

Зміст

Наші ювіляри

До 60-річчя від дня народження Печасва Валерія Костянтиновича 3

До запровадження Державної Фармакопеї України

Котова Е.Е., Котов А.Г, Вовк О.Г., Тихоненко Т.М., Груненко Я.А.

Питання введення до Державної Фармакопеї України монографії «Ехінацеї пурпурової корені» 5

Синтез та вивчення фармакологічної дії

Яковлева Л.В., Шаповал О.М., Сілаєв А.О., Коваленко С.М., Ромелашвілі О.С.

Вивчення можливої анальгетичної активності нових похідних амідів піридинкарбонових кислот..... 16

Готові лікарські засоби

Гордієнко П.А., Чуєшов В.І., Пашнєва Р.О.

Розробка складу та технології таблеток-ядер комбінованого пробіотику 19

Калюжная О.С., Стрельников Л.С., Стрілець О.П., Кабачний Г.І.

Вивчення структурно-механічних властивостей супозиторіїв для профілактики та лікування вагінальних дисбіозів..... 24

Екстемпоральні лікарські засоби

Ярних Т.Г., Тихонов О.І., Гризодуб О.І., Чушенко В. М., Гаркавцева О.А.

Фармакопейні аспекти приготування лініментів, паст, кремів і гелів «ex tempore» 28

Стандартизація лікарських засобів і валідація методик контролю якості

Назарова О.С., Пуртов О.В., Ляпунов М.О., Вербова Ю.М.

Розробка та валідація методики кількісного визначення бензалконію хлориду і феноксиетанола у препаратах «Віротек» 33

Меркулова Ю.В. Чайка Л.О., Гомон О.М.

Використання буферних розчинів у випробуванні на бактеріальні ендотоксини..... 40

Попова Н.В., Літвиненко В.І., Кічимасова Я.С.

Морфолого-анатомічна стандартизація листя розмарину лікарського..... 48

Технологія лікарських засобів

Борщевський Г.І., Діхтярьов С.І.

Стандартизація технології виготовлення ліпосомальної форми рекомбінантного інтерферону альфа-2b..... 53

Організація діяльності фармацевтичних підприємств

Галій Л.В.

Наукове обґрунтування моделі компетенцій провізора аптеки 58

-
- Рецензенти: чл.-кор. НАНУ, д.фарм.н., професор Георгієвський В.П.; д.х.н., професор Гризодуб О.І.; д.фарм.н., професор Гудзенко О.П.; д.фарм.н., професор Загорій В.А.; 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.б.н., професор Маслова Н.Ф.; к.мед.н. Чайка Л.О.
 - Випуск підготували: Саматов Р.С., Тихоненко Т.М., Тихоненко Н.І.
 - Рекомендовано до друку Вченою радою ДП «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції», протокол № 6 від 13.07.09.
 - Підписано до друку 24.09.09. Тираж 500 прим.

Посилкіна О.В., Сагайдак-Нікітюк Р.В.

Методика управління логістичними ризиками в умовах фармацевтичної галузі 62

Техніко-економічні та маркетингові дослідження

Пестун І.В.

Принципи та прикладне використання мезомаркетингу

у системі фармацевтичного забезпечення населення 67

Техніко-економічні та маркетингові дослідження

Подгайний Д.Г., Мерзлікін С.І.

Погляд на проблему фармакотерапії синдрому інсулінорезистентності 72

Наші ювіляри

До 60-річчя від дня народження Печаєва Валерія Костянтиновича



Печаєв Валерій Костянтинович після закінчення Ташкентського політехнічного інституту працював на підприємствах хімічної промисловості Узбекської РСР і Української РСР. В 1988 році організував і став першим генеральним директором концерну «Укрмедбіопром». Під час роботи в концерні було проведено економічну реформу хіміко-фармацевтичних підприємств, що сприяла високим темпам росту хіміко-фармацевтичної промисловості України. Від 1992 року по 2008 рік Печаєв В.К. — генеральний директор АТ «Лекхім», від 2008 року по теперішній час - Голова Наглядової ради АТ «Лекхім»

Печаєв В.К., очоливши в 1992 році АТ «Лекхім», проявив себе як керівник високого рівня, умілий організатор виробництва, висококваліфікований спеціаліст. Під керівництвом Печаєва В.К. ВАТ «Лекхім» розроблено і впроваджено у виробництво близько ста нових лікарських засобів, збільшено обсяги виробництва готових лікарських засобів, суттєво підвищено якість продукції на створених ним підприємствах ЗАТ «Лекхім-Харків» і ЗАТ «Технолог»,

впроваджено прогресивне технологічне обладнання та створено мережу роздрібної торгівлі медикаментів у м. Києві, що позитивно впливає на зв'язок виробництва із потребами ринку України.

Печаєв В.К. постійно працює на визначення стратегії підприємства та його реалізацією, вирішуючи складні завдання управління підприємством у ринкових умовах, що є одним із визначальних факторів його успішної діяльності.

Від 2001 року по теперішній час Печаєв В.К. — президент Об'єднання організацій роботодавців медичної та мікробіологічної промисловості України.

Основною метою діяльності Об'єднання організацій роботодавців медичної та мікробіологічної промисловості України є представництво та захист законних інтересів організацій роботодавців - членів Об'єднання - в економічній, соціально-трудовій та інших сферах, у тому числі й у відносинах з іншими сторонами соціального партнерства, підтримка та захист інтересів сучасної української фармацевтичної промисловості, здатної забезпечувати стратегічну незалежність України у питаннях задоволення потреб населення необхідними, доступними, ефективними лікарськими засобами.

Валерій Костянтинович - людина із сучасним соціально-економічним мисленням, своєю вивіреною лінією поведінки, завжди адекватно реагує на зміни у суспільстві і світі, зацікавлено сприймає інноваційні ідеї.

Уся професійна та громадська діяльність Печаєва В.К. має значний вплив на розвиток фармацевтичної промисловості України.

Колектив ДП УНФЦЯЛЗ, ДП ДНЦЛЗ, редакція журналу «Фармаком» щиро вітають шановного Валерія Костянтиновича із ювілеєм, бажають міцного здоров'я та подальших успіхів на ниві розбудови фармацевтичної галузі України.

До запровадження Державної Фармакопеї України

УДК 615.11

Котова Е.Е., Котов А.Г., Вовк О.Г., Тихоненко Т.М., Груненко Я.А.

Державне підприємство «Державний науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»

Питання введення до Державної Фармакопеї України монографії «Ехінацеї пурпурової корені»

Проведено порівняльний аналіз показників якості коренів ехінацеї пурпурової відповідно до вимог ЄФ і національних АНД. Показано, що якісний склад БАР сировини, а також контроль неприпустимих домішок інших видів сировини значно повніше і специфічніше визначається у монографії ЄФ. Для включення до національної частини монографії ДФУ «Ехінацеї пурпурової корені» та національної монографії «Ехінацеї пурпурової настоянка» розроблено гармонізовані із вимогами монографії ЄФ методики ТШХ-ідентифікації із використанням доступних вітчизняних стандартів та уніфіковану спектрофотометричну методику кількісного визначення суми гідроксикоричних кислот, у перерахунку на кислоту цикорієву.

Рід ехінацея (*Echinacea* (L.) Moench) із родини айстрових (*Asteraceae*) об'єднує 9 видів [1], серед них особливо широке застосування в медицині знайшли 3 види: е. пурпурова (*E. purpurea* (L.) Moench), е. вузьколиста (*E. angustifolia* DC) та е. бліда (*E. pallida* Nutt).

В Україні види ехінацеї культивують як лікарські та декоративні рослини. У національній медичній практиці найширше використовується *E. purpurea*, причому для медичних цілей застосовують як підземні, так і надземні органи цього виду. В оглядових роботах [2, 3, 4, 5] представлено узагальнені результати фітохімічного вивчення біологічно активних речовин (БАР) видів роду *Echinacea*.

Згідно з літературними даними фармакологічну активність лікарської рослинної сировини (ЛРС) видів *Echinacea* визначають:

- полісахариди та їх мономери, зокрема, інулін і фруктани, вміст яких у коренях може досягати 5.9 % [6];
- фенолкарбонові кислоти (цикорієва (2,3-*O*-дикофеїлвинна), кофеатна, кафтарова та хлорогенова) та їх похідні: ехінакозид (глюкозид 2,3-*O*-дикофеїлвинної кислоти), цинарин; встановлено, що вміст цикорієвої кислоти в *E. purpurea* у 2-3 рази вищий, ніж у *E. angustifolia*, де вона виявляється лише у слідових кількостях [7]; ехінакозид є переважачим компонентом фенольних сполук *E. pallida* і *E. angustifolia*, а наявність цинарину дозволяє відрізнити *E. angustifolia* від *E. pallida* і *E. purpurea* [8];
- флавоноїди: лютеолін, лютеолін-7-глюкозид, кемпферол і його 3-глюкозид, 3-рутинозид, кверцетин і його 3-глюкозид, 3-ксилозид, 3-арабінозид, рутин тощо;
- ненасичені вуглеводи (полііни), що входять до складу ефірної олії: ехінолон (10-*E*-

гідрокси-4,10-диметил-4,11-додекадієн-2-он), 1-пентадецен, 1,8 *Z*-пентадекадієн;

- алкіламіди ненасичених кислот, зокрема ехінацеїн (ізобутиламід додека-2 *E*, 6*Z*, 8*E*, 10*E*-тетраєнової кислоти), ізобутиламіди додека-2 *E*, 4*E*, 8*Z*, 10*E*-тетраєнової і додека-2 *E*, 4*E*, 8*Z*, 10*Z*-тетраєнової кислот [6];
- кумарини, зокрема умбеліферон, кумарин, скополетин, ескулетин [9].

Такий багатий і різноманітний склад БАР видів *Echinacea* зумовлює фармакологічні властивості препаратів цих рослин. Особливу популярність вони набули як імуномодулятори природного походження. Окрім регулюючого впливу на функцію імунної системи *Echinacea* виявляє протимікробну, противірусну, фунгіцидну, протизапальну, антиоксидантну, протиалергічну, радіопротекторну дію, стимулює функцію центральної нервової системи, підвищує потенцію, сприяє загоєнню ран, опіків, виразок [6].

Номенклатура препаратів *Echinacea* постійно розширюється. Вона включає практично всі лікарські форми: краплі, таблетки, спиртові розчини, капсули, ін'єкційні форми, мазі тощо [10]. Останніми роками випускаються та широко представлені на фармацевтичному ринку України таблетки «Ехінацея-Ратіофарм», що містять висушений, вичавлений зі свіжої трави у період цвітіння сік (*Echinacea purpurea herba*). У Росії із сухого екстракту трави *E. purpurea* одержують препарат «Естіфан» і таблетки естіфану по 0.2 г.

В Україні більш відомі настойки та водно-спиртові екстракти *E. purpurea*. Так, Фармацевтична фабрика «КП Луганська обласна «Фармація»» випускає настойку, а також сироп ехінацеї пурпурової [11].

Враховуючи широке використання ехінацеї у медицині, зрозумілим є те, що монографії на

даний вид ЛРС наявні в усіх провідних Фармакопях світу. Так в Європейській Фармакопеї [11] представлено 4 монографії, а саме:

- *Narrow-leaved coneflower root* — Ехінацеї вузьколистий корінь — вміст ехінакозиду 0.5 %;
- *Pale coneflower root* — Ехінацеї блідої корінь — вміст ехінакозиду не менше 0.2 %;
- *Purple coneflower herb* — Ехінацеї пурпурової трава — вміст суми кафтарової та цикорієвої кислот не менше 0.1 %;
- *Purple coneflower root* — Ехінацеї пурпурової корінь — вміст суми кафтарової та цикорієвої кислот не менше 0.5 %.

Широко представлена названа ЛРС і в Американській Фармакопеї [13]. Проте підходи до стандартизації дещо відмінні від європейських. У монографії USP *Echinacea purpurea root* регламентується не менше 0.5 % суми фенолів, розрахованих як сума кафтарової, цикорієвої, хлорогенової кислот та ехінакозиду, а також не менше 0.025 % алкамідів, розрахованих як ізобутиламід додекатетраєнової кислоти. У монографії *Echinacea purpurea aerial parts*, в якій описана е. пурпурової трава, регламентується вміст не менше 1.0 % цикорієвої кислоти та не менше 0.01 % ізобутиламідів додекатетраєнової кислоти. У монографії *Echinacea angustifolia* регламентується вміст суми кафтарової, цикорієвої, хлорогенової, дикофеїлхінової кислот і ехінакозиду не менше 0.5 % і не менше 0.075 % ізобутиламідів додекатетраєнової кислоти. Для е. блідої (монографія *Echinacea pallida*) USP регламентує тільки суму кислот кафтарової, цикорієвої, хлорогенової й ехінакозиду не менше 0.5 %.

У Німецькій Гомеопатичній Фармакопеї [14, 15] представлено 2 монографії: в одній описано *E. pallida* і *E. angustifolia*, окрема монографія присвячена *E. purpurea*.

В Росії якість сировини - кореневища із коренями ехінацеї свіжі - регламентується вимогами ФС 42-58-72 «Кореневище с корнями эхинацеи пурпурной свежее», якість сировини регламентується вимогами ТУ 64-4-122-95 «Кореневище с корнями эхинацеи пурпурной» і регламентує вміст суми похідних оксикоричних кислот, у перерахунку на кислоту цикорієву, не менше 1.5 %.

Якість сировини трави *E. purpurea* регламентується вимогами ВФС 42-2371-94 «Трава эхинацеи пурпурной», в якій контролюється вміст суми похідних оксикоричних кислот, у перерахунку на кислоту цикорієву, не менше 2.1 %.

В Україні зареєстровано декілька аналітичних нормативних документів, що регламентують

якість сировини — Ехінацеї пурпурової кореневища із коренями (ЗАТ НПЦ «Борщагівський ХФЗ», Фармацевтична Фабрика «КП Луганська обласна «Фармація», «Науково-виробнича фармацевтична компанія «ЕЙМ» тощо). Підходи до стандартизації сировини у зазначених АНД дещо відмінні. В одних документах у сировині регламентується вміст суми оксикоричних кислот, у перерахунку на цикорієву кислоту, — не менше 2.5 %, вміст суми фруктозанів, у перерахунку на фруктозу, — не менше 0.8 % і вміст екстрактивних речовин — не менше 30 %. В інших документах сировину стандартизують за вмістом екстрактивних речовин — не менше 30 %, вмістом суми гідроксикоричних кислот, у перерахунку на кислоту хлорогенову, — не менше 1.5 % і вмістом суми амінокислот, у перерахунку на лейцин, — не менше 2 %. Така різниця у підходах до стандартизації сировини зумовлена тим, що до 2004 року в Україні не існувало концепції із розробки єдиних підходів щодо стандартизації ЛРС. Це стосується не тільки сировини видів *Echinacea*, але і багатьох інших видів ЛРС [16].

Таким чином, на даний час існує широкий спектр підходів до стандартизації ЛРС видів *Echinacea*, зумовлений вмістом у ній різних класів БАР, а тому розробка єдиних методик стандартизації як сировини, так і препаратів на її основі є актуальною.

Метою даної роботи є дослідження якості коренів і кореневищ ехінацеї пурпурової, що використовуються в Україні, а також настоек із даного виду ЛРС, що виробляються в Україні, для з'ясування можливості гармонізації вимог національної законодавчої бази (ДФУ) на даний вид ЛРС із Європейською Фармакопеею (ЄФ).

Використовуючи розроблений алгоритм [16, 17] і враховуючи те, що досліджувана ЛРС описана в ЄФ, але не описана в ГФ XI [18] для досягнення даної мети були поставлені такі завдання: провести порівняльний аналіз показників якості сировини, що регламентуються монографією ЄФ *Purple coneflower root* і національними нормативними документами; дослідити вітчизняну сировину та настоек на її основі на відповідність вимогам ЄФ. Як національні документи, що регламентують вимоги до сировини, із дозволу власників документів, розглядалися АНД на «Кореневища із коренями ехінацеї пурпурової» Фармацевтичної фабрики «КП Луганська обласна «Фармація» і Науково-виробничої фармацевтичної компанії «ЕЙМ».

Порівняльний аналіз включав такі етапи: порівняння на відповідність і зміст розділів, по-

рівняння підходів до стандартизації та регламентації показників якості.

В результаті порівняння вимог до якості досліджуваної сировини, описаних в ЄФ і вказаних АНД, з'ясовано наступне.

Опис: монографія ЄФ як ЛРС визначає висушені, цілі або різані підземні частини *Echinacea purpurea* (L.) Moench; АНД акцентують увагу на термінах збору і називають сировиною кореневища із коренями багаторічного культивованого виду *Echinacea purpurea* (L.) Moench, зібрані рано навесні (до початку вегетації) або восени (у фазу плодоношення).

Ідентифікація А. (Зовнішні ознаки). Як ЄФ, так і АНД наводять морфологічний опис кореневищ і коренів ехінацеї (їх розмір, колір, форму, характер зламу тощо).

Ідентифікація В. Мікроскопія. У ЄФ дослідження проводять на здрібненій на порошок сировині, а в АНД описано анатомічну будову кореневищ, розглядаючи їх поперечні зрізи. Слід зазначити, що ЄФ дуже детально описує діагностичні макро- та мікроскопічні ознаки кожного із трьох видів ехінацеї (е. вузьколистий, е. пурпуровий та е. блідий), що дозволяє достовірно ідентифікувати сировину вже на первинному етапі дослідження. Порівняльну характеристику макроскопічних і мікроскопічних ознак ЛРС видів ехінацеї за даними ЄФ наведено у Табл. 1. Аналіз даних цієї таблиці свідчить, що сировина трьох фармакопейних видів ехінацеї має певний набір спільних ознак, разом із тим окремі види мають характерні, специфічні для них риси макроскопічної та мікроскопічної будови. Більш близькі та подібні між собою *E. pallida* і *E. angustifolia*. Кореневища *E. purpurea* відрізняються від двох інших видів наявністю на них численних основ надземних пагонів. Важливі діагностичні ознаки: наявність і характер розташування фітомеланінових відкладень навколо волокон (наявні у *E. pallida* і *E. angustifolia*, відсутні у *E. purpurea*) і склереїд; форма склереїд (видовжені або прямокутні у *E. pallida* і *E. angustifolia*, ізодіаметричні у *E. purpurea*); особливості секреторних каналів і їх вмісту тощо. Тобто, за наявності якісної ЛРС виду її належність можна визначити на підставі макроскопічного та мікроскопічного аналізу.

Американська Фармакопея [13] наводить мікроскопічні ознаки трьох видів *Echinacea* на підставі аналізу гістологічної будови кореневищ на поперечних зрізах і дослідження ЛРС, здрібненої на порошок.

Ідентифікація С та ідентифікація Е. Як в ЄФ, так і у вітчизняних АНД ідентифікацію сировини проводять методом тонкошарової хро-

матографії (ТШХ), використовуючи 2 методики, при цьому ідентифікують 2 основні класи БАР сировини, а саме - поліфенольні сполуки й ізобутиламід поліненасичених кислот. ЄФ проводить додатково ідентифікацію методом вискоефективної хроматографії (ВЕРХ) за відповідністю часів утримування піків кислот цикорієвої та кафтарової при проведенні кількісного аналізу. В АНД описані якісні реакції на полісахариди, амінокислоти та пентозани. ЄФ ідентифікацію поліфенолів у сировині проводить в умовах тесту «*Інші види Echinacea i Parthenium integrifolium*».

При проведенні ідентифікації методом ТШХ ЄФ, на відміну від АНД, де просто описано хроматографічний профіль випробовуваних розчинів ехінацеї, використовує в якості речовин-порівняння 5 стандартів: для ідентифікації С — стандарти ехінакозиду, цинарину та кислоти кофейної, для ідентифікації Е — β -ситостерин і *N*-ізобутилдодекатетраєнамід. Зазначені стандарти є досить дорогими (наприклад 25 мг стандарту *N*-ізобутилдодекатетраєнамиду коштує 671 \$) і важкодоступні (у жодному із доступних каталогів, наприклад, ALDRICH, SIGMA, FLUKA не описані ехінакозид, цинарин, ізобутилдодекатетраєнамід).

Ідентифікацію вітчизняних препаратів ехінацеї, зокрема настойки кореневищ із коренями ехінацеї пурпурової, деякі виробники проводять за аналогією із сировиною, використовуючи дві хроматографічні методики: 1 — ідентифікація ізобутиламідів при хроматографуванні ліпофільної фракції, виділеної із препарату, описуючи отриманий хроматографічний профіль; 2 — ідентифікація гідроксикоричних кислот препарату після попередньої концентрації й очищення від компонентів, що заважають, із використанням в якості речовини-порівняння кислоти кофейної.

Інші види Echinacea i Parthenium integrifolium. Як доповнення до детального опису макро- та мікроскопічних відмінностей трьох фармакопейних видів ехінацеї, у монографії ЄФ наведено хроматографічний тест, що дозволяє виявити, по-перше, інші види ехінацеї, а саме *E. angustifolia* і *E. pallida*, а також виявити сторонню домішку *Parthenium integrifolium* - рослину, що є неприпустимою домішкою сировини. Згідно методики, відсутність двох нерегламентованих видів ехінацеї контролюють відсутністю на хроматограмі випробовуваного розчину 2 зеленуватих флуоресціюючих зон, розташованих на рівні зон ехінакозиду та цинарину на хроматограмі розчину порівняння. Контроль за відсутністю *Parthenium integrifolium* прово-

дять, регламентуючи в описаних хроматографічних умовах відсутність інших зон, окрім дуже слабких темно-синіх флуоресціюючих зон у нижній частині хроматограми випробовуваного розчину.

У жодній із доступних вітчизняних АНД на даний вид сировини не проводиться контроль неприпустимих домішок інших видів ехінацеї.

Сторонні домішки. В ЄФ регламентується не більше 3 % всіх можливих сторонніх домішок у сировині. Вітчизняні АНД регламентують вміст інших частин рослини (залишків стебел, зіпсованих коренів) — від 2 % до 5 %; органічних домішок — не більше 1 %; мінеральних домішок — не більше 1 %.

Загальна зола. У монографії ЄФ регламентується не більше 9 %, в АНД — не більше (8-11) %.

Втрата в масі при висушуванні. У монографії ЄФ регламентується не більше 10 %, в АНД — не більше 12 % вмісту вологи у сировині.

Зола, не розчинна у кислоті хлористоводневої. ЄФ регламентує не більше 2 %, АНД — не більше (3-4) %.

Таким чином, національні вимоги щодо регламентації показників чистоти сировини дещо відрізняються від вимог ЄФ.

Кількісне визначення. Як зазначалося вище, ЄФ у даній ЛРС кількісно оцінює вміст суми кислот кафтарової та цикорієвої — не менше 0.5 %. Визначення проводять методом ВЕРХ із використанням в якості стандартів ФСЗ кислоти хлорогенової та ФСЗ кислоти кофейної. Піки кислоти кафтарової та кислоти цикорієвої ідентифікують, використовуючи типову хроматограму та відносні часи утримування, наведені в методиці.

В АНД вітчизняних виробників описано 3 спектрофотометричні методику кількісного визначення. Одна із них — методика визначення вмісту суми гідроксикоричних кислот (не менше 1.5 %), у перерахунку на кислоту хлорогенову, із використанням питомого показника поглинання кислоти хлорогенової за довжини хвилі 327 нм. Зазначена методика неспецифічна, оскільки визначення проводять за довжини хвилі поглинання практично усіх фенольних сполук без попереднього очищення від супутніх компонентів, без використання специфічних реагентів.

Друга методика визначення вмісту суми гідроксикоричних кислот (не менше 2.5 %), у перерахунку на кислоту цикорієву, із використанням її питомого показника поглинання за довжини хвилі 330 нм. Хоча у даній методиці вибір стандартної речовини, на яку ведеться перерахунок

вмісту, є більш виправданим, ніж у попередній методиці, проте наявні ті самі недоліки щодо її неспецифічності.

Третя — методика визначення вмісту суми амінокислот (не менше 2 %) після проведення реакції спиртового екстракту сировини із нінгідринном, у перерахунку на лейцин, із використанням питомого показника поглинання комплексу лейцину із нінгідринном за довжини хвилі 573 нм.

У препаратах кореневищ із коренями ехінацеї пурпурової кількісне визначення проводять за аналогією із сировиною, використовуючи ті самі методику.

Таким чином, в результаті порівняння нормативних документів, що регламентують якість коренів ехінацеї пурпурової, було виявлено такі проблеми:

— якісний склад БАР сировини, а також контроль неприпустимих домішок інших видів сировини набагато повніше і специфічніше визначається у монографії ЄФ. Одночасно очевидна необхідність внесення доповнень/змін методики ідентифікації сировини, запропонованої ЄФ, що зумовлено використанням дорогих і важкодоступних стандартів;

— національні вимоги щодо якості сировини за показниками чистоти сировини відмінні від аналогічних у монографії ЄФ;

— показники регламентації кількісного вмісту БАР у ЛРС у вітчизняних АНД різні, методики, наведені в них, не завжди специфічні.

У той же час за даним розділом важко керуватися тільки вимогами ЄФ. Враховуючи недостатню оснащеність вітчизняних фармацевтичних підприємств рідинними хроматографами, актуальною є розробка уніфікованого спектрофотометричного методу кількісного визначення БАР у коренях ехінацеї пурпурової та препаратах із даного виду ЛРС.

Дослідження сировини.

Об'єкти дослідження: зразки коренів і кореневищ ехінацеї пурпурової, отримані від різних підприємств із переробки даного виду ЛРС у період 2007-2009 років. (зразки 1-5).

Результати аналізу досліджуваних зразків ЛРС за всіма показниками відповідно до вимог ЄФ представлено в Табл. 2.

Макроскопічні дослідження показали, що більшість наявних серій сировини відповідали вимогам ЄФ і АНД за анатомічними ознаками. Визначення морфологічних ознак ЛРС одного зразка було неможливим через значне здрібнення сировини.

Таблиця 1

Порівняльна характеристика макроскопічних і мікроскопічних ознак лікарської рослинної сировини видів *Echinacea* (L.) Moench (за ЄФ)

Об'єкт дослідження	Назва виду		
	<i>E. angustifolia</i> DC.	<i>E. pallida</i> Nutt.	<i>E. purpurea</i> (L.) Moench.
макроскопічні ознаки			
кореневища	<i>коренева шийка</i> до близько 30 мм у діаметрі, лише із <i>декількома</i> основами надземних пагонів	кореневища і корені 4-20 мм у діаметрі, циліндричні, деколи спіральньо скручені, подовжньо зморшкуваті або глибоко борозенчасті, <i>від червонувато-коричневого до сірувато-коричневого кольору</i>	до 15 см завдовжки, розгалужені, від червонувато-коричневого до темно-коричневого кольору, із <i>численними</i> основами надземних пагонів
корені	<i>не дуже численні</i> , до близько 15 мм у діаметрі, циліндричні, або дещо конусоподібні, деколи спіральньо скручені, <i>від блідо-коричневого до жовтаво-коричневого кольору</i>		<i>численні</i> , спіральньо скручені, <i>від світло-коричневого до темно-коричневого кольору</i> , із дрібно-сітчастою поверхнею
мікроскопічні ознаки			
порошок	сірувато-коричневого кольору	від сірувато-коричневого до світло-жовтого кольору	від світло-жовтого до рожевувато-бежевого кольору
волокна	<i>вузькі</i> , здерев'янілі, до близько 800 мкм завдовжки та 50 мкм у діаметрі , поєднані у довгі пучки, <i>оточені фітомеланіновими відкладеннями</i>	короткі, здерев'янілі, до близько 100–300 мкм завдовжки та до близько 80 мкм у діаметрі , поєднані у довгі пучки, <i>оточені фітомеланіновими відкладеннями</i>	численні, світло-коричневі, веретеноподібні, поєднані у довгі пучки <i>без чорних відкладень</i>
судини	сітчасті або драбинчасті, до близько 60 мкм у діаметрі	сітчасті або драбинчасті, до близько 70 мкм у діаметрі	драбинчасто-сітчасті судини кореневища, 30-40 мкм у діаметрі
склереїди	численні, поодинокі або частіше у групах із від 2 до 10, <i>від більш видовженої до прямокутної форми</i> , близько до 150 мкм завдовжки та 40 мкм завширшки, із <i>міжклітинними порожнинами, заповненими фітомеланіновими відкладеннями</i>	численні, поодинокі або у невеликих групах із менше 10, <i>від заокругленої до прямокутної або неправильної форми, деколи більш видовжені та волокноподібні</i> і досягають 400 мкм завдовжки; усі склереїди оточені <i>чорними фітомеланіновими відкладеннями</i>	нечисленні, звичайно поодинокі, склереїди кореневищ <i>ізодіаметричні</i> , близько 60 мкм у діаметрі, із <i>чорними відкладеннями</i> ; склереїди із коренів 50–120 мкм завдовжки <i>без чорних відкладень</i>
секреторні канали	фрагменти <i>жиро-смоляних</i> каналів, 80–150 мкм у діаметрі, із вмістом <i>від жовтаво-оранжевого до червонувато-коричневого кольору</i>	фрагменти <i>жиро-смоляних</i> каналів, до 240 мкм у діаметрі, із вмістом <i>жовтаво-оранжевого кольору</i>	секреторні канали до 180 мкм у діаметрі із <i>жовтими крапельками олії</i>
клітини зовнішніх шарів кореня	групи клітин від квадратної до прямокутної форми близько 30-45 мкм	групи клітин від квадратної до прямокутної форми близько 40×80 мкм	клітини від квадратної до прямокутної форми, деякі з <i>червонуватими оболонками</i>
клітини паренхіми	численні, із тонкими, пористими оболонками та сферокристалічними масами інуліну	численні, із тонкими, пористими оболонками та сферокристалічними масами інуліну	

Примітка.

Характерні видові ознаки виділено курсивом і жирним шрифтом.

Таблиця 2

Результати дослідження зразків ехінацеї пурпурової коренів

Показник	Нормування	Зразок				
		1	2	3	4	5
опис	висушені, цілі або різані підземні частини <i>Echinacea purpurea</i> (L.) Moench.	відп.	відп.	відп.	відп.	відп.
зовнішні ознаки	відповідно до монографії	відп., але наявні кореневища світло-коричневого кольору	відп.	відп., але більшість кореневищ світло-коричневого кольору	сировина дуже здрібнена	відп.
мікроскопія	відповідно до монографії	відп, але наявні відмінності щодо розміру, форми склереїд і волокон, та їх кольору.	відп.	відп.	відп, але наявні відмінності щодо розміру, форми склереїд і волокон, та їх кольору	відп.
ТШХ-ідентифікація С	відповідно до розробленої національної частини	виявлені регламентовані зони	+	+	+	+
ТШХ – ідентифікація Е	відповідно до розробленої національної частини	виявлені регламентовані зони	+	+	+	+
інші види <i>Echinacea</i> і <i>Parthenium integrifolium</i>	відповідно до розробленої національної частини	відсутні зони, що відносяться до інших видів	+	+	+	+
сторонні домішки	не більше 3 % N. Не більше 5 % інших частин рослини (залишків стебел, зіпсованих коренів і кореневищ); не більше 2 % сторонніх часток	15 % сумарно	3.5 % сумарно	5 % сумарно	6.1 % сумарно	4 % сумарно
втрата в масі при висушуванні	не більше 10.0 % N не більше 12 %	10.6 %	9.5 %	9.4 %	11.5 %	7.5 %
загальна зола	не більше 9.0 % N не більше 11 %	6.5 %	4.3 %	5.2 %	5.8 %	4.1 %
зола, не розчинна у хлористоводневій кислоті	не більше 2.0 % N не більше 4 %	3.1 %	1.55 %	1.45 %	2.9 %	2.05 %
кількісне визначення	метод ВЕРХ. Не менше 0.5 % суми кислоти кафтарової та кислоти цикорієвої	1.9 %	2.9 %	2.7 %	1.1 %	1.5 %
	N метод СФ. Не менше 2 % суми гідроксикоричних кислот, у перерахунку на кислоту цикорієву	2.4 %	2.9 %	2.8 %	2 %	2.3 %

Аналіз мікроскопічних особливостей ЛРС досліджуваних зразків підтвердив наявність у її складі всіх діагностичних анатомічних структур, але у зразків **1** і **4** вони за кількісними та

якісними параметрами (розміри, форма склереїд і волокон, забарвлення тощо) не завжди відповідали мікроскопічній характеристиці *E. purpurea*.

Усі проаналізовані зразки не задовольняли вимогам ЄФ за вмістом сторонніх домішок, проте витримували вимоги, наведені в АНД Фармацевтичної фабрики «КП Луганська обласна «Фармація»» (крім зразка 1).

Ідентифікація С та ідентифікація Е. Через недоступність деяких речовин порівняння, використовуваних для ідентифікації сировини, а саме ехінакозиду, цинарину і *N*-ізобутилдодекатетраєнаміду, було проведено літературний пошук інших фармакопейних прийнятних методик із використанням доступніших речовин порівняння. В результаті даного пошуку вибір зупинився на підході до ідентифікації досліджуваної сировини, описаному в Американській Фармакопеї. У монографії USP [13] *Echinacea purpurea root* при проведенні ідентифікації ізобутиламідів поліненасичених кислот у сировині використовуються 2 розчини порівняння: розчин стандартизованого сухого екстракту ехінацеї пурпурової (USP RS Powdered *Echinacea purpurea* Extract) і розчин β -ситостерину, а в методиці ідентифікації фенольних сполук ехінацеї — розчин стандартизованого сухого екстракту ехінацеї пурпурової та розчин цинарину для контролю неприпустимих домішок інших видів ехінацеї, зокрема, е. блідої та е. вузьколистої. При цьому умови хроматографування, способи проявлення хроматограм дуже близькі до ЄФ.

Враховуючи даний підхід, для розробки національних методик ідентифікації БАР е. пурпурової, що дозволили б достовірно ідентифікувати ті самі класи БАР, що і в монографії ЄФ, були напрацьовані стандартизовані сухі екстракти е. пурпурової і е. блідої. Один із напрацьованих екстрактів застосовувався для ідентифікації ізобутиламідів у сировині разом із β -ситостерином. Пробопідготовка, умови хроматографування повністю відповідали вимогам монографії ЄФ. Хроматографічний профіль основних зон на хроматограмі випробовуваного розчину, отриманого після екстракції сировини метиленхлоридом, збігався із таким на хроматограмі метанольного розчину екстракту (схему хроматограми наведено на Рис 1).

Для ідентифікації фенольних сполук ехінацеї, що за аналогією із ЄФ проводиться в умовах розділу «*Інші види Echinacea i Parthenium integrifolium*», використовували два екстракти. Умови хроматографування, способи проявлення хроматограми було дещо змінено порівняно із ЄФ. Зазначені умови описані в [19] і широко використовуються для досліджень даного виду ЛРС методом ТШХ. Згідно із методикою ідентифікацію сировини проводять, порівнюючи

хроматографічний профіль розчину порівняння екстракту ехінацеї пурпурової і випробовуваного розчину, отриманого після екстракції сировини метанолом. Контроль неприпустимих видів ехінацеї проводять, порівнюючи хроматограми розчину порівняння екстракту е. блідої і випробовуваного розчину, при цьому на хроматограмі випробовуваного розчину регламентується відсутність зони ехінакозиду на рівні аналогічної зони на хроматограмі розчину екстракту е. блідої (схему хроматограми представлено на Рис. 2).

Рисунок 1

Верхня частина пластинки		
	синювато-фіолетова зона	синювато-фіолетова зона
β -ситостерин: фіолетова або рожева зона	фіолетова або рожева зона	фіолетова або рожева зона (β -ситостерин)
	сірувато-синя зона	сірувато-синя зона (<i>N</i> -ізобутилдодекатетраєнамід)
Розчин порівняння 1	Розчин порівняння 2 (розчин сухого екстракту ехінацеї пурпурової)	Випробовуваний розчин

Схема хроматограми, одержаної при проведенні **Ідентифікації Е** (ідентифікації ізобутиламадів) в коренях ехінацеї пурпурової

Таким чином, для проведення ідентифікації сировини методом ТШХ було розроблено гармонізовані з вимогами монографії ЄФ методики із використанням доступних вітчизняних стандартів.

Кількісне визначення. ВЕРХ-методику було відтворено на рідинному хроматографі Waters 2690, фірми «Waters» (США) із діодно-матричним детектором із використанням колонки "Kromasil C 18" розміром 0.25 м 4.6 мм (розмір частинок 5 мкм). Пік кислоти хлорогенової за даних умов виходив близько 7 хв, пік кислоти кафтарової — близько 6 хв (відносний час утримування — 0.8), пік кислоти цикорієвої — близько 16 хв (відносний час утримування — 2.3).

Результати визначення вмісту суми кислот у досліджуваних зразках наведено в Табл. 2. Як видно із отриманих даних, усі зразки задовольняли вимогам ЄФ за кількісним вмістом.

У той же час, як вже зазначалося вище, актуальною була розробка уніфікованого спектро-

фотометричного методу кількісного визначення БАР у коренях *e. пурпурової*.

Рисунок 2

Верхня частина пластинки		
інтенсивна зелена флуоресціююча зона	слаба синьо-зелена флуоресціююча зона	інтенсивна зелена флуоресціююча зона
синя флуоресціююча зона	слаба синя флуоресціююча зона	синя флуоресціююча зона
	інтенсивна зеленувата флуоресціююча зона	
Розчин порівняння 1 (розчин сухого екстракту <i>e. пурпурової</i>)	Розчин порівняння 2 (розчин сухого екстракту <i>e. блідої</i>)	Випробовуваний розчин

Схема хроматограми, одержаної при проведенні Ідентифікації С (ідентифікації фенольних сполук) та випробуванні «Інші види *Echinacea* і *Parthenium integrifolium*» в коренях ехінацеї пурпурової

За основу при розробці методики було взято методику визначення суми гідроксикоричних кислот, яку ЄФ використовує для кількісного визначення даного класу БАР у монографіях *Ash leaf* (Ясена листя), *Black horehound* (М'яточник чорний), *Ribwort plantain* (Подорожник ланцетолистий), *Rosemary leaf* (Розмарину листя). У першому випадку вміст кислот перераховують на кислоту хлорогенову, у другому і третьому —

на актеозид (похідне кислоти кофейної), у четвертому — на кислоту розмарину.

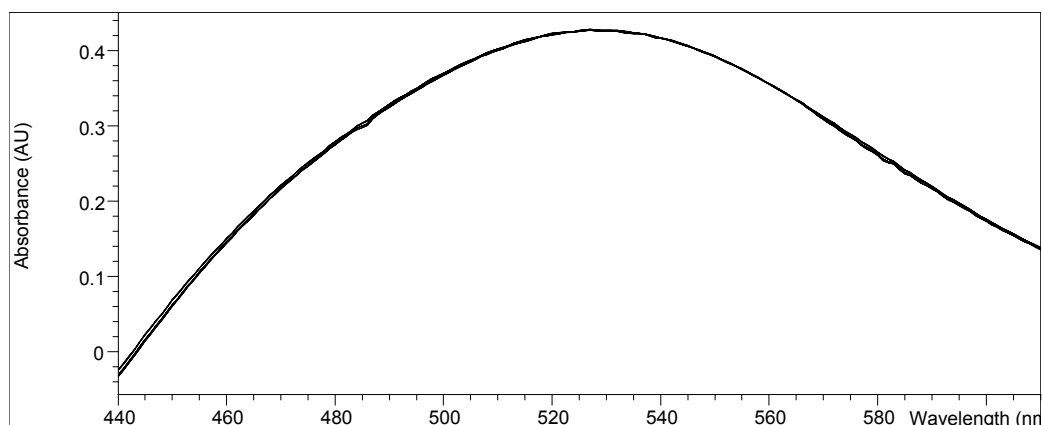
Методика полягає в наступному: наважку сировини екстрагують при нагріванні спиртом (50 % об/об), потім із аліквотою екстракту проводять реакцію комплексоутворення із розчином солей натрію молібдату та натрію нітриту, в результаті чого у лужному середовищі утворюється яскраво забарвлений рожево-оранжевий розчин, забарвлення якого залежить від співвідношення різних похідних кислоти коричневої у конкретній сировині. Довжина хвилі вимірювання залежить від максимуму поглинання комплексу стандартної речовини, у перерахунку на яку проводять розрахунок кількісного вмісту.

При відтворенні зазначеної методики було встановлено наступне: УФ-спектри випробовуваних розчинів ехінацеї, отримані за описаною методикою в області від 450 нм до 600 нм мали виражений максимум поглинання за довжини хвилі (525±3) нм (Рис. 3), що збігається із максимумом поглинання, описаним у методиці для кислоти хлорогенової — 525 нм.

Враховуючи, що домінують серед фенольних сполук у досліджуваній сировині є кислота цикорієва, було вивчено можливість визначення вмісту суми гідроксикоричних кислот ехінацеї за даною методикою, у перерахунку на кислоту цикорієву. Спектр поглинання отриманого при цьому забарвленого комплексу кислоти цикорієвої представлено на Рис. 4, він також мав виражений максимум за довжини хвилі (525±2) нм.

Для перевірки повноти витягання гідроксикоричних кислот із сировини шрот після екстракції спиртом (50 % об/об) додатково обробляли тим самим розчинником за аналогічних умов і далі проводили визначення суми гідроксико-

Рисунок 3



УФ-спектр випробовуваного розчину коренів ехінацеї пурпурової, отриманий при визначенні вмісту гідроксикоричних кислот

ричних кислот в умовах методики. Отримана при цьому оптична густина розчинів (фонове поглинання) мала значення близько 0.0004 (при поглинанні випробовуваного розчину сировини близько 0.35), тобто фонове поглинання в умовах методики мало статистично незначуще значення, що, у свою чергу, свідчило про повноту екстракції БАР, що визначалися.

Таким чином, отримані дані дозволили зробити висновок про можливість використання СФ-методики визначення кількісного вмісту суми гідроксикоричних кислот, описаної у ЄФ, для стандартизації коренів ехінацеї із використанням стандарту кислоти цикорієвої.

Введення методики кількісного визначення до національної частини монографії ДФУ передбачає цілий комплекс валідаційних досліджень. Оскільки в основі розробленої методики лежить валідована ЄФ-методика було перевірено такі метрологічні характеристики: лінійність, стабільність, діапазон використання, прецизійність і правильність. Алгоритм валідаційних досліджень описано раніше [20]. У результаті проведених досліджень зроблено висновок: методика, у разі її використання для стандартизації коренів е. пурпурової, є достатньо лінійною, стабільною, точною та правильною в межах від -60 % до + 200 % від номінального вмісту суми кислот у сировині.

Метрологічні характеристики методики, отримані при визначенні збіжності результатів, наведено в Табл. 3.

