

Зміст

Наші ювіляри

До 70-річчя від дня народження Белікова В.В.	5
До 70-річчя від дня народження Ковальова В.М.	6
До 70-річчя від дня народження Спиридонова В.М.	7
До 60-річчя від дня народження Шеїна А.Т.	8

До видання Доповнення 2 до Державної Фармакопеї України

<i>Ляпунов М.О., Безугла Е.П., Товмасян Є.К., Столпер Ю.М., Бовтенко В.О., Дашутіна С.А.</i>	
Питання контролю якості лікарських засобів для інгаляції	9
Проект загальної статті «Лікарські засоби для інгаляції»	16
Проект загальної статті «2.9.18. Лікарські засоби для інгаляції: аеродинамічне визначення дрібнодисперсних часток»	22
<i>Гризодуб О.І., Леонтьєв Д.А., Дмитрієва М.В.</i>	
Забезпечення фармакопейних вимог до розчинення твердих дозованих форм із традиційним вивільненням	39
<i>Котова Е.Е., Тихоненко Н.І., Котов А.Г., Тихоненко Т.М., Вовк О.Г.</i>	
Проблеми стандартизації трави собачої кропиви та лікарських препаратів, приготованих на її основі	50

Проблеми. Пошук. Рішення.

<i>Зінченко О.А., Гризодуб О.І., Жулякова О.Т., Георгієвський В.П., Алмакаєва Л.Г.</i>	
Фармакопейні аспекти контролю сполук сірки у пробках препаратів для парентерального застосування	59

Фітохімічні дослідження

<i>Берестова С.І., Ковальов В.М., Ковальов С.В.</i>	
Вивчення амінокислотного складу <i>Humulus lupulus</i> L.	67

Готові лікарські засоби

<i>Загорій В.А., Стромко С.Б., Камінський П.Б., Буцька В.Є.</i>	
Дослідження технології одержання таблеток ранітидину, покрытих плівковою оболонкою	70

Стандартизація лікарських засобів

<i>Демченко В.О., Петренко В.В.</i>	
Спектрофотометричне визначення кетоконазолу в таблетках	73

Технологія лікарських засобів

<i>Домар Н.А., Січкара А.А., Пашнєв П.Д.</i>	
Розробка складу та технології таблеток із вичавок винограду культурного	79

-
- Рецензенти: к.фарм.н. Алмакаєва Л.Г.; д.х.н., професор Гризодуб О.І.; д.фарм.н., професор Казарінов М.О.; к.фарм.н. Котов А.Г.; к.х.н. Куліков А.Ю.; д.х.н., професор Литвиненко В.І.; д.б.н., професор Маслова Н.Ф.; д.фарм.н. Півень О.П.; к.х.н. Рибаченко А.І.; к.мед.н. Чайка Л.О.; Шеїн А.Т.
 - Випуск підготували: Саматов Р.С., Тихоненко Т.М., Тихоненко Н.І.
 - Рекомендовано до друку Вченою радою ДП «Державний науковий центр лікарських засобів», протокол № 11 від 05.12.06.
 - Підписано до друку 20.12.2006. Тираж 500 прим.
-

Рослинні препарати та їх фармакологічна дія

*Левицький А.П., Литвиненко В.І., Макаренко О.А., Россаханова Л.М.,
Ходаков І.В., Зеленіна Ю.В., Попова Н.В.*

Остеотропні властивості флаванолігнанів розторопші плямистої 84

Котов А.Г., Гудзенко О.П., Деркач А.І.

Розробка нового препарату з імуностимулюючою активністю
на основі *Echinacea purpurea* Moench. 87

Решетняк Н.В., Малоштан Л.М., Волковой В.А., Хворост О.П.

Дослідження деяких показників кори вільхи клейкої
та густого екстракту з даного виду сировини 90

Фармакологічні дослідження

Дроговоз С.М., Бутко Я.О., Куценко Т.О.

Спектр фармакологічної активності мазі з амікацином 93

Техніко-економічні та маркетингові дослідження

Немченко А.С., Котвіцька А.А.

Методологічні підходи щодо удосконалення лікарського забезпечення
пільгових груп та категорій населення в Україні 97

Аналітичний огляд

Тимченко О.В.

Принципи й основні напрямки комбінованої терапії больових синдромів 102

Міжнародні конференції, семінари, виставки

Гризодуб А.І., Архипова Н.Н.

Міжнародний конгрес з фармації та фармацевтичних наук 112

Содержание

Наши юбиляры

К 70-летию со дня рождения Беликова В.В.	5
К 70-летию со дня рождения Ковалева И.П.	6
К 70-летию со дня рождения Спиридонова В.Н.	7
К 60-летию со дня рождения Шеина А.Т.	8

К изданию Дополнения 2 к Государственной Фармакопее Украины

<i>Ляпунов Н.А., Безуглая Е.П., Товмасын Е.К., Столпер Ю.М., Бовтенко В.А., Дашутина С.Л.</i>	
Вопросы контроля качества лекарственных средств для ингаляции	9
Проект общей статьи «Лекарственные средства для ингаляции»	16
Проект общей статьи «2.9.18. Лекарственные средства для ингаляции: аэродинамическое определение мелкодисперсных частиц»	22
<i>Гризодуб А.И., Леонтьев Д.А., Дмитриева М.В.</i>	
Обеспечение фармакопейных требований к растворению твердых дозированных форм с традиционным высвобождением	39
<i>Котова Э.Э., Тихоненко Н.И., Котов А.Г., Тихоненко Т.М., Вовк А.Г.</i>	
Проблемы стандартизации травы пустырника и лекарственных препаратов, приготовленных на ее основе	50

Проблемы. Поиск. Решения.

<i>Зинченко А.А., Гризодуб А.И., Жияякова Е.Т., Георгиевский В.П., Алмакаева Л.Г.</i>	
Фармакопейные аспекты контроля соединений серы в пробках препаратов для парентерального применения	59

Фитохимические исследования

<i>Берестова С.И., Ковалев В.Н., Ковалев С.В.</i>	
Изучение аминокислотного состава <i>Humulus lupulus</i> L.	67

Готовые лекарственные средства

<i>Загорий В.А., Стромко С.Б., Каминский П.Б., Буцкая В.Е.</i>	
Исследование технологии получения таблеток ранитидина, покрытых пленочной оболочкой	70

Стандартизация лекарственных средств

<i>Демченко В.А., Петренко В.В.</i>	
Спектрофотометрическое определение кетоконазола в таблетках	73

Технология лекарственных средств

<i>Домар Н.А., Сичкарь А.А., Пашнев П.Д.</i>	
Разработка состава и технологии таблеток из выжимок винограда культурного	79

Растительные препараты и их фармакологическое действие

<i>Левицкий А.П., Литвиненко В.И., Макаренко О.А., Россаханова Л.Н., Ходаков И.В., Зеленина Ю.В., Попова Н.В.</i>	
Остеотропные свойства флаванолигнанов расторопши пятнистой	84
<i>Котов А.Г., Гудзенко А.П., Деркач А.И.</i>	
Разработка нового препарата с иммуностимулирующей активностью на основе <i>Echinacea purpurea</i> Moench.	87

Решетняк Н.В., Малоштан Л.Н., Волковой В.А., Хворост О.П.

Исследование некоторых показателей коры ольхи клейкой
и густого экстракта из данного вида сырья 90

Фармакологические исследования

Дроговоз С.М., Бутко Я.А., Куценко Т.А.

Спектр фармакологической активности мази с амикацином 93

Технико-экономические и маркетинговые исследования

Немченко А.С., Котвицкая А.А.

Методологические подходы к усовершенствованию лекарственного
обеспечения льготных групп и категорий населения в Украине 97

Аналитический обзор

Тимченко О.В.

Принципы и основные направления комбинированной терапии болевых синдромов 102

Международные конференции, семинары, выставки

Гризодуб А.И., Архипова Н.Н.

Международный конгресс по фармации и фармацевтическим наукам 112

Наші ювіляри

К 70-летию со дня рождения Беликова Владимира Владимировича

Владимир Владимирович Беликов родился 8 октября 1936 года в г. Харькове.

В 1954-1957 гг. учился на военном факультете при Харьковском фармацевтическом институте. В 1959 году заочно окончил фармацевтический факультет 1-го Московского медицинского института им. И.М. Сеченова.

С 1957 года работал в ГП ГНЦЛС в должности лаборанта, химика, младшего научного сотрудника, старшего научного сотрудника лаборатории аналитической химии.

В 1991 году по конкурсу избран на должность заведующего сектором анализа фитохимических препаратов и растительного сырья лаборатории аналитической химии ГНЦЛС.

В 2001-2002 гг. Владимир Владимирович работал научным редактором журнала «Фармаком» и внес значительный вклад в становление журнала.

Кандидат фармацевтических наук (1968), доктор фармацевтических наук (1991).

Защитил кандидатскую диссертацию «Количественное определение ингредиентов сложных лекарственных форм и флавоноидных соединений методом комплексонометрического титрования» и докторскую диссертацию «Аналитические исследования природных фенольных соединений и разработка методов их количественного определения».

Владимир Владимирович Беликов впервые в СССР и в Украине разработал и внедрил комплексонометрические методики анализа сложных лекарственных средств, содержащих неорганические препараты магния, кальция, цинка, свинца и висмута. Работая над проблемой анализа лекарственных препаратов растительного происхождения, он впервые разработал специфические комплексонометрические и спектрофотометрические методы анализа флавоноидов и дубильных соединений.

Владимир Владимирович Беликов разработал и внедрил фармакопейные статьи на 4 государственные стандартные образца флавоноидов, 50 фитохимических препаратов и их лекарственных форм, 6 наименований лекарственного растительного сырья, в том числе 2 отраслевых стандарта. Ученик и последователь С.М. Болотникова, М.С. Шрайбер.

Автор более 60 научных работ, имеет 15 авторских свидетельств.

Под руководством Беликова В.В. защищена кандидатская диссертация.

Администрация, коллектив ГП ГНЦЛС и редакции журнала «Фармаком» искренне поздравляют уважаемого Владимира Владимировича с юбилеем и желают ему крепкого здоровья и благополучия.

К 70-летию со дня рождения Ковалева Ивана Петровича



Иван Петрович Ковалев родился 4 октября 1936 года в пос. Новопсков Новопсковского района Ворошиловградской (ныне Луганской) области.

В 1954 году поступил на Военно-фармацевтический факультет при Харьковском фармацевтическом институте, в 1957 году зачислен на 4-й курс Харьковского фармацевтического института, который с отличием окончил в 1959 году по специальности провизор.

В 1958-2000 годах работал в ГП ГНЦЛС: лаборант, химик, младший научный сотрудник лабораторий фитохимии и изыскания растительных препаратов, старший научный сотрудник и заведующий лабораторией физической химии (с 1977 года), заместитель директора ХНИХФИ-ВНИИХТЛС про научной работе (1977-1989 гг.), заместитель Генерального директора по научной работе НПХФО «Здоровье» (1986-1988), зав. отделом химии и технологии препаратов с заданными биофармацевтическими свойствами ГНЦЛС (1989).

В 1966 году защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата химических наук «Спектроскопическое исследование природных гликозидов», а в 1992 году - диссертацию

на соискание ученой степени доктора химических наук «Спектроскопическое исследование природных гликозидов и других соединений и создание на их основе лекарственных препаратов».

Основными направлениями исследований И.П. Ковалева являются:

- изучение строения лекарственных субстанций и препаратов с использованием ИК-, ПМР- и других спектроскопических методов,
- разработка и промышленное производство лекарственных средств на основе аминокислот и их производных,
- разработка технологии получения новых лекарственных форм, относящихся к трансдермальным терапевтическим системам.
- разработка препаратов с заданными биофармацевтическими свойствами.

И.П. Ковалевым с соавторами опубликовано более 150 печатных работ, в том числе три монографии, получено 22 авторских свидетельства и патента.

Иван Петрович разработал 26 оригинальных препаратов и принимал участие в усовершенствовании технологии 40 препаратов-генериков.

Подготовил доктора и 2 кандидата наук.

Награжден медалями «За трудовое отличие», «Ветеран труда».

Иван Петрович Ковалев — один из виднейших фитохимиков-исследователей структуры природных и полусинтетических производных карденолидов, кумаринов, флавоноидов, аминокислот физико-химическими методами, ученик и последователь профессоров Д.Г. Колесникова, Н.А. Измайлова, Ю.В. Шостенко.

Администрация, коллектив ГП ГНЦЛС и редакция журнала «Фармаком» искренне желают уважаемому Ивану Петровичу крепкого здоровья, научных достижений и счастья в жизни.

К 70-летию со дня рождения Спиридонова Владимира Николаевича

Владимир Николаевич Спиридонов родился 31 августа 1936 года в г. Керчь Крымской области.

В 1954 году поступил на Военно-фармацевтический факультет при Харьковском фармацевтическом институте. В 1957 году окончил три курса факультета и, в связи с его расформированием, перевелся на 4 курс Харьковского фармацевтического института. Завершал образование на заочном фармацевтическом факультете 1-го Московского ордена Ленина медицинского института им. И.М. Сеченова в 1959 году. По специальности провизор.

В августе 1958 года поступил на работу в ХНИХФИ в лабораторию фитохимии на должность лаборанта, химика; затем — в лабораторию технологии фитохимических производств (с 1965 года) младшим научным сотрудником; в октябре 1970 года по конкурсу избран старшим научным сотрудником, с августа 1978 года — заведующий лабораторией технологии детских лекарственных форм.

В марте 1967 года защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата химических наук «Получение и химическое исследование флавоноидов листьев каштана конс-

кого». В августе 1988 года Владимир Николаевич защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук «Химическое изучение и получение растительных препаратов венотонизирующего и гепатотропного действия на основе полифенолов и некоторых других соединений».

В 1992 году Владимиру Николаевичу присвоено звание профессор.

В.Н. Спиридонов выделил и изучил более 40 природных биологически активных соединений (флавоноидов, тритерпеноидов и др.), на основе которых созданы и внедрены в промышленное производство оригинальные препараты — эсфлазид, флавазид, эсцин, флаванобол, геронзид, внедрены новые технологические процессы получения фламина, экстракта бессмертника и др.

По программе «Детские лекарственные средства» разработаны и внедрены около 60 лекарственных препаратов.

Подготовил 5 кандидатов наук.

Опубликовано около 100 научных работ, в том числе одна монография, получено около 10 авторских свидетельств.

Награжден медалью «Ветеран труда».

Владимир Николаевич — один из известных фитохимиков и технологов детских лекарственных форм, ученик и последователь профессоров Д.Г. Колесникова и А.П. Прокопенко.

Владимир Николаевич являлся научным редактором, заместителем Главного редактора журнала «Фармаком» и отдал становлению и развитию журнала много сил, знаний, энергии.

Администрация, коллектив ГП ГНЦЛС и редакция журнала «Фармаком» искренне желают уважаемому Владимиру Николаевичу крепкого здоровья, научных достижений и счастья в жизни.

К 60-летию со дня рождения Шеина Анатолия Тихоновича



Исполнилось 60 лет заведующему сектором химии и технологии комбинированных препаратов Государственного предприятия «Государственный научный центр лекарственных средств» Шеину Анатолию Тихоновичу.

За период работы в ГП ГНЦЛС (с июня 1970 г.) Шеин А.Т. прошел путь от младшего научного сотрудника до заведующего сектором.

При непосредственном участии Шеина А.Т. проведены работы по изучению закономерностей взаимодействия природных и синтетических биологически активных соединений с аминокислотами, физико-химических свойств синтезированных соединений, разработке технологии их получения и методик анализа. На основании синтезированных соединений совместно с ЗАО «Фармацевтическая компания «Здоровье» разрабатывается препарат в 2-х лекарственных формах для кардиологии. Внедрены в производство оригинальные препараты — Глутаргин (в 3-х лекарственных формах), Ацелизин, Октамин-плюс, Фако-

вит, L-лизина эсцинат для инъекций. Продолжаются работы по изучению и созданию препаратов на основе индивидуальных аминокислот и препаратов-генериков. Совместно с лабораторией экспериментальной фармакокинетики, биоэквивалентности и токсикокинетики впервые в Украине проведены работы по изучению биоэквивалентности двух препаратов для лечения СПИД для ЗАО «Фармацевтическая фирма «Дарница». Проведена большая работа по определению различных классов биологически активных соединений в субстанциях и различных лекарственных формах методом ВЭЖХ. Только за последние 5 лет на предприятиях Украины и России с участием Шеина А.Т. внедрено более 100 препаратов, разработано 120 АНД на оригинальные препараты и препараты-генерики.

Шеин А.Т. постоянно повышает свою научную и деловую квалификацию, участвует в работе съездов, конференций, семинаров различного уровня. Имеет 78 печатных работ.

Трудовая деятельность Шеина А.Т., как высококвалифицированного специалиста, отмечена администрацией ГП ГНЦЛС, МЗ Украины, Харьковской областной государственной администрацией, Ассоциацией фармацевтических производителей, химико-фармацевтическими заводами и др. Он имеет множество благодарностей, грамот и других поощрений.

Шеин А.Т. — скромный и трудолюбивый человек, профессионал в своем деле.

Коллектив ГП ГНЦЛС и редакция журнала «Фармаком» искренне поздравляют Анатолия Тихоновича. Желаем крепкого здоровья, неисчерпаемой энергии в воплощении замыслов, плодотворной деятельности, силы для повседневной научной и творческой работы.

До видання Доповнення 2 до Державної Фармакопеї України

УДК: 615.015.32:615.11(477)

Ляпунов Н.А., Безуглая Е.П., Товмасын Е.К.,
Стоппер Ю.М., Бовтенко В.А., Дашутина С.Л.

Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств»

Государственное предприятие «Государственный научно-экспертный фармакопейный центр»

Вопросы контроля качества лекарственных средств для ингаляции

Рассмотрены вопросы терминологии, стандартизации, контроля качества и фармацевтической разработки лекарственных средств для ингаляции. Показана необходимость унификации терминов и понятий Государственной Фармакопеи Украины (ГФУ) с терминами и понятиями Европейской Фармакопеи. Обсуждены фармакопейные методы испытаний и исследования, необходимые на этапе фармацевтической разработки и при контроле качества. Представлены проекты статей Дополнения 2 к ГФУ 1-го изд. «Лекарственные средства для ингаляции» и «2.9.18. Лекарственные средства для ингаляции: аэродинамическое определение мелкодисперсных частиц».

Болезни органов дыхания: бронхиальная астма (БА), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), бронхит, эмфизема легких и пневмонии относятся к числу наиболее распространенных заболеваний [1, 5, 9]. Так, в мире более 5 % взрослого населения страдают БА, дети болеют еще чаще — до 10 % всего детского населения. ХОБЛ является одной из ведущих причин смертности в мире и представляет экономическую и социальную проблему [4, 5]. Если за последнее десятилетие смертность от всех заболеваний снизилась на 22 %, а от сердечно-сосудистых — на 23 %, то смертность от ХОБЛ возросла на 28 % [2, 3, 5].

Особое место в структуре заболеваний органов дыхания занимает бронхиальная астма (БА); общее число больных БА в мире превышает 150 млн. человек. Однако истинная распространенность может быть в несколько раз выше, поскольку официально заболевание регистрируется лишь у одного из 4-5 больных [4].

Фармакотерапия БА, заболеваемость которой в мире за последние десятилетия возросла более чем на 50 %, является одной из наиболее актуальных проблем пульмонологии [1-4]. БА входит в число четырех болезней, наиболее часто встречающихся у человека [6].

Согласно официальному документу «Глобальная стратегия по профилактике и лечению бронхиальной астмы», созданному совместно ВОЗ и Международным экспертным советом по астме, а также Украинскому консенсусу по бронхиальной астме надежное контролируемое лечение БА возможно лишь при применении лекарственных средств для ингаляций, содержащих глюкокортикостероиды и бронхолитики [4, 6, 7].

Лекарственные средства для ингаляций, применяемые для лечения БА и ХОБЛ, явля-

ются продукцией, от которой зависит не только здоровье, но очень часто и жизнь тяжело больных людей. В связи с этим препараты для ингаляции должны быть надежными и высококачественными.

Качество лекарственных средств следует рассматривать в трех аспектах:

- эффективности,
- безопасности,
- *стандартизованных показателей качества и критериев приемлемости, от которых зависят потребительские свойства лекарств, их эффективность и безопасность для больного.*

В настоящее время в Украине и странах СНГ (в частности, в Российской Федерации) со стандартизацией препаратов для ингаляции сложилась неадекватная ситуация, не соответствующая современному уровню развития техники. Чтобы оценить эту ситуацию и правильно выбрать перспективные направления развития лекарственных средств для ингаляции, следует обратиться к терминам и определениям понятий, фармакопейным стандартам и их истории.

Целью настоящей статьи является рассмотрение вопросов терминологии, стандартизации, контроля качества и фармацевтической разработки лекарственных средств для ингаляции, а также обсуждение фармакопейных методов испытаний, необходимых на этапе фармацевтической разработки и при контроле качества.

Стандартизация лекарственных средств для ингаляции

Термины и определения

В Государственной Фармакопее СССР XI издания стандартизация препаратов для инга-

ляции предполагалась только в одной общей статье «Аэрозоли» [10]. В коллоидной химии под аэрозолями понимают коллоидные микрогетерогенные дисперсные системы с газообразной дисперсионной средой и жидкой или твердой дисперсной фазой [11, 12].

Когда в СССР начали разрабатывать лекарственные препараты в контейнерах под давлением, термин «аэрозоль» стали распространять на готовую лекарственную форму [13]. В Государственной Фармакопее СССР XI издания приведено следующее определение: «Аэрозоли — лекарственная форма, в которой лекарственные и вспомогательные вещества находятся под давлением газа-вытеснителя (пропеллента) в аэрозольном баллоне, герметически закрытом клапаном. Препараты из аэрозольной упаковки получают в виде диспергированных в газовой среде жидких и твердых частиц, пен и пленок. Они предназначены для ингаляций, нанесения на кожный покров, введения в полости тела. Аэрозоли представляют собой двухфазные (газ и жидкость) или трехфазные (газ, жидкость и твердое вещество или жидкость) системы, в которых лекарственные и вспомогательные вещества могут находиться в растворенном, эмульгированном или суспендированном виде» [10].

Термины «фармацевтические аэрозоли» или «аэрозоли», а также основные показатели их качества пришли в фармацевтический сектор из «бытовых аэрозолей» [18], то есть продукции, выпускаемой химической и косметической промышленностью. Термины «aerosols» («аэрозоли») и «pharmaceutical aerosols» («фармацевтические аэрозоли») используют также в Фармакопее США [19, 20].

В соответствии с Фармакопеей США фармацевтические аэрозоли — это лекарственные препараты, находящиеся в упаковке под давлением и содержащие терапевтически активные ингредиенты; они извлекаются путем воздействия на соответствующую клапанную систему. Аэрозоли предназначены для наружного применения (на кожу), а также для местного применения при введении в нос (nasal aerosols), при введении в рот (lingual aerosols) или при введении в легкие (inhalation aerosols). Указано, что термин «аэрозоль» относится к мелкодисперсному аэрозольному облаку, которое образуется при распылении большинства препаратов, находящихся под давлением. Однако Фармакопея США обращает внимание, что термин «аэрозоль» также ошибочно распространяется на все препараты, находя-

щиеся в контейнерах под давлением, даже на те, которые выдаются в виде пены или мягких лекарственных форм.

Поэтому в Фармакопее США наряду с термином «aerosols» для ингаляционных препаратов применяют термин «Metered-Dose Inhalers» («дозированные ингаляторы»).

В Фармакопее Японии также применяют термин «aerosols» для обозначения лекарственных препаратов, находящихся в контейнерах под давлением сжиженного или сжатого газа и извлекаемых в виде раствора или суспензии. Аэрозоли используют для местного применения, распыления в воздухе, ингаляции, орального введения и др. Далее указано, что лекарственный препарат, в зависимости от назначения, может извлекаться в виде пара, порошка, пены и пасты [25].

В Европейской Фармакопее под термином «аэрозоль» понимают только дисперсию твердых или жидких частиц в газе [15]. Для стандартизации препаратов, находящихся в контейнере под давлением, введена общая статья «Pressurised Pharmaceutical Preparations» («Лекарственные средства под давлением») [15]. Для стандартизации препаратов для ингаляции, в том числе находящихся в контейнере под давлением, дополнительно введена общая статья «Preparations for Inhalation» («Лекарственные средства для ингаляции») [12], а также статья «2.9.18. Preparations for Inhalation: Aerodynamic Assessment of Fine Particles» («2.9.18. Препараты для ингаляции: Аэродинамическое определение мелкодисперсных частиц») [17].

В Государственную Фармакопею Украины (ГФУ) была введена общая статья «Лікарські засоби, що знаходяться під тиском» [16], гармонизированная со статьей «Pressurised Pharmaceutical Preparations» [15]. Однако в национальной части статьи ГФУ был сохранен термин «аэрозоли», поскольку эта часть во многом была основана на общей статье ГФ XI «Аэрозоли». В двух других общих статьях ГФУ «Вушні лікарські засоби» и «Назальні лікарські засоби» термин «аэрозоль» ошибочно применен для обозначения препаратов, находящихся под давлением, наряду с термином «спрей», под которым понимали препараты, извлекаемые из контейнера с помощью механического устройства [23, 24]. Это было обусловлено положениями документа «Классификатор лекарственных форм», введенного приказом МЗ Украины № 235 от 26.06.2002 г.

Такой подход к терминологии противоречил стандартным терминам, принятым в ЕС

[14], а также вносил путаницу при регистрации лекарственных средств. Путаница в терминах и понятиях относительно «аэрозолей» и «спреев» на этапе регистрации может приводить к ошибочному выводу о том, что имеет место изменение вида лекарственной формы (изменение типа II), требующее большего объема доклинических и клинических испытаний. В то же время в случае препаратов для применения в полости рта, накожного, назального и ушного применения в ЕС не разграничивают спреи, находящиеся под давлением, и спреи, распыляемые с помощью механического насоса [14]. То есть, исключение из составов препаратов пропеллентов и замена клапанов на механические насосы является для этих лекарственных форм изменением типа I, что требует другого объема исследований.

Эта проблема была решена введением приказом МЗ Украины от 20.07.2006 г. № 500 перечня названий лекарственных форм, которые приведены в соответствие с названиями, принятыми в ЕС.

Независимо от того, находится ли препарат под давлением, или выдается с помощью механического устройства, лекарственная форма носит название «спрей» для всех распыляемых лекарственных средств для местного применения за исключением препаратов для ингаляций, названия которых приведены в Таблице.

Лекарственные средства, предназначенные для применения в виде аэрозолей (дисперсий твердых или жидких частиц в газе), вводят с помощью одного из приведенных ниже устройств [12]:

- ингалятора-распылителя (nebuliser);
- дозированного ингалятора, находящегося под давлением (pressurised metered-dose inhaler);
- ингалятора сухих порошков (dry-powder inhaler).

Показатели качества и критерии приемлемости

Показатели качества лекарственных средств для ингаляции и критерии приемлемости должны быть специфичны для конкретного вида лекарственной формы, способа введения, первичной упаковки, а также должны зависеть от свойств и назначения конкретного препарата.

Общая статья ГФ XI «Аэрозоли» предполагает фактически только один вид лекарственной формы – аэрозоли, то есть препараты, находящиеся под давлением [10]. В этой статье сведены воедино (обобщены) основные требования к совершенно разным лекарственным формам: для ингаляций, для накожного применения и введения в полости тела. При этом для всех этих лекарственных форм, каждая из которых требует специфических испытаний и

Таблица

Перечень названий лекарственных форм, используемых при формировании материалов регистрационного досье на лекарственные средства для ингаляции, подаваемые на государственную регистрацию (перерегистрацию) или при внесении изменений к регистрационным материалам

Standard term	Стандартное название
Nebulizer solution	Раствор для распыления
Nebulizer suspension	Суспензия для распыления
Powder for nebulizer suspension	Порошок для суспензии для распыления
Powder for nebulizer solution	Порошок для раствора для распыления
Nebulizer emulsion	Эмульсия для распыления
Pressured inhalation, solution	Ингаляция под давлением, раствор
Pressured inhalation, suspension	Ингаляция под давлением, суспензия
Pressured inhalation, emulsion	Ингаляция под давлением, эмульсия
Inhalation powder	Порошок для ингаляции
Inhalation powder, hard capsule	Порошок для ингаляции, твердые капсулы
Inhalation powder, pre-dispensed	Порошок для ингаляции, дозированный
Inhalation vapour, powder	Пары для ингаляции, порошок
Inhalation vapour, capsule	Пары для ингаляции, капсулы
Inhalation vapour, solution	Пары для ингаляции, раствор
Inhalation vapour, tablet	Пары для ингаляции, таблетки
Inhalation vapour, ointment	Пары для ингаляции, мазь
Inhalation vapour, liquid	Пары для ингаляции, жидкость
Inhalation gas	Газ для ингаляции

специальных критериев приемлемости, предусмотрены 4 общих показателя:

1. Измерение давления (для аэрозолей, в которых пропеллентами служат сжатые газы).
2. Проверка упаковки на герметичность, что является производственным контролем.
3. Определение средней массы препарата в одной дозе (для дозированных аэрозолей).
4. Определение процента выхода содержимого упаковки.

Кроме того, установлены еще два критерия:

- для ингаляционных аэрозолей, предназначенных для введения в бронхи и легкие, диаметр большинства единичных частиц не должен превышать 5-10 мкм; допускаются единичные частицы более 10 мкм;
- отклонение от содержания действующих веществ по прописи не должно превышать $\pm 15\%$, если нет других указаний в частных статьях.

Если сравнить требования общей статьи ГФ XI «Аэрозоли» с положениями ряда статей Европейской Фармакопеи, Британской Фармакопеи и Фармакопеи США, становится очевидной их несопоставимость [10, 12, 17, 19, 20, 26, 27]. Учитывая тему настоящей статьи, далее обсуждаются только требования к качеству лекарственных средств для ингаляции.

В соответствии с Европейской Фармакопеей минимальные требования к качеству дозированных лекарственных средств для ингаляции, которые находятся в контейнерах под давлением, устанавливаются с учетом положений как минимум трех статей: «Preparations for

Inhalation» («Лекарственные средства для ингаляции»), «Pressurised Pharmaceutical Preparations» («Лекарственные средства, находящиеся под давлением») и «2.9.18. Preparations for Inhalation: Aerodynamic Assessment of Fine Particles» («2.9.18. Лекарственные средства для ингаляции: аэродинамическое определение мелкодисперсных частиц») [12, 15, 17]. В соответствии с этими статьями необходимы такие испытания:

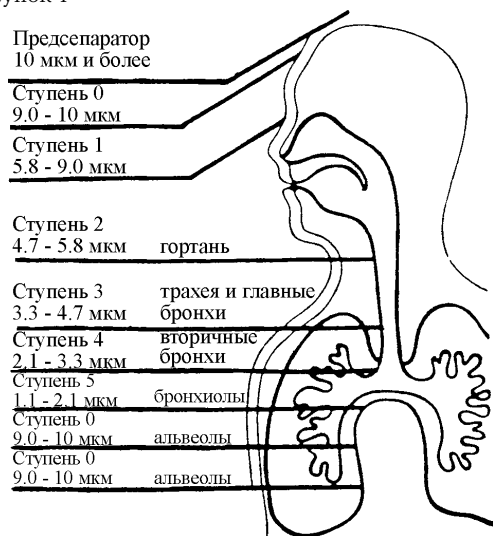
- *однородность доставляемой дозы* с использованием прибора и методики, описанных в статье «Preparations for Inhalation» (а не средняя масса дозы);
- *доза мелкодисперсных частиц* с использованием приборов и методик, описанных в статье 2.9.18 (а не размер частиц);
- *число извлечений на один ингалятор* (а не процент выхода содержимого упаковки).

Эти три показателя, установленные Европейской Фармакопеей, регламентируют потребительские свойства препаратов для ингаляций, связанные с тем, что:

- требуемая доза всегда будет гарантированно получена больным;
- препарат при вдыхании осядет в нижней части легких и окажет эффективное действие;
- пациент будет иметь возможность получить количество доз, указанное на этикетке.

Приборы для испытаний на *однородность доставляемой дозы* и *дозы мелкодисперсных частиц* выпускает фирма «Erweka» (Германия). Эти приборы соответствуют требовани-

Рисунок 1



Корреляция распределения частиц по размерам на многоступенчатом импакторе и их осаждения в дыхательных путях человека (рисунок предоставлен фирмой «Erweka»)

ям Европейской Фармакопеи. Для определения дозы мелкодисперсных частиц в статье 2.9.18 приведены несколько типов приборов: стеклянный импинжер и три многоступенчатых импинжера/импактора.

Тест по определению дозы мелкодисперсных частиц на многоуровневом импинжере/импакторе моделирует распределение дозы препарата в дыхательных путях человека (Рис. 1). При этом исследования *in vitro* позволяют прогнозировать эффективность действия препарата и являются обязательными на этапе разработки [21]. Такое испытание на многоуровневом импинжере/импакторе может быть включено в спецификацию на готовый препарат.

Испытания на стеклянном импинжере рекомендуются для рутинного контроля качества; они включены в ряд монографий Британской Фармакопеи, например, «Beclometasone Pressurised Inhalation» и «Salbutamol Pressurised Inhalation» [26, 27].

Ни одного из этих требований нет в общей статье «Аэрозоли» ГФ XI. В ГФУ планируются ко введению две основные статьи, гармонизированные со статьями Европейской Фармакопеи: «Preparations for Inhalation» и «2.9.18. Preparations for Inhalation: Aerodynamic Assessment of Fine Particles» [12, 17]. Проекты этих статей приведены ниже.

С введением новых требований национальная часть общей статьи ГФУ «Лікарські засоби, що знаходяться під тиском» нуждается в пересмотре, возможно, с учетом требований Фармакопеи США к препаратам с клапаном непрерывного действия [10, 16, 19, 20].

Разработка лекарственных средств для ингаляции

Качество лекарственных средств определяется не только контролем в соответствии с фармакопейными требованиями и соблюдением принципов и правил надлежащей производственной практики (GMP); качество закладывается на этапе разработки лекарственных средств. В настоящее время в Украине и странах СНГ отсутствует руководство по разработке препаратов для ингаляций, в то время как в ЕС принято руководство по качеству ингаляционных и назальных препаратов [21].

Исследования по фармацевтической разработке проводят для установления того, что лекарственная форма, состав, производственный процесс, система контейнер/укупорочный элемент, микробиологические характеристики и инструкции по применению являются

подходящими, и в результате получается препарат с приемлемыми функциональными характеристиками. Ниже приведены некоторые исследования, которые являются обязательными при разработке дозированных лекарственных средств для ингаляции, находящихся под давлением, в соответствии с указанным руководством [21].

Обоснование минимального наполнения

Должно быть проведено исследование для доказательства того, что минимальное наполнение отдельного контейнера, которое определено процессом производства лекарственного средства, является достаточным, чтобы обеспечить указанное на этикетке количество доз. Конечные дозы (заявленные на этикетке) должны удовлетворять требованиям спецификации на лекарственное средство в пределах, установленных для однородности доставляемой дозы и количества вещества в виде мелкодисперсных частиц.

Однородность доставляемой дозы и количество вещества в виде мелкодисперсных частиц в течение срока эксплуатации контейнера

Должно быть проведено исследование для доказательства постоянства минимальной доставляемой дозы и количества мелкодисперсных частиц в течение срока эксплуатации контейнера от первой (после отбрасываемых) дозы до последней дозы, указанной на этикетке. Должны быть испытаны, по меньшей мере, 10 доз в начале, в середине и в конце опорожнения контейнера.

Полученные дозы должны находиться в пределах, установленных в спецификации на лекарственное средство, в отношении однородности доставляемой дозы и количества мелкодисперсных частиц.

Дозы, полученные между последней дозой, указанной на этикетке, и последней дозой, опустошающей контейнер, также должны быть испытаны в отношении однородности доставляемой дозы и количества вещества в виде мелкодисперсных частиц; следует предоставить информацию по профилю уменьшения. Должны быть исследованы, по меньшей мере, три контейнера из двух разных серий. Это исследование не проводится, если контейнер снабжен запирающим механизмом, который предотвращает дозирование после извлечения количества доз, указанного на этикетке.

Указанные исследования можно выполнить только при наличии специальных приборов, описанных в обсуждаемых статьях.

Проведенные нами исследования показали, что с помощью этих тестов можно осуществлять рациональный выбор составов ингаляционных препаратов, подбирать подходящие клапанно-распылительные системы, устанавливать требования к качеству действующих веществ в отношении размера частиц.

Таким образом, введение в Украине общих статей ГФУ, регламентирующих требования к лекарственным средствам для ингаляции, необходимо не только для контроля их качества, но и для разработки конкурентоспособных отечественных препаратов. Однако на этапе разработки показатели и испытания, предусмотренные Фармакопеей, должны быть дополнены рядом исследований в соответствии с методологическим подходом, принятым в ЕС [21, 22]. В частности, следует обратить внимание на очень важное исследование, связанное с определением веществ, экстрагируемых и выделяемых из материалов первичной упаковки.

Экстрагируемые/выделяемые вещества

На этапе разработки должно быть проведено исследование для определения профиля экстрагируемых веществ из компонентов системы контейнер/укупорочный элемент, которые находятся в контакте с препаратом во время хранения и/или применения [21, 22].

Следует определить, являются ли какие-либо экстрагируемые вещества также выделяемыми веществами, которые присутствуют в препарате в конце срока его хранения или на момент достижения точки равновесия, если она наступает раньше. В зависимости от уровня содержания и видов обнаруженных соединений следует представить обоснование включения испытания на выделяемые вещества и пределов их содержания в спецификацию на лекарственное средство. Если возможно установить корреляцию между профилями экстрагируемых и выделяемых веществ, контроль выделяемых веществ должен быть завершен с помощью испытания в отношении экстрагируемых веществ и пределов их содержания. Если вид и уровень содержания обнаруженных выделяемых веществ не имеет отношения к безопасности, рутинный контроль выделяемых веществ не является необходимым.

На Рис. 2А представлена хроматограмма препарата для ингаляций, в который произошло выделение примесей из материалов клапана, на Рис. 2Б — хроматограмма того же препарата с рационально подобранными матери-

алами клапана, из которых не происходит выделение примесей.

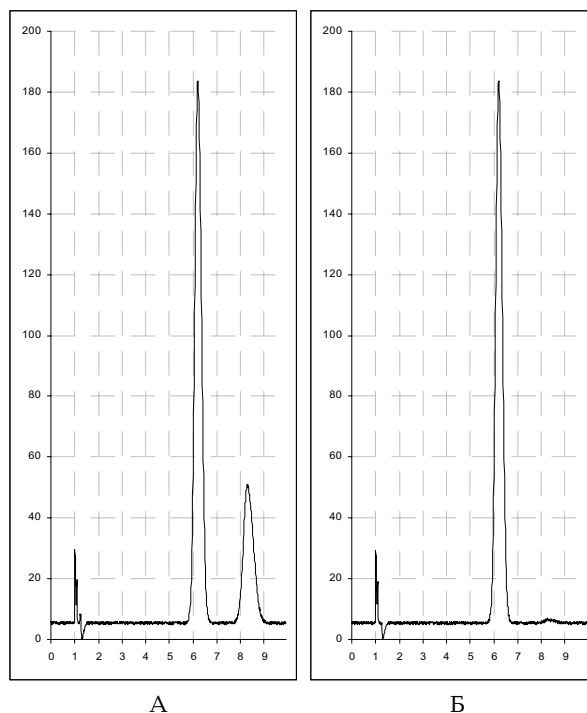
Нами было установлено, что при неправильном выборе материалов клапанов в препарат может выделяться до 300 %, по отношению к действующему веществу, примесей. Поэтому результаты исследований по определению профиля экстрагируемых и выделяемых веществ из компонентов системы контейнер/укупорочный элемент являются важным аспектом выбора рациональных материалов для клапанно-распылительной системы. От результатов этих исследований может зависеть качество и безопасность препаратов для ингаляций.

Выводы

1. Показано, что в Государственную Фармакопею Украины необходимо включить статьи «Лікарські засоби для інгаляції» и «2.9.18. Лікарські засоби для інгаляції: аеродинамічне визначення дрібнодисперсних часток».

2. В соответствии со стратегией гармонизации Государственной Фармакопеи Украины с

Рисунок 2



Хроматограммы препарата для ингаляции, контактировавшего с клапанами, изготовленными из разных материалов

Примечания:

А — хроматограмма препарата для ингаляций, в который произошло выделение примесей из материалов клапана; Б — хроматограмма того же препарата с рационально подобранными материалами клапана, из которых не происходит выделение примесей.

Европейської Фармакопеей обоснована необхідність відмовитися від терміна «аерозоль» для позначення готової лікарської форми; в зв'язі з цим необхідно переглянути відповідні загальні статті ГФУ.

3. Для раціональної регламентації вимог до лікарських засобів, які знаходяться під тиском, слід переглянути національну частину загальної статті ГФУ «Лікарські засоби, що знаходяться під тиском».

ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. — М.: «Изд-во БИНОМ», СПб.: «Невский диалект», 1998. — 512 с.
2. Федосеев Г.Б. Механизмы обструкции бронхов. — СПб.: «Медицинское информационное агентство», 1995. — 336 с.
3. Чучалин А.Г. Клинические рекомендации по хронической обструктивной болезни легких. — М.: МЗ РФ, 2001. — 39 с.
4. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания / Под ред. А.Г. Чучалина. — М.: «Литера», 2004. — 873 с.
5. Зайков С.В. Хронический обструктивный бронхит: современные подходы к диагностике и лечению: - К; 1998. — 40 с.
6. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: Executive summary. NHLBI / WHO Workshop report. — WHO, 1998. — 32 p.
7. Компендиум 2005 — лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. — К.: «МОРИОН», 2003. — 1920 с.
8. Отечественные препараты для лечения бронхиальной астмы: Методические рекомендации для врачей общей практики / Под ред. А.Г. Чучалина. - М.: МЗ РФ, 2002. - 23 с.
9. Фещенко Ю., Гаврисюк В. Хронические обструктивные заболевания легких: классификация, диагностика, лечение (Часть 2) // Ліки України. — 2004. — № 9. — С. 14-17.
10. Аэрозоли // Государственная фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. — 11-е изд., доп. — М.: Медицина, 1989. — С. 136-138.
11. Воюцкий С.С. Курс коллоидной химии. — М.: Химия, 1976. — С. 23-28.
12. Preparations for Inhalation // European Pharmacopoeia. - 5th ed.- Suppl. 5.6. — Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2006. - P. 2843-2847.
13. Фармацевтические аэрозоли / Г.С. Башура, П.П. Неугодов, Я.И. Хаджай, Л.С. Теллерман. — М.: Медицина, 1978. — 272 с.
14. Standard Terms Pharmaceutical Dosage Forms Routes of Administration Containers. — December, 2004. — 5th ed. — EDAM. — 375 p.
15. Pressurised Pharmaceutical Preparations // European Pharmacopoeia. - 5th ed. - Suppl. 5.6. — Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2006. - P. 622-623.
16. Лікарські засоби, що знаходяться під тиском // Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: PIPEG, 2001. — С. 506-507.
17. 2.9.18. Preparations for Inhalation: Aerodynamic Assessment of Fine Particles // European Pharmacopoeia. -

- 5th ed. - Suppl. 5.6. — Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2006. - P. 3103-3115.
18. Бытовые аэрозоли / Г.Л. Кореньков, И.Е. Кузьменко, Д.А. Лейнасаре, Н.А. Мерсова. — Л. Химия, 1968. — 268 с.
19. Pharmaceutical Dosage Forms // USP 24 - NF 19 trough Supplement Two. - Rockville, 2000. — P. 1151.
20. Aerosols, Metered-Dose Inhalers and Dry Powder Inhalers // USP 24. - NF 19 trough Supplement Two. - Rockville, 2000. — P. 601.
21. Guideline on the Pharmaceutical Quality of Inhalation and nasal Products. — EMEA/CHMP/QWP/49313/2005 corr. — London, 2005. — 25 p.
22. Guideline on Plastic Immediate Packaging Materials. — CPMP/QWP/4359/03, EMEA/CVMP/205/04. — London, 2005. — 11 p.
23. Вушні лікарські засоби // Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: PIPEG, 2001. — Доповнення 1. — 2004. — С. 241-242.
24. Назальні лікарські засоби // Там же. — С. 251-254.
25. General Rules for Preparations // The Japanese Pharmacopoeia. - XIV ed. — 2001. — P. 5.
26. Beclometasone Pressurised Inhalation // British Pharmacopoeia. — Vol. II. — London: HMSO, 2002. — 1638 p.
27. Salbutamol Pressurised Inhalation // British Pharmacopoeia. — 2002. — Vol. II - London: HMSO, 2002. — P. 2083.

Резюме

Ляпунов М.О., Безугла Е.П., Товмасын Є.К., Столпер Ю.М., Бовтенко В.О., Дашутіна С.Л.

Питання контролю якості лікарських засобів для інгаляції

Розглянуто питання термінології, стандартизації, контролю якості та фармацевтичної розробки лікарських засобів для інгаляції. Показано необхідність уніфікації термінів і понять Державної Фармакопеї України (ДФУ) із термінами та поняттями Європейської Фармакопеї. Обговорено фармакопейні методи випробувань і дослідження, необхідні на етапі фармацевтичної розробки та при контролі якості. Представлено проекти статей Доповнення 2 до ДФУ 1-го вид. «Лікарські засоби для інгаляції» і «2.9.18. Лікарські засоби для інгаляції: аеродинамічне визначення грібнодисперсних частинок»

Summary

Lyapunov N.A., Bezuglaya E.P., Tovmasyan E.K., Stolper Yu.M., Bovtenko V.A., Dashutina S.L.

Matters of quality control of preparations for inhalation

The matter of terminology, standardization, quality control and pharmaceutical development of preparations for inhalations was studied. The necessity of the unification of terms and concepts of the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPU) with terms and concepts of the European Pharmacopoeia was shown. Pharmacopoeia methods of testing and studies, which were needed at the stage of pharmaceutical development and at quality control, were discussed. Drafts of monographs of the Supplement 2 to SPU «Preparations for inhalation» and «2.9.18. Preparations for inhalation: aerodynamic assessment of fine particles» were represented.

Ляпунов Николай Александрович (р. 1950). Окончил Харьковский фармацевтический институт. Работает в ГП ГНЦЛС (с 1972). Зав. лабораторией коллоидной химии дисперсных лекарственных форм (ЛКХДЛС) (1992). Зав. лабораторией жидких и мягких лекарственных средств ГП ГНЦЛС (2001). Д.фарм.н. (1990). Профессор

(1993). Член Редакционного совета Государственной Фармакопеи Украины (ГФУ).

Безуглая Елена Петровна. Окончила Харьковский фармацевтический институт (1990). Ст. науч. сотр. лаборатории жидких и мягких лекарственных средств ГНЦЛС (с 1996). К.фарм.н. (1996).

Товмасын Ерану Караметовна. Окончила Ереванский государственный университет (1984). К.б.н. Ст. науч. сотр. отдела ГФУ ГП НЭФЦ (с 1999). Руководитель направления «Общие статьи на дозированные лекарственные средства и фармако-технологические испытания» отдела ГФУ ГП НЭФЦ.

Столпер Юрий Михайлович (р. 1971). Окончил Харьковский политехнический институт (1996). Мл. науч. сотр. лаборатории жидких и мягких лекарственных средств ГНЦЛС (с 1997).

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

Дашутина Светлана Леонидовна. Окончила Украинскую фармацевтическую академию (1996). К.фарм.н. (2005). Ст. науч. сотр. лаборатории фармакопейного анализа ГП НЭФЦ (2006).

ПРОЕКТ ВИРОБНИЦТВО

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ДЛЯ ІНГАЛЯЦІЇ

Inhalanda

ВИЗНАЧЕННЯ

Лікарські засоби для інгаляції - рідкі або тверді лікарські засоби, призначені для введення в легені у вигляді парів або аерозолів із метою досягнення місцевої або системної дії. Вони містять одну або декілька діючих речовин, що можуть бути розчинені або дисперговані у підхожій основі.

Лікарські засоби для інгаляції, у залежності від типу лікарського засобу, можуть містити пропеленти, співрозчинники, розріджувачі, антимікробні консерванти, солюбілізуючі та стабілізуючі речовини та ін. Ці допоміжні речовини не мають негативно впливати на функції слизової оболонки або війок дихального тракту.

Лікарські засоби для інгаляції випускають у багатодозових або однодозових контейнерах. Якщо їх випускають у контейнерах, що знаходяться під тиском, вони мають витримувати вимоги статті «Лікарські засоби, що знаходяться під тиском».

Лікарські засоби, призначені для застосування у вигляді аерозолів (дисперсій твердих або рідких часток у газі), вводять за допомогою одного з наведених нижче пристроїв:

- інгалятора-розпилювача;
- дозованого інгалятора, що знаходиться під тиском;
- інгалятора сухих порошків.

При розробці лікарських засобів для інгаляції, до складу яких входять антимікробні консерванти, уповноваженому органу мають бути надані дані, що підтверджують ефективність вибраних консервантів. Метод визначення і критерії оцінки ефективності консервантів мають відповідати вимогам статті «Ефективність антимікробних консервантів» (5.1.3).

Розмір часток аерозолію для інгаляції підбирають таким чином, щоб значна їх частина осаджувалася в легенях. Показники, що характеризують дисперсність часток лікарських засобів для інгаляції, визначають методом, наведеним у статті «Аеродинамічне визначення грібнодисперсних часток» (2.9.18).

При визначенні однорідності дози, що доставляється з багатодозового контейнера, не достатньо випробування одного інгалятора. Виробники мають чергувати методики випробувань, щоб врахувати однорідність дози як для окремого інгалятора, так і для інгаляторів у порівнянні один з одним. Підхожою методикою для випробування окремого інгалятора може бути відбір зазначеної кількості доз на початку, в середині і в кінці числа доз, зазначених на етикетці окремого інгалятора.

Дозовані інгалятори, що знаходяться під тиском, випробовують на герметичність. Усі інгалятори випробовують на забруднення сторонніми частками.

МАРКУВАННЯ

Для дозованих лікарських засобів на етикетці зазначають:

- дозу, що доставляється, за винятком лікарських засобів, для яких дозу встанови-

ли як відмірювану або як попередньо дозовану;

- якщо необхідно, число доз, що випускаються з інгалятора для забезпечення мінімальної рекомендованої дози;
- число доз в інгаляторі.

Якщо необхідно, на етикетці зазначають назву доданого антимікробного консерванта.

Рідкі лікарські засоби для інгаляції

Рідкі лікарські засоби для інгаляції можуть бути розділені на три категорії:

- A. лікарські засоби, призначені для одержання парів;
- B. рідкі лікарські засоби для розпилення;

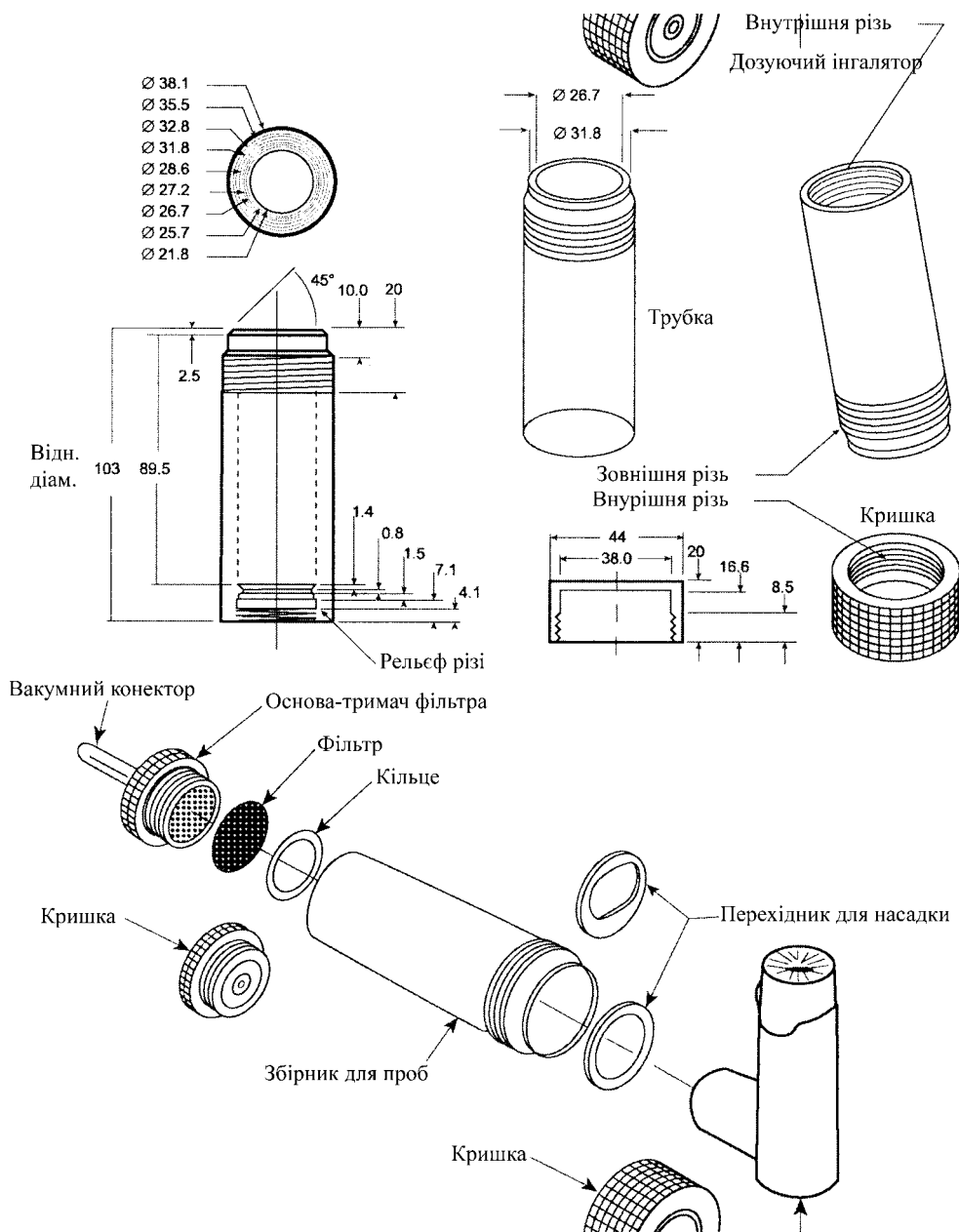


Рисунок 0671.-1. — Прилад для збору доз для дозованого інгалятора, що знаходиться під тиском

Розміри зазначені у міліметрах

С. дозовані лікарські засоби для інгаляції, що знаходяться під тиском.

