным туберкулезом и неспецифическими заболеваниями легких» в Украине для комплексного лечения резистентных форм туберкулеза также используются препараты группы фторхинолонов (офлоксацин, ципрофлоксацин, пефлоксацин).

В последние годы создан ряд новых антибиотиков класса фторхинолонов, характеризующихся высокой эффективностью при лечении туберкулеза (*sparfloxacin*, *aparfloxacin*, *gatifloxacin*, *sitafloxacin* и *moxifloxacin*). Создан также ряд новых высоко эффективных соединений этого класса, пока не имеющих химических наименований, под кодами разработки HSR-903, CS-940, Du-6859, способных ингибировать рост макрофагов *M. tuberculosis*. Проведенный анализ патентной ситуации показал, что большинство антибиотиков класса фторхинолонов находятся еще под патентной защитой. Однако срок действия патентов на первые соединения этого класса — ципрофлоксацин и офлоксацин — истек в 2004 году [18, 19].

Изменение ситуации в отношении разработки новых препаратов для применения в терапии туберкулеза обусловлено также деятельностью Всемирного союза по разработке новых лекарственных препаратов для лечения туберкулеза (Global Alliance for TB Drug). Всемирный Союз (далее — TB-Alliance) был организован в октябре 2000 года в Бангкоке на Международной Конференции по исследованиям и разработкам в области здравоохранения с четко определенной миссией: к 2010 году обеспечить выпуск на рынок новых, доступных по цене лекарственных средств, которые бы позволили снизить продолжительность курса лечения до 2 месяцев и обладали эффективностью при латентных инфекциях и/или против резистентных штаммов *Mycobacterium tuberculosis*. Исследования, проведенные TB-Alliance по разработке новых лекарственных препаратов для лечения туберкулеза, позволили оценить фактический объем рынка противотуберкулезных препаратов, его перспекти-

вы и прогнозировать значительный рост объема рынка - до \$ 700 млн. в 2010 году (Таблица [20, 21]).

Результаты этих исследований, свидетельствующие об определенных рыночных перспективах новых препаратов для лечения туберкулеза, привлекли внимание ряда фармацевтических фирм, интенсифицировавших научные исследования и разработки в данной области, направленные на создание препаратов на основе новых классов химических соединений, главным преимуществом которых перед известными препаратами являлось бы отсутствие резистентности штаммов *M. tuberculosis*. К таким соединениям относятся, в частности, оксазолидиноны (*oxazolidinones*), разрабатываемые как антибактериальные средства широкого спектра действия, по результатам их испытаний установлена значительная эффективность против микобактерий. В связи с недавней регистрацией ведущего соединения этой серии - линезолида (*linezolid*) в качестве средства для лечения острых бактериальных инфекций, можно сделать вывод о появлении интереса к дальнейшему изучению таких соединений как средств, эффективных при лечении туберкулеза. В ходе экспериментальных исследований установлена эффективность линезолида против 90 % микобактерий. Однако препарат пока не разрешен для применения в педиатрии, поскольку его безопасность и эффективность при применении детьми не подтверждена [22].

Линезолид зарегистрирован в 2000 году в США компанией «Pharmacia Upjohn Corp.» под торговым названием «Zyvox» в следующих лекарственных формах: суспензия для питья, 100 мг/5 мл; раствор для инъекций, 200 мг/100 мл; таблетки по 600 мг. Субстанция линезолида защищена патентами США № 5688792 и № 6559305, действующими, соответственно, до 18.11.2014 года и 29.01.2021 года. Этот препарат представлен также на рынке России.

Другим перспективным классом синтезированных химических соединений являются нитроимидазопираны (*nitroimidazopyran*), относящиеся к группе нитроимидазолов, которые ранее изучались в качестве потенциальных противотуберкулезных ЛС. Исследования класса нитроимидазопиранов были начаты компанией «PathoGenesis Corp.» (США) совместно с рядом неприбыльных научно-исследовательских организаций в 1994 году. Наиболее перспективным соединением с высоким потенциалом в качестве противотубер-

кулезного ЛС явилось соединение — РА-824. Экспериментальные исследования нового соединения подтвердили, что, в отличие от существующих противотуберкулезных ЛС, новое соединение является мощным стерилизующим агентом, способным значительно сократить продолжительность противотуберкулезной терапии. РА-824 обладает новым механизмом действия против *M. tuberculosis*, и по бактерицидной активности сопоставим с изониазидом [23].