Дослідження настоек ехінацеї

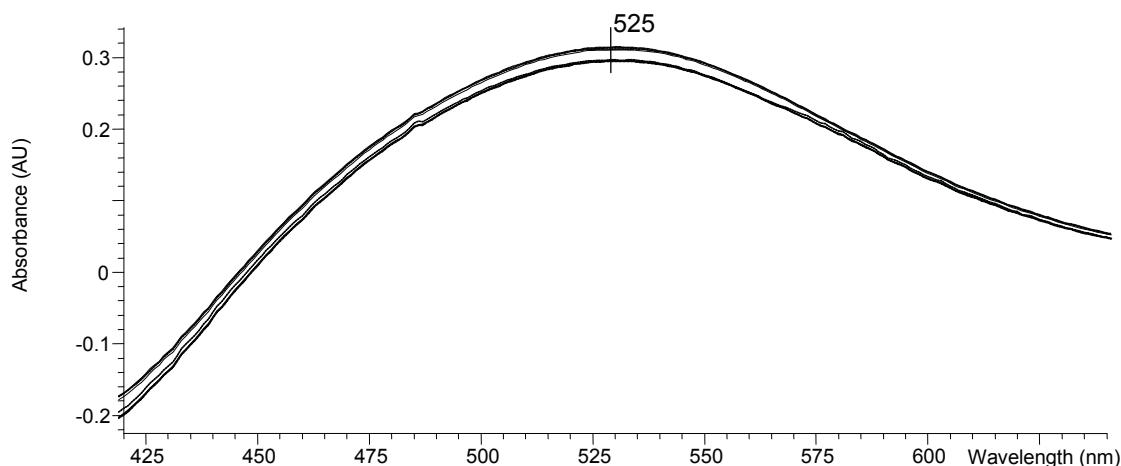
Із метою гармонізації вимог до ЛРС і препаратів на основі коренів ехінацеї пурпурової, нами було проаналізовано 6 серій настоек різ-

них виробників, різних термінів придатності. При аналізі за основу було взято методики, використовувані при контролі якості самої сировини. Ідентифікацію настоек проводили методом ТШХ, використовуючи ті самі методики, що застосовувалися для ідентифікації ізобутиламідів поліненасичених кислот і поліфенольних сполук у коренях ехінацеї. Згідно з першою методикою настойку упарюють, залишок обробляють метанолом, центрифугують і використовують надосадову рідину. Для ідентифікації регламентованих зон використовують розчини стандартизованих сухих екстрактів е. пурпурової та е. блідої (перший – для ідентифікації, другий – для випробування на чистоту). Відповідно до другої методики аліквоту настойки двічі струшують із метилхлоридом, отриманий екстракт фільтрують крізь фільтр над натрію сульфатом безводним, упарюють і залишок розчиняють у метанолі. Для ідентифікації регламентованих зон ізобутиламідів використовують екстракт е. пурпурової і β -ситостерин.

В усіх проаналізованих настояках було виявлено регламентовані зони, описані ЄФ для вихідної сировини, і не виявлено зони, що відносяться до інших видів ехінацеї.

Кількісне визначення суми гідроксикоричних кислот також проводили, застосовуючи розроблену для сировини СФ-методику. Використовуючи 7 різних аліквот настойки, було перевірено такі метрологічні характеристики: діапазон використання, лінійність, стабільність і прецизійність. У результаті проведених досліджень зроблено висновок: методика, у разі її використання для стандартизації настоек коренів ехінацеї пурпурової, є достатньо ліній-

Рисунок 4



УФ-спектр розчину СЗ цикорієвої кислоти, отриманий при визначенні вмісту гідроксикоричних кислот в коренях ехінацеї пурпурової

Таблиця 3

Метрологічні характеристики методики кількісного визначення вмісту гідроксикоричних кислот у коренях ехінацеї пурпурової, у перерахунку на кислоту цикорієву

X_i %	f	\bar{X}_{cp}	S^2	S	$S_{хер}$	$P, \%$	$t(P, f)$	ΔX	ΔX_{cp}	$\varepsilon_{ср}$ %
2.95										
2.87	4	2.93	2.33×10^{-2}	0.1527	6.83×10^{-2}	95	2.776	0.3255	0.1456	4.96
3.04										
2.96										
2.85										

Таблиця 4

Метрологічні характеристики методики кількісного визначення вмісту гідроксикоричних кислот у настійці ехінацеї пурпурової, у перерахунку на кислоту цикорієву

X_i %	f	\bar{X}_{cp}	S^2	S	$S_{хер}$	$P, \%$	$t(P, f)$	ΔX	ΔX_{cp}	$\varepsilon_{ср}$ %
0.108										
0.106										
0.108	6	0.105	3.26×10^{-5}	5.7×10^{-3}	2.55×10^{-3}	95	2.13	0.012	5.44×10^{-3}	5.16
0.105										
0.105										
0.105										
0.101										

ною, стабільною та точною у межах від – 70 % до + 200 % від номінального вмісту суми кислот у препараті.

Метрологічні характеристики методики, отримані при визначенні збіжності результатів наведено у Табл. 4.

Таким чином, нами розроблено уніфіковані методики ідентифікації та кількісного визначення основних БАР у настійці коренів ехінацеї. Дані методики запропоновано для включення до національної монографії ДФУ «Ехінацеї пурпурової настійка».

Висновки

1. Порівняльний аналіз показників якості коренів ехінацеї пурпурової відповідно до вимог ЄФ і національних АНД показав, що якісний склад БАР сировини, а також контроль неприпустимих домішок інших видів сировини значно повніше та специфічніше визначаються у монографії ЄФ.

2. Для проведення ідентифікації сировини методом ТШХ розроблено гармонізовані із вимогами ЄФ методики із використанням доступних вітчизняних стандартів, що запропоновані для включення до національної частини монографії ДФУ «Ехінацеї пурпурової корені» та до національної монографії ДФУ «Ехінацеї пурпурової настійка».

3. Вивчена можливість розробки спектрофотометричного методу визначення вмісту БАР у коренях ехінацеї при використанні уніфікованих підходів ЄФ щодо стандартизації ЛРС зі вмістом гідроксикоричних кислот методом УФ-спектрофотометрії.

Розроблено уніфіковану, спектрофотометричну методику кількісного визначення суми гідроксикоричних кислот, у перерахунку на кислоту цикорієву, що запропонована для включення до національної частини монографії ДФУ «Ехінацеї пурпурової корені» та національної монографії «Ехінацеї пурпурової настійка».

Biggill ДФУ висловлює подяку виробникам препаратів на основі ЛРС, що взяли участь у підготовці даного матеріалу: ФФ «КП Луганська обласна «Фармація» і «НВФК «ЕЙМ».

ЛІТЕРАТУРА

1. Атлас лекарственных растений России. — М.: ВИЛАР, 2000. — 647 с.
2. Фітохімічний склад представників роду ехінацея (*Echinacea* Moench.) та його фармакологічні властивості (огляд) / Самородов В.Н., Поспелов С.В., Моїсєєва Г.Ф. та ін. // Хіміко-фармацевтичний журнал. — 1996. — № 4. — С. 32-37.
3. Середа О.В. Біологічно активні речовини і стандартизація лікарських рослин роду *Echinacea* / Середа О.В., Моїсєєва Г.Ф. // Фармаком. — 1998. — № 3. — С. 13–23.
4. Мамчур Ф.І. Хімічний склад і фармакологічні властивості рослин роду *Echinacea* (*Asteraceae*) / Мамчур Ф.І., Зузук Б.М., Василюшин АА. // Фарм. журнал. — 1993. — № 2. — С. 38-40.
5. Рибак О. В. Рослини родів *Echinacea* Moench. та *Rudbeckia* L., їхній хімічний склад і біологічні властивості // Ліки України. — 2000. — № 1-2 (30-31). — С. 42-44.
6. Куцик Р.В. Імунокоригуючі і противозапальні властивості біологічно активних речовин рослин роду *Echinacea* Moench / Куцик Р.В., Зузук Б.М., Рибак О.В. // Провізор. — 1999. — № 4. — 40-45.
7. Becker H., Hsich W. // Z. Naturforsch. - 1985. - Т. 40, № 7-8. - P. 585-587.
8. Nigel B. Perry, Elaine J. Burgess, V. IeAnne Glennie // J. Agric. Food Chem. — 2001. — Vol. 49. — P. 1700-1706.

9. Кумарини *Echinacea purpurea* Moench / Котов А.Г., Комісаренко Н.Ф., Овдієнко О.А., Стукан В.Г. // Фармаком. - 1996. - № 4-5. - С. 50-51.
10. Компендіум 2005 — лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. — К.: Морион, 2006. — 1920 с.
11. Пат. №33075 Україна. Лікувально-профілактичний засіб на основі ехінацеї у формі сиропу / Гудзенко О.П., Котов А.Г., Деркач А.І. — Оубл. 10.06.2008. - 12 с.
12. European Pharmacopoeia. — 6th ed. — Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2008. — Vol. 2. — 3308 p.
13. Фармакопея США: USP 29; Национальный формуляр: NF 24: [Пер. с англ.]. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — Т. 2. — С. 2288-2296.
14. *Echinacea* // *Homöopathisches Arzneibuch*. 2000. — Bond 2. — Stuttgart, 2000.
15. *Echinacea purpurea* // *Homöopathisches Arzneibuch*. 2000. — Bond 2. — Stuttgart, 2000.
16. Проблемы введения монографий на лекарственное растительное сырье в Государственную Фармакопею Украины / Гризодуб А.И., Георгиевский Г.В., Тихоненко Т.М., Георгиевский В.П. // Фармаком. — 2004. - № 4. — С. 3-17.
17. Котов А.Г. Дослідження з розробки та введення монографій на лікарську рослину сировину до Державної Фармакопеї України // Фармаком. - 2009. - № 2. - С. 5-19.
18. Государственная фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. — 11 — е изд., доп. — М.: Медицина, 1989. — 400 с.
19. Wagner H., Blatt S. Plant Drug analysis: A Thin Layer Chromatography Atlas. - 2nd ed. - Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1996. - 384 S.
20. Котова Е.Е. Вопросы введения в ГФУ монографии «Зверобой» / Котова Е.Е. // Фармаком. — 2007. - № 2. - С. 26-33.

Резюме

Котова Э.Э., Котов А.Г., Вовк А.Г., Тихоненко Т.М., Груненко Я.А.

Вопросы введения в Государственную Фармакопею Украины монографии «Эхинацеи пурпурной корня»

Проведен сравнительный анализ показателей качества корней эхинацеи пурпурной в соответствии с требованиями ЕФ и национальных АНД. Показано, что качественный состав БАВ сырья, а также контроль недопустимых примесей других видов сырья значительно полнее и специфичнее определяется в монографии ЕФ. Для включения в национальную часть монографии ГФУ «Эхинацеи пурпурной корня» и национальную монографию «Эхинацеи пурпур-

ной настойка» разработаны гармонизированные с требованиями монографии ЕФ методики ТСХ-идентификации с использованием доступных отечественных стандартов и унифицированная спектрофотометрическая методика количественного определения суммы гидроксикоричных кислот, в пересчете на кислоту цикориевую.

Summary

Kotova E.E., Kotov A.G., Vovk O.G., Tikhonenko T.M., Grunenko Ya.A.

To the matter of introduction into SPU of the monograph «Purple coneflower root»

Comparative analysis of quality indices of purple coneflower root according requirements of EP and national AND was conducted. It was shown that quality content of BAS of herbal drug, and also a control of unallowable adulteries of other species, more wider and specific showed in the monograph of EP. For the introduction into national part of the SPU monograph «Purple coneflower root» and national monograph «Purple coneflower tincture» was developed harmonized with EP requirements methods of TLC with the use of available standards and unified spectrophotometric method of the assay of the sum of hydroxycinnamonic acids, expressed as chicory acid.

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

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

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

Тихоненко Тетяна Михайлівна. Закінчила Харківський державний університет (1989) і Національну фармацевтичну академію України. Керівник наукового напрямку «Монографії на лікарські субстанції» відділу ДФУ ДП УНФЦЯЛЗ. Відповідальний редактор журналу «Фармаком».

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

Синтез та вивчення фармакологічної дії

УДК 615.015: 615.215: 547.587.11

Яковлева Л.В., Шаповал О.М., Сілаєв А.О., Коваленко С.М., Ромелашвілі О.С.
Національний фармацевтичний університет

Вивчення можливої анальгетичної активності нових похідних амідів піридинкарбонових кислот

Вивчено анальгетичну активність 26 нових похідних амідів піридинкарбонових кислот у порівнянні із референтною лікарською речовиною - амізонам. Встановлено, що 7 синтезованих сполук виявляють виражену анальгетичну дію на рівні ED_{50} і є перспективними для поглибленого дослідження з метою пошуку речовини-лідера та створення на її основі нового вітчизняного високоефективного лікарського засобу.

Незаперечним є факт, що на цей час ненаркотичні анальгетики (ННА) і нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) є одними із найбільш розповсюджених ліків у медичній практиці, незалежно від галузі застосування. Це обумовлено широким спектром позитивних фармакологічних властивостей даних препаратів — анальгетичних, протизапальних, жарознижуючих та антиагрегантних. Проте, ціла низка негативних побічних явищ ННА і НПЗЗ (ульцерогенність, гематотоксичність, гепатотоксичність, нефротоксичність тощо) часто перевищує їх терапевтичну цінність [1-5]. Але серед ННА і НПЗЗ окрему нішу займає вітчизняний препарат амізонам, що має нетипову фармакодинаміку: поряд із типовими для цих ліків анальгетичним, протизапальним, жарознижуючим ефектами для нього характерні інтерференогенна й імуномодулююча дії та відсутність ульцерогенності та гематотоксичності. Це дозволяє широко застосовувати амізонам у клініці [6-7].

Отже, неординарні властивості амізонаму, його нешкідливість та винятковість серед ННА і НПЗЗ визначили напрямок синтезу нових сполук, аналогічних йому за структурою.

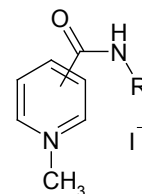
Виходячи із вищевикладеного, було синтезовано серію похідних амідів нікотинової й ізонікотинової кислот, що не описані у літературі.

Метою даної роботи було вивчення впливу синтезованих сполук на перебіг ноцицептивної реакції.

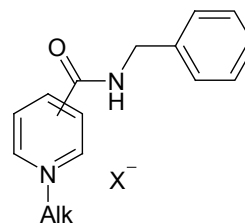
Об'єкти та методи

Об'єктами досліджень були 26 похідних амідів нікотинової й ізонікотинової кислот, синтезовані під шифрами: 1.1- 1.7, 2.1- 2.9, 3.1- 3.10. У подальшому одержані речовини було розподілено на дві групи. Перша група 3(4)-(N-R)-амінокарбоніл-1-метилпіридинію йодидів включала 7 сполук під шифрами: 5(3){1}, 5(3){2}, 5(4){1}, 5(4){2}, 5(4){3}, 5(4){4}, 5(4){5}, друга група - 3(4)-(N-R)амінокарбоніл-1-алкілпіридинію

галогенідів включала 19 сполук під шифрами: 6(3){1}, 6(3){3}, 6(3){4}, 6(3){11}, 6(3){12}, 6(3){13}, 6(4){1}, 6(4){2}, 6(4){3}, 6(4){4}, 6(4){5}, 6(4){6}, 6(4){7}, 6(4){8}, 6(4){9}, 6(4){10}, 6(4){13}, 6(4){14}, 6(4){15}.



Загальна структурна формула
I групи сполук



Загальна структурна формула
II групи сполук

В якості референтної субстанції обрано амізонам, як аналог досліджуваним речовинам за анальгетичною дією та хімічною структурою.

Вплив сполук на периферичну ноцицептивну систему вивчали на моделі оцтово-кислих корчів [8]. В експерименті використовували білих мишей обох статей масою (18-20) г, по 8 тварин у групі. Корчі викликали внутрішньочеревним введенням 0.67 % розчину кислоти оцтової, із розрахунку 0.1 мл на 10 г маси тіла тварини, через 60 хв після внутрішньошлункового введення досліджуваних речовин. Згідно із [8] досліджувані речовини та субстанцію порівняння вводили внутрішньошлунково в інтервалі доз (0.1-20.0) мг/кг із метою визначення ED_{50} на цій моделі. У другій фазі дослідження із метою визначення середньоефективної дози (ED_{50}) суб-

станцію амізону та 7 найефективніших сполук вивчали у трьох дозах.

Контрольна група мишей одержувала еквівалентну кількість розчинника. Підрахунок кількості "корчів" починали через 15 хв після введення кислоти оцтової та проводили протягом 20 хв. По закінченню експерименту тварин наркотизували ефіром і виводили із досліду.

Анальгетичну активність (АА) досліджуваних сполук оцінювали за їх здатністю зменшувати кількість корчів у дослідній групі тварин у порівнянні з контрольною і виражали у відсотках, розрахунок проводили за формулою:

$$AA = (C_k - C_o / C_k) \times 100 \%,$$

де:

C_k — середня кількість корчів у тварин контрольної групи;

C_o — середня кількість корчів у тварин дослідної групи.

Із метою інтегральної оцінки можливої анальгетичної дії розраховували ED_{50} цих речовин та їх довірчі інтервали із використанням методу найменших квадратів [9-10].

У дослідах використано білих мишей, вивчених у розпліднику віварію центральної науково-дослідної лабораторії Національного фармацевтичного університету, стандартизованих за фізіологічними та біохімічними показниками та які утримувались в умовах віварію згідно із санітарно-гігієнічними нормами.

Результати та їх обговорення

У механізмі розвитку даної патології беруть участь калекреїн-кінінова система, біогенні аміни, простагландини та лейкотриєни, що є ендогенними альгогенами та сприяють розвитку судомних скорочень черевних м'язів. Це супроводжується витягуванням задніх кінцівок та прогинанням спини [8]. Вивчення впливу сполук на розвиток ноцицептивної реакції дозволяє визначити здатність речовини інгібувати медіатори болю та розвиток больової реакції.

За результатами проведеного дослідження визначено ED_{50} субстанції амізону, що дорівнює 1.2 мг/кг і свідчить про її високу анальгетичну дію, та встановлено виражену анальгетичну активність на рівні ED_{50} 7 синтезованих речовин (Таблиця):

— із групи 1 - у трьох сполук під шифрами 5(4){2} (ED_{50} = 0.8 мг/кг), 5(4){3} (ED_{50} = 1.3 мг/кг) та 5(4){1} (ED_{50} = 4.15 мг/кг);

— із групи 2 - у чотирьох сполук під шифрами 6(4){8} (ED_{50} = 4.9 мг/кг), 6(3){3} (ED_{50} = 17.7 мг/кг), 6(4){2} (ED_{50} = 1.7 мг/кг), 6(3){13} (ED_{50} = 1.2 мг/кг).

Анальгетичний ефект ще 7 сполук можна оцінити як слабкий і помірний: 6(4){15} — 25,93 %,

6(4){1} — 39,51 %, 6(4){7} — 46,91 %, 6(4){9} — 37,04 %, 6(4){10} — 18,52 %, 6(3){12} — 31,58 %, 6(3){11} — 26,32 %. Решта похідних під шифрами: 5(4){4}, 5(4){5}, 5(3){1}, 5(4){6}, 6(3){13}, 6(3){4}, 6(4){6}, 6(4){5}, 6(4){3}, 6(4){13}, 6(4){4}, 6(3){1} не виявили анальгетичної дії.

За ступенем виявлення анальгетичної дії досліджуваних об'єктів можна також оцінювати і ступінь пригнічення медіаторів, що беруть участь у розвитку больового синдрому, таких як брадикінін, серотонін, гістамін та ПГ. Виходячи з цього, речовини під шифрами 5(4){2}, 5(4){3}, 5(4){1}, 6(4){8}, 6(3){3}, 6(4){2}, 6(3){13} та субстанція амізону є вираженими інгібіторами вищезазначених медіаторів болю.

Висновки

Порівняльний аналіз анальгетичної дії референтної речовини амізону і 26 синтезованих сполук свідчить про те, що незначну перевагу (в 0.7 рази) перед субстанцією амізону має одна речовина під шифром 5(4){2}. Інші 6 сполук під шифрами 5(4){3}, 5(4){1}, 6(4){8}, 6(3){3}, 6(4){2}, 6(3){13} поступаються амізону в 1.6-22.5 рази, але це не знижує актуальності подальшого вивчення їх фармакодинаміки.

Таким чином, із 26 синтезованих сполук виявлено 7 сполук, що представляють інтерес для пошуку нових фармакологічних речовин із властивостями ННА або НПЗЗ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Сигидин Я.А. Лекарственная терапия воспалительного процесса. Экспериментальная и клиническая фармакология противовоспалительных препаратов / Я.А. Сигидин, Г.Я. Шварц, А.П. Арзамасцев, С.С. Либерман. - М.: Медицина, 1988.-240 с.
2. Тимченко О.В. Принципы и основные направления комбинированной терапии болевых синдромов // Фармаком. - 2006. - № 4. - С. 102-111.
3. Шаповал О.Н. Нестероидные противовоспалительные средства: проблемы и перспективы применения в медицинской практике // Провизор. - 2004. - № 23. - С. 20-23.
4. Brooks P. Use and benefits of nonsteroidal anti-inflammatory drugs // Amer. J. Med. - 1998. - Vol. 104, № 3A. - P. 9-13.
5. Яковлева Л. В. Механизмы фармакологического действия ненаркотических анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов / Л.В. Яковлева, О.Н. Шаповал, И.А. Зупанец // Современные аспекты рационального обезболивания в медицинской практике: Практическое руководство / Под ред. А.И. Трещинского, Л.В. Усенко, И.А. Зупанца. - К.: МОРИОН, 2000. - С. 6-12.
6. Пат. 6752. Україна, МПК А 61 К 31/44, С 07 213/20. 4-(N-бензил)амінокарбоніл-1-метилпіридинію йодид - знеболюючий засіб з інтерферогенними, протизапальними та жарознижуючими властивостями / Ф.П. Трінус, В.П. Даниленко, Т.А. Бухтіарова, С.Л. Рибалко, В.Г. Аркадьєв, Б.М. Клебанов, Ю.М. Максимов, В.О. Портягіна, І.Й. Кузьменко, Е.В. Гюлінг, Ю.П., Лиманський, В.М., Овруцький, Ю.І. Гунський, І.С. Чекман, В.А. Жила, М.-Л.І. Тарнавська (Україна). - № 93080842; Заявл. 02.03.94; Опубл. 29.12.94, Бюл. № 8-1. - 14 с.
7. Бухтіарова Т.А., Даниленко В.Ф., Голубева М.Г., Гудивок Я.С. Амізон: спектр та безпечність клінічного застосування // Вісник фармакології та фармацевції. - 2004. - № 1. - С. 6-8.

Таблиця

Анальгетична активність синтезованих сполук

№/№	Шифр речовини	Доза, мг/кг	Анальгетична активність, %	ЕД50, мг/кг
1.	5(4){4} (1.1)	42	-11.01	—
2.	5(4){5} (1.2)	46	-39.45	—
3.	5(3){1} (1.3)	47	-30.28	—
4.	5(4){2} (1.4)	42	68.81±3.71	0.8
		10,0	61.22±3.49	
		1	62.31±3.53	
5.	5(4){6} (1.5)	46	-21.10	—
6.	5(4){3} (1.6)	46	74.31±3.855	1.3
		10	87.76±4.18	
		1	8.46±1.30	
7.	5(4){1} (1.7)	47	80.73±4.018	4.15
		10,0	26.53±2.304	
8.	6(4){15} (2.1)	36	25.93±2.28	—
9.	6(4){13} (2.2)	43	41.98±2.897	—
		10	26.53±2.304	
10.	6(3){13} (2.3)	36	-137.04	—
11.	6(4){1} (2.4)	49	39.51±2.811	—
12.	6(4){4} (2.5)	54	72.84±3.817	—
		10,0	-37.76	
13.	6(4){8} (2.6)	48	52.16±3.230	4.9
		10	43.08±2.935	
		1	-7.69	
14.	6(4){7} (2.7)	42	46.91±3.063	—
		10,0	26.92±2.320	
15.	6(4){9} (2.8)	45	37.04±2.722	—
16.	6(4){10} (2.9)	45	18.52±1.952	—
17.	6(3){3} (3.1)	55	63.158±3.554	17.7
		10	60.77±3.486	
		1	-33.85	
18.	6(3){4} (3.2)	54	-106.579±2.654	—
19.	6(3){12} (3.3)	56	31.579±2.513	—
20.	6(3){11} (3.4)	49	26.316±2.294	—
21.	6(4){6} (3.5)	50	-63.158	—
22.	6(4){5} (3.6)	56	-171.053	—
23.	6(4){3} (3.7)	52	-3.947	—
24.	6(4){2} (3.8)	50	75.00±3.873	1.7
		10	54.62±3.305	
		1	18.46±1.922	
25.	6(3){13} (3.9)	43	89.47±4.230	1.2
		10	70.77±3.762	
		1	30.00±2.449	
26.	6(3){1} (3.10)	49	48.68±3.120	—
		10,0	31.54±2.512	
27.	амізон	42	57.798±3.40	1.2
		30	35.526±2.67	
		10	77.632±3.940	
		5	42.86±2.93	
		1	50.00±3.162	

8. Пошук та експериментальне вивчення фармакологічних речовин, які пропонуються як ненаркотичні анальгетики: Методичні рекомендації / М.А. Мохорт, Л.В. Яковлева, О.М. Шаповал. - Київ: ДФЦ МОЗ України, 2000. - 23 с.
9. Хаджай Я.И. О графическом способе определения эффективной дозы и её доверительных границ при учете реакций в градуированной форме // Фармакология и токсикология — 1968. - № 1. - С. 118-123.
10. Лакин Г.Ф. Биометрия. - М.: Высшая школа, 1990. - 352 с.

Резюме

Яковлева Л.В., Шаповал О.Н., Силаев А.О., Коваленко С.Н., Ромелашвили Е.С.

Изучение возможной анальгетической активности новых производных пиридинкарбоновых кислот

Изучена анальгетическая активность 26 новых производных амидов пиридинкарбоновых кислот в сравнении с референтным лекарственным веществом - амизоном. Установлено, что 7 синтезированных соединений проявляют выраженное анальгетическое действие на уровне ED_{50} и являются перспективными для углубленного исследования с целью поиска вещества-лидера для создания на его основе нового отечественного высокоэффективного лекарственного средства.

Summary

Yakovleva L.V., Shapoval O.M., Silaev A.O., Kovalenko S.M., Romelashvili O.S.

Study of possible analgetic effect of new amids piridin carboxylic acids derivatives

Analgetic effect of 26 new amides pyridine carboxylic acids derivatives in comparison to reference medical substance —

amizon has been studied. It has been determined that 7 synthesized compounds have expressed analgetic effect at ED_{50} level and are perspective for profound study for the search of leading substance for development on its base of new highly effective home and safe drug.

Яковлева Лариса Василівна. Д.б.н. Зав. Центральної науково-дослідної лабораторії Національного фармацевтичного університету (НФаУ).

Шаповал Ольга Миколаївна. К.б.н. Ст. наук. співр. Центральної науково-дослідної лабораторії НФаУ.

Сіласв Артем Олександрович. Мол. наук. співр. Центральної науково-дослідної лабораторії НФаУ.

Коваленко Сергій Миколайович. Д.х.н. Проректор із науково-дослідної роботи НФаУ. Зав. кафедри управління якістю НФаУ.

Ромелашвілі Олена Сергіївна. Ст. лаборант кафедри управління якістю НФаУ.

Готові лікарські засоби

УДК 54.02:661.122:579.873.13

Гордієнко П.А., Чуєшов В.І., Пашнєва Р.О.

Національний фармацевтичний університет

Державне підприємство "Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції"

Розробка складу та технології таблеток-ядер комбінованого пробіотика

Вивчено технологічні властивості пробіотичної субстанції під умовною назвою. Біфілак - біомаси ліофілізованих біфідумбактерину та лактобактерину. Розроблено склад і технологію таблеток-ядер комбінованого пробіотика «Біфілак» із урахуванням технологічних властивостей і раціонального підбору допоміжних речовин, що забезпечують реалізацію методу прямого пресування і життєздатність біфідо- та лактобактерій у препараті.

Вплив на організм людини цілого комплексу несприятливих факторів, таких як погіршення екологічної ситуації, збільшення числа стресів, безконтрольне застосування препаратів хіміотерапії, у тому числі антибіотиків, може призвести до розладів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і порушення обміну речовин. Наслідком дії цих факторів є ріст частоти виникнення дисбіозів у людей різних вікових груп [1–4]. Основними засобами профілактики та лікування дисбіозів є препарати — пробіотики [5–11], до складу яких входять живі мікроорганізми, перш за все біфідо- та лактобактерії - представники

нормальної мікрофлори кишечника. Симбіоз біфідобактерій із лактобацилами, що є домінуючим у мікробіоцинозі ШКТ, обумовлює їх багатифакторну регульовальну та стимульовальну дію на організм людини [3, 12, 13].

У зв'язку з цим важливим є розробка комбінованих пробіотиків, що містять різні види бактерій, у першу чергу, біфідобактерії та лактобацили [14-16]. У багатьох клінічних дослідженнях наведено ефективність комбінацій, що мають комплексний механізм дії, на відміну від монопрепаратів, які дуже часто виявлялися не ефективними [17]. Пробіотичні препарати, що

містять біфідобактерії та лактобацили, надаватимуть виражений лікувальний ефект по всій довжині кишечника, оскільки вони концентруються, в основному, у товстому відділі кишечника, а лактобактерії — і у тонкому.

На сьогоднішній день найбільш перспективною є розробка високоефективних таблетованих і капсульованих пробіотиків із кишковорозчинним покриттям [14].

Вітчизняна фармацевтична промисловість на внутрішній ринок України поставляє, в основному, пробіотики у флаконах — «Біфідумбактерин» і «Лактобактерин». Із комбінованих — «Біфацил», у капсулах, на основі біфідо- та лактобактерій. Таблетовані пробіотики в Україні практично не випускаються.

Метою даної роботи є розробка складу та технології таблеток-ядер комбінованого пробіотика на основі пробіотичної субстанції біфілак (біомаси ліофілізованих біфідумбактерину та лактобактерину).

Матеріали та методи

Об'єктами дослідження були субстанція біфілак у флаконах (біомаса ліофілізованих біфідумбактерину та лактобактерину), ліофілізовані препарати «Біфідумбактерин» (ЗАТ «Біолік», м. Харків) і «Лактобактерин» (ЗАТ «Біофарма», м. Київ).

Визначали технологічні властивості субстанції біфілак, а також оцінювали якість таблеток-ядер за методиками [18].

Оскільки ліофілізовані пробіотики чутливі до дії вологи, при приготуванні таблеткової маси допоміжні речовини попередньо висушували при температурі (60-65) °С до вмісту вологи 3 %.

Кількість життєздатних клітин біфідобактерій і лактобактерій (число колонієутворюючих одиниць - КУО) у таблетках-ядрах визначали методом граничних розведень [19, 20] і виражали логарифмом КУО в 1 мл. Морфологію клітин вивчали під мікроскопом у мазках, забарвлених за Грамом. Як еталон порівняння використовували ліофілізовані біфідумбактерин і лактобактерин. Контроль препарату на стерильність проводили методом прямого висівання [19].

Результати досліджень та їх обговорення

Із метою розробки оптимального складу та технології отримання таблеток-ядер комбінованого пробіотика було вивчено технологічні та фізико-хімічні характеристики субстанції біфілак. Результати наведено в Табл. 1.

Як видно із даних Табл. 1, пробіотична субстанція біфілак має задовільні показники плін-

ності ((41.0±1.0) с/100 г зразка) і низькі показники пресуємості ((15.0±0.8) Н).

Ліофілізовані пробіотики достатньо чутливі до дії вологи, температури, внаслідок чого можуть частково втрачати свою активність у процесі технологічної обробки [21]. У зв'язку з цим при отриманні таблетованих препаратів необхідно використовувати мінімум технологічних операцій, зокрема таких, що виключають зволоження та термічне сушіння таблеткової маси. Найбільш придатним для них є використання технології прямого пресування [22].

Таблиця 1
Технологічні та фізико-хімічні характеристики субстанції біфілак

Досліджувані параметри субстанції	Одиниці вимірювання	Показники
насіпна густина до/після усадки	г/мл	0.24±0.022/ 0.42±0.025
плінність	с/100г зразка або (г/с)	41.0±1.0 (2.44±0.05)
кут природного відкосу	градус	29.0±1.0
стійкість таблеток до роздавлення	Н	15.0±0.8
сила виштовхування таблеток	МПа	13.5±0.5
вологоміст	%	3.2±0.15

Примітки:
n = 5, P = 95 %

Через те, що субстанція біфілак має низьку пресуємість, необхідно було підібрати допоміжні речовини, що збільшують міцність таблеток, із можливістю їх прямого пресування [23, 24]. Для отримання таблеток-ядер використовували такі допоміжні речовини: МКЦ, пласдон S-630 (суміш повідону та поліетиленгліколю), ди-кафос (дикальцію фосфат), партек (гранульований маніт) і композиції партеку із ди-кафосом. Використовувані речовини мають належні зв'язувальні властивості та плінність. Із метою забезпечення оптимального розпадання таблеток-ядер в якості дезинтегранта використовували натрій кроскармелозу, що є прийнятною для отримання таблетованого біфідумвмісного пробіотика [25].

Якісні характеристики таблеткових мас і таблеток-ядер на основі субстанції біфілак із зазначеними допоміжними речовинами наведено в Табл. 2.

Діюча субстанція біфілак у складі досліджуваних таблеткових мас міститься у кількості

(63.06-66.67) %. При додаванні пласдону S-630 у кількості 17 %, натрію кроскармелози у кількості 10 %, змащувальних і антифрикційних речовин (залишкова маса речовин, додана до пробіотичної субстанції) таблеткова маса не пресувалася (композиція № 1).

Використання МКЦ у кількості 22 % із 5 % натрій кроскармелози призводило до недостатньої (5.0±0.5) Н пресуємості таблеткової маси (композиція № 2). У даному разі зазначені наповнювачі, можливо, утворюють слабкі механічні зчеплення із полідисперсними частинками пробіотичної субстанції, що не призводить до достатнього ущільнення й отримання міцної таблетки.

У зв'язку з цим для підвищення пресуємості ми використовували наповнювачі партек і ди-кафос. Вони ідеально підходять для важкопресуємих речовин, мають належну плинність, високу насипну густину, низьку гігроскопічність [24].

Пресуємість таблеток-ядер при використанні партеку у кількості 22 % і натрій кроскармелози у кількості 5 % виявилася недостатньою і складала (15.0±0.6) Н (композиція № 3).

При введенні до таблеткової маси ди-кафосу у кількості 20 % і 7 % натрій кроскармелози міцність таблеток складала (35±0.7) Н, що у 2.33 рази вище, порівняно із партеком (15±0.6) Н (композиція № 4). Отримані таблетки розпадалися у воді протягом 12 хв. Для збільшення пресуємості та зменшення розпаданя таблеток надалі використовували композицію партеку та ди-кафосу.

Поєднання партеку та ди-кафосу у кількості 16 % і 5 % (3.2:1), відповідно, із 10 % натрій кроскармелози призводило до розшаровування таблеток (композиція № 5). У той час як поєднання партеку та ди-кафосу у кількості 16 % і 8 % (2:1), відповідно, із 7 % натрій кроскармелози призводило до високої пресуємості таблеток-ядер - (150±1.3) Н (композиція № 6). Таблетки розпадалися протягом (8-10) хв.

Таблиця 2

Якісні показники досліджуваних таблеткових мас і таблеток-ядер

Показник	Одиниця вимірювання	Композиція: субстанція біфілак +						
		№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6	№ 7
		17 % пласдону S-630 і 10 % натрій кроскармелози	22 % МКЦ і 5 % натрій кроскармелози	22 % партеку і 5 % натрій кроскармелози	20 % ди-кафосу і 7 % натрій кроскармелози	16 % партеку, 5% ди-кафосу і 10 % натрій кроскармелози	16 % партеку, 8 % ди-кафосу і 7 % натрій кроскармелози	12 % партеку, 11.9 % ди-кафосу і 7 % натрій кроскармелози
насипна густина до/після усадки	г/мл	0.260±0.025/ 0.4±0.02	0.260±0.025/ 0.4±0.02	0.280±0.024/ 0.390±0.021	0.310±0.025/ 0.420±0.023	0.290±0.023/ 0.40±0.025	0.29±0.024/ 0.41±0.023	0.30±0.025/ 0.43±0.021
плинність	с/100г зразка або (г/с)	35.7±1.0 (2.8±0.07)	35.4±1.0 (2.82±0.07)	33.5±1.0 (2.99±0.08)	34.3±1.0 (2.9±0.08)	32.7±1.0 (3.06±0.08)	32.2±0.9 (3.1±0.08)	31.3±0.9 (3.2±0.08)
кут природного укусу	градус	27.0±1.0	26.0±1.0	26.0±1.0	26.0±1.0	25.0±1.0	25.0±1.0	25.0±1.0
пресуємість (стійкість до роздавлення)	Н	маса не пресується	5±0.5 (недостатня)	15±0.6 (недостатня)	35±0.7	таблетки розшаровуються	150±1.3	80.0±0.9
сила виштовкування	МПа	-	-	-	14.0±0.5	-	14.0±0.5	14.0±0.5

Примітки:
n = 5, P = 95 %.

При використанні композиції партеку та ди-кафосу у рівних кількостях 12 % і 11.9 % (1:1.01), відповідно, і 7 % натрій кроскармелози, пресуємість таблеток складала (80.0 ± 0.9) Н (композиція № 7). Таблетки розпадалися протягом (7-8) хв. Композиція № 7 є оптимальною, має задовільні показники зі стійкості до роздавлювання і розпадання та задовільняє вимогам [18].

Можна припустити, що визначені нами однакові кількості партеку та ди-кафосу, що використовуються у композиції, зумовлюють відповідний розподіл частинок наповнювачів у таблетковій масі, збільшують сумарний контакт поверхні та сили зчеплення із пробіотичною субстанцією. Це обумовлено розмірами та характером поверхні частинок наповнювачів, що і дозволило отримати міцні таблетки.

В якості змашувального компонента було підібрано комбінацію тальку у кількості 2 % і магнію стеарату у кількості 1 %. Із метою зменшення гігроскопічності пробіотичної субстанції використовували аеросил у кількості 3 %.

Таким чином, нами підібрана композиція допоміжних речовин для прямого пресування, яка містить партек і ди-кафос в однакових кількостях, що має належні зв'язувальні властивості, покращує розпадання лікарської форми і, у той же час, добре пресується.

На основі проведених досліджень підібраний раціональний склад препарату, у відсотках (м/м): субстанція біфілак 63.06 (ліофілізований біфідумбактерин 62.5 + ліофілізований лактобактерин 0.56), натрій кроскармелоза 7, партек 12, ди-кафос 11.94, аеросил 3, тальк 2, магнію стеарат 1.

Компоненти таблеткової маси змішували у такій послідовності: до натрій кроскармелози додавали партек і ди-кафос. Після перемішування до цієї суміші додавали ліофілізовані біфідумбактерин і лактобактерин із аеросилом і перемішували. До отриманої суміші додавали приготовану суміш тальку та магнію стеарату та ретельно перемішували. Для більш рівномірного розподілу компонентів суміш пропускали крізь сито із розміром отворів 0.5 мм і перенесли у герметичну ємність (скляний флакон, укупорений притертою пробкою).

Таблетки-ядра одержували на лабораторній однопуансонній таблетковій машині «Енглер» із пуансоном двоопуклої форми діаметром 10 мм, $R_{кр} = 0.75D$ і середньою масою 0.32 г. Маса таблетки була обрана з урахуванням кількості живих мікробних клітин: $2.5 \cdot 10^7$ біфідобактерій і $2.5 \cdot 10^7$ лактобактерій. Отримані таблетки-ядра перенесли у герметичну ємність.

В експерименті кількість життєздатних біфідо- та лактобактерій в отриманих таблетках-

ядрах зберігається на рівні контролю — ліофілізованих субстанцій біфідумбактерину та лактобактерину.

На агарі після інкубації при температурі $+37^\circ\text{C}$ протягом 8 год не спостерігали росту сторонньої мікрофлори, а у мазках препарату були відсутні мікроорганізми, що відрізняються за морфологією від біфідо- та лактобактерій.

Науково обґрунтований і розроблений склад таблеток-ядер комбінованого пробіотика «Біфілак» та його оптимальна технологія — метод прямого пресування, вибір якої обумовлено характеристиками та специфічними властивостями пробіотичної субстанції і готової лікарської форми, забезпечує відповідність якості таблеток вимогам ДФУ [18].

У зв'язку із тим, що таблетки-ядра поглинають вологу, надалі планується одержувати таблетки із покриттям, що забезпечить захист пробіотиків від дії вологи та кислого середовища шлунка і здатність розчинятися у кишечнику.

Висновки

1. На підставі проведених технологічних і мікробіологічних досліджень розроблено раціональний склад і технологію таблеток-ядер комбінованого пробіотика на основі ліофілізованих біфідумбактерину та лактобактерину.

2. Підібрано композицію допоміжних речовин у таблетковій масі, що дозволяє одержувати таблетки методом прямого пресування.

3. Показано, що склад таблеток-ядер і технологічні процеси, застосовані при їх отриманні, не чинять негативного впливу на життєздатність біфідо- та лактобактерій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Маяжский А.Н. Дисбактериозы: иллюзии и реальность / А.Н. Маяжский // Педиатрия. — 2000. — № 4. — С. 80-88.
2. Поліщук О.І. Нові підходи до оцінки кишкових дисбактеріозів у дітей / О.І. Поліщук // Лабораторна діагностика. — 2000. — № 4. — С. 42-46.
3. Бельмер С.В. Применение пробиотиков для профилактики и лечения нарушений микрофлоры у детей: Учебно-методическое пособие / С.В. Бельмер. — М., 2005. — 24 с.
4. Collins M.D. Probiotics, prebiotics and synbiotics: approaches for modulating the microbial ecology of the gut / M.D. Collins, G.R. Gibson // Am. J. Clin. Nutr. — 1999. — Vol. 69, № 5. — P. 1052-1057.
5. Hunter J.O. A review of the role of the gut microflora in irritable bowel syndrome and the effects of probiotics / J.O. Hunter, J.A. Madden // Br. J. Nutr. — 2002. — Vol. 88 (sup.1). — P. 67-72.
6. Ушакова Е.А. Роль пробиотиков в гастроэнтерологии / Е.А. Ушакова // Фарматека. — 2007. — № 6. — С. 16-23.
7. Harbarth S. Antimicrobial Resistance Determinants and Future Control / S. Harbarth, M.H. Samore // Emerg. Infect. Dis. — 2005. — Vol. 11, № 6. — P. 794-801.
8. Marteau P.R. Protection from gastrointestinal diseases with the use of probiotics / P.R. Marteau, M. de Vrese, C.J. Cellier // Am. J. Clin. Nutr. — 2001. — Vol. 73. — № 2. — P. 36-46.