Рідкі лікарські засоби для інгаляції є розчинами або дисперсіями.

Дисперсії мають легко диспергуватися при збовтуванні та залишатися досить стабільними для доставки належної дози. Можуть бути використані підхожі допоміжні речовини.

А. ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ПРИЗНАЧЕНІ ДЛЯ ОДЕРЖАННЯ ПАРІВ

ВИЗНАЧЕННЯ

Лікарські засоби, призначені для одержання парів, - розчини, дисперсії або тверді лікарські засоби. Їх звичайно додають до гарячої води і вдихають одержані пари.

В. РІДКІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ДЛЯ РОЗПИЛЕННЯ

ВИЗНАЧЕННЯ

Рідкі лікарські засоби для інгаляції, призначені для перетворення на аерозолі за допомогою інгаляторів-розпилювачів неперервної дії або дозуючих інгаляторів-розпилювачів, являють собою розчини, суспензії або емульсії. Для підвищення розчинності діючих речовин можуть бути використані підхожі співрозчинники або солюбілізатори.

Рідкі лікарські засоби для розпилення у вигляді концентрату, призначеного для використання в інгаляторах-розпилювачах неперервної дії, перед застосуванням розводять прописаною рідиною до зазначеного об'єму. Рідини для розпилення також можуть бути приготовані з порошків.

Значення рН рідких лікарських засобів для застосування в інгаляторах-розпилювачах неперервної дії мають бути не менше 3 і не більше 8.5.

Суспензії й емульсії мають легко диспергуватися при збовтуванні та залишатися досить стабільними для доставки належної дози.

Водні препарати для розпилення, що випускаються у багатодозових контейнерах, можуть містити підхожі антимікробні консерванти в необхідних концентраціях, за винятком тих випадків, коли самі лікарські засоби виявляють достатню антимікробну дію.

Інгалятори-розпилювачі неперервної дії являють собою пристрої, які перетворюють ріди-

ни на аерозолі за допомогою газів, що знаходяться під тиском, ультразвукової вібрації або інших методів. Вони дозволяють вдихати дозу з відповідною швидкістю і розміром часток, що забезпечує осадження препарату в легенях.

Дозуючі інгалятори-розпилювачі являють собою пристрої, які перетворюють рідини на аерозолі за допомогою газів, що знаходяться під тиском, ультразвукової вібрації або інших методів. Об'єм розпиленої рідини дозується таким чином, щоб дозу аерозолі можна було вдихнути за один вдих.

С. ДОЗОВАНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ДЛЯ ІНГАЛЯЦІЇ, ЩО ЗНАХОДЯТЬСЯ ПІД ТИСКОМ

ВИЗНАЧЕННЯ

Дозовані лікарські засоби для інгаляції, що знаходяться під тиском, - розчини, суспензії або емульсії. Вони випускаються у спеціальних контейнерах, споряджених дозуючим клапаном, і знаходяться під тиском, створеним підхожими пропелентами або підхожою сумішшю зріджених пропелентів, які також можуть виступати як розчинники. Можуть бути використані підхожі співрозчинники, солюбілізатори і стабілізатори.

Доза, що доставляється, — це доза, доставлена з інгалятора пацієнту. Для деяких препаратів доза встановлюється як відмірювана. Відмірювану дозу визначають додаванням кількості препарату, осадженого на пристрої, до дози, що доставляється. Вона також може бути визначена безпосередньо.

ВИПРОБУВАННЯ

Для дозованих інгаляторів, що знаходяться під тиском, застосування яких передбачає вдих, умови проведення випробування можуть бути модифіковані таким чином, щоб забезпечити імітацію вдиху.

Однорідність дози, що доставляється. Контейнери звичайно функціонують у перевернутому положенні. Для контейнерів, що функціонують в неперевернутому положенні, проводять аналогічне випробування, використовуючи методи, що гарантують повний збір дози, що доставляється. У всіх випадках інгалятор готують відповідно до інструкції для пацієнтів.

Прилад для збору доз має кількісно захоплювати дозу, що доставляється.

Можуть бути використані такі прилади (Рис. 0671.-1) і методики.

Прилад складається з основи-тримача фільтра і опори фільтра сітчастого типу, наприклад, сітки з нержавіючої сталі, збірника для проби, який затискується або прикручується до основи-тримача фільтра, і перехідника для насадки для забезпечення повітронепроникного з'єднання між збірником і насадкою. Використовують такий перехідник для насадки, який забезпечує співвісність переднього боку перехідника для насадки і переднього боку збірника для проби (або його кінця зі вставкою завтовшки 2.5 мм). Вакуумний конектор призначений для підключення до системи джерела вакууму і регулятора потоку. Джерело вакууму має бути відрегульоване таким чином, щоб повітря проходило через увесь прилад, включаючи фільтр і випробовуваний інгалятор, зі швидкістю 28.3 л/хв ($\pm 5\%$). Повітря має пройти через прилад безперервно, щоб уникнути втрати діючих речовин в атмосферу. Основа-тримач фільтра сконструйована таким чином, щоб відповідати дисковим фільтрам діаметром 25 мм. Дисковий фільтр та інші матеріали, використані в конструкції пристрою, мають бути сумісні з діючою речовиною і розчинниками, що використовуються для екстракції діючої речовини із фільтра. Один кінець збірника сконструйований так, щоб утримувати дисковий фільтр впритул до основи-тримача фільтра. У зібраному вигляді всі з'єднання між частинами пристрою мають бути повітронепроникними настільки, щоб при підключенні вакууму до основи фільтра все повітря, що проходило через збірник, проходило через інгалятор.

Якщо немає інших зазначень в інструкціях для пацієнтів, інгалятор струшують протягом 5 с, випускають одну дозу і відкидають. Перевернутий інгалятор розряджають у прилад, натискаючи на клапан протягом часу, необхідного для повного витягання однієї дози.

Процедуру повторюють, доки число випущених доз не складе мінімальну рекомендовану дозу. За допомогою підходячого розчинника кількісно переносять вміст приладу та визначають в ньому вміст діючої речовини.

Процедуру повторюють для наступних двох доз.

Випускають дози з інтервалом між розпиленнями не менше 5 с і відкидають їх, доки в контейнері не залишиться $(n/2) + 1$ доз, де n —

число доз, зазначене на етикетці. Збирають 4 дози, використовуючи процедуру, описану вище.

Випускають дози з інтервалом між розпиленнями не менше 5 с і відкидають їх, доки в контейнері не залишиться 3 дози. Збирають ці 3 дози, використовуючи процедуру, описану вище.

Для препаратів, що містять більше однієї діючої речовини, випробування на однорідність дози, що доставляється, проводять для кожної діючої речовини.

Якщо немає інших зазначень, препарат витримує випробування, якщо вміст діючої речовини у 9 із 10 доз знаходиться в межах від 75 % до 125 % від середнього значення і всі одержані результати знаходяться в межах від 65 % до 135 %. Якщо 2 або 3 значення виходять за межі 75-125 %, випробування повторюють ще для 2 інгаляторів. Не більше 3 із 30 одержаних значень можуть виходити за межі 75-125 % і жодне значення не має знаходитися за межами 65-135 %.

Доза дрібнодисперсних часток. Використовуючи прилад і методику, описані у статті «Аеродинамічне визначення дрібнодисперсних часток» (2.9.18-прилади C, D або E), розраховують дозу дрібнодисперсних часток.

Число доз в одному інгаляторі. Беруть один інгалятор і випускають вміст, натискаючи на клапан з інтервалом не менше 5 с. Загальне число доз, випущених таким чином, має бути не менше числа, зазначеного на етикетці (це випробування можна проводити одночасно з випробуванням однорідності дози, що доставляється).

Порошки для інгаляції

ВИЗНАЧЕННЯ

Порошки для інгаляції представлені у вигляді однодозових або багатодозових порошоків. Для полегшення їх використання діючі речовини можуть бути комбіновані з підходящим носієм. Їх звичайно застосовують за допомогою інгаляторів для сухих порошоків. У разі попередньо дозованих систем інгалятор наповнюють попередньо дозованими порошками в капсулах або інших підходящих лікарських формах. Для пристроїв із використанням резервуара для порошоків доза створюється дозуючим механізмом самого інгалятора.

Доза, що доставляється, - це доза, доставлена з інгалятора пацієнту. Для деяких препаратів дозу встановлюють як відмірювану або попередньо дозовану. Відмірювану дозу визначають шляхом додавання кількості препарату, осаженого на пристрої, до дози, що доставляється. Вона також може бути визначена безпосередньо.

ВИПРОБУВАННЯ

Однорідність дози, що доставляється. У всіх випадках інгалятор готують відповідно до інструкції для пацієнтів. Прилад для збору доз має кількісно захоплювати дозу, що доставляється. Може бути використаний прилад для збору доз, аналогічний описаному для оцінки дозованих інгаляторів, що знаходяться під тиском, якщо розміри збірника і фільтра підходять до швидкості потоку, що вимірюється. Підходящий збірник для проб наведений на Рис. 0671.-1. Збірник приєднують до системи потоку відповідно до схеми, наведеної на Рис. 0671.-2 і Табл. 0671.-1.

Якщо немає інших зазначень, згідно з нижче наведеною процедурою визначають швидкість потоку і тривалість випробування, використовуючи приєднаний до системи потоку збірник для проб, підходящий диференціальний вимірник тиску і підходящий витратомір, калібрований за об'ємом вихідного потоку.

Інгалятор готують для використання і приєднують його до входу приладу, використовуючи перехідник для насадки з метою забезпе-

чення повітронепроникного з'єднання. Використовують такий перехідник для насадки, який забезпечує співвісність переднього боку перехідника для насадки і переднього боку збірника для проб. Приєднують один канал диференціального вимірника тиску до датчика тиску, P1, Рис. 0671.-2, а другий канал залишають відкритим в атмосферу. Вмикають насос, відкривають двосторонній клапан і настраюють клапан, що регулює потік, таким чином, щоб падіння тиску повітря при проходженні через інгалятор за показаннями диференціального вимірника тиску складало до 4.0 кПа (40.8 см H₂O). Інгалятор видаляють із перехідника для насадки і, не торкаючи клапан, що регулює потік, приєднують витратомір до входу пристрою для відбору проб. Використовують витратомір, калібрований за об'ємом вихідного повітряного потоку або розраховують об'ємну швидкість вихідного повітряного потоку (Q_{out}), застосовуючи закон для ідеального газу. Для витратоміра, каліброваного за об'ємною швидкістю вхідного потоку (Q_{in}), використовують таке рівняння:

$$Q_{out} = \frac{Q_{in} \times P_0}{P_0 - \Delta P},$$

де:

P_0 — атмосферний тиск,

ΔP — падіння тиску при проходженні через вимірник.

Якщо швидкість потоку більше 100 л/хв, за допомогою клапана контролю потоку регулю-

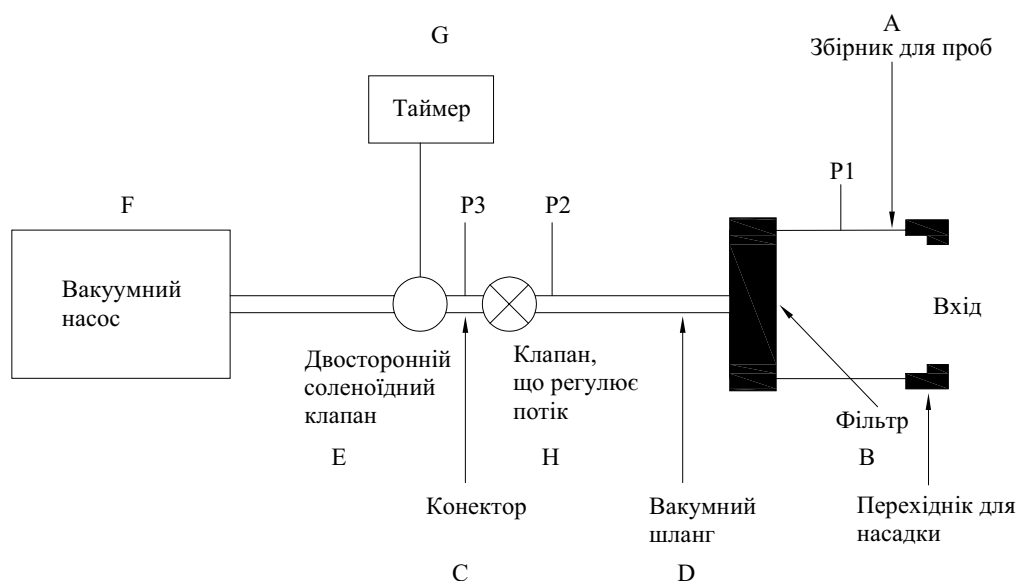


Рисунок 0671.-2. — Прилад, підходящий для визначення однорідності дози, що доставляється, для інгалятора сухих порошків

Таблиця 0671.-1

Специфікації приладу, що використовується для інгаляторів сухих порошків (Рис. 0671.-2)

Код	Деталь	Опис
A	Збірник для проб	Має кількісно захоплювати дозу, що доставляється, тобто збірник для проб, аналогічний зображеному на Рис. 0671.-1, із розмірами: внутрішній діаметр - 34.85 мм; довжина - 12 см (наприклад, виріб із каталожним номером XX40 047 00, Millipore Corporation, Bedford, MA 01732, із модифікованою вихідною трубкою з внутрішнім діаметром ≥ 8 мм, сполучений із виробом Gelman із номером 61631, або аналогічний).
B	Фільтр	Фільтр діаметром 47 мм, наприклад, А/Е фільтр зі скловолокна (Gelman Science, Ann Arbor, MI 48106) або аналогічний.
C	Конектор	Внутрішній діаметр ≥ 8 мм, наприклад, коротка металева муфта з відгалуженням меншого діаметра до P3.
D	Вакуумний шланг	Відрізок підходящого шланга із внутрішнім діаметром ≥ 8 мм і внутрішнім об'ємом (25 ± 5) мл.
E	Двосторонній соленоїдний клапан	Двосторонній соленоїдний клапан із двома портами, часом спрацювання ≤ 100 мс, що має отвір із внутрішнім діаметром ≥ 8 мм, із мінімальним опором повітряному потоку (наприклад, тип 256-A08, Burkert GmbH, D-74653 Ingelfingen, або аналогічний).
F	Вакуумний насос	Насос, який має забезпечувати необхідну швидкість потоку через прилад із приєднаним до перехідника для ротової насадки інгалятором сухих порошків (наприклад, модель типу 1023, 1423 або 2565, Gast Manufacturing Inc., Benton Harbor, MI 49022, або аналогічний). Насос приєднують до соленоїдного клапана, використовуючи короткий і/або широкий (внутрішній діаметр ≥ 10 мм) вакуумний шланг і конектори, що дозволяють звести до мінімуму вимоги до потужності насоса.
G	Таймер	Таймер, здатний управляти двостороннім соленоїдним клапаном із необхідною періодичністю (наприклад, типу G814, RS Components International, Corby, NN17 9RS, UK, або аналогічний).
P1	Відгалуження для вимірювання тиску	Внутрішній діаметр 2.2 мм, зовнішній діаметр 3.1 мм, вихід на внутрішню поверхню збірника для проб, центроване та без задирок, на відстані 59 мм від входу в збірник для проб. Відгалуження для вимірювання тиску P1 має бути закритим до повітря.
P1 P2 P3	Вимірники тиску	Диференціальний тиск до атмосферного (P1) або абсолютний тиск (P2 і P3).
H	Клапан, що регулює потік	Регулюючий клапан, що налаштується, із максимальним $C_v \geq 1$ (наприклад, типу 8FV12LNSS, Parker Hanifin plc., Barnstaple, EX31 1NP, UK, або аналогічний).

ють швидкість до 100 л/хв ($\pm 5\%$). Записують значення об'ємної швидкості потоку повітря та позначають його як швидкість потоку випробування, Q_{out} , у літрах на хвилину. Визначають тривалість випробування, T, у секундах, протягом якої через інгалятор проходить повітря об'ємом 4 літра при швидкості потоку випробування Q_{out} .

За допомогою наступної процедури упевнюються, що в регулюючому клапані виникає критичний потік. При приєднаному інгаляторі та встановленій для випробування швидкості потоку Q_{out} вимірюють абсолютний тиск по обидва боки регулюючого клапана (точки реєстрації тиску P2 і P3 на Рис. 0671.-2). Співвідношення P3/P2 менше або що дорівнює 0.5, вказує на досягнення критичного потоку. Якщо критичний потік не досягнутий, підключають більш потужний насос і повторно вимірюють швидкість потоку випробування.

Попередньо дозовані системи. Інгалятор готують відповідно до інструкції для пацієнтів і приєднують до приладу, використовуючи перехідник, що забезпечує належне з'єднання. Проганяють повітря через інгалятор за попередньо визначених умов. Процедуру повторюють, доки число випущених доз не складе мінімальну рекомендовану дозу. За допомогою підходящого розчинника кількісно переносять вміст приладу і визначають в ньому вміст діючої речовини.

Процедуру повторюють для наступних 9 доз.

Системи резервуарів. Інгалятор готують відповідно до інструкції для пацієнтів і приєднують до приладу, використовуючи перехідник, що забезпечує належне з'єднання. Проганяють повітря через інгалятор за попередньо визначених умов. Процедуру повторюють, доки число випущених доз не складе мінімальну рекомендовану дозу. За допомогою підходящого розчинника кількісно переносять вміст приладу і визначають в ньому вміст діючої речовини.

Процедуру повторюють для наступних 2 доз.

Випускають дози з інтервалом між розпиленнями не менше 5 с і відкидають їх, доки в контейнері не залишиться $(n/2) + 1$ доз, де n — число доз, зазначене на етикетці. Якщо необхідно, витримують інгалятор для видалення електростатичного заряду. Збирають 4 дози, використовуючи процедуру, описану вище.

Випускають дози з інтервалом між розпиленнями не менше 5 с і відкидають їх, поки в кон-

тейнері не залишиться 3 дози. Якщо необхідно, витримують інгалятор для видалення електростатичного заряду. Збирають ці 3 дози, використовуючи процедуру, описану вище.

Для препаратів, що містять більше однієї діючої речовини, випробування на однорідність дози, що доставляється, проводять для кожної діючої речовини.

Результати. Препарат витримує випробування, якщо вміст діючої речовини у 9 із 10 доз знаходиться в межах від 75 % до 125 % від середнього значення і всі одержані результати знаходяться в межах від 65 % до 135 %. Якщо 2 або 3 значення виходять за межі 75-125 %, випробування повторюють ще для 2 інгаляторів. Не більше 3 із 30 одержаних значень можуть виходити за межі 75-125 % і жодне значення не має знаходитися за межами 65-135 %.

Якщо немає інших зазначень, ці межі можуть бути розширені, але жодне значення не має бути більшим 150 % або менше 50 % від середнього значення.

Доза дрібнодисперсних часток. Використовуючи прилад і методику, описані в статті «Аеродинамічне визначення дрібнодисперсних часток» (2.9.18-прилади C, D або E), розраховують дозу дрібнодисперсних часток.

Число доз в одному інгаляторі для багатодозових інгаляторів. Один інгалятор повністю спорожняють при попередньо визначеній швидкості потоку. Записують число доз. Загальне число випущених доз має бути не менше числа доз, зазначеного на етикетці (це випробування можна проводити одночасно з випробуванням однорідності дози, що доставляється).

_____ N

Дозу дрібнодисперсних часток для лікарських засобів для інгаляції можна проводити також, використовуючи прилад і методику, описані у статті «Аеродинамічне визначення дрібнодисперсних часток» (2.9.18.- прилад A).

2.9.18. ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ДЛЯ ІНГАЛЯЦІЇ: АЕРОДИНАМІЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ДРІБНОДИСПЕРСНИХ ЧАСТОК

Це випробування застосовується для визначення кількості речовини у вигляді дрібнодисперсних часток в аерозольній хмарі, що утворюється лікарськими засобами для інгаляції.

Якщо немає інших зазначень, можна використати один із пристроїв і одну з методик випробування, наведених нижче.

Необхідно періодично здійснювати *вимірювання ступіня* разом із підтвердженням інших розмірів, критичних для ефективної роботи імпактора.

Повторне захоплення (для приладів D і E). Для забезпечення ефективного захоплення часток кожен пластину покривають гліцерином, силі-

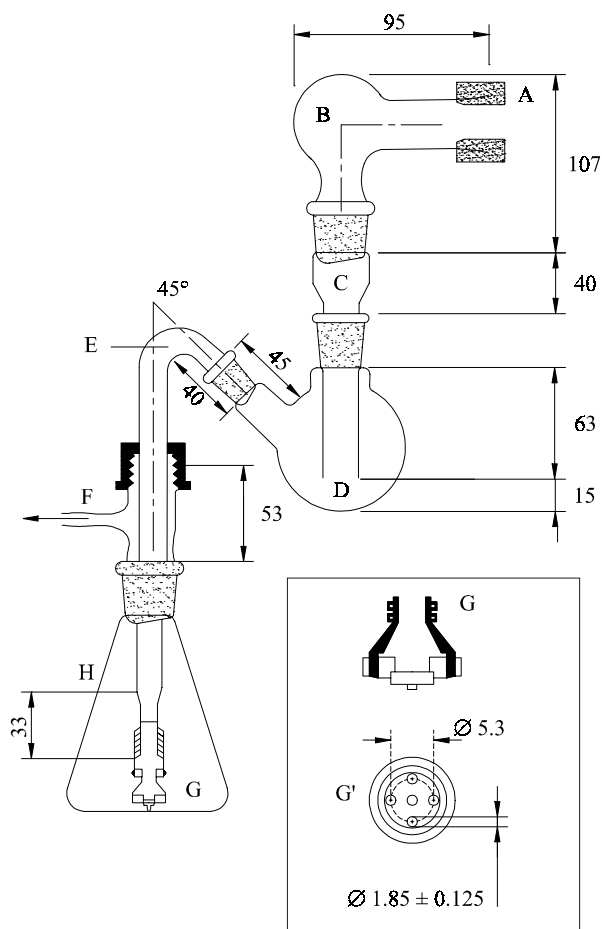


Рисунок 2.9.18. - 1. Прилад A: скляний імпаджер

Розміри зазначені в міліметрах
(допуски ± 1 мм, якщо немає інших зазначень)

коновою олією або подібною рідиною з високою в'язкістю, як правило, очищеною від леткого розчинника. Валідація покриття пластини має бути частиною валідації методу; в обґрунтованих і дозволених випадках валідацію покриття можна не проводити.

Баланс мас. Загальна маса діючої речовини має бути не менше 75 % і не більше 125 % від середньої дози, що доставляється, визначеної при випробуванні однорідності дози, що доставляється. Це не є випробуванням інгалятора, але є гарантією вірогідності результатів.

ПРИЛАД А - СКЛЯНИЙ ІМПІНДЖЕР

Прилад показаний на Рис. 2.9.18.- 1 (див. також Табл. 2.9.18. - 1).

Методика для інгаляторів-розпилювачів

7 мл і 30 мл підходячого розчинника поміщають у верхню і нижню камери імπίнджера, відповідно.

З'єднують всі складові частини. При цьому всі частини комплекту мають бути розташовані вертикально і правильно закріплені, втулка-прокладка комплекту нижньої форсунки має лише стикатися із дном нижньої камери імπίнджера. Приєднують підходящий насос, оснащений фільтром (із підходящим розміром пор), до вихідного отвору приладу. Регулюють потік повітря через прилад таким чином, щоб на вході в горло вимірюване значення становило (60±5) л/хв.

Рідкий лікарський засіб для інгаляції поміщають у резервуар інгалятора-розпилювача. Встановлюють ротову насадку та приєднують її за допомогою перехідника до приладу.

Вмикають насос, приєднаний до приладу, і через 10 с вмикають інгалятор-розпилювач.

Через 60 с, якщо немає інших зазначень, вмикають інгалятор-розпилювач, чекають близько 5 с і потім вмикають насос, підключений до приладу. Розбирають прилад і промивають внутрішню поверхню верхньої камери імπίнджера, збираючи промивну рідину в мірну колбу. Промивають внутрішню поверхню нижньої камери імπίнджера, збираючи промивну рідину у другу мірну колбу. Потім промивають фільтр, що стоїть перед насосом, і його з'єднання з нижньою камерою імπίнджера; об'єднують їх із промивною рідиною, одержаною при промиванні нижньої камери імπίнджера. Визначають вміст діючих речовин у кожній із двох колб. Одержані ре-

Таблиця 2.9.18. - 1
Специфікація деталей для приладу А
(Рис. 2.9.18.-1)

Код	Деталь	Опис	Розмір*
A	Перехідник для ротової насадки	Литий гумовий перехідник для ротової насадки.	
B	Горло	Модифікована круглodonна колба: - скляний вхідний розтруб зі шліфом - скляний вихідний конус зі шліфом	50 мл 29/32 24/29
C	Шия	Модифікований скляний перехідник - скляний вхідний розтруб зі шліфом - скляний вихідний конус зі шліфом	24/29 24/29
		Нижня вихідна частина скляної трубки з точним внутрішнім діаметром - внутрішній діаметр	14
		Тонкостінна скляна трубка з підібраним діаметром - зовнішній діаметр	17
D	Верхня камера імπίнджера	Модифікована круглodonна колба - скляний вхідний розтруб зі шліфом - скляний вихідний конус зі шліфом	100 мл 24/29 24/29
E	З'єднувальна трубка	Скляна трубка зі стінками середньої товщини: - скляний конус зі шліфом	14/23
		Вигнута ділянка та верхня вертикальна частина: - зовнішній діаметр	13
		нижня вертикальна частина: - зовнішній діаметр	8
F	Перехідник із кришкою, що закручується, і бічним відгалуженням	Пластмасова кришка, що закручується Кільце із силіконової гуми Шайба з ПТФЕ	28/13 28/11 28/11
		Скляна горловина з різьбою - діаметр різі Вихідне бічне відгалуження до вакуумного насоса: - мінімальний діаметр отвору	28 5
G	Комплект нижньої форсунки	Модифікований поліпропіленовий тримач фільтра, сполучений із нижньою вертикальною частиною з'єднувальної трубки трубою з ПТФЕ Круглий ацетальний диск із чотирма соплами, центри яких розташовані на проекції кола діаметром 5.3 мм, із вбудованою втулкою-прокладкою: - діаметр втулки - виступ втулки	Див. Рис. 2.9.18.-1 10 2 2
H	Нижня камера імπίнджера	Конічна колба - вхідний розтруб зі шліфом	250 мл 24/29
*Розміри зазначені в міліметрах, якщо немає інших зазначень.			

зультати для кожної з двох частин приладу виражають у відсотках від загального вмісту діючої речовини.

Методика для інгаляторів, що знаходяться під тиском

Перехідник для розпилювача приєднують до входу в горло таким чином, щоб кінець ротової насадки, вставлений на глибину близько 10 мм, розташовувався вздовж горизонтальної осі горла і відкритий кінець розпилювача, до якого приєднаний контейнер, що знаходиться під тиском, був найвищою точкою і знаходився в тій же вертикальній площині, що й інші частини приладу.

7 мл і 30 мл підходячого розчинника поміщають у верхню і нижню камери імпінджера, відповідно.

З'єднують всі складові частини. При цьому всі частини комплекту мають бути розташовані вертикально і правильно закріплені, втулка-прокладка комплекту нижньої форсунки має лише стикатися із дном нижньої камери імпінджера. Приєднують підходящий насос до

Таблиця 2.9.18.-2.
Специфікація деталей для приладу С
(Рис. 2.9.18.-4/6)

Код*	Деталь	Опис	Розмір**
A, H	Патрубок сопла	Металева трубка з полірованою внутрішньою поверхнею, прикручена до роздільної перегородки та герметизована ущільнювачем (С)	Див. Рис. 2.9.18.-5
B, G	Роздільна перегородка	Кругла металева пластина - діаметр - товщина	120 див. Рис. 2.9.18.-5
C	Ущільнювач	Наприклад, із ПТФЕ	Відповідно розміру патрубка сопла
D	Пластина для фракційного осадження часток	Круглий диск із пористого скла - діаметр	Див. Рис. 2.9.18.-5
E	Скляний циліндр	Гладка полірована нарізана скляна трубка - висота з урахуванням ущільнювача - зовнішній діаметр - товщина стінок - діаметр отвору для відбору проб (F) - пробка в отворі для відбору проб	46 100 3.5 18 ISO 24/25

Код*	Деталь	Опис	Розмір**
J	Металева рамка	Кругла рамка з L-подібним перерізом і з прорізом - внутрішній діаметр - висота - товщина горизонтальної частини - товщина вертикальної частини	Відповідно діаметру пластини для фракційного осадження часток 4 0.5 2
K	Дріт	Сталевий дріт, що з'єднує металеву рамку та муфти (два для кожної рамки) - діаметр	1
L	Муфта	Металева муфта, закріплена на патрубку сопла гвинтом - внутрішній діаметр - висота - товщина	Відповідно діаметру патрубка сопла 6 5
M	Ущільнювач	Наприклад, силіконовий	Відповідно скляному циліндру
N	Болт	Металевий болт із гайкою (шість пар) - довжина - діаметр	205 4
P	Кільце	Гумове кільце - діаметр × товщина	66.34 × 2.62
Q	Кільце	Гумове кільце - діаметр × товщина	29.1 × 1.6
R	Тримач фільтра	Металевий корпус із підставкою і вихідним патрубком	Див. Рис. 2.9.18.-6
S	Основа для фільтра	Перфорований лист металу - діаметр - діаметр отворів - відстань між отворами (між центрами)	65 3 4
T	Клямки		
U	Багатосоплова трубка	Патрубок сопла (H), що закінчується багатосопловою конструкцією	Див. вставки на Рис. 2.9.18.-5.

*Посилання на Рисунок 2.9.18.-4.
** Розміри зазначені в міліметрах із допустимими відхиленнями відповідно до ISO 2768-m, якщо немає інших зазначень.

вихідного отвору приладу. Регулюють потік повітря через прилад таким чином, щоб на вході в горло вимірюване значення становило (60±5) л/хв.

Готують дозуючий клапан, струшуючи контейнер протягом 5 с, випускають одну дозу та відкидають; не раніше ніж через 5 с струшують інгалятор і знову випускають одну дозу та відкидають. Дану процедуру повторюють ще 3 рази.

Струшують контейнер протягом 5 с, вмикають насос, приєднаний до приладу, вставляють кінець ротової насадки у перехідник і відразу ж випускають одну дозу. Видаляють приєднаний інгалятор із перехідника, струшують протягом не менше 5 с, знову встановлюють кінець ротової насадки в перехідник і знову випускають дозу. Повторюють процедуру витягання доз. Число випущених доз має бути зведене до мінімуму і, як правило, не перевищувати 10. Після витягання останньої дози чекають не менше 5 с і потім вимикають насос. Розбирають прилад.

Промивають підходящим розчинником внутрішню поверхню трубки, що входить у нижню камеру імпінджера, і її зовнішню поверхню, що знаходиться в нижній камері, збираючи промивні рідини в нижній камері імпінджера. Визначають вміст діючої речовини в цьому розчині. Розраховують кількість діючої речовини, зібраної в нижній камері імпінджера, на одну випущену дозу і виражають результати у відсотках від дози, зазначеної на етикетці.

Методика для інгаляторів сухих порошків

7 мл і 30 мл підходячого розчинника поміщають у верхню і нижню камери імпінджера, відповідно.

З'єднують всі складові частини. При цьому всі частини комплексу мають бути розташовані вертикально і правильно закріплені, втулка-прокладка комплексу нижньої форсунки має лише стикатися із дном нижньої камери імпінджера. Без встановленого інгалятора приєднують підходящий насос до вихідного отвору приладу. Регулюють потік повітря через прилад таким чином, щоб на вході в горло вимірюване значення становило (60 ± 5) л/хв.

Інгалятор готують для використання та приєднують ротову насадку до приладу за допомогою підходячого перехідника. Вмикають насос на 5 с. Вимикають насос і видаляють інгалятор. Повторюють процедуру випускання доз. Число випущених доз має бути зведене до мінімуму і, як правило, не перевищувати 10. Розбирають прилад.

Промивають підходящим розчинником внутрішню поверхню трубки, що входить у нижню

камеру імпінджера, і її зовнішню поверхню, що знаходиться в нижній камері, збираючи промивні рідини в нижній камері імпінджера. Визначають вміст діючої речовини в цьому розчині. Розраховують кількість діючої речовини, зібраної в нижній камері імпінджера, на одну випущену дозу і виражають результати у відсотках від дози, зазначеної на етикетці.

Доза дрібнодисперсних часток і розподіл часток за розмірами

ПРИЛАД С — БАГАТОСТУПЕНЕВИЙ РІДИННИЙ ІМПІНДЖЕР

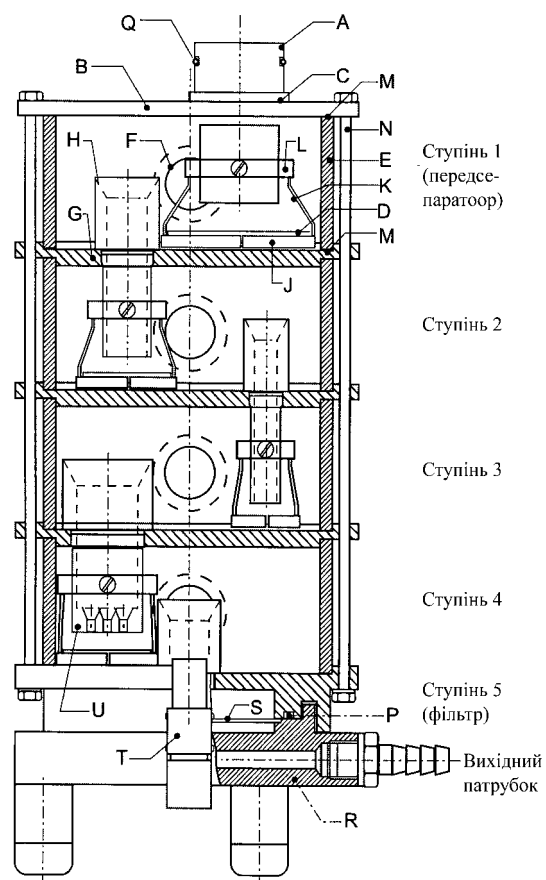


Рисунок 2.9.18.-4. Багатоступеневий рідинний імпінджер

Багатоступеневий рідинний імпінджер складається зі ступенів для фракційного осадження часток 1 (передсепаратор), 2, 3, 4 і зі ступеня вбудованого фільтра (ступінь 5), див. Рис. 2.9.18.- 4/6. Ступінь фракційного осадження часток складається з верхньої горизонтальної металевої роздільної перегородки (В), через яку проходить вхідний металевий патрубок сопла (А) із пластиною для фракційного осадження часток (D). Скляний циліндр (Е) з отвором для вводу проб (F) утворює вертикальну

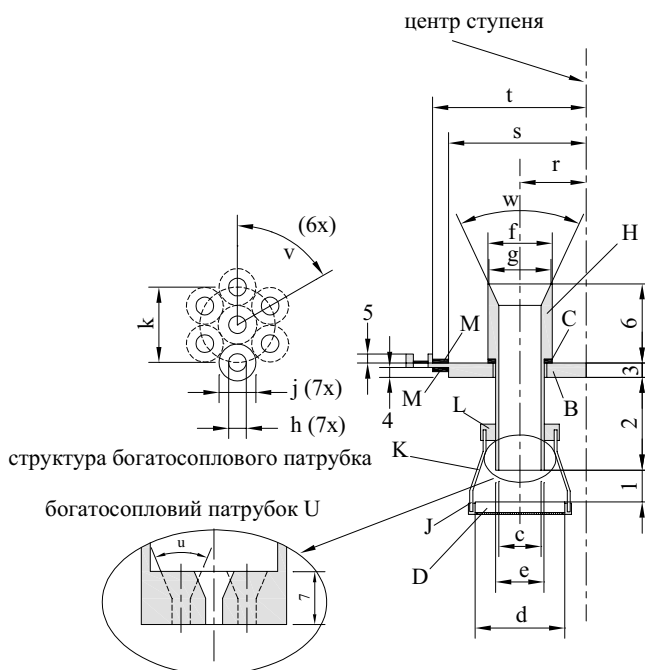


Рисунок 2.9.18.-5 Прилад С: деталі патрубку сопла та пластини для фракційного осадження часток. На вставці показаний кінець багатосоплового патрубку U, який веде на ступінь 4. (Числа та малі букви відповідають Таблиці 2.9.18.-3, великі букви — Рис. 2.9.18.-4)

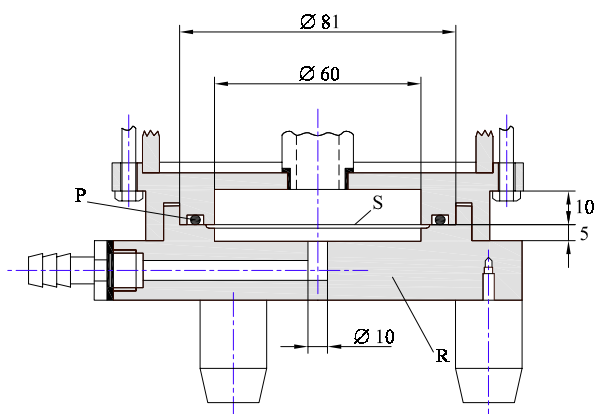
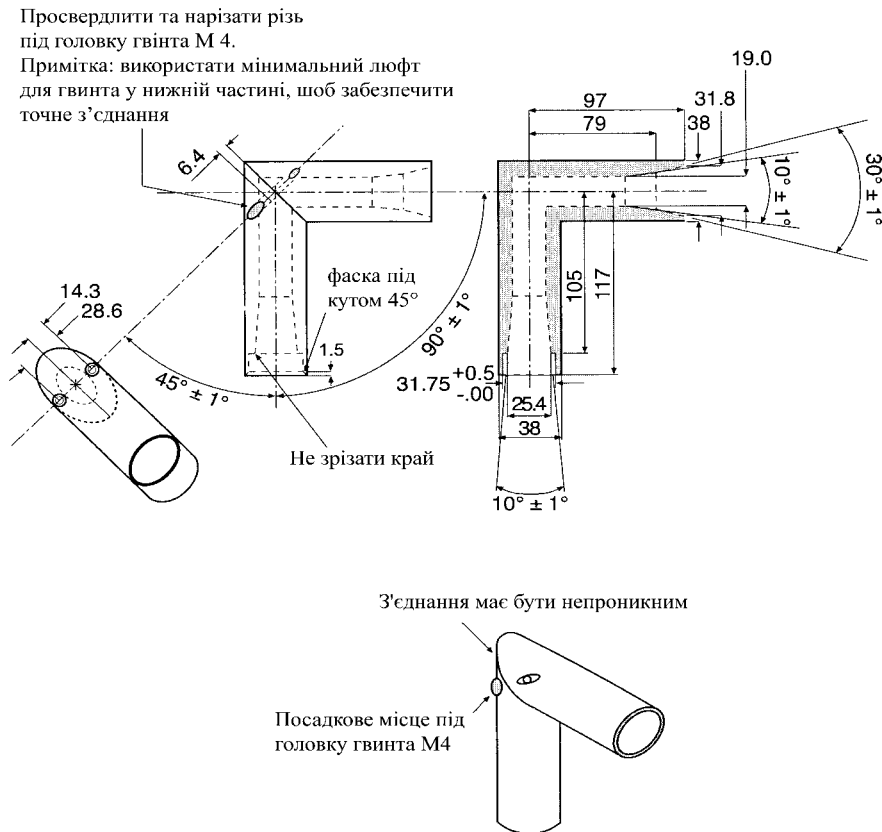


Рисунок 2.9.18.-6. Прилад С: деталі фільтра (ступінь 5). Числа зазначають розміри (діаметр). Великі букви відповідають Таблиці 2.9.18.-2.

Розміри зазначені в міліметрах, якщо немає інших зазначень

стінку ступеня, а через нижню горизонтальну металеву роздільну перегородку (G) патрубок (H) сполучається з наступним нижнім ступенем. Патрубок у ступінь 4 (U) закінчується багатосопловою конструкцією. Пластина для фракційного осадження часток (D) закріплена у металевій рамці (J), що прикріплена за допомогою двох дротів (K) до муфти (L), закріпленої на патрубку сопла. Горизонтальна поверхня збиральної пластини перпендикулярна

осі патрубку сопла та вирівняна по центру. Верхня поверхня пластини для фракційного осадження часток дещо піднесена над кромкою металевієї рамки. Виїмка за периметром горизонтальної роздільної перегородки регулює положення роздільного циліндра. Скляні циліндри герметично ущільнені по відношенню до горизонтальних роздільних перегородок за допомогою ущільнювача (M) і при складанні затиснуті шістьма болтами (N). Отвори для відбору проб закривають пробками. Нижня сторона нижньої роздільної перегородки ступеня 4 має концентричний виступ із гумовим кільцем (P), що ущільнює кромку вміщеного у тримач фільтра. Тримач фільтра (R) сконструйований у вигляді резервуара з концентричною виїмкою, в яку щільно посажена перфорована основа для фільтра (S). Тримач фільтра має розміри, відповідні фільтрам із діаметром 76 мм. Комплект ступенів для фракційного осадження часток кріпиться на тримачі фільтра за допомогою двох клямок (T). До вхідного патрубку сопла ступеня 1 імпіджера приєднують порт для вводу проби, як показано на Рис. 2.9.18.-7. Гумове кільце на патрубку сопла забезпечує повітронепроникне приєднання до порту вводу проби. Необхідно використовувати перехідник із підходящою ротовою насадкою для забезпечення повітронепроникного з'єднання між інгалятором і портом для вводу проби. Передня частина насад-



Ізометрична проекція порту для вводу проб

Примітки:

- (1) Матеріалом може бути алюміній, нержавіюча сталь або інший підходящий матеріал.
- (2) Виточити із прута діаметром 38 мм.
- (3) Просвердлити отвір діаметром 19 мм крізь прут.
- (4) Розпилити трубку під кутом рівно 45°, як показано.
- (5) Внутрішні канали та конуси мають бути гладкими - шорсткість поверхні Ra близько 0.4 мкм.
- (6) Просвердлити з'єднувальні канали для забезпечення непроникного для рідини з'єднання.
- (7) Встановити фіксатор для поєднання внутрішнього отвору діаметром 19 мм і для свердління і нарізки різі М4 × 0.7. Не має бути відхилень внутрішніх каналів з'єднуваних частин.

Рисунок 2.9.18.-7. Порт для вводу проби

Розміри зазначені в міліметрах, якщо немає інших зазначень

ки інгалятора має знаходитися на одному рівні з передньою частиною порту для вводу проб.

Методика для інгаляторів, що знаходяться під тиском

Розподіляють 20 мл розчинника, здатного розчинити діючу речовину, у кожному із ступенів 1-4 і вставляють пробки. Нахиляють прилад, щоб змочити пробки і таким чином нейтралізувати електростатичний заряд. Розміщують у ступені 5 підходящий фільтр для кількісного збору діючої речовини та збирають прилад. Перехідник із підходящою ротовою насадкою по-

міщають на порт для вводу проби таким чином, щоб кінець ротової насадки розпилювача у вставленому стані розташовувався вздовж горизонтальної осі порту для вводу проб, а інгалятор був розташований як при використанні. До вихідного патрубку приладу приєднують підходящий вакуумний насос і регулюють швидкість повітряного потоку через прилад таким чином, щоб на вході в порт для вводу проб вимірюване значення становило 30 л/хв (±5 %). Вимикають насос.

Якщо немає інших зазначень в інструкції для пацієнтів, інгалятор струшують протягом 5 с,

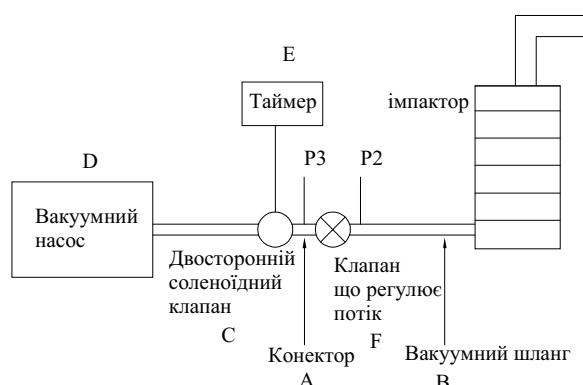


Рисунок 2.9.18.-8. Експериментальна установка для випробування інгаляторів сухих порошків

випускають одну дозу та відкидають. Вмикають насос, приєднаний до приладу, встановлюють кінець ротової насадки у перехідник і випускають одну дозу у прилад, натискаючи на клапан протягом часу, необхідного для повного витягання однієї дози. Чекають близько 5 с перед видаленням інгалятора, приєднаного до перехідника. Повторюють процедуру.

Число випущених доз має бути зведене до мінімуму і, як правило, не перевищувати 10. Число доз має бути достатнім, щоб забезпечити правильне і точне визначення дози дрібнодисперсних часток. Після останнього витягання чекають 5 с, потім вимикають насос.

Розбирають ступінь приладу, що містить фільтр. Обережно виймають фільтр і екстрагують діючу речовину відповідною кількістю розчинника. Видаляють порт для вводу проб і перехідник для ротової насадки із приладу й екстрагують діючу речовину відповідною кількістю розчинника. Якщо необхідно, розчинником обполіскують внутрішню поверхню вхідного патрубку сопла ступеня 1, дозволяючи розчиннику протікати у ступінь. Екстрагують діючу речовину із внутрішніх стінок і збиральної пластини кожного із чотирьох верхніх ступенів приладу розчином, що знаходиться у відповідному ступені, обережно нахиливши і обертаючи прилад; при цьому необхідно стежити, щоб рідина не перетікала з одного ступеня на інший.

Таблиця 2.9.18.-3
Розміри ⁽¹⁾ патрубка сопла та пластини для фракційного осадження часток для приладу С

Тип	Код ⁽²⁾	Ступінь 1	Ступінь 2	Ступінь 3	Ступінь 4	Фільтр (ступінь 5)
Відстань	1	9.5 (- 0+.5)	5.5 (- 0+.5)	4.0 (- 0+.5)	6.0 (- 0+.5)	н.з.
Відстань	2	26	31	33	30.5	0
Відстань	3	8	5	5	5	5
Відстань	4	3	3	3	3	н.з.
Відстань	5	0	3	3	3	3
Відстань	6 ⁽³⁾	20	25	25	25	25
Відстань	7	н.з.	н.з.	н.з.	8.5	н.з.
Діаметр	c	25	14	8.0 (± 1)	21	14
Діаметр	d	50	30	20	30	н.з.
Діаметр	e	27.9	16.5	10.5	23.9	н.з.
Діаметр	f	31.75 (- 0+.5)	22	14	31	22
Діаметр	g	25.4	21	13	30	21
Діаметр	h	н.з.	н.з.	н.з.	2.70 (± 5)	н.з.
Діаметр	j	н.з.	н.з.	н.з.	6.3	н.з.
Діаметр	k	н.з.	н.з.	н.з.	12.6	н.з.
Радіус ⁽⁴⁾	r	16	22	27	28.5	0
Радіус	s	46	46	46	46	н.з.
Радіус	t	н.з.	50	50	50	50
Кут	w	10°	53°	53°	53°	53°
Кут	u	н.з.	н.з.	н.з.	45°	н.з.
Кут	v	н.з.	н.з.	н.з.	60°	н.з.

(1) Розміри зазначені в міліметрах із допустимими відхиленнями відповідно до ISO 2768-m, якщо немає інших зазначень.
(2) Посилання на Рисунок 2.9.18.-5.
(3) Включаючи ущільнення.
(4) Відносно осі секції рівня.
н.з. - не застосовне.

Специфікація геталей Рисунок 2.9.18.-8

Код	Деталь	Опис
A	Конектор	Внутрішній діаметр ≥ 8 мм, наприклад, коротка металева муфта з відгалуженням малого діаметра до P3.
B	Вакуумний шланг	Відрізок підходячого шланга із внутрішнім діаметром ≥ 8 мм і внутрішнім об'ємом (25 ± 5) мл.
C	Двосторонній соленоїдний клапан	Двосторонній соленоїдний клапан із двома портами, часом спрацювання ≤ 100 мс, що має отвір із внутрішнім діаметром ≥ 8 мм із мінімальним опором повітряному потоку (наприклад, тип 256-A08, Burkert GmbH, D-74653 Ingelfingen, або аналогічний).
D	Вакуумний насос	Насос, який має забезпечити необхідну швидкість потоку через прилад із приєднанням до перехідника для ротової насадки інгалятором сухих порошків (наприклад, модель типу 1023, 1423 або 2565, Gast Manufacturing Inc., Benton Harbor, MI 49022, або аналогічний). Насос приєднують до соленоїдного клапана, використовуючи короткий і/або широкий (внутрішній діаметр ≥ 10 мм) вакуумний шланг і конектори, що дозволяють звести до мінімуму вимоги до потужності насоса.
E	Таймер	Таймер, здатний управляти двостороннім соленоїдним клапаном із необхідною періодичністю (наприклад, тип G814, RS Components International. Corby, NN17 9RS, UK, або аналогічний).
P2, P3	Вимірники тиску	Визначення проводять в умовах постійного потоку за допомогою датчика абсолютного тиску.
F	Клапан, що регулює потік	Регулюючий клапан, що настраюється, із максимальним значенням $C_v \geq 1$ (наприклад, типу 8FV12LNSS, Parker Hannifin plc., Barnstaple, EX 31 1NP, UK, або аналогічний).

Використовуючи підходящий метод аналізу, визначають вміст діючої речовини, що знаходиться в кожному об'ємі розчинника.

Розраховують дозу дрібнодисперсних часток (див. розділ «Розрахунки»).

Методика для інгаляторів сухих порошків

Поміщають підходящий фільтр із низьким опором, що дозволяє здійснювати кількісний збір діючої речовини у ступінь 5, і збирають прилад. Приєднують прилад до системи повітряного потоку відповідно до схеми, наведеної на Рис. 2.9.18.-8 і Табл. 2.9.18.-4. Якщо немає інших зазначень, проводять випробування при швидкості потоку Q_{out} , яка використовується при проведенні випробування на однорідність дози, що доставляється, пропускаючи 4 літри повітря через ротову насадку інгалятора та прилад.

Приєднують витратомір до порту для вводу проб. Використовують витратомір, калібрований за об'ємом вихідного повітряного потоку або розраховують об'ємну швидкість вихідного повітряного потоку (Q_{out}), застосовуючи закон для ідеального газу. Для витратоміра, каліброваного за об'ємною швидкістю вхідного потоку (Q_{in}), використовують таке рівняння:

$$Q_{out} = \frac{Q_{in} \times P_0}{P_0 - \Delta P}$$

де:

P_0 — атмосферний тиск,
 ΔP — падіння тиску при проходженні через витратомір.

Клапан, що регулює потік, настраюють так, щоб через систему проходив рівномірний потік із необхідною швидкістю Q_{out} ($\pm 5\%$). Вимикають насос. За допомогою наступної процедури упевнюються, що у клапані виникає критичний потік.

При приєднаному інгаляторі та встановленій для випробування швидкості потоку Q_{out} вимірюють абсолютний тиск по обидва боки регулюючого клапана (точки реєстрації тиску P2 і P3 на Рис. 2.9.18.-8). Співвідношення P3/P2, що менше або що дорівнює 0,5, вказує на досягнення критичного потоку. Якщо критичний потік не досягнутий, підключають більш потужний насос і повторно вимірюють швидкість потоку для випробування.

Розподіляють 20 мл розчинника, здатного розчинити діючу речовину, у кожному із чотирьох верхніх ступенів приладу і вставляють пробки. Нахилиють прилад, щоб змочити пробки і таким чином нейтралізувати електростатичний заряд. Підходящий перехідник для ротової насадки поміщають на відповідне місце порту для вводу проб.