ТВ-Alliance в 2002 году подписал соглашение с компанией «Chiron Corp.», которая с 2000 года является держателем патента на новое соединение. По условиям договора ТВ-Alliance предоставлена эксклюзивная лицензия на разработку РА-824 и других соединений родственной структуры с целью получения противотуберкулезного препарата. Действуя как научно-исследовательская организация, ТВ-Alliance обеспечивает поступление средств на проведение токсикологических исследований, клинических испытаний и доведение разработки до стадии организации промышленного производства. В случае успеха разработки РА-824 компания «Chiron Corp.» будет получать роялти от продаж на рынках промышленно развитых стран: США, стран Европы, Канады, Японии, Австралии и Новой Зеландии. ТВ-Alliance будет осуществлять продвижение препарата на рынки стран с эндемией туберкулеза, поскольку его целью является предоставление вновь разрабатываемых препаратов тем, кто в них особенно нуждается [20].

Разработка нового препарата для лечения туберкулеза требует международного сотрудничества правительств, академических организаций, фондов, неправительственных организаций и фармацевтических компаний, в результате чего затраты не будут нести исключительно разработчика. По оценкам ряда экспертов, для выведения РА-824 на рынок потребуются затраты в сумме до \$300 млн., поэтому ТВ-Alliance проводит значительную работу по привлечению необходимых средств.

Кроме того, в настоящее время ТВ-Alliance занимается вопросами, касающимися разработки других химических соединений, перспективных с точки зрения получения эффективных противотуберкулезных препаратов, являющихся как вновь синтезированными соединениями, так и производными известных противотуберкулезных ЛС. Одной из организаций, работающих в этом направлении совместно с ТВ-Alliance, является компания

«Sequella Inc.» (США), разрабатывающая соединения, являющиеся аналогами этамбутола и полученные посредством технологии комбинаторной химии. Эти соединения, которые можно рассматривать как препараты следующего поколения, по результатам доклинических испытаний характеризуются в сравнении с этамбутолом в 100 раз более высокой активностью и, в частности, активностью против штаммов бактерий, резистентных к этамбутолу, а также более низкой токсичностью. В настоящее время три химических соединения (из 100000 синтезированных первоначально), проявляющих наиболее высокую противотуберкулезную активность, проходят доклинические испытания. Необходимыми условиями, обеспечивающими возможность замены этамбутола новыми препаратами на основе его производных, являются: более низкие дозировки и токсичность; активность против штаммов, резистентных к этамбутолу; уменьшение продолжительности курса лечения. По оценке компании «Sequella», к 2010 году на рынок может быть выпущен новый препарат на основе химического соединения под шифром SQ109, обладающий высокой биодоступностью при оральном применении, длительным действием, соответствующий по активности этамбутолу и эффективный при резистентности к этамбутолу [20].

По результатам оценки, проведенной ТВ-Alliance, прогнозируемый объем рынка новых препаратов для лечения туберкулеза к 2010 году составит \$316 млн. - \$344 млн. (Таблица).

На основании обобщения мирового опыта создания новых противотуберкулезных ЛС в ГП ГНЦАС разработана инновационная программа создания и организации производства препаратов для лечения туберкулеза, представляющих собой комбинированные препараты с фиксированным дозированием, ри-

фампицины пролонгированного действия, новые производные известных субстанций с противотуберкулезными свойствами.

Выводы

1. В связи с обострением проблемы туберкулеза во всем мире и созданием международных и национальных программ по борьбе с туберкулезом следует ожидать повышения потребления соответствующих ЛС в странах с высоким уровнем заболеваемости (Украина, страны СНГ, Африки и Азии).

2. Основными требованиями к созданию новых противотуберкулезных препаратов являются: снижение риска возникновения резистентных штаммов туберкулеза; сокращение продолжительности лечения и/или значительное снижение необходимого количества доз; эффективность в отношении штаммов, резистентных к используемым в настоящее время ЛС в терапии туберкулеза; обеспечение более эффективного лечения латентных форм туберкулеза для предотвращения прогрессирования от инфицирования к заболеванию.

3. Перспективным направлением для снижения риска возникновения резистентных штаммов бактерий туберкулеза является создание и применение комбинированных препаратов с фиксированным дозированием, содержащих необходимые компоненты в одной единице лекарственной формы.

4. Исследования показали, что в настоящее время в мире разработки в области создания новых противотуберкулезных ЛС проводятся, в основном, по следующим двум направлениям: получение новых производных известных субстанций с противотуберкулезными свойствами и изучение возможности применения в терапии туберкулеза известных антибиотиков, подтвердивших свою эффективность при других инфекционных заболеваниях.