9. Chermesh I. Probiotics and the gastrointestinal tract: Where are we in 2005. / I. Chermesh, R. Eliakim // World J. Gastroenterol. — 2006. — № 12. — P. 853-857.
10. Fedorak R.N. Probiotics and Prebiotics in Gastrointestinal Disorders / R.N. Fedorak, K.L. Madsen // Curr. Opin. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 20, № 2. — P. 146-155.
11. Meier R., Steuerwald M. Place of probiotics / R. Meier, M. Steuerwald // Curr. Opin. Crit. Care. — 2005 — Vol. 11, № 4. — P. 318-325.
12. Salminen S. Probiotics: how should they be defined? / S. Salminen, A. Ouwehand, Y. Benno et.al // Trend Food Sci. Technol. — 1999. — Vol. 10. — P. 107-110.
13. Agostony C. Probiotic bacteria in dietetic products for infants: a commentary by ESPGHAN Committee on nutrition / C. Agostony, I. Axelson, C. Braegger et.al. // J. of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. — 2004. — Vol. 38. — P. 365-374.
14. Vijaya Kumar S.G. Beneficial effects of probiotics and prebiotics on human health / S.G. Vijaya Kumar, S.K. Singh, P. Goyal et al. // Pharmazie. — 2005. — Vol. 60, № 3. — P. 163-169.
15. Mercenier A. Probiotics as biotherapeutic agent: present knowledge and future prospects / A. Mercenier, S. Pavan, B. Pot // Curr. Pharm. Des. — 2003. — Vol. 9. — P. 175-191.
16. Floch M.H. Probiotics and functional foods in gastrointestinal disorders / M.H. Floch, J. Hong-Curtiss // Curr. Gastroenterol. Rep. — 2001. — № 3. — P. 343-350.
17. Verdu E.F. Irritable Bowel Syndrome and Probiotics: From Rationale to Clinical Use / E.F. Verdu, S.M. Collins // Curr. Opin. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 21, № 6. — P. 697-701.
18. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: ПІРЕГ, 2001. — 556 с.
19. Медицинская микробиология / Под ред. акад. РАМН В.И. Покровского. — М.: ГЭОТАР — МЕД, 2001. — 768 с.
20. Microbiology Manual / H.J. Langmann et. al. — Merck KdaA, 1996. — 5.1. — Vol. 2. — 52 p.
21. Чугунова Н.Н. Исследование процесса таблетирования колибактерина и лактобактерина: Дис. ... к.фарм.н. — Х., 1983. — 200 с.
22. Емшанова С.В. Методологические подходы к выбору вспомогательных веществ для получения таблетированных препаратов методом прямого прессования / С.В. Емшанова // Хим.-фарм. журнал. — 2008. — Т. 42. - № 2. — С. 38-43.
23. Воскобойникова И.В. Современные вспомогательные вещества в производстве таблеток. Использование высокомолекулярных соединений для совершенствования лекарственных форм и оптимизации технологического процесса / И.В. Воскобойникова, С.Б. Авакян, Т.А. Сокольская и др. // Хим.-фарм. журнал. — 2005. — Т. 39, № 1. — С. 22-28.
24. Емшанова С.В. Получение таблеток с пролонгированным высвобождением активного вещества методом прямого

прессования / С.В. Емшанова, О.Ю. Лашева, Н.П. Садчикова и др. // Хим.-фарм. журнал. — 2006. — Т. 40, № 8. — С. 41-44.

25. Кобець М.М. Розробка складу таблетованої кишковорозчинної форми синбіотика для лікування дисбіозів та її дослідження / М.М. Кобець, А.Д. Гордієнко, Р.О. Пашнева // Фармаком. — 2007. — № 3. — С. 89-93.

Резюме

Гордиенко П.А., Чуешов В.И., Пашнева Р.А.

Разработка состава и технологии таблеток-ядер комбинированного пробиотика

Изучены технологические свойства пробиотической субстанции под условным названием «Бифилак» — биомассы лиофилизированных бифидумбактерина и лактобактерина. Разработан состав и технология таблеток-ядер комбинированного пробиотика «Бифилак» с учетом технологических свойств и рационального подбора вспомогательных веществ, обеспечивающих реализацию метода прямого прессования и выживаемость бифидо- и лактобактерий в препарате.

Summary

Gordiyenko P.A, Chuyeshov V.I., Pashneva R.A.

Development of composition and technology for combined probiotic core tablets

Technological properties of probiotic substance with nominal name Bifilak, a biomass of lyophilized bifidumbacterine and lactobacterine, have been studied. The composition and the technology for combined probiotic Bifilak, tablets cores, have been developed with consideration of technological properties and expedient selection of auxiliary substances, allowing realization of direct pressing method and survivability of bifido- and lactobacteria in the preparation.

Гордієнко Павло Анатолійович (н. 1983). Закінчив Національний фармацевтичний університет (2005). Аспірант кафедри промислової фармації НФаУ (від 2006).

Чуешов Владислав Іванович (н. 1942). Закінчив Харківський державний фармацевтичний інститут. Д.фарм.н. (1986). Завідувач кафедри промислової фармації НФаУ (1987).

Пашнева Раїса Олександрівна. К.фарм.н. (1998). Ст. наук. співр. лабораторії таблетованих лікарських засобів ДП ДНЦЛЗ.

Калюжная О.С., Стрельников Л.С., Стрелець О.П., Кабачний Г.І.
Національний фармацевтичний університет

Вивчення структурно-механічних властивостей супозиторіїв для профілактики та лікування вагінальних дисбіозів

Досліджено структурно-механічні властивості супозиторних основ і супозиторіїв на різних основах із додаванням ПАР. Розроблено оптимальний склад і температурний режим ведення технологічного процесу нового лікарського засобу — супозиторіїв із пробіотичними культурами й активною речовиною, що посилює пробіотичні властивості культур мікроорганізмів.

Проблема профілактики та корекції дисбактеріозів на цей час набуває глобального характеру [1]. Одним з ефективних засобів, спрямованих на ліквідацію наслідків дисбактеріозів, є біотерапія із використанням препаратів із живих мікробних культур — пробіотиків [2]. Раціональною формою пробіотичних препаратів в акушерсько-гінекологічній практиці для профілактики вагінальних дисбіозів і комплексного лікування інфекційно-запальних захворювань репродуктивної системи жінок є супозиторії — композиції, які складаються з одного або декількох лікарських компонентів, що рівномірно розподілені у простій основі або в основі із додаванням поверхнево-активних речовин (ПАР). Особливо важливе значення у супозиторних лікарських формах мають основи, що складають основну їх масу та впливають на терапевтичну активність препарату, дозволяючи отримувати супозиторії достатнього рівня якості [3]. Супозиторні основи відносяться до групи структурованих систем і мають певні консистентні властивості: в'язкість, напругу зсуву, плинність, пружність, пластичність, твердість тощо. Вивчення структурно-механічних властивостей необхідне для визначення стійкості зв'язно-дисперсних систем, здатності до формування у готовий виріб, опору деформації та руйнуванню у процесі технологічної переробки, упакування, транспортування та зберігання [4, 5].

Метою даної роботи є вибір оптимальної супозиторної основи та ПАР та оптимізація технології виробництва супозиторіїв розробленого складу для профілактики та лікування вагінальних дисбіозів.

Об'єкти та методи

Об'єктами досліджень були супозиторні основи та зразки супозиторіїв із пробіотичними культурами лакто- та біфідобактерій та активною речовиною, наявність якої дозволяє зменшити лужність вагінального середовища, що характерне для дисбіозів, додатково посилити пробіотичну активність мікроорганізмів і

знизити ризик росту дріжджеподібних грибів, що активізуються при місцевому застосуванні лактовмістних препаратів.

Для проведення даних досліджень супозиторії готували методом виливання, використовуючи ліпофільні основи (твердий жир, супоцир NAS 50) та ПАР (твін-80, емульгатор Т-2).

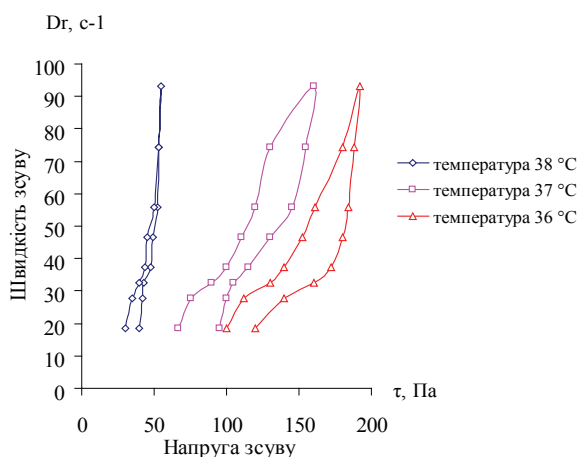
Структурно-механічні (реологічні) властивості супозиторних основ і зразків супозиторіїв вивчали за допомогою ротаційного віскозиметра «Брукфільд НВ DV-II PRO» (США) із коаксіальними циліндрами, використовуючи шпіндель S21 за методикою ДФУ [6]. Вимірювання проводили при температурах 36 °С, 37 °С, 38 °С та швидкостях зсуву 18.6 с⁻¹, 27.9 с⁻¹, 46.5 с⁻¹, 55.8 с⁻¹, 93 с⁻¹.

Результати досліджень та їх обговорення

Із метою вибору оптимального складу лікарської форми та вивчення впливу введення компонентів до основи на структурно-механічні властивості зразків будували реограми.

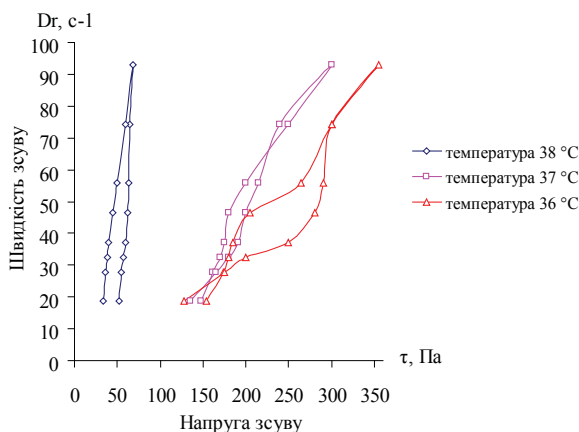
Залежності швидкості зсуву від напруги зсуву для всіх досліджуваних зразків, наведені на Рис. 1-8, є нелінійними, що свідчить про неньютоновський тип течії супозиторних систем. На реограмах висхідні та низхідні криві утворюють петлі гістерезису, наявність і площа яких свідчить про тиксотропність досліджуваних зразків. У період спадаючої напруги в'язкість зразків поступово відновлюється, при цьому характерне, що у період зменшення напруги зсуву відновлення структури запізнюється, тобто залежність в'язкості від часу викликає утворення петель гістерезису. Реограми, одержані для тих самих зразків при різних температурах, показали, що чим вище температура, тим менша площа петель гістерезису. Слід відмітити, що плинність усіх зразків супозиторіїв та основ починається не відразу, а лише під дією прикладеної напруги, необхідної для розриву елементів структури. Тобто, реограми всіх зразків характеризуються наявністю нижньої межі плинності та пластичного типу течії (у досліджуваному діапазоні градієнтів швидкості зсуву).

Рисунок 1



Реограми супозиторної основи – твердого жиру при різних температурах

Рисунок 2



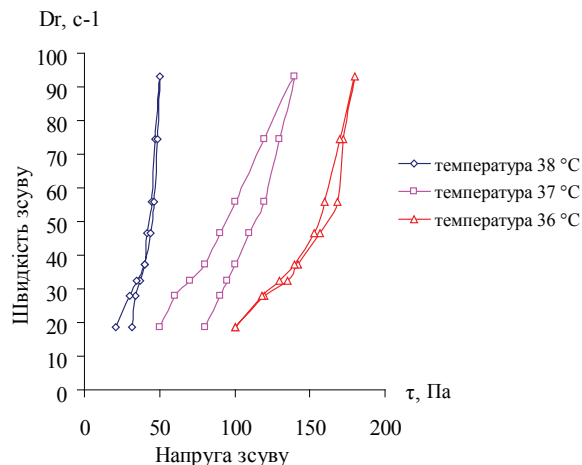
Реограми супозиторної основи – супоциру при різних температурах

Порівняння реограм супозиторних основ (Рис. 1 і 2) показало, що в'язкість супоциру вища за в'язкість твердого жиру. Так, при температурі 38 °С для твердого жиру зі збільшенням швидкості зсуву в'язкість зменшується від 2.8 Па·с до 0.6 Па·с, для супоциру — від 2.9 Па·с до 0.7 Па·с; при температурі 37 °С для твердого жиру — від 6,1 Па·с до 1,5 Па·с, для супоциру — від 7.8 Па·с до 1.9 Па·с; при температурі 36 °С для твердого жиру — від 10 Па·с до 3.1 Па·с, для супоциру — від 13 Па·с до 3.3 Па·с. Також порівняння характеристик площі та форми реограм супозиторних основ при всіх температурах показало більш плавну та конструкційну форму реограм твердого жиру у порівнянні із супоциром, що свідчить про більш високу стабільність характеристик твердого жиру як основи-носія для виготовлення супозиторіїв.

Введення діючих речовин до складу супозиторних основ (порівняння реограм на Рис.

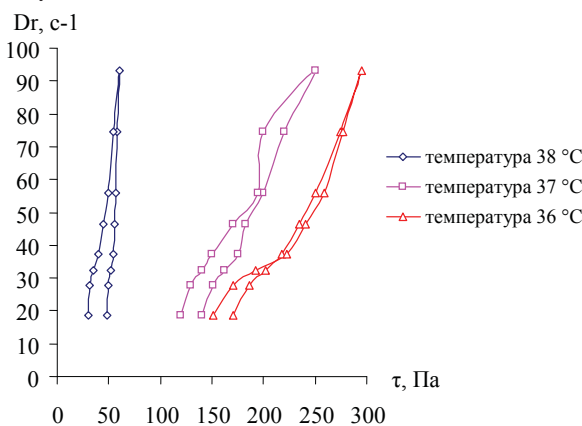
1 і 3 та реограм на Рис. 2 і 4) призводить до незначного зниження реологічних показників як для зразків із твердого жиру, так і із супоциру. Також слід відмітити втрату конструкційної форми реограм супозиторіїв без ПАР, що у черговий раз доводить необхідність введення емульгаторів.

Рисунок 3



Реограми супозиторіїв із твердого жиру (без додавання ПАР) при різних температурах

Рисунок 4

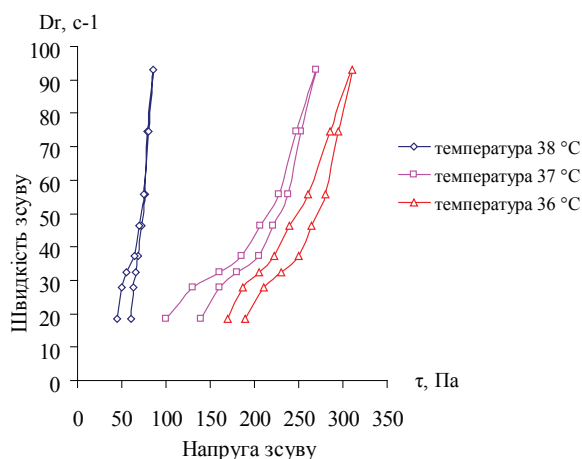


Реограми супозиторіїв із супоциру (без додавання ПАР) при різних температурах

Додавання до супозиторних основ ПАР призводить до покращення структурно-механічних властивостей як зразків із твердого жиру (Рис. 5 і 6), так і із супоциру (Рис. 7 і 8) у порівнянні зі зразками без ПАР (Рис. 3 і 4), а саме, форма кривих на реограмах стає більш пальною. Водночас, зразки із супоциру із додаванням ПАР характеризуються більшою в'язкістю у порівнянні з відповідними зразками із твердого жиру, а при температурі 36 °С плинність зразка зменшується настільки, що маса практично твердне, що може призвести до труднощів при її дозуванні.

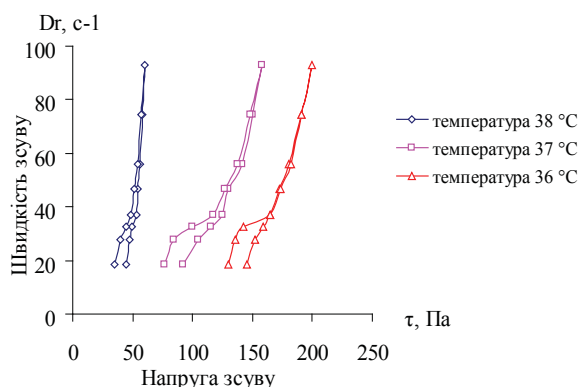
При порівнянні реограм, що наведені на Рис. 5 і Рис. 6, для зразків із твердого жиру із додаванням емульгаторів можна помітити, що показники в'язкості супозиторіїв із використанням в якості ПАР емульгатора Т-2 значно більші у всьому діапазоні температур, ніж для зразків із твіном-80, що доводить перевагу використання композиції із твердого жиру та твіну-80.

Рисунок 5



Реограми супозиторіїв із твердого жиру із додаванням твіну-80 при різних температурах

Рисунок 6



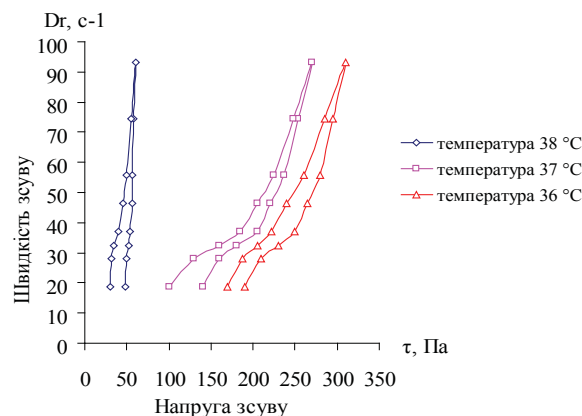
Реограми супозиторіїв із твердого жиру із додаванням емульгатора Т-2 при різних температурах

Вивчення реологічних параметрів лікарського засобу має важливе значення не тільки на стадії його розробки, а й при оптимізації технологічного процесу. У ході проведення експериментів враховували, що температурні параметри ведення процесу виробництва супозиторіїв із пробіотичними культурами обмежуються умовами, необхідними для збереження життєздатності живих клітин, та температурою тверднення супозиторної маси.

Дослідження залежності структурної в'язкості від градієнта швидкості зсуву для супозиторіїв із твердого жиру та твіну-80 показало, що

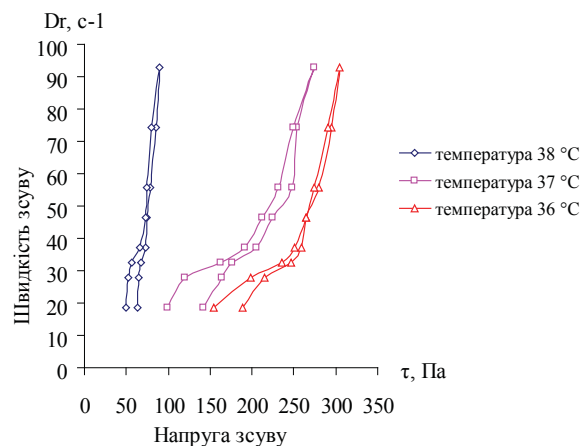
в'язкість супозиторної маси зменшується зі зростанням градієнта швидкості зсуву при вищезазначених температурах. Результати дослідження наведено на Рис. 9.

Рисунок 7



Реограми супозиторіїв із супоциру із додаванням твіну-80 при різних температурах

Рисунок 8

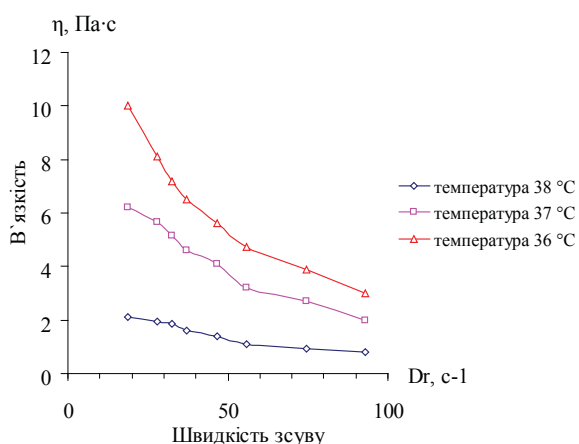


Реограми супозиторіїв із супоциру із додаванням емульгатора Т-2 при різних температурах

Із рис. 9 можна побачити, що для всіх значень градієнтів швидкості зсуву із підвищенням температури від 36 °C до 38 °C структурна в'язкість знижується, що призводить до покращення плинності супозиторної маси.

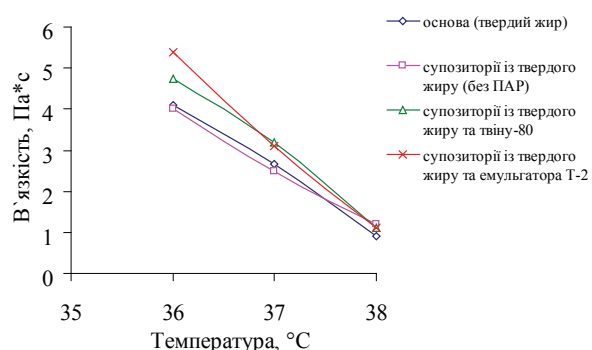
Вивчення залежності структурної в'язкості від температури для зразків із твердого жиру при градієнті швидкості зсуву 55.8 с⁻¹ (Рис. 10), показало, що в інтервалі температур від 36 °C до 38 °C в'язкість знижується: для основи — від 4.1 Па·с до 0.9 Па·с, для супозиторіїв без ПАР — від 4.0 Па·с до 1.2 Па·с, для супозиторіїв із додаванням емульгатора Т-2 — від 5.375 Па·с до 1.1 Па·с, для супозиторіїв із твіном-80 — від 4.75 Па·с до 1.1 Па·с.

Рисунок 9



Залежність структурної в'язкості супозиторіїв із твердого жиру із твіном-80 від швидкості зсуву

Рисунок 10



Залежність структурної в'язкості супозиторіїв із твердого жиру без ПАВ, твердого жиру та твіну-80, твердого жиру та емульгатора Т-2 та супозиторної основи (твердий жир) від температури

За результатами реологічних досліджень можна зробити висновок, що температурний режим (36-38) °C забезпечує ведення технологічного процесу виробництва супозиторіїв на оптимальному рівні.

Висновки

Вивчено реологічні властивості супозиторних основ і супозиторіїв із супоциру та твердого жиру із додаванням різних ПАВ (твіну-80 та емульгатора Т-2). Визначено їх тип течії, наявність тиксотропних властивостей. Показано, що введення діючих компонентів та ПАВ до супозиторних основ впливає на реологічні показники зразків. За структурно-механічними властивостями вибрано оптимальний склад для лікарської форми, що розробляється, — супозиторії із твердого жиру та твіну-80. Результати реологічних досліджень показали, що температурний режим (36-38) °C забезпечує ведення техно-

логічного процесу на достатньому для виробництва супозиторіїв належної якості рівні.

ЛІТЕРАТУРА

1. Венцовский Б.М. Микроэкологические аспекты репродуктивного здоровья женщины и современные подходы к его поддержанию / Б.М. Венцовский, В.А. Товстановская, Д.С. Янковский, Г.С. Дымент // Здоровье женщины. — 2002. — № 3 (11). — С. 86-91.
2. Янковский Д.С. Микробная экология человека: современные возможности ее поддержания и восстановления / Дмитрий Станиславович Янковский. — К.: Эксперт ЛТД, 2005. — 362 с.
3. Состояние и перспективы создания суппозиторных лекарственных форм в секторе суппозиторных лекарственных форм ГП ГНЦЛС / Н.Г. Козлова, Я.Ю. Романова, Е.Е. Замараева, И.Н. Долгая // Фармаком. — 2005. — № 2/3. — С. 25-30.
4. Фармакопейні методи віскозиметрії при фармацевтичній розробці, виробництві та контролі якості рідких і м'яких лікарських засобів / Ляпунов М.О., Безугла О.П., Терно І.С., Котов А.Г. // Фармаком. — 2002. — № 3. — С. 11-22.
5. Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. тр. / Под ред. Георгиевского В.П., Конева Ф.А. — Харьков: ИГ «РИРЕГ», 2000. — Т. 2. — 784 с.
6. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр. — 1-е вид. — Харків: РІРЕГ, 2001. — 556 с.

Резюме

Калюжная О.С., Стрельников Л.С., Стрелец О.П., Кабачный Г.И.

Изучение структурно-механических свойств суппозиториев для профилактики и лечения вагинальных дисбиозов

Исследованы структурно-механические свойства суппозиторных основ и суппозиториев на разных основах с добавлением ПАВ. Разработаны оптимальный состав и температурный режим ведения технологического процесса нового лекарственного средства — суппозиториев с пробиотическими культурами и активным веществом, усиливающим пробиотические свойства культур микроорганизмов.

Summary

Kalyuzhnaya O.S., Strelnikov L.S., Strilets O.P., Kabachnyu G.I.

Study of structural-mechanical characteristic of suppositories for prophylaxis and treatments of vaginal dysbiosis

Structural-mechanical characteristics of suppository bases and suppositories on different bases with addition of surfactants were studied. Optimal composition and temperature regime of technological process of the new medicinal preparation — suppositories with probiotics and active material, which promoting probiotic's characteristic of the cultures of microorganisms, were developed.

Калюжная Ольга Сергійвна. Аспірант кафедри біотехнології НФаУ із відривом від виробництва (2006).

Стрельников Леонід Семенович. Д.фарм.н. (1992). Професор (1994). Зав. кафедри біотехнології НФаУ.

Стрелець Оксана Петрівна. К.фарм.н. (2001). Доцент кафедри біотехнології (2004).

Кабачний Геннадій Іванович. К.фарм.н. (1980). Доцент кафедри біотехнології (2008).

Екстемпоральні лікарські засоби

УДК 615.454.1:615.014.22:615.12

Ярних Т.Г., Тихонов О.І., Гризодуб О.І., Чушенко В. М., Гаркавцева О.А.

Національний фармацевтичний університет

Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»

Фармакопейні аспекти приготування лініментів, паст, кремів і гелів «ex tempore»

Гармонізовано загальні правила технології екстемпоральних м'яких лікарських форм із вимогами USP Pharmacists' Pharmacopeia. Надано пропозиції щодо доповнення до загальної національної статті ДФУ 5.N.1 «Екстемпоральні лікарські засоби» відносно приготування лініментів, паст, гелів та кремів «ex tempore».

В Україні основним документом, що регламентує стандарти якості лікарських засобів (ЛЗ), є Державна Фармакопея України (ДФУ) [6, 7].

У ДФУ 1.0 у статті «М'які лікарські засоби для місцевого застосування» [6], яка є національною, дано визначення лініментів, паст, кремів, гелів і наведено спеціальні вимоги, яких необхідно дотримуватися при розробці м'яких лікарських засобів (МЛЗ), наведено випробування, що необхідно проводити для вищезазначених лікарських форм, вимоги до упаковки, маркування та зберігання.

У ДФУ 1.2 стаття «М'які лікарські засоби для місцевого застосування» [7] гармонізована зі статтею Європейської Фармакопеї (ЄФ) [21]. У статті дано визначення мазям, пастам, кремам, гелям і наведено класифікацію кремів і гелів. У національній частині цієї статті дано визначення лініментів, наведено розділи «Виробництво», «Випробування», «Зберігання» та «Маркування» для всіх вищезазначених лікарських форм, у Додатку 1 конкретно описано методу визначення герметичності контейнера.

Промислове виробництво ЛЗ і контроль їх якості має певні відмінності від аптечного. Із метою гармонізації загальних правил технології екстемпоральних лікарських засобів (ЕЛЗ) з USP Pharmacists' Pharmacopeia та документами PIC/S у ДФУ 1.2 введено статтю 5.N.1 «Екстемпоральні лікарські засоби», розроблену співробітниками НФаУ, ДП УНФЦЯЛЗ і Державної інспекції з контролю якості ЛЗ [5]. У цій статті дано визначення ЕЛЗ, наведено загальні правила їх виготовлення, внутрішньоаптечного контролю, представлено відомості щодо внутрішньоаптечних заготовок і ЛЗ, виготовлених про запас. Робота із розробки інших статей щодо приготування екстемпоральних препаратів у відповідних лікарських формах триває [1, 10, 15, 17, 19].

Метою даної статті є узагальнення базових принципів технології лініментів, паст, гелів і кре-

мів «ex tempore» та надання пропозицій щодо доповнення загальної національної статті 5.N.1. «Екстемпоральні лікарські засоби».

При розробці даних пропозицій доповнення нами було систематизовано матеріали нормативних документів: ГФ X [3] та XI [4] видань, ДФУ [6, 7], методичних рекомендацій «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек» [2], підручників [9, 12, 14, 18], а також вимоги Фармакопеї США [22, 23].

Загальна стаття на лініменти уперше була включена до Російської Фармакопеї (РФ) IV видання [16], згідно з якою лініменти готували шляхом змішування жирних масел із розчинами лугів, чому передувало введення у 1890 році гамбургським фабрикантом Пірсоном вазолініменту, що складався із масла вазелінового, кислоти олеїнової та спиртового розчину аміаку (за сучасною класифікацією це лінімент — емульсія).

Розробці технології суспензійних лініментів «ex tempore» були присвячені роботи С.Ф. Шубіна [20], який описав дисперсологічні прийоми, що використовувались при виготовленні даних лікарських форм.

П.Н. Корабельський встановив, що в умовах аптеки найбільш раціональним способом приготування невеликих кількостей суспензійних лініментів є розтирання порошку із рівною кількістю підхожої рідини [8]. У подальшому було визначено, що оптимальне диспергування досягається при використанні допоміжної рідини, взятої приблизно у половинній кількості від маси твердої фази [2, 18].

Методик контролю якості лініментів у РФ не наведено. Лініменти пакували у банки, закупорювали металевими кришками. Лініменти, що містили речовини, які розкладаються під дією світла, пакували у фарфорові банки або банки, виготовлені із темного скла.

Таким чином, від кінця XVIII сторіччя склади та способи виготовлення лініментів регламенту-

вались відповідними Фармакопеями. Подальші дослідження із розробки екстемпоральної технології лініментів, паст, кремів і гелів проводились із використанням наявного асортименту лікарських речовин (ментол, камфора, метилсаліцилат, саліцилова кислота, цинку оксид, дьоготь, ксероформ, масло вазелінове, кислота олеїнова, розчин аміаку, хлороформ тощо), їх рецептуру було описано у підручниках Обергарда І.А. [12], Шубіна С.Ф. [20], Півненка Г.П. [14], Муравйова І.А. [9], у практикумах Миколаєва П.К. [11], Перцева І.М. і Чаговець Р.К. [13] та інших виданнях.

Аналіз зазначених видань показав, що у таких літературних джерелах загальні вимоги та правила виготовлення лініментів, паст, гелів і кремів практично не відрізняються. Саме ці правила та їх модифікації на сьогодні лежать в основі сучасної технології цих лікарських форм «ex tempore».

До видань останніх років щодо правил технології та сучасної екстемпоральної рецептури лініментів, паст, гелів і кремів відносяться методичні рекомендації, затверджені МОЗ України [2, 10].

Експериментальними дослідженнями із технології вищезазначених екстемпоральних лікарських форм займаються співробітники технологічних кафедр НФаУ та фармацевтичних факультетів вузів України.

У Фармакопії США [22, 23] міститься більше 220 загальних статей та інформаційних розділів, де висвітлений комплекс питань щодо ЕЛЗ, наприклад, статті «1161. Pharmacy compound practices», «1191. Stability considerations in dispensing practice», «1206. Sterile drug products for home use», «1181. Prescription balances and volumetric apparatus», «1151. Pharmaceutical dosage forms», «1160. Pharmaceutical calculations in prescription compounding», «1163. Quality assurance in pharmaceutical compounding» тощо.

Серед МЛЗ у [23] дано визначення таких лікарських форм: пасти, креми, гелі. Визначення лініментів як лікарської форми та їх класифікація відсутні, проте представлено рекомендації щодо їх виготовлення в умовах аптек.

Розділ 9 [23] «Compounding Support Information» містить 30 статей, наприклад: «Compounding tips», «Basics of compounding ointments and pastes», «Basics of compounding creams and lotions», «Basics of compounding gels» тощо.

Матеріали цього розділу висвітлюють базові положення фармацевтичної технології із приготування ЕЛЗ, які є вкрай необхідними та дуже корисними для провізорів-технологів.

Враховуючи вищевикладене, можна запропонувати ввести до ДФУ контроль лініментів, паст, кремів і гелів «ex tempore» за такими показниками: загальні вимоги, визначення, виготовлення, контроль якості, пакування, маркування, зберігання.

Оскільки визначення паст, кремів і гелів як лікарських форм наведено у ДФУ [4, 5], тому ми пропонуємо зупинитися лише на їх технології.

Що стосується визначення лініментів, то воно не приводиться у сучасних провідних Фармакопеях. ГФ Х [3] дає таке визначення: «Лініменти — лікарська форма для зовнішнього застосування, що являє собою густі рідини або драгеліподібні маси, що плавляться при температурі тіла». Таке ж визначення лініментам дається і в [18]. У цій же монографії підкреслюється, що «...лініменти займають проміжне становище між рідкими і м'якими лікарськими формами. Технологічні прийоми приготування, рідка консистенція об'єднують їх з рідкими лікарськими формами».

ДФУ [6] визначає лініменти так: «Лініменти — м'які лікарські засоби для зовнішнього застосування, які плавляться при температурі тіла. До лініментів можуть бути віднесені мазі, креми, гелі та пасти, що характеризуються цією ознакою». Це визначення, однак, не охоплює усіх видів лініментів.

У ДФУ [6] і ЄФ [21] найбільш близькі до лініментів рідкі лікарські засоби для зовнішнього застосування: «Рідкі лікарські засоби для зовнішнього застосування являють собою різні за в'язкістю лікарські засоби, призначені для одержання місцевої дії або для трансдермальної передачі діючих речовин. Рідкі лікарські засоби для зовнішнього застосування являють собою розчини, емульсії або суспензії, які містять одну або більше діючих речовин у відповідному розчиннику...».

Як видно, визначення лініментів утруднене. Їх можна віднести як до м'яких, так і до рідких лікарських засобів. Віднесення ж до конкретної лікарської форми може бути важливим, бо вимоги ДФУ для них різні. Тому пропонуємо визначення лініментів дати в редакції [3, 18], а також за типом дисперсних систем.

Особливості технології екстемпоральних лініментів доцільно викласти відповідно до їх дисперсологічної класифікації:

- лініменти-розчини;
- лініменти-суспензії;
- лініменти-емульсії;
- комбіновані лініменти.

Запропоновані для введення до загальної національної статті ДФУ 5.N.1 загальні вимоги та

методи приготування лініментів відповідають існуючим нормативним документам, затвердженим МОЗ України [2, 10].

Пропозиції щодо введення до загальної національної статті ДФУ 5.N.1 «Екстемпоральні лікарські засоби» відносно приготування лініментів, паст, гелів і кремів «ex tempore»

ЗАГАЛЬНІ ВИМОГИ

Технологію екстемпоральних лініментів, паст, гелів і кремів підбирають з урахуванням фізико-хімічних властивостей діючих і допоміжних речовин, їх прописаної маси та дисперсної системи, що має утворитися.

Лініменти, пасти, гелі та креми виготовляють за масою. Якщо лініменти містять сильнодіючі речовини, їх концентрацію обов'язково має бути зазначено.

Перед приготуванням екстемпоральних лініментів, паст, гелів і кремів проводять підготовчі роботи, як зазначено у статті ДФУ 5.N.1.1. «Екстемпоральні нестерильні лікарські засоби» (розділ «Виготовлення»).

Технологія екстемпоральних лініментів, паст, гелів і кремів складається із декількох послідовних технологічних стадій (відважування, відмірювання, плавлення, розчинення, диспергування, емульгування, змішування, охолодження тощо) та, залежно від дисперсної системи, може включати усі стадії або деякі з них.

Лініменти виготовляють за загальними правилами аптечної технології неводних розчинів, суспензій та емульсій.

ЛІНІМЕНТИ-РОЗЧИНИ

ВИЗНАЧЕННЯ

Лініменти-розчини — це однофазові системи, що містять діючі речовини, розчинні в основі (незалежно від її природи).

ВИГОТОВЛЕННЯ

Лініменти-розчини виготовляють безпосередньо у сухому флаконі для відпуску. Діючі речовини вводять у лініменти відповідно до їх розчинності у прописаних компонентах, а потім змішують з іншими інгредієнтами.

ЛІНІМЕНТИ-СУСПЕНЗІЇ

ВИЗНАЧЕННЯ

Лініменти-суспензії — це двофазові системи, що містять тверді порошкоподібні тонко здрібнені діючі речовини, що нерозчинні у прописаних рідинах.

ВИГОТОВЛЕННЯ

Лініменти-суспензії виготовляють шляхом диспергування нерозчинних порошкоподібних діючих речовин у прописаних рідинах.

Діючі речовини, мало-, дуже мало- та практично не розчинні у прописаних рідинах, незалежно від їх кількості, ретельно розтирають у ступці спочатку у сухому стані, потім — із половиною кількістю (від маси речовин) однотипної із основою рідини.

Додають частинами залишок прописаної рідини, перемішують і переносять у флакон для відпуску.

ЛІНІМЕНТИ-ЕМУЛЬСІЇ

ВИЗНАЧЕННЯ

Лініменти-емульсії — це двофазові системи, що складаються із двох фаз, що мають поверхню поділу й одна з яких рідка.

ВИГОТОВЛЕННЯ

Лініменти-емульсії виготовляють шляхом емульгування водних розчинів діючих речовин і змішування готової емульсії з рідиною.

Лініменти-емульсії виготовляють у флаконі для відпуску при збовтуванні, якщо емульсія утворюється легко.

Леткі та пахучі речовини додають в останню чергу.

КОМБІНОВАНІ ЛІНІМЕНТИ

ВИЗНАЧЕННЯ

Комбіновані лініменти — це багатофазові системи, що містять декілька діючих речовин із різними фізико-хімічними властивостями, які потребують виготовлення різних типів лініментів: суспензій, емульсій, розчинів.

ВИГОТОВЛЕННЯ

Комбіновані лініменти виготовляють поєднанням різних типів лініментів (розчинів, суспензій, емульсій) за вищезазначеними правилами.

ПАСТИ

ВИГОТОВЛЕННЯ

Пасту виготовляють шляхом диспергування твердих порошкоподібних діючих речовин із мазевою основою.

Діючі речовини, мало-, дуже мало- та практично не розчинні ні в основі, ні у воді, прописані у кількості більше 25 %, ретельно розтирають у підігрійтій ступці спочатку у сухому стані, а потім з усією підплавленою основою, яку додають частинами.

КРЕМИ

ВИГОТОВЛЕННЯ

Ліпофільні креми, для яких дисперсійним середовищем є ліпофільна фаза, виготовляють на основі емульсій типу в/м або м/в/м із використанням таких емульгаторів: спирти шерстного воску, ефіри сорбіту та моногліцериди.

Гідрофільні креми, для яких дисперсійним середовищем є водна фаза, виготовляють на основі емульсій типу м/в або в/м/в із використанням таких емульгаторів: натрієві або триетаноламінові мила, сульфатовані жирні спирти, полісорбаты, поліоксиетиленові жирні кислоти й ефіри жирних спиртів, у комбінації, якщо необхідно, із емульгаторами типу в/м.

ГЕЛІ

ВИГОТОВЛЕННЯ

У залежності від властивостей гелеутворювачів можуть бути використані різні технології виготовлення гелів. Гель карбополу (або полімеру) може бути отриманий при його введенні у воду при постійному перемішуванні для запобігання утворенню бульбашок повітря та подальшому додаванню нейтралізатора.

Як правило, лікарські речовини необхідно вводити до дисперсійного середовища перед утворенням корпусу гелю. В якості гелеутворювачів можна використовувати камедь акації, альгінову кислоту, бентоніт, карбопол, натрій КМЦ, желатин, гідроксиетилцелюлозу, гідроксипро-

пілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, спирт полівініловий, повідон, крохмаль, натрію альгінат, трагакант тощо.

ПАКУВАННЯ, МАРКУВАННЯ, КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ, ЗБЕРІГАННЯ

Відхилення за масою та вмістом діючих речовин в екстемпоральних лініментах, пастах, кремах і гелях визначають згідно з вимогами статті 5.N.1 «Екстемпоральні лікарські засоби» (із додатками).

Пакування, маркування, контроль якості та зберігання лініментів, паст, кремів і гелів здійснюють згідно з вимогами статті 5.N.1 «Екстемпоральні лікарські засоби» (із додатками).

ЛІТЕРАТУРА

1. Асептичні лікарські форми: Екстемпоральна рецептура: Методичні рекомендації / О.І. Тихонов, Л.В. Бондарева, Т.Г. Ярних, Н.Ф. Орловецька та ін. / За ред. О.І. Тихонова і Т.Г. Ярних. — Х.: Вид-во НФаУ; Оригінал, 2005. — 184 с.
2. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек: Методичні рекомендації (Затверджено наказом МОЗ України від 03 серпня 2005 р., № 391). — 2-е вид. — Київ: Міністерство охорони здоров'я України, 2005. — 98 с.
3. Государственная Фармакопея СССР. — X изд. — М.: Медицина, 1968. — 1079 с.
4. Государственная Фармакопея СССР: Вып.2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. — 11-е изд., доп. - М.: Медицина, 1989. — 400 с.
5. Государственная Фармакопея Украины в системе контроля качества экстемпоральных лекарственных средств / Терно И.С., Тихонов А.И., Гризодуб А. И., Ярных Т. Г., Георгиевский В.П. // Фармаком. — 2005. — № 2/3 — С. 104-115.
6. Державна Фармакопея України // Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: РІРЕГ, 2001 — 531 с.
7. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Доповнення 2. — Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. — 620 с.
8. Корабельский П.Н. Исследования дисперсности лекарственных веществ в мазях-суспензиях. Дис. ... к.ф.н. — М., 1947. — С. 127-128.
9. Муравьев И.А. Технология лекарств. - 3-е изд. — Т. 2. — М., 1980. — С. 478.
10. М'які лікарські форми: Екстемпоральна рецептура: Методичні рекомендації / Тихонов О.І., Ярних Т.Г., Лукієнко О.В. та ін. / За ред. О.І. Тихонова. — Харків: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2003. — 128 с.
11. Николаев П.К. Аптечная технология. Практическое руководство. — М., 1915. — С. 133.
12. Обергард И.А. Технология лекарственных форм. — М., 1929. — С. 347.
13. Перцев И.М., Чаговец Р.К. Руководство к лабораторным занятиям по аптечной технологии лекарственных форм. — К.: «Вища школа», 1987. — 229 с.
14. Півненко Г.П. Аптечна технологія ліків. — К., 1962. — 445 с.
15. Рідкі лікарські форми: Екстемпоральна рецептура: Методичні рекомендації / О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних, Н.Ф. Орловецька та ін. / За ред. О.І. Тихонова і Т.Г. Ярних. — Х.: Вид-во НФаУ; Оригінал, 2005. — 160 с.

16. Российская фармакопея. — IV изд. - СПб, 1891. — С. 353.
17. Тверді лікарські форми: Екстемпоральна рецептура: Методичні рекомендації / О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних, С.В. Гриценко та ін. / За ред. О.І. Тихонова. — Х.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2003. — 176 с.
18. Технология лекарств: Учебник для вузов: Пер. с укр. — 2-е изд., испр. и доп. / Под ред. А.И. Тихонова. — Х.: Оригинал, 2006. — 704 с.
19. Фармакопейні аспекти приготування мазей «ex tempore» / Ярних Т.Г., Тихонов О.І., Чушенко В.М., Горова О.А. // Фармаком. — 2008. — № 3 — С. 47-51.
20. Шубин С.Ф. Учебное руководство по технологии лекарственных форм. — 2-е изд. — Л., 1948. — 457 с.
21. European Pharmacopeia. — 4th ed. — Council of Europe: Strasbourg, 2000. — 2570 p.
22. United State Pharmacopeia. — XXIV ed. — Rockville: The United State Pharmacopeial, Inc., 2000. — 2569 p.
23. USP Pharmacists' Pharmacopeia. — II ed. — Rockville. The United State Pharmacopeial, Inc., 2008. — 1519 p.