Готують інгалятор сухих порошків до використання відповідно до інструкції для пацієнтів. При увімкненому насосі та закритому двосторонньому соленоїдному клапані розташову-

ють ротову насадку інгалятора в перехіднику. Випускають порошок у прилад, відкриваючи клапан на необхідний час $T (\pm 5 \%)$. Повторюють процедуру. Число випущених доз має бути зведене до мінімуму і, як правило, не перевищувати 10. Число доз має бути достатнім, щоб забезпечити правильне і точне визначення дози дрібнодисперсних часток.

Розбирають ступінь приладу, що містить фільтр. Обережно виймають фільтр і екстрагують діючу речовину відповідною кількістю розчинника. Видаляють порт для вводу проб і перехідник для ротової насадки із приладу; екстрагують діючу речовину відповідною кількістю розчинника. Якщо необхідно, промивають внутрішню поверхню патрубку сопла ступеня 1 розчинником, дозволяючи розчиннику протікати у ступінь. Екстрагують діючу речовину із внутрішніх стінок і збиральної пластини кожного із чотирьох верхніх ступенів приладу розчином, що знаходиться у відповідному ступені, обережно нахилиючи і обертаючи прилад, при цьому необхідно стежити, щоб рідина не перетікала з одного ступеня на інший.

Використовуючи підхожий метод аналізу, визначають вміст діючої речовини, що знаходиться в кожному об'ємі розчинника.

Розраховують дозу дрібнодисперсних часток (див. розділ «Розрахунки»).

ПРИЛАД D — КАСКАДНИЙ ІМПАКТОР АНДЕРСЕНА

Каскадний імпактор Андерсена 1 ACFM складається із 8 ступенів, включаючи кінцевий фільтр. Матеріалом конструкції може бути алюміній, нержавіюча сталь або інший підхожий матеріал. Ступені скріплені між собою і герметизовані кільцевими прокладками. Критичні розміри, що використовуються виробниками приладу D, зазначені в Табл. 2.9.18.-5. При використанні може спостерігатися деяке здавлювання і знос отворів. Потрібне обґрунтування допусків вимірювань, що проводяться при використанні. У конфігурації, застосованій для інгаляторів, що знаходяться під тиском (Рис. 2.9.18.-9), вхідний конус імпактора сполучений із портом для вводу проб (див. Рис. 2.9.18.-7). Для забезпечення повітронепроникного з'єднання між інгалятором і портом для вводу проб слід використовувати підхожий перехідник для ротової насадки. Передня частина насадки інгалятора має знаходитися на одному рівні з передньою частиною порту для вводу проб.

У конфігурації для інгаляторів сухих порошоків для збору великої кількості порошку, що не вдихається, над верхнім ступенем розміщують передсепаратор. Його приєднують до порту для вводу проб як показано на Рис. 2.9.18.-10. Для забезпечення проходження інтенсивних повітряних потоків через імпактор вихідний патрубок, що використовується для приєднання імпактора до вакуумної системи, має збільшений внутрішній діаметр: більший або що дорівнює 8 мм.

Таблиця 2.9.18.-5.

Критичні розміри для приладу D

Опис	Кількість	Розмір (мм)
Ступінь 0: діаметр отворів	96	2.55 ± 0.025
Ступінь 1: діаметр отворів	96	1.89 ± 0.025
Ступінь 2: діаметр отворів	400	0.914 ± 0.0127
Ступінь 3: діаметр отворів	400	0.711 ± 0.0127
Ступінь 4: діаметр отворів	400	0.533 ± 0.0127
Ступінь 5: діаметр отворів	400	0.343 ± 0.0127
Ступінь 6: діаметр отворів	400	0.254 ± 0.0127
Ступінь 7: діаметр отворів	201	0.254 ± 0.0127

Методика для інгаляторів, що знаходяться під тиском

Збирають імпактор Андерсена із встановленим підхожим фільтром. Упевнюються, що система повітронепроникна. Для цього дотримують інструкцій виробника. Підхожий перехідник для ротової насадки поміщають у належне місце порту для вводу проб таким чином, щоб у встановленому вигляді кінець ротової насадки знаходився вздовж горизонтальної осі порту для вводу проб, а інгалятор був розташований як при використанні. До вихідного патрубку приладу приєднують підхожий вакуумний насос і регулюють швидкість повітряного потоку через прилад таким чином, щоб на вході в порт для вводу проб вимірюване значення становило $28.3 \text{ л/хв} (\pm 5 \%)$. Вмикають насос.

Якщо немає інших зазначень в інструкції для пацієнтів, інгалятор струшують протягом 5 с, випускають одну дозу та відкидають. Вмикають насос, приєднаний до приладу, встановлюють кінець ротової насадки у перехідник і випускають дозу з перевернутого інгалятора у прилад, натискаючи на клапан протягом часу, необхідного для повного витягання однієї дози. Чекають 5 с перед видаленням інгалятора, приєданого до перехідника. Повторюють процедуру. Число випущених доз має бути зведене до мінімуму і, як правило, не перевищувати 10. Число доз має бути до-

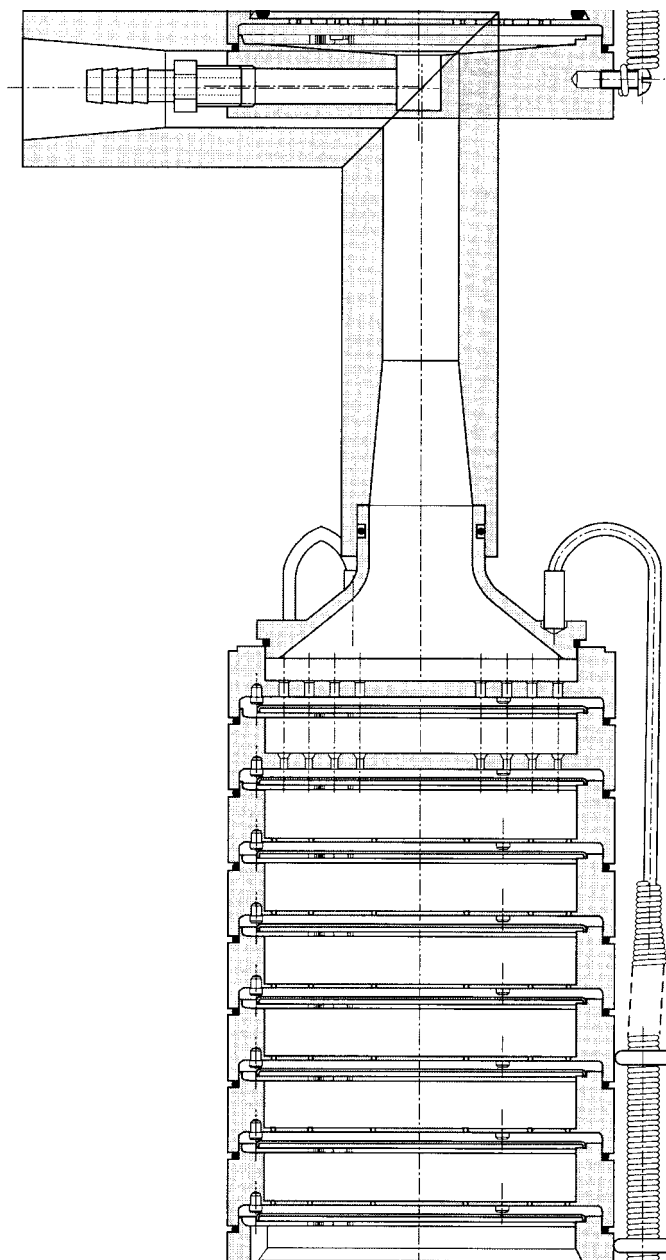


Рисунок 2.9.18.-9. Прилад D: Каскадний імпактор Андерсена, використовуваний для інгаляторів, що знаходяться під тиском

статнім, щоб забезпечити правильне і точне визначення дози дрібнодисперсних часток. Після останнього витягання чекають 5 с, потім вимикають насос.

Розбирають прилад. Обережно виймають фільтр і екстрагують діючу речовину відповідною кількістю розчинника. Видаляють порт для вводу проб і перехідник для ротової насадки із приладу й екстрагують діючу речовину

відповідною кількістю розчинника. Екстрагують діючу речовину із внутрішніх стінок і збиральної пластини кожного із ступенів приладу певною кількістю розчинника.

Використовуючи підхожий метод аналізу, визначають вміст діючої речовини, що знаходиться в кожному об'ємі розчинника.

Розраховують дозу дрібнодисперсних часток (див. розділ «Розрахунки»).

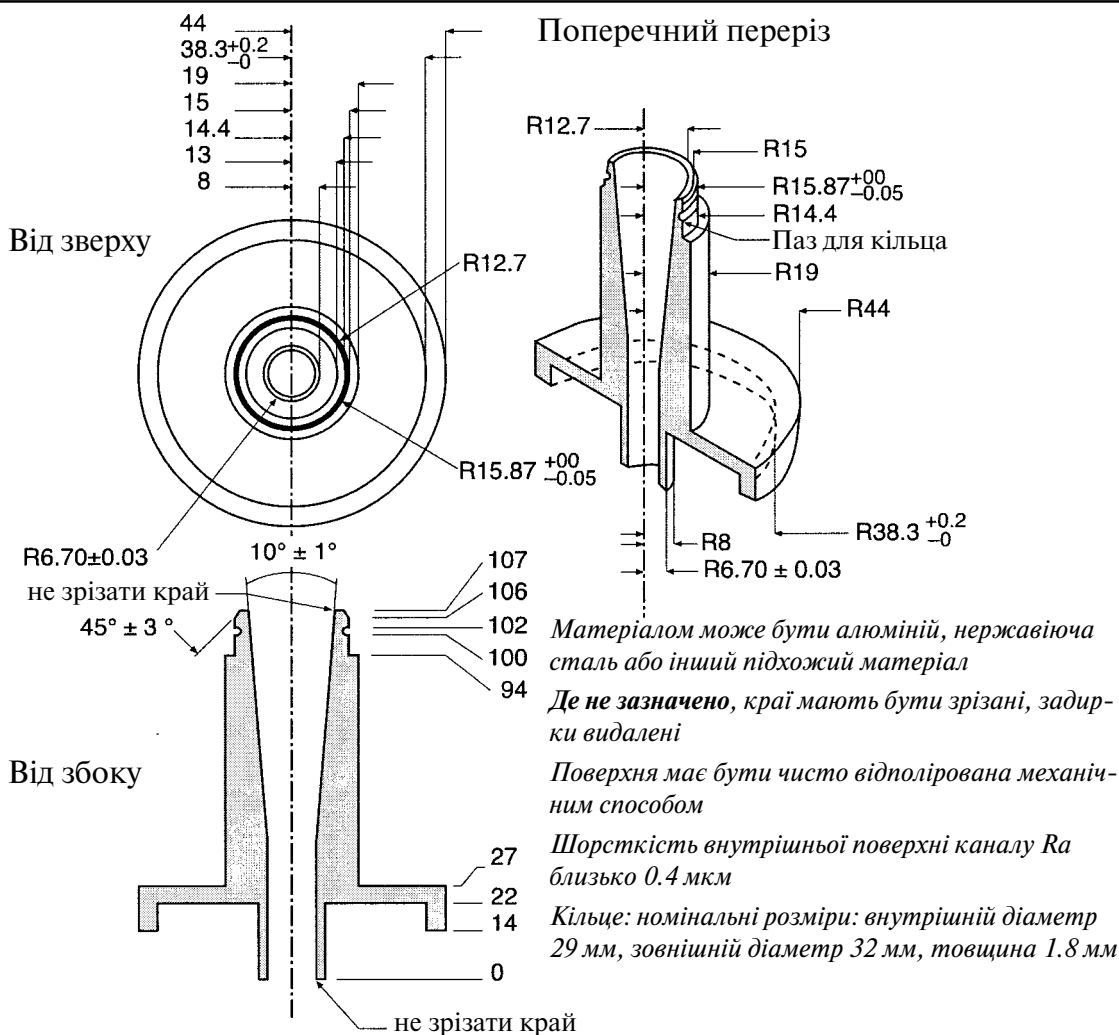


Рисунок 2.9.18.-10. Приєднання порту для вводу проб до передсепаратора в каскадному імпакторі Андерсена

Розміри зазначені в міліметрах, якщо немає інших зазначень

Методика для інгаляторів сухих порошків

Критичні діаметри на окремих ступенях цього приладу при аеродинамічному визначенні в наш час не досить вивчені при швидкостях потоку, відмінних від 28.3 л/хв. Користувачі повинні обґрунтувати та валідувати використання імпактора за вибраних умов, якщо підібрана швидкість потоку відмінна від 28.3 л/хв.

Збирають імпактор Андерсена з передсепаратором і встановленим підходящим фільтром; упевнюються, що система повітронепроникна. У залежності від властивостей препарату передсепаратор можна не встановлювати, якщо це обґрунтовано та дозволено. В обґрунтованих випадках, при високих швидкостях потоку можна не встановлювати ступені 6 і 7. Передсепаратор необхідно змастити так само,

як і пластини; або в нього слід помістити 10 мл підходящого розчинника. Приєднують прилад до системи повітряного потоку відповідно до схеми, наведеної на Рис. 2.9.18.-8, і Табл. 2.9.18.-4.

Якщо немає інших зазначень, проводять випробування при швидкості потоку Q_{out} , яка використовується при випробуванні на однорідність дози, що доставляється, пропускаючи 4 літри повітря через ротову насадку інгалятора та прилад.

Приєднують витратомір до порту для вводу проб. Використовують витратомір, калібрований за об'ємом вихідного повітряного потоку або розраховують об'ємну швидкість вихідного повітряного потоку (Q_{out}), застосовуючи закон для ідеального газу. Для витратоміра, каліброваного за об'ємною швидкістю вхідного потоку (Q_{in}), використовують таке рівняння:

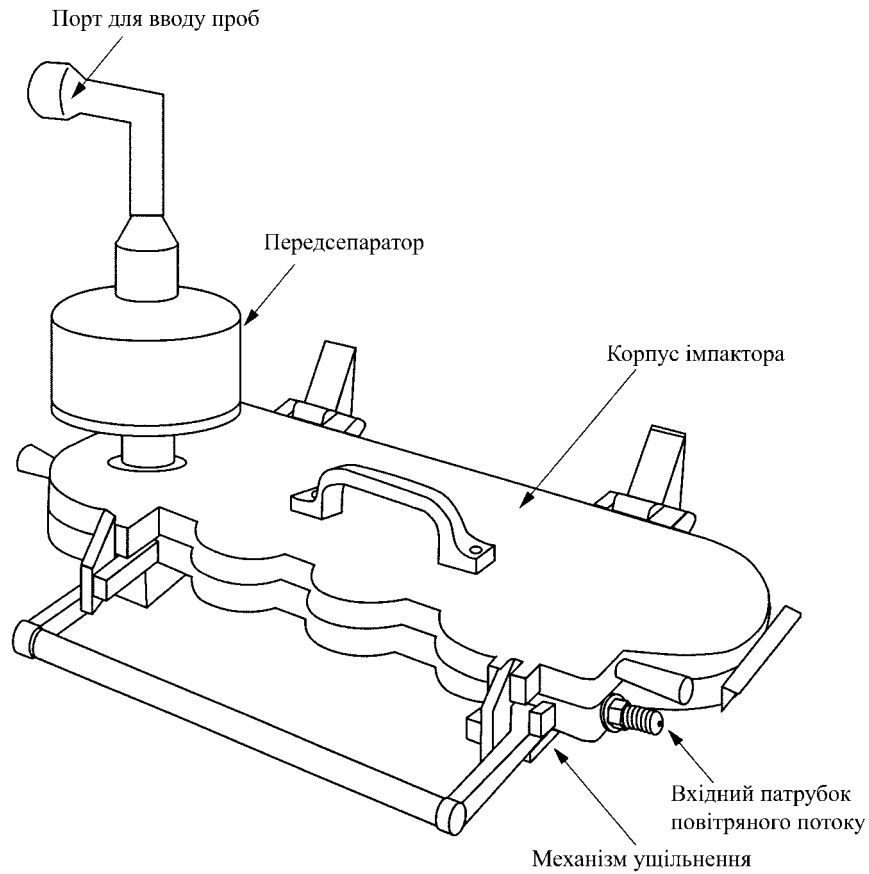


Рисунок 2.9.18-11. Прилад Е (показано зі встановленим передсепаратором)

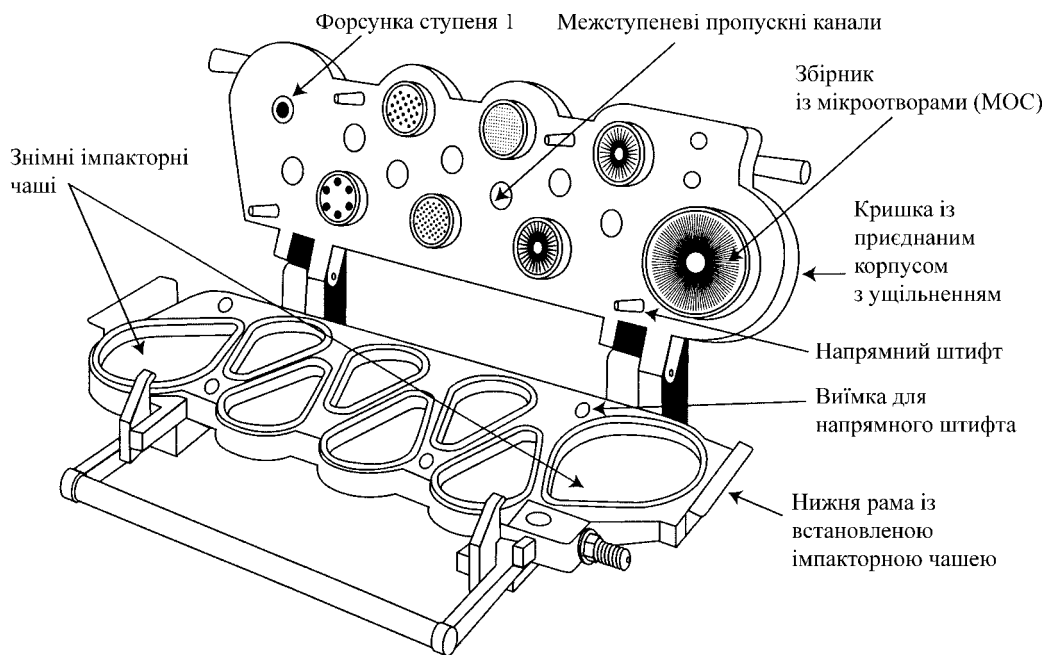


Рисунок 2.9.18-12. Прилад Е із зазначенням деталей

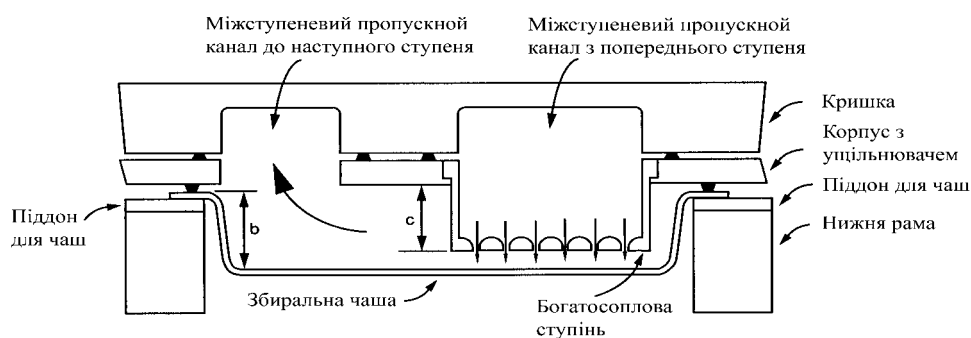
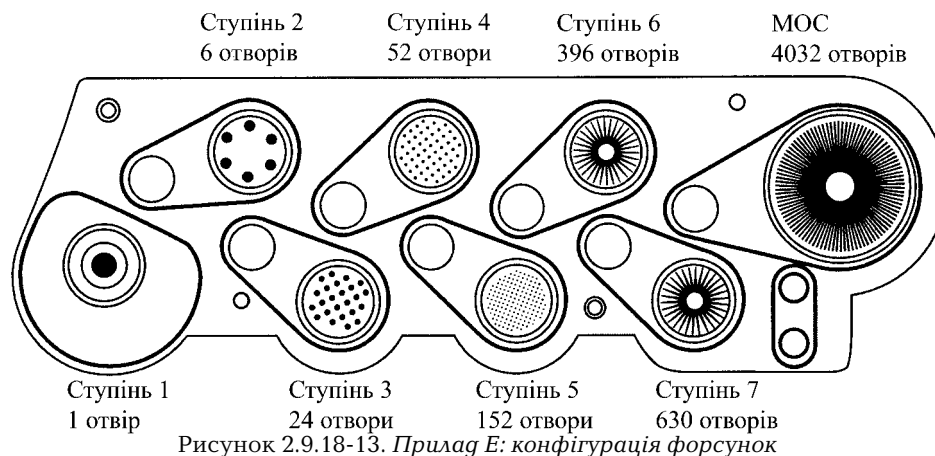


Рисунок 2.9.18-14. Прилад Е: конфігурація міжступеневих прохідних каналів

Таблиця 2.9.18.-6

Критичні розміри для приладу Е

Опис	Розмір (мм)
Передсепаратор (розмір а - див. Рис. 2.9.18.-15)	12.8 ± 0.05
Ступінь 1*: діаметр отвору	14.3 ± 0.05
Ступінь 2*: діаметр отворів	4.88 ± 0.04
Ступінь 3*: діаметр отворів	2.185 ± 0.02
Ступінь 4*: діаметр отворів	1.207 ± 0.01
Ступінь 5*: діаметр отворів	0.608 ± 0.01
Ступінь 6*: діаметр отворів	0.323 ± 0.01
Ступінь 7*: діаметр отворів	0.206 ± 0.01
МОС*	Близько 0.070
Глибина чаші (розмір b - див. Рис. 2.9.18.-14)	14.625 ± 0.10
Шорсткість поверхні збиральної чаші (Ra)	0.5-2 мкм
Ступінь 1: відстань від отвору до корпусу з ущільнювачем**- розмір с	0 ± 1.18
Ступінь 2: відстань від отвору до корпусу з ущільнювачем**- розмір с	5.236 ± 0.736
Ступінь 3: відстань від отвору до корпусу з ущільнювачем**- розмір с	8.445 ± 0.410
Ступінь 4: відстань від отвору до корпусу з ущільнювачем**- розмір с	11.379 ± 0.237
Ступінь 5: відстань від отвору до корпусу з ущільнювачем**- розмір с	13.176 ± 0.341
Ступінь 6: відстань від отвору до корпусу з ущільнювачем**- розмір с	13.999 ± 0.071
Ступінь 7: відстань від отвору до корпусу з ущільнювачем**- розмір с	14.000 ± 0.071
МОС відстань від отвору до корпусу з ущільнювачем**- розмір с	від 14.429 до 14.571
*див. Рис. 2.9.18.-13	
** див. Рис. 2.9.18.-14	

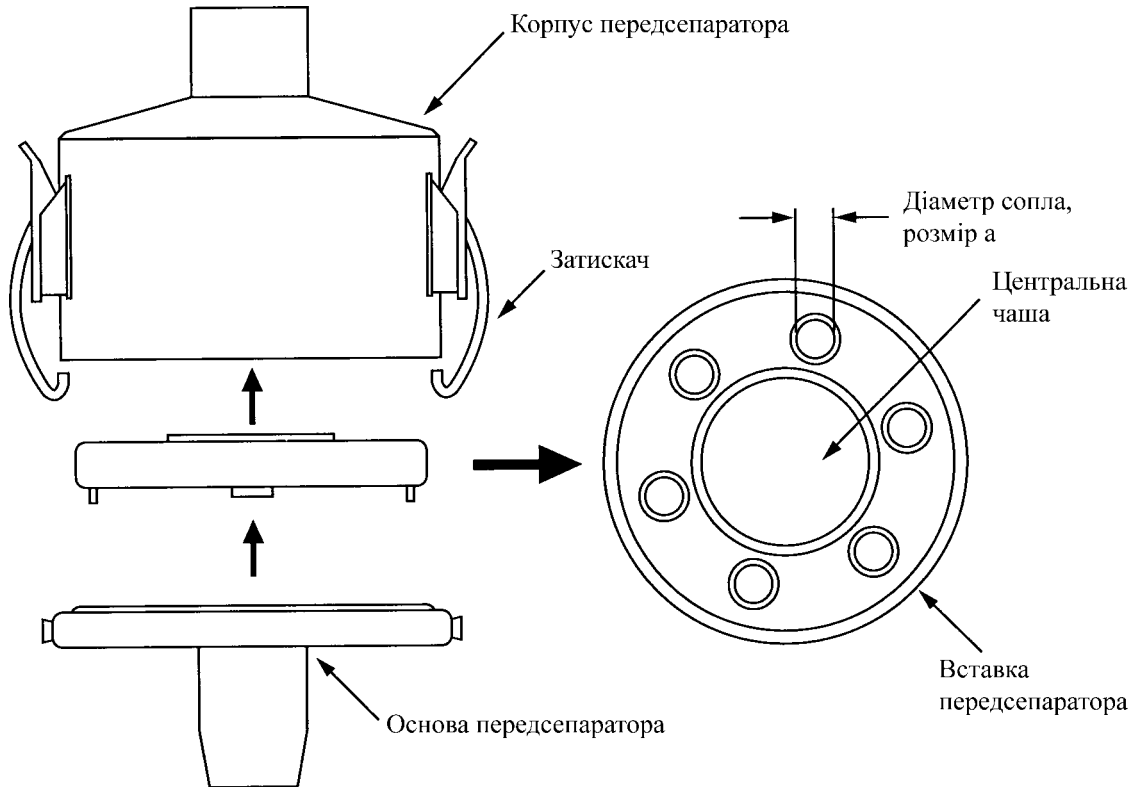


Рисунок 2.9.18-15. Прилад Е: конфігурація передсепаратора

$$Q_{out} = \frac{Q_{in} \times P_0}{P_0 - \Delta P},$$

де:

P_0 — атмосферний тиск,

ΔP — падіння тиску при проходженні через витратомір.

Клапан, що регулює потік, настраюють так, щоб через систему проходив рівномірний потік із необхідною швидкістю $Q_{out} (\pm 5 \%)$. За допомогою методу, описаного для приладу С, упевнюються, що у клапані виникає критичний потік. Вимикають насос.

Готують інгалятор сухих порошоків до використання відповідно до інструкції для пацієнтів. При увімкненому насосі та закритому двосторонньому соленоїдному клапані розташовують ротову насадку інгалятора у перехіднику. Випускають порошок у прилад, відкриваючи клапан на необхідний час $T (\pm 5 \%)$. Повторюють процедуру. Число випущених доз має бути зведене до мінімуму і, як правило, не перевищувати 10. Число доз має бути достатнім, щоб забезпечити правильне і точне визначення дози дрібнодисперсних часток.

Розбирають прилад. Обережно виймають фільтр і екстрагують діючу речовину відповід-

ною кількістю розчинника. Видаляють передсепаратор, порт для вводу проб і перехідник для ротової насадки із приладу; екстрагують діючу речовину відповідною кількістю розчинника. Екстрагують діючу речовину із внутрішніх стінок і збиральної пластини кожного зі ступенів приладу відповідною кількістю розчинника.

Використовуючи підхожий метод аналізу, визначають вміст діючої речовини, що знаходиться в кожному об'ємі розчинника.

Розраховують дозу дрібнодисперсних часток (див. розділ «Розрахунки»).

ПРИЛАД Е

Прилад Е являє собою каскадний імпактор із 7 ступенями і збірником із мікроотворами (micro-orifice collector - МОС). При швидкості потоку від 30 л/хв до 100 л/хв 50 % значень діаметру ефективного перерізу (значення D_{50}) знаходяться в межах від 0.24 мкм до 11.7 мкм, рівномірно розташовуючися на логарифмічній шкалі. У межах цих швидкостей потоку завжди є як мінімум 5 ступенів зі значеннями D_{50} від 0.5 мкм до 6.5 мкм. Крива ефективності збору для кожного ступеня має малий радіус кривизни і зводить до мінімуму перекриття між ступенями.

Матеріалом конструкції може бути алюміній, нержавіюча сталь або інший підходящий матеріал.

Конструкція імпаکتора включає знімні імпаکتорні чаші, розташовані в одній площині (Рис. 2.9.18.-11/14). Є 3 основні секції імпаکتора: нижня рама, що містить імпаکتорні чаші; корпус з ущільненням, що містить сопла; кришка, в якій розташовані міжступеневі пропускні канали (Рис. 2.9.18.-11/12). Для всіх ступенів, крім першого, використовуються різні формунки (Рис. 2.9.18.-13). Потік проходить через імпактор зигзагоподібно.

Критичні розміри зазначені в Табл. 2.9.18.-6.

За рутинної роботи ущільнений корпус і кришку з'єднують в єдину конструкцію. Імпаکتорні чаші стають доступними, коли конструкцію відкривають у кінці випробування інгалятора. Чаші розташовані в підтримувальному піддоні таким чином, щоб їх можна було виймати одночасно із вийманням піддону.

Порт для вводу проб із внутрішніми розмірами (підходящими для потоку повітря), показаний на Рис. 2.9.18.-7, приєднується до входу імпаکتора. Якщо необхідно (як правило для інгаляторів сухих порошків), може бути доданий передсепаратор, що приєднують між портом для вводу проб і імпактором. Використовують підходящий перехідник для ротової насадки, щоб забезпечити повітронепроникне з'єднання між інгалятором і портом для вводу проб.

Прилад Е містить кінцевий збірник із мікроотворами (МОС), що для більшості препаратів дозволяє виключити необхідність використання кінцевого фільтра, що доведено при валідації методу. МОС являє собою пластину для фракційного осадження часток із номінальною кількістю отворів 4032, кожний діаметром близько 70 мкм. Більшість часток, не захоплених на ступені 7 імпаکتора, будуть захоплені на поверхні чаші, що знаходиться під МОС. Для імпакторів, що функціонують при швидкості потоку 60 л/хв, МОС здатний зібрати 80 % часток розміром 0.14 мкм. Для препаратів зі значною фракцією часток, не захоплених МОС, може бути встановлений додатковий тримач фільтра, який може замінювати МОС або може бути розміщений після МОС (підходящим є фільтр зі скловолокна).

Методика для інгаляторів, що знаходяться під тиском

Поміщають чаші в отвори у піддоні для чаш. Вставляють піддон у нижню раму і встановлю-

ють на місце. Опущанням кришку імпаکتора з'єднують з корпусом і рукояткою; закривають імпактор таким чином, щоб забезпечити повітронепроникність системи.

До входу імпаکتора приєднують порт для вводу проб із внутрішніми розмірами, зазначеними на Рис. 2.9.18.-7. Підходящий перехідник для ротової насадки поміщають у належне місце порту для вводу проб таким чином, щоб у встановленому вигляді кінець ротової насадки знаходився вздовж горизонтальної осі порту для вводу проб. Передня частина ротової насадки інгалятора має знаходитися на тому самому рівні, що і передня частина порту для вводу проб. При приєднанні до перехідника для ротової насадки інгалятор має знаходитися в такому самому положенні, як при використанні. До вихідного патрубку приладу приєднують підходящий насос і регулюють швидкість повітряного потоку через прилад таким чином, щоб на вході в порт для вводу проб вимірюване значення становило 30 л/хв ($\pm 5\%$). Вимикають насос.

Якщо немає інших зазначень в інструкції для пацієнтів, інгалятор струшують протягом 5 с, випускають одну дозу та відкидають. Вмикають насос, приєднаний до приладу. Готують інгалятор відповідно до інструкції для пацієнтів, встановлюють кінець насадки у перехідник і випускають дозу з інгалятора у прилад, натискаючи на клапан протягом часу, необхідного для повного витягання однієї дози. Чекають 5 с перед видаленням приєданого інгалятора з перехідника. Повторюють процедуру. Число випущених доз має бути зведене до мінімуму і, як правило, не перевищувати 10. Число доз має бути достатнім, щоб забезпечити правильне і точне визначення дози дрібнодисперсних часток. Після останнього витягання чекають 5 с, потім вимикають насос.

Розбирають прилад і витягують діючу речовину таким чином: виймають порт для вводу проб і перехідник для ротової насадки приладу і витягують осаджену діючу речовину відповідною кількістю розчинника. Відкривають імпактор за допомогою рукоятки та піднімають кришку. Виймають піддон для чаш разом зі збиральними чашами, витягують діючу речовину з кожної чаші відповідною кількістю розчинника.

Використовуючи підходящий метод аналізу, визначають вміст діючої речовини, що знаходиться в кожному об'ємі розчинника.

Розраховують дозу дрібнодисперсних часток (див. розділ «Розрахунки»).

Методика для інгаляторів сухих порошків

Збирають прилад із передсепаратором (Рис. 2.9.18.-15). У залежності від властивостей препарату передсепаратор можна не встановлювати, якщо це обгрунтовано.

Поміщають чаші в отвори у піддоні для чаш. Вставляють піддон у нижню раму і встановлюють на місце. Опусканням кришку імпактора з'єднують з корпусом і рукояткою; закривають імпактор таким чином, щоб забезпечити повітронепроникність системи.

При використанні передсепаратора його слід встановити таким чином: приєднують вставку передсепаратора до його основи. Приєднують основу передсепаратора до входу в імпактор. 15 мл розчинника, що використовується для витягання проби, поміщають у центральну чашу вставки передсепаратора. Поміщають корпус передсепаратора зверху конструкції і закріплюють за допомогою 2 затискачів.

До входу імпактора або передсепаратора приєднують порт для вводу проб із внутрішніми розмірами, зазначеними на Рис. 2.9.18.-7. Підхожий перехідник для ротової насадки поміщають у належне місце порту для вводу проб

Таблиця 2.9.18-7

Розрахунки для приладу С. Використовують $q = \sqrt{(60/Q)}$, де Q — швидкість потоку при випробуванні, у літрах на хвилину (Q_{out} для інгаляторів сухих порошків)

Ефективний діаметр (мкм)	Маса діючої речовини, осадженої з однієї дози	Сумарна маса діючої речовини, осадженої з однієї дози	Сумарна фракція діючої речовини (%)
$d_4 = 1.7 \times q$	Маса зі ступеня 5, m_5^*	$c_4 = m_5$	$f_4 = (c_4/c) \times 100$
$d_3 = 3.1 \times q$	Маса зі ступеня 4, m_4	$c_3 = c_4 + m_4$	$f_3 = (c_3/c) \times 100$
$d_2 = 6.8 \times q$	Маса зі ступеня 3, m_3	$c_2 = c_3 + m_3$	$f_2 = (c_2/c) \times 100$
	Маса зі ступеня 2, m_2	$c = c_2 + m_2$	100
* ступінь 5 - ступінь з фільтром			

Таблиця 2.9.18.-8

Розрахунки для приладу D при швидкості потоку 28.3 л/хв

Ефективний діаметр (мкм)	Маса діючої речовини, осадженої з однієї дози	Сумарна маса діючої речовини, осадженої з однієї дози	Сумарна фракція діючої речовини (%)
$d_7 = 0.4$	Маса зі ступеня 8, m_8	$c_7 = m_8$	$f_7 = (c_7/c) \times 100$
$d_6 = 0.7$	Маса зі ступеня 7, m_7	$c_6 = c_7 + m_7$	$f_6 = (c_6/c) \times 100$
$d_5 = 1.1$	Маса зі ступеня 6, m_6	$c_5 = c_6 + m_6$	$f_5 = (c_5/c) \times 100$
$d_4 = 2.1$	Маса зі ступеня 5, m_5	$c_4 = c_5 + m_5$	$f_4 = (c_4/c) \times 100$
$d_3 = 3.3$	Маса зі ступеня 4, m_4	$c_3 = c_4 + m_4$	$f_3 = (c_3/c) \times 100$
$d_2 = 4.7$	Маса зі ступеня 3, m_3	$c_2 = c_3 + m_3$	$f_2 = (c_2/c) \times 100$
$d_1 = 5.8$	Маса зі ступеня 2, m_2	$c_1 = c_2 + m_2$	$f_1 = (c_1/c) \times 100$
$d_0 = 9.0$	Маса зі ступеня 1, m_1	$c_0 = c_1 + m_1$	$f_0 = (c_0/c) \times 100$
	Маса зі ступеня 0, m_0	$c = c_0 + m_0$	100

Таблиця 2.9.18-9

Розрахунки для приладу E. Використовують $q = (60/Q)^x$, де Q швидкість потоку при випробуванні, у літрах на хвилину, і x наведений в таблиці

Ефективний діаметр (мкм)	x	Маса діючої речовини, осадженої з однієї дози	Сумарна маса діючої речовини, осадженої з однієї дози	Сумарна фракція діючої речовини (%)
$d_{7i} = 0.34 \times q$	0.67	Маса з МОС або з кінцевого фільтра, m_8	$c_7 = m_8$	$F_{7i} = (c_7/c) \times 100$
$d_6 = 0.55 \times q$	0.60	Маса зі ступеня 7, m_7	$c_6 = c_7 + m_7$	$F_6 = (c_6/c) \times 100$
$d_5 = 0.94 \times q$	0.53	Маса зі ступеня 6, m_6	$c_5 = c_6 + m_6$	$F_5 = (c_5/c) \times 100$
$d_4 = 1.66 \times q$	0.47	Маса зі ступеня 5, m_5	$c_4 = c_5 + m_5$	$F_4 = (c_4/c) \times 100$
$d_3 = 2.82 \times q$	0.50	Маса зі ступеня 4, m_4	$c_3 = c_4 + m_4$	$F_3 = (c_3/c) \times 100$
$d_2 = 4.46 \times q$	0.52	Маса зі ступеня 3, m_3	$c_2 = c_3 + m_3$	$F_2 = (c_2/c) \times 100$
$d_1 = 8.06 \times q$	0.54	Маса зі ступеня 2, m_2	$c_1 = c_2 + m_2$	$F_1 = (c_1/c) \times 100$
		Маса зі ступеня 1, m_1	$c = c_1 + m_1$	100

таким чином, щоб у встановленому вигляді кінець ротової насадки знаходився вздовж горизонтальної осі порту для вводу проб. Передня частина ротової насадки інгалятора має знаходитися на тому самому ступені, що і передня частина порту для вводу проб. При приєднанні до переходника для ротової насадки інгалятор має знаходитися в такому самому положенні, як при використанні. Приєднують прилад до системи повітряного потоку відповідно до схеми, наведеної на Рис. 2.9.18.-8, і Табл. 2.9.18.-4.

Якщо немає інших зазначень, проводять випробування при швидкості потоку Q_{out} , яка використовується при випробуванні на однорідність дози, що доставляється, пропускаючи 4 літри повітря через ротову насадку інгалятора та прилад. Приєднують витратомір до порту для вводу проб. Використовують витратомір, калібрований за об'ємом вихідного повітряного потоку або розраховують об'ємну швидкість вихідного повітряного потоку (Q_{out}), застосовуючи закон для ідеального газу. Для витратоміра, каліброваного за об'ємною швидкістю вхідного потоку (Q_{in}), використовують таке рівняння:

$$Q_{out} = \frac{Q_{in} \times P_0}{P_0 - \Delta P},$$

де:

P_0 — атмосферний тиск,

ΔP — падіння тиску при проходженні через витратомір.

Клапан, що регулює потік, налаштовують так, щоб через систему проходив рівномірний потік із необхідною швидкістю Q_{out} ($\pm 5\%$). За допомогою методу, описаного для приладу С, упевнюються, що в клапані виникає критичний потік. Вимикають насос.

Готують інгалятор сухих порошоків до використання відповідно до інструкції для пацієнтів. При увімкненому насосі та закритому двосторонньому соленоїдному клапані розташовують ротову насадку інгалятора у переходнику. Випускають порошок у прилад, відкриваючи клапан на необхідний час T ($\pm 5\%$). Повторюють процедуру. Число випущених доз має бути зведене до мінімуму і, як правило, не перевищувати 10. Число доз має бути достатнім, щоб забезпечити правильне і точне визначення дози дрібнодисперсних часток.

Розбирають прилад і витягують діючу речовину таким чином: видаляють порт для вводу проб і перехідник для ротової насадки з передсепаратора (якщо він використовується) і витягують осажену діючу речовину відповідною кількістю розчинника. При використанні передсепаратора його виймають з імпактора, не допускаючи попадання рідини із чаші всередину імпактора. Витягують діючу речовину з передсепаратора.

Відкривають імпактор за допомогою рукоятки та піднімають кришку. Виймають піддон для чаш разом зі збиральними чашами, витягують діючу речовину з кожної чаші відповідною кількістю розчинника.

Використовуючи підходящий метод аналізу, визначають вміст діючої речовини, що знаходиться у кожному об'ємі розчинника.

Розраховують дозу дрібнодисперсних часток (див. розділ «Розрахунки»).

РОЗРАХУНКИ

На основі аналізу розчинів, обчислюють масу діючої речовини, осаженної на кожному ступені, на одну дозу, а також масу діючої речовини на одну дозу, осілої у порті для вводу проб, у переходнику для ротової насадки і у попередньому сепараторі, якщо він використовувався.

Починаючи з кінцевої точки збору (фільтр або МОС), складають таблицю сумарної маси у залежності від діаметра перерізу на відповідному ступені (див. Табл. 2.9.18.-7 для приладу С, 2.9.18.-8 — для приладу D і 2.9.18.-9 — для приладу E). За допомогою інтерполяції обчислюють масу діючої речовини у вигляді часток, розмір яких менше 5 мкм. Ця величина є дозою дрібнодисперсних часток (FPD).

Якщо необхідно і прийнятно (наприклад, у разі лог-нормального розподілу), будують графік залежності зібраної фракції діючої речовини від ефективного діаметра на логарифмічному папері (див. Табл. 2.9.18.-7/9); одержаний графік використовують для визначення середнього аеродинамічного діаметра маси (MMAD) і геометричного стандартного відхилення (GSD), відповідно. Можуть бути також використані відповідні обчислювальні методи.

УДК 615.07

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

Обеспечение фармакопейных требований к растворению твердых дозированных форм с традиционным высвобождением

Степень растворения твердого дозированного лекарственного средства может варьировать не только внутри одной серии, но и между сериями одного и того же производителя, а также может значимо меняться в течение срока хранения. Это необходимо исследовать и учитывать при сравнении профилей растворения в процессе изучения биоэквивалентности. Предложен статистически обоснованный подход для прогнозирования вероятности успешного прохождения испытания «Растворение» твердыми дозированными лекарственными средствами на уровнях S_1 , S_2 и S_3 и испытания в целом в контрольных лабораториях по результатам анализа при выпуске продукции на предприятии. Показано, что для такого прогноза, в общем случае, некорректно использовать архивные данные по растворению других серий препарата. Применение предложенного подхода проиллюстрировано на оценке результатов растворения таблеток клопидогреля разных производителей.

Исследование растворения твердых дозированных лекарственных средств (ЛС) с традиционным высвобождением проводится в соответствии с требованиями общей статьи ГФУ «2.9.3. Тест «Растворение» для твердых дозированных форм» [1]. В Дополнении 5.3 Европейской Фармакопеи (ЕФ) введена оценка степени растворения на трех уровнях (S_1 , S_2 , S_3) [2]. Соответствующий проект общей статьи подготовлен ко введению в Дополнение 2 к ГФУ. В связи с этим для предприятий фармацевтической отрасли возникает проблема обеспечения необходимого качества твердых дозированных лекарственных средств (ТДЛС) по степени растворения на стадии их разработки и производства. В частности, при производстве продукции предприятие должно знать, какова вероятность того, что эту продукцию не забракуют в контрольной лаборатории. Важно знать также, можно ли при этом использовать архивные данные по растворению других серий ТДЛС.

Одним из современных подходов к реализации надлежащей производственной практики (GMP) является так называемая оценка рисков и управление рисками (Risk Management Approach) [3]. Этот подход является чрезвычайно эффективным компонентом любой системы качества и применим к обеспечению качества лекарственного средства на всех стадиях его жизненного цикла (разработка, производство, дистрибуция, инспектирование, регистрация). Под риском подразумевается вероятность возникновения неблагоприятных последствий и степень их тяжести. Для управления риском используют два базовых принципа:

— оценка влияния риска на качество должна основываться на научных знаниях и быть непосредственно увязанной с защитой пациента;

— прилагаемые усилия по снижению риска должны быть пропорциональны оцененному уровню риска.

Таким образом, предприятие должно знать, какую критическую (минимальную) степень растворения $Q\%$ можно вводить в аналитическую нормативную документацию (АНД), чтобы выпускаемая продукция с заранее заданной высокой степенью надежности соответствовала фармакопейным требованиям по растворению [1].

Еще одним важным вопросом является корректность сравнения кривых растворения, что является обязательным при исследовании биоэквивалентности [4, 5]. В соответствии с требованиями [4, 5] стандартизации подлежит вариабельность степени растворения внутри исследуемой серии ТДЛС. Однако отсутствует стандартизация вариации степени растворения между сериями этого ТДЛС, а также в течение срока его годности. Непонятно, насколько важным является данный аспект проблемы.

В данной работе предпринята попытка исследования данных вопросов.

Теоретическая часть

1. Фармакопейные требования к степени растворения

В соответствии с требованиями общей статьи ЕФ 5.3 «2.9.3. Тест «Растворение» для твердых дозированных форм» [2], исследование степени растворения (G — в процентах к номинальному значению содержания растворимого компонента) проводят на трех уровнях — S_1 , S_2 и S_3 . К уровню S_2 переходят, если не выполняются требования уровня S_1 , к уровню S_3 переходят, если не выполняются требования уровня S_2 .

На уровне S_1 проводят анализ 6 единиц твердого дозированного лекарственного средства, на уровне S_2 — еще 6 единиц (всего 12 единиц), на уровне S_3 — еще 12 единиц (всего 24 единицы). Критерии приемлемости результатов на каждом уровне приведены в Табл. 1 [2].

Данные требования к степени растворения, фактически, совпадают с требованиями по однородности содержания [6], что неудивительно, поскольку главная причина различий в растворении разных дозированных единиц — это различие в содержании действующего (растворяемого) вещества [7]. При этом, для уровней S_2 и S_3 предполагается, что более 95 % всех дозированных единиц имеют степень растворения выше $Q-15\%$ ($\approx 2\sigma$ с учетом распределения Стьюдента) и более 99.6 % имеют степень растворения выше $Q-25\%$ ($\approx 3\sigma$ с учетом распределения Стьюдента) [7]. Идеология же уровня S_1 , в силу малой выборки, существенно отличается от идеологии уровней S_2 и S_3 .

2. Постановка задачи

Фармакопейные требования (Табл. 1) к степени растворения можно рассматривать, как требования при приемке продукции (требования контролера). Производители же должны обеспечить выполнение этих требований с какой-то высокой вероятностью, например: выше 95 % (1.96 σ в распределении Гаусса [8-9]) — минимальный уровень надежности; не менее 99.0 % — оптимальный уровень надежности. В противном случае ЛС может быть с какой-то значимой вероятностью ($> 5.0\%$ или $> 1.0\%$ - в зависимости от выбора уровня значимости) забраковано в контрольной лаборатории.

При проведении статистических оценок логично было бы использовать генеральные стандартные отклонения и средние значения

степени растворения, полученные на предприятии при валидации технологического процесса. Это позволило бы использовать статистику Гаусса, а не Стьюдента, что существенно упростило бы рассмотрение и дало бы более узкие допуски. Однако отечественные предприятия далеко не всегда еще работают в условиях GMP по валидированной технологии. Кроме того, по разным причинам (прежде всего экономического характера) отечественные предприятия нередко используют для производства субстанции и вспомогательные вещества разных производителей (а нередко - поставщика, который может представлять разных производителей).

Следует также отметить, что оценка качества субстанций и вспомогательных веществ проводится обычно лишь по монографии Фармакопеи (или регистрационной АНД), которая обеспечивает только требования эффективности и безопасности, но не может, естественно, регламентировать технологические параметры, которые индивидуальны для производства каждого готового ЛС, оборудования и технологии. Поэтому на предприятиях даже для одного и того же производителя субстанций и вспомогательных веществ далеко не всегда сформулированы требования к их необходимым технологическим характеристикам, позволяющие получать стандартизованную по степени растворения (и по другим показателям тоже) готовую продукцию. С этой точки зрения, применение статистики Стьюдента для предприятий гораздо более надежно, и она будет использоваться нами далее.

Из Табл. 1 видно, что требования к степени растворения на каждом уровне S_i определяются двумя факторами — средней степенью растворения из n_i единиц дозированного ЛС (\bar{G}_i) и разбросом степени растворения по единицам дозированного ЛС, которое характеризуется единичным стандартным отклонением

Таблица 1

Критерии приемлемости результатов теста «Растворение» на каждом уровне

Уровень	Количество испытуемых дозированных единиц	Критерии приемлемости степени растворения (G , в % к номинальному значению содержания растворяемого компонента)*
S_1	6	не менее $Q+5\%$ для каждой из $n_1 = 6$ единиц
S_2	6	среднее значение для $n_2 = 12$ единиц (S_1+S_2) равно или больше Q и нет ни одной единицы менее $Q-15\%$
S_3	12	среднее значение для $n_3 = 24$ единиц ($S_1+S_2+S_3$) равно или больше Q , не более 2 единиц имеют степень растворения менее $Q-15\%$, и нет ни одной единицы менее $Q-25\%$

Примечание.

* Q — регламентируемое по аналитической нормативной документации (АНД) значение степени растворения, в процентах к номинальному значению содержания растворяемого компонента.

$SD(S_i)$. Для стандартизации степени растворения, казалось бы, можно использовать подход гарантирующих допусков, примененный нами ранее для характеристики однородности содержания в дозированных единицах [7]. Однако наличие двух независимых случайных величин (\bar{G}_{ni} и $SD(S_i)$) делает такой подход достаточно неопределенным. Кроме того, гарантирующие допуски можно установить для каждого уровня S_i . Но предприятие гораздо больше интересуется не гарантирующей вероятностью прохождения каждого уровня, а гарантирующая вероятность прохождения фармакопейного теста 2.9.3 на растворение [1] в целом.

Поэтому более перспективным представляется подход, основанный на расчете вероятности прохождения в контрольной лаборатории каждого уровня S_i по экспериментальным данным, полученным предприятием при выполнении теста на растворение на каком-то уровне S_i (обычно это уровень S_1 или, реже, S_2). По этим данным затем можно рассчитать вероятность (p_{tot}) прохождения в контрольной лаборатории теста в целом.

Предполагается, что применяется подход статьи 2.9.3 [2]: проводят уровень S_1 (6 единиц дозированного ЛС); если не выполняется S_1 , проводят уровень S_2 (еще 6 единиц дозированного ЛС, всего 12 единиц); если не выполняется S_2 , проводят уровень S_3 (еще 12 единиц дозированного ЛС, всего 24 единиц).

Следует отметить, что степень растворения G может меняться (обычно уменьшаться) в течение срока годности (*shelf life*) на величину ΔG_{SL} , которая является индивидуальной для каждого конкретного дозированного ЛС. Величина ΔG_{SL} не может быть достаточно большой, поскольку, в противном случае, для препаратов-генериков исследования биоэквивалентности по изучению кривых растворения *in vitro* становятся неопределенными. Поэтому можно полагать:

$$\Delta G_{SL} \approx 0. \quad (1)$$

Данное соотношение применимо также при сравнении результатов, полученных в разных лабораториях с относительно небольшим интервалом времени.

Все последующие рассуждения проводятся нами в рамках приближения (1). При необходимости учета величины ΔG_{SL} , ее экспериментальное значение (которое можно получить сравнением средней степени растворения на достаточно большой выборке при выпуске препарата и в конце срока годности)

просто вычитается в нижеприведенных выражениях из величины \bar{G}_{ni} .

Отметим также, что величины G , Q и $SD(S_i)$ выражаются в процентах к номинальному значению содержания активного (растворяемого) вещества.

3. Влияние неопределенности аналитической методики на прогноз

При прогнозе вероятности прохождения теста на растворение необходимо обязательно учитывать неопределенность аналитической методики (Δ_{As}), которая может значимо влиять на результаты.

Как было показано ранее [7], неопределенность методики анализа теста на растворение в нормализованных координатах [10-11] должна удовлетворять соотношению:

$$\Delta_{As} \leq 3.0\%. \quad (2)$$

В противном случае эта неопределенность значимо сказывается на результатах теста на растворение и принятии решений о качестве. Прогнозируемая величина Δ_{As} обычно меньше 3.0 %. Ее можно оценить [10-11] из фармакопейных требований к неопределенности аналитической посуды и методикам анализа [12, Дополнение 1], из данных по валидации методики, а также данных межлабораторного тестирования [13-14].

Величина Δ_{As} включает следующие составляющие неопределенности: объем среды растворения, аналитический сигнал стандарта (поскольку исследования растворения обычно проводятся непрямыми методами в варианте метода стандарта), разбавление испытуемого раствора, конечная аналитическая операция для него. Из этих составляющих в случае уровня S_1 рандомизируются только последние две, имеющие отношение к испытуемому раствору. В случае уровней S_2 и S_3 частично рандомизируется также неопределенность объема среды растворения (и то лишь ее случайная составляющая). Поэтому, учитывая, что прогноз вероятности прохождения теста на растворение носит предельный характер, необходимо учитывать влияние всей величины Δ_{As} на результаты растворения.

Это влияние, в общем случае, уменьшает все прогнозируемые величины степени растворения G_i (в том числе, и среднюю степень растворения \bar{G}_{mi}) на величину Δ_{As} . Фактически, это означает увеличение критического значения степени растворения Q на величину Δ_{As} , что и будет использовано нами далее.