Таблица

Прогноз общего рынка и рынка новых противотуберкулезных лекарственных средств до 2010 года (млн. долл. США)

Сегмент мирового рынка	Объем рынка		
	2000 год	2010 год	
	общий рынок ЛС	рынок при отсутствии новых ЛС	рынок новых ЛС
частный рынок (без ЛС для лечения латентных форм туберкулеза)	258 - 301	258 - 301	129 - 150.5
государственный (тендерный) рынок	125 - 140	175 - 190	87.5 - 95
рынок ЛС для лечения мультирезистентных форм туберкулеза	12.5	120	60
рынок ЛС для лечения латентных форм туберкулеза	17	59	39,3
<i>Всего:</i>	412.5 - 470.5	612 - 670	315.8 - 344.8

5. В результате исследований установлено, что перспективными классами химических соединений для создания новых противотуберкулезных ЛС являются: рифампицины длительного действия; антибиотики класса фторхинолонов; оксазолидиноны; нитроимидазопираны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Маркетингове обґрунтування програми розробки протитуберкульозних лікарських засобів для дітей / Півень О.П., Котляр В.О., Тихомирова О.В. та ін. // Фармаком. - 2006. - № 3. - С. 83-88.
2. Туберкулез: состояние стабильно тяжелое // Ежедневник Аптека. - 2007. - № 16. - С. 10.
3. Фещенко Ю.І., Мельник В.М. Туберкулез легень в період епідемії: епідеміологічні, клініко-діагностичні та організаційні аспекти. - К.: Логос, 1998. - 248 с.
4. Treatment of tuberculosis: guidelines, for national programs. - Geneva: WHO, 1993. - 49 p.
5. World Health Organization. Report 2000: Global tuberculosis control. - Geneva: WHO, 2000. - 275 p.
6. Drug development for neglected diseases: a deficient market and a public-health policy failure / Trouiller P., Olliaro P., Torreale E. Orbinski J. // Lancet. - 2002. - V. 359. - P. 2188-2194.
7. Комбіновані таблетки з фіксованим дозуванням для лікування туберкульозу // Фармаком. - 2002. - № 3. - С. 84-102.
8. Kitler M.E. The fixed dose combination project. - Geneva: World Health Organization, 1998. - 10 p.
9. Maher D., Chaulet P., Spinaci S. Treatment of tuberculosis. Guidelines for National Programs. - Geneva: WHO, 1997. - P. 25-31.
10. Centers for Disease Control. Management of persons exposed to multidrug resistant tuberculosis // MMWR. - 1992. - Vol. 41. - P. 59-71.
11. Farmer P., Kim J.Y. Community based approaches to the control of multidrug resistant tuberculosis: introducing DOTS-plus // BMJ. - 1998. - Vol. 317. - P. 671-674.
12. Fourie P.B. Registration requirements for fixed dose combination anti-tuberculosis formulations // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. - 1999. - Supplement. - P. 8-12.
13. Estimate of the global market for fixed dose combination (FDC) tablets / Norval P., Blomberg B., Kitler M., Dye C., Spinaci S. // Int. J. Tuberc. Lung Dis. - 1999. - Supplement. - P. 16-24
14. Symposium on combination products for the treatment of tuberculosis. - Geneva, Switzerland: International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Association, 1994. - 78 p.
15. Люпин ЛТД: за будущее без туберкулеза // Ежедневник Аптека. - 2007. - № 12. - С. 12.
16. Jarvism B., Lamb H.M. Rifapentine // Drugs. - 1998. - Vol. 56. - P. 607-616.
17. Crowle A.J., Elkins N, May M.H. Effectiveness of ofloxacin against M. tuberculosis and M. avium, and rifampin against M. tuberculosis in cultured human macrophages // Am. Rev. Respir. dis. - 1990. - Vol. 137. - P. 1141-1146.
18. In vitro antibacterial spectrum of new broad-spectrum 8-methoxy fluoroquinolone, gatifloxacin / Fung-Tomc J., Minassian B., Kolek B., Washo T., Huczko E., Bonner D. // J. Antimicrob. Chemother. - 2000. - Vol. 45. - P. 437-446.
19. Moxifloxacin a new 8-methoxyquinolone, is active in a mouse model of tuberculosis / Miyazaki E., Miyazaki M., Chen J.M., Chaisson R. E., Bishai W.R. // J. Antimicrob. Agents. Chemother. - 1999. - Vol. 43. - P. 85-89.
20. Global Alliance at full steam for new TB drugs // Bulletin of the World Health Organization. - 2002. - Vol. 80, № 6. - P. 517-522.
21. TB drugs market \$700 million by 2010 // Scrip. - 2001. - № 2698. - P. 18.
22. Activities of several novel oxazolidinones against Mycobacterium tuberculosis in a murine model / Cynamon M.H, Klemens S.P, Sharp C.A, Chase S. // Antimicrob. Agents. Chemother. - 1999. - Vol. 43. - P. 1189-1191.
23. A small-molecule nitroimidazopyran drug candidate for the treatment of tuberculosis / Stover C.K., Warrenner P., Van Devanter D.R., Sherman D.R. // Nature. - 2000. - Vol. 405. - P. 962-966.