Резюме

Ярных Т.Г., Тихонов А.И., Гризодуб А.И., Чушенко В.Н., Гаркавцева О.А.

Фармакопейные аспекты приготовления линиментов, паст, кремов и гелей «ex tempore»

Общие правила технологии экстемпоральных мягких лекарственных форм гармонизированы с USP Pharmacists' Pharmacopeia. Представлены предложения по дополнению к общей национальной статье ГФУ 5.N.1 «Экстемпоральные лекарственные средства» относительно приготовления линиментов, паст, кремов и гелей «ex tempore».

Summary

Yarnikh T.G., Tikhonov O.I., Gryzodub O.I., Chushenko V.M., Garkavtseva O.A.

Pharmacopeial aspects of the preparation of liniments, pastes, creams and gels «ex tempore»

General rules of the preparation of «ex tempore» semi-solid dosage forms were harmonized with requirements of USP Pharmacists' Pharmacopeia. Proposals to the addition to general national monograph of SPU 5.N.1 «Ex tempore drugs» according of the preparation of liniments, pastes, creams and gels «ex tempore» were given.

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

Тихонов Олександр Іванович. Д.фарм.н. Професор. Академік АН технологічної кібернетики України. Засл. діяч науки і техніки України. Зав. кафедри аптечної технології ліків НФаУ.

Гризодуб Олександр Іванович. Закінчив хімічний факультет Харківського державного університету (1971). Директор ДП УНФЦЯЛЗ. Д.х.н. (1990). Професор (1996). Дійсний член Нью-йоркської Академії Наук (1994). Член Міжнародної асоціації офіційних аналітичних хіміків (1997).

Чушенко Валентина Миколаївна. Закінчила Харківський фармацевтичний інститут (1966). К.фарм.н. Доцент кафедри технології ліків НФаУ.

Гаркавцева Ольга Анатоліївна. Закінчила Національний фармацевтичний університет (2007). Аспірантка кафедри технології ліків НФаУ.

Стандартизація лікарських засобів і валідація методик контролю якості

УДК 615.28:[615.074:54.062]

Назарова О.С., Пуртов О.В., Ляпунов М.О., Вербова Ю.М.
Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції»
Товариство із обмеженою відповідальністю «Універсальне агентство «ПРО-ФАРМА»

Розробка та валідація методики кількісного визначення бензалконію хлориду і феноксіетанолу у препаратах «Віротек»

Розроблено методику одночасного кількісного визначення бензалконію хлориду та феноксіетанолу у препаратах «Віротек, розчин для місцевого застосування, 0.02 %» і «Віротек, розчин для місцевого застосування, 0.05 %» методом рідинної хроматографії. Результати проведених валідаційних досліджень із використанням критеріїв прийнятності для допусків вмісту $\pm 5,0$ % підтверджують специфічність, лінійність, збіжність, правильність, діапазон застосування та внутрішньолaboratorну прецизійність запропонованої методики.

Бензалконію хлорид (БАХ) відноситься до класу катіоноактивних поверхнево-активних речовин (ПАР) і є одним із найбільш використовуваних антисептиків для місцевого застосування у різних галузях медицини [1, 2]. БАХ та його розчини стандартизовано у провідних фармакопеях [3, 4, 5, 6]. В Україні зареєстровано субстанцію БАХ виробництва фірми «Fef Chemicals A/S» (Данія) (р. № UA/6863/01/01).

БАХ виявляє бактерицидну та фунгіцидну активність. Недоліком БАХ, як і інших катіоноактивних ПАР, є низька ефективність антимікробної дії по відношенню до грамнегативних бактерій [1, 2, 7]. Перспективною уявляється комбінація БАХ із антимікробним консервантом феноксіетанолом, що діє на грамнегативні бактерії, зокрема, на *Pseudomonas aeruginosa* [1]. Феноксіетанол (2-Phenoxyethanol) стандартизовано у Європейській Фармакопеї [8].

Метою даної роботи є розробка та валідація методики кількісного визначення БАХ і феноксіетанолу у препараті «Віротек, розчин для місцевого застосування 0.02 % та 0.05 %», що містить як діючу речовину БАХ, а як допоміжну речовину феноксіетанол.

Об'єкти та методи досліджень

Випробовування проводили на зразках препарату Віротек, які є водними розчинами, що містять БАХ (фірма «Fef Chemicals A/S», Данія) у концентрації 0.02 % або 0.05 % і феноксіетанол (фірма «Schulke & Maug GmbH», Німеччина) у концентрації 0.5 %.

Застосовували таке аналітичне обладнання: хроматограф «Waters 2487» фірми «Waters» (США), ваги ВА-210S фірми «Sartorius» (Німеччина), мірний посуд класу А.

Бензалконію хлорид — суміш алкілбензилдиметиламонію хлоридів із загальною формулою

$[C_6H_5CH_2N(CH_3)_2R]Cl$, де R є сумішшю алкілів, включаючи всі або деякі компоненти від гомологів із $n-C_8H_{17}$ до вищих гомологів із $n-C_{12}H_{25}$, $n-C_{14}H_{29}$ і $n-C_{16}H_{35}$. Фармакопея США нормує фракційний склад компонентів бензалконію хлориду: не менше 40 % гомолога $n-C_{12}H_{25}$ і не менше 20 % гомолога $n-C_{14}H_{29}$; сумарний вміст цих гомологів має бути не менше 70 % від загального вмісту алкілбензилдиметиламонію хлоридів [4]. Фармакопея США нормує вміст $[C_6H_5CH_2N(CH_3)_2R]Cl$ від 97.0 % до 103.0 %, у перерахунку на безводну речовину. Європейська Фармакопея нормує вміст алкілбензилдиметиламонію хлоридів від 95.0 % до 104.0 %, у перерахунку на безводну речовину $C_{22}H_{40}ClN$ (М.м. 354.0) [3].

У монографіях Фармакопеї США для кількісного визначення БАХ у субстанції і розчинах описано метод рідинної хроматографії із використанням хроматографічної колонки L10, заповненої пористим силікагелем із хімічно прищепленими нітрильними групами (CN) [4, 6]. Хроматографування проводять на рідинному хроматографі з УФ-детектором за таких умов:

- рухома фаза: суміш ацетонітрил — буферний розчин рН 5.0 (45:55) (співвідношення компонентів фази між собою може змінюватися від 40 % до 60 %);
- детектування за довжини хвилі 254 нм;
- швидкість рухомої фази — 2 мл/хв.

Для одночасного кількісного визначення БАХ і феноксіетанолу нами також було використано метод рідинної хроматографії [9] за умов, зазначених у Фармакопеї США [4, 6].

Експериментальна частина

Методика та стандартизація вмісту БАХ і феноксіетанолу

На підставі проведених досліджень було обрано такі умови хроматографування: хроматографічна колонка Equisil CPS (із нітрильними групами) розміром (4.0 × 250) мм, заповнена сорбентом із розміром частинок 5 мкм, рухома фаза: суміш ацетонітрил — буферний розчин рН 5.0 (55:45); детектування за довжини хвилі 254 нм; швидкість рухомої фази — 1.5 мл/хв. Порядок виходу піків на хроматограмах такий: 1-й пік — феноксіетанол; 2-й пік — гомолог БАХ із $n\text{-C}_{12}\text{H}_{25}$; 3-й пік — гомолог БАХ із $n\text{-C}_{14}\text{H}_{29}$. Таким чином, обрані умови хроматографування, що відповідають умовам, наведеним у Фармакопеї США [4, 6], дозволили розділити піки феноксіетанолу та компонентів БАХ (Рис. 1-4).

Хроматографічно було виявлено, що субстанція БАХ виробництва фірми «Fef Chemicals A/S» (Данія) містить два гомологи (із $n\text{-C}_{12}\text{H}_{25}$ і $n\text{-C}_{14}\text{H}_{29}$), тому для визначення кількісного вмісту даної речовини необхідно підсумовувати площі двох піків саме цих компонентів. Інші гомологи, що можуть бути наявними у БАХ, у даній субстанції не виявлено (Рис. 1 і 3).

До методики кількісного визначення введено такі умови придатності хроматографічної системи: ефективність хроматографічної колонки, розрахована за піком компонента БАХ із $n\text{-C}_{12}\text{H}_{25}$, має бути не менше 1000 теоретичних тарілок; ефективність хроматографічної колонки, розрахована за піком феноксіетанолу, має бути не менше 2000 теоретичних тарілок; коефіцієнт розділення, розрахований для піків гомологів БАХ із $n\text{-C}_{12}\text{H}_{25}$ і $n\text{-C}_{14}\text{H}_{29}$, має бути не менше 1.5; коефіцієнт симетрії, розрахований для піка феноксіетанолу та піка гомолога БАХ із $n\text{-C}_{12}\text{H}_{25}$, має бути не більше 1.8. Значення відносного стандартного відхилення (*RSD*), розраховане для площ піків феноксіетанолу та піка гомолога БАХ із $n\text{-C}_{12}\text{H}_{25}$ має відповідати вимогам ДФУ [10].

Хроматограми розчину порівняння БАХ і феноксіетанолу, а також випробовуваного розчину наведено на Рис. 1-4. На хроматограмі розчину «плацебо» не виявлено додаткових піків із часами утримування, що відповідні часам утримування основних піків.

Межі вмісту $\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{ClN}$ (бензалконію хлориду) в 1 г препарату «Віротек, розчин 0.02 %» встановлено від 0.18 мг до 0.22 мг, а в 1 г препарату «Віротек, розчин 0.05 %» - від 0.45 мг до 0.55 мг, тобто $\pm 10\%$ від номінального вмісту 0.2 мг/г або 0.5 мг/г. Вміст феноксіетанолу в 1 г для обох препаратів має бути від 4.50 мг до 5.50 мг, тобто $\pm 10\%$ від номінального вмісту 0.5 мг/г.

У монографії ЄФ «Benzalkonium Chloride Solution» для 50 % розчину бензалконію хлориду

вміст бензалконію хлориду нормується у межах від 475 г/л до 525 г/л, тобто $\pm 5\%$ від номінального вмісту [5]. У монографії «Benzalkonium Chloride Solution» [6] для 1 % і більш концентрованих розчинів бензалконію хлориду вміст бензалконію хлориду нормується в межах від 95 % до 105 %, тобто $\pm 5\%$ від номінального вмісту; для розчинів, що містять менше 1 % бензалконію хлориду, вміст бензалконію хлориду нормується в межах від 93 % до 107 %, тобто $\pm 7\%$ від номінального вмісту. Оскільки концентрація бензалконію хлориду у препаратах Віротек складає 0.02 % або 0.05 %, що у 50 та 20 разів менше 1 %, нормування бензалконію хлориду у специфікації протягом терміну придатності встановлено в межах $\pm 10\%$ від номінального вмісту. У специфікації на проміжну продукцію «Віротек, розчин нерозфасований, 0.02 % та 0.05 %», що фактично є специфікацією на момент випуску, нормування бензалконію хлориду встановлено в межах $\pm 5\%$ від номінального вмісту.

Межі вмісту феноксіетанолу встановлено від 4.50 мг до 5.50 мг в 1 г кожного із препаратів, що складає $\pm 10\%$ по відношенню до декларованого вмісту 0.5 г/100 г. Таке нормування вмісту антимікробного консерванта відповідає вимогам [15, 16]. У специфікації на проміжну продукцію «Віротек, розчин нерозфасований, 0.02 % та 0.05 %» нормування феноксіетанолу встановлено в межах $\pm 5\%$ від номінального вмісту.

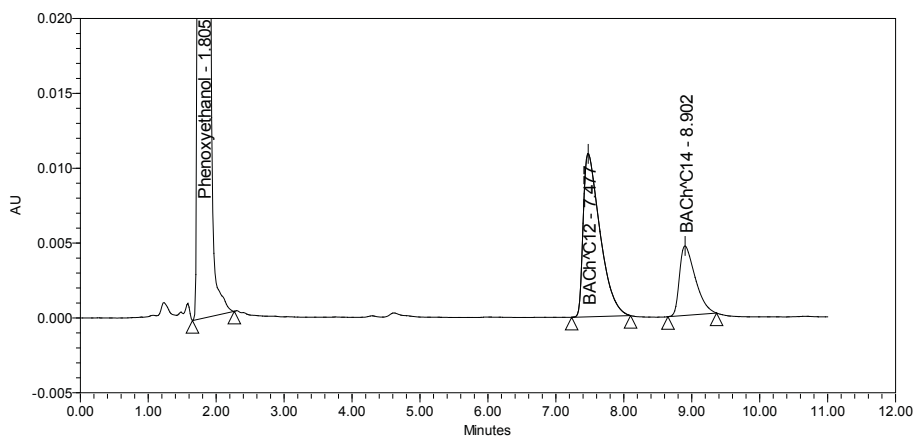
Валідація аналітичних методик

Оскільки методика кількісного визначення має бути валідована, нами, відповідно до вимог ДФУ та ІСН [11, 12], було проведено валідацію методики одночасного визначення БАХ і феноксіетанолу методом рідинної хроматографії.

Обидва препарати містять однакову кількість феноксіетанолу та мають аналогічний склад допоміжних речовин, а відрізняються один від іншого вмістом діючої речовини. У зв'язку із цим, валідація методик кількісного визначення БАХ і феноксіетанолу в обох препаратах проводилась одночасно, охоплюючи для БАХ діапазон застосування з урахуванням двох різних концентрацій у препаратах.

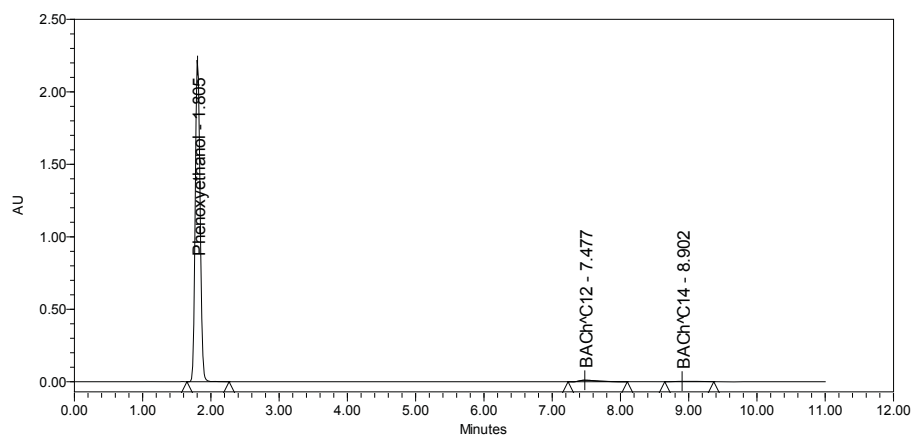
Допуски вмісту (*B*) БАХ і феноксіетанолу у готових лікарських засобах протягом терміну зберігання складають $\pm 10\%$ від номінального вмісту, але, враховуючи той факт, що у проміжній продукції та на момент випуску препаратів бажано, щоб допуски складали $\pm 5\%$, під час проведення валідації критеріями оцінки цих методик були параметри для $B = 5.0\%$, тобто максимальна невизначеність аналізу має бути не більше 1.6 % [11, 12, 13, 14].

Рисунок 1



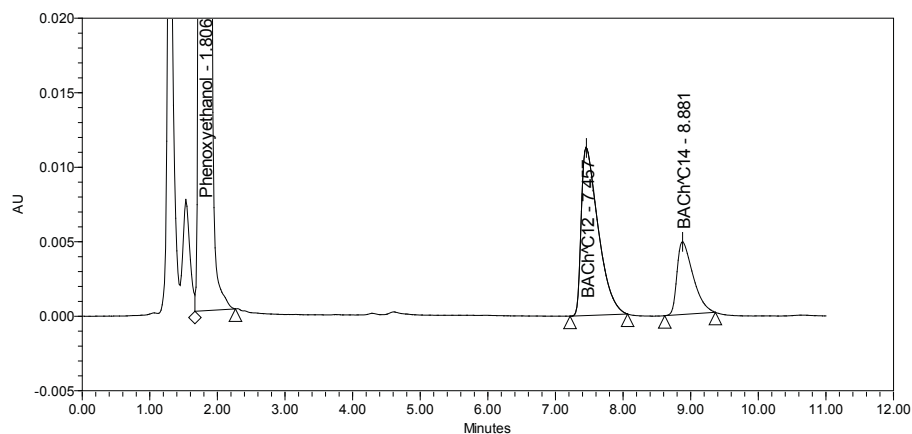
Хроматограма розчину порівняння для кількісного визначення БАХ (у збільшеному форматі)

Рисунок 2



Хроматограма розчину порівняння для кількісного визначення феноксіетанолу

Рисунок 3



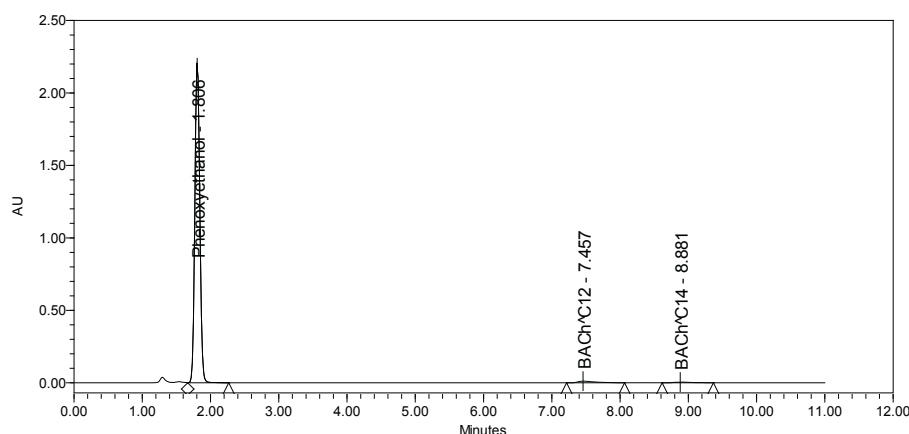
Хроматограма випробовуваного розчину для кількісного визначення БАХ (у збільшеному форматі)

Валідацію проводили за основними валідаційними характеристиками: специфічність, лінійність, прецизійність, правильність, діапазон застосування, внутрішньолaboratorна прецизійність [11, 12].

Специфічність. Специфічність підтвердили тим, що:

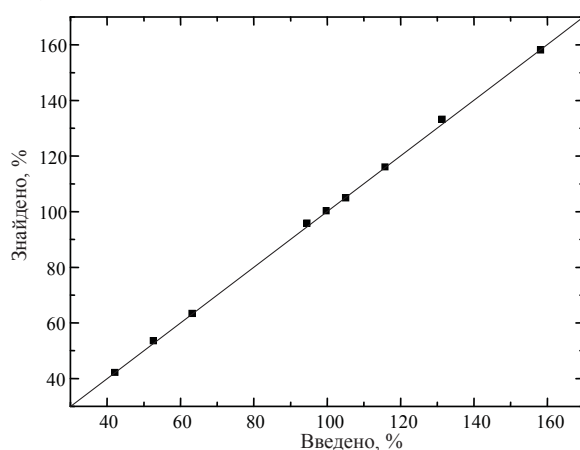
— час утримування піків компонентів БАХ і феноксіетанолу на хроматограмах випробовуваного розчину (Рис. 3, 4) співпадає із

Рисунок 4



Хроматограма випробовуваного розчину для кількісного визначення феноксіетанолу

Рисунок 5



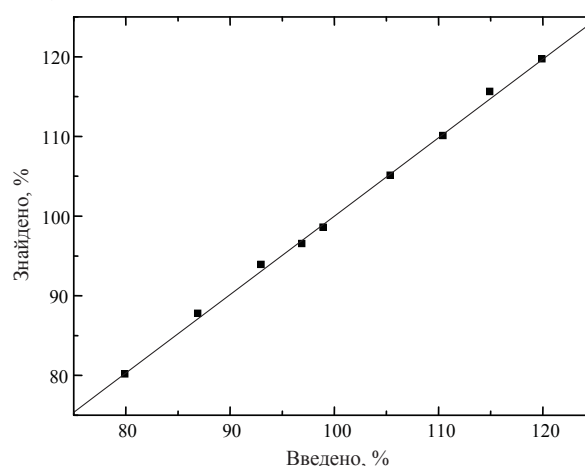
Лінійна залежність площі піка від концентрації БАХ у нормалізованих координатах

часом утримування цих піків на хроматограмах розчину порівняння (Рис. 1, 2) із точністю $\pm 2\%$.

- обрані умови хроматографування дозволяють розділити піки компонентів БАХ і феноксіетанолу, а також відділити їх від піків інших допоміжних речовин («плацебо»), що входять до складу препарату, і від системних піків;
- коефіцієнт розділення між піками гомологів БАХ із $n\text{-C}_{12}\text{H}_{25}$ і $n\text{-C}_{14}\text{H}_{29}$ (~ 3.5) (які найбільш близько елюються) задовольняє вимогам критерію прийнятності (не менше 1.5);

Лінійність, прецизійність, правильність і діапазон застосування. Лінійність, збіжність, правильність і діапазон застосування методики визначали на модельних сумішах із відомим вмістом речовин, що вводили у «плацебо». Вміст досліджуваних речовин був у межах від 80 % до 120 % для феноксіетанолу відносно номінального значення і від 40 % до 160 % відносно кількості

Рисунок 6



Лінійна залежність площі піка від концентрації феноксіетанолу у нормалізованих координатах

БАХ у розчині порівняння. Із погляду на те, що проводили одночасні дослідження із валідації методик кількісного визначення в обох препаратах, діапазон досліджуваних концентрацій для БАХ було обрано так, щоб він складав 80 % від мінімального вмісту (0.02 %), тобто 0.16 мг/мл і 120 % від максимального вмісту (0.05 %), тобто 0.60 мг/мл. Таким чином, у зазначеному діапазоні концентрація 100 % складає 0.38 мг/мл, вона й була прийнята для приготування розчину порівняння для подальших досліджень цих валідаційних характеристик. У цьому разі концентрація БАХ 0.16 мг/мл складає близько 40 %, а 0.60 мг/мл — близько 160 % від концентрації у розчині порівняння. Діапазон досліджуваних концентрацій для феноксіетанолу складав від 80 % до 120 %, оскільки концентрація цієї речовини в обох препаратах однакова (0.5 %).

На Рис 5 і 6, відповідно, наведено лінійну залежність площ піків від концентрації БАХ і феноксіетанолу у нормалізованих координатах.

Таблиця 1

Характеристики лінійної залежності для БАХ

Величина	Значення	Критерій (для допусків від 95 % до 105 %, $g = 9$)	Висновок
b	1.00176	—	—
S_b	0.00668	—	—
a	-0.16171	1) $\leq 1.895 S_a = 1.30$ 2) якщо не виконується 1), то ≤ 2.6	відповідає
S_a	0.68444	—	—
S_0	0.71497	< 0.84	відповідає
r	0.99984	$\geq 0.99975^*$	відповідає

Примітка.

* — див. Табл. 3.

Таблиця 2

Характеристики лінійної залежності для феноксіетанолу

Величина	Значення	Критерій (для допусків від 95 % до 105 %, $g = 9$)	Висновок
b	0.9845	—	—
S_b	0.01473	—	—
a	1.52822	1) $\leq 1895 S_a = 2,83$. 2) якщо не виконується 1), то ≤ 2.6	відповідає
S_a	1.49555	—	—
S_0	0.54864	< 0.84	відповідає
r	0.99922	≥ 0.9981	відповідає

Розрахунок параметрів лінійної залежності $Y_i = b \times X_i + a$ (за даними табл. 3 і 4, відповідно) для БАХ і феноксіетанолу був проведений методом найменших квадратів. Результати наведено в Табл. 1 і 2.

Як видно із Табл. 1 і 2, виконуються вимоги до параметрів лінійної залежності (a , r), тобто лінійність методики визначення БАХ підтверджується у діапазоні концентрацій від 40 % до 160 %, а феноксіетанолу від 80 % до 120 %.

Високе значення коефіцієнтів кореляції для БАХ ($r = 0.99984$) і для феноксіетанолу ($r = 0.99922$) також задовольняє вимогам критерію прийнятності ($r = 0.99975$ для БАХ і $r = 0.9981$ для феноксіетанолу) і підтверджує лінійність залежності між «введеною» і «знайденою» кількістю досліджуваних речовин (Табл. 1 і 2).

Методика визначення як БАХ, так і феноксіетанолу характеризується достатньою прецизійністю, оскільки знайдене значення відносного довірчого інтервалу величини Z (для БАХ — 1.43 %, для феноксіетанолу — 1.03 %) менше критичного значення для збіжності результатів (1.6 %) (Табл. 3, 4).

Виконується критерій незначущості систематично похибки методики; систематична похибка методики (для БАХ - 0.04 %, для феноксіетанолу - 0.09 %) є статистично і практично незначущою, тобто методика аналізу характеризується достатньою правильністю в усьому

діапазоні концентрацій (для БАХ — від 40 % до 160 %, для феноксіетанолу — від 80 % до 120 %) (Табл. 4 і 5).

Таким чином, підтверджено лінійність, прецизійність і правильність визначення БАХ і феноксіетанолу методом рідинної хроматографії у діапазонах застосування методик.

Внутрішньолабораторна прецизійність. Для оцінки внутрішньолабораторної прецизійності використовували відносний довірчий інтервал для 5 паралельних визначень кількісного вмісту речовин, що має бути менше максимально припустимої невизначеності результатів аналізу: $\Delta_{\bar{z}} \leq 1.6$ (при $B = 5$ %). Випробовування проводили із використанням однієї серії препарату зі вмістом БАХ 0.02 % і однієї серії зі вмістом БАХ 0.05 % різними аналітиками на одному хроматографі у різні дні із використанням різного мірного посуду.

Внутрішньолабораторну прецизійність результатів аналізу підтверджено тим, що величина відносного довірчого інтервалу для п'яти паралельних визначень однієї серії препарату зі вмістом БАХ 0.02 % (для БАХ $\Delta_{\bar{z}} = 1.00$ %, для феноксіетанолу $\Delta_{\bar{z}} = 0.62$ %) і з вмістом БАХ 0.05 % (для БАХ $\Delta_{\bar{z}} = 0.31$ %, для феноксіетанолу $\Delta_{\bar{z}} = 0.64$ %) задовольняє критерію прийнятності (≤ 1.6 %).

Додатково на підставі розрахунку повної невизначеності результатів аналізу, що прогно-

Таблиця 3

Результати аналізу модельних сумішей та їх статистична обробка для кількісного визначення БАХ

№ модельного розчину	Введено, у % до концентрації розчину порівняння ($X_i = C_i/C_{st}$, %)	Середні площі піків ($\sum S_i$) ($\sum S_{st} = 188928$)	Знайдено, у % до концентрації розчину порівняння ($Y_i = S_i/S_{st}$, %)	Знайдено, у % до введеного ($Z_i = Y_i/X_i$, %)
1	42.37	79087	41.86	98.80
2	52.89	100602	53.25	100.67
3	63.42	119095	63.04	99.40
4	94.74	180497	95.53	100.84
5	100.00	189002	100.04	100.04
6	105.26	197707	104.65	99.42
7	116.05	218680	115.74	100.60
8	131.58	251001	132.86	100.97
9	158.42	298189	157.83	99.63
середнє, \bar{Z} , %				100.04
RSD_{range}				37.85
відносне стандартне відхилення, RSD_{z_i} , %				
$RSD_z(\%) = \sqrt{\frac{\sum_i (Z_i - \bar{Z})^2}{n-1}} \times \frac{100}{\bar{Z}}$				0.77
відносний довірчий інтервал, $\Delta_z(\%) = t(95\%, n-1) \times RSD_z = 1.860 \times RSD_z$, %				1.43
критичне значення для збіжності результатів Δ_{As} , % (допускається невизначеність)				1.6
систематична похибка $\delta = \bar{Z} - 100 $				0.04
критерій незначущості систематичної похибки				
1) статистична незначущість:				
$\delta\% \leq \frac{\Delta_z}{\sqrt{n}} = \frac{\Delta_z}{3} = 1.43/3 = 0.48 \quad (0.04 < 0.48)$				виконується
якщо не виконується вимога до критерію 1), то:				
2) практична незначущість: $\delta\% \leq 0.32 \times 1.6 = 0.51\% \quad (0.04 < 0.51)$				виконується
загальний висновок про методистику				коректна

 $S_0 = 0.84\%$ (для ГЛЗ із допуском $\pm 5\%$)

$$r \geq \sqrt{1 - \left(\frac{S_0}{RSD_{range}}\right)^2} = \sqrt{1 - \left(\frac{0.84}{37.85}\right)^2} = 0.9975 \quad [12-14]$$

зується (із урахуванням сумарної невизначеності пробопідготовки та кінцевої аналітичної операції), підтверджено коректність результатів для випробування «Кількісне визначення» БАХ і феноксіетанолу у препараті Віротек методом рідинної хроматографії для допусків вмісту $\pm 5\%$.

Висновки

1. Розроблено методику одночасного кількісного визначення бензалконію хлориду та феноксіетанолу у препараті «Віротек, розчин для місцевого застосування, 0.02% і 0.05%» із використанням методу рідинної хроматографії.

2. Проведено валідаційні дослідження із використанням критеріїв прийнятності для допусків вмісту $\pm 5.0\%$, результати яких підтверджують специфічність, лінійність, прецизійність, правильність, діапазон застосування та внутрішньолабораторну прецизійність запропонованої методики.

ЛІТЕРАТУРА

- Sweetman SC (Ed), Martindale: The Complete Drug Reference. - London: Pharmaceutical Press, 2007. - Electronic version.
- Pharmaceutical Excipients / Ed. by Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey and Sian C. Owen. - London: Pharmaceutical Press, 2006. - Electronic version.
- Benzalkonium Chloride // European Pharmacopoeia. - 6.0 ed. - Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines, 2007. - P. 1272-1273.
- Benzalkonium Chloride // The United States Pharmacopoeia. - 30 ed. (NF 25). - Rockville: United States Pharmacopoeial Convention Inc., 2007. - P. 1069.
- Benzalkonium Chloride Solution // European Pharmacopoeia. - 6.0 ed. - Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines, 2007. - P. 1273.
- Benzalkonium Chloride Solution // The United States Pharmacopoeia. - 30 ed. (NF 25). - Rockville: United States Pharmacopoeial Convention Inc., 2007. - P. 1070.
- Бриан Л.Е. Бактериальная резистентность и чувствительность к химиопрепаратам: Пер. с англ. - М.: Медицина, 1984. - 272 с.
- Phenoxyethanol // European Pharmacopoeia. - 6.0 ed. - Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines, 2007. - P. 2657-2658.

Таблиця 4

Результати аналізу модельних сумішей і їх статистична обробка для кількісного визначення феноксиетанола

№ модельного розчину	Введено, у % до концентрації розчину порівняння ($X_i = C_i/C_{sp}$ %)	Середні площі піків (S_i) ($S_M = 10891375$)	Знайдено, у % до концентрації розчину порівняння ($Y_i = S_i/S_M$ %)	Знайдено, у % до введеного ($Z_i = Y_i/X_i$ %)
1	80.00	8722172	80.08	100.10
2	86.99	9549522	87.68	100.78
3	93.05	10217943	93.82	100.82
4	96.96	10504683	96.45	99.48
5	99.00	10728330	98.50	99.50
6	105.45	11435944	105.00	99.57
7	110.50	11980513	110.00	100.46
8	115.00	12580958	115.51	100.45
9	120.00	13027019	119.61	99.67
<i>середнє, \bar{Z}, %</i>				100.09
<i>відносне стандартне відхилення, RSD_z, %</i>				
$RSD_z(\%) = \sqrt{\frac{\sum (Z_i - \bar{Z})^2}{n-1}} \times \frac{100}{\bar{Z}}$				0.55
<i>відносний говірчий інтервал, $\Delta_z(\%) = t(95\%, n-1) \times RSD_z = 1.860 \times RSD_z$, %</i>				1.03
<i>критичне значення для збіжності результатів Δ_{Asr}, % (допускається невизначеність)</i>				1.6
<i>систематична похибка $\delta = \bar{Z} - 100$</i>				0.09
<i>критерій незначущості систематичної похибки</i>				
<i>1) статистична незначущість:</i>				
$\delta\% \leq \frac{\Delta_z}{\sqrt{n}} = \frac{\Delta_z}{3} = 1.03/3 = 0.34 \text{ (} 0.09 < 0.348 \text{)}$				виконується
<i>якщо не виконується вимога до критерію 1), то:</i>				
<i>2) практична незначущість: $\delta\% \leq 0.32 \times 1.6 = 0.51\% \text{ (} 0.09 < 0.51 \text{)}$</i>				виконується
<i>загальний висновок про методичку</i>				коректна

9. 2.2.28. Рідинна хроматографія // Державна Фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – С. 47-49.

10. 2.2.46. Методи хроматографічного розділення // Державна Фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Доповнення 2. – Харків: ДП «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – С. 78-84.

11. 2.2.N.2. Валідація аналітичних методик і випробувань // Державна Фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Доповнення 2. – Харків: ДП «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – С. 448-449.

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

13. Стандартизованная процедура валидации методик количественного анализа лекарственных средств методом стандарта / Гризодуб А.И., Леонтьев Д.А., Денисенко Н.В., Подпужников Ю.В. // Фармаком. – 2004. – № 3. – С. 3-17.

14. Гризодуб А.И. Стандартные процедуры валидации методик контроля качества лекарственных средств // Фармаком. – 2006. – № 1/2. – С. 35-44.

15. Настанова 42-3.2:2004. Настанови з якості. Лікарські засоби. Специфікації: контрольні випробування та критерії прийнятності / В. Георгієвський, М. Ляпунов, О. Безугла та ін. – К.: МОРІОН, 2004. – 38 с.

16. Настанова 42-3.6:2004. Настанови з якості. Лікарські засоби. Допоміжні речовини / М. Ляпунов, В. Георгієвський, О. Безугла та ін. – К.: МОРІОН, 2004. – 12 с.

Резюме

Назарова Е.С., Пуртов А.В. Ляпунов Н.А., Вербова Ю.М.

Разработка и валидация методики количественного определения бензалкония хлорида и феноксиэтанол в препаратах «Виротек»

Разработана методика одновременного количественного определения бензалкония хлорида и феноксиэтанол в препарате «Виротек, раствор для местного применения, 0.02 % и 0.05 %» с использованием метода жидкостной хроматографии. Результаты проведенных валидационных исследований с использованием критериев приемлемости для допусков содержания $\pm 5.0\%$ подтверждают специфичность, линейность, прецизионность, правильность, диапазон применения и внутрилабораторную прецизионность разработанной методики.

Summary

Nazarova O.S., Purtov O.V., Lyapunov M.O., Verbova Yu.M.

Development and validation of the method of an assay of benzalconium chloride and phenoxyethanol in «Virotek» preparations

It was developed method of simultaneous assay of benzalconium chloride and phenoxyethanol in «Virotek, 0.02 % solution for local application», and «Virotek, 0.05 % solution for local application» by liquid chromatography. Data of conducted validating studied with the use of criterion admissibility for the content limits $\pm 5.0\%$, confirmed the specificity, linearity, repeatability, accuracy, range and intermediate precision of proposed method.

Назарова Олена Сергіївна. Зав. лабораторії аналізу, якості та стандартизації лікарських препаратів ДП ДНЦЛЗ (2008). К.фарм.н. (2005).

Пуртов Олексій Вікторович (н. 1974). Закінчив Київський економічний інститут менеджменту (1997), Київський політехнічний інститут (1999), Національний фармацевтичний університет (2005). Заст. директора ТОВ «Універсальне агентство «Про-Фарма» (2006).

Ляпунов Микола Олександрович (н. 1950). Закінчив Харківський фармацевтичний інститут (1972).

Зав. лабораторії рідких і м'яких лікарських засобів і аерозолів ДП ДНЦЛЗ. Д.фарм.н. (1990). Професор (1993). Член Редакційної Колегії Державної Фармакопеї України (ГФУ).

Вербова Юлія Михайлівна. Закінчила Українську фармацевтичну академію (1994). Наук. співр. лабораторії аналізу, якості та стандартизації лікарських препаратів ДП ДНЦЛЗ (2009).

УДК 615.076:[546.46+546.41]

Меркулова Ю.В., Чайка Л.А., Гомон О.Н.
Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств»
Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств и медицинской продукции»

Использование буферных растворов в испытании «Бактериальные эндотоксины»

Приведенные результаты экспериментального изучения профиля рН реакционной смеси при условиях использования коммерческого 0.2 М трис-гидрохлорид буферного раствора. Установлено, что применение буферного раствора эффективно нейтрализует рН реакционной смеси при проведении испытания на бактериальные эндотоксины лекарственных средств, которые имеют экстремальные для ЛАЛ-теста значения рН. Разработаны методики коррекции рН с использованием буферных растворов, предусматривающие растворение лиофилизованного лизата в буфере или прибавление последнего к лекарственному препарату. Предложено применение 0.2 М трис-гидрохлорид буферного раствора рН 7.4 для устранения неблагоприятного влияния мешающих ЛАЛ-реакции факторов, которые обусловлены функциональными или химическими свойствами анализируемых веществ.

Общая статья Государственной Фармакопеи Украины 2.6.14 «Бактериальные эндотоксины» определяет условия проведения испытания, в том числе, рН испытуемого образца, интервал которого должен быть от 6.0 до 8.0 единиц [1]. В тех случаях, когда лекарственное средство имеет экстремально кислое или щелочное рН и содержит в качестве вспомогательных веществ буферы, а значение максимально допустимого разведения - низкое, следует использовать подходящий буфер в сочетании с разведением испытуемого препарата. Согласно рекомендациям Фармакопеи данный подход является единственным способом проведения анализа в рамках допустимого разведения [1-3].

Используемый в ЛАЛ-тесте буфер должен отвечать 3 важнейшим требованиям: во-первых, он должен легко подвергаться процедуре удаления эндотоксинов, во-вторых, он должен обладать необходимой буферной емкостью, в-третьих, вещества, содержащиеся в нем, должны быть совместимы с лизатом.

Не отвечают этим требованиям неорганические буферы, которые трудно депирогенизировать, т.к. их компоненты из-за нестабильности

при высоких температурах легко выпадают в осадок, а также в используемых концентрациях становятся причиной преципитации лизата. Использование органических буферов, за исключением трис-гидрохлорид буферных растворов, представляет также определенную проблему в связи с невозможностью подвергнуть их депирогенизации [3].

Компании, производящие реактивы для ЛАЛ-теста, предлагают буферные растворы, которые априори отвечают всем перечисленным требованиям и пригодны для использования в фармакопейном анализе. Специалистами этих компаний определено, что необходимой буферной емкостью (активностью) обладают только некоторые из трис-гидрохлорид (трис-НСl) и фосфатных буферных растворов. Трис-гидрохлорид буферы имеют рН 7.2, 7.7 или 8.0 (при комнатной температуре). Последний из перечисленных непригоден для использования в ЛАЛ-тесте, т.к. его рН находится на верхней допустимой границе, хотя, с некоторыми рН-проблемными веществами применение данного буфера могло быть предпочтительным. Буферная емкость трис-НСl буфера с рН 7.2

недостаточна и существенно уступает аналогичному буферу с рН 7.7. Несмотря на то, что в сравнении с требуемым для ЛАЛ-реакции рН-диапазоном у трис-гидрохлорид буфера с рН 7.7 буферная область несколько сдвинута в щелочную сторону ($\approx 7.1-9.1$), он признан наиболее подходящим, т.к. хорошо совместим с ЛАЛ-реактивом. Еще одно его важное достоинство - трис-гидрохлорид буфер с рН 7.7 (при комнатной температуре) в условиях проведения реакции ($t = 37^\circ\text{C}$) имеет рН 7.4, которое соответствует оптимуму рН ферментативной реакции гелеобразования [3, 4]. Трис-гидрохлорид буферный раствор с рН 7.4 ($t = 37^\circ\text{C}$) выпускают в настоящее время промышленно под торговыми названиями «Pygosol» («Associates of Cape Cod.», США) и «0.1 M Tris HCl» («Charles River Endosafe», США) [4, 5]. Следует отметить, что некоторые коммерческие трис-гидрохлорид буферы, например, вышеупомянутый «Pygosol», включают в составе индикатор — фенольный красный, что позволяет визуально контролировать рН полученного раствора [4].

Выполняя требование Фармакопеи об обязательной валидации буферных растворов, производители проверяют каждую готовую серию на отсутствие определяемых эндотоксинов и «мешающих факторов». Результаты валидации позволяют подтвердить совместимость коммерческих буферов с раствором лизата и маркировать их как «свободные от бактериальных эндотоксинов». Как правило, в отношении буферного раствора «свободный от бактериальных эндотоксинов» означает, что он содержит менее 0.03 МЕ/мл эндотоксинов. Например, согласно данным компании «Associates of Cape Cod.» выпускаемый ими буфер имеет лишь следовые количества бактериальных эндотоксинов (менее 0.001 МЕ/мл) [3].

В настоящее время известны целые группы лекарственных средств (антикоагулянты, препараты, содержащие цитрат и магний и др.), которые достаточно сложно или даже невозможно подвергнуть испытанию на бактериальные эндотоксины, не применяя специальные буферы. Лучшим способом нейтрализации экстремального рН этих препаратов является подготовка их первоначальных разведений с использованием трис-НСl 0.1 М — 0.2 М буферного раствора [4, 5]. Оптимальным считается приготовление с помощью трис-НСl 0.1 М буфера как минимум одного первого разведения испытуемого препарата в отношении 1:10 [4]. В случае, если рН лекарственного средства характеризуется выраженной кислотной реакцией возможно на первых этапах разведения использование

0.25 М трис основного буферного раствора, выпускаемого наряду с другими ЛАЛ-реактивами и имеющего рН 9.0 [6].

Тактика применения буфера на первоначальных этапах разведения позволяет минимизировать его расход и значительно уменьшить степень разведения испытуемого препарата [2, 5, 6]. Например, при разведении (1:10) 0.01 М раствора кислоты хлористоводородной водой для БЭТ в положительном контроле на препарат обнаружение эндотоксинов составляет лишь 28 %, использование вместо воды 0.05 М трис буфера («Lonza», США) позволяет нейтрализовать рН и добиться 98 % извлечения эндотоксинов в положительном контроле [7].

Допускается использование буфера или буферной воды (буфер разведенный водой для БЭТ в выбранном соотношении) и для последующих разведений тестируемого образца до достижения необходимого значения рН реакционной смеси [2].

Несмотря на то, что компании, выпускающие буферные растворы для ЛАЛ-теста, допускают их добавление непосредственно в тестируемый препарат, наиболее подходящим считается использование 0.1 М или 0.2 М трис-гидрохлорид буфера вместо воды для БЭТ для растворения лиофилизированного лизата. Так, выпускаемый «Associates of Cape Cod.» буфер «Pygosol» предназначен для регидратации лизатов этой же фирмы «Pyrotell®» и «Pyrotell®-Т» [3, 4]. В Табл. 1 представлены данные о всех выпускаемых в настоящее время коммерческих буферных растворах для ЛАЛ-теста с указанием возможных способов их использования.