4. Суммарная прогнозируемая вероятность прохождения теста на растворение в контрольной лаборатории

Если $p(S_i)$ — прогнозируемая вероятность прохождения в контрольной лаборатории теста на растворение на уровне S_i , то суммарную прогнозируемую вероятность прохождения в контрольной лаборатории теста на растворение в целом (p_{tot}) можно найти по правилу сложения и умножения вероятностей [8]:

$$p_{tot} = p(S_1) + [1 - p(S_1)] \cdot p(S_2) + \{1 - p(S_1) - p(S_2) + p(S_1) \cdot p(S_2)\} \cdot p(S_3). \quad (3)$$

С учетом п. 3, введем величину $\Delta Q(S_i)$:

$$\Delta Q(S_i) = \bar{G}_{ni} - Q - \Delta_{As}. \quad (4)$$

Данная величина показывает, насколько фактическое среднее значение степени растворения из n_i единиц (\bar{G}_{ni}), с учетом прогнозируемой неопределенности аналитической методики Δ_{As} , выше регламентируемого по АНД значения предельной степени растворения Q .

Отметим, что величину $\bar{G}_{ni} - Q$ можно рассматривать как доверительный интервал. Поэтому для учета влияния неопределенности аналитической методики Δ_{As} может быть использована более мягкая, чем линейная модель (4), квадратичная форма (корень квадратный из разности квадратов [11]). Однако такой подход не имеет общего характера, поскольку при $\bar{G}_{ni} < Q + \Delta_{As}$ он теряет смысл. В то же время, простая линейная форма учета неопределенности аналитической методики (4) лишена этого недостатка и применима во всех случаях. Учитывая, что прогноз носит предельный характер, линейная форма (4) является вполне корректной.

Если на каком-то уровне S_i на предприятии были получены величины \bar{G}_{ni} (а из них величины $\Delta Q(S_i)$ и стандартные отклонения $SD(S_i)$, общая схема расчета прогнозируемых величин $p(S_i)$ и суммарной вероятности p_{tot} имеет вид:

$$\Delta Q(S_i), SD(S_i) \rightarrow t(n_i - 1, S_i) \rightarrow p_1(S_i) \rightarrow p(S_i) \rightarrow p_{tot}. \quad (5)$$

Здесь $t(n_i - 1)$ — коэффициент Стьюдента [9] для числа степеней свободы $n_i - 1$, соответствующий полученным значениям $\Delta Q(S_i)$ и $SD(S_i)$; $p_1(S_i)$ — прогнозируемая вероятность выполнения уровня S_i для одной индивидуальной дозированной единицы.

Учитывая различие требований к степени растворения на каждом уровне, прогноз веро-

ятности прохождения теста в контрольной лаборатории в целом по данным выполнения теста на каждом уровне также различаются.

5. Прогноз по результатам прохождения уровня S_1

На данном уровне известна степень растворения 6 единиц дозированного ЛС, поэтому число степеней свободы во всех расчетах равно $n_1 - 1 = 5$.

5.1. Вероятность прохождения уровня S_1

Как видно из Табл. 1, степень растворения каждой из $n = 6$ единиц (G_i) на уровне S_1 должна удовлетворять соотношению:

$$G_i(\%) \geq Q + 5, \quad i = 1, \dots, n_1 = 6. \quad (6)$$

Если препарат удовлетворяет требованиям уровня S_1 и нам известны по результатам выполнения теста величина \bar{G}_6 (а из нее величина $\Delta Q(S_1)$ и стандартное отклонение $SD(S_1)$), то, учитывая схему (4) и выражение (5), получим значение коэффициента Стьюдента $t(5, S_1)$ для 5 степеней свободы на уровне S_1 :

$$t(5, S_1) = [\Delta Q(S_1) - 5] / SD(S_1). \quad (7)$$

По таблицам [8-9] находим одностороннюю вероятность $p_1(S_1)$ прохождения одной единицы уровня S_1 , соответствующую найденной величине $t(5, S_1)$:

$$t(5, S_1) \rightarrow p_1(S_1). \quad (8)$$

Вероятность того, что все 6 единиц пройдут уровень S_1 , по правилу умножения вероятностей [8] равна:

$$p(S_1) = [p_1(S_1)]^6. \quad (9)$$

5.2. Вероятность прохождения уровня S_2

Как видно из Табл. 1, степень растворения каждой из $n = 12$ единиц (G_i) на уровне S_2 должна удовлетворять соотношению:

$$G_i(\%) \geq Q - 15, \quad i = 1, \dots, n_2 = 12. \quad (10)$$

5.2.1. Требования по пределам

Используя полученные на уровне S_1 величины $\Delta Q(S_1)$ и стандартное отклонение $SD(S_1)$ и учитывая схему (5) и выражение (10), получим значение коэффициента Стьюдента $t(5, S_2)$ для 5 степеней свободы для уровня S_2 :

$$t(5, S_2) = [\Delta Q(S_1) + 15] / SD(S_1). \quad (11)$$

По таблицам [8-9] находим одностороннюю вероятность $p_1(S_2)$ прохождения одной единицы уровня S_2 , соответствующую найденной величине $t(5, S_2)$:

$$t(5, S_2) \rightarrow p_1(S_2). \quad (12)$$

Вероятность того, что все 12 единиц пройдут уровень S_2 , по правилу умножения вероятностей [8] равна:

$$p_{12}(S_2) = [p_1(S_2)]^{12}. \quad (13)$$

5.2.2. Требования к средней степени растворения

В соответствии с Табл. 1, на уровнях S_2 и S_3 регламентируется также среднее значение степени растворения \bar{G}_{ni} : оно должно быть не меньше Q , т.е.

$$\bar{G}_{ni} \geq Q; \quad i = S_2, S_3. \quad (14)$$

Коэффициент Стьюдента, характеризующий доверительный интервал превышения среднего значения \bar{G}_{ni} над критическим значением Q , равен [9]:

$$t_G(5, S_2) = \sqrt{6} \cdot \Delta Q(S_1) / SD(S_1). \quad (15)$$

Соответствующая вероятность равна:

$$t_G(5, S_2) \rightarrow p_G(S_2). \quad (16)$$

5.2.3. Полная вероятность прохождения уровня S_2

Полная вероятность осуществления двух независимых событий равна их произведению [8]:

$$p(S_2) = p_{12}(S_2) \cdot p_G(S_2). \quad (17)$$

5.3. Вероятность прохождения уровня S_3

5.3.1. Требования по пределам

В отличие от уровня S_2 , уровень S_3 характеризуется двумя коэффициентами Стьюдента:

$$t_{15\%}(5, S_3) = t(5, S_2) = [\Delta Q(S_1) + 15] / SD(S_1). \quad (18)$$

$$t_{25\%}(5, S_3) = [\Delta Q(S_1) + 25] / SD(S_1). \quad (19)$$

Соответственно получим:

$$t_{15\%}(5, S_3) \rightarrow p_{1,15\%}(S_3) = p_1(S_2). \quad (20)$$

$$t_{25\%}(5, S_3) \rightarrow p_{1,25\%}(S_3). \quad (21)$$

В соответствии с требованиями Табл. 1, из 24 единиц дозированного ЛС не более двух единиц могут выходить за пределы $(Q - 15)\%$, и ни одна единица не должна выходить за пределы $(Q - 25)\%$. В соответствии с правилами сложения и умножения вероятностей [8] получим:

$$p_{24}(S_3) = [p_{1,15\%}(S_3)]^{24} + 24 \cdot (p_{1,25\%} - p_{1,15\%}) \cdot [p_{1,15\%}(S_3)]^{23} + 276 \cdot (p_{1,25\%} - p_{1,15\%})^2 \cdot [p_{1,15\%}(S_3)]^{22}. \quad (22)$$

5.3.2. Требования к средней степени растворения

Коэффициент Стьюдента, характеризующий доверительный интервал превышения среднего значения \bar{G}_{ni} над критическим значением Q , равен [9]:

$$t_G(5, S_3) = t_G(5, S_2) = \sqrt{6} \cdot \Delta Q(S_1) / SD(S_1). \quad (23)$$

Соответствующая вероятность равна:

$$p_G(S_3) = p_G(S_2). \quad (24)$$

5.3.3. Полная вероятность прохождения уровня S_3

$$p(S_3) = p_{24}(S_3) \cdot p_G(S_3). \quad (25)$$

5.4. Полная вероятность прохождения теста на растворение

Суммарная вероятность прохождения всего теста на растворение p_{tot} рассчитывается по соотношению (3).

6. Прогноз по результатам прохождения уровня S_2

На данном уровне известна степень растворения 12 единиц дозированного ЛС, поэтому число степеней свободы во всех расчетах равно $n_2 - 1 = 11$.

Расчеты полностью аналогичны тем, которые приведены в п. 5.1-5.4. Отличие состоит только в том, что в выражениях (7-8), (10, 12), (15-16), (18-21) число степеней свободы 5 заменяется на 11, в выражении (23) $\sqrt{6}$ заменяется на $\sqrt{12}$, а величины $\Delta Q(S_1)$ и $SD(S_1)$ заменяются на $\Delta Q(S_2)$ и $SD(S_2)$.

7. Прогноз по результатам прохождения уровня S_3

На данном уровне известна степень растворения 24 единиц дозированного ЛС, поэтому число степеней свободы во всех расчетах равно $n_3 - 1 = 23$.

Расчеты полностью аналогичны тем, которые приведены в п. 5.1-5.4. Отличие состоит только в том, что в выражениях (7-8), (10, 12), (15-16), (18-21) число степеней свободы 5 заменяется на 23, в выражении (23) $\sqrt{6}$ заменяется на $\sqrt{24}$, а величины $\Delta Q(S_1)$ и $SD(S_1)$ заменяются на $\Delta Q(S_3)$ и $SD(S_3)$.

8. Экспериментальная часть

Для проверки теоретических выводов мы использовали результаты, полученные нами ранее при изучении степени растворения таблеток клопидогреля разных производителей

на соответствие требованиям Фармакопеи США [15-16], которые поэтому являются независимыми по отношению к данному исследованию.

Исследуемые образцы таблеток перечислены в Табл. 2. Как видно, среди других таблеток имеются также три серии таблеток одной фирмы (Плавикс), что позволяет оценить вариацию степени растворения между сериями одного и того же производителя.

Для изучения степени растворения была использована методика USP 28 [17]. В качестве среды растворения (1000 мл) при этом использовался фармакопейный *буферный раствор pH 2.0* [12], скорость перемешивания 50 об/мин. В качестве метода анализа — прямая спектрофотометрия методом стандарта при длине волны 240 нм. Раствор стандартного образца: около 30 мг клопидогреля сульфата помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяли в метаноле и доводили объем раствора тем самым растворителем до метки. 1 мл данного раствора помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводили объем раствора *буферным раствором pH 2.0* до метки.

Полученные результаты пересчитывали на степень растворения — количество растворившегося клопидогреля в процентах к номинальному содержанию клопидогреля-основания в таблетке (75 мг).

Степень растворения определяли через 10 мин, 20 мин, 30 мин (требования USP 28 для таблеток клопидогреля [17]) и через 45 мин (рекомендации ГФУ [1] и ЕФ [2]).

Определение степени растворения проводили на уровнях S_1 (6 параллельных таблеток) и S_2 (12 параллельных таблеток).

В данной работе нас не интересовало соответствие или несоответствие конкретных серий таблеток требованиям АНД или Фармакопеи [1, 2, 17], поскольку эти вопросы были решены ранее [15-16]. Поэтому для проверки полученных теоретических выводов мы задавали различные величины Q .

Результаты исследования степени растворения изучаемых образцов таблеток представлены в Табл. 2.

8.1. Прогноз неопределенности методики анализа

В соответствии с требованиями [1-2], объем среды растворения должен отбираться с точностью не ниже 1 %. Используя подход ГФУ и приведенные там неопределенности взвешивания и мерной посуды [12], получим предель-

ную неопределенность пробоподготовки методики [10-11]:

$$\Delta_{SP} = \sqrt{1.0^2 + \left(\frac{0.2}{30} \cdot 100\right)^2 + 0.23^2 + 0.6^2 + 0.23^2} = 1.4\% \quad (25)$$

Неопределенность конечной аналитической операции (спектрофотометрии) равна [11]:

$$\Delta_{FAO} = \sqrt{2} \cdot \frac{RSD_A \cdot 1.645}{\sqrt{3}} = 1.34 \cdot RSD_A = 1.34 \cdot 0.52 = 0.70\% \quad (26)$$

Полная неопределенность методики анализа равна [10-11]:

$$\Delta_{As} = \sqrt{\Delta_{SP}^2 + \Delta_{FAO}^2} = \sqrt{1.4^2 + 0.70^2} = 1.5\% \quad (27)$$

Отметим, что неопределенность методики анализа не может, в принципе, быть менее 1 % (неопределенность объема среды растворения в соответствии с требованиями Фармакопеи [1-2]). Учитывая также отсутствие разбавления испытуемого образца и достаточную точность спектрофотометрии, величину $\Delta_{As} = 1.5\%$ можно считать минимально достижимой неопределенностью методики анализа в тесте «Растворение». Учитывая данные межлабораторных анализов в программах профессионального тестирования [13-14], фактическая неопределенность методики обычно гораздо выше.

9. Результаты и их обсуждение

9.1. Воспроизводимость степени растворения

Как видно из Табл. 2, стандартное отклонение степени растворения (SD_i), в целом, растет с уменьшением степени растворения (\bar{G}_i) и достаточно неплохо описывается прямой линией, коэффициент корреляции которой значим на уровне выше 99.5 % [9].

Из Табл. 2 следует важный вывод — использование архивных данных по степени растворения других серий (т.е. статистика Гаусса), в общем случае не применима к прогнозу степени растворения, поскольку в разных сериях одного и того же производителя величины SD_i могут быть существенно разные. Действительно, например, для таблеток Плавикс серий П-1 и П-2 величины SD_i (1.9 % и 8.4 %) при 30 мин растворения различаются в 4.42

Таблица 2

Зависимость средней степени растворения \bar{G}_{ni} и стандартного отклонения SD_{ni} таблеток клопидогреля, 75 мг, разных производителей от времени ($n = 6$) [15-16]

Название препарата	Серия	Код таблеток		Время, мин			
				10	20	30	45
Плавикс	1419	П-1	$\bar{G}_{ni} \%$	57.5	89.4	98.5	98.2
			$SD_{ni} \%$	11.5	5.2	1.9	1.3
	1383*	П-2	$\bar{G}_{ni} \%$	55.1	84.9	92.0	93.8
			$SD_{ni} \%$	12.1	11.6	8.4	6.1
	1449	П-3	$\bar{G}_{ni} \%$	65.9	93.2	97.7	97.5
			$SD_{ni} \%$	12.5	4.3	2.9	3.0
Плагрил	B50409	ППР	$\bar{G}_{ni} \%$	17.3	37.5	54.7	77.3
			$SD_{ni} \%$	2.9	6.1	9.7	12.8
Клопигрел	2003104	КППР-1	$\bar{G}_{ni} \%$	38.0	81.5	94.3	96.2
			$SD_{ni} \%$	12.8	8.5	5.1	4.1
	2003278	КППР-2	$\bar{G}_{ni} \%$	47.8	92.8	97.9	99.4
			$SD_{ni} \%$	8.7	7.5	2.5	3.4
Клопилет	VK40462	КПЛТ	$\bar{G}_{ni} \%$	86.8	92.3	93.3	95.3
			$SD_{ni} \%$	8.0	5.2	4.6	4.9
Деплатт	B2025021	Д	$\bar{G}_{ni} \%$	86.5	89.7	90.9	92.3
			$SD_{ni} \%$	11.4	8.4	8.6	7.7
Среднее значение по всем таблеткам			$\bar{G}_{ni} \%$	56.9	82.7	89.9	93.8
Среднее квадратичное по всем таблеткам			$SD_i \%$	10.5	7.4	6.2	6.4
$SD_i = 17.2 - 0.119 \cdot \bar{G}_i ; r = -0.9906 > r(99.5\%, 2) = 0.9900$							

Примечание.

* $n = 12$

раза (это различие значимо по Фишеру с вероятностью 99.8 % [9]). С практической точки зрения это означает, что прогноз степени растворения твердого дозированного ЛС, полученный на стадии валидационных исследований, является не всегда корректным и его необходимо подтверждать для каждой серии препарата.

Вторым выводом является то, что различие средних степеней растворения для разных серий одного и того же лекарственного средства при малых временах растворения (10 мин и 20 мин) могут составлять более 10 % абсолютных (П-2 и П-3, КППР-1 и КППР-2). С этой точки зрения сравнение профилей растворения оригинального препарата и генерика, которое является обязательным при исследованиях биоэквивалентности [4-5], становится неопределенным. Можно в качестве референс-препарата взять П-2 (оригинальный препарат) и в качестве исследуемого КППР-1 (генерик). А можно взять П-3 как референс-препарат, а КППР-2 в качестве исследуемого. Результаты сравнения могут получиться, вообще говоря,

разные, поскольку Руководство [4-5] регламентирует воспроизводимость степени растворения лишь *внутри* исследуемой серии (стандартное отклонение не более 10 % для 12 единиц), но не *между* сериями одного и того же лекарственного средства. Кроме того, препараты могут изменять свои характеристики растворения в процессе хранения, что также не отражено в [4-5].

Поэтому для корректного сравнения профилей растворения генерика и препарата сравнения необходимо стандартизовать вначале степень растворения между различными сериями исследуемого препарата и препарата сравнения. Следует отметить, что в Руководствах FDA [18-19] для препаратов-генериков как с традиционным, так и с модифицированным высвобождением при изучении биоэквивалентности *in vitro* требуется представлять данные теста «Растворение» не менее чем для 3-х серий.

Необходимо подтвердить также неизменность степени растворения в процессе хранения. Для этого можно исследовать, например,

несколько (минимум 3) разных серий того и другого препаратов с разными сроками хранения. В противном случае полученные результаты статистически некорректны — во многих случаях можно подобрать (или не подобрать — в зависимости от цели) серии генерика и препарата сравнения со сходными/несходными профилями растворения. Систематическое изучение этого вопроса, однако, выходит за рамки данной статьи и требует отдельного рассмотрения.

9.2. Проведение теста на растворение по ГФУ [1]

В Табл. 3 приведены результаты проведения теста на растворение по общей статье 2.9.3, полученные нами ранее [15-16]. Все таблетки, кроме П-2, исследовались на уровне S_1 ($n = 6$). Таблетки П-2 исследовались на уровне S_2 ($n = 12$).

При проведении расчетов нам необходимо выбрать такое Q , при котором выполняются требования уровня S_2 (таблетки П-2) или S_1 (все остальные таблетки). Из Табл. 3 видно, что для ПГР такое $Q = 50\%$, для Д такое $Q = 75\%$, для остальных таблеток $Q = 80\%$.

Начиная с этого Q , при проведении прогноза величина Q повышалась нами с шагом 5-10%. Такие расчеты позволяют оценить то предельное Q , которое производитель может ввести в АНД, не опасаясь забраковки препарата по тесту на растворение в контрольных лабораториях.

Основываясь на результатах Табл. 3, нами проводился прогноз выполнения теста на растворения в контрольных лабораториях по схеме, приведенной в *Теоретической части*. Результаты таких прогнозов представлены в Табл. 4.

9.3. Прогноз выполнения теста на растворение в контрольных лабораториях

Как видно из Табл. 4, таблетки П-1 должны удовлетворять требованиям теста на растворение в контрольных лабораториях с вероятностью 1.000 для $Q = 80\%$, 85% и даже 90% . Это связано с очень маленьким стандартным отклонением $SD = 1.9\%$ и большой средней степени растворения $\bar{G} = 98.5\%$ (Табл. 3). При этом с большой степенью вероятности таблетки П-1 будут удовлетворять требованиям теста на растворение уже на уровне S_1 для $Q = 80\%$ и 85% (вероятности 0.995 и 0.956). Статистически значимая на уровне 0.05 вероятность прохождения уровня S_1 и для $Q = 90\%$ (0.325).

Таблетки П-2 должны удовлетворять требованиям теста на растворение в контрольных лабораториях с вероятностью 0.999 для $Q = 80\%$. При этом вероятность прохождения уровня S_1 (0.162) является значимой на принятом в аналитической химии уровне 0.05 [9]. Вероятность прохождения теста в целом остается высокой (0.986) и для $Q = 85\%$, но при этом вероятность прохождения уровня S_1 (0.021) становится незначимой на уровне 0.05. Для $Q = 90\%$ вероятность выполнения теста на растворение в целом (0.652) становится ниже минимально допустимого уровня 0.95, принятого в аналитической практике, а вероятность прохождения уровня S_1 (0.001) практически равна нулю. Это связано как с большим стандартным отклонением ($SD = 8.4\%$), так и с не очень высокой средней степенью растворения ($\bar{G} = 92.0\%$).

Таблетки П-3, в целом, аналогичны таблеткам П-1. Учитывая, что таблетки П-1, П-2 и П-3 являются разными сериями препарата одного и того же производителя (Табл.2), можно сде-

Таблица 3

Результаты определения степени растворения в таблетках клопидогреля 75 мг разных производителей по статье 2.9.3 [2] на уровне S_1 ($n = 6$) [15, 16]

Код	Время, мин	n	Степень растворения в разных опытах, G%						\bar{G} %	SD %
П-1	30	6	96.8	100.5	100.4	96.0	99.7	97.8	98.5	1.9
П-2*	30	12	94.9	95.1	78.8	73.1	100.4	100.7	92.0	8.4
			94.2	94.7	93.9	96.6	95.7	86.4		
П-3	30	6	94.6	94.3	97.6	98.0	101.7	100.1	97.7	2.9
ПГР	45	6	58.6	83.1	67.1	81.0	95.1	79.0	77.3	12.8
КПГР-1	30	6	101.3	99.8	89.0	93.2	91.5	90.8	94.3	5.1
КПГР-2	30	6	96.9	94.1	97.7	99.7	101.5	97.6	97.9	2.5
КПЛТ	30	6	95.5	91.0	95.1	90.6	87.2	100.4	93.3	4.6
Д	30	6	104.4	94.1	81.3	86.7	83.9	94.9	90.9	8.6

Примечание.

* уровень S_2 ($n = 12$)

лать вывод, что $Q = 80\%$ является предельной величиной, которая обеспечивает прохождение всех 3 серий таблеток теста на растворение с вероятностью выше 0.99. По-видимому, поэтому эти требования и введены в монографию USP на таблетки клопидогреля [15-16], которая явно основывается на требованиях к таблеткам Плавикс.

Таблетки КПГР-1, КПГР-2 и КПЛТ, в целом, подобны таблеткам П-1.

Таблетки Д во многом похожи на таблетки П-2, что вызвано близкими величинами \bar{G} (90.9 %) и SD (8.6 %), однако выполнение уровня S_1 для них начинается не с $Q = 80\%$, а с $Q = 75\%$. Поэтому они представляют интерес для дальнейшего исследования.

Таблетки ПГР резко отличаются от всех остальных изученных таблеток клопидогреля, поскольку отличаются нефармакопейной низкой степенью растворения. Это делает невозможным их медицинское применение, что

отмечено нами ранее [15-16]. Как видно из Табл. 4, даже при $Q = 50\%$ прогноз (0.978) не дает для них вероятности выше 0.99 прохождения теста в целом. Вероятность же прохождения уровня S_1 для них даже для $Q = 50\%$ мала (0.416). Это связано с очень высоким стандартным отклонением степени растворения (12.8 %).

Учитывая вышесказанное, для дальнейшего исследования нами были выбраны таблетки П-1, П-2, ПГР и Д.

9.4. Повторное исследование таблеток клопидогреля на растворение по статье 2.9.3

Повторное исследование выбранных таблеток клопидогреля проводилось через 1 год после первичных исследований (Табл. 2-3) и преследовало цель: проверку прогнозов Табл. 4, а также проверку корректности допущения (1), лежащего в основе всех теоретических выкладок. Исследования проводились

Таблица 4

Прогноз вероятности выполнения требований статьи 2.9.3 по растворению ($v = n - 1$) по результатам уровня S_1 ($n = 6$), 30 мин

Код	Q%	ΔQ%	Уровень S_1			Уровень S_2						Уровень S_3				P_{tot}
			$t(v, S_1)$	$p_1(S_1)$	$p(S_1)$	$t(v, S_2)$	$p_1(S_2)$	$P_{12}(S_2)$	$t_G(v, S_2)$	$p_G(S_2)$	$p(S_2)$	$t_{25\%}(v, S_3)$	$p_{1,25\%}(S_3)$	$p_{24}(S_3)$	$p(S_3)$	
П-1	80	17.0	6.23	0.999	0.995	16.6	1.000	1.000	21.6	1.000	1.000	21.8	1.000	1.000	1.000	1.000
	85	12.0	3.64	0.993	0.956	14.0	1.000	1.000	15.3	1.000	1.000	19.2	1.000	1.000	1.000	1.000
	90	7.03	1.05	0.829	0.325	11.4	1.000	0.999	8.91	1.000	0.999	16.6	1.000	1.000	1.000	1.000
П-2*	80	10.5	0.660	0.739	0.162	3.04	0.994	0.935	4.35	0.994	0.934	4.23	0.999	0.983	0.983	0.999
	85	5.54	0.065	0.525	0.021	2.45	0.984	0.822	2.29	0.978	0.804	3.64	0.998	0.950	0.929	0.986
	90	0.54	-0.53	0.303	0.001	1.85	0.954	0.572	0.224	0.586	0.335	3.04	0.994	0.813	0.477	0.652
П-3	80	16.2	3.85	0.994	0.964	10.7	1.000	0.999	13.6	1.000	0.999	14.1	1.000	1.000	1.000	1.000
	85	11.2	2.13	0.957	0.768	8.98	1.000	0.998	9.42	1.000	0.998	12.4	1.000	0.999	0.999	1.000
	90	6.24	0.423	0.655	0.079	7.27	1.000	0.995	5.23	0.998	0.994	10.7	1.000	0.999	0.997	1.000
ПГР**	50	25.8	1.23	0.864	0.416	2.79	0.981	0.793	3.98	0.995	0.789	3.58	0.992	0.823	0.819	0.978
	60	15.8	0.844	0.781	0.228	2.40	0.969	0.688	3.02	0.985	0.678	3.19	0.988	0.738	0.727	0.932
	65	10.8	0.454	0.665	0.087	2.01	0.950	0.540	2.07	0.953	0.514	2.79	0.981	0.605	0.577	0.812
	70	5.81	0.063	0.524	0.021	1.62	0.917	0.355	1.11	0.841	0.290	2.40	0.969	0.410	0.345	0.550
КПГР-1	80	12.8	1.53	0.907	0.556	5.47	0.999	0.984	6.16	0.999	0.983	7.45	1.000	0.992	0.991	1.000
	85	7.76	0.544	0.695	0.113	4.49	0.997	0.962	3.75	0.993	0.955	6.46	0.999	0.984	0.978	0.999
	90	2.76	-0.44	0.339	0.002	3.50	0.991	0.901	1.33	0.880	0.793	5.47	0.999	0.967	0.851	0.969
КПГР-2	80	16.4	4.52	0.997	0.981	12.4	1.000	1.000	15.9	1.000	1.000	16.4	1.000	1.000	1.000	1.000
	85	11.4	2.54	0.974	0.854	10.4	1.000	0.999	11.1	1.000	0.999	14.4	1.000	1.000	1.000	1.000
	90	6.42	0.560	0.700	0.118	8.47	1.000	0.998	6.22	0.999	0.997	12.4	1.000	0.999	0.998	1.000
КПЛТ	80	11.8	1.46	0.898	0.524	5.76	0.999	0.987	6.21	0.999	0.986	7.91	1.000	0.994	0.993	1.000
	85	6.79	0.385	0.642	0.070	4.69	0.997	0.968	3.58	0.992	0.960	6.84	0.999	0.988	0.980	0.999
	90	1.79	-0.69	0.260	0.002	3.61	0.992	0.912	0.943	0.805	0.734	5.76	0.999	0.973	0.784	0.943
Д	75	14.4	1.09	0.838	0.347	3.43	0.991	0.894	4.11	0.995	0.889	4.60	0.997	0.931	0.927	0.995
	80	9.38	0.511	0.685	0.103	2.84	0.982	0.804	2.68	0.978	0.786	4.01	0.995	0.882	0.862	0.974
	85	4.38	-0.07	0.473	0.011	2.26	0.963	0.639	1.25	0.867	0.554	3.43	0.991	0.777	0.673	0.856
	90	-0.62	-0.66	0.270	0.000	1.68	0.923	0.382	-0.18	0.433	0.165	2.84	0.982	0.535	0.232	0.359

Примечания:

* уровень S_2 ($n = 12$)

** уровень S_1 ($n = 6$), 45 мин

на уровне S_I , что позволяло достаточно просто проверить выполнение фармакопейных требований для разных $Q\%$, для которых в Табл. 4 приведены прогнозируемые вероятности.

Результаты исследований представлены в Табл. 5. В ней приведены прогнозируемые вероятности прохождения уровня S_I и теста на растворение в целом. Для сравнения приведены также величины \bar{G} и SD — как для вновь полученных степеней растворения, так и исходные значения из Табл. 3.

Как видно из Табл. 5, в полном соответствии с прогнозом, таблетки П-1 отвечают требованиям Фармакопеи при всех исследованных Q (80 %, 85 % и 90 %). Причем это соответствие достигается уже на уровне S_I , который характеризовался высокой вероятностью прохождения для $Q = 80\%$ (0.995) и $Q = 85\%$ (0.956) и статистически значимой (0.325) для $Q = 90\%$.

Таблетки П-2 выдерживали требования на уровне S_I только для $Q = 80\%$, который характеризовался высокой степенью прохождения теста в целом (1.000) и статистически значимой вероятностью прохождения уровня S_I (0.162). Для $Q = 85\%$ и 90% прогнозируемые вероятности прохождения уровня S_I были статистически незначимы (0.021 и 0.001, соответственно) для принятой в аналитической практике вероятности 0.05 и, в полном соответствии с этим, фармакопейные требования уровня S_I для этих Q не выполнялись.

Результаты прогноза (Табл. 4) и повторного анализа (Табл. 5), в целом, подтверждают корректность выбора для таблеток Плавикса (П-1, П-2, П-2) величины $Q = 80\%$.

Для таблеток Д фармакопейные требования выполнялись для $Q = 75\%$ и 80% , которые характеризовались высокой степенью прохождения теста в целом (0.995 и 0.974) и статистически значимой вероятностью прохождения уровня S_I (0.347 и 0.103). Для более высоких $Q = 85\%$ и 90% прогнозируемые вероятности прохождения теста в целом (0.856 и 0.359) были ниже принятой в аналитической практике величины 0.95, а вероятности прохождения уровня S_I (0.011 и 0.000) были незначимы для принятой в аналитической практике вероятности 0.05. В полном соответствии с этим фармакопейные требования для этих Q не выполнялись.

Из Табл. 5 также видно, что для таблеток П-1, П-2 и Д величины \bar{G} и SD статистически неотличимы от исходных значений, т.е. выполняется соотношение (1) неизменности во времени для них степени растворения.

Резко отличаются от других исследованных серий таблетки ПГР. Значения стандартных отклонений SD для исходного (12.8 %) и повторного (13.4 %) анализов для них практически совпадают, что подтверждает корректность полученных результатов. В то же время, значение \bar{G} для повторного анализа (55.2 %) го-

Таблица 5

Результаты повторного определения степени растворения в таблетках клопидогреля 75 мг разных производителей

Код	$Q\%$	Прогноз вероятности прохождения		Степень растворения в разных опытах, $G\%$						Среднее $\bar{G}\%$	$SD\%$	Соответствие уровню S_I
		уровень S_I	тест в целом									
П-1	80	0.995	1.000	104.0	99.2	100.3	102.8	103.6	98.5	101.4 (98.5)	2.4 (1.9)	соотв.
	85	0.956	1.000									соотв.
	90	0.325	1.000									соотв.
П-2	80	0.162	0.999	99.7	99.8	102.5	102.5	86.8	93.1	97.4 (92.0)	6.2 (8.4)	соотв.
	85	0.021	0.986									нет
	90	0.001	0.652									нет
ПГР	50	0.416	0.978	46.0	67.6	61.6	66.2	33.0	56.6	55.2 (77.3)	13.4 (12.8)	нет
	60	0.228	0.932									нет
	65	0.087	0.812									нет
	70	0.021	0.550									нет
Д	75	0.347	0.995	94.8	101.4	90.2	99.3	99.6	86.9	95.4 (90.9)	5.8 (8.6)	соотв.
	80	0.103	0.974									соотв.
	85	0.011	0.856									нет
	90	0.000	0.359									нет

Примечания:

— уровень S_I , $n = 6$; 30 мин (ПГР - 45 мин);

— в скобках указаны величины \bar{G} и SD , полученные в исходном эксперименте (Табл. 3).

раздо меньше исходного (77.3 %). Используя t -критерий [9], можно показать, что это различие значимо на уровне вероятности 0.992. Таким образом, соотношение (1) для таблеток ПГР не выполняется — степень растворения статистически значимо уменьшается для них при хранении. Такие таблетки нельзя использовать для медицинских целей. Кроме того, исследования биоэквивалентности для них лишены смысла, поскольку непонятно, какие таблетки (с каким сроком хранения) надо исследовать. Поэтому прогнозируемые вероятности прохождения для них не выполняются.

В целом, можно сделать вывод, что результаты повторных исследований подтверждают результаты прогноза.

Выводы

1. Степень растворения твердого дозированного лекарственного может варьировать не только внутри одной серии, но и между сериями одного и того же производителя, а также может значимо меняться в течение срока хранения. Это необходимо исследовать и учитывать при сравнении профилей растворения в процессе изучения биоэквивалентности.

2. Предложен статистически обоснованный подход для прогнозирования прохождения теста «Растворение» твердыми дозированными лекарственными средствами на уровнях S_1 , S_2 и S_3 и теста в целом в контрольных лабораториях по результатам анализа при выпуске продукции на предприятии. Для такого прогноза, в общем случае, некорректно использовать архивные данные по растворению других серий препарата.

3. Применение предложенного подхода проиллюстрировано на оценке результатов растворения таблеток клопидогреля разных производителей.

ЛИТЕРАТУРА

- 2.9.3. Тест «Розчинення» для твердих дозованих форм // Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр» — 1-е вид. — Харків: PIPEG, 2001. — С. 153-157. — Доповнення 1. — Харків: PIPEG, 2004. — С. 66-70.
- 2.9.3. Dissolution test for solid dosage forms // European Pharmacopoeia. - 5th ed. — Sup. 5.3. - Electronic version. — P. 3353-3362.
- Q9 Quality Risk Management: Guidance for Industry. - U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), 2006. - 25 p.
- Руководство по клиническим исследованиям. Лекарственные средства. Исследование биодоступности и биоэквивалентности. Руководство 42-7.1:2005. — Киев: Министерство здравоохранения Украины, 2005. — 20 с.
- Левін М.Г., Герасимчук Т.В. Тест «Розчинення» в комплексі проблем створення і реєстрації твердих оральних

генеричних препаратів // Вісник фармакології та фармації. — 2006. - № 8. - С. 49-65.

6. 2.9.6. Однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу // Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр» — 1-е вид. — Харків: PIPEG, 2001. — С. 158-161. — Доповнення 1. — Харків: PIPEG, 2004. — С. 71-73.

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

8. Большев Л.Н., Смирнов Н.В. Таблицы математической статистики. — М.: Наука, 1983. — 415 с.

9. Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту // Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр» - 1-е вид. — Харків: PIPEG, 2001. — Доповнення 1. — 2004. - С. 187-214.

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

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

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

13. Воспроизводимость фармакопейных методик ВЭЖХ при количественном определении лекарственных средств в разных лабораториях: роль неопределенности пробоподготовки / Леонтьев Д.А., Гризодуб А.И., Архипова Н.Н., Зволинская Н.Н., Доценко Т.Н., Денисенко Н.В. // Фармаком. — 2003. - № 4. — С. 4-12.

14. Воспроизводимость фармакопейных спектрофотометрических методик количественного определения лекарственных средств в разных лабораториях / Гризодуб А.И., Зволинская Н.Н., Архипова Н.Н., Леонтьев Д.А., Денисенко Н.В., Доценко Т.Н. // Фармаком. — 2004. - № 2. — С. 20-34.

15. Контроль качества лекарственных препаратов как средство защиты интересов пациента. Фармакопейные аспекты качества таблеток клопидогреля, зарегистрированных в Украине / Гризодуб А.И., Леонтьев Д.А., Дмитриева М.В., Баула О.П. // Практична ангіологія. — 2006. - № 1 (02). — С. 1-7.

16. Сравнительное исследование качества образцов оригинального и воспроизведенных препаратов таблеток клопидогреля / Гризодуб А.И., Леонтьев Д.А., Дмитриева М.В., Баула О.П. // Вісник фармакології та фармації. — 2006. - № 2. — С. 18-24.

17. The United State Pharmacopoeia. — 28 ed. — Rockville: The United State Pharmacopoeial Convention, Inc., 2005. — 3187 p.

18. Guidance for Industry. Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. - Center for Drug Evaluation and Research (CDER), 1995.

19. Guidance for Industry. Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products — General Considerations. - U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), 2003. - Revision 1.

Резюме

Гризодуб О.І., Леонтьев Д.А., Дмитрієва М.В.

Забезпечення фармакопейних вимог до розчинення твердих дозованих форм із традиційним вивільненням

Ступінь розчинення твердого дозованого лікарського засобу може варіювати не лише усередині однієї серії, але і між різними серіями одного і того ж виробника, а також може значуще змінюватися протягом терміну зберігання. Це необхідно досліджувати і враховувати при порівнянні профілів розчинення у процесі вивчення біоеквівалентності. Запропоновано та розвинуто статистично обґрунтований підхід для прогнозування ймовірності успішного проходження тесту «Розчинення» твердими дозованими лікарськими засобами на рівнях S_1 , S_2 і S_3 і тесту в цілому в контрольних лабораторіях за результатами аналізу при випуску продукції на підприємстві. Показано, що для такого прогнозу некоректно використовувати архівні дані з розчинення інших серій препарату. Застосування запропонованого підходу проілюстроване на оцінці результатів розчинення таблеток клопидогрелю різних виробників.

Summary

Grizodub A.I., Leontiev D.A., Dmitrieva M.V.

Assurance of pharmacopoeial requirements to the dissolution of solid dosage forms with traditional release

The degree of dissolution of dosage solid drug form could vary not only in one batch, but also in batches of one producer, and could significantly change during shelf life.

This was necessary to study and consider at the comparison of dissolution profile at the study of the bioequivalence. It was suggested statistically valid approach for probability prediction of successful passage of dissolution test by solid dosage drugs at levels S_1 , S_2 and S_3 and test in general at analytical laboratory at the results of the analysis at production output in manufactory. It was shown that for this prognosis, generally, was incorrect to use antiquated data of dissolution of other preparations. The use of offered approach was illustrated by estimated results of the dissolution of Klopido-grel tablets of different producers.

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

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

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

УДК 615.32

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

Проблемы стандартизации травы пустырника и лекарственных препаратов, приготовленных на ее основе

Изучено качество травы пустырника с целью выяснения возможности стандартизации данного объекта в соответствии с требованиями ЕФ. Показано, что при стандартизации как сырья, так и препаратов, приготовленных на его основе, проблематично руководствоваться только требованием ЕФ, регламентирующим качество пустырника сердечного, в то время как официальными в Украине являются пустырник сердечный — *Leonurus cardiaca* L и пустырник пятилопастный — *Leonurus quinquelobatus* Gilib. Разработана ТСХ-методика идентификации БАВ в пустырнике, которая предложена для включения в национальную часть монографии Государственной Фармакопеи Украины (ГФУ) «Пустырник».

Трава пустырника является одним из самых распространенных и широко используемых в медицинской практике видов лекарственного растительного сырья. Для приготовления настоев (отваров), обладающих кардиотоническим, седативным, гипотензивным действием выпускается трава резаная, брикеты травы пустырника и трава резано-прессованная. Из данного вида ЛРС изготавливают настойки, жидкий экстракт, таблетки на основе экстракта пустырника; настойка пустырника является также составной частью многих препаратов [1, 2].

К основным биологически активным веществам травы пустырника относят иридоиды - аюогол, аюогозид, галиридозид, гарпагид, гар-

пагида ацетат и др. (не менее 0.3 %), флавоноиды - рутин, изокверцитрин, квинквелозид, гиперозид и др. (от 0.08 % до 0.34 %), алкалоиды — стахидрин, бетоницин, турицин и др. (до 0.25 %), фенольные соединения — производные коричных кислот, тритерпеноиды (урсоловая кислота), органические кислоты и др. [2, 3, 4, 5, 6, 7].

В Украине в настоящее время действующей нормативной документацией является статья ГФ XI «Трава пустырника», которая предусматривает определение экстрактивных веществ, извлекаемых 70 % спиртом [8].

В России качество данного вида лекарственного сырья регламентируется требованиями ГФ XI и Изменениями 1-5 к ней. Изме-

нение 5 к статье ГФ XI «Трава пустырника» предусматривает спектрофотометрическое определение суммы иридоидов, в пересчете на гарпагида ацетат, с регламентацией не менее 0.3 % [3].

Монографии на траву пустырника присутствуют также в Венгерской Фармакопее, Немецкой Фармакопее, однако в данных нормативных документах не предусмотрено количественного определения БАВ [9, 10].

Европейская Фармакопея (ЕФ) в монографии на траву пустырника «Motherwort» регламентирует содержание суммы флавоноидов, в пересчете на гиперозид, не менее 0.2 % [11].

Большинство отечественных препаратов травы пустырника также стандартизируют по содержанию суммы флавоноидов (в пересчете на рутин): в настояшках пустырника — не менее 0.003 %, в экстракте густом — не менее 1.0 %.

Целью настоящей работы явилось исследование качества различных серий травы пустырника, видов *Leonurus L.*, произрастающих в Украине, для выяснения возможности гармонизации требований национальной законодательной базы (ГФУ) на траву пустырника, с Европейской Фармакопеей (ЕФ), а также изучение возможности унификации требований к качеству отечественных препаратов на основе травы пустырника.

Для достижения данной цели были поставлены следующие задачи: провести сравнительный анализ показателей качества травы пустырника, регламентируемых монографией ЕФ «Motherwort» и статьей ГФ XI, «Трава пустырника», исследовать ответственное лекарственное сырье на соответствие требованиям данных документов, изучить возможность стандартизации препаратов травы пустырника по единым методикам.

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

Описание. В ЕФ описан один вид пустырника: пустырник сердечный — *Leonurus cardiaca L.* В ГФ XI, кроме данного вида, описан пустырник пятилопастный — *Leonurus quinquelobatus Gilib.*

Макроскопия (Внешние признаки). Как ЕФ, так и ГФ XI дают сведения об основных признаках сырья: описаны стебли, листья, цветки, их цвет, размер, форма и др. ГФ XI приводит общее описание сырья двух видов пустырника, однако их отличительные признаки не указываются.

При исследовании морфологических признаков травы пустырника важным оказалось

правильное понимание и трактовка видов *Leonurus L.*, для чего были изучены соответствующие литературные источники.

В работе [12] указывается, что пустырник пятилопастный отличается от пустырника сердечного густо-мохнатыми побегами, густо-серо-волосистыми листьями, мохнатыми чашелистиками, и авторы выделяют его в отдельный вид. Этому же мнению придерживаются и в работе [3], где указано, что у пустырника сердечного стебель до соцветия опушен только по ребрам и чашечка голая, а у пустырника пятилопастного стебель густо и мягко опушен по всей длине и чашечка волосистая.

Некоторые авторы [13] считают, что пустырник обыкновенный отличается от пустырника пятилопастного тем, что у него пятилопастными являются только нижние листья, средние листья — трехлопастные, а верхние почти цельные.

В [14] указано, что форму пустырника сердечного с более выраженным опушением стебля, нижней стороны листа и венчика иногда выделяют в особый вид — пустырник волосистый (пятилопастный) — *Leonurus villosus Desf. (L. quinquelobatus Gilib.)* или подвид — пустырник сердечный волосистый — *L. cardiaca L. subsp. villosus (Desf.) Jav.*

В результате анализа перечисленных выше и других [15-24] литературных источников выяснилось, что все авторы признают как самостоятельный вид пустырник сердечный (*L. cardiaca L.*). Не вызывает особых споров и пустырник сизый (*L. Glaucescens Bunge*). Что касается третьего вида — пустырника волосистого (*L. villosus Desf. ex D'Urv.*), то этот вид признавался как самостоятельный [15], а чаще он назывался как синоним пустырника пятилопастного (*L. quinquelobatus Gilib.*) В соответствии с правилами Международного кодекса ботанической номенклатуры приоритетным названием этого вида является *L. villosus Desf. ex D'Urv.* Название *L. quinquelobatus Gilib. in Usteri* считается дискуссионным и переводится в синонимы к *L. villosus Desf. ex D'Urv.* [15]. Определенная путаница в трактовке видов пустырника связана с ошибочным цитированием: в статье ГФ XI «Трава пустырника» *L. cardiaca L. subsp. villosus (Desf.) Jav.* приведен в качестве синонима к *L. cardiaca L.*

Во флоре Украины представлены следующие виды рода пустырник:

— пустырник сердечный — *Leonurus cardiaca L.*;

— пустырник сизый - *Leonurus glaucescens Bunge*;

Таблица 1

Диагностические морфологические признаки видов *Leonurus L.*

Признак	Виды <i>Leonurus L.</i>		
	<i>Leonurus cardiaca L.</i>	<i>L. quinquelobatus Gilib. in Usteri.</i>	<i>L. glaucescens Bunge</i>
жизненная форма	травянистый многолетник	травянистый многолетник	травянистый многолетник или двулетник
опушение	растение голое	растение сероватое от длинных, отстоящих, мягких волосков	все растение сизоватое от очень коротких прижатых волосков
стебли	50-200 см высотой, по ребрам коротко и курчаво волосистые	50-20 см высотой, красноватые, с острыми ребрами, по всей длине покрыты длинными оттопыренными волосками	50-100 см высотой, в верхней части с шершаво волосистыми ребрами
листья нижние стеблевые	голые, на длинных черешках, 7-12 см длиной, в очертании яйцевидные или широкояйцевидные, самые нижние пятинадрезанные, средние обычно трехнадрезанные, с широкими продолговатыми, зубчатыми долями	в очертании округлые, с сердцевидным или усеченным основанием, до половины или на 2/3 пальчаторазделены на 5(7) крупнозубчатых долей	в очертании округлые, с прямым основанием, почти до основания пальчато или тройчато рассеченные на узкие клиновидные доли с ланцетовидными долями 2-го порядка
листья в соцветии	эллиптические, в основании яйцевидные, с 2 крупными боковыми зубцами	продолговато ромбические, с клиновидным основанием, двундрезанные или двузубчатые	ромбические, с клиновидным основанием, рассеченные на три линейные цельнокрайние доли
прицветники	шиловидные	шиловидные	линейно-шиловидные
чашечка	голая, 5-6 мм длиной	коротко волосистая, 8 мм длиной	коротко и прижато волосистая, узкоконическая, 7-8(9) мм длиной
венчик	розовый, 9-9.5 мм длиной, верхняя губа снаружи беловолосистая, реже голая	розовый или розовато-фиолетовый, 12 мм длиной, верхняя губа снаружи беловолосистая	светло-розовый, 10-12 мм длиной, с пурпурными пятнами на нижней губе, верхняя губа длинноволосистая
местообитание	сорные, рудеральные экотопы	сорные, рудеральные экотопы, близ жилья	по кустарникам, оврагам и степям, редко как сорное
общее распространение	Скандинавия, Центральная Европа, европ. часть России	Скандинавия, Центральная Европа, европейская часть России, Западная Сибирь, Кавказ	Монголия, европейская часть России, Сибирь, Средняя Азия, Кавказ
распространение в Украине	Закарпатье, лесостепь и степь	по всей территории	юг лесостепи и степи

Таблица 2

Сравнительные данные по числовым показателям и количественному определению травы пустырника по монографии ЕФ «Motherwort» и статье ГФ XI «Трава пустырника»

Показатель	ГФ XI «Трава пустырника»	ЕФ «Motherwort»
почерневшие, побуревшие и пожелтевшие части растений	не более 7 %	не более 2 %
стебли, в том числе отделенные при анализе	не более 46 %	не регламентируется
органическая примесь	не более 3 %	не более 2 %
минеральная примесь	не более 1 %	
потеря в массе при высушивании (влажность)	не более 13 %	не более 12.0 %
общая зола	не более 12 %	не более 12.0 %
зола, нерастворимая в 10 % растворе кислоты хлористоводородной	не более 6 %	не регламентируется
экстрактивные вещества, извлекаемые 70 % спиртом	не менее 15%	не регламентируется
количественное определение	не приведено	не менее 0.2 % флавоноидов, в пересчете на гиперозид

— пустырник пятилопастный — *Leonurus quinquelobatus* Gilib. in Usteri (syn. *L. villosus* Desf. ex D'Urv.).

Сравнительная характеристика морфологических признаков видов пустырника приведена в Табл. 1.

В качестве лекарственного сырья (*Herba Leonuri*) заготавливают верхние части побегов *L. cardiaca* L и *L. quinquelobatus* Gilib. с листьями и цветками. *L. glaucescens* Bunge не является фармакопейным видом, так как недостаточно изучен, однако произрастает на территории Украины и его наличие в связи с этим недопустимо в качестве примеси в сырье.

Микроскопия. Отличительной требованием ЕФ от ГФ XI является подготовка материала для определения: в ЕФ исследования проводят на порошке сырья, а в ГФ XI - на микропрепаратах листа и дополнительно - на порошке сырья методом люминесцентной микроскопии.

Идентификация. В ЕФ идентификация проводится методом тонкослойной хроматографии в системе растворителей кислота уксусная ледяная — вода — этилацетат (20:20:60). На хроматограмме испытуемого раствора сырья регламентируется положение зон иридоидов, которые описывают по отношению к зонам веществ-сравнения — каталола и нафтолового желтого.

В ГФ XI какие-либо методики идентификации отсутствуют.

Посторонние примеси. ЕФ регламентирует содержание побуревших и пожелтевших листьев (не более 2 %), а также других посторонних примесей (не более 2 %).

ГФ XI регламентирует содержание почерневших, побуревших и пожелтевших частей растения — не более 7 %, стеблей (в том числе отделенных при анализе) — не более 46 % и других примесей (минеральной и органической) — в сумме не более 4 % (Табл. 2).

Как в ЕФ, так и в ГФ XI приведены показатели «Общая зола», «Потеря в массе при высушивании», однако нормирование разное.

Количественное определение. В ГФ XI регламентируются экстрактивные вещества, извлекаемые 70 % спиртом. ЕФ регламентирует содержание флавоноидов, в пересчете на гиперозид (не менее 0.2 %).

Таким образом, сравнительный анализ монографий ЕФ «Motherwort» и статьи ГФ XI «Трава пустырника», показал, что в отличие от ЕФ, в Украине разрешен к применению дополнительный вид данного лекарственного сырья — пустырник пятилопастный — *Leonurus quinquelobatus* Gilib.

Кроме того, в отличие от ЕФ, ГФ XI ограничивает содержание стеблей в сырье — не более 46 %, в то время как общее содержание посторонних примесей в ГФ XI больше (11 %), чем в монографии ЕФ (4 %).

Исследование сырья

В качестве объектов исследования были использованы образцы травы пустырника, собранные в 2004-2006 годах в Харьковской (1, 2), Кировоградской (3), Сумской (4, 5) областях.

Результаты анализа исследуемых образцов в соответствии с требованиями ГФ XI представлены в Табл. 3. Все проанализированные образцы, за исключением образца 3, удовлетворяли требованиям данной статьи по всем показателям. Образец 3 не удовлетворял требованиям ГФ XI как по содержанию стеблей (54 %), так и по содержанию экстрактивных веществ (14 %).

При проведении макроскопических исследований было обнаружено, что все имеющиеся серии сырья соответствовали требованиям ЕФ и статьи ГФ XI. В то же время по морфологическим признакам, описанным в Табл. 1, определено, что образец 1 являлся пустырником сердечным (неопушенная чашечка, зубцы треугольные, стебель опушен только по ребрам, цвет стебля сиреневато-коричневый), остальные образцы — пустырником пятилопастным (стебель покрыт длинными оттопыренными волосками, чашечка слегка опушенная, двугубая, зубцы шиловидные, 2 нижних отогнуты).

При проведении исследований, связанных с идентификацией сырья по методике ТСХ, описанной в ЕФ, были использованы хроматографические пластинки Silicagel 60F₂₅₄ на стеклянной и алюминиевой подложке (фирма «Мерк»). Было установлено, что только образец 1 удовлетворял требованиям ЕФ по описанию хроматографических зон иридоидов. На хроматограммах, полученных при анализе остальных образцов, регламентируемые зоны либо были слегка выражены, либо отсутствовали (Рис. 1). В то же время ни в одном из исследованных образцов нами не было обнаружено описываемой в ЕФ широкой белой зоны в верхней части хроматографической пластинки.

По количественному содержанию флавоноидов, которое определяли в соответствии с методикой ЕФ, все проанализированные образцы, кроме образца 3, удовлетворяли регламентируемым требованиям (Табл. 4).