Резюме

Півень О.П., Нестеренко Л.Л.

Світовий ринок: основні тенденції створення нових протитуберкульозних лікарських засобів

Досліджено світові тенденції в галузі створення нових лікарських засобів для лікування туберкульозу, проведено аналіз патентно-ліцензійної ситуації. Визначено основні вимоги та напрямки створення протитуберкульозних препаратів. Встановлено перспективні класи хімічних сполук для створення нових протитуберкульозних лікарських засобів.

Summary

Piven E.P., Nesterenko L.L.

World market: basic tendencies of the development of new antituberculous drugs

World tendencies in the field of the development of new drugs for the treatment of a tuberculosis were studied, an analysis of patent – licence situations was conducted. Basic requirements and directions of the development of new antituberculous drugs were determined. Perspective classes of chemical compounds for the development of new antituberculous drugs were determined.

Півень Елена Петровна. Окончила Харьковский инженерно-экономический институт (1977). Зав. лабораторией маркетинговых и технико-экономических исследований ГП ГНЦЛС (1999). Д.фарм.н. (2005).

Нестеренко Людмила Леонидовна. Окончила Харьковский политехнический институт (1971). Науч. сотр. лаборатории маркетинговых и технико-экономических исследований ГП ГНЦЛС.

Немченко А.С., Котвіцька А.А., Тетерич Н.В.
Національний фармацевтичний університет

Актуальність досліджень психології продаж в аптечних закладах

Сучасний стан роздрібно-аптечної мережі вимагає впровадження у практичну роботу відповідних психологічних досліджень із метою виявлення факторів, що впливають на ефективну роботу аптек. Одним із провідних методів психологічних досліджень є анкетування, результати якого дозволяють провести детальний аналіз переваг і недоліків роботи досліджуваних аптек із подальшим коригуванням її організації. Обґрунтовано значущість психологічних досліджень як провідного методу, що сприяє підвищенню ефективності роботи аптек і дозволяє визначити чинники, які впливають на вибір конкретної аптеки споживачами лікарських засобів. Наведено результати анкетного опитування відвідувачів аптек м. Харкова з метою вивчення мотивації їх вибору щодо відвідування конкретної аптеки, виявлення їх очікувань і побажань щодо організації фармацевтичної допомоги з боку аптечних закладів.

Стан аптечного бізнесу в наш час є нестабільним і викликає занепокоєння. Привертає увагу стійка тенденція до зростання роздрібно-аптечної мережі. Це, безперечно, призводить до постійної, невпинної боротьби між конкуруючими аптеками. За таких умов керівники аптек повинні усвідомлювати, що успіх конкретної аптеки визначається, насамперед, результатом взаємовідносин «провізор — кінцевий споживач».

Практика показує, що саме від провізорів і фармацевтів залежить організація роботи аптечних закладів, успішність їх діяльності, що досить чітко простежується за такими економічними показниками, як прибутковість і рентабельність [1, 8, 10].

Однак, для надання якісної кваліфікованої фармацевтичної допомоги провізори та фармацевти повинні обов'язково враховувати певні вимоги відвідувачів аптек. Сучасний відвідувач аптечних закладів має беззаперечне право обирати, якій саме аптеці віддати перевагу. Таким чином, простежується відповідний висновок: для підвищення ефективності роботи аптек провізорам необхідно, перш за все, знати потреби та побажання відвідувачів аптек, пізнати їх психологію, враховуючи вік, стать, доходи потенційних споживачів, аналізувати психологію продажу. Активне застосування цих знань у практичній роботі, поряд із традиційними методами фармацевтичної опіки, надасть можливість підвищити якість фармацевтичної допомоги [7, 9].

Питання конкурентоспроможності аптечних закладів на сьогоднішній день є найбільш актуальним для всіх учасників фармацевтичного ринку. Досить змістовною є теоретична значущість досліджень, результати яких допомогатимуть аптечним фахівцям в їх практичній роботі [11, 12].

Так, періодичне проведення психологічних досліджень сприятиме виявленню відповідної

інформації щодо потреб і побажань постійних відвідувачів аптек, а також залученню нових потенційних клієнтів. Таким чином, актуальність даної проблеми полягає в оптимізації конкурентоспроможності аптек за допомогою проведення психологічних досліджень [3, 4].

Метою даної статті є аналіз методів психологічних досліджень як провідного фактору, що сприяє підвищенню ефективності роботи аптечних закладів.