Таблица 1

Коммерческие буферные растворы, предназначенные для проведения испытания на бактериальные эндотоксины

Наименование буферного раствора	Растворение лизата	Разведение образцов
<i>«Charles River Endosafe», США</i>		
0.1 М трис HCl буфер	+	+
0.25 М трис основной буфер	-	+
<i>«Lonza», США</i>		
50 mM трис буфер	-	+
<i>«Associates of Cape Cod Inc.», США</i>		
«Pygosol» с индикатором 0.2 М трис-гидрохлорид буферный раствор	+	+
«Pygosol» без индикатора 0.2 М трис-гидрохлорид буферный раствор	+	+

Экспериментально установлено, что при добавлении к лизату трис-гидрохлорид буфера чувствительность некоторых серий (приблизительно 22 % серий) повышается и определяется между λ и 0.5λ (λ — указанная на этикетке чувствительность лизата (МО/мл) в гель-тромб тесте или точка с минимальным значением на стандартной кривой в турбидиметрическом или хромогенном методах [1]).

Более того, чувствительность лизата, растворенного с помощью трис-гидрохлорид буфера, после хранения в замороженном состоянии заметно повышается. Авторы объясняют этот феномен взаимодействием следовых количеств эндотоксинов, содержащихся в буфере, с ЛАЛ-реактивом в те промежутки времени до замораживания и после оттаивания, которые предшествуют его использованию, что приводит к некоторому возрастанию чувствительности лизата.

В связи с вышеизложенным, чувствительность раствора лизата, приготовленного с использованием буфера, следует повторно подтверждать после процедуры размораживания [3].

Детальный анализ фармакопейных требований и официальных рекомендаций международных инспектирующих организаций с учетом мнения ведущих специалистов свидетельствует, что изучение и разработка условий применения буферных растворов для коррекции рН является важным условием стандартизации методик контроля бактериальных эндотоксинов.

Лабораторией фармакопейного анализа ГП УНФЦКЛС проведены исследования, направленные на стандартизацию методик коррекции рН в условиях проведения испытания гель-тромб методом.

Целью настоящей работы является поиск оптимальных путей нейтрализации рН буферными растворами, а также определение групп лекарственных средств, для которых данный способ коррекции рН применим.

Материалы и методы

При выборе объектов исследования исходили из следующих критериев:

- лекарственное средство применяется парентерально;
- регламентируемый в АНД диапазон рН лекарственного препарата выходит за пределы, требуемые Фармакопеей — 6.0-8.0;
- препарат имеет низкую величину максимально допустимого разведения и/или содержит в своем составе вещества с буферными свойствами, сильную кислоту или основание, что позволяет предположить необходимость кор-

рекции рН испытуемого образца буферным раствором.

Исходя из указанных критериев, в исследование включили лекарственные средства, которые согласно ГФУ (2.2.4. «Залежність між реакцією розчину, приблизним значенням рН і кольором індикатору») условно разделили на 3 группы: I - имеющие сильноокислую реакцию раствора (рН менее 4.0), II — имеющие слабощелочную реакцию раствора (рН более 8.0 и менее 10.0), III — имеющие сильнощелочную реакцию раствора (рН более 10.0).

Представителями I группы были выбраны препараты, представляющие собой либо соли сильной кислоты - тиамин гидрохлорид и ванкомицин гидрохлорид, либо содержащие кислоту хлористоводородную в качестве подкисляющего агента - препарат эпирубицина. В качестве объекта II группы - фуросемид, содержащий в своем составе подщелачивающее вещество - натрия гидроксид. III группа - субстанция L-аргинина с выраженными основными свойствами.

В качестве исследуемых образцов использовали следующие препараты:

- Ванкомицин в виде порошка для приготовления раствора для инъекций. Согласно Европейской Фармакопее показатель рН приведен для раствора, содержащего 50 мг ванкомицина гидрохлорида в 1 мл. Предел эндотоксинов — 0.33 МЕ/мг ванкомицина [8, 9].
- Тиамин хлорид в виде раствора для инъекций, содержащего в 1 мл 50 мг тиамин гидрохлорида, в пересчете на 100 % вещество; вспомогательные вещества — унитиол, вода для инъекций. Предел эндотоксинов — 175 МЕ/мл [9, 10].
- Эпирубицин в виде концентрата для приготовления раствора для инфузий, содержащего в 1 мл 2 мг эпирубицина; вспомогательные вещества - натрия хлорид, кислота хлористоводородная, вода для инъекций. Предел эндотоксинов — 2.88 МЕ/мл (величина получена расчетным путем, исходя из максимальной разовой дозы 135 мг/м²).
- Фуросемид в виде раствора для инъекций, содержащего в 1 мл 10 мг фуросемида; вспомогательные вещества — натрия хлорида 7.5 мг, 0.032 мл 1 М раствора натрия гидроксида, вода для инъекций. Предел эндотоксинов — 25 МО/мл (величина получена расчетным путем, исходя из максимальной разовой дозы 2 мг/кг).
- L-аргинин в виде кристаллического порошка, отвечающего требованиям фармакопей-

ной субстанции. Предел эндотоксинов — 0.1 МО/мг (величина получена расчетным путем, исходя из условной разовой дозы 50 мг/кг)

Определение рН проводили потенциометрически с использованием рН-метра «рН 713» («Metrohm», Швейцария).

В качестве нативного (основного) раствора ванкомицина (коэффициент разведения 1:1) принимали его 5 % водный раствор, т.к. согласно информационно-справочным изданиям приготовление данного препарата для внутривенных инъекций предусматривает растворение в 10 мл воды 0.5 г ванкомицина [11]. В качестве нативного раствора L-аргинина (коэффициент разведения 1:1) принимали его 1 % водный раствор.

Измеряли рН нативных и разведенных растворов препаратов и их смесей с раствором лизата в соотношении, эквивалентном соотношению данных растворов в испытуемой пробе при проведении ЛАЛ-теста гель-тромб методом (метод А, предельный тест). Согласно рекомендациям соотношение раствора лизата и раствора препарата в образце составляет соответственно 1:1 [12]. Разведения проведены с применением воды для БЭТ («Associates of Cape Cod., Inc.», США).

Для препаратов в виде растворов определяли их максимально допустимое разведение (МДР), используя формулу: $МДР = \text{предельная концентрация эндотоксинов} / \lambda$.

Для лекарственных средств в виде порошка определяли минимально допустимую концентрацию (МДК), используя формулу: $МДК = \lambda / \text{предельная концентрация эндотоксинов}$, где λ - указанная на этикетке чувствительность лизата (МЕ/мл), используемого для гель-тромб метода [1]:

Для валидации выбранных условий коррекции рН испытуемых образцов проводили тест на мешающие факторы согласно ГФУ, 2.6.14 «Бактериальные эндотоксины», раздел «(ii) Испытания на наличие мешающих факторов». Для инкубации образцов при температуре $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$ и нагревания использовали термоблок («Scientific Equipment», США).

В качестве лизата использовали «Pyrotell®» с чувствительностью 0.03 МЕ/мл («Associates of Cape Cod., Inc.», США), сертифицированный для фармакопейного анализа методами гель-тромб теста (методы А и В). Раствор лизата готовили и хранили согласно инструкции производителя [12]. В качестве буферного раствора использовали трис-гидрохлорид буферный раствор с рН 7.4 (при температуре 37°C) «Pyrosol» («Associates of Cape Cod.», США) [4].

Результаты

На первом этапе исследований определяли величину МДР для препаратов в виде растворов и МДК для порошка ванкомицина, т.к. разведения, превышающие эту величину, в испытании на бактериальные эндотоксины не могут быть использованы (Табл. 2).

На следующем этапе проводили тестирование рН нативных и разведенных растворов исследуемых препаратов и их смеси с раствором лизата.

Лекарственные средства с сильнокислой реакцией раствора

Ванкомицин используется в качестве фармацевтической субстанции только в виде гидрохлорида, что определяет крайне кислую реакцию его нативных растворов (рН образца — 3.22). Как видно из Табл. 3, последовательные 2-х кратные разведения раствора ванкомицина, вплоть до максимально допустимого - в 528 раз, не позволяют достичь значений рН, лежащих в требуемом Фармакопеей диапазоне - от 6.0 до 8.0. Последующая процедура добавления лизата к максимально разведенному раствору ванкоми-

Таблица 2
Максимально допустимое разведение (МДР) и минимально допустимая концентрация (МДК) исследуемых препаратов при использовании лизата с чувствительностью (λ) 0.03 МЕ/мл¹

Препарат	Предельная концентрация (предельное содержание) эндотоксинов	МДР	МДК, мг/мл
ванкомицин	0.33 МЕ/мг ванкомицина	-	0.095
тиамина хлорид	175 МЕ/мл	5 600	-
эпирубицин	2.88 МЕ/мл	92	-
Фуросемид	25 МЕ/мл	800	-
L-аргинин	0.1 МЕ/мг	-	0.3125

Примечание.

¹ — При расчете предела эндотоксинов использовали $\lambda = 0.03125$ МЕ/мл.

Таблица 3

Профиль pH растворов препаратов и их смеси с лизатом с использованием 0.2 М трис-гидрохлорид буферного раствора «Pygosol»

Препарат	Концентрация раствора, мг/мл	Коэффициент разведения препарата	pH раствора препарата	pH смеси «препарат + лизат»	
				без «Pygosol»	с «Pygosol»
ванкомицин	50.0	1:1 ¹	3.22	-	-
	25.0	1:2	3.26	-	7.33
	2.50	1:4	3.37	-	-
	6.25	1:8	3.69	-	-
	3.125	1:16	3.72	-	-
	1.563	1:32	3.97	-	-
	0.781	1:64	4.25	-	-
	0.391	1:128	4.57	-	-
	0.195	1:256	4.88	-	-
	0.095	1:528 = МДК ¹	5.09	5.95	-
тиамина хлорид	50.0	1:1	2.35	-	-
	25.0	1:2	2.91	-	-
	12.5	1:4	3.15	-	5.90
	6.25	1:8	3.41	4.42	6.28
	3.125	1:16	3.49	4.77	6.34
	1.563	1:32	3.63	5.51	-
	0.781	1:64	4.13	5.86	-
	0.391	1:128	4.47	6.14	-
	0.195	1:256	4.57	6.35	-
	0.098	1:512	4.83	6.38	-
	0.049	1:1024	5.07	-	-
	0.024	1:2048	5.26	-	-
0.012	1:4096	5.53	-	-	
эпирубицин	2.0	1:1	2.68	-	-
	1.0	1:2	2.70	-	-
	0.50	1:4	2.76	-	6.34
	0.25	1:8	2.91	-	-
	0.125	1:16	3.12	-	-
	0.063	1:32	3.43	-	-
	0.031	1:64	3.88	5.63	-
фуросемид	10.0	1:1	9.67	8.96	-
	5.0	1:2	9.62	8.45	-
	2.5	1:4	9.51	8.20	-
	1.25	1:8	9.36	8.06	-
	0.625	1:16	8.98	7.85	-
	0.313	1:32	8.12	-	-
	0.016	1:64	7.34	-	-
L-аргинин	10.0	1:1	10.50	9.24	8.08
	5.0	1:2	10.39	8.98	7.72
	2.5	1:4	10.05	8.88	7.66
	1.25	1:8	9.92	8.50	7.60
	0.625	1:16	9.76	8.36	7.59
	0.313	1:32 = МДК	9.44	8.09	7.34

Примечание.

¹ — нативный раствор препарата.

цина, несколько сдвигая рН реакционной смеси в нейтральную сторону, все же не повышает их до оптимальных значений. Таким образом, результаты предварительного изучения профиля рН растворов ванкомицина свидетельствуют о необходимости применения соответствующего буфера как наиболее предпочтительного и, по-видимому, единственного способа коррекции рН препаратов ванкомицина.

В качестве буферного раствора использовали трис-гидрохлорид буфер, который прибавляли к нативному раствору ванкомицина (коэффициент разведения 1:2). Полученный раствор (концентрация ванкомицина 25.0 мг/мл) имел рН 7.36, а его смесь с лизатом — 7.33, что полностью отвечало требованиям производителя лизата, ГФУ и ведущих Фармакопей в отношении оптимального интервала рН в испытании на бактериальные эндотоксины (Табл. 2) [1, 13, 14]. Для валидации предложенной методики проведен тест на мешающие факторы, результаты которого подтвердили, что раствор ванкомицина, приготовленный с использованием трис-гидрохлорид буфера, не ингибирует реакцию гелеобразования и, следовательно, выбранные условия пробоподготовки образцов корректны.

Свойства ванкомицина гидрохлорида как сильной кислоты послужили основанием для включения в Британскую Фармакопею указания на необходимость использования буферного раствора при контроле бактериальных эндотоксинов в инъекционных препаратах ванкомицина [15]. Однако, предложенная в Британской Фармакопее процедура пробоподготовки тестируемого образца ванкомицина предусматривает приготовление буферного раствора непосредственно аналитиком, используя *трис(гидроксиметил)аминометан Р* с рН 7.4 и *воду для БЭТ*. Следует отметить, что общая статья Европейской, Британской Фармакопей и ГФУ 2.6.14 «Бактериальные эндотоксины» допускает приготовление буфера в лабораторных условиях. В этом случае буферные растворы должны быть валидированы на отсутствие эндотоксинов и «мешающих факторов». Это требует от аналитика при проведении испытания включить дополнительные отрицательный и положительный контроли на используемый буферный раствор. По нашему мнению, отказ от коммерческого буферного раствора для ЛАЛ-теста усложняет процедуру испытания и в большинстве случаев является нецелесообразным.

Подобно ванкомицину, тиамин находится в готовой лекарственной форме в виде соли хло-

ристоводородной кислоты. Закономерно, что рН нативного раствора тиамин гидрохлорида лежит в кислотной среде (рН = 2.35). Последовательные шаги 2-х кратных разведений данного раствора лишь незначительно изменяют его рН. Как видно из Табл. 3, даже разведение в 4096 раз, вызывая сдвиг водородного показателя не многим более чем на 2 единицы, не позволяет достичь нижней границы оптимальных значений рН. Дальнейшие 2-х кратные разведения не проводили, т.к. они превышают расчетную величину МДР для данного препарата — 1:5600 (Табл. 2).

Благодаря буферной активности ЛАЛ-реактива его добавление к раствору тиамин гидрохлорида, разведенному в 128 раз, позволяет нормализовать рН смеси, приближая его к нейтральному (рН = 6.14). Однако, тест на мешающие факторы показал, что растворы тиамин гидрохлорида, несмотря на оптимальное рН, ингибируют реакцию гелеобразования. По-видимому, мешающее влияние оказывает унитиол, который входит в состав готовой лекарственной формы препарата в качестве вспомогательного вещества. Унитиол, содержащий две сульфгидрильные группы, по механизму действия приближается к комплексонам - органическим веществам, образующим прочные соединения с катионами металлов. Известно, что, если лекарственная субстанция подобно унитиолу имеет свойства хелатирующего агента, она угнетает ЛАЛ-реакцию за счет снижения уровня свободных двухвалентных катионов, необходимых как кофактор ферментативного каскада гелеобразования [16-18].

Для устранения ингибирующих ЛАЛ-реакцию эффектов препарата тиамин гидрохлорида его первоначально разводили в 10 раз раствором буферной воды, приготовленной из воды для БЭТ и трис-гидрохлорид буфера в соотношении 1:7. В тесте на мешающие факторы установлено, что добавление буфера позволяет устранить мешающее влияние препарата на взаимодействие лизата и эндотоксинов.

Наблюдаемый эффект полностью согласуются с результатами экспериментальных исследований других авторов [19]. Так, при коррекции рН с помощью кислоты или основания угнетающее влияние тестируемых веществ на реакцию гелеобразования сохранялось, но использование буфера «Rugosol» позволяло устранить ингибирование. Подобный эффект показан для биперидина лактата, прометазина гидрохлорида, цефамандола сульфата, глутаральдегида 2 %, бензалкония хлорида 44 %, цитрат-фосфат-декстроза-аденин раствора, а

также для 1 М раствора KHCO_3 и 1 М раствора NaHCO_3 [19]. Свойство трис-гидрохлорид буфера устранять ингибирующее влияние испытуемого вещества, несвязанное с рН, пока не нашло теоретического объяснения.

В качестве лекарственного препарата, пропись которого включает подкисляющий агент, был избран инъекционный раствор эпирубицина, содержащий кислоту хлористоводородную. Нативный раствор эпирубицина имеет величину рН, лежащую в кислотной среде (рН = 2.68). Разведение эпирубицина водой для БЭТ даже в 64 раза незначительно сдвигает величину рН не многим более чем на 1 единицу, что не позволяет достичь оптимальных значений (Табл. 3). Смесь лизата и раствора эпирубицина, разведенного до величины, не превышающих МДР (Табл. 2), также характеризуется низкими значениями рН, лежащими в кислой области (рН = 5.63).

Представленные результаты изучения профиля рН растворов эпирубицина и его смеси с лизатом диктуют необходимость использования буферных растворов на этапе пробоподготовки анализируемых образцов.

С целью коррекции рН нативный раствор эпирубицина разбавляли в 4 раза буферной водой, содержащей воду для БЭТ и трис-гидрохлорид буферный раствор в соотношении 1:7. Несмотря на то, что рН полученного раствора составило 6.34, т.е. находилось в требуемом Фармакопеей диапазоне, проводили его дальнейшие 2-х кратные разведения водой для БЭТ до получения испытуемого раствора с концентрация эпирубицина 62.5 мкг/мл (коэффициент разведения 1:32). Подобная тактика обработки образцов направлена на то, чтобы минимизировать концентрацию буфера, объем которого в испытуемой пробе составил 8.22 % от общего объема. Известно, что объем буферного раствора, необходимый для коррекции рН, определяется экспериментально в предварительных исследованиях [2]. Однако, следуя рекомендациям специалистов, при этом необходимо соблюдать правило, согласно которому объем буфера в анализируемом образце не должен превышать от общего объема пробы 10 % - для гель-тромб теста, 5 % - для кинетических методов [2].

Разработанные условия пробоподготовки препаратов ванкомицина гидрохлорида, тиамин гидрохлорида и эпирубицина, растворы которых имеют сильнокислую реакцию, позволили эффективно нейтрализовать рН реакционной смеси и соответствуют требованиям к объемным соотношениям буферного раствора в испытуемой пробе.

Лекарственное средство со слабощелочной реакцией раствора

Растворы инъекционных препаратов фуросемида обладают большой основностью: величина рН тестируемого образца составила 9.67 (Табл. 3). Разведение нативного раствора фуросемида в 32 раза снижает рН на 2.5 единицы, величина которого все же превышает верхнюю допустимую границу требуемого интервала 6.0-8.0. Следующий шаг разведения с коэффициентом 1:64 позволяет получить раствор с оптимальным значением рН – 7.34.

Вместе с тем, добавление раствора лизата к раствору фуросемида, разведенному лишь в 16 раз, приводит к уменьшению силы присутствующего в препарате основания (натрия гидроксида) и, следовательно, снижает величину рН до 7.85, которая лежит в рекомендуемом диапазоне.

В испытании на наличие мешающих факторов установлено, что реакционная смесь фуросемида и лизата, несмотря на оптимальное рН, содержит иные неустановленные факторы, ингибирующие процессы свертывания. Разведение препарата даже до максимально допустимого (1:800) при использовании лизата с наибольшей чувствительностью 0.03 МЕ/мл, не устраняет угнетающее влияние препарата на ЛАЛ-реакцию и, следовательно, делает невозможным проведение испытания на бактериальные эндотоксины. Можно предположить наличие сложного биохимического взаимодействия между компонентами лизата и фуросемидом, молекула которого содержит атомы хлора и сульфонамидные группы при фенольном ядре.

Как и в случае с тиамином гидрохлоридом, для устранения ингибирующего влияния препарата использовали трис-гидрохлорид буферный раствор. Однако, в данном эксперименте применяли буферный раствор не для разбавления тестируемого образца, а для разведения лиофилизированного лизата, добавляя его во флакон с ЛАЛ-реактивом вместо воды для БЭТ. При этом принимали во внимание официальное мнение, что подобный способ использования буфера для ЛАЛ-теста является наиболее подходящим [4, 19].

Результаты теста на мешающие факторы продемонстрировали, что трис-гидрохлорид буфер эффективно устраняет ингибирующее влияние фуросемида на процессы гелирования, и разведение препарата в 100 раз, которое в 8 раз меньше максимально допустимого, может быть использовано в ЛАЛ-испытании.

Лекарственное средство с сильнощелочной реакцией раствора

Субстанция L-аргинина характеризуется выраженными основными свойствами, и согласно регламентациям Фармакопеи её 5 % раствор имеет сильнощелочную реакцию (рН > 10). Как видно из Табл. 2, рН нативного 1 % водного раствора анализируемой субстанции составил 10.5. Последовательные разведения, вплоть до минимально допустимой концентрации (0.313 мг/мл), лишь незначительно снизили величину рН на 1.4 единицы. Добавление раствора лизата к максимально разведенному раствору аргинина также не позволило существенно уменьшить щелочную реакцию смеси, рН которой выходило за рамки верхней допустимой границы.

Для создания оптимального рН реакционной смеси использовали ЛАЛ-реактив, разведенный вместо воды для БЭТ эквивалентным количеством трис-гидрохлорид буферного раствора. Буфер, содержащийся в растворе лизата, позволяет эффективно нейтрализовать рН реакционной смеси даже при высоких концентрациях (5 мг/мл) аргинина. Валидационные исследования подтвердили отсутствие мешающих факторов в испытуемом растворе аргинина при условии предварительной обработки ЛАЛ-реактива с помощью подходящего буферного раствора.

Разработанные условия проведения испытания препарата фуросемида и субстанции L-аргинина, растворы которых имеют, соответственно, слабощелочную и сильнощелочную реакцию, позволили эффективно нейтрализовать рН реакционной смеси и устранить иные, несвязанные с рН, мешающие факторы.

Выводы

Использование трис-гидрохлорид буферных растворов является одним из способов коррекции рН при проведении испытания на бактериальные эндотоксины лекарственных препаратов, содержащих подкисляющие или ощелачивающие агенты и/или рН которых выходит за пределы требуемого Фармакопеей диапазона 6.0-8.0.

Коррекция рН с помощью буферных растворов может выполняться двумя различными методами: растворение лиофилизированного лизата в буферном растворе или добавление последнего в качестве разбавителя к испытуемому лекарственному препарату.

Процедура применения буферного раствора в качестве разбавителя на первоначальных этапах разведения анализируемого образца

позволяет, во-первых, минимизировать объем буфера в испытуемой пробе, во-вторых, значительно уменьшает степень разведения препарата.

Использование трис-гидрохлорид буферного раствора с рН 7.4 позволяет не только создать оптимальное для гелеобразования рН реакционной смеси, но и устраняет неблагоприятное влияние иных мешающих факторов, обусловленных функциональными свойствами или химическим строением тестируемых веществ.

ЛИТЕРАТУРА

1. 2.6.14. Бактеріальні ендотоксини / Державна Фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". - 1-е вид. - Доповнення 2. - Харків: «Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. - С. 115-125.
2. Cooper J.F. Using validation to reduce LAL pH measurements // LAL Times. 1997. - Vol. 1, № 2. - P. 1-3.
3. Dawson M.E. Interference with the LAL Test and How to Address it // LAL Update. 2005. - Vol. 22, № 3. - P. 1-5.
4. Pyrosol® LAL Reconstitution Buffer: Instruction for Use. - Associates of Cape Cod Incorporated, USA, 2008. - 2 p.
5. 0.1 M Tris HCl buffer solution: Instruction for Use. - Charles River Endosafe, USA. - 2 p.
6. 0.25 M Tris Base Buffer: Instruction for Use. - Charles River Endosafe, USA. - 2 p.
7. Overcome Your Inhibitions // LAL review. - 1994. - P. 1-4.
8. Appendix E // Guideline on Validation of the Limulus Amebocyte Lysate Test as an End-Product Endotoxin Test for Human and Animal Drugs, Biological Products and Medical Devices. - U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Food and Drug Administration, 1987. - P. 29-48.
9. Vancomycin Hydrochloride for Injection / The United States Pharmacopoeia. - USP-30, NF 25. - Rockville, 2007. - P. 3450.
10. Thiamine Hydrochloride Injection / The United States Pharmacopoeia. - USP-30, NF 25 bar. - Rockville, 2007. - P. 3331.
11. Довідник лікарських засобів. - Режим доступу: www.pharma-center.kiev.ua/view/ua/dov_lik_zas.
12. Limulus Amebocyte Lysate. Pyrotell®. - Associates of Cape Cod Incorporated, 2001. - 2 p.
13. 2.6.14. Bacterial endotoxins // European Pharmacopoeia. - 5th ed. - Sup. 5.7 - Strasbourg: Council of Europe, 2006 - P. 145-147.
14. (85) Bacterial Endotoxins Test / The United States Pharmacopoeia. - USP-30, NF 25. - Rockville, 2007. - P.109.
15. Vancomycin Injection // British Pharmacopoeia 2007. - Version 11.0.
16. Sullivan J. D., Watson S.W. Purification and properties of the clotting enzyme from Limulus lysate // Biochem. Biophys. Res. Commun. - 1975. - № 66. - P. 848-855.
17. Tai J. Y., Liu T. Studies on Limulus amebocyte lysate-isolation of pro-clotting enzyme // J. Biol. Chem. - 1977. - №. 252. - P. 2178-2181.
18. Amino acid sequence studies on horseshoe crab (Tachypleus tridentatus) coagulogen and the mechanism of gel formation / Takagi T., Hokama Y., Morita T. et al. // Biomedical application of the horseshoe crab (Limulidae) / Ed. E. Cohen. - New York, 1979. - P. 169-184.
19. Gould M.J. Pyrosol® Reconstitution Buffer // LAL Update. - 1989. - Vol. 7, № 3. - P. 1-2.

Резюме

Меркулова Ю.В. Чайка Л.О., Гомон О.М.

Використання буферних розчинів у випробуванні на бактеріальні ендотоксини

Наведено результати експериментального вивчення профілю рН реакційної суміші за умов використання

комерційного 0.2 М трис-гідрохлорид буферного розчину. Встановлено, що застосування буферного розчину ефективно нейтралізує рН реакційної суміші при проведенні випробування на бактеріальні ендотоксини лікарських засобів, що мають екстремальні для ЛАЛ-тесту значення рН. Розроблено методики корекції рН із використанням буферних розчинів, що передбачають розчинення ліофілізованого лізату у буфері або додавання останнього до лікарського препарату. Запропоновано застосування 0.2 М трис-гідрохлорид буферного розчину із рН 7.4 для усунення несприятливого впливу заважаючих ЛАЛ-реакції факторів, що обумовлені функціональними або хімічними властивостями досліджуваних речовин.

Summary

Merkulova Yu.V., Chaika L.A., Gomon O.N.

Use of buffer solutions in "Bacterial endotoxins" test

Data of experimental study of pH profile of reaction mixture on conditions of the use of commercial 0.2 M Tris HCl were given. It was established that the use of buffer solution efficiently neutralized pH of reaction mixture at the test for bacterial en-

dotoxins of drugs with extreme for LAL-test pH values. Methods of pH correction with the use of buffer solutions with the dissolution of frozen – dried lysate in buffer or its addition to drug were developed. The use of 0.2 M Tris HCl pH 7.4 for the elimination of adverse impact of interfering to LAL – reaction factors, which were provided by functional or chemical characteristics of analyzed substances, was proposed.

Меркулова Юлія Вадимовна. Ст. науч. сотр. (2003) лабораторії фармакопейного аналізу ГП УНФЦКЛС. Ст. науч. сотр. (2002) лабораторії общей фармакології ГП ГНЦЛС. К.б.н. (2002).

Чайка Леонід Александрович. Зав. лабораторією общей фармакології ГП ГНЦЛС (1990). К.мед.н. (1981).

Гомон Ольга Николаевна. Ст. науч. сотр. (1997) лабораторії фармакопейного аналізу ГП УНФЦКЛС. К.б.н. (1997).

УДК 582.9.49.22:581.8

Попова Н.В., Литвиненко В.И., Кичимасова Я.С.

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

Национальный фармацевтический университет

Морфолого-анатомическая стандартизация листа розмарина лекарственного

Проведено морфолого-анатомическое исследование листа розмарина лекарственного. Установлено, что отечественное лекарственное сырье этого вида соответствует требованиям Европейской Фармакопеи по макроскопическим и микроскопическим признакам.

Розмарин лекарственный *Rosmarinus officinalis* L. из сем. *Lamiaceae* — вечнозеленый ветвистый кустарник (или полукустарник), достигающий до 1 м и более в высоту, с беловато — голубыми цветками и узкими листьями. Розмарин в диком виде растет от побережья Средиземноморья до Гималаев. В культуре с давних времен в Англии, Германии, Франции, России, Украине, Скандинавских странах, Центральной и Южной Америке [2, 5, 8].

Розмарин можно отнести к наиболее известным культивируемым растениям, традиционно используемым в церемониях, связанных с рождением, свадьбами и похоронами [2, 5].

Издавна розмарин культивировали для получения эфирного масла, жидкости со специфическим запахом, которое входит в состав многих одеколонов, лосьонов для волос, косметических кремов. Лист розмарина используют как специю. В составе эфирного масла идентифицированы борнеол, цинеол, пинен, камфен и другие терпеноиды [5, 9].

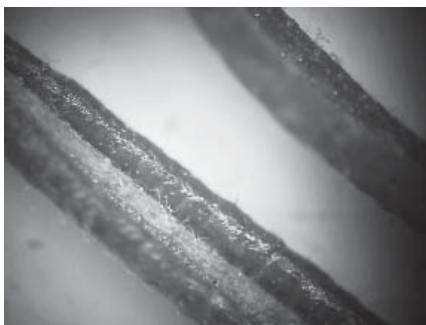
В медицине розмарин используют как антиспастическое средство при коликах, дис-

менореи, при респираторных инфекционных заболеваниях, как анальгезирующее, антиревматическое, желчегонное, отхаркивающее, антиэпилептическое средство. Рекомендуют как тонизирующее средство при физических и умственных нагрузках, а также как инсектицид и гербицид. Наружно препараты розмарина оказывают местнораздражающее действие, их используют при экземах, для лечения нарывов и ран [6, 8, 9].

Внимание исследователей привлекает не только эфирное масло, но и фенольные соединения. Одной из первых из этого полукустарника была выделена и установлена структура розмариновой кислоты. В настоящее время среди производных гидроксикоричной кислоты идентифицированы кофейная, хлорогеновая кислоты, а также дитерпены — розманол, карнозол, карносоловая кислота, розмари-дифенол, розмарихинон [7, 8].

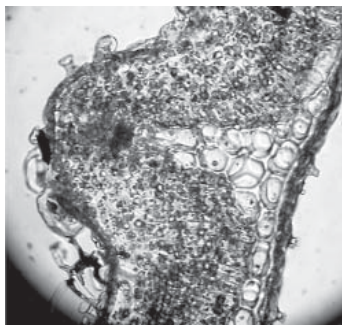
Благодаря высокому содержанию розмариновой кислоты, препараты розмарина привлекают внимание из-за высокой антиоксидантной, противовоспалительной, антиаллергической

Рисунок 1



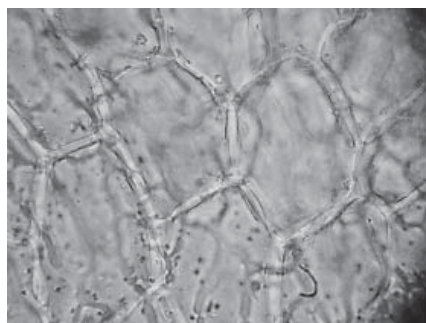
Лист розмарина (вид снизу)

Рисунок 2



Фрагмент поперечного среза листа

Рисунок 3



Крупные, неправильной формы клетки гиподермы с утолщенными, четковидными оболочками (вид сверху)

Рисунок 4



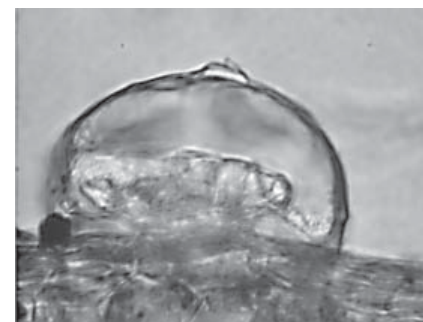
Ветвистый кроющий волосок

Рисунок 5



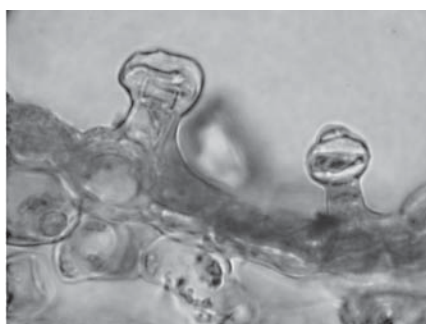
Восьмиклеточная эфиромасличная железка (вид сверху)

Рисунок 6



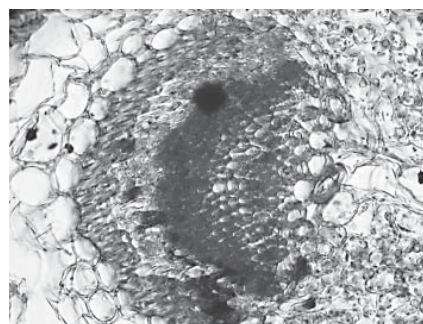
Эфиромасличная железка (вид сбоку)

Рисунок 7



Железистый волосок

Рисунок 8



Открытый коллатеральный проводящий пучок

и противораковой активности, как ингибитора перекисного окисления липидов [7].

Качество сырья розмарина регламентируют, в частности, Европейская Фармакопея, Британская Травяная Фармакопея [1, 4], отечественная АНД для листьев или травы розмарина отсутствует.

Известно, что в Европейской Фармакопее и в ГФ XI существуют разные методические подходы к анатомическому анализу растительного сырья. В монографиях ЕФ описаны анатомические диагностические признаки измельченного в порошок сырья, в то время как в отечественной АНД описываются микроскопические признаки на поперечных срезах и вид сырья с поверхности.

Учитывая тот факт, что качество листа розмарина в нашей стране не регламентировано и результаты предварительного анализа отличаются от зарубежных данных, актуальными являются исследования возможности гармонизации национальных требований по макро- и микроскопической идентификации листа розмарина с требованиями ЕФ [3, 4].

Целью данной работы является проведение сравнительного анализа макро- и микроскопических признаков листьев розмарина

лекарственного, описанных в разных источниках с результатами проведенных нами исследований.

Экспериментальная часть

Сырье (листья розмарина) заготавливали в Никитском ботаническом саду (Крым) в 2006-2008 гг.

Анализ требований различных нормативных документов по макроскопии листьев розмарина лекарственного приведен в Табл. 1.

Листья розмарина лекарственного линейные, цельнокрайние, с завернутыми вниз краями (Рис. 1), без черешков. Размеры листьев: длина (1-4) см и ширина (2-3) мм. Верхняя поверхность листа зеленая и морщинистая, нижняя зеленая или серовато-зеленая, опушенная (под лупой). Центральная жилка выступает с нижней стороны. Запах ароматный, слабый, вкус горьковатый.

Особенности микроскопического строения отечественных образцов листьев розмарина лекарственного изучали на сырье, измельченном в порошок, и на цельном сырье. Данные приведены в Табл. 2.

Микропрепараты листа розмарина лекарственного готовили из свежзамоченного, фик-

Таблица 1

Морфологические признаки листьев розмарина лекарственного

Признак	[4]	[1]	[11]	Соответствие отечественных образцов требованиям
форма	линейная, линейно – ланцетная, без черешка	листья линейные или линейно-ланцетные, изогнутые, без черешка, верхушка тупоконечная, основание — конусовидное	узколанцетная, сидячая; лист кожистый, блестящий	соответствует ЕФ
край	цельный с завернутыми вниз краями	край цельный, сильно завернут вниз	завернутый вниз	соответствует ЕФ
размеры	длина 1-4 см, ширина 2-4 мм	длина до 3.5 см, ширина 2-3 мм	длина до 3 см, ширина до 4 мм	длина 1-4 см, ширина 2-3 мм
цвет	верхняя поверхность темно-зеленая, нижняя серовато-зеленая	серовато-зеленый или редко коричневый		верхняя поверхность морщинистая, зеленая, нижняя — светло-зеленая
опушение, характер поверхности	верхняя поверхность гладкая и голая, нижняя густо опушенная с выступающей жилкой	верхняя поверхность сетчатая, нижняя - опушенная	молодые листья опушенные, старые — сверху гладкие, морщинистые, снизу войлочно опушенные, центральная жилка выступает снизу	верхняя поверхность морщинистая, нижняя опушенная, жилка сверху вдавлена, снизу выступает
вкус, запах	сильный ароматный запах	запах сильный, специфический, ароматный; вкус камфорный и горьковатый	запах пряный, камфорный; вкус пряный, горьковатый и ароматный, немного жгучий	запах слабый, ароматный, вкус горьковатый

Таблица 2

Анатомические диагностические признаки листьев розмарина

Признак	[4]	[1]	[11]	Соответствие отечественных образцов требованиям
цвет порошка	серовато-зеленый или желтовато-зеленый	порошок листа серовато-зеленый;	порошок листа серовато-зеленый	соответствует ЕФ
нижняя эпидерма	клетки с прямыми или слегка извилистыми оболочками	клетки нижней эпидермы с извилистыми оболочками	клетки многоугольные или с извилистыми оболочками	соответствует ЕФ
верхняя эпидерма	клетки с прямыми, слегка утолщенными и пористыми оболочками	клетки верхней эпидермы многоугольные со слегка утолщенными пористыми оболочками	клетки вытянутые, с утолщенными, пористыми оболочками, устьица отсутствуют	соответствует ЕФ
гиподерма	клетки крупные, неправильной формы с утолщенными и четковидными оболочками; гиподерма тянется вдоль листовой пластинки и прерывается серповидно-изогнутой палисадной паренхимой	расположена под верхней эпидермой, состоит из крупных, овальной формы клеток с утолщенными, четковидными оболочками	состоит из одного или нескольких слоев крупных, овальной формы клеток с утолщенными оболочками	соответствует ЕФ
устьичный аппарат	устьица многочисленные в нижней эпидерме, устьичный аппарат диацитного типа	устьичный аппарат диацитного типа, устьица встречаются в нижней эпидерме	большое количество устьиц в нижней эпидерме, устьичный аппарат диацитного типа	соответствует ЕФ
кроющие волоски	многочисленные многоклеточные ветвистые волоски в нижней эпидерме, в верхней эпидерме редко наблюдаются конические волоски	многочисленные многоклеточные ветвистые волоски в нижней эпидерме	многоклеточные, ветвистые, тонкостенные, до 300 мкм длиной	соответствует ЕФ
эфиромасличные железки и железистые волоски	многочисленные эфиромасличные железки с одноклеточной ножкой и головкой из 8 выделительных радиально расположенных клеток; железистые волоски с одноклеточной ножкой и одно- или двуклеточной сферической головкой	эфиромасличные железки и железистые волоски с одноклеточной ножкой и одно- или двуклеточной головкой расположены на обеих поверхностях листа	многочисленные эфиромасличные железки с одноклеточной ножкой и восьмиклеточной головкой и немногочисленные железистые волоски с одноклеточной ножкой и одноклеточной головкой	соответствует ЕФ

сированного и высушенного сырья общепринятыми методами [4, 10]. Изучение проводили под микроскопом МБР-6 при увеличении в 80, 200, и 400 раз.

Цвет порошка анализируемых образцов варьирует от светло-зеленого до серовато-зеленого, что соответствует требованиям ЕФ.

Лист дорсивентрального типа строения. Клетки верхней эпидермы вытянутые, прямоугольной или неправильной формы, со слегка утолщенными, иногда пористыми оболочками. Наблюдается складчатость кутикулы. Под верхней эпидермой хорошо видна гиподерма, состоящая из нескольких слоев крупных, не-

правильной формы или слегка округлых клеток с утолщенными оболочками (Рис. 3). На поверхностных препаратах заметно четковидное утолщение оболочек клеток гиподермы. Слой гиподермы примыкает к нескольким серповидно изогнутым слоям палисадной паренхимы (Рис. 2).

Клетки нижней эпидермы многоугольные, с прямыми или слегка извилистыми оболочками. В эпидерме наблюдается большое количество устьиц диацитного типа. Нижняя эпидерма имеет обильное опушение. Среди волосков и эфиромасличных железок следует выделить следующие:

- специфические кроющие многоклеточные тонкостенные ветвистые волоски со вздутыми сочленениями, и сужеными терминальными клетками (Рис. 4);
- характерные для сем. яснотковые секреторные эфиромасличные железки с короткой одноклеточной ножкой и головкой, состоящей из восьми радиально расположенных клеток (Рис. 5, 6);
- мелкие железистые волоски, состоящие из одноклеточной ножки и одноклеточной головки сферической формы (Рис. 7).

Центральная жилка однопучковая, выпуклая с нижней стороны и вогнутая с верхней стороны листа. Проводящая система представлена открытым коллатеральным пучком (Рис. 8).

Выводы

1. Отечественные образцы листьев розмарина лекарственного по макроскопической идентификации соответствуют требованиям ЕФ.
2. Отечественные образцы сырья соответствуют по микроскопической идентификации требованиям ЕФ. Микроскопическую идентификацию листьев розмарина, в соответствие с ЕФ, целесообразно проводить на измельченном в порошок сырье.

ЛИТЕРАТУРА

1. British Herbal Pharmacopoeia. - British Herbal Medicine Association, 1996. - P. 162 – 163.
2. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник / Відп. ред. Гродзінський А.М. — Київ: УРЕ, 1991. - С. 988 – 989.
3. Проблемы введения монографий на лекарственное растительное сырье в Государственную Фармакопею Украины /

Гриздуб А.И., Георгиевский Г.В., Тихоненко Т.М., Георгиевский В.П. // Фармаком. - 2004. - № 4. - С. 3-17.

4. European Pharmacopoeia - 6 ed. - Strasbourg: European department of the Quality of Medicines, 2007. - P. 2839-2840.

5. Wichtl M., Bisset N.G. Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals. - Stuttgart: Medpharm Scientific Publishers, 1994. — 566 p.

6. Anti-oxidant and pro-oxidant properties of active Rosemary constituents: carnosol and carnosolic acid / Aruoma O.I., Halliwell B., Aeschbach R., Loligers J. // Xenobiotica. — 1992. - Vol. 22. - P. 257 – 268.

7. Petersen M., Simmonds M. S.J. Rosmarinic acid // Phytochemistry. — 2003. - Vol. 62. - P. 121 – 125.

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

9. Зорин Е.Б., Сорокина А.А. Изучение эфирного масла розмарина лекарственного // Фармация. — 2008. - № 6. - С. 14 - 16.

10. Сербин А.Г. Атлас по анатомии растений / А.Г. Сербин, Л.С. Картмазова, В.П. Руденко, Т.Н. Гонтовая — Х.: Колорит, 2006. — 86 с.

11. Deutschen Arzneibuch. - Stuttgart: Detscher Apotheker Verlag, 1986.

Резюме

Попова Н.В., Литвиненко В.И., Кичимасова Я.С.

Морфолого-анатомічна стандартизація листя розмарину лікарського

Проведене морфолого-анатомічне дослідження листя розмарину лікарського. Встановлено, що вітчизняна лікарська сировина цього виду відповідає вимогам Європейської Фармакопеї за макроскопічними та мікроскопічними ознаками.