Таблица 3

Результаты анализа образцов травы пустырника в соответствии с требованиями ГФ XI

Показатель	Нормирование	Образец				
		1	2	3	4	5
описание	в соответствии с ГФ XI	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
внешние признаки	в соответствии с ГФ XI	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
микроскопия	в соответствии с ГФ XI	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
почерневшие, побуревшие и пожелтевшие части растений	не более 7 %	не обн.	0.6	1.8	не обн.	не обн.
стебли, в том числе отделенные при анализе	не более 46 %	37	17	54	39	41
органическая примесь	не более 3 %	0.3	0.4	0.8	не обн.	не обн.
минеральная примесь	не более 1 %	не обн.	не обн.	0.4	не обн.	не обн.
влажность	не более 13 %	8.0	10.3	9.2	9.4	10.9
общая зола	не более 12 %	11	8.5	11.7	9.2	9.4
зола, нерастворимая в 10 % растворе кислоты хлористоводородной	не более 6 %	2.8	1.5	3.7	2.2	1.7
экстрактивные вещества, извлекаемые 70 % спиртом	не менее 15 %	33	38	14	29	34

Таким образом, несмотря на несоответствие требованиям ЕФ по хроматографическому профилю, по количественному составу практически все анализируемые образцы травы пустырника выдерживали требования ЕФ, и лишь один образец (1) (по внешним признакам - пустырник обыкновенный) соответствовал требованиям ЕФ.

Полученные данные позволили сделать вывод о целесообразности введения в монографию ГФУ на траву пустырника двух видов пустырника: пустырника сердечного — *Leonurus cardiaca* L. и пустырника пятилопастного — *Leonurus quinquelobatus* Gilib.

Исследование препаратов травы пустырника

Учитывая полученные при исследовании травы пустырника неоднозначные результаты, нами были проанализированы на соответствие требованиям монографии ЕФ «Motherwort» по разделам «Идентификация» и «Количественное определение» также препараты травы пустырника различных отечественных производителей — образцы 6, 7 и 8 — трава резанная в упаковке, образец 9 — трава резано-прессованная. Образцы 6, 7 (трава резанная) по макроскопическим признакам соответствовали пустырнику пятилопастному.

На хроматограммах образцов 8 и 9, полученных при проведении теста «Идентификация», наблюдались слабо выраженные зоны, соответствующие по цвету и положению описываемым зонам иридоидов, на хроматограммах остальных образцов регламентируемые зоны отсутствовали (Рис. 2). По количественному содержанию флавоноидов все исследу-

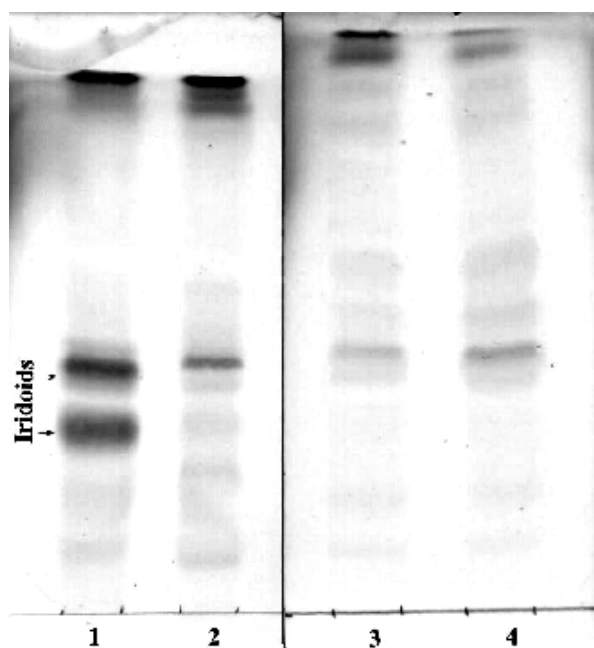
емые препараты пустырника соответствовали требованиям монографии ЕФ (Табл. 4).

В результате проведенных исследований установлено, что введение монографии на траву пустырника в ГФУ без учета национальных особенностей приведет к тому, что часть как самого сырья (травы пустырника пятилопастного), так и его препаратов не будут соответствовать требованиям данной монографии по разделу «Идентификация». Поэтому нами были проведены исследования по разработке методики идентификации БАВ (флавоноидных и им сопутствующих соединений) в траве пустырника и в препаратах на ее основе. Так как трава пустырника стандартизуется по количественному содержанию флавоноидов, данный подход является оправданным.

Аналогичная методика была разработана нами ранее и используется в некоторых действующих АНД при проведении идентификации иридоидов и флавоноидов в настойке пустырника. Методика заключается в следующем: сырье обрабатывают водно-спиртовой смесью в течение 30 мин при нагревании с обратным холодильником, полученное извлечение фильтруют, упаривают до небольшого объема и экстрагируют сначала хлороформом, отбрасывая органический слой, а затем бутанолом. Полученное бутанольное извлечение упаривают и остаток растворяют в 96 % спирте.

Хроматографирование данного раствора, а также проявление хроматограммы проводят в условиях методики ЕФ на траву пустырника. В качестве раствора сравнения предлагается использовать раствор стандартных образцов

Рисунок 1



Типичные хроматограммы, полученные при проведении идентификации травы пустырника по ЕФ

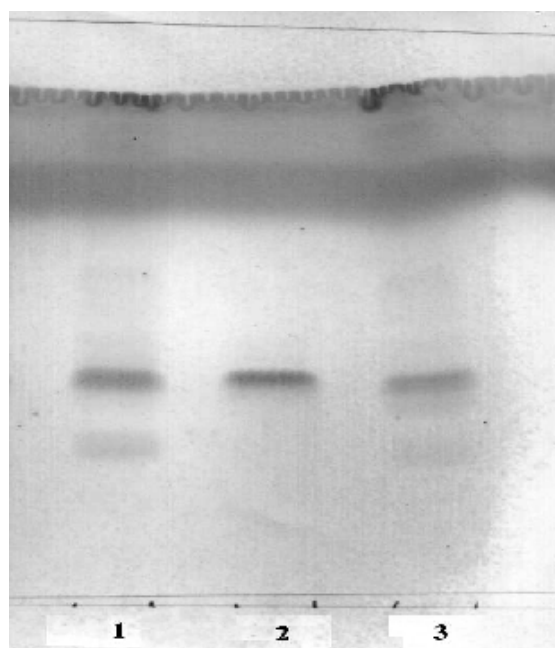
- 1 — хроматограмма испытуемого раствора образца 1;
- 2 — хроматограмма испытуемого раствора образца 5;
- 3 — хроматограмма испытуемого раствора образца 2;
- 4 — хроматограмма испытуемого раствора образца 4.

рутина и гиперозида. В данных хроматографических условиях зона рутина совпадает с зоной нафтолового желтого, который используется в качестве внешнего стандарта в методике монографии ЕФ. Так как рутин является одним из основных составляющих травы пустырника флавоноидной природы, его использование в качестве стандарта считаем более оправданным.

На хроматограмме испытуемого раствора предлагается регламентировать:

- интенсивную зону желто-коричневого цвета, по положению совпадающую с зоной рутина на хроматограмме раствора сравнения (рутин);
- интенсивную зону от желто-коричневого до серовато-зеленого цвета, по положению совпадающую или находящуюся непосредственно над зоной гиперозида на хроматограмме раствора сравнения (флавоноиды);
- зону от серовато-сиреневого до серовато-зеленого цвета, расположенную непосредственно ниже зоны рутина (иридоиды);

Рисунок 2



Типичные хроматограммы, полученные при проведении идентификации препаратов травы пустырника по ЕФ

- 1 — хроматограмма испытуемого раствора образца 8;
- 2 — хроматограмма испытуемого раствора образца 6;
- 3 — хроматограмма испытуемого раствора образца 9.

— зоны различной интенсивности, от серовато-сиреневого до голубого цвета, расположенные в нижней трети пластинки (иридоиды).

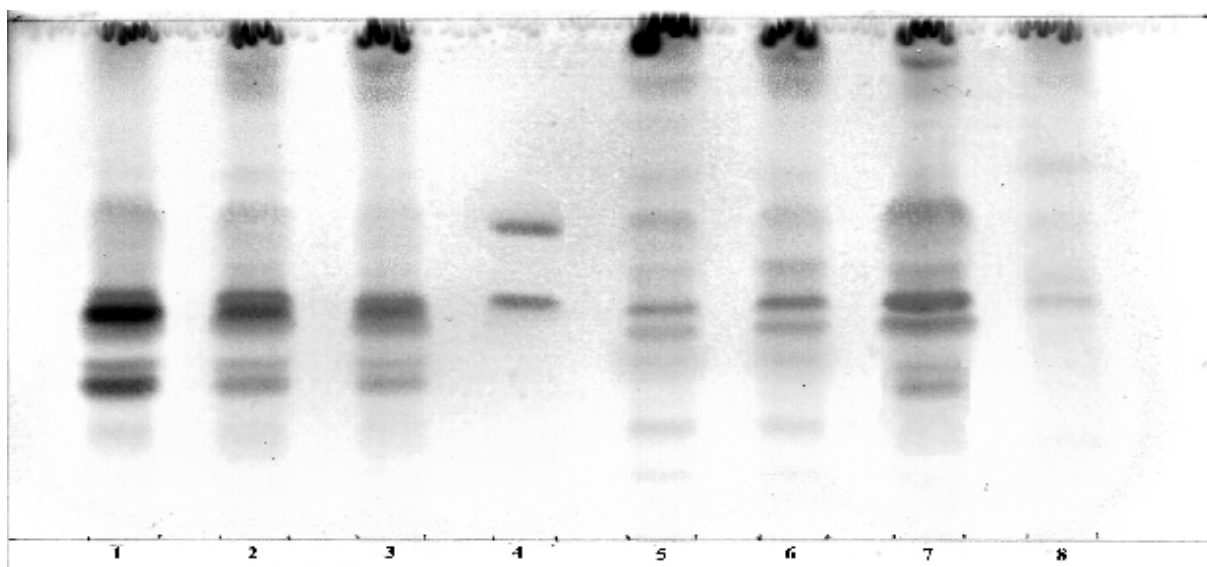
Так как в монографии ЕФ зоны иридоидов описывают относительно зоны каталпола, использование которого в качестве внешнего стандарта неоправданно из-за его ограниченной доступности, нами в настоящее время проводится работа по поиску внешнего стандарта, относительно которого возможно описание зон иридоидов в траве пустырника.

Разработанная методика предполагается для включения в национальную часть монографии ГФУ на траву пустырника. Хроматограммы испытуемых образцов сырья и препаратов, полученные по данной методике, представлены на Рис. 3.

Исследование настоек пустырника

С целью гармонизации требований к лекарственному растительному сырью и препаратам на основе травы пустырника нами про-

Рисунок 3



Типичные хроматограммы, полученные при проведении теста "Идентификация" травы пустырника и ее препаратов по разработанной методике

- 1 — хроматограмма испытуемого раствора образца 1;
- 2 — хроматограмма испытуемого раствора образца 8;
- 3 — хроматограмма испытуемого раствора образца 9;
- 4 — хроматограмма раствора СО гиперозида и рутина;
- 5 — хроматограмма испытуемого раствора образца 6;
- 6 — хроматограмма испытуемого раствора образца 7;
- 7 — хроматограмма испытуемого раствора образца 5;
- 8 — хроматограмма испытуемого раствора образца 3.

Таблица 4

Результаты анализа (идентификация, количественное определение) образцов травы пустырника и ее препаратов в соответствии с требованиями ЕФ

Образцы травы пустырника (1-5) и ее препараты (6-9)	Идентификация (метод ТСХ)	Содержание флавоноидов (регламентация - не менее 0.2 %)
1	обнаружены регламентируемые зоны иридоидов	0.38 %
2	не обнаружены регламентируемые зоны иридоидов	0.41 %
3	не обнаружены регламентируемые зоны иридоидов	0.14 %
4	не обнаружены регламентируемые зоны иридоидов	0.35 %
5	обнаружены слабо выраженные регламентируемые зоны иридоидов	0.43 %
6	не обнаружены регламентируемые зоны иридоидов	0.74 %
7	не обнаружены регламентируемые зоны иридоидов	0.47 %
8	обнаружены слабо выраженные регламентируемые зоны иридоидов	0.44 %
9	обнаружены слабо выраженные регламентируемые зоны иридоидов	0.34 %

Таблица 5

Результаты анализа (идентификация, количественное определение) настоек пустырника

Серия	Идентификация (метод ТСХ)	Содержание флавоноидов (регламентация – не менее 0.003%)
080606	обнаружены регламентируемые зоны иридоидов	0.012 %
50906	обнаружены регламентируемые зоны иридоидов	0.020 %
60606	обнаружены регламентируемые зоны иридоидов	0.014 %
100706	обнаружены регламентируемые зоны иридоидов	0.025 %
010506	обнаружены регламентируемые зоны иридоидов	0.017 %

анализированы 5 серий настоек пустырника различных производителей. Идентификацию настоек, а также определение количественно содержания флавоноидов в них проводили, используя методики монографии ЕФ «Motherwort». Во всех проанализированных настойках были обнаружены зоны иридоидов, описываемые ЕФ для исходного сырья, а также зоны флавоноидов, описываемые для травы пустырника в разработанной нами методике. Содержание флавоноидов в исследуемых образцах находилось в пределах от 0.012 % до 0.025 % (Табл. 5).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что ныне существующие практически во всех нормативных документах на настойку пустырника требования по содержанию флавоноидов – не менее 0.003 % - необоснованно занижены, что дает возможность отклонения от ведения технологического процесса получения препарата (нарушение соотношения сырье/готовый продукт, использование некачественного сырья и др.).

Таким образом, унификация требований к качеству настойки пустырника является актуальной. Для этого целесообразно разработать единые подходы к стандартизации данного препарата с последующим введением монографии на лекарственную форму в ГФУ.

Выводы

1. Сравнительный анализ показателей качества травы пустырника в соответствии с требованиями ЕФ и ГФ XI показал, что, в отличие от ЕФ, в Украине разрешен к применению пустырник пятилопастный — *Leonurus quinquelobatus* Gilib. При введении в ГФУ монографии на траву пустырника в национальной части необходимо указать на возможность использования пустырника пятилопастного наряду с пустырником сердечным, а также привести макроскопические и микроскопические характеристики сырья, описанные в ГФ XI.

2. Проведенные исследования показали, что при одновременном соответствии требо-

ваниям по разделу «Количественное определение», не все проанализированные серии травы пустырника удовлетворяют требованиям ЕФ по разделу «Идентификация». Разработана и предложена для введения в национальную часть ГФУ методика идентификации флавоноидных и им сопутствующих соединений в траве пустырника.

3. На основании анализа настоек пустырника по качественному и количественному составу показана возможность стандартизации препаратов травы пустырника по единым методикам.

Отдел ГФУ выражает признательность производителям препаратов на основе ЛРС, принявшим участие в подготовке данного материала: ЗАО «Лектравы», ЗАО НПЦ «Борщяговский ХФЗ», ООО НПФК «ЭЙМ», Фармацевтической фабрике Луганского областного коммунального предприятия «Фармация».

ЛИТЕРАТУРА

1. Федосеева Л.В., Попов Д.М. Количественное определение иридоидов в сырье пустырника // Фармация. - 1997. - № 4. - С 18-21.
2. Изучение экстракции иридоидных гликозидов травы пустырника различными растворителями / Косман В.М., Пожарицкая О.Н., Шиков А.Н., Макаров В.Г. // Хим.-фармац. журнал. - 2002. - № 2. - С 43-45.
3. Лекарственное растительное сырье. Фармакогнозия / Под ред. Г.П. Яковлева, К.Ф. Блиновой. — СПб: Спецлит, 2004. — 765 с.
4. Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения, их химический состав, использование. Семейства Hippuridaceae – Lobeliaceae. — Л.: Наука, 1991. — С. 40.
5. Пакалн Д.А. Поиск флавоноидных и иридоидных соединений в семействе губоцветных флоры Кавказа // Фармация. — 1976. - Т. 25, № 5. - С. 36-41.
6. Петренко В.В. Квинквелозид — новый флавоноидный гликозид *Leonurus quinquelobatus* Gilib. //Химия природных соединений. - 1965. - № 5. - С. 414-419.
7. «Gerbstoffe» und Oxyzimtsaureabkomlinge in Labiateen / Litvinenko V.I., Popova T.P., Simonjan A.V., Zoz I.G., Sokolov V.S. // Planta medica. — 1975. — Bd. 27, No. 4. — S. 372-380.
8. Государственная фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. — 11-е изд., доп. — М.: Медицина, 1989. — 400 с.
9. Herzgespannkraut // Deutsches Arzneibuch. - 1997.
10. VI Hungarian Pharmacopoeia. — Budapest: Akademiai Kiado, 1970. -Vol III. — S. 72-74.

11. European Pharmacopoeia. — 5th ed. — Sup. 5.6. — Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2005.
12. Маевский П.Ф. Флора средней полосы европейской части СССР. - М-Ленинград: Госиздат. сельскохозяйственной литературы. - 1954. - 911 с.
13. Растения для нас / Под ред. Г.П. Яковлева и К.Ф. Блиновой. — Санкт-Петербург: Уч. кн., 1996. — 654 с.
14. Атлас лекарственных растений России. — М.: ВИЛАР, 2000. — 647 с.
15. Визначник рослин УРСР. — Харків: Комуніст, 1950. — С. 417.
16. Mosyakin S. L., Fedoronchuk M. M. Vascular plants of Ukraine. A nomenclatural checklist. - Kiev: M.G. Kholodny Institute of Botany, 1999. — P. 235.
17. Барбарич А. И. Рід *Leonurus* L. / Визначник рослин України. - Київ: Урожай, 1965. — С. 569-570.
18. Барбарич А. И. Род *Leonurus* L. / Определитель высших растений Украины. — Киев: Наук. думка, 1987. — С. 306.
19. Гладкова В. Н., Меницкий Ю. А. Род *Leonurus* L. / Флора европейской части СССР. — Ленинград: Наука, 1978. — Т. III. — С. 164-166.
20. Долгова А. А., Ладыгина Е.Я. Руководство к практическим занятиям по фармакогнозии. - М.: Медицина, 1977. - С. 150-152.
21. Куприянова Л. А. Род *Leonurus* L. / Флора СССР. Ленинград: Наука, 1954. — Т. 21. — С. 148-152.
22. Черепанов С. К. Свод дополнений и изменений к «Флоре СРСР» (Т. I- XXX). - Ленинград: Наука, 1973. - С. 314.
23. Черепанов С. К. Сосудистые растения России и сопредельных государств (в пределах бывшего СССР). - Санкт-Петербург: Мир и семья, 1995. — С. 557.
24. Практикум по фармакогнозии / Под ред. В.Н. Ковалева. — Харьков: Изд-во НФаУ, 2003. — С. 138.

Резюме

Котова Е.Е., Тихоненко Н.И., Котов А.Г., Тихоненко Т.М., Вовк О.Г.

Проблеми стандартизації трави собачої кропивы та лікарських препаратів, приготованих на її основі

Вивчено якість трави собачої кропивы з метою з'ясування можливості стандартизації даного об'єкта відповідно до вимог Європейської Фармакопеї (ЄФ). Показано, що при стандартизації як сировини, так і препаратів, приготованих на її основі, проблематично керуватися тільки вимогами ЄФ, що регламентують якість собачої кропивы звичайної, у той час як офіційними в Україні є собача кропива звичайна — *Leonurus cardiaca* L і соба-

ча кропива п'ятилопатева — *Leonurus quinquelobatus* Gilib. Розроблено ТШХ-методику ідентифікації БАР у собачій кропиві, що запропоновано для включення до національної частини монографії Державної Фармакопеї України (ДФУ) «Собачої кропивы трава».

Summary

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

Matters of the standardization of motherwort herb and drugs on its base

The quality of motherwort herb with the purpose of determination of possibility of that object standardization in accordance with EP requirements was studied. It was shown that at the standardization of raw herbal drugs and drugs on its base, it was problematically to follow only EP requirements, which regulated *Leonurus cardiaca* L. quality, while in Ukraine official were *Leonurus cardiaca* L. and *Leonurus quinquelobatus* Gilib. Thin-layer chromatography — method of identification of motherwort BAS, which was suggested for the introduction into national part of SPU monograph «Motherwort», was developed.

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

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

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

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

Вовк Александра Григорьевна. Окончила Харьковский государственный университет (1959). К.б.н. (1969). Доцент (1973).

Проблеми. Пошук. Рішення.

УДК 615.07:661.8...51:[615.456:621.798.147]

Зинченко А.А., Гризодуб А.И., Жилиякова Е.Т., Георгиевский В.П., Алмакаева Л.Г.

Государственное предприятие «Научно-экспертный фармакопейный центр»

Государственное предприятие «Государственный центр лекарственных средств»

Белгородский государственный университет

Фармакопейные аспекты контроля соединений серы в пробках препаратов для парентерального применения

Проведенные исследования показывают, что в инфузионных растворах, находящихся на отечественном рынке, могут присутствовать в значительных и неконтролируемых количествах токсичные сернистые соединения, в частности, сероуглерод. Данные соединения экстрагируются из пробок. Эти сернистые соединения не контролируются в нужной степени фармакопейной методикой контроля сернистых соединений в пробках для инфузионных растворов. Необходимо срочно провести исследования по замене некачественных пробок и запретить их медицинское применение.

Качество инфузионных лекарственных средств, а также лиофилизированных порошков и продуктов, которые растворяются в воде непосредственно перед применением, в значительной степени зависит от качества средств, применяемых для их укупорки. Поэтому в Государственную Фармакопею Украины в 2004 году введена общая статья, регламентирующая их качество [1].

Вопросы влияния укупорочных средств на качество жидких лекарственных препаратов достаточно давно исследуются в отечественной научной литературе. Так, было показано, что окись цинка, содержащаяся в укупорочной резине аэрозоля «Эфатин», вымывается в раствор и образует малорастворимую комплексную соль состава цинк - новокаин (1:2), выпадающую в осадок в виде длинных игл [2]. Экстракция же органических соединений из укупорочной резины в раствор в случае отечественных жидких аэрозолей является, к сожалению, практически повсеместным явлением [2].

Достаточно систематически данный вопрос исследован и для инфузионных препаратов [3]. В частности, было показано, что из вулканизированной резины в раствор переходят ускорители вулканизации — перекись бензоила, тиурам Д и продукты их деструкции. При нагревании (например, термической стерилизации) из тиурама образуется диметилдитиокарбаминовая кислота и сероуглерод [3]. Естественно, что при этом в результате гидролиза образуются также сероводород и другие соединения серы. Однако количественной оценки содержания серосодержащих соединений и, в частности, такого токсичного продукта как сероуглерод, автором [3] проведено не было.

При неправильном выборе упаковочных материалов в инфузионных препаратах могут образовываться и накапливаться примеси, которые являются результатом взаимодействия материала упаковки с компонентами препарата или образуются в результате вышеупомянутых химических процессов. Контроль содержания таких примесей, в лучшем случае, проводится на стадии разработки препарата, а при серийном производстве такой контроль не проводится. Вместе с тем, для целого ряда инфузионных препаратов, таких как *Реополиглюкин*, *Раствор Рингера-Локка*, *Раствор Три-соль*, *Раствор глюкозы 5 %* и других, упакованных в стеклянные бутылки с резиновыми пробками, наличие серосодержащих примесей можно обнаружить органолептически сразу после вскрытия бутылок с препаратами — по характерному для летучих соединений серы запаху. Особенное беспокойство вызывает возможное наличие серосодержащих соединений в препарате *Реополиглюкин*, известного своими побочными эффектами, контроль качества которого и так связан со значительными проблемами [4]. Учитывая токсичность летучих серосодержащих соединений, можно ожидать, что побочные эффекты могут быть связаны и с ними.

В то же время, контроль в ГФУ летучих сульфидов, экстрагируемых из резинового материала, вызывает значительные сомнения. Данная методика имеет следующий вид: «Пробки, если необходимо, разрезанные на части, с общей площадью поверхности (20 ± 2) см² помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл и прибавляют 50 мл раствора 20 г/л *кислоты лимонной Р*. Помещают над шейкой колбы кусочек *свинцово-ацетатной*

бумаги Р и выдерживают бумагу в этом положении, поместив сверху перевернутый стакан для взвешивания. Нагревают в автоклаве при температуре (121 ± 2) °С в течение 30 мин. Любое черное пятно на бумаге не должно быть интенсивнее пятна эталона, приготовленного параллельно с испытуемым раствором с использованием 0.154 мг натрия сульфида Р и 50 мл раствора 20 г/л кислоты лимонной Р» [1].

Однако, как показали исследования, данный метод малочувствителен к таким ядовитым соединениям, как сероуглерод.

Целью настоящей работы является разработка и прямое количественное определение летучих сернистых соединений в инфузионных растворах, проведение выборочного контроля препаратов разных производителей на содержание сернистых соединений и определение источника этих примесей. За основу при разработке методики количественного определения летучих соединений серы были взяты методики, аналогичные используемым при контроле качества пищевых продуктов.

1. Экспериментальная часть

Наиболее вероятным источником летучих серосодержащих примесей является материал пробки, поэтому для проведения исследований были отобраны различные инфузионные препараты разных производителей России, Украины и Белоруссии, а также (для сравнения) Чехии, упакованные в стеклянные бутылки и закрытые пробками из резины. Как контрольные образцы использовали препара-

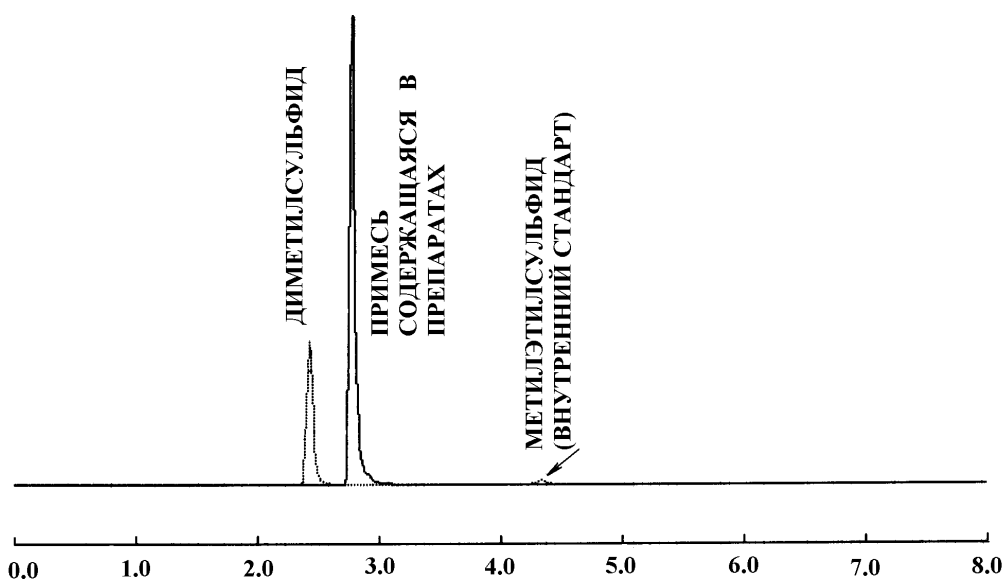
ты, упакованные в полихлорвиниловые пакеты или в стеклянные бутылки с силиконовыми пробками.

В работе не ставилась цель определить: какие пробки хорошие, а какие плохие (это является задачей самих производителей на стадии фармразработки препаратов). Нас интересовало фактическое качество инфузионных препаратов, находящихся на рынке, по показателю «содержание сернистых соединений». Поэтому в полученных результатах (Табл. 3) мы намеренно не приводили техническую документацию на пробки, а указывали только их цвет.

Как видно из вышеприведенной методики [1], количество серосодержащих веществ, которые выделяются резиновыми укупорочными средствами площадью (20 ± 2) см², не должно превышать 0.154 мг натрия сульфида Р ($\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$), что в пересчете на сероводород (H_2S) составляет 22 мкг. Если допустить, что контактирующая с препаратом площадь пробки отвечает этой величине, то при объеме препарата в одной упаковке 400 мл, содержание сернистых соединений не должно превышать 55 нг/мл. Соответственно, для дозировок по 200 мл — не более 110 нг/мл.

Для контроля сернистых соединений мы использовали метод газовой хроматографии с применением селективного по отношению к соединениям серы пламенно-фотометрического детектора (ПФД). Чтобы исключить попадание воды и нелетучих веществ препарата в испаритель и колонку хроматографа, опре-

Рисунок 1



Хроматограммы газовой фазы в воздушном пространстве бутылки с препаратом и равновесной газовой фазы калибровочного образца диметилсульфида (наложение 2 хроматограмм)

деления проводили методом анализа равновесной паровой фазы (АРПФ).

Исходя из количества примесей, регламентируемых ГФУ [1], сначала был выбран диапазон калибровки детектора от 0 нг/мл до 250 нг/мл. Однако в ходе проведения предварительных экспериментов было установлено, что концентрация сернистых соединений только в двух препаратах попадает в выбранный диапазон калибровки, а в остальных случаях существенно его превышает. Потому диапазон калибровки детектора был изменен в сторону более высоких концентраций. Также было установлено, что время удерживания пиков основной примеси на хроматограммах газовой фазы в воздушном пространстве закрытых бутылей близко ко времени удерживания пика диметилсульфида (ДМС), поэтому это вещество было выбрано для калибровки детектора хроматографа. Как внутренний стандарт использовали метилэтилсульфид (МЭС).

Пламенно-фотометрический детектор по отношению к веществам, в составе молекулы которой имеется один атом серы, является нелинейным, и зависимость интенсивности его сигнала (S) от количества поступающей в детектор серы (m_s) имеет вид $S = k \cdot m_s^N$, поэтому для калибровки детектора в диапазоне от 0 нг/мл до 1000 нг/мл использовали 10 калибровочных растворов ДМС с концентрациями ДМС, растущими с шагом 100 нг/мл.

1.1. Методика

Приготовление испытуемых образцов. Бутылки с препаратами вскрывали, сразу отбирали пипеткой по 10.0 мл препарата и помещали в 4 флакона (виалы) вместимостью 20 мл, которые используются в устройстве для при-

готовления, отбора и ввода равновесной паровой фазы. Два флакона сразу же герметизировали силиконовой мембраной с фторопластовым слоем, а в две другие прибавляли (шприцем вместимостью 100 мкл) по 100 мкл раствора МЭС (внутреннего стандарта) и сразу же герметизировали.

Образцы без введения внутреннего стандарта служили для подтверждения факта отсутствия пиков со временами удерживания, совпадающими со временем удерживание пика внутреннего стандарта.

Приготовление раствора внутреннего стандарта (ВС). В мерную колбу вместимостью 25 мл помещали 20 мл этанола безводного P , прибавляли 250 мкл МЭС, доводили объем раствора этанолом безводным P до метки и перемешивали.

20 мл 40 % спирта помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляли 1000 мкл полученного раствора МЭС, доводили объем раствора 40 % спиртом до метки и перемешивали.

Приготовление калибровочных растворов. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещали около 9 мл этанола безводного, прибавляли предварительно охлажденным микрошприцем 30 мкл ДМС, доводили объем раствора безводным этанолом до метки и перемешивали.

20 мл 40 % спирта помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляли 1.0 мл полученного раствора ДМС, доводили объем раствора 40 % спиртом до метки и перемешивали.

Приготовление калибровочных образцов. В 11 флаконов вместимостью 20 мл (от устройства для приготовления, отбора и ввода в хроматограф равновесной паровой фазы) поме-

Таблица 1

Объемы растворов, используемых для приготовления калибровочных образцов

№ виалы	Объем 0.9 % раствора натрия хлорида (мл)	Объем раствора ДМС (мкл)	Объем раствора ВС (мкл)	Концентрация ДМС/виала (нг/мл)	Концентрация ВС в виале (нг/мл)
1	10.0	0	100	0	336.8
2	10.0	10	100	101.52	336.8
3	10.0	20	100	203.04	336.8
4	10.0	30	100	304.56	336.8
5	10.0	40	100	406.08	336.8
6	10.0	50	100	507.6	336.8
7	10.0	60	100	609.12	336.8
8	10.0	70	100	710.64	336.8
9	10.0	80	100	812.16	336.8
10	10.0	90	100	913.68	336.8
11	10.0	100	100	1015.2	336.8

щали по 10.0 мл 0.9 % раствора натрия хлорида и прибавляли указанные в Табл. 1 объемы раствора ДМС и раствора внутреннего стандарта.

Приготовление равновесной паровой фазы и хроматографирование испытуемых и калибровочных образцов проводили на газовом хроматографе модели GC-14В (Shimadzu, Япония). Условия подготовки равновесной паровой фазы:

- температура термостатирования виал — 55 °С;
- время термостатирования — 30 мин;
- температура шприца инжектора — 70 °С;
- объем вводимой пробы 0.8 мл.

Условия хроматографирования:

- колонка капиллярная, кварцевая, размером 50 м × 0.53 мм DB-5 (5 %-фенилметилполисилоксан), толщина слоя неподвижной фазы 5 мкм;
- температура колонки — 50 °С;
- температура блока ввода проб — 120 °С;
- температура блока детекторов — 180 °С;
- температура термостата ПФД — 200 °С;
- скорость газа-носителя (гелий) — 8 мл/мин;
- деление потока — 1:30;
- максимум пропускания светофильтра ПФД — 393.2 нм.

Типичные хроматограммы равновесных газовых фаз над калибровочными образцами представлены на Рис. 2.

1.2. Калибровочная кривая и неопределенность методики

По результатам хроматографирования калибровочных образцов, методом наименьших квадратов рассчитано уравнение и получен

график зависимости значения B (отношение площадей пиков ДМС ($S_{\text{ДМС}}$) к площадям пиков внутреннего стандарта ($S_{\text{ВС}}$) от концентрации ДМС в калибровочных образцах (Рис. 3).

Данное уравнение имеет квадратичный вид:

$$B = aX^2 + bX + c,$$

где:

$$a = 2.0 \cdot 10^{-5} \pm 1.2 \cdot 10^{-6},$$

$$b = -0.001 \pm 0.001,$$

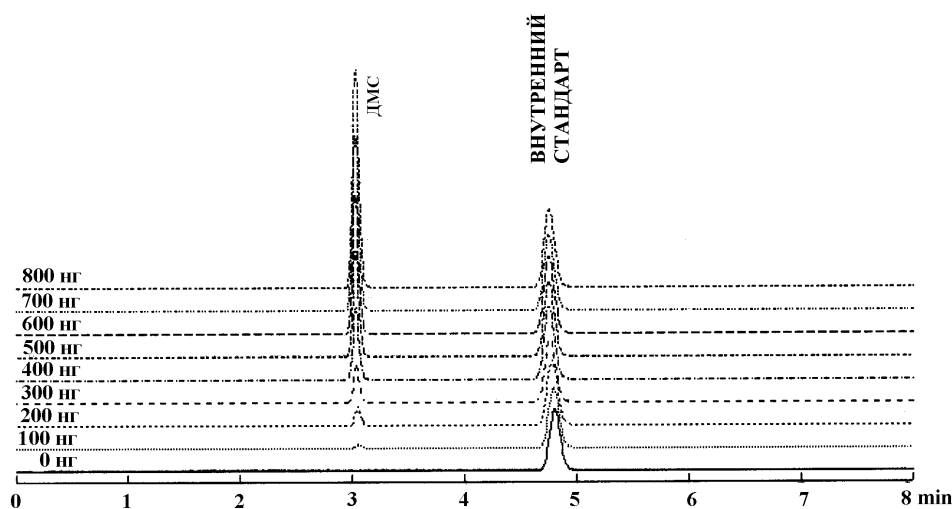
$$c = -0.01346 \pm 0.23.$$

Как видно, коэффициент c статистически не отличается от нуля и может быть исключен. Тогда, используя коэффициенты a и b полученного уравнения и подставляя значения величин B для испытуемых образцов, концентрацию серосодержащих соединений (X_i) в исследуемых препаратах, в пересчете на ДМС, можно найти как корень квадратного уравнения:

$$X_i = \frac{-b + \sqrt{b^2 - 4aB}}{2a}.$$

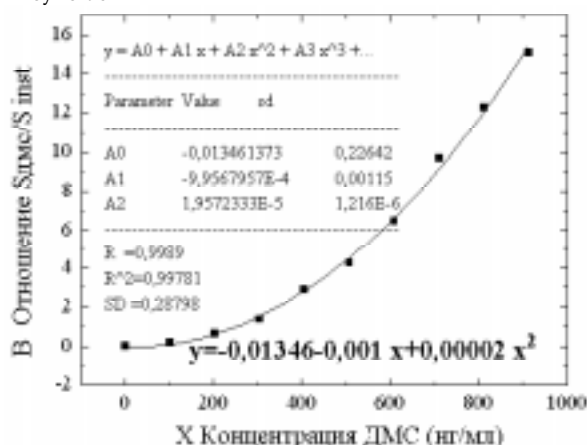
Правильность результатов определения концентрации серосодержащих примесей проверяли методом «введено — найдено» на модельном растворе с составом, соответствующим составу препарата *Реополиглюкин* с добавками ДМС. Раствор готовили путем последовательного растворения декстрана 40 и хлористого натрия в стеклянной посуде. Затем 90 мл полученного раствора помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляли 0.50 мл калибровочного раствора ДМС, довели объем раствора раствором декстрана 40 и хлористого натрия до метки и перемешивали.

Рисунок 2



Типичные хроматограммы равновесных газовых фаз над калибровочными образцами

Рисунок 3



Калибровочная кривая и уравнение зависимости отношения площадей пиков ДМС к площадям пиков внутреннего стандарта

Концентрация ДМС в полученном растворе составляла 0,508 мкг/мл. Результаты анализа представлены в Табл. 2.

Суммарная неопределенность результатов методики, с учетом неопределенности пробоподготовки и конечной аналитической операции, для модельных образцов составляла около 4,5 %.

Типичные хроматограммы равновесных паровых фаз испытуемых образцов препаратов в упаковке с черными пробками и препарата сравнения в упаковке с силиконовой пробкой представлены на Рис. 4, 5. Результаты определения серосодержащих примесей в инфузионных растворах для внутривенных введений приведены в Табл. 3.

1.3. Идентификация примесей

Для разделения летучих соединений серы разработаны и используются специальные капиллярные колонки (например, «SPB-1 SULFUR», производства фирмы «Supelco», США). Для этих колонок в рекламной и справочной литературе есть данные о временах удерживания большинства летучих соединений серы. Поскольку ни таких колонок, ни полного набора достоверных образцов летучих соединений серы мы не имели, идентифи-

кацию по временам удерживания основной примеси однозначно провести не удалось. Судя по хроматографическому поведению на двух различных по полярности капиллярных колонках, основной серосодержащей примесью во всех препаратах является сероуглерод. Поскольку идентификация по совпадению времен удерживания не является полной, для подтверждения этого предположения был применен метод хромато-масс-спектрометрии.

Хроматографирование и получение масс-спектров было осуществлено на хромато-масс-спектрометре модели QP-5050 с универсальным автоинжектором АОС-5000 производства фирмы «Shimadzu», Япония.

В условиях, указанных ранее, были получены хроматограммы и масс-спектры основной серосодержащей примеси (Рис. 4).

2. Результаты и их обсуждение

Как видно из Табл. 3, соединения серы, независимо от страны и предприятия-производителя препарата, присутствуют только в тех образцах, которые были закуплены черными резиновыми пробками. Время удерживания пика примеси во всех образцах с черными пробками одинаково. При этом концентрация примесей не зависит ни от объема препарата в бутылки, ни от его состава. Практически во всех образцах концентрация летучих соединений серы в 10-20 раз превышает предельно допустимую по ГФУ концентрацию [1].

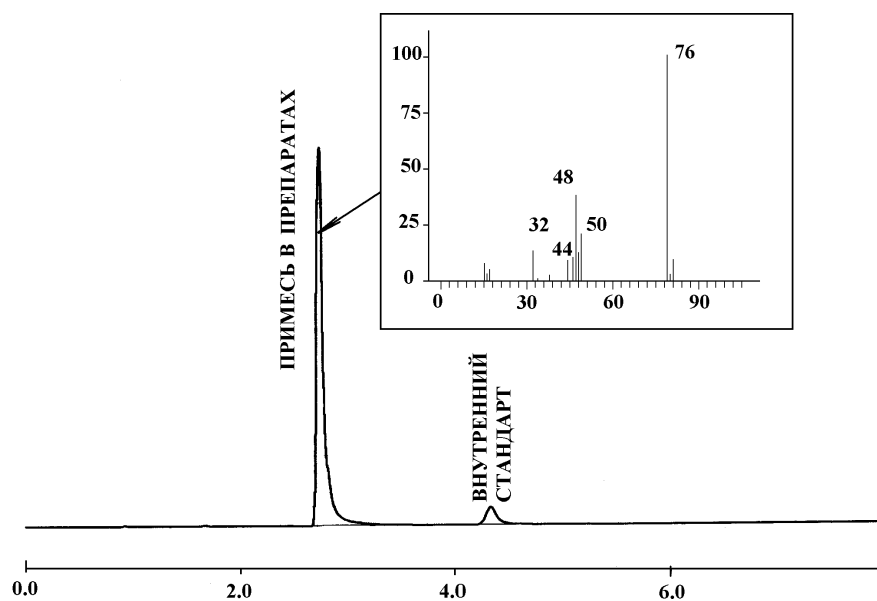
Как видно из Рис. 4, на масс-спектре присутствуют пики ионов с массой 76 (CS₂), 44 (CS) и 32 (S), которые четко отвечают сероуглероду и продуктам его дефрагментации. Наблюдаются также и достаточно интенсивные пики ионов с массой 48, 50, которые больше отвечают молекулярной массе метилмеркаптана. Однако время удерживания пика метилмеркаптана на всех малополярных колонках должно быть гораздо меньше, чем время удерживания диметилсульфида. Поэтому, вероятнее всего, основной примесью в инфузионных препаратах является все-таки сероуглерод. В этом случае результаты определения

Таблица 2

Метрологические характеристики методики определения примесей, содержащих серу, методом ГХ

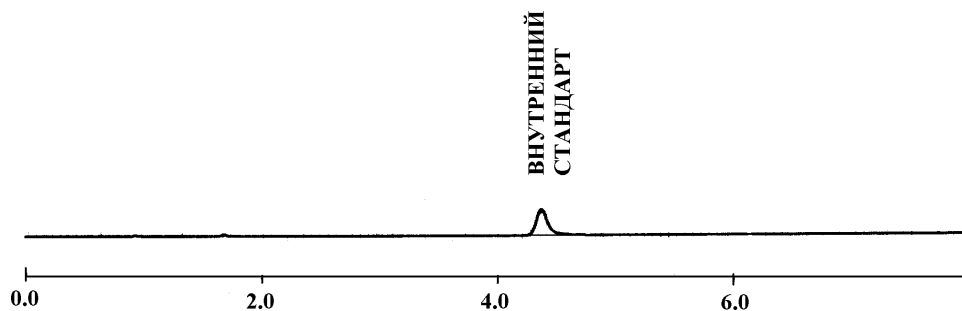
μ мкг/мл	f	X _i мкг/мл	X _{cp} мкг/мл	S ²	S	P%	t(P,f)	ΔX мкг/мл	ε, %
0.508	4	0.511	0.505	2.63·10 ⁻⁵	0.0051	95	2.78	0.015	2.8
		0.504							
		0.509							
		0.498							
		0.504							

Рисунок 4



Хроматограмма и масс-спектр основной серосодержащей примеси

Рисунок 5



Типичная хроматограмма равновесной газовой фазы над образцами препарата, упакованного в бутылки с силиконовой пробкой

концентраций примесей, приведенные в Табл. 3, занижены, поскольку для соединений, в молекуле которых содержится 2 атома серы, зависимость сигнала ПФД от концентрации соединения будет существенно отличаться от приведенной на Рис. 3.

На хроматограммах равновесной паровой фазы (образцы № 4, 11, 18) присутствуют пики, времена удерживания которых совпадают со временем удерживания пика сероводорода (Рис. 6). Особенно высокие концентрации сероводорода регистрируются при хроматографировании газовой фазы в нераскрытых бутылках с препаратами, выдержанных в течение 1 ч при температуре 50 °С. Отбор и ввод газовых проб в этом случае проводили ручным способом, прокалывая резиновую пробку упаковки предварительно нагретым до температуры 50 °С шприцем. Хроматограмма такого образца представлена на Рис. 6.

Сероуглерод, сероводород, как и метилмеркаптан, являются токсичными веществами, концентрацию которых жестко контролируют в объектах окружающей среды [5, 6]. Естественно, что при обнаружении сероуглерода и, возможно, метилмеркаптана в инфузионных препаратах возникает вопрос о предельно допустимой концентрации и самой допустимости присутствия этих веществ в лекарственных средствах, которые применяют в критических ситуациях. К сожалению, в доступных литературных источниках нам не удалось найти данных о предельно допустимой концентрации сероуглерода и метилмеркаптана в инъекционных препаратах. Отсутствуют эти сведения также и в ведущих мировых Фармакопеях.

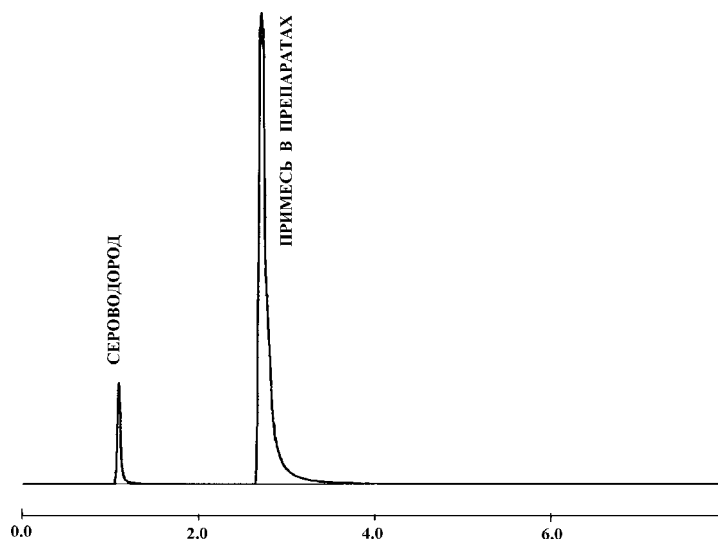
По действующим в Украине и России нормам ПДК сероуглерода в атмосферном воздухе населенных мест составляет 0.03 мг/м³,

Таблица 3

Результаты определения серосодержащих примесей в инфузионных препаратах

№	Название препарата и его объем в упаковке	Серия, год производства	Материал пробки	Результаты определения, в пересчете на ДМС (мкг/мл)
<i>российские производители</i>				
1.	Реополиглюкин, 400 мл	2861204, 2004 г.	черная резиновая	0.370
2.	Реополиглюкин, 400 мл	440305, 2005 г.	черная резиновая	0.230
3.	Реополиглюкин, 400 мл	2911002, 2002 г.	черная резиновая	0.350
4.	Реополиглюкин, 400 мл	2340803, 2003 г.	черная резиновая	0.577
<i>белорусские производители</i>				
5.	Реополиглюкин, 400 мл	2090902, 2002 г.	черная резиновая	0.727
<i>украинские производители</i>				
6.	Метронидазол, 0.5 %, 100 мл	190504, 2004 г.	черная резиновая	0.31
7.	Метронидазол, 0.5 %, 100 мл	10105, 2005 г.	черная резиновая	0.290
8.	Аминокaproновая кислота, 5 %, 200 мл	031004, 2004 г.	черная резиновая	0.045
9.	Трисоль, 200 мл	181104, 2004 г.	черная резиновая	0.560
10.	Глюкозы раствор 5 %, 200 мл	80105К, 2005 г.	черная резиновая	0.290
11.	Раствор «Рингера-Локка», 200 мл	130804, 2004 г.	черная резиновая	0.630
12.	Реополиглюкин, 200 мл	030405, 2005 г.	черная резиновая	0.490
13.	Реополиглюкин, 200 мл	151104, 2004 г.	черная резиновая	0.420
14.	Реополиглюкин, 200 мл	0050604, 2004 г.	черная резиновая	0.405
15.	Реополиглюкин 200 мл	180604, 2004 г.	черная резиновая	0.280
16.	Реополиглюкин, 200 мл, в полихлорвиниловых пакетах	010904, 2004 г.	нет	нет
17.	Реополиглюкин, 200 мл	131104, 2004 г.	черная резиновая	0.350
18.	Реополиглюкин, 200 мл	050904, 2004 г.	черная резиновая	0.910
19.	Новокаина раствор 0.25 %, 200 мл	60804, 2004 г.	черная резиновая	0.390
20.	Новокаина раствор 0.25 %, 400 мл	810693, 1993 г.	черная резиновая	0.150
21.	Новокаина раствор 0.25 %, 400 мл	1030989, 1989 г.	белая силиконовая	нет
22.	Ципрофлоксацин, 0.2 %, 100 мл	020304, 2004 г.	серая резиновая (бельгийского производства)	нет
<i>чешские производители</i>				
23.	Аминоросток нео SX, 4 %, 400 мл	074600, 2000 г.	красная резиновая	нет

Рисунок 6



Хроматограмма газовой пробы, отобранной из бутылки с препаратом «Реополиглюкин»

метилмеркаптана — 0.0001 мг/м³. Содержание метилмеркаптана в воде водоемов регламентируется на уровне 0.0002 мг/л, сероуглерода — 0.02 мг/л [5-6]. Данные цифры в десятки раз меньше полученных нами цифр фактического содержания этих веществ в инфузионных растворах (Табл. 3). Сероводород и метилмеркаптан присутствуют в выбросах целлюлозно-бумажных производств, их влияние на здоровье населения, проживающего на прилегающих к комбинатам территориях, изучено и описано. В частности, есть данные о влиянии метилмеркаптана на рост числа заболеваний щитовидной железы. Установлено прямое ингибирующее действие метилмеркаптана на активность пероксидазы и другие негативные последствия действия этого вещества на человеческий организм [7].

Поэтому, учитывая высокую токсичность сероуглерода, метилмеркаптана, сероводорода и других летучих соединений серы, представляется необходимым и обязательным срочно провести мероприятия по замене используемого в настоящее время материала пробок на материал, который бы гарантировал отсутствие летучих соединений серы в инъекционных растворах.

Кроме того, данные исследования показывают недостаточность фармакопейной методики контроля сернистых соединений в пробках [1] и необходимость обязательного представления на стадии регистрации данных их прямого хроматографического определения в инфузионных растворах.

Выводы

1. Проведенные исследования показывают, что в инфузионных растворах, находящихся на отечественном рынке, могут присутствовать в значительных и неконтролируемых количествах токсичные сернистые соединения, в частности, сероуглерод. Данные соединения экстрагируются из пробок.

2. Данные сернистые соединения не контролируются в нужной степени фармакопейной методикой контроля сернистых соединений в пробках для инфузионных растворов.

3. Необходимо срочно провести исследования по замене некачественных пробок и запретить их медицинское применение.

ЛИТЕРАТУРА

1. 3.2.9. Гумові закупорювальні засоби для контейнерів з водними лікарськими засобами для парентерального застосування, для порошків і ліофілізованих порошків // Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: РІРЕГ, 2001. - Доповнення 1. - 2004. — С. 143-145.

2. Гризодуб А.И., Левин М.Г., Георгиевский В.П. Влияние упаковки на качество медицинских аэрозолей // Проблемы стандартизации и контроля качества лекарственных средств. — М., 1991. - Т. 1. - С. 79-81.

3. Бондарь В.С. Идентификация токсических веществ, выделенных из резиновых пробок, применяемых для закупорки инфузионных растворов // Вестник проблем биологии и медицины. — Харьков, 1997. - № 7. - С. 25-30.

4. Фармакопейные аспекты методики определения молекулярно-массового распределения в субстанции декстран 40 и готовом лекарственном препарате «Реополиглюкин» / Леонтьев Д.А., Гризодуб А.И., Подпужников Ю.В., Иванов Л.В. // Фармаком. — 2004. - № 1. — С. 3-21.

5. Беспамятнов Г.П., Кротов Ю.А. Предельно допустимые концентрации химических веществ в окружающей среде: Справочник. — Л.: Химия, 1985. — 630 с.

6. Сборник санитарно-гигиенических нормативов и методов контроля вредных веществ в объектах окружающей среды. — М., 1991. — 287 с.

7. Филонов В. А., Ковальский Ю. Г. Функциональное состояние щитовидной железы у детей, подверженных влиянию метилмеркаптана в условиях йодного дефицита // Российский педиатрический журн. — 2004. — № 6. — С. 18-21.

Резюме

Зінченко О.А., Гризодуб О.І., Жиялкова О.Т., Георгієвський В.П., Алмакаєва Л.Г.

Фармакопейні аспекти контролю сполук сірки у пробках препаратів для парентерального застосування

Проведені дослідження показують, що в інфузійних розчинах, наявних на вітчизняному ринку, можуть бути присутніми у значних і неконтрольованих кількостях токсичні сірчисті сполуки, зокрема сірковуглець. Дані сполуки екстрагуються із пробок. Ці сірчисті сполуки не контролюються у належній мірі фармакопейною методикою контролю сірчистих сполук у пробках для інфузійних розчинів. Необхідно терміново провести дослідження із заміни неякісних пробок і заборонити їх медичне застосування.

Summary

Zinchenko A.A., Grizodub A.I., Dzilyakova E.T., Georgiyevsky V.P., Almakayeva L.G.