Для досягнення визначеної мети слід вирішити такі задачі:

- обґрунтування вибору психологічних досліджень реалізації лікарських засобів в аптечних закладах;
- визначення чинників, що впливають на залучення покупців, із метою підвищення конкурентоспроможності аптек;
- організація психометричного анкетування пацієнтів у процесі відпуску лікарських засобів.

Для аналізу процесу реалізації лікарських засобів можливе використання загальноприйнятих методів психологічних досліджень: основних — спостереження та експеримент, і додаткових — тест, бесіда, анкетування, узагальнення незалежних характеристик, самооцінка.

Обґрунтування проблеми налагодження доброзичливих стосунків між працівниками роздрібно-аптечної мережі та кінцевими споживачами лікарських засобів не має досконало відпрацьованого науково — теоретичного та практичного підґрунтя, тому з наведених вище методів психологічних досліджень найбільш часто використовується анкетування.

Анкетування — процедура проведення опитування у письмовій формі за допомогою задалегідь підготовлених анкетних бланків. Анкети самостійно заповнюються респондентами.

Серед перелічених методів психологічних досліджень анкетування має низку переваг і недоліків (Рис. 1) [3].

Анкетне дослідження є досить актуальним, тому що дозволяє охопити велике коло досліджуваних (споживачів лікарських засобів), дає змогу зібрати значний обсяг матеріалу та вважати одержані відповіді достатньо вірогідними.

Головна мета анкетування відвідувачів аптек — аналіз параметрів, що впливають на віддання переваги у придбанні лікарських засобів і виробів медичного призначення конкретній аптеці [6].

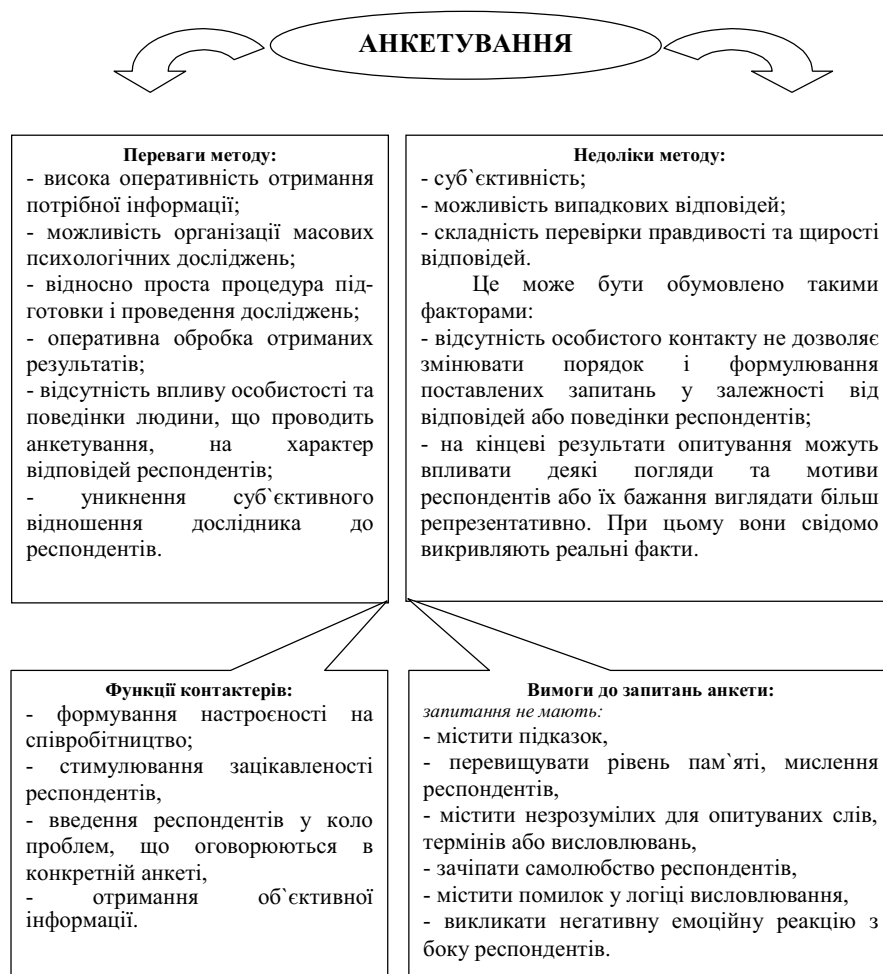
Подальша обробка одержаних даних дозволяє проаналізувати набір конкурентних переваг досліджуваної аптеки, із подальшими висновками щодо формування асортименту, прийняти до уваги психологічну складову відвідувачів аптек, що є вирішальним елементом у придбанні ліків.