Summary

Popova N.V., Litvinenko V.I., Kichimasova Ya.S.

Morphological-anatomical standardization of rosemary leaf

Morphological-anatomical study of rosemary leaf was conducted. It was established that home herbal drug of this spice complied to requirements of the European Pharmacopoeia at microscopic and macroscopic characteristics.

Попова Наталя Вячеславовна. Окончила Харьковский фармацевтический институт (1981). К.фарм.н. (1986). Доцент Национального фармацевтического университета (1991).

Литвиненко Василий Иванович (р. 1932) Окончил Харьковский фармацевтический институт (1959). Д.х.н. (1990). Профессор (1991). Академик Инженерной академии Украины (2000). Зав.сектором химии и технологии фенольных препаратов ГП ГНЦАС.

Кичимасова Яна Сергеевна Окончила Украинскую фармацевтическую академию (2002). К.фарм.н. (2006). Ассистент Национального фармацевтического университета (2006).

Технологія лікарських засобів

УДК 616.155.18:577.115:547.953

Борщевский Г.И., Дихтярев С.И.

ОАО «ФАРМАК»

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

Стандартизация технологии изготовления липосомальной формы рекомбинантного интерферона альфа-2b

Статья посвящена разработке технологии получения липосомальной формы интерферона и вопросам ее стандартизации. Предложена схема получения липосом, содержащих рекомбинантный интерферон. Изучено влияние метода получения на размер частиц липосом, степень включения интерферона в липосомы. Проведено сравнение физико-химических свойств липосомальных образцов в жидкой и лиофилизированной формах. Доказана стабильность лиофилизированного интерферона, включенного в липосомы. Установлено снижение токсических свойств липосомальных форм интерферона. Предложена следующая технология: получение раствора липидов; получение липидной пленки; получение крупных липидных частиц; получение липосом; отделение не включенного в липосомы интерферона; стерилизующая фильтрация продукта; лиофилизация; герметизация в атмосфере азота или инертного газа; контроль продукта.

В настоящее время препараты рекомбинантного интерферона альфа-2b демонстрируют высокую эффективность при лечении различных заболеваний. Интерферон оказывает противовирусное действие, индуцируя в клетках состояние резистентности к вирусным инфекциям и модулирует ответную реакцию иммунной системы, направленную на нейтрализацию вирусов (например, хронически активного гепатита В и С у взрослых) и уничтожение инфицированных им клеток [3]. Препарат обладает антипролиферативным действием на некоторые опухоли человека, что позволяет его использовать для лечения новообразований лимфатической системы и системы кроветворения, солидных опухолей (например, саркома Капоши у больных СПИДом).

Для достижения терапевтического эффекта в большинстве случаев рекомендуют применять высокие дозы интерферона (до 5-10 млн МЕ в сут.). Применение таких дозировок обусловлено быстрым разрушением интерферона протеазами крови и других биологических жидкостей. В то же время введение высоких доз препарата приводит к ряду побочных эффектов: лихорадке, головной боли, быстрой утомляемости, ознобу, тошноте, гипотензии и ряду других. Кроме того, рекомбинантный интерферон вызывает продукцию нейтрализующих антител. Для устранения побочных эффектов, возможности сокращения доз вводимого препарата и повышения его эффективности было предложено создание липосомальных форм интерферона [5, 8].

Создание искусственных мембран — липосом — является одним из перспективных на-

правлений современной нанобиотехнологии [6, 7]. Липосомальные препараты обладают рядом несомненных преимуществ:

- защищают клетки организма от токсического действия лекарственных средств;
- пролонгируют действие введенного в организм лекарственного средства;
- защищают лекарственные вещества от деградации; способствуют проявлению направленной специфичности за счет селективного проникновения из крови в ткани;
- изменяют фармакокинетику лекарственных препаратов, повышая их фармакологическую эффективность;
- позволяют создать водорастворимую форму ряда лекарственных субстанций, увеличивая тем самым их биодоступность [2, 4, 6, 7].

В Украине зарегистрирована единственная липосомальная форма рекомбинантного интерферона для перорального применения — препарат «Липоферон» (ЗАО «Вектор-Медика», Новосибирск). Использование препарата в клинике подтвердило отсутствие побочных эффектов и высокую эффективность при пероральном способе введения.

В Украине ряд фармпроизводителей выпускают лекарственную форму рекомбинантного интерферона. ОАО «Фармак» производит препарат «Назоферон» - назальную форму рекомбинантного интерферона альфа-2b. При планировании производства инъекционного интерферона, было решено начать разработку липосомальной формы препарата для снижения токсических свойств, пролонгирования действия и повышения клинической эффективности.

Целью настоящего исследования явилось создание липосомальной формы противовирусного препарата — интерферона альфа-2b, представляющего собой белок с молекулярной массой около 19 кДа.

Материалы и методы

Хроматографию в тонком слое силикагеля проводили на пластинах «Silufol» в системе метанол - хлороформ - вода (65:25:4). Для идентификации состава фосфолипидов использовали стандартные образцы производства фирмы «Sigma». Присутствие продуктов окисления в образцах липидов и липосом определяли по отношению интенсивностей поглощения в УФ-области при длинах волн 233 нм и 215 нм в этаноле (индекс окисления) [1]. Количественное определение фосфолипидов проводили после хроматографирования образцов. Липидные фракции экстрагировали и в полученном экстракте определяли содержание липидного фосфора [1].

Для получения липосом использовали фосфатидилхолин (ФХ), выделенный из желтков куриных яиц «LIPOID E PC S». Для придания липосомам заряда в их состав вводили (10-20) % дифосфатидилглицерина (ДФГ), выделенного из сердечной мышцы крупного рогатого скота («Sigma»).

В работе использовали рекомбинантный интерферон альфа-2b с активностью не менее 4×10^8 МЕ/мл производства ООО «Фармапарк» (Москва).

Получение липосом проводили следующим образом: фосфолипиды в необходимых концентрациях и соотношениях растворяли в (10-15) мл смеси хлороформ - метанол (2:1). Смесь концентрировали на ротационном испарителе при температуре (37-40) °С до образования на стенках колбы тонкой липидной пленки. К содержимому прибавляли фосфатный буферный раствор (рН 7.2-7.4) с растворенным интерфероном альфа-2b (ИФА) (около 100000 МЕ/мл). Полученную грубую липидную эмульсию суспендировали в течение (30-45) мин в аппарате «Vortex» при комнатной температуре. Сформированные крупные липосомы обрабатывали ультразвуком в течение (20-25) мин выше температуры фазового перехода, либо проводили экструзию через двухслойный поликарбонатный мембранный фильтр с размерами пор 0.2 мкм до получения липосом со стандартными размерами. После получения липосом их подвергали стерилизующей фильтрации через мембраны с размерами пор 0.45 мкм и 0.22 мкм. Часть полученных образцов подвергали лио-

филизации. Лиофилизацию проводили на аппарате для сублимирования LZ-45. Жидкие образцы липосом предварительно насыщали стерильным азотом. Лиофилизированные образцы липосом герметизировали в атмосфере азота. Определение размера частиц проводили на приборе «Shimadzu SALD-1701» методом фотонной корреляционной спектроскопии. Размер частиц измеряли при помощи полупроводникового лазера при длине волны 375 нм. В качестве криопротектора при лиофилизации липосом использовали лактозу в концентрациях, определенных в предварительных экспериментах. Образцы в лиофилизированном и жидком виде исследовали в процессе хранения в течение 1 года и 3 месяцев.

В работе были использованы белые мыши массой (17-22) г и морские свинки массой (300-350) г.

Для определения степени включения интерферона в липосомы первоначально проводили отделение невключенного в липосомы интерферона. Для этого полученный препарат липосом суспендировали в водном растворителе (жидкие формы препаратов использовали непосредственно) и подвергали очистке на мембранах с порогом отсека 300 кДа. В фильтрационной жидкости определяли противовирусную активность свободного интерферона. Определение противовирусной активности проводили также в исходных образцах. Определение специфической противовирусной активности интерферона проводили с использованием перевиваемой культуры клеток тестисов поросят или перевиваемой культуре клеток человека L-41. В качестве вируса индикатора использовали вирус везикулярного стоматита штамма «Индиана». Все исследования проводили при сравнении со стандартным образцом Европейской Фармакопеи интерферона альфа-2. На указанной культуре клеток определяли токсичность полученных образцов в количестве 0.1 мл (1000 МЕ/мл).

Результаты исследований и их обсуждение

В первой группе экспериментов нами проведено изучение состава липидов, используемых для получения липосомальных образцов, а также липидного состава полученных липосом. При исследовании методом ТСХ дифосфатидилглицерина и фосфатидилхолина (при сравнении со стандартными образцами липидов: фосфатидилхолин (R_f 0.31 ± 0.03), дифосфатидилглицерин (R_f 0.81 ± 0.02), фосфатидилэтаноламин (R_f 0.56 ± 0.03), лизофосфатидилхолин (R_f 0.14 ± 0.02), сфингомиелин (R_f 0.19 ± 0.02),

фосфатидилсерин ($R_f 0.24 \pm 0.02$) липиды были идентифицированы и определен их качественный и количественный состав: фосфатидилхолин: основное вещество — 95.0 % - 97.4 % ($R_f 0.3 \pm 0.03$), фосфатидилэтаноламин — 0.6 % - 1.0 % ($R_f 0.58 \pm 0.03$), лизофосфатидилхолин — 1.2 % - 1.5 % ($R_f 0.12 \pm 0.03$), сфингомиелин — 1.2 % - 1.43 % ($R_f 0.18 \pm 0.02$); дифосфатидилглицерин: основное вещество 92.0 % - 94.3 % ($R_f 0.78 \pm 0.02$), фосфатидилхолин 2.7 % - 4.0 % ($R_f 0.3 \pm 0.02$), сфингомиелин ($R_f 0.18 \pm 0.02$) и фосфатидилсерин ($R_f 0.24 \pm 0.02$), суммарное количество которых 2.2 % - 3.0 %. Индекс окисленности для фосфатидилхолина составлял не более 0.3, для дифосфатидилглицерина - не более 0.8. Таким образом, полученные данные подтверждают, что используемые субстанции являются высокоочищенными и минимально окисленными по двойным связям в жирных кислотах (8). Индекс окисленности смеси липидов в концентрациях, указанных в Табл. 1, составлял 0.34 - 0.43.

Исследование препаратов липосом методом ТСХ позволило определить фосфолипидный состав препаратов. Учитывая, что в процессе получения липосом (ультразвуковая обработка и гомогенизация) может происходить окисление липидов и увеличение количества лизофосфатидилхолина, мы провели изучение этих параметров. Полученные нами результаты показали, что в составе липосом обнаруживаются фосфатидилхолин, дифосфатидилглицерин, фосфатидилэтаноламин, сфингомиелин. Количество лизофосфатидилхолина в различных образцах (Табл. 1) варьировало от 1.33 % до 1.61 % (от содержания фосфатидилхолина), что

свидетельствует о стабильности фосфатидилхолина в процессе получения липосом. Индекс окисленности липидов липосом при проведении технологического процесса не изменился по сравнению с исходной липидной смесью и составлял 0.36-0.42.

Для изучения кожно-сенсibiliзирующих свойств морским свинкам на выстриженные участки кожи наносили свободную форму интерферона и интерферон, инкапсулированный в липосомы, в дозе 10000 МЕ. Данные исследования кожно-сенсibiliзирующих свойств показало, что восемнадцатикратное нанесение препарата на кожу морских свинок не вызывало возникновение эритемы кожи, инфильтратов или отека, в то время как нанесение свободной формы интерферона уже через 9-12 нанесений приводило к инфильтратам и отекам. В качестве контроля использовали образцы липосом, не содержащих интерферон, которые не обладали кожно-сенсibiliзирующими свойствами.

В следующей группе экспериментов было проведено изучение токсичности образцов на мышах. Животным (10 мышей) внутрибрюшинно вводили в течение 3 сут по 0.5 млн МЕ в 0.5 мл растворителя и наблюдали в течение 7 сут после последней инъекции. В качестве контроля использовали образцы свободного интерферона, который вводили в тех же дозах. В результате проведенных экспериментов установлено, что у животных, получившие липосомальную форму препарата, не наблюдалось признаков интоксикации (за исключением слабости у 4 животных, которая проходила к 5-7 сут). В то же время, при введении свобод-

Таблица 1

Характеристика физико-химических и биологических свойств липосомальных образцов

Состав образца и его форма	Характеристика липосомальных форм			
	pH	Размер частиц, нм	Степень включения интерферона, %	Специфическая активность
ФХ + 10 % ДФГ лиофилизат	7.0-7.2	140-180	—	—
жидкий образец	7.1-7.2	80-120	—	—
ФХ + 20 % ДФГ лиофилизат	6.9-7.2	140-220	—	—
жидкий образец	7.0-7.2	80-130	—	—
ФХ + 10 % ДФГ + ИФА лиофилизат	7.2-7.4	120-200	40,6	1150000
жидкий образец	7.2-7.4	100-140	54.0	750000
ФХ + 20 % ДФГ + ИФА лиофилизат	7.1-7.4	120-240	58.8	1100000
жидкий образец	7.0-7.4	100-140	75.6	8500000

ной формы интерферона на 3-7 сут обнаружены проявления интоксикации: слабость, взъерошенность шерсти, озноб (из 10 животных у 2 летальный исход).

Результаты, полученные при изучении свойств липосомальных образцов интерферона альфа-2b, приведены в Табл. 1.

Как видно из данных, приведенных в Табл. 1, включение интерферона в липосомы зависит от их состава, формы образца и размера липосомы. Использование предложенного способа получения позволяет инкапсулировать в липосомы от 40 % до 75.6 % взятого в эксперимент интерферона. Необходимо отметить, что лиофилизация продукта способствовала сохранению противовирусной активности образцов, но, в то же время, приводила к увеличению размера частиц после ресуспендирования в водных растворителях. Диаметр лиофилизированных липосом после регидратации увеличивался до (180-240) нм, что позволяет использовать данные липосомы для применения при различных способах введения (1-3). Указанные размеры полученных липидных частиц, определенные методом фотонной корреляционной спектроскопии и их способность включать в свою структуру белок интерферона позволяет нам определить, полученные структуры как липосомы. Доказательством включения интерферона, в липосомы являются результаты очистки эмульсии от невключенного белка путем ультрафильтрации через мембраны с порогом отсека 300 кДа. Свободный белок интерферона удалялся в процессе фильтрации. Таким образом, только интерферон, инкапсулированный в липосомы, остается в концентрированном и очищенном препарате после мембранной фильтрации.

В результате проведенных исследований установлена стабильность предложенного липосомального препарата на протяжении 24 мес. Активность препарата должна находиться в пределах от 80 % до 125 % от номинального значения [9].

Последующее хранение препарата приводит к уменьшению противовирусной активности.

Также необходимо отметить, что при этом сохраняется размер липосом, который даже при 28 месяцах хранения составляет (140-240) нм.

Изучение лиофилизированных липосом по диаметру частиц и противовирусной активности показало, что препарат стабилен в течение 24 мес.

Обращает на себя внимание значительное снижение активности в жидких формах продукта. Учитывая, что указанные исследования были проведены через 1 мес после получения стерильных образцов, можно предположить, что для создания жидкой формы липосомального интерферона необходимо проводить дальнейшие исследования по определению состава жидких форм препарата. Одной из причин снижения активности в жидких формах препарата может являться агрегация липосом в водной среде, что обнаруживалась нами при измерении оптической плотности при длине волны 540 нм. Кроме того, при дальнейшем наблюдении мы обнаруживали незначительный осадок (через 2 мес), что также может свидетельствовать о нестабильности данного состава жидких форм. Результаты, полученные при исследовании биологической активности лиофилизированных образцов *in vitro*, свидетельствуют о сохранении противовирусной активности на протяжении 24 мес при температуре хранения (4-8) °С (Табл. 2). Также необходимо отметить, что введение в жидкие липосомальные формы натрия хлорида в физиологической концентрации стабилизировало противовирусную активность интерферона.

Предлагается следующая технология получения липосом, нагруженных рекомбинантным интерфероном альфа-2b.

Стадия 1. Получение раствора липидов в органическом растворителе.

Стадия 2. Концентрация раствора липидов до получения липидной пленки.

Стадия 3. Получение раствора интерферона в соответствующем буферном растворе.

Стадия 4. Снятие липидной пленки буферным раствором и получение крупных липидных частиц.

Таблица 2

Изучение стабильности липосомального препарата интерферон альфа-2b в процессе хранения

Срок хранения	рН	Характеристика липосомальных форм		
		Размер частиц, нм	Степень включения интерферона, %	Специфическая активность, МО
исходный	7.15	120-200	72.5	1050000
6 мес.	7.1-7.2	100-200	70.8	900000
12 мес.	6.9-7.2	120-220	73.5	1000000
18 мес.	7.0-7.2	100-200	68.8	950000
24 мес.	7.2-7.4	120-200	70.6	900000
28 мес.	7.2-7.4	140-240	67.6	810000

Стадия 5. Получение липосом либо ультразвуковой обработкой, либо гомогенизацией.

Стадия 6. Отделение не включенного в липосомы интерферона.

Стадия 7. Стерилизующая фильтрация продукта; розлив и лиофилизация продукта; герметизация в атмосфере азота или инертного газа.

Стадия 8. Контроль готового продукта.

Для стандартизации технологического процесса получения липосом на критических стадиях мы проводили следующие измерения: на стадии 5 при получении липосом контролировали оптическую плотность при длине волны 540 нм и диаметр образуемых частиц. Указанные параметры определяли после проведения каждого цикла и при этом оптическая плотность и диаметр липосом должны уменьшаться с каждым циклом. Стабильность оптической плотности и диаметра липосом свидетельствует о нарушениях регламентируемых параметров процесса: температуры, значения pH, ионной силы, давления, частоты ультразвука и др. Соблюдение определенных нами параметров гарантирует получение стандартного и стабильного препарата.

Процесс сублимационной сушки липосом (стадия 7) сводится к двум технологическим операциям: первоначально удаляется свободная вода до (80-85) %, причем скорость процесса сушки постоянна и занимает около 50 % общего времени; и второй операции, при которой удаляется до (95-98) % воды, являющейся связанной, т.е. входящей в структуру липосомы. Установлено, что ряд факторов влияет на скорость и качество процесса сублимации: концентрация липидов и вспомогательных веществ в препарате, объем высушиваемого препарата и площадь поверхности испарения, наличие и вид криопротектора. Концентрация вещества в готовом продукте определялась путем исследования противовирусной активности и технологическими возможностями. При использовании низких концентраций фосфатидилхолина и лактозы нами получен препарат в «неоформленной массе», который обладал высокой гигроскопичностью, что приводило к «оседанию» массы, её плавлению и снижению активности интерферона. Избыток концентрации приводит, с одной стороны, к значительным трудностям проведения стерилизующей фильтрации, а с другой стороны — к повышению остаточной влажности (более 5.0 %) и, в результате, к «оплавлению» массы. Стандартизацию процесса лиофилизации проводили по следующим параметрам: первичная температура препарата — до начала

лиофилизации (– (55-65) °C); первичная стадия процесса (– (40-45) °C) — (36-40) ч; вторичная стадия процесса (– (45-50) °C) — (35-40) ч; конечная температура препарата в аппарате (25-27) °C — не более 5 ч. Температура конденсатора на стадии сушки — (60-65) °C.

Выводы

На основании результатов проведенных исследований предложена технология получения стабильной лиофилизированной липосомальной формы интерферона альфа-2b.

Установлены основные параметры для критических стадий, влияющих на воспроизводимость технологического процесса и получение готового продукта, соответствующего регламентным требованиям.

Показано снижение токсических свойств липосомальных форм интерферона. Размер липосом и содержание инкапсулированного интерферона позволяет создать липосомальную форму рекомбинантного интерферона как для интраназального, так и инъекционного введения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бергельсон Л. Д. Препаративная биохимия липидов / Л.Д. Бергельсон, Э.В. Дятловицкая // М.: Наука, 1981. — 256 с.
2. Дудниченко А.С. Липосомальные лекарственные препараты в эксперименте и клинике / А.С. Дудниченко, Ю.М. Краснопольский, В.И. Швец // Харьков: РА-Каравелла, 2001. — 143 с.
3. Попов В.Ф. Лекарственные формы интерферонов / В.Ф. Попов // М.: Триада-Х, 2002. — 136 с.
4. Ebrahim Sh. Applications of Liposomes in ophthalmology / Sh. Ebrahim, Gy. A. Peyman // Survey of ophthalmology. — 2005. — Vol. 50, № 2. — P. 167-181.
5. Epstein D.A. Altered pharmacological properties of liposome-associated human interferon-alpha / D.A. Epstein, W.E. Stewart // J. Virol. — 1982. — Vol. 41, № 3. — P. 575-582.
6. Jain K.K. Nanotechnology - based Drug delivery for cancer / K.K. Jain // Technology in Cancer Res. — 2005. — Vol. 4, № 4. — P. 407-416.
7. Shvets V.I. From Liposomes of the 1970s to 21st Century Nanobiotechnology / V.I. Shvets, A.P. Kaplun // Nanotechnologies in Russia. — 2008. — Vol. 3, № 11-12. — P. 643-655.
8. Yang Li. A novel method to prepare highly encapsulated interferon alpha-2b containing liposomes for intramuscular sustained release / Li Yang, W. Yang // European J. of Pharmaceuticals and Biopharmaceuticals. — 2006. — Vol. 64, № 1 — P. 9-15.
9. European Pharmacopoeia - 6 ed. - Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare of the Council of Europe, 2007. — Vol. 1. - P. 2150-2152.

Резюме

Борщевський Г.І., Діхтярьов С.І.

Стандартизація технології виготовлення ліпосомальної форми рекомбінантного інтерферону альфа-2b

Стаття присвячена розробці технології одержання ліпосомальної форми інтерферону та питанням її стандартизації. Запропоновано схему одержання ліпосом, що містять рекомбінантний інтерферон. Вивчено вплив методу одержання на розмір частинок ліпосом, ступень включення

інтерферону до ліпосом. Проведено порівняння фізико-хімічних властивостей ліпосомальних зразків у рідкій і ліофілізованій формах. Доведено стабільність ліофілізованого інтерферону, включеного до ліпосом. Також встановлено зниження токсичних властивостей ліпосомальних форм інтерферону. Запропоновано таку технологію: отримання розчину ліпідів, отримання ліпідної плівки; отримання великих ліпідних частинок; отримання ліпосом; відокремлення не включеного до ліпосом інтерферону; стерилізуюча фільтрація продукту; ліофілізація; герметизація в атмосфері азоту або інертного газу; контроль продукту.

Summary

Borshevskiy G.I., Dikhtyarev S.I.

Standardization of the manufacturing methods of liposomal form of recombinant interferon alfa-2b

The article is devoted to the development of the technology of the manufacturing of liposomal form of an interferon and the matters of its standardization. The scheme of the manufacturing of liposomes with recombinant interferon was proposed. An impact of manufacturing method to the size of particles of liposomes, the level of the content of interferon in liposomes

were studied. Comparative analysis of physical chemical characteristics of liposomal samples of in liquid and frozen-dried forms was conducted. It was proved the stability of frozen-dried interferon in liposomes. A decrease of toxic characteristics of liposomal forms of interferon was established. Next method of manufacturing was proposed: production of the solution of lipids; production of lipid coat; production of large lipidic particles; production of liposomes; separation of liposome-free interferon; sterilizing filtration of the product; freeze-drying; hermetic sealing in atmosphere of nitrogen or inert gas; control of the product.

Борщевский Геннадий Ильич. Окончил Харьковский политехнический институт, факультет органической химии (1987) и Национальный фармацевтический университет (2008). Ведущий специалист департамента биотехнологий ОАО «Фармак».

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

Організація діяльності фармацевтичних підприємств

УДК 615.15:331.103.12

Галій Л.В.

Національний фармацевтичний університет

Наукове обґрунтування моделі компетенцій провізора аптеки

Розроблено модель компетенцій провізора аптеки, що складається із обґрунтованого переліку компетенцій (шести диференціюючих і трьох порогових) та шкали їх оцінювання. Запропоновану модель компетенцій провізора аптеки доцільно розглядати як стандарт професійної діяльності спеціалістів, що обіймають відповідну фармацевтичну посаду.

Ефективність діяльності будь-якої організації значною мірою визначається ефективністю діяльності персоналу, що, у свою чергу, залежить від наявності та розвитку у працівників необхідних компетенцій [1, 3, 4, 8, 9]. Враховуючи зазначене, систему базових якостей спеціаліста фармацевтичної організації, що дозволяє йому ефективно вирішувати завдання та виконувати обов'язки із належного фармацевтичного забезпечення, ми розглядаємо як фармацевтичну компетенцію. А перелік таких базових якостей та індикатори поведінки працівника, що відповідають різному рівню розвитку компетенції, є моделлю компетенцій спеціаліста певної фармацевтичної посади.

Питання значущості компетентнісного підходу в управлінні персоналом фармацевтичних організацій та узагальнення зарубіжного досвіду щодо визначення компетенцій досліджувалися нами раніше [2, 5, 6].

Метою даної роботи є обґрунтування та створення моделі компетенцій провізора аптеки, як ключової посади у фармацевтичній галузі.

Відповідно до загальної методології визначення компетенцій спеціалістів фармацевтичної організації проведення досліджень передбачає виконання певної послідовності дій:

- організаційного аналізу, під час якого визначаються стратегічні цілі фармацевтичної організації та з'ясовуються ключові показники діяльності спеціалістів фармацевтичної організації;
- аналізу виконання роботи з метою визначення характеристик або індикаторів поведінки, що характеризують ефективно та неефективно виконання завдань та обов'язків спеціалістів фармацевтичної організації, які обіймають певні фармацевтичні посади;
- безпосереднього визначення компетенцій, тобто їх відбору та опису;
- створення моделі компетенцій шляхом розробки шкали оцінювання кожної із визначених компетенцій;
- перевірки моделі компетенцій (її валідації);
- впровадження запропонованих моделей у систему управління персоналом фармацевтичних організацій.

Таблиця 1

Диференціюючі компетенції провізора аптеки та шкала їх оцінювання

Компетенція та її ранг	Індикатори поведінки провізора аптеки відповідно до певного рівня розвитку компетенції				
	незадовільний рівень	нижчий за очікуваний рівень	очікуваний рівень	вищий за очікуваний рівень	видатний рівень
Міжособистісне розуміння (5)	Не розуміє почуття, настрої або дії пацієнта. Пояснює його поведінку через соціокультурні, національні, вікові або гендерні стереотипи. Не співчуває або виявляє неповагу до пацієнта	Не виявляє явного непорозуміння та зневаги до пацієнта, але не вживає спроб до активного слухання	Докладає зусилля та активно слухає пацієнта. Заохочує його до відвертої розмови. Розуміє емоції пацієнта	Розуміє невиказані думки та почуття пацієнта. Прогнозує та виявляє готовність до певних специфічних поведінкових реакцій із боку пацієнта. Є гарним та «відкритим» співрозмовником для нього	Розуміє причини скритих та глибоких переживань пацієнта, його турботи та проблеми. Допомогає пацієнтові упоратися із виявленими проблемами
Орієнтація на пацієнта (5)	Не реагує на пацієнта. Не підтримує комунікативний процес. Виявляє недобррозичливе ставлення до пацієнта	Реагує на потреби пацієнта (запитання, скарги). Підтримує комунікативний процес. Виявляє доброзичливе ставлення до пацієнта	Ініціює комунікативний процес. Задовольняє потреби пацієнта. Намагається з'ясувати скриті потреби пацієнта. Вирішує складні ситуації у роботі з пацієнтами	Пропонує консультації з вирішення скритих проблем пацієнта, наприклад, проблем здоров'я членів родини	Становиться особистісним консультантом пацієнта з питань фармації. Користується його повною довірою. Несе відповідальність за рекомендації та стан здоров'я пацієнта у довгостроковій перспективі
Фармацевтична експертиза (4)	Уникає або чинить опір поповненню професійних знань та умінь, розповсюдженню нових технологій	Не виявляє інтересу до поповнення професійних знань, але не чинить опір новим знанням та технологіям	Є експертом із питань фармації для пацієнта. Активно підтримує актуальність професійних знань і умінь, самостійно їх розширює	Є експертом із питань фармації для співробітників ФО. Відіграє роль професійного консультанта та наставника для своїх колег	Уживає значних зусиль щодо засвоєння нових знань та умінь. Бере участь у науково-практичних конференціях, є автором публікацій у професійних виданнях
Самоконтроль (4)	Втрачає контроль над поведінкою. Виявляє негативний емоційний стан по відношенню до пацієнтів або колег	Уникає пацієнтів або ситуацій, що провокують негативні емоції	Протистоїть спокусі виявити імпульсивну поведінку, контролює власні емоції під час конфлікту	Спокійно реагує на стресові ситуації. Використовує техніки управління поведінкою під час конфлікту	Конструктивно реагує та управляє стресовою ситуацією. Допомогає оточуючим вийти із стресу
Турбота про порядок, якість та акуратність (3)	Допускає помилки у роботі з матеріальними цінностями (товаром і грошима). Не підтримує порядок на робочому місці	Підтримує порядок на робочому місці, але недостатньо контролює виконання роботи	Організовує робоче місце. Ретельно контролює виконання обов'язків, що закріплені посадовою інструкцією провізора	Контролює роботу колег. Розробляє стандартні операційні процедури ФО. Створює або удосконалює інформаційні системи та бази даних ФО	-
Здатність чинити вплив (3)	Примушує пацієнта здійснити вибір певної (як правило, найдорожчої) схеми лікування. Прагне задовольнити власні інтереси, не зважаючи на інтереси та реальні потреби пацієнта	Не виказує спроб вплинути, умовити або переконати пацієнта	Проявляє намір вплинути або умовити пацієнта щодо вибору певної схеми лікування. Використовує прямі методи впливу: наводить приклади, аргументи, оперує даними та цифрами	Надає адаптовану до рівня та інтересів кожного пацієнта інформацію щодо вибору лікарських засобів та можливих схем лікування. У разі потреби наводить складні, поетапні аргументи або заручається підтримкою експерта (завідувача аптеки, лікаря)	-

Визначальними науковими методами, що були використані нами у роботі, є інтерв'ювання для отримання прикладів поведінки та проведення групових сесій експертів [7].

У цілому, у дослідженнях із визначення компетенцій, що здійснювалися нами протягом 2008-2009 років під час проведення курсів підвищення кваліфікації спеціалістів фармації, брали безпосередню участь близько чотирьохсот фахівців із шести областей України (Дніпропетровської, Донецької, Луганської, Миколаївської, Полтавської та Харківської).

За результатами проведених досліджень нами визначено та обґрунтовано перелік компетенцій провізора аптеки. До того ж, серед цих компетенцій окремо виділені компетенції диференціюючі, розвиток яких безпосередньо пов'язаний із рівнем ефективності діяльності на посаді провізора аптеки, та компетенції порогові тобто обов'язкові для виконання обов'язків певної фармацевтичної посади, але ті, що не впливають на рівень ефективності роботи працівників (Табл. 1 і 2).

З іншого боку, нами виділено декілька кластерів компетенцій провізора аптеки, при цьому об'єднання компетенцій у кластери проводилося відповідно до наявності спільного базового наміру або мотиву, що визначає певний тип поведінки спеціалістів фармації.

Отже, визначальними компетенціями провізора аптеки є «міжособистісне розуміння» та «орієнтація на пацієнта». Ці компетенції віднесені нами до єдиного кластеру — «Допомога та обслуговування пацієнта», бо їх об'єднує існування спільного соціального мотиву — аффіліації, тобто особистісної (альтруїстичної) зацікавленості у спілкуванні з іншими особами.

Щодо компетенції «міжособистісного розуміння», то рівень володіння нею виявляється через сприйняття настрою пацієнта; розуміння глибоких причин і моделей його поведінки або певних проблем, прогнозування та готовності провізора до можливих поведінкових реакцій із боку пацієнта. Вважаємо, що саме компетенція «міжособистісне розуміння» є основою для надання ефективного та якісного (належного) фармацевтичного забезпечення пацієнта. Як правило, вона тісно пов'язана із компетенцією «орієнтація на пацієнта». Виявляючи останню, провізор зосереджується не лише на розумінні думок, емоцій і почуттів пацієнта, а і спробує зрозуміти його потреби.

Ще дві із визначених компетенцій провізора аптеки, а саме «здібність чинити вплив» та «побудова відносин» відносяться до кластеру «вплив на оточуючих». Зазначені компетенції

об'єднуються у цей кластер через наявність у працівника певної потреби у владі, але владі саме соціально-ефективної, тобто не для задоволення особистісних інтересів, а для вирішення завдань і загальної місії фармацевтичної організації. Навпаки, жорстка внутрішня конкуренція між співробітниками та прагнення провізора аптеки чинити вплив суто в особистісних цілях характеризує незадовільний рівень розвитку компетенцій цього кластеру.

Таблиця 2

Порогові компетенції провізора аптеки та шкала їх оцінювання

Компетенція	Індикатори поведінки провізора аптеки відповідно до певного рівня розвитку компетенції	
	нижчий за очікуваний рівень	очікуваний рівень
Побудова відносин	Утримується від контактів і соціальної взаємодії	Підтримує робочі контакти та відносини. Усвідомлено здійснює спроби до встановлення порозуміння із партнерами ФО, інколи ініціює неформальні відносини
Аналітичне мислення	Не має здібностей до логічного мислення та визначення відносин «причина-наслідок»	Аналізує певну ситуацію щодо звернення пацієнта до фармацевтичної допомоги. Визначає та здійснює послідовність (алгоритм) надання фармацевтичного забезпечення
Командна робота та співпраця	Не співпрацює із колегами. Протистоїть та руйнує команду, викликає проблеми у командній роботі	Охоче співпрацює із колегами. Виконує власну частину командної роботи. Підтримує колег

Ознаками поведінки, що характеризують наявність та розвиток компетенції «здатність чинити вплив», є використання провізором під час розмови з пацієнтом конкретних прикладів, оперування фактами, цифрами та даними. Також це може бути надання або утримання певної інформації з наміром отримання впливу на пацієнта. Враховуючи, що характер здійснення фармацевтичного забезпечення завжди обме-

жений етичними нормами та принципами, для оцінки цієї компетенції видатний рівень її розвитку не передбачений.

Компетенція «побудова відносин» виявляється через прагнення провізора аптеки до проведення внутрішніх або зовнішніх комунікацій з організаційною (виробничою) метою. Ознаками поведінки, що демонструють наявність цієї компетенції, є усвідомлена робота з побудови відносин із партнерами фармацевтичної організації, обмін особистісною інформацією з метою порозуміння з ними, налагодження професійної мережі зв'язків. Оскільки ця компетенція є пороговою, то шкала її оцінювання складається лише із двох рівнів: нижчий за очікуваний та очікуваний.

До когнітивних компетенцій провізора аптеки, основою яких є мотив пізнання, належать «фармацевтична експертиза» та «аналітичне мислення».

У компетенції «фармацевтична експертиза» доцільно визначати як глибину, так і характер її набуття та розширення. Прикладами поведінки, що притаманні спеціалістам фармації, які володіють експертними знаннями, є певні дії щодо актуалізації професійних знань і вмінь, проходження курсів підвищення кваліфікації або самонавчання, виконання ролі наставника, у тому числі під час проходження студентами виробничої практики, тощо.

Ще однією компетенцією із цього кластеру, але компетенцією пороговою, є «аналітичне мислення». Воно включає здатність спеціаліста фармації зрозуміти певну ситуацію щодо надання фармацевтичного забезпечення пацієнту шляхом розподілення її на окремі частини, проведення систематичних порівнянь окремих частин та аспектів ситуації, визначення причинних відносин і раціонального розставлення пріоритетів (симптоматика та діагностика стану здоров'я, можливість здійснення самолікування, визначення фармакотерапевтичних груп ЛЗ, вибір ЛЗ тощо).

За рейтингом в ефективності роботи провізора аптеки, компетенції, що не віднесено до вищерозглянутих кластерів, розташовуються так: «самоконтроль», «турбота про порядок, якість та акуратність», «командна робота та співпраця».

Компетенція «самоконтроль» характеризує ефективність провізора аптеки як особистості. Інакше кажучи, вона відображає певний рівень розвитку та зрілості його особистості по відношенню до оточуючих та роботи. Ознаками поведінки, що характеризують наявність і розвиток компетенції «самоконтроль» у про-

візора аптеки, є стримування ним власної імпульсивної поведінки, збереження спокою під час стресу, пошук конструктивного виходу із стресових ситуацій.

Компетенція «турбота про порядок, якість та акуратність» виявляється провізором аптеки починаючи з підтримування порядку на власному робочому місці до здійснення контролю якості надання фармацевтичного забезпечення пацієнта. Прикладами поведінки, що демонструють розглянуту компетенцію, є контроль та перевірка роботи (правильності оформлення рецептурних бланків, терміну дії рецепта, сумісності інгредієнтів, відповідності дозування ЛЗ віку пацієнта, перерахунок грошей у касі тощо).

Останньою із визначених компетенцій провізора аптеки (пороговою) є «командна робота та співпраця». Вона виявляється через прагнення окремого працівника фармацевтичної організації бути частиною єдиної команди, спільно працювати та протистояти зайвій внутрішній конкуренції. Прикладами поведінки, що характеризують наявність та розвиток компетенції «командна робота та співпраця» у провізора аптеки, є надання цінної інформації та обмін нею із колегами, відстоювання командних інтересів, підтримка та позитивні очікування по відношенню до колег.

Отже, обґрунтовану модель компетенцій провізора аптеки, що складається із шести диференціюючих і трьох порогових компетенцій, доцільно розглядати як стандарт професійної діяльності спеціалістів, що обіймають відповідну фармацевтичну посаду.

Висновки

1. Розроблено модель компетенцій провізора аптеки, що складається із обґрунтованого переліку компетенцій і шкали їх оцінювання.

2. Запропонована модель компетенцій провізора аптеки є основою побудови усєї системи управління персоналом фармацевтичних організацій від підбору й оцінювання до мотивації та оплати праці спеціалістів фармації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бояцис Р. Компетентный менеджер. Модель эффективной работы / Р. Бояцис. — М.: НИРРО, 2008. — 352 с.
2. Галій Л.В. Наукове узагальнення зарубіжного досвіду визначення компетенцій персоналу / Л.В. Галій // Фармацевтичний журнал. — 2009. — № 2. — С. 40-45.
3. Робертс Г. Рекрутмент и отбор. Подход, основанный на компетенциях / Г. Робертс. — М.: НИРРО, 2005. — 288 с.
4. Спенсер С. Компетенции на работе / С. Спенсер, Л. Спенсер. — М.: НИРРО, 2005. — 384 с.
5. Толочко В.М. Управление персоналом фармацевтических организаций на основе створення моделі компетенцій / В.М. Толочко, Л.В. Галій // Фармацевтичний журнал. — 2008. — № 5. — С. 12-16.

6. Толочко В.М. Требования к персоналу фармацевтических организаций: квалификация или компетенции? / В.М. Толочко, Л.В. Галий // Провизор. — 2009. — № 3. — С. 20-22.
7. Толочко В.М. Наукове обґрунтування та розробка моделей компетенцій спеціалістів фармації: Методичні рекомендації / В.М. Толочко, Л.В. Галий. — К., — 2009. — 23 с.
8. Boyatzis R. Competencies in the 21st century / R. Boyatzis // Journal of Management Development. — 2008. — Vol. 27, № 1. — P. 5-12.
9. Wickramasinghe V. A comparative analysis of managerial competency needs across areas of functional specialization / V. Wickramasinghe, N.Zoyza // Journal of Management Development. — 2009. — Vol. 28, № 4. — P. 344-360.

Резюме

Галий Л.В.

Научное обоснование модели компетенций провизора аптеки

Разработана модель компетенций провизора аптеки, которая состоит из обоснованного перечня компетенций

(шести дифференцирующих и трех пороговых), а также шкалы их оценивания. Предложенную модель компетенций провизора аптеки целесообразно рассматривать как стандарт профессиональной деятельности специалистов, занимающих эту должность.

Summary

Galiy L.V.

Scientific base of the model of competencies of the pharmacy's pharmacist

The model of competencies of pharmacy's pharmacist, which consisted of the grounded list of competencies (six differential and three threshold), and the scale of their evaluation, was developed. Proposed model of competencies of pharmacy's pharmacist was expediently to examine as a standard of professional activity of specialists, holding this position.

Галий Лариса Віталіївна. Докторант кафедри управління та економіки фармації ІПКСФ Національного фармацевтичного університету. К.фарм.н. Доцент.

УДК 65:661.12

Посилкіна О.В., Сагайдак-Нікітюк Р.В.
Національний фармацевтичний університет

Методика управління логістичними ризиками в умовах фармацевтичної галузі

Розкрито сутність логістичних ризиків у фармації. Визначено джерела виникнення логістичних ризиків. Запропоновано компромісну модель управління логістичними ризиками у фармації.

В умовах ринку перед підприємствами фармацевтичної галузі гостро постає проблема управління ризиками, у тому числі і логістичними ризиками, поява яких пов'язана із помилками або прорахунками в управлінні матеріальними та супутніми потоками (запізнення поставок субстанцій на фармацевтичні підприємства (ФП), некомплектність замовлень, невірно розрахований обсяг закупок тощо). Це обумовлює необхідність розробки методології та методичного апарату управління логістичними ризиками з урахуванням специфіки фармацевтичної галузі.

Підходи до управління логістичними ризиками на даний час ще не нашли широкого розповсюдження, тому ця проблема практично не висвітлена у працях як вітчизняних, так і зарубіжних учених. Серед вітчизняних учених, які досліджували окремі аспекти управління логістичними ризиками у промисловості, такі науковці, як Єнченко Є.В., Тридід О.М., Ревенко В.Л. [1-5]. У фармації деякі аспекти ідентифікації й оцінки ризиків, пов'язаних із діяльністю оптових ФП, займалися Мнушко З.М., Дорохова Л.П., Євтушенко О.М., Куценко С.А. [6].

У зв'язку з тим, що логістичні ризики виникають протягом всього логістичного ланцюга — від поставки матеріальних ресурсів (МР) від

постачальника до доставки лікарських засобів (ЛЗ) споживачам - для їх мінімізації необхідно вирішити такі проблеми: визначити характерні ознаки логістичних ризиків у фармації, здійснити їх ідентифікацію (виявити джерела логістичних ризиків, їх види, наслідки та збитки), визначити межі припустимості рівня логістичних ризиків для галузі, розробити методи аналізу та механізм управління логістичними ризиками у фармації.

Метою даної роботи є створення ефективного механізму управління логістичними ризиками для своєчасного забезпечення споживачів необхідними і якісними ЛЗ із мінімальними витратами.

Порушення у діяльності логістичних систем ФП (неритмічність закупівлі МР і збуту ЛЗ, збільшення часу транспортування, невиконання умов договорів, невірний вибір транспортних засобів, постачальників, посередників або замовників; вплив природних явищ і стихійних лих; випадковість (аварії, пожежі тощо), незбалансованість основних компонентів діяльності ланок логістичної системи; незадовільна політична, економічна, екологічна ситуація у державі, недосконалість законодавства; низька якість роботи постачальників, посередників, споживачів тощо) призводить до виникнення

певних ризикованих ситуацій, що суттєво знижують ефективність лікарського забезпечення населення. Тому виникає необхідність розробки та впровадження ефективних методів та інструментів управління логістичними ризиками у фармації [1, 2].