Pharmacopeia aspects of the control of sulfur compound at closures of parenteral preparations

Conducted studies showed that in infusion solution, which are in domestic market, at considerable and uncontrolled quantities could be present toxic sulfur compound, specifically carbon bisulfide. These compounds were extracted from closures. These sulfur compounds did not controlled in required degree by pharmacopeia method of the control of sulfur compounds in closures for containers for aqueous parenteral preparations. It is necessary to conduct express studies at the substitute of faulty plugs and to forbid their medical use.

Зінченко Александр Анатольевич (р. 1956). Окончил Харьковский государственный университет (1983). Зав. лаб. фармакопейного анализа ГП НЭФЦ. К.фарм.н. (2006).

Гризодуб Александр Иванович (р. 1948). Окончил Харьковский государственный университет (1971). Директор ГП НЭФЦ, Д.х.н. (1990). Профессор (1996). Действительный член Нью-Йоркской Академии Наук (1994). Член Международной ассо-

циации официальных аналитических химиков (1997).

Жилькова Елена Теодоровна. К.фарм.н. Зав. кафедрой технологии лекарственных средств Белгородского государственного университета.

Георгиевский Виктор Петрович (р.1937). Окончил фармацевтическое отделение 1-го Московского мединститута (1959). Работает в

ГП ГНЦЛС (с 1958). Д.фарм.н. (1980). Профессор (1983). Чл.-корр. НАН Украины. Директор ГП ГНЦЛС. Засл. деятель науки и техники Украины (1991).

Алмакаева Людмила Григорьевна. Окончила Харьковский политехнический институт (1983). Работает в ГП ГНЦЛС (с 1979). Зав. лаб. инфузионных и пероральных жидких лекарственных средств (1996). К.фарм.н. (1995).

Фітохімічні дослідження

УДК 54.06:547.466:582.635.38

Берестова С.І., Ковальов В.М., Ковальов С.В.
Національний фармацевтичний університет

Вивчення амінокислотного складу *Humulus lupulus L.*

Представлено результати вивчення якісного складу та кількісного вмісту амінокислот у хмелю звичайному (*Humulus lupulus L.*). У шишках та листі хмелю виявлено 16 амінокислот, у тому числі 9 незамінних: аргінін, гістидин, ізолейцин, лейцин, лізин, метіонін, фенілаланін, треонін, валін. Встановлено, що домінуючими у листі хмелю є аспарагінова (0.70 %) та глютамінова (0.72 %) кислоти, у шишках — аспарагінова (1.85 %), глютамінова (1.75 %) кислоти та лізин (1.80 %).

Кількість препаратів рослинного походження, що використовуються у медицині, постійно зростає. Це, у першу чергу, обумовлено тим, що в рослинах біологічно активні речовини знаходяться в легкозасвоюваних людським організмом комплексах і концентраціях. Крім цього, низька токсичність і можливість тривалого застосування без суттєвої побічної дії дають можливість використовувати рослинні препарати дітям і людям похилого віку, особливо при хронічних формах захворювання [1, 2, 7].

В останній час широке застосування в медичній практиці знаходять лікарські засоби рослинного походження, що містять амінокислоти, пептиди тощо.

Амінокислоти мають широкий спектр фармакологічної дії, вони є основним будівельним матеріалом для синтезу специфічних тканинних білків, ферментів, пептидних гормонів та інших фізіологічно активних сполук. Амінокислоти мають також важливе функціональне значення: глютамінова, аспарагінова та інші кислоти мають нейромедіаторні функції; фенілаланін і тирозин є попередниками біосинтезу дофаміну, норадреналіну, адреналіну, триптофан — попередником серотоніну, гістидин — гістаміну, аргінін бере участь в утворенні азоту оксиду [3, 11]. Кислоту глютамінову призначають головним чином для лікування захворювань ЦНС (епілепсія, психози

тощо), метіонін — при захворюваннях печінки, дистрофії; гістидин — для лікування хворих на гепатит, виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки; гліцин — для лікування алкоголізму та депресій; цистеїн, таурин — в офтальмологічній практиці [8].

Метою даної статті є узагальнення результатів вивчення якісного складу та кількісного вмісту амінокислот у шишках та листях хмелю звичайного.

Хміль звичайний (*Humulus lupulus L.*, род. Cannabaceae) здавна знаходить широке застосування у медичній практиці завдяки різноманітному вмісту біологічно активних сполук.

Як сировину використовують жіночі супліддя — шишки хмелю. За літературними даними вони містять лупулін; ефірну олію, основними складовими якої є мірцен, гумулен, фарнезен; алкалоїд гумулін; гіркі речовини; хлорогенову, неохлорогенову, валеріанову кислоти; флавонові глікозиди; кумарини; вітаміни (рутин, В₁, В₃, В₆, РР) тощо [6, 10].

Останні дослідження виявили седативну, протизапальну, діуретичну, знеболювальну, антиоксидантну й антибактеріальну активності жіночих суплідь хмелю [6].

Матеріали та методи

Для вивчення амінокислотного складу використовували листя та шишки хмелю звичайного, зібрані у Харківській області у 2005 році.

Вивчення якісного складу та кількісного вмісту амінокислот у шишках та листі хмелю звичайного

Завдяки різноманітності функціональних груп молекули α -амінокислот можуть вступати в різні хімічні реакції. Найбільш поширеною та чутливою є нінгідринова реакція. Нінгідрин (трикетогідринденгідрат) при нагріванні з α -амінокислотами спричиняє їх декарбоксилювання з утворенням аміаку, вуглекислого газу та альдегіду. У подальшому аміак, що вивільнився, реагує з відновленим нінгідрином, утворюючи комплекс синьо-фіолетового кольору [4, 5].

Попереднє вивчення якісного складу амінокислот у досліджуваній сировині проводили методом висхідної хроматографії на папері «Filtrak FN-4» у системі розчинників н-бутанол - кислота оцтова - вода (4:1:2). Висушені хроматограми обробляли 0.5 % спиртовим розчином нінгідрину та нагрівали у сушильній шафі при температурі 105 °С. Амінокислоти ідентифікували з достовірними зразками амінокислот за забарвленням плям і значеннями R_f при паралельному хроматографуванні [9]. Одержані дані наведені в Табл. 1.

Кількісний вміст амінокислот проводили за допомогою автоматичного аналізатора амінокислот таким методом. Ретельно подрібнений зразок проби, масою 400 г, попередньо витриманий до постійної маси, поміщали у пробірку місткістю 50 мл, додавали 10 мл води дистильо-

ваної та нагрівали на водяній бані при температурі 50 °С протягом 5 хв, постійно перемішуючи. Повноту екстракції перевіряли за реакцією з розчином нінгідрину, при додаванні якого досліджуваний розчин не змінював колір.

Потім додавали такий самий об'єм кислоти хлористоводневої концентрованої, перемішували, продували азотом для видалення повітря, герметично закупорювали та витримували у термостаті при температурі 120 °С протягом 24 год.

Після закінчення гідролізу пробу фільтрували, розчин переносили у фарфорову чашку, нагрівали при температурі 60 °С до видалення кислоти хлористоводневої з використанням продувки азотом до встановлення рН 1-1.5. Розчин знову фільтрували крізь паперовий фільтр і доводили рН до 2.2 кислотою хлористоводневою. Вимірювали об'єм одержаного розчину, відбирали 1 мл та розводили водою дистильованою до об'єму 2-4 мл. В амінокислотний аналізатор вносили 50 мкл проби.

Визначення вільних амінокислот проводили за цією ж методикою, але без додавання кислоти хлористоводневої.

Якісний аналіз проводили шляхом порівняння часу утримання піка амінокислот проби зі стандартними зразками амінокислот.

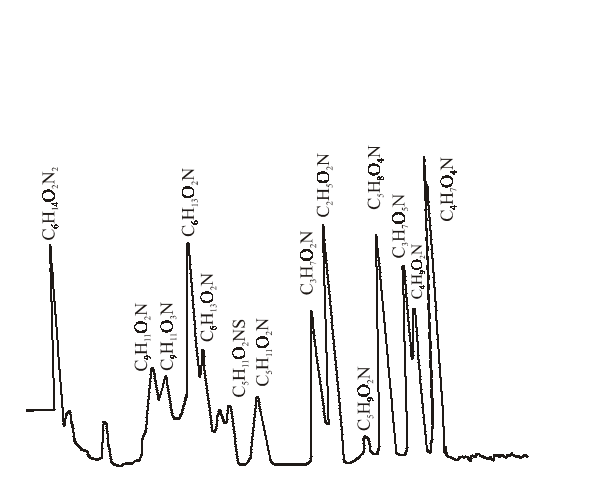
Кількісний аналіз проводили шляхом порівняння площ піків амінокислот проби зі стандартними зразками амінокислот і обчислювали за формулою:

Таблиця

Якісний та кількісний вміст амінокислот у шишках та листях хмелю звичайного

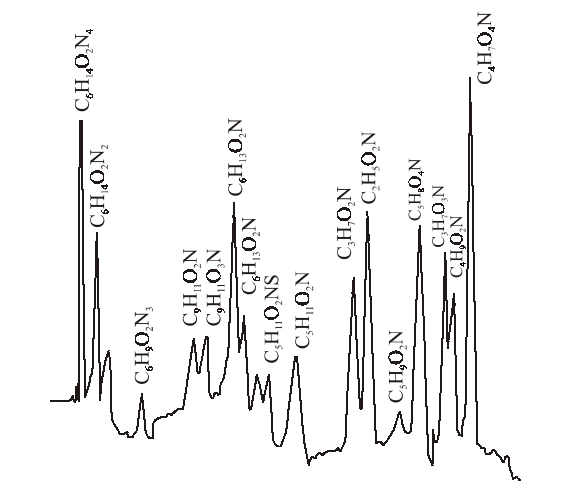
Назва амінокислоти	Загальна формула	R_f БОВ (4:1:2)	Вміст амінокислот (%), у перерахунку на суху сировину			
			листя хмелю		шишки хмелю	
			з'язані	вільні	з'язані	вільні
аспарагінова кислота	$C_4H_7O_4N$	0.16	0.70	0.73	1.85	0.25
треонін	$C_4H_9O_3N$	0.24	0.32	0.25	0.49	0.08
серин	$C_3H_7O_3N$	0.15	0.30	0.20	0.64	0.11
глутамінова кислота	$C_5H_9O_4N$	0.23	0.72	0.43	1.75	----
пролін	$C_5H_9O_2N$	0.24	0.37	0.37	0.63	0.35
гліцин	$C_2H_5O_2N$	0.21	0.28	0.22	0.34	0.06
аланін	$C_3H_7O_2N$	0.20	0.23	0.22	0.52	0.05
валін	$C_5H_{11}O_2N$	0.47	0.29	0.47	0.74	----
метіонін	$C_5H_{11}O_2NS$	0.46	0.37	0.25	0.23	0.05
ізолейцин	$C_6H_{13}O_2N$	0.72	0.40	0.39	0.52	0.14
лейцин	$C_6H_{13}O_2N$	0.63	0.46	0.37	0.82	0.28
тирозин	$C_9H_{11}O_3N$	0.57	0.53	0.47	0.46	0.01
фенілаланін	$C_9H_{11}O_2N$	0.61	0.59	0.45	0.53	0.05
гістидин	$C_6H_9O_2N_3$	0.16	0.18	0.034	0.32	0.02
лізин	$C_6H_{14}O_2N_2$	0.13	0.27	0.13	1.80	----
аргінін	$C_6H_{14}O_2N_4$	0.17	сліди	сліди	0.64	0.60

Рисунок 1



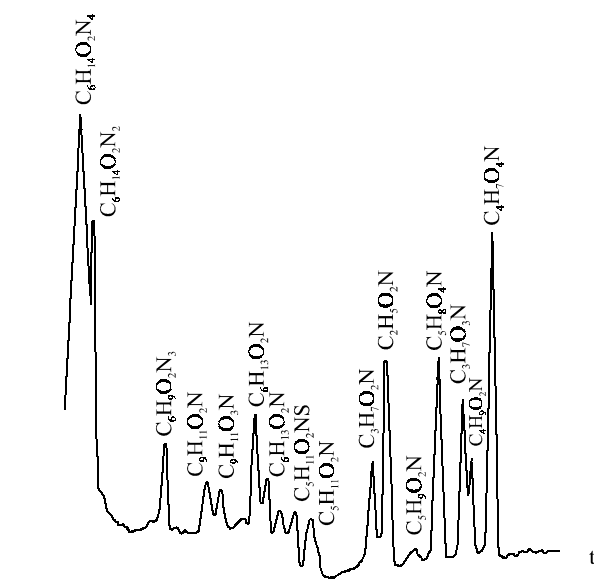
Хроматограма, одержана при визначенні вмісту зв'язаних амінокислот у листі хмелю звичайного

Рисунок 2



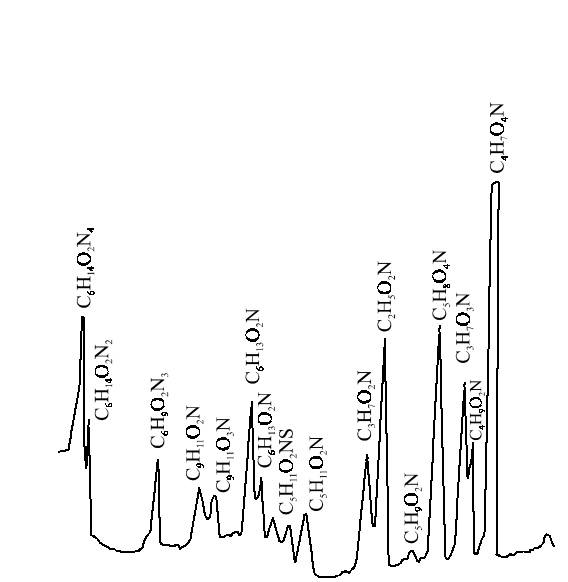
Хроматограма, одержана при визначенні вмісту вільних амінокислот у листі хмелю звичайного

Рисунок 3



Хроматограма, одержана при визначенні вмісту зв'язаних амінокислот у шишках хмелю звичайного

Рисунок 4



Хроматограма, одержана при визначенні вмісту вільних амінокислот у шишках хмелю звичайного

$$C_X (\text{концентрація амінокислоти у зразку}) = \frac{S_0 (\text{площа піка амінокислоти у зразку}) \cdot C (\text{концентрація стандартного зразка амінокислоти})}{S_1 (\text{площа піка стандартного зразка амінокислоти})}$$

Результати та їх обговорення

Результати досліджень амінокислотного складу *Humulus lupulus* L. наведені в Таблиці та представлені на Рис. 1-4.

У шишках та листі хмелю звичайного було виявлено 16 амінокислот, у тому числі 9 неза-

мінних: аргінін, гістидин, ізолейцин, лейцин, лізин, метіонін, фенілаланін, треонін, валін [4]. Встановлено, що домінуючими у листі хмелю є аспарагінова (0.70 %), глутамінова (0.72 %) кислоти, у шишках – аспарагінова (1.85 %), глутамінова (1.75 %) кислоти та лізин (1.80 %).

Висновки

Вперше вивчено якісний склад та кількісний вміст амінокислот у хмелю звичайному. У шишках та листі хмелю було виявлено 16 амінокислот, у тому числі 9 незамінних. Амінокислоти у сировині знаходяться пере-

важно у зв'язаному вигляді. Встановлено, що домінуючими у листі хмелю є аспарагінова (0.70 %), глутамінова (0.72 %) кислоти, у шишках — аспарагінова (1.85 %), глутамінова (1.75 %) кислоти та лізин (1.80%).

ЛІТЕРАТУРА

1. Амінокислотний та мінеральний склад екстрактів із листя евкаліпту // Кошовий О.М., Комісаренко А.М. // Фармаком. — 2004. - № 4. — С. 57-61.
2. Бородіна Н.В., Ковальов С.В. Амінокислотний склад *Populus tremula* L. // Фармаком. — 2003. - № 4. - С. 32-36.
3. Біологічна хімія: Підручник — Х.: Основа; Вид-во УкрФА, 1999. — 640 с.
4. Губський Ю.І. Біологічна хімія: Підручник. — Київ-Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. — 508 с.
5. Кретович В.Л. Биохимия растений: Учебник. - 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Высшая школа, 1986. — 503 с.
6. Ліпкан Т.М. Хміль звичайний — лікарська та харчова рослина // Фітотерапія в Україні. - 2000. - № 3-4. - С. 37-40.
7. Соколов С.Я. Фитотерапия и фитотерапевтика: Руководство для врачей. - М.: Медицинское информационное агентство, 2000. — 976 с.
8. Фармакологія: Підручник / І.С. Чекман, Н.О. Горчакова, В.А. Туманов та ін. / За ред. І.С. Чекмана - К.: Вища школа, 2001. — 598 с.
9. Хроматографія на бумазі / Под ред. И.М. Хайса и К. Мацека. — М.: Изд-во иностран. лит-ры, 1962. — 851 с.
10. European Pharmacopoeia. — 5th ed. — Sup. 5.6. — Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2005.
11. Wagner H., Bladt S. Plant drug analysis. — Berlin: Springer, 2001. — 384 p.

Резюме

Берестова С.И., Ковалев В.Н., Ковалев С.В.

Изучение аминокислотного состава *Humulus lupulus* L.

Представлены результаты изучения качественного состава и количественного содержания аминокислот в

хмеле обыкновенном (*Humulus lupulus* L.). В шишках и листьях хмеля обнаружено 16 аминокислот, в том числе 9 незаменимых: аргинин, гистидин, изолейцин, лейцин, лизин, метионин, фенилаланин, треонин, валин. Установлено, что доминирующими в листьях хмеля являются аспарагиновая (0.70 %) и глутаминовая (0.72 %) кислоты, в шишках — аспарагиновая (1.85 %), глутаминовая (1.75 %) кислоты и лизин (1.80 %).

Summary

Berestova S.I., Kovalev V.N., Kovalev S.V.

Study of amino acid composition of *Humulus lupulus* L.

Results of the study of qualitative composition and quantitative content of amino acids in *Humulus lupulus* L. were given. In strobiles and leaves were determined 16 amino acids, including 9 essential: arginine, histidine, isoleucine, leucine, lysine, methionine, phenylalanine, threonine, valine. It was established that in leaves dominating were aspartic (0.70 %) and glutamic (0.72 %) acids, in strobiles - aspartic (1.85 %) and glutamic (1.75 %) acids and lysine (1.80 %).

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

Ковальов Володимир Миколайович. Закінчив Національний фармацевтичний інститут (1969). Д.фарм.н. (1985). Професор. Зав. кафедри фармакогнозії НФаУ.

Ковальов Сергій Володимирович. Закінчив Національну фармацевтичну академію України (1994). К.фарм.н. (1997). Доцент кафедри хімії природних сполук НФаУ.

Готові лікарські засоби

УДК. 615.453.4

Загорій В.А., Стромко С.Б., Камінський П.Б., Буцька В.Є.
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика
ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»

Дослідження технології одержання таблеток ранітидину, покритих плівковою оболонкою

Показано, що при застосуванні вологозахисного покриття на основі полівінілового спирту та лецитину одержано стабільний препарат «Ранітидин-Дарниця, таблетки по 150 мг, покриті оболонкою» поліпшеної якості зі збереженням кінетики вивільнення ранітидину в дослідах *in vitro*.

Проблема поліпшення якості таблетованих препаратів в Україні є досить актуальною. Збільшення асортименту вітчизняних твердих лікарських форм потребує впровадження сучасних технологій, високоефективних допоміжних матеріалів, а також розробки на їх основі нових раціональних технологічних схем виробництва.

У світовій практиці постійно ведуться дослідження з розробки та удосконалення технології одержання твердих лікарських форм із плівковим покриттям, що виконує захисні функції, коригує або маскує смак, запобігає дегідратації та летючості діючої речовини. Такі покриття розчинні в рідких середовищах полярної, напівполярної та неполярної природи,

мають задані значення рН, ступінь іонного обміну тощо.

У номенклатурі вітчизняних препаратів близько 80 % містять лікарські речовини, нестійкі до впливу факторів зовнішнього середовища: вологи, світла, температури, леткі (що випаровуються), гігроскопічні, неприємні на смак, що вивітрюються (дегідратуються) тощо.

Отже, у вітчизняній фармацевтичній практиці на сьогодні актуальним є створення сучасних науково обґрунтованих технологій плівкових покриттів для твердих лікарських препаратів із різними фізико-хімічними та хімічними властивостями.

Метою даної статті є узагальнення результатів роботи з удосконалення технології одержання таблеток ранітидину, що полягає у заміні декоративного плівкового покриття на основі гідроксиметилпропілцелюлози (ГПМЦ) на вологозахисне покриття.

Матеріали та методи

Шість підприємств України випускають лікарські засоби на основі субстанції ранітидину гідрохлориду, п'ять із них виробляють препарат у формі таблеток, покритих оболонкою, одне - таблетки без оболонки. Як естетичне покриття використовується оболонка на основі полімеру ГПМЦ, хоча експериментально доведено, що ранітидину гідрохлорид є досить нестійкою до факторів зовнішнього середовища субстанцією. При довготривалому дослідженні стабільності субстанції ранітидину гідрохлориду при температурі 25 °С та відносній вологості повітря 60 % встановлено, що субстанція різних фірм-виробників, що зберігалася в негерметичній упаковці протягом 3 місяців, піддається окисненню та дії вологи з утворенням темно-коричневих включень. Короткострокові дослідження (згідно Директиви 75/318 ЕЕС) при температурі 40 °С та відносній вологості повітря 75 % виявили значні зміни зовнішнього вигляду субстанції вже за декілька діб. Результати аналітичних досліджень підтверджують ріст вмісту домішок у препараті вище максимальної межі. Тому лікарська форма у вигляді таблеток повинна мати функціональне вологозахисне покриття та фасуватися у чарункову упаковку, які б максимально захищали субстанцію від розкладання протягом всього терміну придатності препарату [1].

Робота з підвищення якості препарату «Ранітидин-Дарниця, таблетки по 150 мг, покриті оболонкою» була проведена на базі дослід-

ницької лабораторії й цеху твердих і м'яких лікарських засобів «ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Серед досліджуваних готових сумішей для нанесення плівкового покриття із вологозахисною функцією за оптимальне було вибрано покриття, до складу якого входять полівініловий спирт, лецетин, тальк, титану діоксид, ксантанова камедь і барвник. Вологозахисного ефекту надає покриттю як плівкоутворювач — полівініловий спирт, так і лецетин. Лецетин відноситься до фосфоліпідів - природних амфотерних ПАР. Це складні ефіри фосфорної кислоти із гліцеридами жирних кислот і холіном. Ступінь адсорбції ПАР на поверхні залежить від будови їх молекул. Кількісною характеристикою, що обумовлює межі застосування ПАР, є співвідношення між гідрофільною та гідрофобною частинами, тобто гідрофільно-ліпофільний баланс (ГЛБ) [2].

Так, ПАР зі значеннями ГЛБ близько 1.5 використовуються в якості антиспінувачів, зі значеннями 3.5-6.0 - як емульгатори для емульсій типу «вода у маслі». Для утворення емульсій типу «масло у воді» використовуються ПАР із більш високими значеннями ГЛБ, а саме у межах 8-18. ГЛБ для змочування має бути близько 7-9, для просочення — 13-15, для розчинення — 15-18.

Характерною ознакою найбільш ефективних ліпофільних, вологозахисних лецетинів та емульгаторів, що використовуються в дисперсній системі «вода у маслі», є низьке значення ГЛБ, що дорівнює 4 [3].

Слід відзначити таку особливість плівкового покриття з лецетином, як здатність при взаємодії з гідрофільними речовинами зберігати біофармацевтичну доступність на рівні покриття на основі ГПМЦ (у дослідях *in vitro*). Фірми-виробники готових сумішей, що використовуються в якості вологозахисного покриття для гідрофільних препаратів, рекомендують нанесення покриття для створення прогнозованого результату в кількості 4-6 % від маси таблетки-ядра.

Проведемо розрахунки необхідної кількості покриття для таблеток ранітидину.

Площа поверхні таблеток діаметром 9 мм та висотою 4.3 мм становить:

$$S = \pi(d \cdot h + \frac{1}{2}d^2) = 3.14(9 \cdot 4.3 + \frac{1}{2} \cdot 9^2) = 248.688 \text{ мм}^2 \approx 2.5 \text{ см}^2$$

Для однієї таблетки кількість вологозахисного покриття, у міліграмах, у перерахунку на суху речовину, становить:

$$0.05 \cdot 300 = 15 \text{ мг/табл.}$$

де:

0.05 — середнє, із запропонованого фірмою-виробником, значення кількості нанесеного покриття на таблетку-ядро;

300 — маса таблетки-ядра, у грамах.

Товщина вологозахисного покриття становить:

$$15\text{мг} : 2.5\text{ см}^2 = 6.0\text{ мг/см}^2$$

На сьогоднішній день у таблетках ранітидину кількість покриття (у перерахунку на суху речовину) складає 12 мг/табл. Відповідно товщина цього покриття становить 4.8 мг/см². Слід врахувати також, що втрати на стадії покриття регламентовані до 30 %.

Для вологозахисного покриття використовували 18 % водні суспензії (у перерахунку на сухі речовини). Параметри процесу покриття таблеток-ядер із використанням вологозахисного покриття відрізняються від режимів нанесення покриття на основі ГПМЦ через різну природу речовин, що входять до їх складу [4].

Результати та їх обговорення

У Таблиці зазначені технологічні параметри процесу нанесення вологозахисного покриття на таблетки-ядра ранітидину.

Напрацьовані у достатній кількості зразки препарату «Ранітидин-Дарниця, таблетки по 150 мг, покриті оболонкою», у різних видах упаковки було закладено на зберігання при кімнатній температурі для довготривалого дослідження та у кліматичну камеру для вивчення стабільності в умовах короткострокових досліджень. У випробуванні на стабільність порівнювалися зразки препарату з різною товщиною вологозахисної оболонки (від 4.8 мг/см² до 6 мг/см²), для порівняння досліджували також препарат із покриттям на основі ГПМЦ. Зразки препарату, покриті оболонкою на основі ГПМЦ, фасовані в різні типи упаков-

ки, у тому числі й чарункову, в короткострокових дослідженнях при температурі 40 °С та відносній вологості повітря 75 % за декілька днів виявили значні зміни зовнішнього вигляду. Препарат із вологозахисною оболонкою також виявив зміни зовнішнього вигляду, але за більш тривалий термін - декілька тижнів та місяців, у залежності від товщини оболонки та типу упаковки. В умовах вивчення стабільності даного лікарського засобу при температурі 30 °С та вологості 65 % просліджується тенденція: в одному типі упаковки, при однаковій товщині оболонки препарат із вологозахисним покриттям, порівняно з покриттям на основі ГПМЦ, більш стабільний.

На основі даних, одержаних при вивченні стабільності препарату, зроблено остаточний вибір типу упаковки та найбільш оптимальної товщини вологозахисної оболонки.

У даний момент препарат «Ранітидин-Дарниця, таблетки по 150 мг, покриті оболонкою» удосконаленого складу проходить перереєстрацію, після завершення якої буде впроваджений у серійне виробництво.

Висновки

Проведеними дослідженнями встановлено, що заміна складу оболонки препарату «Ранітидин-Дарниця, таблетки по 150 мг, покриті оболонкою», не спричинила змін методик контролю лікарської форми.

Зразки препарату «Ранітидин-Дарниця, таблетки по 150 мг, покриті оболонкою» (свіжовиготовлені та у процесі зберігання) удосконаленого складу пройшли аналітичний контроль. Одержані результати підтверджують відповідність лікарського засобу вимогам всіх аналітичних тестів, зазначених у проекті нормативної документації.

Таблиця

Технологічні параметри процесу покриття

Технологічний параметр	Значення технологічного параметра
завантаження барабану, %	80
швидкість обертання барабану, 1/хв	12
кут нахилу форсунки, градус	90
відстань форсунки до шару таблеток, см	25
температура вхідного повітря, °С	65-75
температура вихідного повітря, °С	40-50
температура продукту, °С	44-48
витрата суспензії, мл/хв/кг	від 2 до 4
тиск розпилення суспензії, бар	2.0
діаметр отвору форсунки, мм	1.0
в'язкість суспензії, спз	85.0
тривалість нанесення покриття на таблетки-ядра, хв	120.0

ЛІТЕРАТУРА

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. - Харків: ПІРЕГ, 2001. — С. 528-531.
2. European Pharmacopoeia. - 5th ed.- Suppl. 5.6. — Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2006.
3. Коллидон. Поливинилпирролидон для фармацевтической промышленности. — Фолькер Бюлер, 2001. - С. 191-214.
4. Промышленная технология лекарств / Под ред. проф. Чуешова В.И. — Харьков, 1999. - Том 2 - С. 235-240.

Резюме

Загорий В.А., Стромко С.Б., Каминский П.Б., Буцкая В.Е.

Исследование технологии получения таблеток ранидина, покрытых пленочной оболочкой

Показано, что при использовании влагозащитного покрытия на основе поливинилового спирта и лецитина получен стабильный препарат «Ранитидин-Дарница, таблетки по 150 мг, покрытые оболочкой» улучшенного качества, с сохранением кинетики высвобождения ранидина в опытах *in vitro*.

Summary

Zagoriy V.A., Stromko S.B., Kaminskiy P.B., Butskaya V.E.

Study of the technology of the production of Ranitidine film coated tablets

It was shown that at the use of damp-proof coat at the base of polyvinyl alcohol and lecithin was obtained stable

preparation «Ranitidine -Darnitsa, coated tablets on 150 mg» of improved quality with the retaining of the kinetics of Ranitidine release in tests *in vitro*.

Загорій Володимир Антонович (н. 1951). Закінчив Ленінградський хіміко-фармацевтичний інститут. Зав. кафедри промислової фармації Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика. Д.фарм.н. Професор.

Стромко Сергій Борисович (н. 1975). Закінчив промисловий факультет Української фармацевтичної академії (1997). Працює на ЗАТ «ФФ «Дарниця» (від 2004). Провідний інженер-технолог дослідницької лабораторії.

Камінський Павло Болеславович (н. 1982). Закінчив Національний політехнічний університет, факультет хімічної технології неорганічних речовин (2004). Працює на ЗАТ «ФФ «Дарниця» (від 2004). Інженер-технолог дослідницької лабораторії.

Буцка Вікторія Євгенівна. Закінчила Вітебський медичний інститут, фармацевтичний факультет (1987). Доцент кафедри промислової фармації Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика. К.фарм.н.

Стандартизація лікарських засобів

УДК 615.282.07

Демченко В.О., Петренко В.В.
Запорізький державний медичний університет

Спектрофотометричне визначення кетоконазолу в таблетках

Запропоновано спектрофотометричний спосіб кількісного визначення кетоконазолу в таблетках. В основі методу лежить реакція взаємодії препарату з алізариновим червоним С. Спосіб характеризується достатньою чутливістю та простою виконання. Проведена стандартизована процедура валідації методики кількісного визначення кетоконазолу в таблетках.

В останні два десятиріччя актуальною проблемою практичної медицини є зростання грибкових інфекцій. Для боротьби з цими захворюваннями лікарі мають цілий арсенал протигрибкових засобів, як природного так і синтетичного походження. Найбільш чисельною групою синтетичних антимікотиків є азоли, що включають лікарські засоби для системного та місцевого застосування.

Представником цієї групи є кетоконазол (Ketoconazolum, Ketoconazole), похідне імідазолу. Препарат синтезований у 1977 році та впроваджений у лікувальну практику у 1986 році. Він став першим лікарським засобом серед імідазолів і взагалі серед антимікотиків широкого спектра дії. Кетоконазол можна призначати перорально і застосовувати для

лікування системних мікозів. Він також використовується і для місцевого застосування [9].

На фармацевтичному ринку України лікарські форми кетоконазолу (таблетки, крем, суппозиторії вагінальні, шампуні) представлені 14 торгівельними назвами 18 виробників, що робить актуальним розробку нових методів аналізу. Згідно з [14] і [11] кількісне визначення субстанції кетоконазолу проводять за допомогою методу неводного титрування кислотою хлорною у середовищі кислоти оцтової безводної та метилетилового кетону, точку еквівалентності визначають потенціометрично.

Із літературних джерел відомо, що визначення кетоконазолу в лікарських формах проводять методами високоефективної рідинної

хроматографії (ВЕРХ) [12, 17, 19, 21, 22], міцелярної електрокінетичної хроматографії [28], хроматографії у тонкому шарі і денситометрії [23], адсорбційної інверсійної вольтамперометрії [15, 26, 27], інверсійної вольтамперометрії і полярографії на ртутному електроді [10], пульс-вольтаметричного аналізу [25]. Запропоновані методи спектрофотометрії в УФ та видимій області спектру на основі реакцій із трийодидом, алізариновим червоним С, кислотою пікриною, 2,3-дихлор-5,6-диціано-п-бензохіноном, йодом, бромкрезоловим зеленим, солями заліза та ін. [13, 16, 18, 20, 24, 29].

Більшість із цих методів потребує певного обладнання або ж є складними у виконанні, що не робить їх широко розповсюдженими. Отже, розробка нових, специфічних і простих у виконанні способів визначення кетоконазолу в лікарських формах є доцільною.

Метою нашої роботи було вивчення реакції кетоконазолу з алізариновим червоним С, розробка на цій основі методики його кількісного визначення в таблетках і проведення валідації методики кількісного визначення таблеток кетоконазолу.

Експериментальна частина

Об'єктом дослідження був лікарський засіб «АПО-Кетоконазол, таблетки, 200 мг» (серія 10904, середня маса таблетки 0.3312 г; серія 10206, середня маса таблетки 0.3281 г), що містять в якості допоміжних речовин декстрати водяні, натрій кроскармелозу, магнія стеарат, кремнія діоксид колоїдний.

В якості стандарту застосовували ФСЗ ДФУ кетоконазолу (с. 130902).

У роботі використовували реактиви і розчинники: алізариний червоний С (ТУ 6-09-07-1598) кваліфікації ч.д.а., вода очищена (ДФУ), етанол 96 % (ДФУ); аналітичне обладнання: спектрофотометр СФ-46, спектрофотометр Сагу 50, ваги АДВ-200, ваги лабораторні електричні АВ-204-S/A, мірний посуд класу В.

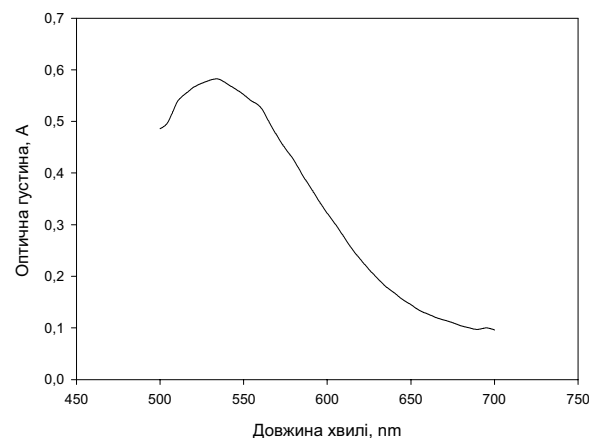
Експериментально встановлено, що кетоконазол реагує з алізариновим червоним С при кімнатній температурі у водно-етанольному середовищі з утворенням продукту реакції темно-червоного кольору, що має максимум світлопоглинання за довжини хвилі 531 нм (Рис. 1). У цих умовах реакція є більш чутливою, а методика виконання — простішою у порівнянні з описаними в літературі методами [16, 29].

Межа виявлення для кетоконазолу, розрахована за загальновідомою методикою [1], становить 3.95 мкг/мл.

Підпорядкування основному закону світлопоглинання відбувається в межах концентрації кетоконазолу 5.2-6.0 мг/100 мл.

Розрахунок вмісту кетоконазолу, в одній таблетці, у грамах, проводили методом стандарту, використовуючи розчин СЗ кетоконазолу.

Рисунок 1



УФ-спектр поглинання кетоконазолу

Методика кількісного визначення кетоконазолу в таблетках

Випробовуваний розчин. Наважку (Табл. 1, 2) порошку 20 розтертих таблеток поміщають у мірну колбу місткістю 25 мл, розчиняють у 15 мл етанолу, ретельно перемішують протягом 10 хв і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до позначки. Одержаний розчин фільтрують, перші порції фільтрату відкидають, а з наступних беруть 1 мл, переносять у мірну колбу місткістю 25 мл, додають 5 мл 1 % розчину алізаринового червоного С і доводять об'єм розчину водою очищеною до позначки.

Розчин порівняння. 0.0325 г (точна наважка) СЗ кетоконазолу поміщають у мірну колбу місткістю 25 мл, розчиняють у 15 мл етанолу, ретельно перемішують протягом 10 хв, доводять об'єм розчину тим самим розчинником до позначки. 1 мл одержаного розчину переносять у мірну колбу місткістю 25 мл, додають 5 мл 1 % розчину алізаринового червоного С і доводять об'єм розчину водою очищеною до позначки.

Оптичну густину одержаних розчинів вимірюють за довжини хвилі 531 нм.

Вмісту кетоконазолу в одній таблетці, у грамах, рахуючи на середню масу однієї таблетки, обчислюють за формулою:

$$X = \frac{A \cdot C_0 \cdot 25 \cdot 25 \cdot m_{\text{сер.}}}{A_0 \cdot m \cdot 100} \quad (1)$$

Таблиця 1

Метрологічні характеристики кількісного визначення кетоконазолу в таблетках «АПО-Кетоконазол, таблетки, 200 мг» (серія 10904, середня маса таблетки 0.3312 г)

Наважка, г	A_0	A	Знайдено, г	Метрологічні характеристики
0.0543	0.633	0.636	0.1992	$\bar{X} = 0.1990$ $S = 0.0003550$ $S_{\bar{x}} = 0.0001449$ $\Delta x = 0.0009126$ $\Delta x = 0.0003726$ $\epsilon = 0.1872$
0.0546		0.640	0.1993	
0.0550		0.644	0.1991	
0.0551		0.644	0.1987	
0.0570		0.665	0.1984	
0.0618		0.724	0.1992	

Примітка.

n=6, p=0.95

де:

A — оптична густина випробовуваного розчину;

A_0 — оптична густина розчину СЗ кетоконазолу;

C_0 — концентрація кетоконазолу в розчині СЗ кетоконазолу (0.0052 г/100 мл);

$m_{сер.}$ — середня маса таблетки, у грамах;

m — маса наважки порошку таблеток, у грамах.

Вимоги: $\pm 5\%$ від вмісту, зазначеного у розділі «Склад» (згідно ДФУ).

Валідація аналітичної методики

Згідно з вимогами Державної Фармакопеї України (ДФУ) [6], методики кількісного визначення, що включаються до аналітичної нормативної документації, мають бути валідовані.

Нами була проведена валідація аналітичної методики «кількісне визначення» для готового лікарського засобу — таблетки кетоконазолу — за основними валідаційними характеристиками — лінійністю, правильністю, точністю, робастністю згідно стандартизованої процедури валідації методик кількісного аналізу лікарських засобів методом стандарту [4, 5, 7].

Методика аналізу, що валідується, є специфічною, бо в умовах експерименту забарвлена сполука утворюється тільки з кетоконазолом.

Моделльні розчини, вимірювання та розрахунки

Готувалися модельні розчини, в яких концентрація кетоконазолу лінійно змінюється в межах діапазону, у відсотках: 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120. Готували розчин порівняння та компенсаційний розчин. Фактичні концентрації кетоконазолу у кожному розчині

розраховувалися, виходячи з фактичних наважок. Ці фактичні концентрації розраховувалися також у відсотках до фактичної концентрації кетоконазолу в розчині порівняння.

$(X_{i, \%} = (C_i/C_{st}) \cdot 100)$. В Табл. 3 приведені фактичні величини $X_{i, факт.}$

Проводили вимірювання оптичної густини (3 рази для кожного розчину з вийманням кювети) за схемою: розчини 1-9, розчин порівняння. Для кожного із 9 модельних розчинів і розчину порівняння усереднювали оптичні густини за трьома вимірюваннями, отримуючи величини A_i та відносні стандартні відхилення $RSD\%$. Розраховували відношення середніх значень оптичних густин для кожного з 9 розчинів до середнього значення оптичної густини для розчину порівняння, отримуючи величини $Y_{i, \%} = (A_i/A_{st}) \cdot 100$. Знаходили також величини $Z_{i, \%} = (Y_i/X_i) \cdot 100$. Результати розрахунків представлені в Табл. 2.

Розрахунок параметрів лінійної залежності $Y = b \cdot X + a$ проводили за допомогою методу найменших квадратів. Знайдено:

$$Y_i = 0.99991 X_i + 0.24245$$

Одержані величини b, a, s_b, s_a (стандартні відхилення для b і a), s_r (залишкове стандартне відхилення) і R_c (коефіцієнт кореляції) занесені у Табл. 3, а отримана у нормалізованих координатах пряма наведена на Рис. 2.

Збіжність і правильність

Результати визначення збіжності та правильності представлені в Табл. 2.

Методика є точною на рівні збіжності, так як знайдене значення відносного довірчого інтервалу (0.99) менше критичного значення для збіжності результатів (1.60): $\Delta\% = 0.99 \leq 1.60$ систематична похибка методики суттєво менше регламентованих допусків вмісту).

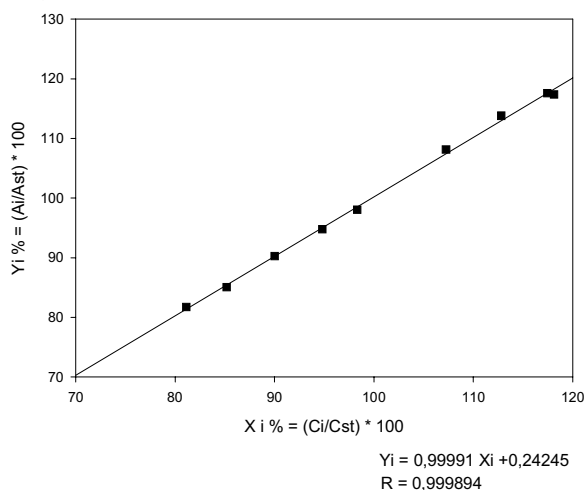
Таблиця 2

Результати аналізу модельних сумішей та їх статистична обробка

№ модельного розчину	Наважка, мг ($m_{st}=32.5$)	Введено до концентрації розчину порівняння (%) $X_i = (C_i/C_{st}) \cdot 100$	Середні оптичні густини $A_{st} = 0.6028$	Знайдено до концентрації розчину порівняння (%) $Y_i = (A_i/A_{st}) \cdot 100$	Знайдено в доведеного (%) $Z_i = (Y_i/X_i) \cdot 100$
1	43.2	81.13	0.4928	81.75	100.76
2	45.3	85.19	0.5127	85.05	99.84
3	48.0	90.00	0.5442	90.28	100.31
4	50.5	94.81	0.5712	94.76	99.95
5	52.4	98.31	0.5909	98.03	99.72
6	57.2	107.25	0.6519	108.15	100.84
7	60.1	112.82	0.6860	113.80	100.87
8	62.6	117.44	0.7088	117.58	100.12
9	63.0	118.13	0.7077	117.40	99.38
середнє, \bar{Z} , %					100.20
відносне стандартне відхилення, S_z , %					0.53
відносний довірчий інтервал $\Delta\% = t(95\%, 8) \cdot S_z = 1.860 \cdot S_z$					0.99
критичне значення для збіжності результатів $\Delta\% \leq$					1.60
систематична похибка $\delta = \bar{Z} - 100 $					0.20
критерій незначущості систематичної похибки $\delta \leq \Delta\%/3 = 0.99/3 = 0.33 > 0.20$ $\delta \leq \max \delta = 0.51 > 0.20$					виконується виконується
загальний висновок про точність методики					коректна

Виконується критерій незначущості систематичної похибки $\delta\%/3$, отже методика аналізу визначення характеризується достатньою збіжністю та правильністю у всьому діапазоні концентрацій (80-120)%.

Рисунок 2



Лінійна залежність оптичної густини від концентрації кетоконазолу у нормалізованих координатах

Внутрішньолабораторна точність

Дослідження внутрішньолабораторної точності проводили на 5 пробах одного зразка

препарату у 3 різні доби (m) різними аналітиками. Аналіз кожної проби проводили за вищезазначеною методикою. Метрологічні характеристики розраховували по відношенню оптичних густин одержаних розчинів (A_i) до оптичної густини розчину порівняння (A_{st}) кожного дослідження. Результати представлені у Табл. 4.

Як бачимо, відношення $\Delta_{intra} = 1.76 \cdot SD_z \leq \max \Delta\%$ виконується.

Методика є точною на рівні внутрішньолабораторної точності.

Стабільність розчинів у часі (робастність)

Найважливішою характеристикою є стійкість аналізованого розчину у часі. Для визначення цього параметру проводили вимірювання оптичної густини (A) випробуваного розчину та розчину порівняння (A_{st}) (по три рази з вийманням кювети) після приготування розчинів через 15 хв, 30 хв, 45 хв, 60 хв. Дані представлені у Табл. 5.

Як бачимо з Табл. 5, $\Delta_i \% \leq \Delta \max \delta \% = 0.51\%$, таким чином випробуваний розчин та розчин порівняння є стійкими протягом не менше 1 год.

Прогноз невизначеності прободготовки

Для прогнозу невизначеності прободготовки методики було розраховано похибки кож-

Таблиця 3

Метрологічні характеристики лінійної залежності

Величина	Значення	Критерії для допусків (95-105) %, число точок 9	Висновок
b	0.99991	-	
s_b	0.01744	-	
a	0.24245	≤ 2.6	відповідає
s_a	1.76802	-	
s_r	0.68508	≤ 0.84	відповідає
R_c	0.99894	≥ 0.99810	відповідає

Таблиця 4

Результати перевірки внутрішньолaborаторної точності

№ розчину	Величини Z_i , %		
	1 дослід	2 дослід	3 дослід
1	102.41	100.34	100.06
2	104.12	102.75	100.58
3	100.34	99.05	99.91
4	102.21	101.73	100.03
5	103.84	101.32	100.06
середнє	102.58	101.04	100.13
об'єднане середнє Z_{intra} (%)	101.25		
S_z (%)	1.51	1.41	0.26
SD_z (%)	1.2022		
$\Delta_{intra} = t [95\%, (m \cdot n - 1)] \cdot SD_z / \sqrt{5} = \leq \max \Delta\%$	1.7613 · 1.2022 / $\sqrt{5} = 0.9469 = 1.60$		

Таблиця 5

Стабільність розчинів у часі

	t, хв					Середнє	RSD _t %	A _t %	max δ , %
	0	15	30	45	60				
A_0	0.6788	0.6775	0.6766	0.6737	0.6741	0.6761	0.325	0.901	0.255 \leq 0.51
A	0.6776	0.6754	0.6743	0.6710	0.6727	0.6742	0.375	1.039	
Y_i , %	99.82	99.69	99.66	99.60	99.79	99.71	0.092	0.255	

Таблиця 6

Розрахунок невизначеності пробопідготовки

Операція пробопідготовки	Параметр розрахункової формули (1)	Невизначеність, A %
<i>розчин порівняння</i>		
1) взяття наважки СЗ кетоконазолу	P_0	0.2 мг/32.5 мг · 100 % = 0.62 %
2) доведення до об'єму в мірній колбі місткістю 25 мл	25	0.23
3) взяття аліквоти піпеткою 1 мл	1	0.6 %
4) доведення до об'єму в мірній колбі місткістю 25 мл	25	0.23 %
<i>випробовуваний розчин</i>		
1) взяття наважки порошку таблеток	P_1	0.2 мг/53.3 мг · 100 % = 0.38
2) доведення до об'єму в мірній колбі місткістю 25 мл	25	0.23
3) взяття аліквоти піпеткою 1 мл	1	0.6 %
4) доведення до об'єму в мірній колбі місткістю 25 мл	25	0.23 %

ної операції для розчину порівняння та випробовуваного розчину, виходячи з розрахункової формули кількісного визначення (1), а також загальну невизначеність (Δ_{sp}). Для цього використовували підхід і граничні невизначеності

мірного посуду, описані в [2]. Дані представлено в Табл. 6.

$$\Delta_{SP} = \sqrt{0.62^2 + 0.23^2 + 0.6^2 + 0.23^2 + 0.38^2 + 0.23^2 + 0.6^2 + 0.23^2} = 1.21\%$$

Повна невизначеність аналізу

Повну невизначеність аналізу обчислювали за формулою:

$$\Delta_{As} = \sqrt{\Delta_{SP}^2 + \Delta_{FAO}^2}$$

де:

Δ_{SP} — невизначеність пробопідготовки;

Δ_{FAO} — прогнозована невизначеність вимірювань (кінцева аналітична операція) = 0.70 % [4].

$$\begin{aligned} \Delta_{As} &= \sqrt{1.21^2 + 0.70^2} = \\ &= 1.40 \% \leq \max \Delta_{As} = 1.60 \% \end{aligned}$$

Як бачимо, прогнозована повна невизначеність результатів для методики кількісного визначення не перевищує критичного значення $\max \Delta_{As} = 1.60$ %. Таким чином, методика буде давати коректні результати і в інших лабораторіях.

Висновки

1. Запропоновано спектрофотометричний спосіб кількісного визначення кетоконазолу за реакцією з алізариним червоним С.

2. Опрацьована методика застосована для кількісного визначення кетоконазолу в таблетках.

3. Проведена процедура валідації методики кількісного визначення на прикладі готового лікарського засобу «АПО-Кетоконазол, таблетки, 200 мг».

4. Запропонована методика характеризується достатньою чутливістю, простотою виконання і може бути використана при контролі якості лікарських засобів.

ЛІТЕРАТУРА

- Булатов М.И., Калинин И.П. Практическое руководство по фотометрическим методам анализа. - 5-е изд. - Л.: Химия, 1986. - 432 с.
- Гриздуб А.И. Валидация спектрофотометрических методик количественного анализа лекарственных средств в соответствии с требованиями ГФУ // Фармаком. - 2002. - № 3. - С. 42-50.
- Воспроизводимость фармакопейных спектрофотометрических методик количественного определения лекарственных средств в различных лабораториях / Гриздуб А.И., Зволинская Н.Н., Архипова Н.Н., Леонтьев Д.А., Денисенко Н.В., Доценко Т.Н. // Фармаком. - 2004. - № 2. - С. 20-34.
- Стандартизованная процедура валидации методик количественного анализа лекарственных средств методом стандарта / Гриздуб А.И., Леонтьев Д.А., Денисенко Н.В., Подпружников Ю.В. // Фармаком. - 2004. - № 3. - С. 3-17.
- Гриздуб А.И. Стандартные процедуры валидации методик контроля качества лекарственных средств // Фармаком. - 2006. - № 1/2. - С. 35-44.
- Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр» — 1-е вид. — Харків: PIPEГ, 2001. — 556 с.

- Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр» — 1-е вид. — Харків: PIPEГ, 2001. — Доповнення 1. — 2004. — 520 с.
- Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. - 14-е изд., перераб., испр. и доп. - М.: ООО «Изд-во Новая Волна», 2002. - Т. 2. - С. 352-366.
- Пішак В.П., Заморський І.І. Протигрибкові засоби: Навчальний посібник. - Чернівці: Медуніверситет, 2006. - 280 с.
- Stripping voltammetric and polarographic techniques for the determination of anti-fungal ketoconazole on mercury electrode / Arrans Pablo, Arrans Adela, Modera Jose Maria, Cid Adolfo, Arrans Juan Francisco // J. Pharm. And Biomed. Anal. — 2003. — Vol. 33, No. 4. - P. 589-596.
- British Pharmacopoeia. - London: HMSO, 2004. - P. 1123-1125.
- Chao L. Simultaneous determination of four anti-dandruff agents including octopirox in shampoo products by reversed-phase liquid chromatography // Int. J. Cosmet. Sci. - 2001. — Vol. 23, No. 3. - P.183-188.
- Synchronous spectrofluorimetric determination of famotidine, fluconazole and ketoconazole in bulk powder and in pharmaceutical dosage forms / El-Bayoumi A., El-Shanawany A.A., El-Sadek M.E., Abd El-Sattar A. // Spectrosc. Lett. - 1997. — Vol. 30, No. 1. - P. 25-46.
- European Pharmacopoeia. - 5th ed. - Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2006. - P. 1872-1873.
- Farhadi Khalil, Maleki Ramin, Shamsipur Mojtaba. Triiodide ion-selective polymeric membrane electrode based on ketoconazole-triiodide ion pair // Electroanalysis. - 2002. — Vol. 14, No. 11. - P. 760-766.
- Farhadi Khalil, Maleki Ramin. Triiodide ion and alizarin red S as two new reagents for the determination of clotrimazole and ketoconazole // J. Pharm. and Biomed. Anal. - 2002. — Vol. 30, No. 4. - P. 1023-1033.
- Simultaneous determination of ketoconazole and formaldehyde in a shampoo: liquid chromatography method development and validation / Heyden Y. Vander, Nguyet A. Nguyen Minh, Detaevernier M.R., Massart D.L., Plaizier-Vercammen J. // J. Chromatogr. A. - 2002. — Vol. 958, No. 1-2. - P. 191-201.
- Spectrophotometric determination of some pharmaceutical piperazine derivatives by charge-transfer and ion-pair complexation methods / Issa Y. M., Abou-Attia F.M., Abdel-Gawad F.M., Abdel-Hamid S.M. // Sci. pharm. - 2002. — Vol. 70, No. 3. - P. 253-269.
- Kublin E., Kaniewska T. Identification and determination of antimycotic substances, derivatives of imidazole, by HPLC // J. pharm. belg. - 1998. — Vol. 53, No. 3. - P. 208.
- Spectrophotometric determination of some n-donating drugs using DDQ / Kelani Kh., Bebawy L.I., Abdel-Fattah L., Ahmad A.-K.S. // Anal. Lett. - 1997. — Vol. 30, No. 10. - P. 1843-1860.
- Low A.S., Wangboonskul J. An HPLC assay for the determination of ketoconazole in common pharmaceutical preparations // Analyst. - 1999. - Vol. 124, No. 11. - P. 1589-1593.
- Validation of an HPLC method on short columns to assay ketoconazole and formaldehyde in shampoo / Nguyen Minh Nguyet A., Tallieu L., Plaizier-Vercammen J., Massart D.L., Vander Heyden Y. // J. Pharm. and Biomed. Anal. - 2003. — Vol. 32, No. 1. - P. 1-19.
- Roychowdhury U., Das S.K. Rapid identification and quantitation of clotrimazole, miconazole, and ketoconazole in pharmaceutical creams and ointments by thin-layer chromatography-densitometry // J. AOAC Int. - 1996. — Vol. 79, No. 3 - P. 656-659.
- Sadeghi Susan, Shamsipur Mojtaba. A new extractive-spectrophotometric method for the determination of

- ketoconazole from pharmaceutical preparations // *Anal. Lett.* - 1998. — Vol. 31, No. 15. - P. 2691-2705.
25. Shamsipur Mojtaba, Farhadi Khalil // *Electroanalysis.* - 2000. — Vol. 12, No. 6. - P. 429-433.
26. Shamsipur Mojtaba, Farhadi Khalil. Adsorptive stripping voltammetric determination of ketoconazole in pharmaceutical preparations and urine using carbon paste electrodes // *Analyst.* - 2000. — Vol. 125, No. 9. - P. 1639-1643.
27. Shamsipur Mojtaba, Jalali Fahimeh. Preparation of a ketoconazole ion-selective electrode and its application to pharmaceutical analysis // *Anal. Sci.* - 2000. — Vol. 16, No. 5. - P. 549-552.
28. Di-er junyi daxue xuebao / Shi Guo-Bing, Wu Xiang-Feng, Shen Juan, Xhai Yi-Feng // *Acad. J. Second Mil. Med. Univ.* - 2003. — Vol. 24, No. 12. - P. 1344-1346.
29. Study of the Charge Transfer Reaction between Clotrimazolom and Alizarin Red / Zhao Gui-zhi, Hua-kan, Liu Yue, Mu Wei. // *Spectrosc. and Spectral Anal.* — 2001. — Vol. 21, No. 5. — P. 733-734.

Резюме

Демченко В.А., Петренко В.В.

Спектрофотометрическое определение кетоконазола в таблетках

Предложен спектрофотометрический способ количественного определения кетоконазола в таблетках, в основе которого лежит реакция взаимодействия препара-

та с ализариновым красным С. Способ характеризуется достаточной чувствительностью и простотой выполнения. Проведена стандартизованная процедура валидации методики количественного определения кетоконазола в таблетках.

Summary

Demchenko V.A., Petrenko V.V.

Spectrophotometric determination of ketoconazole in tablets

Spectrophotometric method of quantitative determination of ketoconazole in tablets, at the basis of which was the reaction of interaction of the preparation with alizarin red C, was suggested. The method was defined by sufficiently sensitive and simple at realization. Standardized procedure of the validation of the method of quantitative determination of ketoconazole in tablets was conducted.

Демченко Вікторія Олександрівна. Закінчила фармацевтичний факультет Запорізького медичного інституту (1993). Асистент кафедри управління та економіки фармації ЗДМУ.

Петренко Володимир Васильович. Закінчив Запорізький фармацевтичний інститут (1962). Д.фарм.н. (1984). Професор (1987). Завідувач кафедри аналітичної хімії ЗДМУ.

Технологія лікарських засобів

УДК 615.453.6:615.322:663.252.6

Домар Н.А., Січкара А.А., Пашнєв П.Д.
Національний фармацевтичний університет

Розробка складу та технології таблеток із вичавок винограду культурного

Експериментально обґрунтовано застосування методу вологої грануляції для одержання таблеток із вичавок винограду культурного. Вивчено вплив виду та концентрації зв'язувальних та інших допоміжних речовин на фізико-хімічні та фармако-технологічні властивості таблеткових мас і показники якості таблеток. Розроблено склад та запропоновано раціональну технологію виробництва таблеток.

Останнім часом у всьому світі інтерес до лікарських препаратів на основі природної сировини залишається високим, попит на них постійно зростає. Це пов'язано зі значними перевагами цих препаратів перед синтетичними лікарськими засобами. Біологічно активні речовини рослинних препаратів легко включаються в біохімічні процеси людини, вони, як правило, містять декілька біологічно активних речовин, мають широкий спектр терапевтичної дії, характеризуються плавним наростанням фармакологічного ефекту. Завдяки багатовіковим традиціям і величезному досвіду народної медицини сформувалося позитивне відношення споживачів до лікарських засобів із рослинної сировини.

На сьогодні актуальним є створення лікарських та лікувально-профілактичних засобів на основі здрібненої рослинної сирови-

ни, що характеризується різноманітними видами фармакологічної активності [13].

Ще з часів тибетської медицини відомо про цілющі властивості винограду культурного (*Vitis vinifera* L., род. Vitaceae). Різні морфологічні органи цієї рослини виявляють виражену терапевтичну дію [8, 14]. Особливий інтерес викликають відходи виноробного виробництва — вичавки винограду, що є джерелом цінних біологічно активних речовин. В основному, це поліфенольні сполуки, більша частина яких зосереджена у шкірці та насінні виноградної ягоди. Вони представлені поліфенолами флавоноїдної природи (антоціани, лейкоантоціани, катехіни), дубильними речовинами, нефлавоноїдними поліфенолами — транс-кофейною, транскумаровою, галовою кислотами та похідним стильбену ресвератролом, що виявляють імуномодулюючі, антиокси-

дантні, радіопротекторні та інші властивості [2, 5, 9].

На кафедрі хімії природних сполук Національного фармацевтичного університету (НФаУ) Кузнецовою В.Ю. під керівництвом Кисличенко В.С. було вивчено якісний і кількісний склад вичавок із винограду сорту Каберне-Совіньон. Під керівництвом Дикого І.Л. на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології НФаУ була доведена виражена імунотимулююча активність сировини, встановлена разова доза (250 мг) [10].

Метою даної статті є узагальнення результатів досліджень із розробки складу та технології таблетованого препарату з вичавок винограду культурного.

Об'єкти та методи

Об'єктом дослідження обраний порошок вичавок винограду культурного сорту Каберне-Совіньон, таблеткові маси та таблетки з вичавок винограду.

Фізико-хімічні та фармако-технологічні властивості досліджуваної субстанції встановлені за відомими методиками [3, 4, 11].

При виготовленні таблеток використовували такі допоміжні речовини: кальцію стеарат, лактозу, крохмаль картопляний, полівінілпіролідон (ПВП), колідон, поліетиленоксид 4000 (ПЕО-4000), целюлозу мікроталічну (МКЦ), натрій кроскармелозу, сорбіт, аеросил, бутилгідроксианізол. При вологій грануляції застосовували зволожувачі: крохмальний клейстер, цукровий сироп, розчини желатину, натрію карбоксиметилцелюлози (Na-КМЦ), Plasdone K 29/32, пектину, ПВП, цукрового сиропу з ПВП.

Таблетки середньою масою 0.57 г одержували на настільній таблетковій машині типу НТМ-01Е пуансонами діаметром 12 мм і оцінювали за такими показниками якості: стійкість до роздавлювання, стираність, розпадання, однорідність маси та зовнішній вигляд згідно з [3]. При визначенні стираності таблеток без оболонки використовували пристрій барабанного типу з однією лопаттю, механічну стійкість до роздавлювання досліджували на приладі моделі ТВТ фірми «Ервека» (Німеччина).

Результати та їх обговорення

Вибір способу одержання таблеток зі здрібної рослинної сировини залежить від основних фізико-хімічних і фармако-технологічних характеристик її порошкових фракцій, що визначаються їх фізичними властивостями (формою та розміром частинок, вологістю та ін.).

Вивчені властивості порошку вичавок показали, що через високий ступінь дисперсності та шорсткої поверхні частинок він мав дуже низьку плинність (хоча частинки мали ізометричну форму) та не пресувався [4]. Відсутність пресованості визначається наявністю високопружних властивостей порошку, тому при таблетуванні необхідно використовувати зв'язувальні та інші допоміжні речовини, що покращили б міцність таблеток і плинність таблеткової маси [12].

Показники вологопоглинання, а також колір субстанції спричиняють необхідність покриття таблеток оболонкою. Високу здатність до вологопоглинання також слід враховувати і при виборі упаковки для таблеток.

На початку дослідження таблетки одержували методом прямого пресування, що останнім часом набуває все більшої популярності через технологічні переваги та більшу економічність перед вологим гранулюванням. За даними літератури [1, 7, 15], використання допоміжних речовин може значно покращити властивості таблеткових мас і сприяти одержанню якісних таблеток. Величина насипної густини, що перевищує 300 кг/м³, також може вказувати на можливість використання методу прямого пресування. Було розглянуто таблеткові маси з різними видами та співвідношенням допоміжних речовин (Табл. 1). Для підвищення механічної міцності таблеток до складу таблеткової маси вводили МКЦ, лактозу, сорбіт.

Таблетки всіх складів мали дуже крихкі краї, навіть максимальна кількість МКЦ не покращила цей показник. Із Табл. 1 видно, що зі збільшенням у складі вмісту МКЦ показники якості таблеток дещо покращуються, але не відповідають вимогам ДФУ. Стираність таблеток жодного зі складів не була задовільною. При одержанні таблеток прямим пресуванням таблеткові маси всіх зазначених у Табл. 1 складів не мали достатньої плинності та характеризувалися високим значенням насипного об'єму. Відхилення від середньої маси таблеток, одержаних методом прямого пресування, становило 6.67 %, що не відповідає вимогам ДФУ. Найбільш технологічними виявилися склади 3 та 4. Таблетки складу 4 мали найкращу стійкість до роздавлювання, добре розпадання, але інші параметри були незадовільними. Плинність таблеткової маси складу 4 (із сорбітом) була дещо вищою ніж складів 3 МКЦ, але незадовільною, стираність при цьому залишалася високою.

Таблиця 1

Показники якості таблеток, одержаних методом прямого пресування

Склад	Склад таблеткової маси, %	Плинність, с/100 г зразка	Стійкість до роздавлювання, Н	Стіраність, %	Розпадання, с
1	ПВВ ¹ 55 МКЦ 20 лактоза 24 кальцію стеарат 1	66.5	5.5 ± 0.5	таблетки не витримують випробовування	23.0 ± 2.5
2	ПВВ 55 МКЦ 34 лактоза 10 кальцію стеарат 1	83.3	8.2 ± 0.3	таблетки не витримують випробовування	22.0 ± 0.5
3	ПВВ 55 МКЦ 44 кальцію стеарат 1	142.8	10.0 ± 0.5	таблетки не витримують випробовування	24.0 ± 1.4
4	ПВВ 55 сорбіт 44 кальцію стеарат 1	52.6	22.0 ± 0.4	таблетки не витримують випробовування	110.0 ± 3.0

Примітки:

ПВВ — порошок виноградних вичавок;
n = 5, P = 95 %.

На підставі експериментальних даних зроблено висновок, що для таблетування порошку вичавок винограду культурного не може бути використаний метод прямого пресування, що зумовило вибір технології вологої грануляції з використанням ефективних зв'язувальних речовин. Тому подальші дослідження були спрямовані на одержання таблеток методом вологої грануляції, що дозволило за рахунок одержання рівномірних за розміром гранул надати масі необхідної плинності.

Для вивчення впливу зв'язувальних речовин на фармако-технологічні властивості гранулятів і показники якості таблеток було досліджено такі зволожуючі агенти: 3 %, 5 %, 7 % крохмальний клейстер; цукровий сироп 64 %; водні розчини желатину 20 %; натрію карбоксиметилцелюлози (Na-КМЦ) 8 %; ПВП 10 %, 20 %, 25 %; Plasdone K 29/32 15 %, 25 %; 3 % розчин пектину з цукром; цукровий сироп, приготований на 20 % розчині ПВП. Одержання таблеткових мас здійснювали у такій послідовності: порошок діючої речовини зволожували зв'язувальним розчином і перемішували до одержання однорідної маси. Оптимальну кількість зволожувача визначали експериментально: до одержання вологої компактною маси, що вільно гранулюється. Вологу масу гранулювали крізь сито з розміром отворів 1 мм. Сушіння гранул здійснювали у сушильній шафі. Висушені гранули знову піддавали грануляції крізь те саме сито. Далі гранули опудрювали кальцію стеаратом і таблетували.

Для визначення оптимального зволожувача було проведено дослідження розпадання

таблеток і стійкості таблеток до роздавлювання. Результати наведено в Табл. 2.

Використання в якості зволожувача 20 % розчину желатину не дає можливості одержати якісний гранулят; при використанні крохмального клейстеру, цукрового сиропу, розчину Na-КМЦ, пектину гранулят мав задовільні характеристики (плинність 14.58 ± 1.5 с/100 г, насипна густина 0.417 ± 0.04 г/мл), але таблетки не мали достатньої міцності.

Найкращі показники якості мали таблетки, одержані зволоженням водним розчином ПВП. При використанні 25 % розчину ПВП гранулят мав набагато меншу насипну густину, ніж гранулят із 20 % розчином ПВП, таблетки не витримували випробування на розпадання. Таблетки, одержані за допомогою 20 % розчину ПВП, мали кращі показники стійкості до роздавлювання та розпадання, тому подальші дослідження були спрямовані на вдосконалення складу таблеток з цим зв'язувальним розчином. ДФУ. На Рисунку наведені таблеткові маси з різними допоміжними речовинами та зволожені 20 % водним розчином ПВП. Вміст порошку виноградних вичавок була однаковою у кожній таблетковій масі та становив 0.25 г. Усі одержані грануляти опудрювалися 1 % кальцію стеарату.

Як видно із Рисунка, таблетки з МКЦ у складі мають кращу стійкість до роздавлювання та швидше розпадаються у порівнянні з таблетками складу А. Додавання колідону та ПЕО-4000 не покращило показників якості таблеток у порівнянні з таблетованою лікарською формою з МКЦ (склад В). Таблетки, до

Таблиця 2

Залежність основних показників якості таблеток від виду та концентрації зволожувача

Зволожувач	Залишкова вологість грануляту, %	Розпадання, с	Стійкість до роздавлювання, Н
крохмальний клейстер 3 %	3.49 ± 0.01	20.0 ± 0.1	4.6 ± 0.2
крохмальний клейстер 5 %	3.64 ± 0.02	22.0 ± 0.1	5.5 ± 0.1
крохмальний клейстер 7 %	2.92 ± 0.02	26.0 ± 0.1	7.6 ± 0.2
цукровий сироп 64 %	1.73 ± 0.01	360.0 ± 1.5	6.8 ± 1.2
розчин желатину 20 %	4.13 ± 0.02	563.0 ± 2.5	15.4 ± 0.6
розчин Na-КМЦ 8 %	2.79 ± 0.01	1500.0 ± 6.3	13.1 ± 0.5
розчин пектину 3 %	4.60 ± 0.03	120.0 ± 0.5	12.8 ± 0.1
розчин цукрового сиропу, приготований на 20 % ПВП	3.50 ± 0.02	291.0 ± 9.3	22.5 ± 0.4
розчин ПВП 10 %	2.34 ± 0.02	106.0 ± 0.6	11.8 ± 1.5
розчин ПВП 20 %	1.55 ± 0.01	840.0 ± 3.4	25.8 ± 0.7
розчин ПВП 25 %	3.52 ± 0.02	1250.0 ± 5.5	25.6 ± 0.1
розчин Plasdone K 29/32 15 %	4.65 ± 0.01	30.0 ± 0.2	12.5 ± 0.4
розчин Plasdone K 29/32 25 %	4.13 ± 0.03	960.0 ± 4.0	22.6 ± 0.2

Примітка.

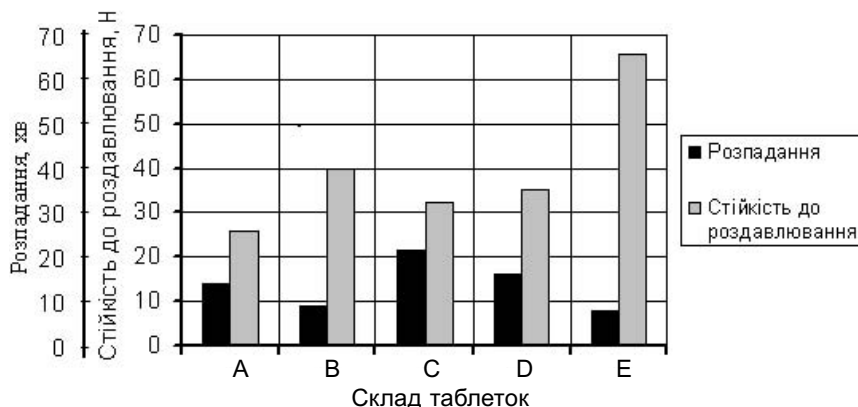
n = 5, P = 95%

складу яких входить сорбіт, мають стійкість до роздавлювання та час розпадання, що відповідають вимогам Державної Фармакопеї України. Величина стираності таблеток складала (0.20 ± 0.02) %. Згідно з [6], сорбіт має належні пластифікуючу здатність та здатність до вологостабілізації, оптимальну пресованість, надає таблеткам достатньої міцності, а також забезпечує необхідний зовнішній вигляд таблеток. Для покращення розчинності та дезінтеграції використовували натрій кроскармелозу [16].

Як антиоксидант використаний бутилгідроксианізол (БОА). Додавання кальцію стеарату знизило силу виштовхування таблеток із матриці. Остаточний склад таблеткової маси: активна субстанція, сорбіт, ПВП, натрію кроскармелоза, бутилгідроксианізол, кальцію стеарат. Таблетки-ядра за всіма показниками якості відповідали вимогам ДФУ.

Для захисту діючих речовин таблеток від дії світла, кисню повітря, вологи середовища та покращення зовнішнього вигляду на таблетки-

Рисунок



Залежність розпадання та стійкості до роздавлювання таблеток від виду та вмісту допоміжних речовин

Примітки:

A — ПВВ;

B — ПВВ + МКЦ;

C — ПВВ + МКЦ + колідон (5 %);

D — ПВВ + МКЦ + колідон (5 %) + ПЕО-400;

E — ПВВ + сорбіт.

Усі склади зволожено 20 % розчином ПВП.

ядра була нанесена плівкова оболонка. Нами розроблено технологію покриття таблеток водною суспензією на основі готової композиції Opadry (фірма «Cologon», Англія). Було відпрацьовано технологічні параметри процесу нанесення покриття із визначенням критичних точок. Покриття наносили в кількості 3.5 % від маси таблетки-ядра.

Висновки

1. Експериментально обґрунтовано застосування методу вологої грануляції для одержання таблеток із вичавок винограду культурного.

2. Проведено дослідження процесу грануляції порошку виноградних вичавок і впливу виду та концентрації зв'язувального розчину на технологічні властивості грануляту та показники якості таблеток. Для одержання якісних таблеток рекомендовано застосовувати 20 % водний розчин полівінілпіролідону.

3. На підставі вивчення фізико-хімічних та фармако-технологічних властивостей таблеткових мас розроблено оптимальний склад та технологію таблеток.

4. Із метою захисту від впливу факторів зовнішнього середовища на основі готової композиції Opadry розроблено технологію покриття таблеток плівковою оболонкою.

ЛІТЕРАТУРА

1. Современные вспомогательные вещества в производстве таблеток. Использование высокомолекулярных соединений для совершенствования лекарственных форм и оптимизации технологического процесса / Воскобойникова И.В., Авакян С.Б., Сокольская Т.А. и др. // Химико-фармацевтический журнал. — 2005. - № 1. - С. 22-29.
 2. Гоженко О.І., Славина Н.Г., Лобенко О.О. Біофлавоноїди і радіорезистентність // Фармацевтичний журнал. - 1997. - № 4. - С. 71-76.
 3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: РИРЕГ, 2001. — 556 с.
 4. Домар Н.А., Січкарь А.А., Пашнев П.Д. Вивчення властивостей порошку вичавок винограду культурного з метою створення таблетованого лікувально-профілактичного засобу // Тез. доп. VI Національного з'їзду фармацевтів, 28-30 вересня 2005 р. — Харків, 2005. — С. 215-216.
 5. Дудкин М.С., Щелкунов Л.Ф. Пищевые волокна продуктов переработки винограда как сорбенты экологически вредных веществ // Известия вузов пищевых технологий. — 1998. - № 2-3. - С. 77-79.
 6. Разработка состава и технологии таблеток-ядер тинидазола / Емшанова С.В., Зуев А.П., Садчикова Н.П. и др. // Химико-фармацевтический журнал. — 2004. - № 11. - С. 42-45.
 7. Допоміжні речовини та їх застосування в технології лікарських форм / Жогло Ф., Возняк В., Попович В., Богдан Я. — Львів: Вид-во «Центр Європи», 1996. - С. 82-83.

8. Костюшин С.И. Фитотерапия. Травник для детей // Фармацевтический журнал. — 1997. - № 6. - С. 96-105.
 9. Кузнецова В.Ю., Кисличенко В.С. Вичавка винограду культурного як перспективне джерело отримання біологічно активних добавок // Тези доп. конф., вересень 2004 р. — Тернопіль, 2004. — С. 113-115.
 10. Кузнецова В.Ю., Кисличенко В.С. Поліфенольні сполуки винограду культурного // Медична хімія. — 2004. - Т. 6, № 1. — С. 59-63.
 11. Технологія ліків промислового виробництва: Підручник / В.І. Чуешов, Л.М. Хохлова, О.О. Ляпунова та ін. / За ред. В.І. Чуешова — Х.: Вид-во НФаУ, 2003. — 720 с.
 12. Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. тр. / Под ред. В.П. Георгиевского и Ф.А. Конева. — ООО «РИРЕГ», 1996. — 784 с.
 13. Хишова О.М. Создание таблеток и капсул на основе измельченного лекарственного растительного сырья: Автореф. дис. ... д.фарм.н. — Витебск, 2006. — 39 с.
 14. Шупта Д. Виноград культурний // Науковий світ. — 2003. - № 6. — С. 17.
 15. Enstanbung beim Tablettenherstellen // Chem. — Ind. — Techn. — 1995. — Bd. 67, No. 1. — S. 32.
 16. Encyclopedia of Parmaceutical Technology. — 2nd ed. // Ed. by James Swarbrick and James C. Boylan. — New York: Marsel Dekker, Inc., 2002. - Vol. 1, 2, 3.

Резюме

Домар Н.А., Січкарь А.А., Пашнев П.Д.

Разработка состава и технологии таблеток из выжимок винограда культурного

Експериментально обосновано применение метода влажной грануляции для получения таблеток из выжимок винограда культурного. Изучено влияние вида и концентрации связующих и других вспомогательных веществ на физико-химические и фармако-технологические свойства таблеточных масс и показатели качества таблеток. Разработан состав и предложена рациональная технология производства таблеток.

Summary

Domar N.A., Sichkar A.A., Pashnev P.D.

Development of composition and technology of tablets of Vitis vinifera L. pressed skins

The use of damp granulation method for the obtaining of tablets of *Vitis vinifera* L. pressed skins was experimentally grounded. The influence of type and concentration of binders and other excipients to physico-chemical and technological properties of tableting mass and tablets quality indices was studied. It was developed the composition and efficient technology of tablets obtaining was suggested.

Домар Ніна Анатоліївна. Закінчила Національний фармацевтичний університет (2004). Аспірант (2004).

Січкарь Антоніна Анатоліївна. К.фарм.н. (2001). Доцент кафедри промислової фармації НФаУ (2003).

Пашнев Петро Дмитрович. Д.фарм.н. (1992). Професор кафедри заводської технології ліків НФаУ (1992).

Рослинні препарати та їх фармакологічна дія

УДК 615.214.24

Левицкий А.П., Литвиненко В.И., Макаренко О.А., Россаханова Л.Н.,
Ходаков И.В., Зеленина Ю.В., Попова Н.В.

Институт стоматологии АМН Украины (г. Одесса)

Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств»
Национальный фармацевтический университет

Остеотропные свойства флаванолигнанов расторопши пятнистой

Исследовано влияние комплекса флаванолигнанов расторопши пятнистой на экскрецию ионов кальция у животных при овариэктомии. Показано, что флаванолигнаны значительно снижают экскрецию кальция, увеличивают его накопление минерализованными тканями с увеличением плотности бедренной кости, снижающуюся после овариэктомии. В костной ткани флаванолигнаны снижают активность протеаз и фосфатаз, незначительно влияя на коэффициенты ЩФ/КФ и ОПА/Э.

Народный опыт использования порошков и отваров из плодов расторопши при заболеваниях печени насчитывает уже около тысячи лет.

В 60-х годах прошлого столетия было показано, что лечебное действие препаратов из расторопши обусловлено наличием в них флаванолигнанов, сочетающих свойства биофлаваноидов и фенилпропаноидов [1]. Выделенные из плодов расторопши пятнистой флаванолигнаны силибин, изосилибин, силидианин и др. входят в состав таких гепатопротекторов как, например, легалон, карсил, силибор, синемар. Входящие в состав флаванолигнанов биофлаваноиды (в частности, 3-,5-,7,3',4'-пентагидроксифлаванон или таксифолин) обладают широким спектром биологического действия, включающего антиоксидантные, антиферментные, нейро- и эндокринномодулирующие, гепатопротекторные и др. свойства [2]. Ранее было изучено остеотропное действие биофлаваноидов [3, 4], которое нашло применение в стоматологии и травматологии.

Целью настоящего исследования явилось изучение остеотропных свойств флаванолигнанов из плодов расторопши пятнистой.

Материалы и методы

Комплекс флаванолигнанов получен из плодов расторопши пятнистой — *Silybum marianum* (L.) Gaerth, семейства Asteraceae. По составу и качеству он соответствует ВФС 42У-7/37-215-95 на силибор.

Остеотропные свойства комплекса были изучены на 50 белых крысах-самках в возрасте 8 месяцев, массой (250 ± 12) г. У 34 крыс воспроизводили остеопороз путем осуществления овариэктомии [5]. Комплекс флаванолигнанов растворяли в этаноле и затем разводили

ли водой дистиллированной в 20 раз. Концентрация вводимого внутрижелудочно комплекса составила 2 мг/мл. Баланс кальция в организме крыс изучали в метаболических клетках в соответствии с [5] и ранее опубликованными данными [4]. Содержание кальция в моче, кале и корме определяли по методу [6]. Плотность бедренной кости определяли по методу [5]. В гомогенатах бедренной кости определяли активность эластазы [7], общую протеолитическую активность (ОПА) [8], активность щелочной (ЩФ) и кислой (КФ) фосфатаз [9].

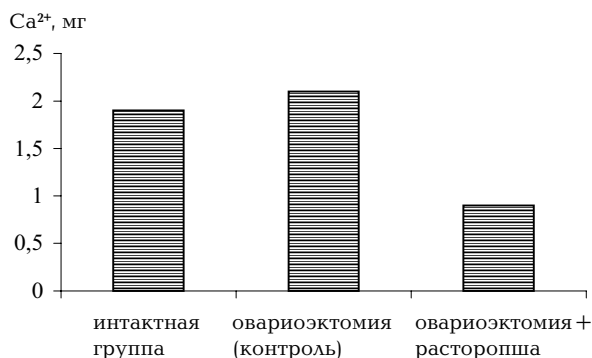
Результаты и их обсуждение

На Рис. 1-3 показано, что овариэктомия вызывает резкое снижение всасывания кальция в кишечнике, о чем свидетельствует более чем двукратное увеличение содержания этого элемента в кале. Выделение кальция с мочой мало изменялось при овариэктомии, однако его поглощение минерализованными тканями при этом значительно снижалось. Введение крысам комплекса флаванолигнанов расторопши несколько увеличивает всасывание кальция в кишечнике ($p > 0.1$), существенно снижает его выделение с мочой ($p < 0.01$) и увеличивает его поглощение костными (минерализованными) тканями ($p > 0.05$).

В Табл. 1 представлены результаты определения плотности бедренной кости крыс после овариэктомии и введения препарата. Из этих данных видно, что овариэктомия вызывает снижение плотности бедренной кости (главным образом за счет дистального эпифиза), а введение комплекса флаванолигнанов достоверно ее увеличивает.

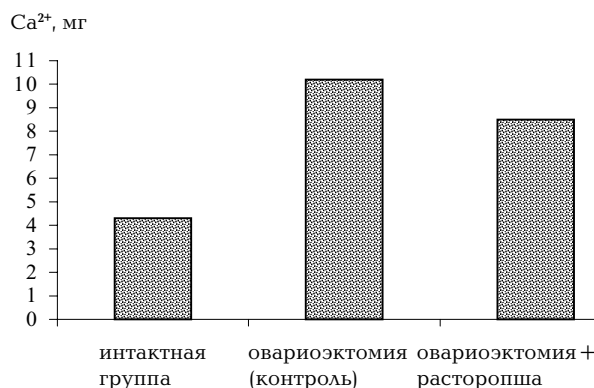
В Табл. 2 представлены результаты определения активности ферментов костной ткани, из которых видно, что комплекс флаваноли-

Рисунок 1



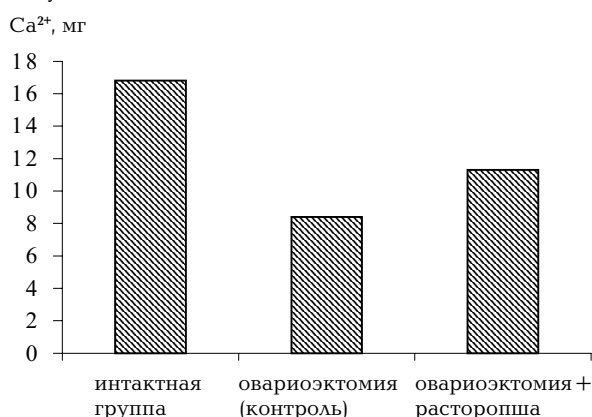
Количество Ca²⁺, выведенного с мочой

Рисунок 2



Количество Ca²⁺, выведенного с калом

Рисунок 3



Поглощение Ca²⁺ в организме на 100 г массы животных

гнанов достоверно снижает активность фосфатаз, однако их соотношение при этом изменяется очень незначительно.

Комплекс несколько снижает активность протеаз бедренной кости и несущественно влияет на соотношение их активности [10].

Из полученных данных следует, что, в отличие от обычных биофлавоноидов [3], флаванолигнаны расторопши мало влияют на органический матрикс кости, их действие на костную ткань проявляется, главным образом, задержкой экскреции кальция.

Выводы

1. Комплекс флаванолигнанов из расторопши пятнистой снижает экскрецию кальция с

мочой, увеличивая его накопление минерализованными тканями.

2. Комплекс увеличивает плотность бедренной кости, снижающуюся после овариэктомии.

3. Флаванолигнаны расторопши снижают активность фосфатаз и протеаз кости, однако на коэффициенты ЩФ/КФ и ОПА/Э влияют незначительно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Куркин В.А. Расторопша пятнистая — источник лекарственных средств (Обзор) // Химико-фармацевтический журнал. — 2003. — Т. 37, № 4. — С. 27—40.
2. Левицкий А.П., Воскресенский О.Н., Носийчук С.В. Роль полифенолов пищи в формировании местной резистентности тканей ротовой полости // Вісник стоматології. — 2005. - № 3 (48). — С. 2—8.
3. Левицкий А.П., Макаренко О.А., Сукманский О.И. Фитострогены (биохимия, фармакология, применение в медицине). - Одесса, 2002. - 95 с.
4. Влияние биофлавоноидов на обмен кальция у крыс после овариэктомии / Левицкий А.П., Макаренко О.А., Ходаков И.В., Россаханова Л.Н., Зеленина Ю.В., Попова Н.В., Литвиненко В.И. // Фармаком. — 2006. - № 3. - С. 39-43.
5. Экспериментальные методы исследования стимуляторов остеогенеза: Методические рекомендации / Левицкий А.П., Макаренко О.А., Деньга О.В., Сукманский О.И., Подорожная Р.П., Россаханова Л.Н., Ходаков И.В., Зеленина Ю.В. — Киев, 2005. — 36 с.
6. Словак З., Семенкова Л. Определение общего кальция в сыворотке крови спектрофотометрическим методом, основанном на реакции с гиокаль-бис-(2-окси-анилином) // Лабораторное дело. — 1974. - № 2. — С. 19-22.
7. Visser L., Blouf E.R. The use of p-nitrophenyl-N-tret-butyl-oxycarbonyl-L-alaninate as a substrate for elastase // Biochem. of Biophys. Acta. — 1972. — Vol. 268, No. 1. — P. 275-280.

Таблица 1

Влияние комплекса флаванолигнанов расторопши на плотность бедренной кости крыс

Кость	Группа животных		
	интактная (n=7)	овариэктомия (ОЭ) (n=7)	ОЭ + комплекс (n=9)
целая бедренная кость	1.553±(1.232·10 ⁻²)	1.538±(1.802·10 ⁻²)	1.567±(8.565·10 ⁻³)
бедренная кость без дистального эпифиза	1.552±(1.164·10 ⁻²)	1.555±(1.481·10 ⁻²)	1.553±(1.066·10 ⁻²)
дистальный эпифиз	1.567±(2.332·10 ⁻²)	1.479±(6.581·10 ⁻²)	1.648±(3.416·10 ⁻²) (p<0.05)

Таблица 2

Влияние комплекса флаваноллигнанов расторопши на активность ферментов бедренной кости крыс

Биохимический показатель	Группа животных		
	интактная (n=7)	овариоэктомия (n=7)	овариоэктомия + комплекс (n=9)
активность кислой фосфатазы (КФ), нкат/г	18.35 ± 1.23	20.65 ± 1.61	15.73 ± 1.17 p ₂ <0.05
активность щелочной фосфатазы (ЩФ), нкат/г	91.60 ± 5.65	150.34 ± 12.28 p ₁ <0.001	95.58 ± 8.49 p ₂ <0.01
активность эластазы (Э), нкат/г	5.07 ± 0.54	5.81 ± 0.80	4.10 ± 0.46
общая протеолитическая активность (ОПА), мккат/кг	2.79 ± 0.19	3.11 ± 0.12	2.22 ± 0.31 p ₁ <0.05
ЩФ/КФ	5.0	7.3	6.1
ОПА/Э	0.55	0.54	0.54

8. Каллекреины и неспецифические протеазы в слюне больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки / Левицкий А.П., Коровец В.М., Львов К.Ф., Барабаш В.Д., Володкина В.В. // Вопр. мед. химии. — 1973. — Т. 19, № 6. — С. 633-638.

9. Левицкий А.П., Марченко А.И., Рыбак Т.Л. Сравнительная оценка трех методов определения активности фосфатаз слюны // Лабораторное дело. — 1973. — № 10. — С. 624–625.

10. Ферментативный метод оцінки стану кісткової тканини / Левицкий А.П., Макаренко О.А., Ходаков І.В., Зеленина Ю.В. // Одеський медичний журнал. -2006. - № 3. — С. 17–21.

Резюме

Левицкий А.П., Литвиненко В.І., Макаренко О.А., Россаханова Л.М., Ходаков І.В., Зеленина Ю.В., Попова Н.В.

Остеотропні властивості флаванолігнанів розторопші плямистої

Досліджено вплив комплексу флаванолігнанів розторопші плямистої на екскрецію іонів кальцію у тварин при овариєктомії. Показано, що флаванолігнани значно знижують екскрецію кальцію, збільшують його накопичення мінералізованими тканинами зі збільшенням щільності стегнової кістки, що знижується після овариєктомії. У кістковій тканині флаванолігнани знижують активність протеаз і фосфатаз, незначною мірою впливаючи на коефіцієнти ЛФ/КФ та ЗПА/Е.

Summary

Levitskiy A.P., Litvinenko V.I., Makarenko O.A., Rossakhanova L.N., Khodakov I.V., Zelenina Yu.V., Popova N.V.

Osteotropic effects of *Silybum marianum* (L.) Gaerth. flavanolignanes

The influence of *Silybum marianum* (L.) Gaerth. flavanolignanes complex on calcium ion excretion in animals at ovariectomy was studied. It was shown that flavanolignanes considerably decreased calcium excretion, increased its accumulation by mineralized tissues with the increase of femoral bone density, which had been decreased after ovariectomy. In bone tissue flavanolignanes decreased the activity of proteases and phosphatases, slightly affected on coefficients of alkaline phosphatase/acid phosphatase and general proteolytic effect/elastase.

Левицкий Анатолий Павлович (1938). Окончил Одесский медицинский институт (1962). Д.б.н. (1974). Профессор (1978). Член-корр УААН Украины (1990). Заместитель директора Института стоматологии АМН Украины по науке (1993). Зав. отделом биотехнологии Института стоматологии АМН Украины (1996).

Литвиненко Василий Иванович (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 ГНЦЛС.

Макаренко Ольга Анатольевна. Окончила Одесский государственный университет им. И.М. Мечникова (1982). К.б.н. (1994). Ст. науч. сотр. (2003). Зав. лабораторией биохимии Института стоматологии АМН Украины (1996).

Россаханова Лариса Николаевна. Окончила Одесский государственный университет им. И.М. Мечникова (1996). К.б.н. (2005). Ст. науч. сотр. лаборатории биохимии Института стоматологии АМН Украины (1993).

Ходаков Игорь Владимирович (1967). Окончил Одесский государственный университет им. И.М. Мечникова (1990). Науч. сотр. отдела биотехнологии Института стоматологии АМН Украины (1999).

Зеленина Юлия Викторовна. Окончила Одесский государственный университет им. И.М. Мечникова (2001). Мл. науч. сотр. лаборатории биохимии Института стоматологии АМН Украины (2001).

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

УДК 615.375

Котов А.Г., Гудзенко О.П., Деркач А.І.

Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів»

Луганське обласне комунальне виробниче підприємство «Фармація»

Розробка нового препарату з імуностимулюючою активністю на основі *Echinacea purpurea* Moench.

Наведено результати досліджень із розробки технології одержання білково-полісахаридно-фенольного витягу та визначено оптимальні параметри екстракції, що дозволяють зберегти природно збалансоване співвідношення біологічно активних речовин, а також їх фармакологічну активність. На основі одержаного витягу розроблено рецептуру нового імуностимулюючого препарату — «Сироп ехінацеї».

Імуностимулюючі препарати представляють собою клас синтетичних, біотехнологічних і природних речовин, здатних впливати на імунну систему і внаслідок цього змінювати силу, характер і спрямованість імунних реакцій [1, 4].

Незважаючи на значні успіхи в області хімії синтетичних лікарських засобів, речовини природного походження, на наш погляд, більш повно відповідають вимогам сучасної медицини, завдяки наявності в них різних біологічно активних речовин, що м'яко впливають на організм і відновлюють порушені функції імунної відповіді, мобілізують резервні механізми захисту [2, 4].

Однією з рослин, що використовується як імуномодулятор, є ехінацея пурпурова або рудбекія червона (*Echinacea purpurea* Moench. род. Asteraceae) [6, 7].

Привертає увагу широкий спектр клінічного використання препаратів ехінацеї: підвищення імунорезистентності організму, профілактика та лікування вірусних, бактеріальних інфекцій верхніх дихальних шляхів, інфекційно-запальних захворювань носоглотки та ротової порожнини, хронічних неспецифічних захворювань органів дихання та стану після антибіотикотерапії, цитостатичної, імунодепресивної та променевої терапії [3, 5].

Ефективність ехінацеї як імуномодулюючого засобу робить привабливим її застосування не тільки для лікування дорослих, але й у педіатричній практиці [6].

Ехінацея використовується у вигляді монопрепаратів, що представляють собою, головним чином, рідкі або сухі екстракти усіх частин сухої рослини та консервованій сік, а також входить до складу більше ніж 200 комплексних препаратів [1, 2, 4]. Відомо, що різні технологічні режими впливають на вміст і співвідношення речовин, що витягаються з рослинної сировини, а також на їх фармакологічну активність. Препарати на основі ехіна-

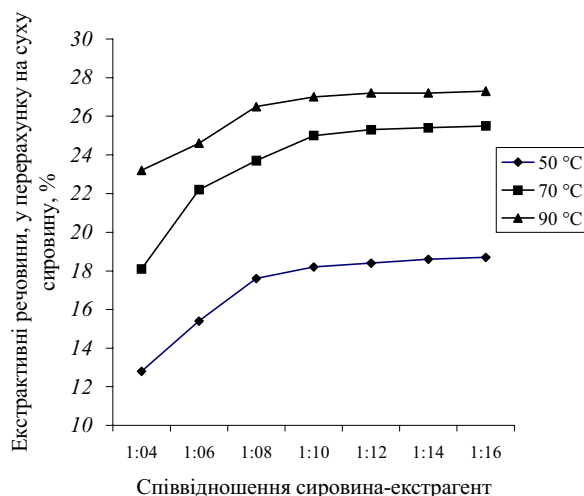
цеї мають різний кількісний і якісний склад витягнутих речовин, що обумовлено не тільки використанням різних частин рослин роду *Echinacea*, але і різною технологією їх промислового виробництва.

Встановлено, що лікувальний ефект сумарних витягів з ехінацеї пурпурової: настоек, екстрактів, консервованого соку, більш високий, ніж окремих речовин [4]. Таким чином, велике значення має технологія виробництва препаратів ехінацеї, що дозволяє зберегти природно збалансоване співвідношення біологічно активних речовин.

Існує ряд запатентованих способів отримання настоек ехінацеї: одержання настоек ехінацеї пурпурової шляхом триразової екстракції сировини 40 % спиртом методом мацерації у трьох екстракторах при співвідношенні сировина - екстрагент 1:8. Першу екстракцію здійснюють при кімнатній температурі, дві наступні - при нагріванні до температури (70-80) °С протягом 30 хв [9]; одержання настоек ехінацеї пурпурової шляхом екстракції сировини спиртом етиловим (у процесі екстрагування періодично здійснюють кількаразову дію ультразвуком визначеної частоти та потужності, чергуючи її з настоюванням) [10].

На основі ехінацеї випускається ряд лікарських засобів, що мають різний кількісний і якісний склад, наприклад, лікарський засіб імуностимулюючої дії «Естіфан» у формі таблеток. Препарат містить сухий екстракт трави ехінацеї пурпурової (25-60) %. «Естіфан» виявляє належну терапевтичну дію у разі недостатньої ефективності антибактеріальної та протизапальної терапії [11]. Відомий препарат, що містить екстракт ехінацеї пурпурової (сухий) (15-70) %, пектин (20-80) %, кислоту аскорбінову (1-10) % і застосовується як адаптогенний засіб, що підвищує загальну опірність організму [12]. Лікарський засіб «Імунал» («Лек», Словенія): 1 мл препарату містить

Рисунок



Витягаємість екстрактивних речовин

0.8 мл соку ехінацеї пурпурової у 20 % спирті. Препарат застосовують для підвищення неспецифічного імунітету при повторюваних застудах, попередження імунодефіциту при тривалій терапії антибіотиками. Відомий імуностимулюючий засіб «Стимунал» у формі сиропу, що містить водний настій трави і/або коренів ехінацеї пурпурової та свіжих плодів журавлини у співвідношенні (1-2):(0.5-1.0):10, мед натуральний, цукор, цукровий колер, кислоту сорбінову [8, 13].

Метою нашої роботи було проведення досліджень із розробки технології одержання білково-полісахаридно-фенольного витягу з ехінацеї пурпурової та визначення оптимальних параметрів екстракції, які дозволяють зберегти природно збалансоване співвідношення біологічно активних речовин, а також їх фармакологічну активність; на основі одержаного витягу — розробка рецептури та технології виробництва нового імуностимулюючого препарату «Сироп ехінацеї».

Для одержання білково-полісахаридно-фенольного витягу була вивчена витягаємість екстрактивних речовин ехінацеї водою, у залежності від температури та співвідношення сировина — готовий продукт (Рисунок).

У вибраних умовах було отримано 5 серій білково-полісахаридно-фенольного витягу, у витягах був визначений вміст екстрактивних речовин.

Дані представлені в Табл. 1.

При вивченні білково-полісахаридно-фенольного витягу методами тонкошарової та паперової хроматографії в різних системах розчинників і з використанням специфічних реагентів і достовірних зразків речовин-свідків нами було встановлено, що біологічно активні речовини представлено: фенольними сполуками, основними з яких є дубильні речовини пірокатехінової природи та фенолкарбонові кислоти: кофейна, хлорогенова та цикорієва; цукрами — арабінозою, галактозою, глюкозою, ксилозою, манозою, фруктозою; полісахаридами — крохмалем, інулином, пектином; білками, що збалансовані за амінокислотним складом; алкалоїдами — бетаїн-гліцином, туссіягіном і ізотуссіягіном; фітостеринами — сітостерином і його глюкозидами, стигмастерином.

Кількісний вміст біологічно активних речовин представлено в Табл. 2.

В основу досліджень покладено завдання створення імуностимулюючого засобу з таким якісним і кількісним складом компонентів, який забезпечив би високий вміст діючих речовин у готовому продукті, підвищення рівня специфічної активності, знизив або виключив негативні побічні ефекти, забезпечуючи таким чином комплексний вплив на організм хворого.

Кількість витягу у складі сиропу визначалася, виходячи з дозування настоянки ехінацеї (близько 2 мл на 1 прийом). Тому нами пропонується вводити до складу сиропу від 20 г до 50 г витягу на 100 г препарату.

На основі білково-полісахаридно-фенольного витягу створений імуностимулюючий засіб — «Сироп ехінацеї», що містить лікарську рослинну сировину та фармацевтично прийнятні носії (водний екстракт кореневищ з коренями ехінацеї пурпурової та цукор, спирт етиловий, кислоту лимонну, воду).

Таблиця 1

Вміст екстрактивних речовин у витягах

Витяг	Вміст екстрактивних речовин, у відсотках	Вміст екстрактивних речовин, у перерахунку на суху сировину, у відсотках
1	2.68	26.8
2	2.84	28.4
3	2.76	27.6
4	2.58	25.8
5	2.82	28.2

Таблиця 2

Кількісний вміст біологічно активних речовин у витягах, у відсотках

Визначувані речовини	Витяг 1	Витяг 3	Витяг 5
екстрактивні речовини	2.68	2.76	2.82
екстрактивні речовини, у перерахунку на суху сировину	26.8	27.6	28.2
білково-полісахаридний комплекс	0.595	0.602	0.636
білково-полісахаридний комплекс, у перерахунку на суху сировину	5.95	6.02	6.36
білково-полісахаридний комплекс, у перерахунку на сухий залишок	22.2	21.81	22.55
гідроксикоричні кислоти	0.328	0.345	0.332
гідроксикоричні кислоти, у перерахунку на суху сировину	3.28	3.45	3.32
гідроксикоричні кислоти, у перерахунку на сухий залишок	12.24	12.5	11.77
амінокислоти	0.546	0.575	0.552
амінокислоти, у перерахунку на суху сировину	5.46	5.75	5.52
амінокислоти, у перерахунку на екстрактивні речовини	20.37	21.29	19.57

Примітка.

Дані аналітичних випробувань кількісного вмісту аміно- та гідроксикоричних кислот представлено Фармацевтичною фабрикою Луганського ОКВП «Фармація».

Одержаний препарат має ряд переваг у порівнянні з іншими відомими і широко використовуваними у медичній практиці лікарськими формами ехінацеї. Сироп є найбільш зручною лікарською формою для застосування у педіатричній практиці, має приємний смак і запах.

Технологію одержання білково-полісахаридно-фенольного витягу і на його основі - сиропу ехінацеї впроваджено у виробництво на Фармацевтичній фабриці Луганського ОКВП «Фармація».

Фармакологічні дослідження, проведені на кафедрі фармакології Луганського державного медичного університету та в Інституті геронтології (м. Київ), показали, що сироп ехінацеї за фармакотерапевтичною активністю перевищує відомий імуностимулюючий препарат «Імунал».

Введення у медичну практику сиропу ехінацеї, що виявляє лікувально-профілактичні властивості, дозволить певною мірою розширити асортимент препаратів на основі ехінацеї.

Висновки

1. Проведено дослідження з розробки технології одержання білково-полісахаридно-фенольного витягу з ехінацеї пурпурової, що дозволяють зберегти збалансоване природою співвідношення біологічно активних речовин, а також їх фармакологічну активність.

2. На основі одержаного білково-полісахаридно-фенольного витягу розроблено рецептуру нового імуностимулюючого препарату — «Сироп ехінацеї», що впроваджений у виробництво.

ЛІТЕРАТУРА

1. Державний реєстр лікарських засобів України. — Київ, 1996. — 364 с.

2. Справочник ВИДАЛЬ. Лекарственные препараты в России. — М.: Астра Фарм Сервис, 2005. — 1168 с.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - 13-е изд. — М.: Медицина, 1997. — Т. I. — 736 с.
4. Дранник Г.М., Гриневиц Ю.Я., Дизик Г.М. Иммуно-тропные препараты. — К.: Здоров'я, 1994. — 132 с.
5. Современные проблемы иммунологии и иммунопатологии / Под ред. академика А.А. Смородинцева. - М.: Медицина, 1970. — 326 с.
6. Караулов А. В. Природные иммуностимуляторы // Практикующий врач. — 1996. — № 1. — С. 11.
7. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник / За ред. А.М. Гродзінського. — К.: УРЕ, 1990. — 554 с.
8. Никольский И.С. Клинико-иммунологические исследования эффективности иммунала // Часопис. — 1998. — № 2—4. — С. 68-75.
9. Пат. 2134584 РФ, МКИ А 61 К 35/78, А 61 К 9/08, А 61 К 35/78, А 61 К 31/19, А 61 К 31/715. - Опубл. 20.08.99, Бюл. № 23.
10. Пат. 2261103 РФ, МКИ А 61 К 35/78. - Опубл. 27.09.05, Бюл. № 27.
11. Пат. 2137490 РФ, МКИ. А 61 К 35/78. - Опубл. 20.09.99, Бюл. № 26.
12. Пат. 2129010 РФ, МКИ А 61 К 35/78. - Опубл. 20.04.98, Бюл. № 11.
13. Пат. 2191589 РФ, МКИ А 61 К 35/78, А 61 К 37/04, А 61 К 31/19, А 61 К 35/64. - Опубл. 27.10.02, Бюл. № 21.

Резюме

Котов А.Г., Гудзенко А.П., Деркач А.И.

Разработка нового препарата с иммуностимулирующей активностью на основе *Echinacea purpurea* Moench.

Приведены результаты исследований по разработке технологии получения белково-полисахаридно-фенольного извлечения и определены оптимальные параметры экстракции, позволяющие сберечь природно сбалансированное соотношение биологически активных веществ, а также их фармакологическую активность. На основании полученного извлечения разработана рецептура нового иммуностимулирующего препарата — «Сироп эхинацеи».

Summary

Kotov A.G., Gudzenko O.P., Derkach A.I.

Development of new drug with immunopotentiating effect at the base of *Echinacea purpurea* Moench

Results of studies on the development of the technology of protein - polysaccharide - phenol complex production

were given; optimal parameters of extraction, which allowed to save natural balanced ratio of biologically active substances and also their pharmacological effect, were determined. At the base of obtained complex the compounding of new immunopotentiating drug «Echinacea syrup» was developed.

Котов Андрій Георгійович (н. 1960). Закінчив Харківський фармацевтичний інститут (1982). Ст. наук. співр. сектора природних гетероциклічних сполук ДП ДНЦЛЗ (2001). К.фарм.н. (1996). Ст. наук. співр. (2004).

Гузєнко Олександр Павлович (н. 1953). Закінчив Харківський фармацевтичний інститут (1976). Д.фарм.н. Професор. Генеральний директор Луганського обласного комунального виробничого підприємства «Фармація». Декан фармацевтичного факультету Луганського державного медичного університету.

Деркач Анатолій Іванович (н. 1950). Закінчив Харківський фармацевтичний інститут (1972). Працює в ДП ДНЦЛЗ (від 1973). К.фарм.н. (1989). Ст. наук. співр. (1993). Зав. сектором природних гетероциклічних сполук (2000).

УДК 615.451.16:615.322:582:632.1:615.26/28

Решетняк Н.В., Малоштан Л.М., Волковой В.А., Хворост О.П.
Національний фармацевтичний університет

Дослідження деяких показників кори вільхи клейкої та густого екстракту з даного виду сировини

Для розробки проектів нормативної документації досліджено такі параметри кори вільхи клейкої та її густого екстракту, як вміст суми окиснюваних фенолів, похідних 1'-дегідрогексагідродифенової кислоти, суми гідроксикоричних кислот, дубильних речовин та катехінів. Вивчення антиексудативної дії густого екстракту кори вільхи клейкої показало, що субстанція виявляє інгібуючий вплив на ступінь і динаміку набряку та не поступається препарату порівняння — диклофенаку натрію (вольтарену). Одержані дані свідчать про перспективність застосування густого екстракту кори вільхи клейкої в терапії захворювань запального генезу.