Детальний розгляд і вивчення факторів, що прямо або опосередковано впливають на ефективну роботу аптек, дозволяє зробити відповідну корекцію тих чи інших показників, обов'язково врахувавши побажання клієнтів, і, відповідно, дозволяє підвищити престиж і конкурентоспроможність аптеки.

Проведення будь-яких психологічних досліджень передбачає наявність знань психології клієнтів. Це значно полегшує процес залучення до анкетного дослідження якомога більшої кількості людей, а також допомагає обґрунтовано підійти до створення цікавої для кінцевих споживачів анкети [2, 5].

Психіка кожної людини складається із таких складових: психічні стани, психічні властивості, психічні процеси. Проведення психологічних досліджень передбачає врахування усіх складових психіки людини, так як цей аспект має досить великий вплив на кінцеві результати анкетування. Нехтування переліченими факторами може призвести до недостат-

Рисунок 1



Характеристика методу анкетування

ньо достовірних висновків, і звісно, розробки неефективної програми дій щодо створення умов поліпшення роботи конкретної аптеки.

На сьогодні для керівників і працівників аптечного бізнесу м. Харкова не є таємницею факт стрімкого зростання конкуренції у роздрібній аптечній мережі.

По-перше, у м. Харкові працює достатня кількість виробників лікарських засобів, виробів медичного призначення, засобів гігієни, косметичних засобів та інших фармацевтичних підприємств, лабораторій, науково-дослідних інститутів, які досить добре відомі по всій країні і є провідними постачальниками фармацевтичної продукції, що значно наближає аптечний товар до аптечної мережі міста, тобто скорочує товаропровідний ланцюг. Кожна аптека м. Харкова гарантовано забезпечена оперативною доставкою фармацевтичної продукції від оптових постачальників шляхом надання доступних, якісних ліків і виробів медичного призначення у достатній кількості та у зручний час.

По-друге, місто перенасичене величезною кількістю аптек та їх структурними підрозділами (аптечними кіосками й аптечними пунктами). Це у значній мірі залежить від стрімкого розвитку фармацевтичної галузі, а також від наявності достатньої кількості фахівців цієї сфери.

Можна підтвердити той беззаперечний факт, що в м. Харкові спостерігається постійна конкурентна боротьба між аптеками, які, по

суті, мають практично однорідний набір конкурентних переваг, головними з яких є майже однаковий асортимент лікарських засобів, а також ціни на лікарські препарати. Поза конкуренцією знаходиться незначна частка аптек та аптечних пунктів, які мають конкретну специфіку щодо асортименту лікарських засобів. Іншим учасникам роздрібно-фармацевтичного ринку м. Харкова, на жаль, дуже важко виживати у таких жорстких умовах конкуренції.

Актуальність даного питання спонукає до пошуку нових, раціональних, обґрунтованих і гуманних методів, що будуть допомагати аптекам ефективно розвиватися, і поряд із досягненням головної мети – наданням своєчасної, кваліфікованої, якісної фармацевтичної допомоги населенню та лікувально-профілактичним закладам, також дозволять підвищувати основні економічні показники діяльності аптек.

Дослідження конкурентних переваг аптек за допомогою анкетування є одним з економічно вигідних, теоретично обґрунтованих методів психологічних досліджень, що були використані на практиці з метою виявлення факторів конкурентоспроможності аптечної мережі м. Харкова.

З 15.06.06. по 30.06.06. у м. Харкові було проведено анкетне опитування відвідувачів аптек. Головною метою анкетування було вивчення мотивації відвідувачів аптек, виявлення їх очікувань і побажань, детальний аналіз їх

Таблиця 1
Результати анкетування відносно запитань щодо статі, віку та доходу

Параметри вибору	Кількість респондентів	%
стать		
ч	373	40.5
ж	549	59.5
разом	922	100
вік		
до 20 років	96	10.3
21 – 30 років	291	31.6
31 – 45 років	234	25.4
45 – 60 років	221	24.0
більше 60 років	80	8.7
разом	922	100
доход, грн.		
до 300	118	13.3
301 – 600	289	32.5
601 – 1000	300	33.7
більше 1000	183	20.5
разом	890	100

поглядів щодо організації якісної, своєчасної та доступної фармацевтичної допомоги з боку аптечних закладів. Дослідження мало системний характер і охопило п'ять районів міста, де спостерігається найбільший рівень конкуренції між аптеками.

Опитаним 922 респондентам було запропоновано відповісти на 10 актуальних запитань стосовно організації фармацевтичної допомоги. Респонденти дали відповіді на такі запитання анкети:

- як часто вони купують лікарські засоби;
- як саме купують ліки (за рецептом або ні);
- чи купують вони разом із ліками супутні товари;
- чи віддають перевагу якійсь конкретній аптеці, і за якими критеріями;
- що вони хотіли б бачити в аптеці, де обслуговуються.