Логістичний ризик у фармації — це подія, що призводить до збитків або виникнення несприятливої ситуації, або невідповідного результату, пов'язаних із рухом матеріальних і супутніх потоків протягом логістичного ланцюга.

Логістичні ризики у фармації можуть виникати протягом усього логістичного ланцюга, оскільки існує значна кількість джерел їх виникнення (наприклад, неповнота і недостатність інформації про об'єкт, процес, явище, яких стосується логістичне рішення; обмежені можливості щодо збору й обробки інформації; обмеженість і недостатність матеріальних, фінансових, трудових та інших ресурсів, необхідних для дієвості логістичної системи) (Рис. 1) [4-6]. Тому для підвищення ефективності діяльності фармацевтичної галузі необхідною є розробка сучасного механізму управління логістичними ризиками [3-6]. Алгоритм управління логістичними ризиками у фармації наведено Рис. 2.

Етап 1 визначає потребу у МР із розбивкою матеріальних потоків (МП) на певні класи за тривалістю операційного циклу, нормативами МР і сезонністю потреби у МР.

Вартісна структура матеріального потоку (МП) ($K_{вар}$) визначається завдяки його розбивки на класи за нормативами за допомогою коефіцієнта вартісного співвідношення МП:

$$K_{вар} = \frac{Q_i}{Q_{заг}}$$

де:

Q_i — обсяг i -го МП, у тис. грн;
 $Q_{заг}$ — загальний обсяг МП, у тис. грн.

Підетап 1.1 дозволяє встановити величину часової потреби у МП за допомогою коефіцієнта часового вимірювання МП ($K_{час}$):

$$T_{час} = \frac{T_{о.ц.}}{T_{о.ц.}^{max}}$$

де:

$T_{о.ц.}$, $T_{о.ц.}^{max}$ — фактична та максимальна тривалість операційного циклу i -го МР, доба.

Аналіз сезонної потреби у МР здійснюється за допомогою коефіцієнта сезонності (співвідношення використання МР по сезонах) ($K_{сез}$):

$$K_{сез} = \frac{Q_{ij}}{Q_{заг}} \gamma,$$

де:

Q_{ij} — обсяг i -го МП в j -ому сезоні, у тис. грн;
 γ — коефіцієнт сезонності МП.

Узагальнений показник структури задає ступінь вартісного, часового та сезонного варіювання потреби у МР за їх окремими видами та обчислюється за формулою:

$$K_{стр} = K_{час} K_{вар} K_{сез}.$$

Етап 2 передбачає визначення вартості МП за допомогою розрахунку середньозваженої вартості складових МП ($B_{сеп}^{МП}$):

$$B_{сеп}^{МП} = \sum_{I=1}^n \alpha_i B_{MPI},$$

де:

B_{MPI} — вартість i -го виду МП, у тис. грн;
 α_i — питома вага i -го виду МП.

На етапі 3 здійснюється розрахунок і оцінка комплексного логістичного ризику ($P_{заг}^{лог}$) за формулою:

$$P_{заг}^{лог} = \sum_{I=1}^n \beta_i P_i^{лог},$$

де:

$P_i^{лог}$ — ступінь i -го логістичного ризику;
 β_i — питома вага i -го логістичного ризику, у відсотках;
 n — кількість імовірних логістичних ризиків при управлінні МП.

На етапі 4 аналізується рентабельність логістичної діяльності ФП ($R_{л}$):

$$R_{л} = \frac{\Pi}{B_{л}} \cdot 100 \%,$$

де:

Π — прибуток ФП;
 $B_{л}$ — логістичні витрати.

На етапі 5 формуються критерії вибору оптимальної політики управління МП з урахуванням специфіки фармацевтичної галузі, факторів зовнішнього та внутрішнього впливу, доходності та сезонності діяльності ФП.

При цьому спочатку визначається показник ефективності управління МП ($k_{эф}^{МП}$) за формулою:

$$k_{эф}^{МП} = \frac{R_{л}}{(B_{сеп}^{МП} \cdot P_{заг}^{лог})} \rightarrow \max.$$

На підетапі 5.1 на підставі критеріальних значень показника ефективності управління МП здійснюється вибір механізму управління МП ФП.

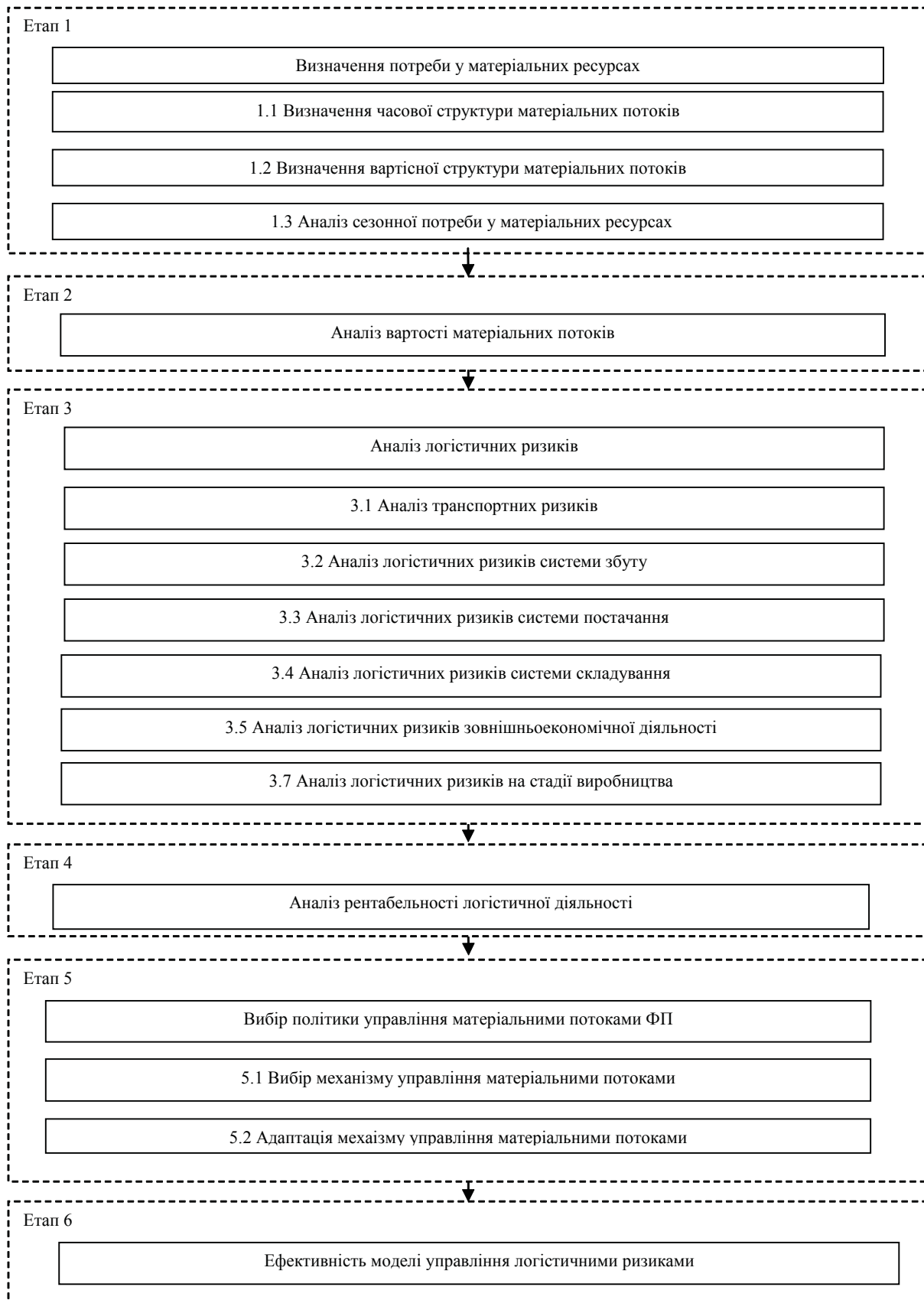
На підетапі 5.2 передбачається адаптація механізму управління МП до попиту на ЛЗ (Табл. 2).

Таблиця 1

Джерела виникнення логістичних ризиків на ФП

Технічні чинники	Соціально-економічні чинники	Організаційні чинники	Випадковість	Сфера діяльності	Нормативно-законодавчі чинники
недостатність транспортної мережі	зміни обсягів виробництва ЛЗ	недостатність обліку руху потоків	природні явища	торгівля	введення обмежень на реалізацію або виробництво ЛЗ
застаріле обладнання	зниження платоспроможності населення	недостатній рівень кваліфікації логістичних кадрів	стихійні лиха	виробництво	зміни структури та складу договорів
недостатність складської інфраструктури	інфляційні процеси	неузгодженість дій учасників логістичного ланцюга	випадковість (аварії, пожежі тощо)	транспортування	зміни порядку укладання договорів із постачальниками, споживачами тощо
застарілі транспортні засоби	відсутність ефективних методів боротьби з недоброякісною конкуренцією, контрафактною продукцією	недостовірність вихідних даних про рух потоків	екологічні катастрофи	зберігання	зміни вимог до документального супроводу логістичних операцій у зовнішньоекономічній діяльності з урахуванням особливостей ЛЗ
невірний вибір засобів логістичної інфраструктури	чисельність та платоспроможність населення регіону	втрата МР		експортно-імпорتنі операції	зміна правового регулювання міжнародних перевезень з урахуванням специфіки ЛЗ
	незбалансованість основних компонентів діяльності ланок логістичної системи	відсутність методичного забезпечення управління потоками			зміна вимог до зберігання, складування та транспортування ЛЗ
	підвищення цін на матеріальні та енергетичні ресурси	недостатність і обмеженість інформації			подвійне тлумачення положень законодавства
	імовірність втрати споживачів, посередників і постачальників	недостатність алгоритму управління фінансовими потоками у зовнішньоторговельних логістичних системах в умовах фармацевтичної галузі			зміна податкового законодавства
	зіткнення протилежних інтересів	відсутність методичного забезпечення управління логістичною інфраструктурою			зміна законодавства про охорону здоров'я
	стан банківської системи	відсутність ефективного алгоритму формування митної логістичної інфраструктури для фармацевтичної галузі			зміна нормативних документів, що регламентують діяльність органів управління та закладів охорони здоров'я
	невірний вибір постачальників, споживачів, посередників				нестабільність і неврегульованість законодавства
	політична ситуація				зміни Митного кодексу України
	якість роботи постачальників, посередників, споживачів				наявність суперечностей у законодавстві
	нестабільність економічних процесів				введення нових законів
	наявність або поява конкурентів				зміна постанов, розпоряджень, наказів, методичних, нормативних та інших керівних матеріалів з управління потоками
	географічне положення регіону				зміни Конвенції та угоди про міжнародні перевезення

Рисунок 2



Компромісна модель управління логістичними ризиками та матеріальними потоками

Таблиця 2

Матриця вибору політики управління МП ФП

$k_{\text{эф}}^{\text{МП}}$ \ $K_{\text{стр}}$	0-0.5	0.5-0.75	0.75-1.0	1.0-1.5
0-0.25	консервативна	консервативна	помірна	помірна
0.25-0.5	консервативна	помірна	помірна	агресивна
0.5-0.75	помірна	агресивна	агресивна	агресивна

Матриця вибору політики управління МП будується на підставі визначення норми використання МП, тривалості операційного циклу та коефіцієнта сезонності варіювання МП. Потім на підставі Табл. 2 формується матриця вибору тактики управління МП (Табл. 3).

Таблиця 3

Матриця вибору тактики управління МП

Тривалість операційного циклу	Політика управління МП		
	консервативна	помірна	агресивна
до 1 місяця	закупка великих партій сировини	закупка необхідного обсягу сировини	закупка невеликих партій сировини
понад 1 місяць	закупка великих партій сировини з їх доставкою частинами	закупка невеликих партій сировини	концепція „just in time”

На етапі 6 визначається ефективність запропонованої моделі управління логістичними ризиками ФП ($k_{\text{эф}}^{\text{ЛР}}$):

$$k_{\text{эф}}^{\text{ЛР}} = \frac{k_{\text{эф}}^{\text{МП}_{\text{пл}}}}{k_{\text{эф}}^{\text{МП}_{\text{ф}}}}$$

де: $k_{\text{эф}}^{\text{МП}_{\text{пл}}}$, $k_{\text{эф}}^{\text{МП}_{\text{ф}}}$ — планові та фактичні значення коефіцієнта ефективності управління МП, відповідно.

За умови $k_{\text{эф}}^{\text{ЛР}} > 1$ модель управління логістичними ризиками забезпечує позитивний економічний ефект.

Наведену методику оцінки й управління логістичними ризиками було опрацьовано на деяких ФП. Результати розрахунків наведено в Табл. 4.

Проведені розрахунки свідчать про необхідність удосконалення механізмів управління МП на ФП, що дозволить підвищити, з одного боку, економічну, а з іншого — соціальну ефективність діяльності ФП, тобто своєчасність забезпечення населення якісними ЛЗ.

Таким чином, впровадження компромісної моделі управління логістичними ризиками є

доцільним і призводить до прискорення обіговості МПР.

Таблиця 4

Показники ефективності управління логістичними ризиками

Підприємство	Значення показника
ЗАТ «ФФ «Дарниця»	1.14
ВАТ «Фармак»	2.75
ТОВ ФК «Здоров'я»	0.75
ЗАТ «Біолік»	1.50
ВАТ «ХФЗ «Червона зірка»	0.25

Висновки

Розглянуто актуальність управління логістичними ризиками у фармацевтичній галузі.

Проаналізовано джерела логістичних ризиків на фармацевтичних підприємствах.

Розроблено сучасний механізм управління логістичними ризиками.

Запропоновано компромісну модель управління логістичними ризиками та матеріальними потоками на фармацевтичних підприємствах.

ЛІТЕРАТУРА

- Христофоров А.В. Классификация форм проявления риска контрагентских отношений по вероятности реализации и преднамеренности неисполнения или ненадлежащего исполнения договорных обязательств / А.В. Христофоров // Управление развитием. - 2005. - Спецвыпуск № 3. - С. 171-172.
- Старостіна А.О. Ризик-менеджмент: теорія та практика. Навч. посіб. / А.О. Старостіна, В.А. Кравченко. - К.: ІВЦ «Вид-во «Політехніка», 2004. - 200 с.
- Побольняк Н.Ю. Классификация рисков та методи їх зниження / Н.Ю. Побольняк // Вісник Нац. ун-ту «Львівська політехніка». - 2002. - № 457. - С. 23-32.
- Ревенко В.Л. Моделювання та управління системними ризиками в логістиці / В.Л. Ревенко, Є.В. Єнченко // Проблеми підвищення ефективності інфраструктури: Зб. наук. пр. - Вып. 11. - 2005. - С. 276.
- Шевцова О.Й. Управління вартісно-ризиковими чинниками та часовими аспектами фінансування потреби у капіталі підприємств / О.Й. Шевцова, С.Я. Касян // Фінанси України. - 2006. - № 3. - С. 119-125.
- Мнушко З.Н. Рынок биологически активных добавок: насыщенность, динамика цен, потребительские предпочтения, виды рисков и пути их минимизации / З.Н. Мнушко, Е.Н. Евтушенко // Провізор. - 2004. - № 22. - С. 4-9.

Резюме

Посылкина О.В., Сагайдак-Никитюк Р.В.

Методика управления логистическими рисками в условиях фармацевтической отрасли

Раскрыта сущность логистических рисков в фармацевтике. Определены источники возникновения логистических рисков. Предложена компромиссная модель управления логистическими рисками в фармацевтике.

Summary

Posilkina O.V., Sagaydak-Nikityuk R.V.

Method of logistic risks management is on conditions of pharmaceutical industry

Essence of logistic risks in the pharmacy was shown. Sources of origin of logistic risks were established. Compro-

mise model of the management of logistic risks frame in the pharmacy was proposed.

Посилкіна Ольга Вікторівна. Д.фарм.н. Професор. Зав. кафедри управління та економіки підприємства Національного фармацевтичного університету.

Сагайдак-Нікітюк Ріта Василівна. К.фарм.н. Доцент. Доцент кафедри управління та економіки підприємства Національного фармацевтичного університету.

Техніко-економічні та маркетингові дослідження

УДК 615.1:339.138

Пестун І.В.
Національний фармацевтичний університет

Принципи та прикладне використання мезомаркетингу у системі фармацевтичного забезпечення населення

Визначено поняття та перспективи використання фармацевтичного територіально-галузевого (мезо-) маркетингу у структурі рівневого маркетингового управління. Запропоновано структуру паспорта регіонального (обласного) фармацевтичного ринку, наведено та охарактеризовано окремі його показники. Сформульовано принципи фармацевтичного мезомаркетингу.

На розвиток національного фармацевтичного ринку впливають як загальносвітові тенденції, так і внутрішні політичні та соціально-економічні процеси, що позначаються на структурно-регіональних особливостях системи лікарського забезпечення населення. Одним із найбільш значущих імпульсів світової економіки й окремих галузей є глобалізація, що вже призвела до створення стратегічних альянсів, об'єднання та поглинання фармацевтичних компаній із метою підвищення конкурентоспроможності, впровадження інноваційних технологій і розробок. Аналогічні процеси визрівають і в українській фармацевтичній галузі: мають місце об'єднання виробничих фармацевтичних підприємств, прогнозується подальше скорочення невеликих оптових фармацевтичних фірм через поглинання їх більш потужними, розвиток і посилення ринкових позицій аптечних мереж. Одночасно на державному рівні здійснюється робота з удосконалення та регулювання реєстрації лікарських засобів і виробів медичного призначення, гармонізації вимог до виробництва, оптової та роздрібною реалізації ліків із правилами належних практик GMP, GDP, GPP, ліцензування суб'єктів господарювання, системи сертифікації лікарських засобів і контролю їх якості, регулювання цін тощо. Проте, зважаючи на соціальну значущість забезпечення фізичної, економічної, маркетингової, технологічної доступності лікарських засобів, поряд із заходами інституціонального рівня окреслюється доцільність комплексу робіт

моніторингового, інформаційно-аналітичного, координаційного характеру на регіональному рівні. Відповідно, дослідження, аналіз, визначення проблем і тенденцій розвитку фармацевтичного ринку в окремих регіонах із використанням теоретичних і методичних положень територіально-галузевого (мезо-) маркетингу є актуальним. Обґрунтування та використання принципів мезомаркетингу має сприяти розвитку соціально-економічної ситуації в регіонах, формуванню необхідного обсягу та структури фармацевтичного забезпечення з урахуванням специфіки регіону, а також підвищенню ефективності роботи суб'єктів господарювання регіональних фармацевтичних ринків.

Комплекс теоретичних і прикладних досліджень із проблем державного та регіонального управління лікарського забезпечення населення проведено науковцями А.С. Немченко, В.М. Хоменко, І.К. Ярмолою [4, 6, 12]. Тенденції розвитку управління та регулювання фармацевтичної діяльності, соціальні аспекти організації забезпечення населення ліками відображено в роботах [1, 2, 3, 5, 7, 8, 9]. Особливостям і тенденціям розвитку рівневого маркетингового управління присвячена одна із попередніх наших наукових публікацій [10].

Опрацювання питань рівневого маркетингового управління, особливостей територіально-галузевого маркетингу та перспектив його використання у системі лікарського забезпечення населення у науковій фаховій літературі не висвітлено.

Метою даної роботи є обґрунтування принципів, показників досліджень та оцінки стану регіональних фармацевтичних ринків, визначення перспектив розвитку мезомаркетингу як складової забезпечення соціально-економічної політики в регіонах.

Використано методи логічного, статистичного та контент-аналізу.

Структуризація й удосконалення рівневого маркетингу у системі лікарського забезпечення населення має різностороннє значення. Макромаркетинг, що охоплює національний фармацевтичний ринок, виступає важливим інструментом в обґрунтуванні та реалізації соціально-економічних, інвестиційних, зовнішньоекономічних, регіональних програм, спрямованих на забезпечення доступної лікарської допомоги населенню. Результати маркетингових досліджень у масштабах країни, отриманих спеціалізованими компаніями (групами) із подальшим формуванням баз даних, використовуються як органами державної влади, так і суб'єктами господарювання фармацевтичного ринку.

Одночасно у маркетингу, як і у цілому у стратегічному плануванні та реалізації стратегій соціально-економічного розвитку, має діяти узгодженість у системі «галузевий макромаркетинг — мезомаркетинг регіону (міста, селища, села) — мікромаркетинг підприємства». Підприємство використовує в управлінні своєю діяльністю інформаційно-аналітичну інформацію перших двох рівнів і у той же час є складовою та чинником впливу на їх зміни та досягнення. При значному обсязі науково-практичних досліджень маркетингових результатів у фармацевтичній галузі на національному рівні та рівні об'єктів господарювання характеристики територіально-галузевого фармацевтичного маркетингу, як і у класичному економічному понятті, тільки починають формуватись.

Користуючися загальнометодологічним підходом, можна дати таке визначення *фармацевтичного мезомаркетингу*: це маркетинг в інтересах території — сукупність організаційних, виробничих, постачальницько-збутових та комунікативних заходів управлінських і господарюючих структур, спрямованих на задоволення потреб індивідуальних споживачів та організацій-споживачів у лікарських засобах і виробках медичного призначення.

Із метою аналізу стану фармацевтичного ринку в регіонах (областях) України як об'єкту маркетингу та виділення напрямів фармацевтичного мезомаркетингу доцільно формувати статистичну і дослідницько-аналітичну інформацію у вигляді паспорта регіону (Табл. 1). Як

видно із Табл. 1, зважаючи на соціальну спрямованість фармацевтичної галузі, має значення аналіз демографічної структури населення, його захворюваності, рівня медичного обслуговування та фармацевтичного забезпечення, обсягу роздрібного товарообігу у цілому та за окремими фармакотерапевтичними групами лікарських засобів (що важливо у співставленні із захворюваністю населення). Оскільки обсяги реалізації лікарських засобів та інших фармацевтичних товарів фактично є показником рівня попиту, на який значною мірою впливають платоспроможність і розподіл населення за рівнем доходів, ці критерії є одними із найважливіших в оцінці територіально-галузевого ринку. Про переваги споживачів щодо цінкових категорій лікарських засобів свідчать частки області у національному продажі у грошовому та кількісному вираженні. Відомо, що перевищення останніх, як правило, дає реалізація вітчизняних лікарських препаратів. Слід зазначити, що обсяги місцевого виробництва фармацевтичної продукції та оптового її продажу, показники яких мають входити до паспорта регіону, лише частково характеризують регіональний ринок, так як в Україні значний розвиток має оптово-посередницька діяльність і чимала кількість фармацевтичних оптових фірм забезпечує поставки товарів вітчизняного та зарубіжного виробництва в усі регіони. Робота регіональних або місцевих оптовиків сприяє вирішенню проблеми фізичної доступності ліків, гнучкості формування їх асортименту в аптечних закладах.

Забезпечення якості лікарських засобів залежить від дотримання правил належних практик виробниками, дистриб'юторами й аптеками, проте регіональним показником контролю у цьому напрямку є результати роботи Державної інспекції з контролю якості лікарських засобів, зокрема кількість приписів і фальсифікатів. Варто зазначити, що так як до повноважень Держлікинспекції входять і питання ліцензування виробництва, оптової, роздрібною торгівлі лікарськими засобами, здійснення відповідно до законодавства управління об'єктами державної власності, проведення атестації провізорів і фармацевтів тощо, вона фактично виконує частину функцій управління. Проте регулюванню, реалізації координаційних та інтеграційних механізмів на регіональному фармацевтичному ринку у більшій мірі сприяють регіональні органи управління, різні види об'єднань, потужні обласні комунальні підприємства тощо.

Слід звернути увагу на те, що при формуванні паспорта регіонального фармацевтичного рин-

ку виникають певні ускладнення з отриманням необхідних даних. Якщо частина їх відноситься до статистичних показників або необхідна інформація може бути отримана з мережі Інтернет, то деякі інші відсутні або важкодоступні. Наприклад, відсутні регіональні дані про обсяги оптового продажу фармацевтичного товару, не публікуються маркетинговими компаніями відомості про регіональні частки ринку оптового товарообігу, відсутня інформація про кадрове забезпечення (кількість провізорів, фармацевтів, у цілому працівників фармацевтичного сектора). Обмежена доступність даних про обсяги виробництва вітчизняних підприємств. У проведених нами дослідженнях використано статистичні дані [11, 13], інформаційно-аналітичні бази маркетингових компаній «Бізнес-Кредит», та «Фармстандарт».

Зведену інформацію про демографічну структуру, захворюваність населення, рівень

медичного та фармацевтичного обслуговування за регіонами України наведено в Табл. 2. Не вдаючися до детального аналізу у рамках статті, можна диференціювати області за загальними показниками по відношенню до середніх по Україні. Так, кількість лікарів на 10 тис. населення перевищує середню по країні в Івано-Франківській, Львівській, Тернопільській, Харківській, Чернівецькій областях, у м. Києві та м. Севастополі. Одночасно захворюваність населення на 100000 жителів значно вища, ніж у середньому по країні, у Вінницькій, Дніпропетровській, Київській, Харківській, Черкаській областях та у м. Києві, що практично не співвідноситься із чисельністю лікарів. За чисельністю населення на 1 аптеку в області виділяються як такі, що мають високі показники, Донецька, Київська, Львівська, Рівненська, Тернопільська, Харківська, Хмельницька, Чернівецька та м. Київ, що може пояснюватись впливом різних

Таблиця 1

Структура паспорта регіонального фармацевтичного ринку

Показники (характеристики)	Показники (характеристики)
1. Якість життя населення	4. Рівень життя населення
1.1. Демографічна структура:	4.1. Номінальна середньомісячна заробітна плата
— кількість населення	4.2. Реальні грошові доходи населення
— народжуваність	4.3. Розподіл населення за рівнем доходів
— смертність	
1.2. Захворюваність населення	5. Забезпеченість фармацевтичними кадрами
1.3. Дитяча захворюваність	5.1. Наявність ВНЗ із підготовки фармацевтичних кадрів
	5.2. Кількість провізорів (абсолютна та на 10 тис. населення)
2. Рівень медичного обслуговування населення:	5.3. Кількість фармацевтів (абсолютна та на 10 тис. населення)
2.1. Кількість лікувально-профілактичних закладів	5.4. Кількість працівників, зайнятих у виробництві, оптовій і роздрібній реалізації
2.2. Кількість лікарів	
2.3. Загальна кількість ліжок-днів (середня на рік)	6. Забезпечення якості ЛЗ
	— кількість випадків призупинення (вилучення) ліцензії на виробництво, оптову, роздрібну торгівлю ЛЗ
3. Рівень фармацевтичного забезпечення:	— кількість приписів, виявлених фальсифікатів
3.1. Забезпеченість ресурсами (виробництво сировини та матеріалів)	7. Ступінь вертикальної інтегративності фірм та аптек
3.2. Обсяги місцевого виробництва ЛЗ та ВМП (продажу місцевих виробників)	7.1. Наявність регіонального органу управління фармацією
3.3. Частка фармацевтичного виробництва у структурі ВВП регіону	7.2. Управління аптечними закладами
3.4. Рівень рекламної активності місцевих виробників	— наявність регіонального управління (комунальне підприємство, відділ при Управлінні охорони здоров'я, об'єднання тощо)
3.5. Кількість аптек	— частка (кількість) аптечних мереж
3.6. Кількість населення на одну аптеку	
3.7. Обсяг оптового продажу фармацевтичного товару	8. Науково-дослідницькі бази фармацевтичного профілю
3.8. Роздрібний товарообіг аптечних закладів	
3.9. Рівень цін на ЛЗ	
3.10. Регіональні частки ринку	
— у грошовому вираженні	
— в упаковках ЛЗ	
3.11. Структура попиту на ЛЗ (реалізація окремих фармакотерапевтичних груп)	
3.12. Витрати на ЛЗ у розрахунку на одну сім'ю	
3.13. Середньодушкове споживання ЛЗ	

Таблиця 2

Показники системи охорони здоров'я та фармацевтичного забезпечення населення у регіонах (областях)

Регіон, область	Чисельність населення на 01.02.09 (всього)	Захворюваність на 100000 населення (2008 р.)	Забезпеченість лікарями на 10 тис. населення	Ліжковий фонд на 10 тис. населення	Кількість населення на 1 аптечний заклад	Обсяги роздрібного продажу виробників області (тис. грн.)	Частка області в роздріб. т/ об. аптек (тис. грн./ уп.), %	Продаж на 1 жителя, дол. США	Середньо-місячна заробітна плата, грн.
Україна	46115941	181310.1	39.46	87.67	2318	—	—	54.83	1806
АР Крим	1966455	141415.1	41.42	87.61	2151	11763	6.97/9.44	93.99	1609
Вінницька	1658814	218176.6	39.90	85.32	2220	91723	2.62/2.37	41.88	1404
Волинська	1036063	187710.3	35.51	80.97	2233	324	1.45/1.7	37.19	1380
Дніпропетровська	3371721	204156.7	39.91	99.70	2220	8493	9.35/8.2	73.6	1876
Донецька	4496193	174950.6	38.02	82.93	2632	112068	10.13/10.34	59.8	2015
Житомирська	1293190	162375.2	34.23	75.41	2568	97340	1.74/1.93	35.72	1404
Закарпатська	1243153	168766.8	36.29	78.77	2366	—	1.45/1.52	30.96	1453
Запорізька	1819952	145031.8	38.49	88.10	2051	27023	4.48/4.3	65.2	1812
Івано-Франківська	1380606	185486.7	49.02	89.83	2596	2635	2.1/2.02	40.37	1543
Київська	1726715	199046.0	36.34	86.39	2896	63135	2.83/2.89	20.9	1852
Кіровоградська	1026061	164197.3	31.77	96.21	1520	10810	1.36/1.57	122.07	1428
Луганська	2329428	151180.7	35.73	100.00	2092	59619	4.72/4.63	52.4	1769
Львівська	2551886	170410.5	46.19	91.48	2523	173471	4.6/5.07	20.4	1570
Миколаївська	1195045	157829.1	30.96	81.11	2288	1480	1.97/2.12	107.6	1621
Одеська	2391221	183779.9	39.38	85.44	2101	108974	4.85/4.35	34.7	1633
Полтавська	1510298	182700.0	39.46	85.13	2037	24097	3.13/3.1	26.61	1661
Рівненська	1150815	176810.5	36.28	87.05	2598	—	1.51/1.9	40.8	1523
Сумська	1182818	152613.9	33.92	92.11	2347	13001	1.77/1.82	33.36	1472
Тернопільська	1092662	177754.0	44.02	89.91	2572	33016	1.49/1.68	156.08	1313
Харківська	2780492	199968.0	41.94	81.47	2419	453667	6.43/6.35	20.3	1679
Херсонська	1098526	169006.7	30.18	85.17	2303	—	2.13/2.64	44.6	1375
Хмельницька	1340416	173047.3	35.84	87.99	2416	1433776	1.85/1.9	46.2	1429
Черкаська	1303106	208294.5	34.22	87.25	2205	36029	2.34/2.48	48.94	1459
Чернівецька	903710	175010.0	51.62	89.45	2619	—	1.45/1.15	39.98	1370
Чернігівська	1120133	189025.5	34.49	113.45	2442	358	2.4/2.47	34.3	1402
м. Київ	2766564	235198.0	51.38	77.79	2896	1637464	14.88/12.06	142.7	3074

факторів: схильністю населення до підприємницької діяльності, наявністю фармацевтичних кадрів, реальними доходами (що нерідко значно відрізняються від середньої заробітної плати), співвідношенням міського та сільського населення, концентрацією більшості аптек у містах тощо.

Частка області у роздрібному товарообігу аптек найбільше корелює із чисельністю населення, тому максимальні показники мають м. Київ, Донецька, Дніпропетровська, Харківська області й АР Крим. Співвідношення продаж лікарських засобів у грошовому вираженні та в упаковках помітно відрізняється в АР Крим, Дніпропетровській області, у м. Києві.

За показником середньодушового споживання лікарських засобів, відповідно до розрахованих даних, домінуючі позиції посідають Тернопільська, Кіровоградська, Миколаївська області, м. Київ та АР Крим. У більшості областей продаж ліків на 1 жителя нижчий за середній по Україні. Низькими показниками відзначаються Львівська, Харківська, Київська, Полтавська, Волинська, Закарпатська, Одеська, Чернігівська, Чернівецька та інші області, що у деяких випадках співвідноситься із часткою області у роздрібному товарообігу аптек. Проте взаємозв'язок з іншими характеристиками системи охорони здоров'я та фармацевтичного забезпечення населення не простежується.

Обсяги продажу лікарських засобів у роздрібному секторі місцевими виробниками, які певною мірою сприяють забезпеченню доступності ліків, у більшості регіонів незначні. Окрім відомих виробничих центрів фармації (м. Києва, Харківської, Львівської, Одеської, Донецької областей) високі показники мають Житомирська, Вінницька, Київська, Черкаська, Тернопільська та деякі інші області. Відсутнє місцеве виробництво ліків та інших фармацевтичних товарів у Закарпатській, Рівненській, Херсонській, Чернівецькій областях та у м. Севастополі.

Таким чином, формування паспорта регіонального фармацевтичного ринку сприяє визначенню рівня ресурсного забезпечення та резервів розвитку галузі охорони здоров'я та фармацевтичного сектора, забезпечує порівняльну оцінку показників окремої області із середніми по країні та з іншими областями, що є важливою інформацією для керівників державних органів влади та охорони здоров'я, для суб'єктів господарювання, медичних і фармацевтичних працівників тощо.

Узагальнення теоретичних положень, необхідної вихідної інформації, проблем її отримання, прикладне значення територіально-галузевого

(мезо-) маркетингу дає змогу визначити його основні принципи:

- системність, що базується на системному підході до формування характеристик регіонального фармацевтичного ринку та передбачає узгодженість у системі «галузевий макромаркетинг — мезомаркетинг регіону — мікромаркетинг підприємства»;
- спрямованість на споживача регіону, його потреби, зумовлені соціально-економічним становищем, захворюваністю, платоспроможністю;
- комплексне використання показників демографічної структури регіону, захворюваності населення, рівня медичної та фармацевтичної допомоги, забезпечення якості лікарських засобів у визначенні стратегії розвитку регіонального фармацевтичного ринку, формуванні методів управління виробничо-збутовою, ціновою, комунікативною діяльністю суб'єктів господарювання у регіоні;
- забезпечення доступності, повноти, систематичності, надійності інформації за всіма показниками регіонального фармацевтичного ринку;
- гнучкість, адаптивність до факторів міжнародного, національного та регіонального впливу;
- сприяння інноваційно-інвестиційному розвитку системи лікарського забезпечення населення у регіоні.

Висновки

1. Обґрунтовано поняття та значення фармацевтичного територіально-галузевого (мезо-) маркетингу.
2. Запропоновано структуру паспорта регіонального (обласного) фармацевтичного ринку.
3. Наведено та охарактеризовано основні показники, необхідні для оцінки медичної та фармацевтичної допомоги у регіоні (області).
4. Сформульовано принципи фармацевтичного територіально-галузевого (мезо-) маркетингу.

Подальші дослідження передбачають поглиблений аналіз регіональних (обласних) фармацевтичних ринків із визначенням факторів, що найбільш впливають на доступність лікарських засобів, та обґрунтування тенденцій їх розвитку.

ЛІТЕРАТУРА

1. Громовик Б.П. Стандарти фармацевтичного управління // Фарм. журн. — 2004. — № 3. — С. 18-28.
2. Котвіцька А.А. Дослідження показників споживання ліків українськими сім'ями // Фармаком. — 2008. — № 1. — С. 101-105.

3. Котвіцька А.А. Дослідження соціально-економічного показника сімейної доступності ліків з використанням кореляційно-регресійного та кластерного аналізу // Вісник фармації. — 2008. — № 1 (53). — С. 56-59.
4. Немченко А.С. Експертна оцінка проблем державного та регіонального управління фармацевтичною галуззю / А.С. Немченко, В.М. Хоменко, І.К. Ярмола // Фармацевтичний журнал — 2008. — № 1. — С. 3-9.
5. Немченко А.С. Наукове обґрунтування принципів функціонування системи лікарського забезпечення населення та визначення її соціальної ефективності / А.С. Немченко, А.А. Котвіцька // Фармаком. — 2007. — № 1. — С. 97-102.
6. Немченко А.С. Організаційні засади державного та регіонального управління фармацевтичною галуззю: актуальні проблеми теорії та практики / А.С. Немченко, В.М. Хоменко, І.К. Ярмола // Вісник фармації. — 2008. — № 2 (54). — С. 30-33.
7. Немченко А.С. Оцінка соціальних аспектів організації лікарського забезпечення населення згідно з міжнародними нормами та стандартами / А.С. Немченко, А.А. Котвіцька // Фарм. журн. — 2007. — № 5. — С. 11-19.
8. Пестун І.В. Оцінка національної лікарської політики в Україні з використанням індикаторів ВООЗ / Запорозький медичний журнал. — 2008. — № 6. — С. 96-99.
9. Пестун І.В. Стан та перспективи макрооточення на діяльність фармацевтичних організацій в Україні / І.В. Пестун, З.М. Мнушко // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. — 2008. — Т.1, № 1. — С. 8-14.
10. Пестун І.В. Тенденції та особливості рівневого маркетингового управління на фармацевтичному ринку / І.В. Пестун, З.М. Мнушко // Фармаком. — 2009. — № 1. — С. 106-111.
11. Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні за 2007-2008 роки / Гол. ред. Князевич В.М.; відп. укладач Голубчиков М.В.; укладачі Кравчук Н.Г., Якименко О.М., Руденко Н.Г., Сазонова І.Г., Владзієвська Г.С. — Київ, 2009. — 334 с.
12. Хоменко В.М. Наукове обґрунтування системи регіонального управління лікарським забезпеченням населення / В.М. Хоменко, А.С. Немченко, І.К. Ярмола // Фарм. журн. — 2006. — № 3. — С. 8-16.
13. www.ukrstat.gov.ua.

Резюме

Пестун І.В.

Принципы и прикладное использование мезомаркетинга в системе фармацевтического обеспечения населения

Определено понятие и перспективы использования фармацевтического территориально-отраслевого (мезо-) маркетинга в структуре уровневого маркетингового управления. Предложена структура паспорта регионального (областного) фармацевтического рынка, приведены и охарактеризованы отдельные его показатели. Сформулированы принципы фармацевтического мезомаркетинга.

Summary

Pestun I.V.

Principles and applied use of mesomarketing in the system of pharmaceutical provision of the population

The concept and prospects of pharmaceutical territoriality-branch (mezo-) marketing use in structure level marketing management was established. The structure of the passport of the regional (oblast) pharmaceutical market was proposed; separate indicators were given and characterized. Principles of pharmaceutical mesomarketing were formulated.

Пестун Ірина Володимирівна. Доцент кафедри менеджменту та маркетингу у фармації НФаУ. К.фарм.н. (2002).

Техніко-економічні та маркетингові дослідження

УДК 615.252.349.7:547.495.9:547.584:616.379-008.64:547.789

Подгайний Д.Г., Мерзлікін С.І.
Національний фармацевтичний університет

Погляд на проблему фармакотерапії синдрому інсулінорезистентності

Наведено літературний огляд та актуалізовано проблеми синдрому інсулінорезистентності. Наведено методи корекції його проявів. Представлено фармакологічні групи препаратів, що застосовуються для зниження проявів синдрому інсулінорезистентності, та розглянуто їх терапевтичні та побічні ефекти.

Медицина та фармація кінця ХХ — початку ХХІ століття відзначилися бурхливим розвитком і великими досягненнями у лікарській справі. Однак, незважаючи на цей факт, захворюваність людства на тяжкі захворювання продовжує зростати. Зазначене протиріччя може пояснюватись збільшенням чисельності населення, «старінням» популяції, неправильним способом життя, урбанізацією, постійними стресовими впливами, забрудненням навколишнього середовища тощо.

Наприкінці ХХ століття науковцями було виділено нове захворювання, яке об'єднало спеці-

алістів не тільки медичної, а й фармацевтичної, економічної та соціальної галузей, — метаболічний синдром. Ще в 1923 році про можливий зв'язок гіперглікемії, ожиріння та артеріальної гіпертонії вперше припустив шведський лікарь Kylin [1]. У літературі зазначений синдром відомий під назвами «метаболічний трисиндром» [2], «поліметаболічний синдром» [3], «синдром достатку» [4], «метаболічний синдром» [5], «синдром Х» [6], «смертельний квартет» [7], «гормональний метаболічний синдром» [8], «синдром інсулінорезистентності» [9] тощо. У 1988 році G. Reaven остаточно довів зв'язок вищезазначе-

них порушень у рамках синдрому, об'єднавши їх єдиним походженням — інсулінорезистентністю (ІР) [6]. Оскільки до теперішнього часу остаточно не визначені причинні зв'язки між компонентами синдрому, що торкається практично всіх аспектів метаболізму, більшістю авторів прийнятий термін «метаболічний синдром» (МС).

За експертними оцінками ВООЗ МС уразив близько 25 % всього населення. Причому на синдром, як правило, страждають міські жителі молодого та середнього віку (25-45 років) розвинутих країн [10]. Найбільша його загроза виявляється у можливості розвитку цукрового діабету (ЦД) 2 типу та серцево-судинних захворювань [11]. У 75 % хворих причиною розвитку ЦД 2 типу є ІР. Вирішення цієї проблеми можливе за умов вчасної діагностики, профілактики та підбору коректного лікування.

Поза сумнівом, за останні десятиріччя досягнуті істотні успіхи у вивченні патогенезу МС, розкрито багато тонких патофізіологічних механізмів, що лежать в основі розвитку цього симптомокомплексу. На сьогодні існують декілька гіпотез щодо патогенезу МС. Перша пов'язана з ІР [12], друга — із гормональними змінами, внаслідок яких розвивається абдомінальне ожиріння [13]. Але на сьогоднішній день загальноприйнято, що МС обумовлений зниженням чутливості периферичних тканин до інсуліну. Відомо, що до основних проявів МС відносяться: ІР [14], гіперінсулінемія, порушення толерантності до глюкози, пізніше — порушення вуглеводного обміну, абдомінальний тип ожиріння [15], гіпертригліцеридемія, низький рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) [16], артеріальна гіпертензія (АГ) [17], ішемічна хвороба серця (ІХС), мікроальбумінурія [18], гіперурикемія [19], зниження фібринолітичної активності крові, гіперлептинемія та резистентність до лептину [20]. Тяжкість МС визначається кількістю проявів і збільшується у міру підвищення їх числа.

Для встановлення діагнозу МС на сьогодні використовуються критерії, рекомендовані ВООЗ, НСЕР-АТР-III у рамках Національної освітньої програми із холестерину та Міжнародною діабетичною федерацією [21-23].

Разом з тим, на сьогодні ще немає єдиного критерію для поставлення діагнозу МС, тому його профілактика та лікування являють складну задачу.

Таким чином, МС — це комплекс взаємопов'язаних порушень вуглеводного та ліпідного обміну, а також механізмів регуляції артеріального тиску та функції ендотелію, механізм роз-

витку яких обумовлений зниженням чутливості тканин до інсуліну — ІР [20-25].