Додатково також були поставлені запитання стосовно віку людини, а також середньомісячного доходу.

Після обробки даних були отримані такі результати анкетування. Більша частина опитаних (59.5 %) — жінки. Основний контингент опитуваних — люди у віці 21-30 років (31.6 %) із середньомісячним доходом 601-1000 грн. (Табл. 1). Відносно частоти здійснення закупівель лікарських засобів були отримані приблизно однакові частки відповідей респондентів.

Більшість опитаних — 756 респондентів (82 %) купують лікарські засоби без рецепта, 166 респондентів (18 %) — за рецептом.

Щодо аналізу асортименту були виявлені такі показники: для 98.4 % — 907 відвідувачів

аптек широта асортименту має суттєве значення. При цьому лише третина респондентів (33.2 % — 306 опитаних) дійсно ним задоволені.

Таким чином, широта асортименту в аптеках міста на сьогоднішній день не виправдовує очікувань клієнтів.

Відносно належного рівня професійної підготовки фармацевтичних фахівців слід зазначити, що більшість опитаних (97.1 % — 895 відвідувачів) вважають дуже актуальним і важливим належний рівень підготовки фахівців у галузі фармації.

За результатами проведеного анкетування було виявлено найбільш важливі чинники, що мають вирішальну роль при виборі аптеки, а саме:

- рівень підготовки персоналу аптеки (97.1 %);
- широта асортименту лікарських засобів і виробів медичного призначення (98.4 %);
- рівень цін на лікарські засоби (56 %).

У цілому, очікування клієнтів відносно зазначених чинників перевищують реальну ситуацію, що склалася в аптеках.

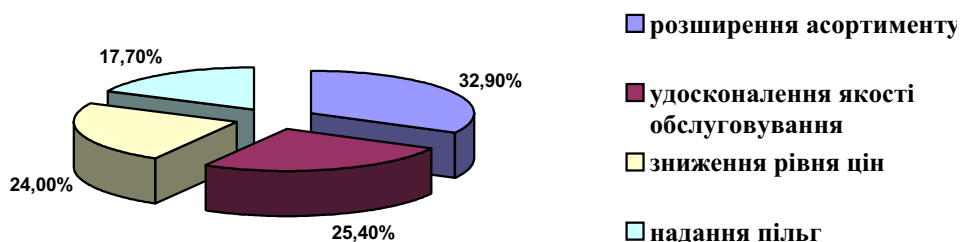
На основі оброблених даних можна визначити фактори, що впливають на ефективну діяльність аптеки, дозволяють їй бути більш конкурентоспроможною, а також сприяють підвищенню прибутковості та рентабельності. Це: надання більшої уваги рівню належної професійної підготовки аптечних працівників, постійна підтримка широкого асортименту ліків і виробів медичного призначення, надання відповідних пільг, а також приділення належної уваги формуванню роздрібних цін.

Таблиця 2

Фактори, що впливають на ефективну діяльність аптек

Параметри вибору	Кількість респондентів	%
підвищення якості обслуговування	106	25.4
зниження рівня цін на ліки	100	24.0
надання відповідних пільг	74	17.7
розширення асортименту	137	32.9
разом	417	100.0

Рисунок 2

**Основні побажання респондентів щодо поліпшення роботи аптек**

Основні побажання відвідувачів аптек представлено в Табл. 2. і на Рис. 2.

Результати проведеного дослідження мають практичне значення та дають можливість керівникам аптечної мережі звернути ретельну увагу на ефективність діяльності та престиж аптеки, дозволяють зробити висновки відносно недоліків, притаманних конкретній аптеці та провести їх коригування шляхом таких дій:

- підвищення професійної підготовки працівників шляхом проведення тематичних семінарів провізорів і лікарів, навчальних тренінгів із залученням фахівців у галузі психології та ін.;
- вдосконалення асортиментної політики, ретельне спостереження за появою на фармацевтичному ринку нових препаратів, забезпечення їх своєчасного замовлення;
- проведення систематичного аналізу оптових і роздрібних цін на лікарські засоби, порівняння їх із цінами конкуруючих аптек, створення своєї цінової політики, що дозволить залучити нових клієнтів і перетворити їх на постійних;
- розроблення та запровадження гнучкої системи знижок на ліки для різних категорій відвідувачів;
- організація періодичного опитування відвідувачів аптеки з метою визначення негативних та проблемних питань у роботі.

Висновки

1. Сучасний стан роздрібноі аптечної мережі вимагає впровадження у практичну роботу відповідних психологічних досліджень із метою виявлення факторів, що впливають на ефективну роботу аптек. Анкетування є одним із провідних методів психологічних досліджень, результати якого дозволяють провести детальний аналіз переваг і недоліків досліджуваних аптек із подальшим коригуванням організації їх роботи.

2. До найбільш важливих чинників, що мають вирішальну роль при виборі споживачами аптеки є: рівень підготовки персоналу, асортимент лікарських засобів і виробів медичного призначення, надання відповідних пільг, рівень цін на ліки.

3. Проведення періодичного анкетного дослідження відвідувачів аптек дозволяє розробити та використовувати в роботі психологічні стратегії, що сприятимуть поліпшенню роботи аптеки та формуванню її позитивного іміджу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Парновский Б.Л., Залиская О.Н. Взгляд на состояние фармацевтического сектора Украины с позиции провизоров // Провизор. — № 7. — 2000. — С. 3—5.
2. Лопатин П.В. Индивидуализация подготовки провизоров // Фармация. — № 3. — 2000. — С. 51—52.
3. Майерс Д. Социальная психология. - СПб., 1997. — 684 с.
4. Крылов А.А. Практикум по общей экспериментальной и прикладной психологии. - СПб., 2003. — 559 с.
5. Ларькин А. Новый вид услуг, или как привлечь в аптеку клиента? // Провизор. — № 4. — 2002. — С. 25.
6. Усенко В.А. Фармацевтический маркетинг, политика фармацевтических фирм по продвижению продукции // Там же. — 2000. - № 9. — С. 23-27.
7. Mercer, David. Marketing. — Cambridge: Mass. Blackwell, 1992. — 759 p.
8. Dunning J.H. The globalization of business: the challenge of the 1990-s. - N.Y.: Routledge, 1993 — 467 p.
9. Williamson O.E. The Institutions and Governance of Economic Development and Reform // Mechanism of Governance. — Oxford: Oxford University Press, 2002. — P. 322-327.
10. Naresh K Malhotra. Marketing research. An applied orientation. — Prentice Hall, 1999. - 216 p.
11. Porter M.E. Competitiveness Strategy Techniques for Analyzing Industries and Competitors. -N.Y.: Free Press, 1980, First Free Press Export Ed., 2004. - 396 p.
12. Solvello Lindqvist G., Ketels Ch. The Cluster Initiative Greenbook. The Competitiveness Institute. - Gothenburg: VINNONA, 2003. - 94 p.

Резюме

Немченко А.С., Котвицкая А.А., Тетерич Н.В.

Актуальность исследования психологии продаж в аптечных учреждениях

Современное состояние розничной аптечной сети требует внедрения в практическую работу соответствующих психологических исследований с целью определения факторов, влияющих на эффективную работу аптек. Одним из ведущих методов психологических исследований является анкетирование, результаты которого позволяют детально проанализировать преимущества и недостатки работы исследуемых аптек с дальнейшей коррекцией ее организации. Проведено обоснование значимости психологических исследований как ведущего метода, способствующего повышению эффективности работы аптек и позволяющего определить факторы, влияющие на выбор конкретной аптеки потребителями лекарственных средств. Приведены результаты анкетного опроса посетителей аптек г. Харькова с целью изучения мотивации их выбора относительно посещения конкретной аптеки, определения их ожиданий и пожеланий по организации фармацевтической помощи со стороны аптечных учреждений.

Summary

Nemchenko A.S., Kotvitskaya A.A., Teterich N.V.

Urgency of the study of sale psychology at pharmaceutical institutions

Modern state of retail pharmaceutical system demands the introduction in practical work of proper psychological studies with the purpose of the development of factors, which have an influence on effective work of pharmacies. One of the leading methods of psychological study is questionnaire design, data of which allowed to analyze in detail advantages and disadvantages of investigated pharmacies with further correction of their organizational management. The basing of the importance of psychological studies as

leading method, contributing to the increase of effectiveness of pharmacies work and allowing to determine factors, which had an influence on the choice of particular pharmacy by consumers of drugs, was conducted. Data of the questioning of visitors of Kharkov pharmacies with the purpose of the study of the motivation of their choice concerning particular pharmacy visiting, determination of their expectations and requests at the organization of pharmaceutical help from pharmaceutical institutions were given.

Немченко Алла Семенівна. Д.фарм.н. (1993). Професор (1995). Завідувачка кафедри організації

та економіки фармації Національного фармацевтичного університету (2004).

Котвіцька Алла Анатоліївна. К.фарм.н. (2002). Доцент кафедри організації та економіки фармації Національного фармацевтичного університету (2003).

Тетерич Наталія Володимирівна. Асистент кафедри ОЕФ (2005).