Термін ІР вперше використали Н.Р. Hirsorth і R.V. Kerr у 1939 році для характеристики незначного зниження рівня глюкози у відповідь на введення екзогенного інсуліну у хворих на ЦД із ожирінням [26]. На сьогодні під ІР розуміють недостатню біологічну відповідь клітин на дію інсуліну при його достатній концентрації у крові. Доки β -клітини підшлункової залози здатні виробляти достатню кількість інсуліну для компенсації вказаного дефекту та підтримувати стан гіперінсулінемії, гіперглікемія буде відсутня. Однак через виснаження резервів β -клітин виникає стан відносної недостатності інсуліну, що проявляється підвищенням рівня цукру у крові. У результаті порушуються основні метаболічні процеси в організмі — вуглеводний, ліпідний і білковий обміни, а також ініціюються мітогенні реакції — порушуються ріст, диференціювання, синтез ДНК, регуляція транскрипції генів тощо [27].

Таким чином, ІР обумовлює цілий ряд захворювань і фізіологічних станів. Але безперечно саме хворі на МС мають підлягати найбільш агресивній профілактичній і лікувальній дії з метою попередження розвитку ЦД 2 типу [28] та кардіоваскулярних захворювань [29, 30].

Основою успішного лікування МС є формування стійкої мотивації та комплаєнтності пацієнта. Головним чинником у лікуванні МС, безумовно, є зміна способу життя, включаючи зміни режиму та раціону харчування, підвищення фізичної активності, відмову від куріння, вживання алкоголю та дієту з низьким вмістом солі [11]. Але, не дивлячись на величезні зусилля, прикладені лікарем і пацієнтом у боротьбі за зміну способу життя та досягнуті результати, на практиці часто виникає необхідність приєднання медикаментозної терапії. Не викликає сумніву той факт, що саме ІР є основною ланкою, на яку має бути направлена фармакотерапія МС. Разом із тим, використовують і симптоматичне лікування, а саме — застосування гіполіпідемічних (статини, фібрати та ніацин) [31, 32], антигіпертонічних (інгібітори АПФ, блокатори ангіотензинових рецепторів) [33] та препаратів, що зменшують масу тіла (орлістат, сибутрамін).

Сучасний арсенал лікарських засобів, що підвищують чутливість тканин до інсуліну, на жаль, дуже обмежений.

На сьогодні препаратом вибору для лікування МС є метформін, що належить до похідних бігуаніду та набув найпоширенішого застосування.

Наприкінці 50-х років у лікуванні ЦД 2 типу широко використовували фенформін [34], але у 70-ті роки ХХ століття його зняли з виробництва у США та кількох європейських країнах через те, що він спричиняв розвиток молочнокислого ацидозу. Із тієї самої причини було знято з ринку буформін і метформін. Ренесанс бігуанідів відбувся на початку 90-их років ХХ століття, коли на ринку знову з'явився диметилбігуанід — метформін. Його успіх пов'язаний з тим, що на відміну від препаратів сульфонілсечовини, його застосування не призводить до виникнення гіпоглікемії, зменшує рівень ліпідів та інсуліну у сироватці крові та не спричинює збільшення маси тіла [35].

Механізм дії метформіну направлений на зниження як печінкової, так і периферичної ІР [35-37], покращення утилізації глюкози у печінці, м'язах і жировій тканині [35], гальмування глюконеогенезу у печінці [37], уповільнення всмоктування глюкози у кишечнику [35, 38-42]. Також в літературі описано й інші ефекти метформіну. У монотерапії або у комбінації із сульфонілсечовиною, метформін знижує рівні тригліцеридів, холестеринів ЛПНЩ та вільних жирних кислот у плазмі крові [43-45]. Існують суперечливі дані щодо впливу метформіну на АГ. Зазначені ефекти свідчать про вплив метформіну на різні патогенетичні ланки МС.

Однак, проведений нами літературний пошук виявив також інформацію про негативні дії метформіну, що супроводжувалися серйозними ускладненнями та навіть летальними випадками [46-56].

Протипоказаннями прийому метформіну є ниркова та печінкова недостатність, тяжкі інфекційні захворювання, стани, що характеризуються гіпоксемією (кардіоваскулярний колапс, гіповолемія), гостра серцева недостатність, септицемія, гострий або хронічний метаболічний ацидоз (діабетичний кетоацидоз), хронічні обструктивні захворювання легень. Метформін також протипоказаний під час введення в організм контрастних речовин і перед хірургічними втручаннями. Слід застерігати пацієнтів щодо сумісного вживання алкоголю, адже алкоголь сприяє зменшенню перетворення лактату у глюкозу та зниженню печінкової екскреції лактату, що в результаті може спричинити молочнокислий ацидоз [56].

Лактоацидоз є одним з найтяжчих ускладнень прийому метформіну, він характеризується як невідкладний стан із високою летальністю ((30-90) %), що розвивається через накопичення в організмі молочної кислоти. Як відомо, метформін не метаболізується в організмі,

а виводиться у незмінному стані нирками. Але за тривалого або надмірного його вживання препарат кумулює у нирках. Як наслідок, зменшення перетворення лактату у глюкозу через пригнічення печінкового глюконеогенезу підвищує можливість розвитку молочнокислого ацидозу [56]. Його діагностичним критерієм є рівень молочної кислоти у сироватці крові вище 5.0 мекв/л або рівень рН артеріальної крові менше 7.25. Таким чином, для діагностики лактоацидозу необхідно визначити концентрацію лактату, що в Україні проводиться поки дуже рідко. Діагностика утруднена ще тим, що клінічна картина лактоацидозу неспецифічна та на початку нагадує підсилення побічних ефектів метформіну: діарея, нудота, блювота, біль у животі, слабкість. Єдиний специфічний симптом — болі у м'язах, викликані накопиченням молочної кислоти. Гіперлактатемія й ацидоз негативно впливають на міокард, що підвищує ризик гострої серцевої недостатності та тяжких аритмій, що разом із вираженою вазодилатацією призводить до гіпотонії та колапсу [57].

Незважаючи на всі заспокоєння медиків, що молочнокислий ацидоз дуже рідко явище та ризик його виникнення після прийому метформіну у 5-10 разів менший ніж після прийому фенформіну (0.08 порівняно із 0.6 на 1000 пацієнтів на рік) [58], випадки лактоацидозу частішають і свідоцтвом того є більше 300 опублікованих випадків вказаного стану [59]. Із літературних джерел відомі суїцидальні випадки через отруєння метформіном, обумовлені розвитком депресивних станів і фобій [60, 61], а також випадки фатального лактоацидозу [62].

Опубліковано випадки гемолітичної анемії, викликані прийомом метформіну [63-66]. Гемолітичну анемію було виявлено у 3 пацієнтів, які після одужання припинили приймати даний препарат. Описано розвиток швидкоплинного та фатального гемолізу у пацієнтів, що приймали метформін для лікування ЦД 2 типу [63]. Відомі випадки розвитку гострого панкреатиту внаслідок прийому хворими із нирковою недостатністю метформіну та супутніх препаратів [67-70]. Наведено дані про можливу гепатотоксичність метформіну [71, 72].

У декількох дослідженнях було виявлено зменшення засвоєння вітаміну В₁₂ та фолієвої кислоти під час прийому хворими метформіну [73], що пояснювалось погіршенням їх кишкового всмоктування. Є припущення, що саме внаслідок цього побічного ефекту можливий розвиток гемолітичної анемії.

Найчастішим побічним ефектом ((8-30) %) прийому метформіну є розлади з боку шлунково-

кишкового тракту [18, 74]: біль у шлунку, нудота, диспепсія, анорексія, діарея [75]. Через зазначені побічні ефекти 10 % пацієнтів припиняють прийом препарату. Щоб максимально уникнути цих небажаних ефектів, метформін слід вживати разом із їжею, а дозу збільшувати поступово.

Ще одним із небажаних ефектів метформіну є металевий присмак ((3-11) %). Причиною виникнення присмаку є акумуляція метформіну у слині [76].

Другою групою препаратів, що здатні підвищувати чутливість тканин до інсуліну є похідні тiazолідиндіону (глітазони, сенситайзери інсуліну) [77]. Сьогодні на світовому ринку майже з однаковим успіхом наявні два представники зазначеної групи – розиглітазон (Авандіа, фірма «GlaxoSmithKline») та піоглітазон (Актос, фірма «Eli Lilly»), що також зареєстровані в Україні. Тiazолідиндіони являють собою агоністи γ -рецепторів, що активуються проліфератором пероксисом (РАПП- γ). Дія глітазонів базується на активації метаболізму глюкози переважно у м'язовій і жировій тканинах, що призводить до підвищення активності ендogenousного інсуліну та зниження ІР.

Препарати зазначеної групи за рахунок вибіркової дії на ІР започаткували новий підхід до лікування ІР і тому дуже стрімко знайшли попит на світовому ринку. Разом із тим, тiazолідиндіони мають дуже незначний період клінічних досліджень (від 1998 року у США та від 2000 року в Європі) та на сьогодні не проведено жодного широкомасштабного довготривалого закінченого проспективного клінічного дослідження у рамках доказової медицини, що підтвердило би їх тривалу безпечну та ефективну дію.

Історія розробки препаратів тiazолідиндіонового ряду як антиоксидантів починається у середині 70-х років ХХ століття в Японії [78]. Першим представником зазначеної групи був циглітазон, що у дослідженнях на тваринах виявляв гіпоглікемічну дію. Проте через тяжкі побічні ефекти циглітазон і, пізніше, енглітазон не проходили клінічного дослідження.

В 1993 році в Японії з успіхом закінчилися клінічні випробування першого препарату зазначеної групи – троглітазону (Rezulin), на який було покладено великі надії. В 1997 році він був схвалений FDA. Але вже у перші два роки його застосування у США було виявлено більше 500 випадків гепатотоксичності, в тому числі 43 випадки гострої печінкової недостатності, із яких 23 були летальними. Через 3 роки, у березні 2000 року, через тяжкі побічні ефекти троглітазон було знято із фармацевтичного ринку [79, 80].

У ході клінічних випробувань розиглітазону та піоглітазону випадків гепатотоксичності не було виявлено. Але у зв'язку із негативним досвідом троглітазону, застосування останніх необхідно здійснювати під контролем рівня печінкової аланінамінотрансферази або аспартатамінотрансферази. Підвищення рівня даних ферментів більш ніж у 2.5 рази є протипоказанням для призначення глітазонів.

Відомі випадки токсичного ураження клітин печінки, що були повідомлені пацієнтами, які приймали розиглітазон [81, 82]. Із літературних даних випадків гепатотоксичності піоглітазону не виявлено.

Найбільш розповсюдженими побічними ефектами як розиглітазону, так і піоглітазону є набряки у результаті затримки рідини в організмі. Набряк спостерігається майже у 6 % пацієнтів, що отримували глітазони [83-86]. У більшості наукових публікацій повідомляється про розвиток запалення верхніх дихальних шляхів на фоні прийому розиглітазону [87]. Прийом піоглітазону часто асоціювався зі значним, поки незрозумілим, підвищенням креатинкінази. Застосування тiazолідиндіонів також часто пов'язане із незначним зниженням рівня гемоглобіну та гематокриту [88].

Ще одним побічним ефектом прийому глітазонів є підвищення маси тіла ((1-5) кг), що є більшим у порівнянні із препаратами сульфонілсечовини. Враховуючи, що головним проявом МС є ожиріння, даний ефект глітазонів є вкрай небажаним [89, 90].

Підвищення маси тіла та набряки асоціюються зі збільшенням випадків серцевої недостатності у пацієнтів, які отримували тiazолідиндіони. У 2007 році у журналі *New England Journal of Medicine* опубліковано статтю, в якій було розглянуто зв'язок застосування розиглітазону із ризиком виникнення інфаркту міокарда та смертності від кардіоваскулярних захворювань. У висновках до зазначеної статті вказується, що прийом розиглітазону асоціюється зі значним підвищенням ризику інфаркту міокарда (у 1.43 рази у порівнянні із контрольною групою) та із підвищенням смертельних випадків внаслідок кардіоваскулярних захворювань (у 1.64 рази у порівнянні із контрольною групою) [91]. У результаті, рішенням FDA було обов'язкове застереження у чорній рамці (black box) в інструкції до розиглітазону та піоглітазону про зазначені явища.

Ще однією перешкодою до широкого застосування препаратів розиглітазону та піоглітазону в Україні є їх висока ціна.

Враховуючи гострий дефіцит оригінальних препаратів на вітчизняному ринку, пошук і ство-

рення нових препаратів, які б задовольняли потреби населення України, є актуальним. Разом із тим, сучасний препарат для корекції проявів ІР має відповідати таким вимогам: безпечність, адже препарати даної групи призначаються на тривалий час, ефективність, широкий спектр дії та доступність.

У 1992 році на базі Національного фармацевтичного університету було розпочато розробку антидіабетичного засобу діакамф для лікування ЦД 2 типу та його ускладнень [92].

Активною субстанцією діакамфу є оригінальна речовина (\pm)-дис-3-(2'-бензімідазоліл)-1.2.2-триметилциклопентан карбонова кислота, що є похідним дикарбонової камфорної кислоти. На основі даної субстанції розроблено таблеток по 0.250 г [93, 94].

Діакамф має широкий спектр фармакологічної дії. На сьогодні виявлено гіпоглікемізувальну, антиоксидантну, гіполіпідемічну, антиатерогенну, репаративну, нефропротекторну, церебропротекторну та антидепресивну активність діакамфу [95-108]. Рецепторний механізм фармакологічної дії діакамфу обумовлений стимуляцією імідазолінових рецепторів типу I_1 у гіпоталамусі та типу I_2 у підшлунковій залозі [109]. Біохімічний механізм специфічної дії діакамфу щодо послаблення метаболічних проявів синдрому ІР реалізується шляхом підвищення чутливості тканин до інсуліну, покращення толерантності до вуглеводів, пригнічення глюконеогенезу, початкових реакцій неферментативного глікозилювання й оксидативного стресу, зниження гіпертригліцеридемії, підвищення рівня вільних жирних кислот і зниженого рівня антиатерогенної фракції холестерину ЛПВЩ, а також відновлення морфологічної структури панкреатичних островців [110-117].

За результатами 2-х фаз клінічної апробації у хворих на ЦД 2 типу виявлено, що лікарський засіб забезпечує досягнення глікемічного контролю без ризику розвитку гіпоглікемічних станів: знижує рівні глікемії натщесерце, постпрандіальної глікемії, глюкозурії та діурезу [118]. Одночасне застосування діакамфу із глібенкламідом або метформіном у пацієнтів із ЦД 2 типу усуває побічні дії останніх за рахунок зниження їх терапевтичних доз, а також сприяє зниженню маси тіла хворих із ожирінням [119].

За умов клінічної апробації й експериментальних досліджень безпечності, побічних дій діакамфу, що властиві метформіну та глітазонам або що негативно впливають на основні життєво важливі органи та системи, не виявлено. За класом токсичності препарат належить до

мало токсичних засобів (LD_{50} 14900 мг/кг, щури, *per os*) [120].

У 2004 році рішенням ДФЦ МОЗ України дозволено медичне застосування діакамфу як антидіабетичного засобу в Україні. У 2005 році субстанцію діакамф зареєстровано терміном на 5 років (Реєстраційне посвідчення на лікарський засіб № UA/3130/01/01, наказ МОЗ України від 25.05.2005 р. № 230).

Висновки

Здійснено огляд літературних джерел щодо проблеми лікування синдрому ІР. Висвітлено групи препаратів, що застосовуються для корекції зазначеного синдрому, розглянуто їх переваги та недоліки.

ЛІТЕРАТУРА

1. Kylin E. Studien ueber das Hypertonie-Hyperglyka «mie-Hyperurika» miesyndrom / E. Kylin // Zentralblatt fuer Innere Medizin. — 1923. — Vol. 44. — P. 105-127.
2. Camus J. Goutte, diabete, hyperlipemie: un trisyndrome metabolique / J. Camus // Rev. Rhumat. — 1966. — Vol. 33. — P. 10-14.
3. Avogaro P. Association of hyperlipidemia, diabetes mellitus and mild obesity / P. Avogaro, G. Crepaldi, G. Enzi, A. Tiengo // Acta Diabetol. Lat. — 1967. — Vol. 4. — P. 572-590.
4. Mehnert H. Hypertonie and Diabetes mellitus / H. Mehnert, H. Kuhlmann // Deutsch Med. J. — 1968. — Vol. 19. — P. 567-571.
5. Henefeld M. Das metabolische Syndrome / M. Henefeld, W. Leonhardt // Deutsch Ges. Wes. — 1980. — Vol. 36. — P. 545-551.
6. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease / G.M. Reaven // Diabetes. — 1988. — Vol. 37. — P. 1595-1607.
7. Kaplan N.M. The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension / N.M. Kaplan // Arch. Intern. Med. — 1989. — Vol. 149. — P. 1514-1520.
8. Bjorntorp P. Neuroendocrine abnormalities in human obesity / P. Bjorntorp // Metabolism. — 1995. — Vol. 132. — P. 12-24.
9. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (Syndrome X) / P.A. Haffner, R.A. Valder, H.P. Hazuda et al. // Diabetes. — 1992. — Vol. 41. — P. 715-722.
10. Zimmet P. Preventing type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view / P. Zimmet, J. Shaw, G. Alberti // Diabetic medicine. — 2003. — Vol. 20, № 9. — P. 693-702.
11. The Finnish diabetes prevention study group: prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance / J. Tuomilehto, H. Lindstrom, M. Laakso et al. // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 344. — P. 1343-1350.
12. Lopez-Candales A. Metabolic syndrome X: a comprehensive review of the pathophysiology and recommended therapy / A. Lopez-Candales // J. Med. — 2001. — № 32. — P. 283-300.
13. Bjorntorp P. Heart and soul: stress and the metabolic syndrome / P. Bjorntorp // Scand. Cardiovasc. J. — 2001. — № 35. — P. 172-177.
14. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study / E. Bonora, S. Kiechl, J. Willeit et al. // Diabetes. — 1998. — Vol. 47, № 10. — P. 1643-1649.
15. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome / D.B. Carr, K.M. Utzschneider, R.L. Hull et al. // Diabetes. — 2004. — Vol. 53, № 8. — P. 2087-2094.

16. Brunzell J.D. Dyslipidemia in the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus / J.D. Brunzell, A.F. Ayyobi // *Am. J. Med.* — 2003. — Vol. 115. - Sup. 8A. — P. 24S-28S.
17. Insulin resistance in essential hypertension / E. Ferrannini, G. Buzzigoli, R. Bonadonna et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1987. — Vol. 17. — P. 350-357.
18. Rowley K. Association of albuminuria and the metabolic syndrome / K. Rowley, K. O'Dea, J.D. Best // *Curr. Diab. Rep.* — 2003. — Vol. 3. — P. 80-86.
19. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration / F. Facchini, Y.D. Chen, C.B. Hollenbeck et al. // *JAMA.* — 1991. — Vol. 266. — P. 3008-3011.
20. Метаболічний синдром X / Інформація надана ВАТ «Фармак» та представництвом «Польфа-Кутно» // Український медичний часопис. — 2001. — № 4 (24). — С. 93-96.
21. The metabolic syndrome: concepts and controversy / W. Lewis, M.D. Johnson, S. Ruth et al. // *Mayo. Clin. Proc.* — 2006. — Vol. 81, № 12. — P. 1615-1620.
22. Alberti K.G. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation / K.G. Alberti, P.Z. Zimmet // *Diabet. Med.* — 1998. — Vol. 15. — P. 539-553.
23. Deen D. Metabolic Syndrome: Time for Action / D. Deen // *American Family Physician.* — 2004. — Vol. 69, № 12. — P. 2875-2882.
24. Метаболический синдром: возможности применения метформина / А.Т. Шубина, И.Ю. Демидова, Н.А. Чернова и др. // *РМЖ.* — 2001. — № 9 (2). — С. 77-81.
25. Зимин Ю.В. Происхождение, диагностическая концепция и клиническое значение синдрома инсулинорезистентности или метаболического синдрома X / Ю.В. Зимин // *Кардиология.* — 1998. — № 6. — С. 71-81.
26. Hirnsworth H.P. Insulin-sensitive and insulininsensitive types of diabetes mellitus / H.P. Hirnsworth, R.B. Kerr // *Gin. Sci.* — 1939. — Vol. 4. — P. 119-152.
27. Балаболкин М.И. Е.М. Роль инсулинорезистентности в патогенезе сахарного диабета типа 2 / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова // *Тер. архив.* — 2004. — № 10. — С. 54-58.
28. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association / National Heart, Lung, and Blood Institute / American Diabetes Association conference on scientific issues related to management / S.M. Grundy, B. Hansen, S.C. Jr. Smith et al. // *Circulation.* — 2004. — № 109. — P. 551-556.
29. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome / B. Isomaa, P. Almgren, T. Tuomi et al. // *Diabetes Care.* — 2001. — № 24. — P. 683-689.
30. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men / H.M. Lakka, D.E. Laaksonen, T.A. Lakka et al. // *JAMA.* — 2002. — № 288. — P. 2709-2716.
31. MRC/BHF. Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial // *Lancet.* — 2003. — № 361. — P. 2005-2016.
32. Vega G.L. Effects of adding fenofibrate (200 mg/day) to simvastatin (10 mg/day) in patients with combined hyperlipidemia and metabolic syndrome / G.L. Vega, N.B. Cater // *Am. J. Cardiol.* — 2003. — № 91. — P. 956-960.
33. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For End Point reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol / L.H. Lindholm, H. Ibsen, B. Dahlöf et al. // *Lancet.* — 2002. — № 359. — P. 1004-1010.
34. Ungar G. Pharmacological studies of a new oral hypoglycemic drug / G. Ungar, L. Freedman, S. Shapiro // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* — 1957. — Vol. 95, № 1. — P. 190-192.
35. Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus / N. Stumvoll, N. Nurjhan, G. Perriello et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 333. — P. 550-554.
36. De Fronzo R.A. Mechanism of metformin action in obese and lean noninsulin-dependent diabetic subjects / R.A. De Fronzo, N. Barzilai, D.C. Simonson // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1991. — Vol. 73. — P. 1294-1301.
37. The impact of metformin therapy on hepatic glucose production and skeletal muscle glycogen synthase activity in overweight type II diabetic patients / A.B. Johnson, J.M. Webster, C.F. Sum et al. // *Metabolism.* — 1993. — Vol. 42. — P. 1217-1222.
38. Bailey C.J. Drug therapy: metformin / C.J. Bailey, R.C. Turner // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 334. — P. 574-579.
39. Ralph A. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus / A. Ralph, De Fronzo, M. Anita // Goodman and the Multicenter Metformin Study Group. — 1995. — Vol. 333, № 9. — P. 541-549.
40. Davidson M.B. An overview of metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus / M.B. Davidson, A.L. Peters // *Am. Med.* — 1997. — Vol. 102. — P. 99-110.
41. Dunn C.J. Metformin: A review of its pharmacological properties and therapeutic use in non-insulin-dependent diabetes mellitus / C.J. Dunn, D.H. Peters // *Drugs.* — 1995. — Vol. 49. — P. 721-749.
42. Cusi K. Metformin: A review of its metabolic effects / K. Cusi, R.A. De Fronzo // *Diabetes Rev.* — 1998. — Vol. 6. — P. 89-131.
43. Effect of metformin on postprandial lipemia in patients with fairly to poorly controlled NIDDM / J. Jeppesen, M.Y. Zhou, Y.D. Chen et al. // *Diabetes Care.* — 1994. — Vol. 17. — P. 1093-1099.
44. Bailey A. Metformin / A. Bailey, R.C. Turner // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 334. — P. 574-579.
45. De Fronzo R.A. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group / R.A. De Fronzo, A.M. Goodman // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 333. — P. 541-549.
46. Lactic acidosis rates in type 2 diabetes / J.B. Brown, M.S. Pedula, J. Barzilay et al. // *Diabetes Care.* — 1998. — Vol. 21. — P. 1659-1663.
47. Cusi K. Metabolic effects of metformin on glucose and lactate metabolism in non insulindependent diabetes mellitus / K. Cusi, A. Consoli, R.A. De Fronzo // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 1996. — Vol. 81. — P. 4059-4067.
48. Metformin associated lactic acidosis in diabetic patients with acute renal failure. A critical analysis of its pathogenesis and prognosis / J.D. Lalau, C. Lacroix, B. De Cagny et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 1994. — Vol. 9. — P. 126-129.
49. Lalau J.D. Lactic acidosis in metformin therapy: searching for a link with metformin in reports of "metformin associated lactic acidosis" / J.D. Lalau, J.M. Race // *Diabetes Obes. Metabol.* — 2001. — Vol. 3. — P. 195-201.
50. Lactic acidosis in patients with diabetes treated with metformin / R.I. Misbin, L. Green, B.V. Stadel et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 338. — P. 265-266.
51. Risk of nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus / S. Salpeter, E. Greyber, G. Pasternak et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2002. — Vol. 2. — CD002967.
52. Hart S.P. Is metformin contraindicated in diabetic patients with chronic stable heart failure? / S.P. Hart, J.D. Walker // *Pract. Diabetes Int.* — 1996. — Vol. 13. — P. 18-20.
53. Sulkin T.V. Contraindications to metformin therapy in patients with NIDDM / T.V. Sulkin, D. Bosman, A.J. Krentz // *Diabetes Care.* — 1997. — Vol. 20. — P. 925-928.
54. Misbin R.I. The phantom of lactic acidosis due to metformin in patients with diabetes / R.I. Misbin // *Diabetes Care.* — 2004. — Vol. 27. — P. 1791-1793.
55. Luft F.C. Lactic acidosis update for critical care clinicians / F.C. Luft // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2001. — Vol. 12. — P. S15-S19.

56. Biguanide-associated lactic acidosis: case report and review of the literature / S.C. Gun, G. Barr, A.I. Arief et al. // *Arch. Intern. Med.* — 1992. — Vol. 152. — P. 2333-2336.
57. Старостина Е.Г. Диагностика и лечение неотложных состояний при сахарном диабете / Е.Г. Старостина // *Consilium medicum.* — 2004. — Т. 6, № 9. — С. 37-43.
58. Bailey C.J., Nattrass M. Treatment — metformin / C.J. Bailey, M. Nattrass // *Baillieres Clin. Endocrinol. Metab.* — 1988. Vol. 2. — P. 455-476.
59. Риск развития лактат-ацидоза при применении метформина у пациентов с сахарным диабетом типа 2. Систематический обзор и метаанализ / S.R. Salpeter, E. Greyber, G.A. Pasternak et al. // *Consil. med.* — 2006. — Т. 8, №11. — С. 131-135.
60. Diabetes mellitus 2 type with lactoacidosis and acute kidney insufficiency, caused by the suicide poisoning of metformin / Iwai Hiroshi, Ohno Yasuhiro, Itoh Hiroyuki et al. // *J. Jap. Diabet. Soc.* — 2004. — Vol. 47, № 6. — P. 439-445.
61. Metformin-associated lactic acidosis: Case reports and literature review / Chang Chin-Tung, Chen Yung-Chang, Fang Ji-Tseng et al. // *J. Nephrol.* — 2002. — Vol. 15, № 4. — С. 398-402.
62. Gowardman J.R. Fatal metformin induced lactic acidosis: case report / J.R. Gowardman, J. Havill // *N. Z. Med. J.* — 1995. — № 108. — P. 230-231.
63. Fatal hemolytic anemia associated with metformin: A case report / C.D. Packer, T.R. Hornick, S.A. Augustine et al. // *J. Med. Case Reports.* — 2008. — № 2. — P. 300.
64. Metformin-induced hemolysis with jaundice / K.D. Lin, J.D. Lin, J.H. Juang et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — № 339. — P. 1860-1861.
65. Metformin-induced hemolytic anemia in a patient with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency / A. Meir, Y. Kleinman, D. Rund et al. // *Diabetes Care.* — 2003. — № 3. — P. 956-957.
66. Kashyap A.S. Haemolytic anaemia due to metformin / A.S. Kashyap, S. Kashyap // *Postgrad. Med. J.* — 2000. — № 76 (892). — P. 125-126.
67. Mallick S. Metformin induced acute pancreatitis precipitated by renal failure / S. Mallick // *Postgrad. Med. J.* — 2004. — № 80. — P. 239-240.
68. Amamou M. Metformin associated acute pancreatitis / M. Amamou // *Vet. Hum. Toxicol.* — 2002. — № 44. — P. 47-48.
69. Metformin-induced pancreatitis: A possible adverse drug effect during acute renal failure / F.L. Fimognari, A. Corsonello, R. Pastorell et al. // *Diabetes Care.* — 2006. — № 29 (5). — P. 1183.
70. Metformin-induced hepatitis / A. Cubukcu, M.T. Yilmaz, I. Satman et al. // *Istanb-tip-fak-mecm.* — 1991. — № 54. — P. 447-452.
71. Swislocki A.L. Case report. Pseudohepatotoxicity of metformin / A.L. Swislocki, R. Noth // *Diabetes Care.* — 1998. — № 21 (4). — P. 677-678.
72. Vitamin B₁₂ status of patients on long-term metformin therapy / G.H. Tomkin, D.R. Hadden, J.A. Weaver et al. // *Br. Med. J.* — 1971. — № 2. — P. 685-687.
73. Josephkutti S. Comparison of tolbutamide and metformin in elderly diabetic patients / S. Josephkutti, J.M. Potter // *Diabet. Med.* — 1990. — № 7. — P. 510-514.
74. Diarrhea and metformin in a diabetic clinic / P. Dandona, V. Fonseca, A. Mier et al. // *Diabetes Care.* — 1983. — № 6. — P. 472-474.
75. Застосування метформіну для лікування інсуліннезалежного цукрового діабету / Інформація компанії «Polfa-Kutno» // *Український медичний часопис.* — 1999. — № 2 (10). — С. 65-76.
76. Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones / H. Yki-Jarvinen // *N. Eng. J. Med.* — 2004. — Vol. 351. — P. 1106-1118.
77. Studies on hindered phenols and analogues. 1. Hypolipidemic and hypoglycemic agents with ability to inhibit lipid peroxidation / T. Yoshioka, T. Fujita, T. Kanai et al. // *J. Med. Chem.* — 1989. — Vol. 32. — P. 421-428.
78. Troglitazone-induced fulminant hepatic failure: Acute Liver Failure Study Group / E.J. Murphy, T.J. Davern, A.O. Shakil et al. // *Dig. Dis. Sci.* — 2000. — Vol. 45. — P. 549-553.
79. Липсон В.В. Современные направления поиска пероральных антидиабетических средств / В.В. Липсон // *Журнал орг. та фарм. хімії.* — 2003. — Т.1. - Вип. 1-2. — С. 59-70.
80. Freid J. Rosiglitazone and hepatic failure / J. Freid, D. Everitt, J. Boscia // *Ann. Intern. Med.* — 2000. — Vol. 132. — P. 164.
81. Hepatocellular injury in a patient receiving rosiglitazone. A case report / J. Al-Salman, H. Arjomand, D.G. Kemp et al. // *Ann. Intern. Med.* — 2000. — Vol. 132. — P. 121-124.
82. Schneider R. Pioglitazone is effective in the treatment of patients with type 2 diabetes / R. Schneider, J. Lessem, R. Lekich // *Diabetes.* — 1999. — Vol. 48. - Sup. 1. — P. A109.
83. Beebe K. Rosiglitazone is effective and well tolerated in patients > 65 with type 2 diabetes / K. Beebe, J. Patel // *Diabetes.* — 1999. — Vol. 48. - Sup. 1. — P. A111.
84. David S.H. Unilateral edema due to a thiazolidinedione / S.H. David // *Diabetes care.* — 2003. — Vol. 26, № 9. — P. 2700.
85. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure / R.W. Nesto, D. Bell, R.O. Bonow [et al.] // *Circulation.* — 2003. — № 108. — P. 2941-2948.
86. Patel J. Rosiglitazone monotherapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a twelve-week, randomized, placebo-controlled study / J. Patel, R.J. Anderson, E.B. Rappaport // *Diab. Obes. Metab.* — 1999. — Vol. 1. — P. 165-172.
87. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of pioglitazone and rosiglitazone in the treatment of type 2 diabetes: a systematic review and economic evaluation / C. Czoski-Murray, E. Warren, J. Chilcott et al. // *Health Technol. Assess.* — 2004. — Vol. 8, № 13. — P. 1-91.
88. Pathophysiology and Pharmacological Treatment of Insulin Resistance / S. Matthaël, M. Stumvoll, M. Kellner et al. // *Endocrine Reviews.* — 2000. — Vol. 21, № 6. — P. 585-618.
89. Thiazolidinedione derivative improves fat distribution and multiple risk factors in subjects with visceral fat accumulation-double-blind placebo-controlled trial / T. Nakamura, T. Funahashi, S. Yamashita et al. // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 2001. — № 54. — P. 181-190.
90. Nissen S. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes / S. Nissen, K. Wolski // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — Vol. 356. — P. 2457-2471.
91. Сахароснижающий и протективный эффект нового соединения С-7070 у животных с сахарным диабетом гетерогенного генеза / С.И. Мерзлякин, В.В. Полторац, К.О. Блох и др. // *IV Конгресс всемирной федерации украинских врачебных товариществ: Тез. докл.* — Харьков, 1992. — С. 122-123.
92. Мерзлякин С.І. Експериментальне обґрунтування технологічних аспектів розробки таблеток діакамфу / С.І. Мерзлякин, П.Д. Пашнєв // *Фарм. журн.* — 2002. — № 2. — С. 84-89.
93. Разработка методов стандартизации таблеток диакамфа / С.И. Мерзлякин, В.П. Черных, В.С. Бондарь и др. // *Фізіологічно-активні речовини.* — 1999. — № 2 (28). — С. 12-15.
94. Сахароснижающий эффект диакамфа у животных с абсолютной и относительной инсулиновой недостаточностью / В.В. Полторац, С.И. Мерзлякин, А.И. Гладких и др. // *Научно-практическая конференция: Тез. докл.* — Одесса, 1993. — С. 274.

95. Полторац В.В. Сахароснижающий эффект таблеток диакамфа у животных с абсолютной и относительной инсулиновой недостаточностью / В.В. Полторац, С.И. Мерзликин, А.И. Гладких // Научно-практическая конференция: Тез. докл. — Одесса, 1993. — С. 275-277.
96. Антидіабетогенний ефект діакамфу у тварин з гетерогенною інсуліновою недостатністю / В.В. Полторац, С.І. Мерзлікін, О.І. Гладких та ін. // V з'їзд ендокринологів України: Тез. доп. — Київ, 1994. — С. 135-136.
97. Сахароснижающий и антидиабетогенный эффект диакамфа у животных с инсулиновой недостаточностью / В.В. Полторац, С.И. Мерзликин, В.Ф. Черных и др. // Научно-практическая конференция «Лекарственные средства Украины»: Тез. докл. — Харьков, 1994. — С. 229.
98. Antidiabetogenic effect of diacamph on the animals with heterogenous insulin insufficiency / V. Poltorak, S. Merzlikin, A. Gladkikh et al. // Can. J. of Physiol. and Pharmacol. — 1994. — Vol. 72. — Sup. 1. — P. 229.
99. Novel non-sulfanylurea hypoglycemic agent Diacamph with protective effect on experimental diabetes development / V. Poltorak, S. Merzlikin, A. Gladkikh [et al.] // Abstr. XV the International Diabetes Federation Congress. — Kobe, Japan, 1994. — P.107.
100. Антидиабетический эффект диакамфа у животных с гетерогенной недостаточностью инсулина / В.В. Полторац, С.И. Мерзликин, А.И. Гладких и др. // Конференция — презентация антидиабетического препарата диакамф по результатам доклинических испытаний: Тез. докл. — Харьков, 1994. — С. 7.
101. Сахароснижающее действие диакамфа у животных с сахарным диабетом гетерогенного генеза / А.И. Гладких, В.В. Полторац, С.И. Мерзликин и др. // Конференция — презентация антидиабетического препарата диакамф по результатам доклинических испытаний: Тез. докл. — Харьков, 1994. — С. 8-10.
102. Сахароснижающий и антидиабетогенный эффект диакамфа у животных с инсулиновой недостаточностью / В.В. Полторац, С.И. Мерзликин, В.Ф. Черных и др. // Тез. докл. научно-практической конференции «Лекарственные средства Украины». — Харьков, 1994. — С. 229.
103. Diacamph a new compound for the protection of the absolute insulin insufficiency development / V. Poltorak, S. Merzlikin, A. Gladkikh et al. // Horm. and Metabolic. Res. Abstr. — 1995. — Sup.1. — P. 182.
104. Цукрознижуюча дія діакамфу у тварин з цукровим діабетом гетерогенного генезу / В.В. Полторац, О.І. Гладких, С.І. Мерзлікін та ін. // Вісник фармації. — 1997. — № 1 (15). — С. 81-84.
105. Использование нового гипогликемизирующего средства диакамфа в комплексном лечении больных ИНЗСД / А.И. Щербак, С.И. Мерзликин, П.Н. Боднар и др. // Человек и лекарство: Тез. докл. IV Рос. конгр. — Москва, 1997. — С. 19.
106. Дослідження антиатерогенних властивостей діакамфу в експерименті на щурах з дитизоновим діабетом / Т.В. Соколюк, Н.І. Горбенко, С.І. Мерзлікін та ін. // Клінічна фармація в Україні: Матер. VIII Всеукр. наук.-практ. конф. за участю між нар. спеціалістів (6-7 листопада 2008 р., м. Харків). — Х., 2008. — С. 56.
107. Есева О.А. Антидепрессивные и антиагрессивные свойства диакамфа / О.А. Есева, С.Ю. Штриголь, С.И. Мерзликин // Укр. журнал клінічної та лабораторної медицини. — 2008. — № 3. — С. 60-64.
108. Есева О.А. Діакамф є агоністом імідазолінових рецепторів / О.А. Есева, С.Ю. Штриголь, С.І. Мерзлікін // Клінічна фармація в Україні: Матер. VIII Всеукр. наук.-практ. конф. за участю міжнар. спеціалістів (6-7 листопада 2008 р., м. Харків). — Х., 2008. — С. 88.
109. Оригінальний антидіабетичний засіб діакамф: клінічні дослідження ефективності у хворих на цукровий діабет типу II / С.І. Мерзлікін, В.В. Корпачов, І.О. Зусва та ін. // Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України: Матер. VI Національного з'їзду фармацевтів України (28-30 вересня 2005 р., м. Харків). — Х.: Вид-во НФаУ, 2005. — С. 442.
110. Діакамф — оригінальний антидіабетичний засіб для фармакотерапії інсулінонезалежного цукрового діабету / С.І. Мерзлікін, В.П. Черних, В.В. Болотов та ін. // Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України: Матер. VI Національного з'їзду фармацевтів України (28-30 вересня 2005 р., м. Харків). — Х.: Вид-во НФаУ, 2005. — С. 443.
111. Мерзлікін С.І. Перспективи створення оригінальних антидіабетичних лікарських засобів на основі діакамфу / С.І. Мерзлікін, В.В. Болотов // Проблеми синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій: Українська науково-практична конференція (16-17 березня 2006 р., м. Харків). — Х.: Вид-во НФаУ, 2006.
112. Мерзлікін С.І. Вивчення впливу діакамфу та метформіну на метаболічний синдром (синдром Х) у щурів / С.І. Мерзлікін, Т.В. Соколюк // Фармакологія 2006 — крок у майбутнє: Тези доповідей III Національного з'їзду фармакологів України 17-20 жовтня 2006 р. — Одеса: Одеський медичний університет, 2006. — С. 222.
113. Есева О.А. Захисний ефект діакамфу на моделі церебральної ішемії у щурів / О.А. Есева, С.Ю. Штриголь, С.І. Мерзлікін // Актуальні питання створення нових лікарських засобів: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції студентів та молодих вчених (16-17 квітня 2008 р.): Збірник. — Х.: Вид-во НФаУ, 2008. — С. 195.
114. Штриголь В.С. Нефропротекторні властивості діакамфу на алоксановій моделі цукрового діабету в мишей / В.С. Штриголь, С.Ю. Штриголь, С.І. Мерзлікін // Актуальні питання створення нових лікарських засобів: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції студентів та молодих вчених (16-17 квітня 2008 р.): Збірник. — Х.: Вид-во НФаУ, 2008. — С. 232.
115. Вплив діакамфу на інсулінорезистентність у щурів з індукованими фруктозою проявами метаболічного синдрому / Т.В. Соколюк, Н.І. Горбенко, Д.Г. Подгайний та ін. // Укр. журнал клінічної та лабораторної медицини. — 2008. — № 3. — С. 81-84.
116. Патент № 39780 Україна, МПК С07Д 235/00, А61К 31/4164, А61Р 3/00. Застосування (±)-дис-3-(2'-бензімідазолі)-1,2,2-триметициклопентанкарбонової кислоти як засобу, що підвищує чутливість тканин до інсуліну та проявляє антиатерогенну, нефропротекторну, церебропротекторну, ноотропну, антидепресивну та репаративну дію / С.І. Мерзлікін, С.Ю. Штриголь, Д.Г. Подгайний, Т.В. Соколюк, Н.І. Горбенко, Т.О. Куценко, В.С. Штриголь, О.А. Есева, О.В. Шатілов. — Заявка № u 2008 12308; Заявл. 20.10.2008; Опубл. 10.03.2009. — Бюл. № 5. — С. 14.
117. Боднар П.Н. Клінічне випробування цукрознижуючої та антиоксидантної дії діакамфу — нового фармакологічного засобу / П.Н. Боднар, С.І. Мерзлікін, Л.О. Кононенко // Клінічна фармація. — 2001. — № 3 (5). — С. 46-48.
118. Обґрунтування створення нового комбінованого антидіабетичного засобу для лікування проявів метаболічного синдрому за результатами клінічної апробації діакамфу / С.І. Мерзлікін, Д.Г. Подгайний, Т.В. Соколюк та ін. // Лекарства — человеку. Современные проблемы создания, исследования и апробации лекарственных средств: Материалы XXV Юбилейной конференции с международным участием (19 марта 2008 г.). — Х.: Изд-во НФаУ, 2008. — С. 324-328.
119. Деякі токсикологічні характеристики нового антидіабетичного засобу діакамфу / Л.В. Яковлева, О.Я. Міщенко, С.І. Мерзлікін та ін. // Фармацевтичний журнал. — 2001. — № 6. — С. 98-101.

Резюме

Подгайний Д.Г., Мерзликин С.И.

Взгляд на проблему фармакотерапии синдрома инсулинорезистентности

Представлен литературный обзор и актуализирована проблема синдрома инсулинорезистентности. Приведены методы коррекции ее проявлений. Представлены фармакологические группы препаратов, которые применяются для снижения проявлений синдрома инсулинорезистентности и рассмотрены их терапевтические и побочные эффекты.

Summary

Podgayniy D.G., Merzlikin S.I.

View on the problem of pharmacotherapy of insulinoreistance syndrome

A literary review and an actualization of the problem of insulinoreistance syndrome were given. Methods of correc-

tion of its manifestations were represented. Pharmacological groups of preparations, which are used for the decrease of displays of insulinoreistance syndrome, were represented, and their therapeutic and side effects were considered.

Подгайний Дмитро Григорович. Аспірант кафедри токсикологічної хімії Національного фармацевтичного університету (2006).

Мерзлікін Сергій Іванович. Д.фарм.н. (2004). Професор кафедри токсикологічної хімії Національного фармацевтичного університету (2006).