У теперішній час для лікування запалювальних захворювань широко застосовуються нестероїдні протизапальні засоби, але вони не позбавлені побічної дії та при тривалому застосуванні можуть викликати ускладнення з боку органів кровотворення, мають негативний вплив на ЦНС, слизову оболонку ШКТ [1], тому пошук нових протизапальних засобів є актуальною задачею сучасної фармації. Певний інтерес у цьому плані представляють засоби рослинного походження, що на відміну від синтетичних субстанцій проявляють більшу м'якість, але досить ефективну дію, низьку токсичність, широкий спектр активності, не викликають побічних явищ. Особливу увагу привертають поширені рослини вітчизняної флори, що є популярними в народній та офіційній медицині, але на основі яких не було створено субстанцій.

Рослини роду вільха (*Alnus* Mill.), родини березові (Betulaceae), особливо найпоширеніші та найбільш вивчені види — в.сіра *A.incana* (L.) Moench. та в.клейка *A.glutinosa* (L.) Gaertn. — успішно використовуються в народній та науковій медицині та виявляють протизапальну, кровоспинну, ранозагоюючу дію [2, 3]. Є відомості, що протизапальна активність вільхи клейкої знайшла широке застосування при нетрадиційних методах терапії захворювань запального генезу [4, 5].

Офіційним видом сировини є супліддя цих двох видів вільхи, що виявляють в'язучий ефект. В народній медицині використовуються листя та кора. Так, кора містить значні кількості фенольних сполук, в їх числі вільні галову та елагову кислоти; дубильні речовини, що гідролізуються, в основному представлені похідними 1'-дегідрогексагідроксидифенової кислоти. На кафедрі ботаніки НФаУ під керівництвом проф. А.Г. Сербіна проведені дослідження з розробки способу одержання густого екстракту з кори вільхи клейкої, що є відходом деревообробної промисловості [6, 7].

Метою даної роботи є визначення кількісного вмісту деяких груп БАР в корі вільхи клейкої та в її густому екстракті, а також вивчення біологічної активності останнього.

Дані дослідження будуть використані для стандартизації сировини та субстанції [8, 9].

Матеріали та методи

Сировина (кора вільхи клейкої) була заготовлена протягом 1999-2005 років на території Харківської області на початку сокоруху. Густий екстракт кори вільхи одержували на кафедрі ботаніки НФаУ методом дрібної мацерції (співвідношення сировина - екстрагент 1:15; як екстрагент використовували спирт етиловий 70 %), вихід кінцевого продукту (з

вологівмістом не більше 25 %) складав 23.5-24.8 %, у перерахунку на суху сировину. Визначення кількісного вмісту суми окиснюваних фенолів проводили за методикою ГФ XI [11], методом спектрофотометрії проводили визначення вмісту суми гідроксикоричних кислот (у перерахунку на кислоту хлорогенову), суми похідних 1'-дегідрогексагідроксидифенової кислоти (у перерахунку на альнікортин), суми катехінів (у перерахунку на (+)-катехін); вміст дубильних речовин визначали методом комплексометрії. Вміст макро- та мікроелементів у густому екстракті визначали методом атомно-адсорбційної спектроскопії [10, 11].

Фармакологічну дію густого екстракту кори вільхи клейкої вивчали на різних моделях асептичного запалювання.

Дослідження проводили на 72 нелінійних щурах масою 180-220 г. Антиексудативну активність вивчали на карагеніновому, формаліновому та зимозановому набряках. Карагеніновий набряк викликали субплантарним введенням 0.1 мл. 1 % розчину карагеніну в лапку щура. Об'єм стопи вимірювали за допомогою онкометра до початку експерименту та на момент максимального розвитку набряку, що спостерігався через 3 год. Формаліновий набряк викликали субплантарним введенням у задню лапку щура 0.1 мл 2 % розчину формаліну, максимальний набряк спостерігали

через 3 год. Зимозановий набряк викликали субплантарним введенням в задню лапку щура 0.1 мл 2 % суспензії зимозану, максимальний розвиток набряку вимірювали через 30 хв. Густиий екстракт кори вільхи клейкої в дозах 20 мг/кг, 40 мг/кг, 60 мг/кг і 75 мг/кг та препарати порівняння диклофенак натрію (8 мг/кг) та кверцетин (5 мг/кг) вводили внутрішньошлунково за 1 год до введення флогену [12]. Антиексудативний ефект препаратів, що вивчалися, оцінювали за їх здатністю зменшувати ступінь асептичного запалювального набряку [13].

Статистичну обробку результатів проводили загальноприйнятими у фармакології методами. Достовірність відмінностей між середніми значеннями показників визначали за критерієм Стьюдента.

Результати та їх обговорення

Для обрання критеріїв стандартизації кори вільхи клейкої та густого екстракту з даного виду сировини за вмістом діючих речовин нами було проведено визначення кількісного вмісту деяких груп БАР фенольної природи. Результати визначення кількісного вмісту цих груп сполук у корі вільхи клейкої та густому екстракті наведено в Табл. 1.

Із результатів визначення видно, що для кори вільхи клейкої і для субстанції з неї характерний найбільший вміст суми окиснюва-

Таблиця 1

Кількісний вміст деяких груп БАР в корі вільхи клейкої та її густому екстракті (у відсотках, у перерахунку на суху сировину)

БАР	Об'єкт дослідження	
	кора вільхи клейкої	густиий екстракт кори вільхи клейкої
сума окиснюваних фенолів	20.55 ± 0.39 S ² =0.096230 S _{сер.} =0.138730 ε=1.88	64.68 ± 0.49 S ² =0.154230 S _{сер.} =0.175631 ε=0.76
сума похідних 1'-дегідрогексагідроксидифенової кислоти	14.19 ± 0,04 S ² =0.096230 S _{сер.} =0.138730 ε=1.88	41.44 ± 0.05 S ² =0.001420 S _{сер.} =0.016852 ε=0.11
сума гідроксикоричних кислот	0.43 ± 0.02 S ² =0.000220 S _{сер.} =0.006633 ε=4.27	1.11 ± 0.02 S ² =0.000220 S _{сер.} =0.006633 ε=1.66
дубильні речовини	3.66 ± 0.04 S ² =0.000970 S _{сер.} =0.013928 ε=1.06	10.56 ± 0.02 S ² =0.000250 S _{сер.} =0.007071 ε=0.19
сума катехінів	3.54 ± 0.04 S ² =0.000750 S _{сер.} =0.012248 ε=0.96	7.62 ± 0.02 S ² =0.000370 S _{сер.} =0.008602 ε=0.31

Таблиця 2

Антиексудативна активність густого екстракту кори вільхи клейкої на карагеніновому, формаліновому та зимозановому набряках

Об'єкт дослідження		Доза, мг/кг							
		20		40		60		75	
		об'єм, мм	%	об'єм, мм	%	об'єм, мм	%	об'єм, мм	%
<i>карагеніновий набряк</i>									
1	екстракт кори вільхи клейкої	(13.86 ± 0.7)**	23.6	(11.7 ± 1.03)**	35	(7.48 ± 0.44)*	58.4	(12.5 ± 0.73)**	26.5
2	вольтарен, 8 мг/кг	7.14 ± 0.42	60.3						
3	контроль	18±2.37	100						
<i>формаліновий набряк</i>									
1	екстракт кори вільхи клейкої	(28.4 ± 2.2)*	19	(27.3 ± 1.66)*	22	(27 ± 1.23)*	23	(27.8 ± 1.64)*	20.6
2	вольтарен, 8 мг/кг	26.7 ± 1.9	23.8						
3	контроль	35 ± 0.65	100						
<i>зимозановий набряк</i>									
1	екстракт кори вільхи клейкої	19.7±1.93	12.4 5	21.34 ± 1.64	5.16	21.5 ± 1.62	4.5	21.8±1.58	3.2
2	кверцетин, 5 мг/кг	20.84±1.82	7.38						
3	контроль	22.5±1.56	100						

Примітки:

n = 6;

* — p ≤ 0.05 достовірно по відношенню до контролю;

** — p ≤ 0.05 достовірно по відношенню до вольтарену.

них фенолів ((20.55±0.39) % та (64.68±0.49) %, відповідно). Також в об'єктах, що вивчалися, містяться значні кількості похідних 1'-дегідрогексагідроксидифенової кислоти ((14.19±0.044) % та (41.44±0.05) %, відповідно). Вміст дубильних речовин досить близький до вмісту суми катехинів в корі ((3.66±0.04) % та (3.54±0.04) %, відповідно) та в 1.4 рази більше в субстанції ((10.56±0.02) % та (7.62±0.02) %, відповідно).

За результатами вивчення показників якості кори вільхи клейкої та густого екстракту розроблено проекти нормативної документації на сировину та субстанцію.

При внутрішньочеревинному введенні густого екстракту з кори вільхи клейкої в дозах 20 мг/кг, 40 мг/кг, 60 мг/кг, 75 мг/кг, з'ясовано, що найбільшу протизапальну активність густий екстракт кори вільхи клейкої виявив на карагеніновому набряці в дозі 60 мг/кг, що вказує на його виражену протизапальну дію.

Висновки

Густий екстракт кори вільхи клейкої в дозі 60 мг/кг в експерименті виявляв виражену антиексудативну дію. За антиексудативним ефектом дана субстанція не поступалася препаратом порівняння — діклофенаку натрію, що підтверджує перспективність її подальших досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вивчення локалізації природних сполук в тканинах органів вільхи клейкої // Фармація XXI століття: Мате-

ріали Всеукраїнської наук.-практ. конф. - Х.: Вид-во НФаУ, 2002. — С. 99.

2. Воспаление: Руководство для врачей / Под ред. В.В. Серова, В.С. Паукова. — М.: Медицина, 1995. — 640 с.

3. Вуглеводи вегетативних та генеративних органів *Alnus glutinosa* (L.) Gaertn. / О.В. Радько, В.М. Черненко, О.П.-Хворост, А.Г. Сербін // Вісник фармації. — 1995. - № 2. — С. 112-113.

4. Гречин П.В., Хворост О.П. Густий екстракт кори вільхи клейкої як перспективна субстанція створення лікарських препаратів // Тези ІХ Конгресу Світової федерації українських лікарських товариств. — Луганськ-Київ-Чикаго, 2002. — С. 26-27.

5. Горелова Л.Н. АLEXIN А.А. Растительный покров Харьковщины: Очерк растительности, вопросы охраны, агротированный список растений. — Харьков: Изд. центр Харьковского нац. ун-та им. В.Н. Каразина, 2002. — 231 с.

6. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації / За ред. О.В. Стефанова. — К.: Авіцена, 2001. - С. 74-96.

7. Кукес В.Г. Фитотерапия с основами клинической фармакологии. - М.: Медицина, 1999. — 192 с.

8. Хворост О.П., Гречин П.В., Сербін А.Г. Визначення елементного складу органів вільхи клейкої в порівнянні з ґрунтом та одержаним густим екстрактом // Медична хімія. — 2002. - № 2. — С. 66-70.

9. Хворост О.П., Гречин П.В., Сербін А.Г. Кількісне визначення різних груп фенольних сполук в органах вільхи клейкої // Фармацевтичний журнал. — 2003. - № 4. — С. 82-84.

10. Чекман І.С. Клінічно-фармакологічні властивості дубильних речовин рослинного походження // Фітотерапія в Україні. - 2001. - № 1/2. - С. 3-5.

11. Хворост О.П., Гречин П.В., Сербін А.Г. Количественное определение дубильных веществ в различных экстрактах коры *Alnus glutinosa* (L.) Gaertn. // Физиологично активні речовини. — 1999. - № 1 (27). — С. 59-61.

12. Temperton V.H., Grayston S.J., Jackson G. Effects of abutted carbon dioxide concentration on grow and

nitrogen fixation in *Alnus glutinosa* in a long – term field experiment // *Fru Physiol.* – 2003. – Vol. 23, No. 15. – P. 1051-1059.

13. Sur T.K., Battacharyya D., Kumar C.K. Studies on anti-inflammatory activity of *Betula alnoides* bark // *Phytother. Res.* – 2002. - Vol.16, No. 7. – P. 669-671.

Резюме

Решетняк Н.В., Малоштан Л.Н., Волковой В.А., Хворост О.П.

Исследование некоторых показателей коры ольхи клейкой и густого экстракта из данного вида сырья

Для разработки проектов нормативной документации изучены такие параметры коры ольхи клейкой и ее густого экстракта, как содержание суммы окисляемых фенолов, производных 1'-дигидрогексагидродифеновой кислоты, суммы гидроксикоричных кислот, дубильных веществ и катехинов. Изучение антиэкссудативного действия густого экстракта коры ольхи клейкой показало, что субстанция проявляет ингибирующее влияние на степень и динамику отека и не уступает препарату сравнения - диклофенаку натрия (вольтарену). Полученные данные свидетельствуют о перспективности применения густого экстракта коры ольхи клейкой в лечении заболеваний воспалительного генеза.

Summary

Reshetnyak N.V., Maloshtan L.N., Volkovoy V.A., Khvorost O.P.

Study of some indices of *Alnus glutinosa* (L.) Gaertn. bark and thick extract from this kind of raw drugs

For the development of drafts of normative documentation such parameters of *Alnus glutinosa* (L.) Gaertn. bark and its thick extract, as the content of the sum of oxidative phenol, 1'-dihydrohexahydrodiphenic acid derivatives, the sum of hydroxycinnamic acids, tanning agents and catechins were studied. The study of antiexudative effect of *Alnus glutinosa* (L.) Gaertn. bark thick extract showed, that substance had inhibitory effect on the level and dynamics of the edema and did not yield to comparison preparation — sodium diclofenac (voltaren). Obtained data indicated that it was perspective to use *Alnus glutinosa* (L.) Gaertn. bark thick extract at the treatment of inflammatory genesis diseases.

Решетняк Наталія Валеріївна. Закінчила Національний фармацевтичний університет (2002). Аспірант кафедри фізіології НФаУ.

Малоштан Люмила Миколаївна. Д.б.н. Професор. Завідувачка кафедри фізіології НФаУ. Вчений секретар Спеціалізованої Ради НФаУ.

Волковой Валерій Аркадійович. Д.м.н. Доцент кафедри фізіології НФаУ.

Фармакологічні дослідження

УДК 615.015:615.454.122:615.262.1:615.33: 615.211

Дроговоз С.М., Бутко Я.А., Куценко Т.А.
Национальный фармацевтический университет

Спектр фармакологической активности мази с амикацином

Изучены антимикробные, противовоспалительные, обезболивающие свойства новой комбинированной мази с амикацином. Доказано, что мазь с амикацином обладает антимикробным, противовоспалительным, обезболивающим действием и не уступает референс-препарату. Отмечено, что наиболее выраженное микробицидное действие мазь с амикацином проявила по отношению к синегнойной палочке и грибам рода *Candida*, превышая действие референс-препарата. Анализ полученных результатов позволяет обосновать целесообразность использования мази с амикацином в гнойно-воспалительной фазе раневого процесса.

Ежегодно в Украине регистрируется более 12 млн. больных с ушибами, ожогами, ранами, воспалительными заболеваниями кожи. У 35-40 % пациентов течение раневого процесса сопровождается инфекционными осложнениями [6]. Несмотря на большие достижения медицинской науки и хирургической практики, лечение инфекционных осложнений ран различной этиологии остается актуальной проблемой современной медицины [2, 8].

Известно, что раны, независимо от этиологии, заживают по общим законам (единство патогенеза), которые можно представить в виде фаз раневого процесса: воспаление, регенерация и эпителизация рубца [2]. Наиболее эффективным лечением раневого процесса является терапия, которая проводится строго в

соответствии с патогенезом раневого процесса.

Основными задачами фармакотерапии в первой фазе раневого процесса являются: уменьшение воспалительных и болевых реакций (отека тканей, транссудации, гиперемии, болезненности), обеспечение антимикробной защиты раневого очага, очистка раневой поверхности от некротических образований [1, 6, 9, 10]. Поэтому лекарства, применяемые в данной фазе раневого процесса, должны оказывать антимикробное, противовоспалительное, обезболивающее, дегидратирующее действие, т.е. способствовать подавлению микрофлоры и скорейшему очищению раны, создавая тем самым благоприятные условия для последующих процессов регенерации и репарации.

В терапии раневого процесса широко используются мягкие лекарственные формы, в том числе и мази. Анализ отечественного фармацевтического рынка мазей показал, что 60 % выпускаемых мазей не соответствует современным медико-биологическим требованиям, т.е. они не оказывают комплексного влияния на все звенья патогенеза раневого процесса или в своем составе содержат антибиотики, к которым развилась устойчивость у микроорганизмов [6, 11].

На сегодня доказано, что наибольшей проблемой при лечении раневой инфекции является наличие в раневом содержимом грамотрицательной микрофлоры (кишечная и синегнойная палочки, клебсиеллы и др.), а также патогенных грибов рода *Candida*, что осложняет терапию ран традиционными комбинированными антибиотикосодержащими мазями.

Поэтому повышение эффективности лечения ран невозможно без назначения принципиально новых комбинированных мазей на современных основах, содержащих высокоэффективные лекарственные вещества разных фармакологических групп и обладающие многонаправленным действием.

В связи с этим ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье» (Украина, г. Харьков) совместно с НФаУ была разработана новая комбинированная мазь с амикацином, в состав которой вошли амикацин, нимесулид, бензалкония хлорид, лидокаин и синтетическая основа ПЭО-400, 1500, для лечения ран различной этиологии.

Целью наших экспериментальных исследований явилось изучение противомикробной, противовоспалительной, анальгезирующей активностей комбинированной мази с амикацином с целью применения её в гнойно-воспалительной фазе раневого процесса.

Материалы и методы

Спектр антимикробной активности мази с амикацином изучали в условиях *in vitro* мето-

дом диффузии в агар (метод «колодцев») согласно [5]. Было использовано 5 тест-штаммов (ГИСК им. Л.А. Тарасевича): золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus* ATCC 6538), палочки: кишечная (*Escherichia coli* ATCC 8739), сенная (*Bacillus subtilis* ATCC 6633), сине-зеленого гноя (*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027) и грибы рода *Candida albicans* 184. Согласно литературным данным, в гнойном содержимом наиболее часто встречаются именно данные тест-штаммы [7, 11].

Противовоспалительную активность мази с амикацином исследовали на модели термического воспаления лапы у мышей, обезболивающую активность — на модели «укусных корчей» [4].

На модели термического воспаления лапы было использовано 18 разнополых мышей массой 20-25 г ($n=6$). У животных вызывали ожог задней лапки путем погружения в горячую воду с температурой 66.5 °С на 4 с. После этого лапку животных смазывали исследуемыми мазями. Животных одной опытной группы лечили мазью с амикацином, другой — мазью «Левосин». Группа животных с контрольной патологией лечения не получала. Через 24 ч мышей выводили из эксперимента. Отечную и неотечную лапы отрезали на уровне голеностопного сустава, взвешивали на торсионных весах ВТ-500 и вычисляли разницу в массе [3]. Противовоспалительную активность рассчитывали по формуле:

$$A = 100\% - P_{\text{оп}} \cdot 100/P_{\text{к}}$$

где:

A — противовоспалительная активность;

$P_{\text{оп}}$ — средняя разница в массе отежной и неотечной лап в опытной группе;

$P_{\text{к}}$ — средняя разница в массе отежной и неотечной лап в контрольной группе.

Для изучения обезболивающей активности было использовано 16 мышей массой 20-25 г. Животные были разделены на две группы ($n=8$): первая группа — контроль (нелеченные

Таблица 1

Противомикробная активность исследуемых мазей, изученная методом «колодцев»

Тест-штаммы микроорганизмов	Зона задержки роста под влиянием мази с амикацином, мм ²	Зона задержки роста под влиянием мази «Левосин», мм ²
<i>S.aureus</i>	39.2 ± 1.8	38.6 ± 3.8
<i>E.coli</i>	44.7 ± 2.6	44.3 ± 5.7
<i>B.subtilis</i>	36.7 ± 1.8	40.2 ± 4.7
<i>P.aeruginosa</i>	(40.2 ± 2.8)*	32.8 ± 1.3
<i>Candida alb.</i>	26.2 ± 1.4	-

Примечание.

* — достоверно по отношению к референс-препарату ($p \leq 0.05$).

Таблица 2

Изучение противовоспалительной активности мази с амикацином на модели термического воспаления лапы у мышей

Группа животных (n=6)	Разница в массе отечной и неотечной лапы, мг	Противовоспалительная активность, %
нелеченные животные	47 ± 0.3	-
животные, леченные мазью с амикацином	(28 ± 0.8)*/**	39.5
животные, леченные мазью «Левосин»	(35 ± 0.6)*	25.5

Примечания:

* — достоверно по отношению к контрольной патологии (p ≤ 0.05);

** — достоверно по отношению к референс-препарату (p ≤ 0.05);

n — количество животных в группе.

животные), вторую группу мышей лечили мазью с амикацином. На депелированные участки кожи размером 2×2 см, наносили тонким слоем мазь. Через 40 мин после нанесения мази внутрибрюшинно вводили 0.7 % раствор кислоты уксусной в дозе 0.1 мл/10 г.

У животных через несколько минут после введения альгогена возникали «корчи», которые сопровождались вытягиванием задних конечностей и выгибанием спины. Подсчет количества «корчей» вели в течение 20 мин. Анальгетическую активность оценивали по способности уменьшать количества судорог и рассчитывали по формуле:

$$AA = 100 \% - N_{оп} \cdot 100/N_{к},$$

где:

N_{оп} — количество судорог в опытной группе;

N_к — количество судорог в контрольной группе.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием критерия Стьюдента с доверительной вероятностью (p ≤ 0.05) [3].

Результаты и их обсуждение

Результаты проведенных исследований по изучению антимикробной активности мази с амикацином представлены в Табл. 1.

Анализ результатов, представленных в Табл. 1, показал, что наиболее высокую микробоцидную активность проявила мазь с амикацином по отношению к синегнойной инфекции (*P.aeruginosa*) — зона задержки роста составляет 40.2 мм², и патогенных грибов рода *Candida* — зона задержки роста 26.2 мм²,

которые часто осложняют течение раневого инфекционного процесса, особенно в условиях терапии антибиотиками. Данные показатели были достоверно выше (p ≤ 0.05), чем у референс-препарата. По антиэшерихиозной (*E.coli*) и антистафилококковой (*S.aureus*) активностям мазь с амикацином не уступала референс-препарату: при применении мази с амикацином зона задержки роста составила 44.7 мм² и 39,2 мм², тогда как при применении мази «Левосин» — 44.3 мм² и 38.6 мм², соответственно.

Результаты исследований по изучению противовоспалительной активности мази с амикацином на модели термического воспаления лапы у мышей представлены в Табл. 2.

Как видно из полученных результатов, в группе животных, получавших мазь с амикацином и мазь «Левосин», разница в массе отечной и неотечной лап достоверно отличалась от данного показателя в группе нелеченных животных. Следует отметить, что через сутки наименьшая величина отека лапы у мышей была зарегистрирована в группе животных, леченных мазью с амикацином, что свидетельствовало о выраженном противовоспалительном действии (39.5 %), проявленном исследуемой мазью, по сравнению с референс-препаратом (25.5 %).

Результаты изучения обезболивающей активности мази с амикацином на модели «уксусные корчи» у мышей представлены в Табл. 3.

В ходе проведенных исследований установлено, что мазь с амикацином обладает обезбо-

Таблица 3

Изучение обезболивающей активности мази с амикацином

Группа животных (n=8)	Количество корчей	Обезболивающая активность, %
нелеченные животные	83 ± 2.3	-
животные, леченные мазью с амикацином	(53 ± 2.3)*	36.1

Примечание.

* — достоверно по отношению к контрольной патологии (p ≤ 0.05).

ливающей активностью. При применении мази с амикацином частота возникновения корчей уменьшилась на 36.1 % по сравнению с контрольной патологией.

Выводы

1. Мазь с амикацином проявляет антимикробное действие по отношению к раневой гнойно-септической инфекции, вызванной стафилококком, синегнойной, сенной, кишечной палочкой и грибами рода *Candida*. По отношению к синегной палочке микробицидная активность изучаемой мази была выше референс-препарата, а по отношению к грибам рода *Candida* проявилась только у мази с амикацином.

2. Мазь с амикацином проявляет противовоспалительное действие на модели термического воспаления лапы у мышей, превышающее действие референс-препарата в 1.5 раза.

3. Мазь с амикацином проявляет анальгезирующее действие на модели «уксусных корчей».

4. Полученные экспериментальные данные свидетельствуют о выраженных антимикробных, противовоспалительных и анальгезирующих свойствах мази с амикацином и подтверждают целесообразность использования данной мази в местной терапии ран с целью комплексного влияния на все звенья патогенеза раневого процесса, протекающего в гнойно-воспалительной фазе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вплив поліфенольного комплексу «Локорин» на різні стадії запального процесу / Галузинська Л.В., Набока О.І., Вороніна Л.М. та ін. // Клінічна фармація. — 2005. — Т. 9, № 2. — С. 39-43.
2. Гладух Е.В., Стрілець О.П. Вивчення протимікробної активності мазі альтанової // Фармацевтичний журнал. — 2002. — № 4. — С. 90-93.
3. Глянц С. Медико-биологическая статистика / Пер. с англ. — М.: Практика, 1998. — 459 с.
4. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації / Під ред. Стефанова О.В. — К., 2001 — 527 с.
5. Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению лекарственных препаратов для местного лечения гнойных ран. — Москва, 1989. — С. 48.
6. Современное медикаментозное лечение ран: Ведомственная инструкция. — Киев, 2002. — 39 с.
7. Вивчення антимікробної активності мазі «Веногепар» в умовах гнійної рани на мишах / Яковлева Л.В., Берка-

ло Н.М., Сілаєва Л.Ф., Невзоров В.П. // Вісник фармації. — 2005. — № 1 (41). — С. 73-77.

8. A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing piperacillin-tazobactam with and without amikacin as empiric therapy for febrile neutropenia / Del Favero A., Menichetti F., Martino P., Bucaneve G., Micozzi A., Gentile G. et al. // Clinical Infectious Diseases. — 2001. — Vol. 33, No. 11. — P. 1295–1301.

9. The analgesic effect of etoricoxib relative to that of two opioid-acetaminophen analgesics: randomized, controlled single-dose study in acute dental impaction pain / Malmstorm K., Ang J., Fricke J.R. et al. // Curr. Med. Res. Opin. — 2005. — Vol. 21, No. 1. — P. 141-149.

10. Olive G., Rey E. Effect of age and disease on the pharmacokinetics of nimesulide // Drugs. — 1993. — Vol. 46. - Sup. 1. — P. 73-78.

11. NCCLS performance standards for antimicrobial susceptibility testings ninth inform suppl: NCCLS document M 100-S9. — NCCS. — 1999. — Vol. 19, No. 1. — P. 1-104.

Резюме

Дроговоз С.М., Бутко Я.О., Куценко Т.О.

Спектр фармакологічної активності мазі з амикацином

Вивчено антимікробні, протизапальні, знеболювальні властивості нової комбінованої мазі з амикацином. Доведено, що мазь з амикацином виявляє антимікробну, протизапальну, знеболювальну дію та не поступається референс-препарату. Відмічено, що найбільш виражену микробицидну дію мазь з амикацином виявила по відношенню до синьогнійної палички та грибів роду *Candida*, перевищуючи дію референс-препарату. Аналіз одержаних результатів дозволяє обґрунтувати доцільність використання мазі з амикацином у гнійно-запальній фазі раневого процесу.

Summary

Drogovoz S.M., Butko Ya.A., Kutsenko T.A.

Spectrum of pharmacological effect of the ointment with amikacine

Antimicrobial, antiinflammatory, analgesic properties of new combined ointment with amikacine were studied. It was proved that the ointment with amikacine had antimicrobial, antiinflammatory, analgesic effect and did not yield to reference preparation. It was recorded that most expressed antimicrobial effect ointment with amikacine showed concerning *Pseudomonas aeruginosa* and *Candida* fungi, what exceeded the effect of reference preparation. The analysis of obtained results allowed to base the expediency of the use of the ointment with amikacine at pyoinflammatory phase of wound process.

Договоз Светлана Мефодьевна. Зав. кафедрой фармакологии НФаУ. Д.мед.н. Профессор.

Бутко Ярослава Александровна. Ассистент кафедры фармакологии НФаУ.

Куценко Татьяна Александровна. Доцент кафедры фармакологии НФаУ. К.фарм.н.

Техніко-економічні та маркетингові дослідження

УДК: 615.15:658.843:351.77

Немченко А.С., Котвіцька А.А.
Національний фармацевтичний університет

Методологічні підходи щодо удосконалення лікарського забезпечення пільгових груп та категорій населення в Україні

Проаналізовано рівень фінансування медичної допомоги населенню у відсотковому відношенні до ВВП у країнах ЄС, представлено стан фінансування охорони здоров'я в Україні за останні чотири роки, проведено аналіз динаміки та структури бюджетного фінансування по м. Харкову, Харківській області та по Україні в цілому, визначено основні тенденції. Проаналізовано показники споживання ліків на душу населення в деяких країнах світу в порівнянні з Україною. Розглянуто нормативно-правову базу, що регламентує пільговий і безоплатний відпуск лікарських засобів в Україні, визначено проблеми, що потребують вирішення як на державному, так і на регіональному рівнях.

Фармацевтична галузь, враховуючи її соціальну спрямованість, належить до найбільш регульованих державою сфер економіки як в багатьох країнах світу, так і в Україні. Одним із найефективніших механізмів державного регулювання є ціноутворення на лікарські засоби, що дозволяє запроваджувати в життя основний принцип фармацевтичної допомоги — забезпечення фізичної й економічної доступності лікарських засобів для всіх верств населення.

Зазначений принцип задекларований у ст. 49 Конституції України, якою, зокрема, визначено: «Держава створює умови для ефективного і доступного для всіх громадян медичного обслуговування». Разом із цим, він недостатньо визначений у Законах України «Про основи законодавства в охороні здоров'я» і «Про лікарські засоби», що є основними законодавчими актами в медичній і фармацевтичній галузях [1, 2].

Доступність ліків для населення визначається країною проживання з урахуванням національних особливостей державної політики в області фармації, відмінностей в організації систем медичного страхування, механізмів компенсації вартості лікарських засобів (ЛЗ), цінової та податкової політики [8, 9].

За оцінками ВООЗ, третина населення планети не має гарантованого доступу до основних лікарських засобів. За даними літератури встановлено, що в країнах із низьким рівнем доходів уряд витрачає на придбання лікарських засобів близько 25 % коштів, що виділяються на потреби охорони здоров'я, в країнах з високим рівнем доходів — 10 %, при цьому велика частка вартості покривається страховкою, в Україні ж — пацієнти вимушені самотійно оплачувати в середньому 80 % вартості

ліків [10, 11, 14]. Лікарські засоби не тільки економічно недоступні для більшості населення, але також є важким тягарем для державного бюджету.

Метою даної статті є дослідження сучасного стану лікарського забезпечення пільгових груп і категорій населення України з урахуванням обсягів фінансування медичної допомоги населенню в різних країнах світу та у порівнянні з такими по Україні, визначення загальних тенденцій рівня фінансування фармацевтичної допомоги в Харківській області, м. Харкові та в Україні за останні 2 роки й окреслення шляхів та механізмів вирішення проблем щодо вдосконалення лікарського забезпечення пільгових груп і категорій населення в Україні.

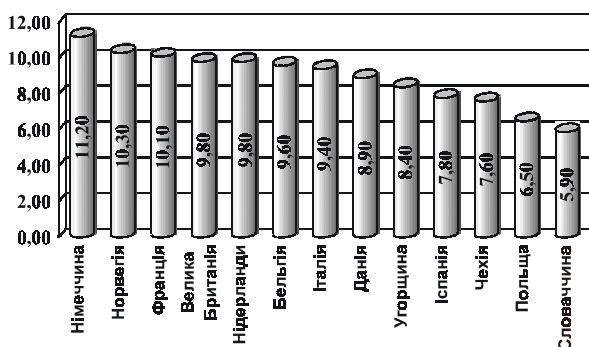
Одним з основних економічних показників, що характеризують рівень соціально-економічного розвитку держави, є показник фінансування медичної допомоги населенню, що вимірюється у відсотковому відношенні до валового внутрішнього продукту (ВВП) країни.

За даним показником доцільно виділити дві групи країн. До першої групи, де витрати на охорону здоров'я складають більше 10 % ВВП, належать Бельгія, Данія, Франція, Німеччина, Голландія, Норвегія та Велика Британія. До другої групи, де витрати державного бюджету на охорону здоров'я менше 8.5 %, належать країни Східної Європи, такі як Угорщина, Польща, Чехія, Словаччина (Рис. 1) [18, 19, 20].

Рівень фінансування охорони здоров'я та фармацевтичної допомоги є важливою складовою, яка багато в чому визначає доступність ліків населенню.

Стан фінансування охорони здоров'я в Україні (згідно звітам МОЗ) представлений на Рис. 2.

Рисунок 1



Фінансування медичної допомоги населенню у відсотковому відношенні до ВВП країни

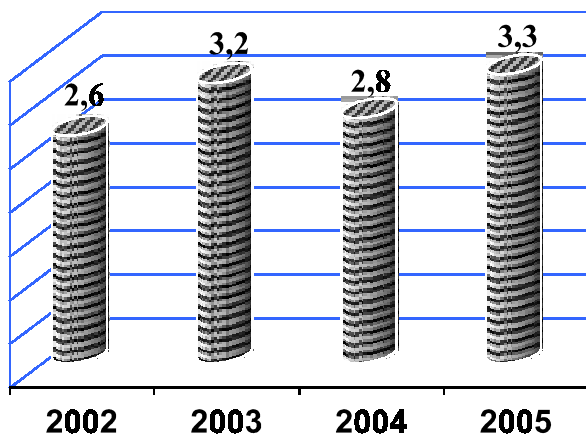
У середньому рівень фінансування охорони здоров'я в Україні ледве досягає 3,5 % ВВП [11, 15]. Згідно оцінкам ВООЗ, при витратах на систему охорони здоров'я менше 5 % ВВП, вона не здатна якісно виконувати свої функції [14].

У західноєвропейських країнах на закупівлю медикаментів виділяється до 15 % бюджету охорони здоров'я, в країнах Східної Європи — до 30 %. Для порівняння: в Україні даний показник не перевищує 8 % [8, 10, 15].

Нами було проведено аналіз динаміки та структури бюджетного фінансування фармацевтичної допомоги по м. Харкову, Харківській області та в цілому в Україні за останні два роки. Результати аналізу представлено в Табл. 1.

Так, на закупівлю лікарських засобів у 2005 році в країні було виділено близько 608,5 млн. грн., у тому числі для забезпечення стаціонарного лікувального процесу — 350 млн. грн., що складає близько 57,6 % бюджету охорони здоров'я. Для порівняння — у

Рисунок 2



Фінансування охорони здоров'я в Україні згідно звітам МОЗ (млрд. грн.)

2004 році було виділено близько 600 млн. грн., із них 300 млн. грн. — це 50 % бюджету — на забезпечення стаціонарного лікувального процесу, що говорить про збільшення частки стаціонарного лікування у 2005 році. Більш істотне збільшення фінансування фармацевтичної допомоги виявляється в Харкові — загальна сума збільшилася на 25,5 % по місту, та на 28,9 % по області.

Однак, у 2005 році визначені й негативні тенденції. Так, фінансування лікарського забезпечення інвалідів та учасників Великої Вітчизняної війни знизилося в середньому по країні на 15,3 %, по м. Харкову — на 25 %, по регіону — на 0,9 %. Складна ситуація відзначається і по виділенню коштів на лікування цукрового діабету: по м. Харкову коштів виділено менше на 48,2 %, по регіону — на 21,6 % [11, 15].

Таким чином, до загальних тенденцій у країні та регіоні можна віднести:

- збільшення частки фінансування стаціонарного лікування;
- зниження фінансування амбулаторного лікування;
- зменшення фінансування цільових програм.

На сьогодні показником, що дозволяє оцінити доступність фармацевтичної допомоги в різних країнах, є показник споживання ліків на душу населення, який не залежить безпосередньо від рівня цін, а в першу чергу визначається ефективністю системи компенсації. Виходячи з даного показника, можна зробити висновок про ефективність існуючих в міжнародній практиці систем компенсації вартості лікарських засобів.

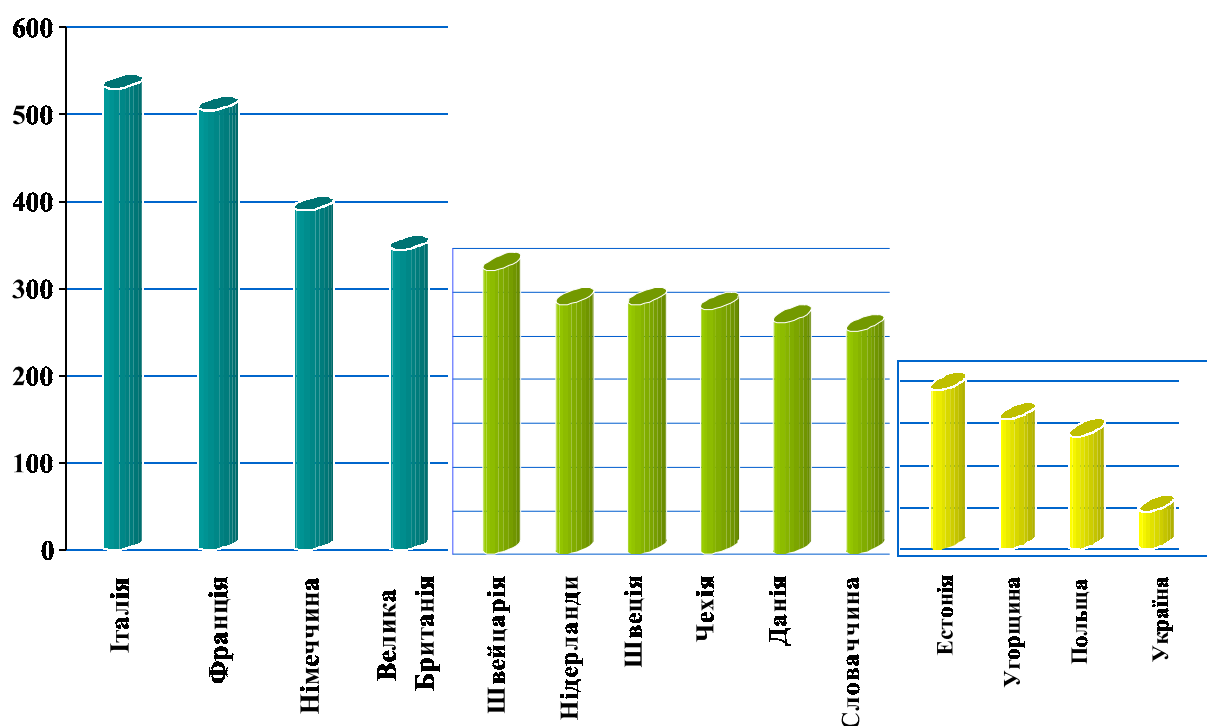
Нами було проаналізовано показники споживання ліків на душу населення в деяких країнах світу в порівнянні з Україною. Так, лідируюче місце за загальним рівнем споживання лікарських засобів займають Італія, Франція, Німеччина, Велика Британія. Друге місце за рівнем споживання посідають Швейцарія, Голландія, Данія, Швеція, Чехія, Словаччина. Угорщина, Польща, Естонія й Україна займають останню позицію. Україна відстає за даним показником від розвинених країн Європи, рівень споживання лікарських засобів у нас складає близько 50 доларів США, у той час як в Італії — 500 доларів (Рис. 3) [7, 11, 14, 15]. Це, на нашу думку, пояснюється, у першу чергу, недостатнім фінансуванням, відсутністю системи обов'язкового медичного страхування, недосконалістю системи компенсації вартості та механізмів регулювання цін на ліки.

Таблиця 1

Структура бюджетного фінансування фармацевтичної допомоги по Україні, м. Харкову та Харківській області

Показник	Україна			Харків			Харківська область		
	2004р млн.грн	2005р млн. грн	Δ	2004р тис. грн	2005р тис. грн	Δ	2004р тис. грн	2005р тис. грн	Δ
загальна сума	600.0	608.5	8.5 1.4 %	9767.7	12256.0	2488.3 25.5 %	34355.8	44304.6	9948.8 28.9 %
стаціонарне лікування	300.0 50 %	350.0 57.6 %	50.0 17 %	4808.8 49 %	7551.6 61.6 %	2742.8 57 %	21336.0 62.1 %	29714.0 67 %	8378.0 39.2 %
амбулаторне лікування	240.0 40 %	230.0 37.7 %	-10.0 4.2 %	4753.4 48.7 %	4388.1 35.8 %	-365.3 7.7 %	12344.0 35.9 %	13848.0 31.2 %	1504.0 12.2 %
інваліди ВВВ	15.0 2.5 %	12.7 2.1 %	-2.3 15.3 %	180.2 1.8 %	134.9 1.1 %	-45.3 25 %	830.0 2.4 %	837.5 1.9 %	7.5 0.9 %

Рисунок 3



Загальний рівень споживання лікарських засобів у деяких країнах світу

В умовах реформування системи охорони здоров'я та фармацевтичної галузі Україні необхідні дієві механізми використання бюджетних коштів, регулювання безоплатного та пільгового забезпечення населення лікарськими засобами [4, 5].

На сьогодні в Україні передбачена система компенсації вартості лікарських засобів у залежності від захворювання, його тяжкості та категорії пацієнта. Компенсація складає 100 % або 50 % вартості лікарських засобів. Категорії осіб, що мають право на компенсацію, а також перелік захворювань, лікарські засоби для лікування яких відпускаються з аптечних закладів безоплатно або на пільгових умовах,

затверджено Постановою КМ України № 1303 від 17.08.98 р.

Лікарські засоби, що підлягають компенсації в разі стаціонарного або амбулаторного лікування захворювань відповідно до Постанови КМ № 1303, визначені Наказом МОЗ України № 86 від 27 лютого 2006 р. і складають так званий «бюджетний» перелік, тобто перелік тих ЛЗ, що можна закуповувати за бюджетні кошти.

Окрім «бюджетного» переліку, на сьогодні існує й «ціновий», що містить лікарські засоби, ціни на які обмежено 10 % торговельною націнкою [9].

Слід зазначити, що основною проблемою фармацевтичної допомоги в Україні є істотне

Таблиця 2

Категорії осіб та перелік захворювань, для лікування яких лікарські засоби відпускаються з аптечних закладів безоплатно або на пільгових умовах (відповідно до Постанови КМ № 1303 від 17.08.98.)

100%	Перелік захворювань, для лікування яких ЛЗ відпускаються безоплатно або на пільгових умовах	50%
<ul style="list-style-type: none"> • ветерани війни • ветерани праці • постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС • громадяни, що отримують пенсію в мінімальному розмірі • діти до 3 років • діти до 18 років, що перенесли хімічну інтоксикацію в Чернівцях у 1988 році • жінки з протипоказанням вагітності (на контрацептивні засоби) 	<ul style="list-style-type: none"> • онкологічні захворювання • гематологічні захворювання • діабет • туберкульоз • шизофренія та епілепсія • бронхіальна астма • хвороба Паркінсона • дитячий церебральний параліч • СНІД, ВІЧ-інфекція 	<ul style="list-style-type: none"> • інваліди I і II груп • інваліди з дитинства I і II груп • діти віком від 3 до 6 років • реабілітовані особи (за Законом “Про реабілітацію жертв політичних репресій”) • Почесні донори

недофінансування й відсутність фондів обов'язкового медичного страхування. За деякими державними програмами дефіцит фінансування сягає 80 %, не всі з 13 пільгових категорій можуть скористатися своїм правом на пільги. Часто через обмеженість бюджетних асигнувань ці соціальні гарантії не виконуються і, як наслідок, в одній державі населення одержує інколи різний обсяг лікарської допомоги [8].

Зростання цін на більшість лікарських препаратів зробило їх майже недоступними для населення з невисоким рівнем доходів. Якщо взяти до уваги, що отримання необхідних медикаментів часто є питанням життя, то важливість і актуальність вирішення проблеми очевидна. У зв'язку з цим необхідно упорядкувати порядок відпуску ліків за пільговими та безоплатним рецептами відповідним категоріям населення як на державному, так і на регіональному рівнях.

На наш погляд, достатньо скористатися досвідом провідних європейських країн, де збалансований високий рівень соціальних гарантій населення та склалася страхова культура суспільства. Часто західні страхові компанії оплачують повністю лікарські засоби, і пацієнтам вони надаються безоплатно [6, 8, 10].

Завдяки повній комп'ютеризації аптечної мережі у більшості європейських країн і роботі сучасних аналітичних центрів в цих країнах, створено базу даних, що дозволяє визначити, ким і де був виписаний пільговий рецепт, в якій аптеці і за якою ціною лікарський препарат було відпущено. Достовірність бази даних дає можливість здійснювати систематичний аналіз обсягів і структури витрат на оплату пільгових рецептів, номенклатури та цін лікарських засобів [12, 19].

Експеримент із впорядкування, зміни порядку оплати за лікарські засоби, що відпускаються за пільговими рецептами, проходив і в Росії наприкінці 2000 року. В експерименті брали участь аптечні установи незалежно від форми власності, що реалізують ліки у порядку безоплатного та пільгового відпуску.

На нашу думку, корисним було б введення нової форми рецепта, що має декілька ступенів захисту. У цьому разі рецепт, як юридичний документ, у повній мірі виконував би свою юридичну та економічну функції. Таким чином можна запобігти підробці рецептів та сприяти раціональному використанню лікарських засобів.

Ефективним й логічним кроком у підвищенні захисту фармацевтичного ринку, і, насамперед, інтересів пацієнтів, було б введення пластикової картки, що персоналізується, у штриховому коді якої доцільне включення інформації про вид, програму страхування, а також персонального номер пацієнта.

Введення штрихового кодування на рецепти й медикаменти, крім повної гарантії виключення можливості підробки, дозволить значно спростити роботу як провізорів, так і лікарів. Для того, щоб лікар мав інформацію щодо лікарських засобів, що можливо виписувати за пільговим рецептом при певному захворюванні, страховими компаніями мають бути підготовлені стандарти фармакотерапії та відповідні формулярні й страхові переліки. Такий підхід, як показує світова практика, буде ефективним інструментом витрачання бюджетних асигнувань, виділених на лікарське забезпечення за пільговими рецептами. У той же час введення стандартів допоможе страховим компаніям об'єктивно захищати права пацієнтів.

Запровадження особових карток пацієнтів дозволяє у будь-який час визначити діагноз, вид наданої медичної допомоги, список виписаних лікарських засобів, що, у свою чергу, дозволяє провести аналіз і оцінку надання лікарської допомоги, доцільність призначення того або іншого лікарського засобу і, зрештою, обґрунтувати витрату бюджетних коштів.

Позитивним наслідком введення такої форми лікарського забезпечення пільгового контингенту є можливість створення системи, що дозволяє за допомогою ідентифікації кожного пацієнта, наявності особової картки і стандартів фармакотерапії точно спрогнозувати, що необхідне пацієнту для надання ефективної медичної та фармацевтичної допомоги. Якщо до цього додати наявність інформації про відпущені лікарські засоби і ціни, то в цьому разі ще додається можливість сформулювати економічно обґрунтоване та прогнозоване державне замовлення на лікарське забезпечення населення за пільговими і безоплатними рецептами [4, 8, 16].

У цілому, програма державних гарантій надання населенню безоплатної та пільгової лікарської допомоги має формуватися на основі державних соціальних стандартів в області охорони здоров'я і включати:

- нормативи фінансування охорони здоров'я, зокрема нормативи фінансування лікарських засобів для компенсації їх вартості в розрахунку на одну людину в рік (подушні нормативи);
- перелік державних соціальних стандартів лікування із зазначенням видів та обсягів медичної та фармацевтичної допомоги, що надається громадянам безоплатно за рахунок бюджетів всіх рівнів й коштів обов'язкового медичного страхування;
- Національний перелік основних лікарських засобів (ОЛЗ) як пріоритетний по відношенню до усіх переліків, що регулюють обіг лікарських засобів.

Висновки

В Україні як на державному, так і на регіональних рівнях для вдосконалення лікарського забезпечення пільгових груп населення необхідно вирішити ряд проблем, а саме:

- прийняти законодавство про обов'язкове медичне страхування із визначенням ефективної системи компенсації вартості лікарських засобів;
- обґрунтувати переліки лікарських засобів, що регулюють їх обіг;
- розробити національну систему компенсації та ціноутворення на лікарські засоби;

— запровадити технології автоматизації та комп'ютеризації у практику лікувально-профілактичних закладів і аптечну мережу з подальшим створенням сучасних баз даних.

ЛІТЕРАТУРА

1. Конституція України. — К.: Преса України, 1997. - 80 с.
2. Закон України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» від 19 листопада 1992 р. № 2801-ХІІ // Вісник Верховної Ради України. — 1993. — № 4.
3. Указ Президента України «Про Концепцію розвитку охорони здоров'я населення України» від 7 грудня 2000 р. № 1313/2000 // Офіційний вісник України. — 2000. — № 49. — Т. 1.
4. Постанова Кабінету Міністрів України «Програма надання громадянам гарантованої державою безоплатної медичної допомоги» від 11 липня 2002 р. № 955 // Там же. — 2002. - № 28. — Ст. 1324.
5. Рішення Конституційного Суду України у справі за конституційним поданням 53 народних депутатів України щодо офіційного тлумачення положення частини третьої статті 49 Конституції України «у державних і комунальних закладах охорони здоров'я медична допомога надається безоплатно» (справа про безоплатну медичну допомогу), м. Київ, 29 травня 2002 року. № 10-рп / 2002 // Там же. — № 23. — С. 1132.
6. Блавацька О. Національна політика лікарських засобів: Рекомендації ВООЗ та їх втілення в Україні // Ліки України. — 2000. - № 7-8. — С. 8-11
7. Коротко О.Ш. Фармацевтична галузь України сьогодні // Провізор. — 2001. — №1. — С. 3-7.
8. Котвіцька А.А. Наукове узагальнення міжнародного досвіду організації механізмів реімбурсації витрат на лікарські засоби // Вісник фармації. — 2006. - № 3 (47). — С. 50-55.
9. Немченко А.С., Котвіцька А.А. Концепція пріоритетного розвитку соціально — ефективної організації фармацевтичного забезпечення населення та впровадження національних стандартів належних практик GDP та GPP // Фармацевтичний журнал. — 2006. - № 4. — С. 3-9.
10. Основные документы Всемирной организации здравоохранения. — Женева, 2003. — 261 с.
11. Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні за 2003-2004 роки / За заг. ред. М. Поліщука. — К., 2005. — 326 с.
12. Салтман Р.Б., Фигейрас Дж. Реформи системы здравоохранения в Европе: Анализ современных стратегий / Пер. с англ. — М.: Геотар Медицина, 2000. — 423 с.
13. Стан фармацевтичної галузі в Україні за 2002-2003 рр.: Інформація Державної служби лікарських засобів та виробів медичного призначення. — К., 2004. — 105 с.
14. Черненко В.Г., Рудій В.М. Досвід країн Європи у фінансуванні галузі охорони здоров'я. — К., 2002. - 112 с.
15. Шамшурина Н.Г. Показатели социально-экономической эффективности в здравоохранении: Нормативные документы с комментариями. - М.: МЦФЭР, 2005. - 320 с.
16. Ярош Н.П. Державні соціальні стандарти у сфері охорони здоров'я України. — К.: Вид-во НАДУ, 2006. — 196 с.
17. Simone Sandier, Valerie Paris, Dominique Polton. Health Care Systems in Transitions. - WHO Regional Office for Europe on behalf of European Observatory on Health Systems and Policies, 2004. — 156 p.
18. Statistics 2005: Pharmaceutical Industry in Germany; Facts and Figures. - Der Verband Forschender Arzneimittelhersteller (VFA). - P. 3-36.
19. World health report 2006: working together for health. - Geneva: WHO Press, 2006. - 209.
20. World drugs situation. — Geneva: WHO, 2001. — 34 p.

Резюме

Немченко А.С., Котвицкая А.А.

Методологические подходы к усовершенствованию лекарственного обеспечения льготных групп и категорий населения в Украине

Проанализирован уровень финансирования медицинской помощи населению в процентном отношении к ВВП в странах ЕС, представлено состояние финансирования здравоохранения в Украине за последние четыре года, проведен анализ динамики и структуры бюджетного финансирования по г. Харькову, Харьковской области и по Украине в целом, определены основные тенденции. Приведены и проанализированы показатели потребления лекарств на душу населения в странах ЕС по сравнению с Украиной. Рассмотрена нормативно – правовая база, регламентирующая льготный и бесплатный отпуск лекарственных средств в Украине, определены проблемы, которые необходимо решить как на государственном, так и на региональном уровнях.

Summary

Nemchenko A.S., Kotvitskaya A.A.

Methodological approaches to the improvement of drug provision of preferential groups and categories of Ukrainian people

The level of the financing of medical care to the people at percentage ratio to gross domestic product (GDP) at EU

countries was analyzed, the state of public health service financing in Ukraine for last four years was presented, the analysis of the dynamics and the structure of budgetary financing at Kharkov, Kharkov region and at Ukraine in whole was conducted, basic tendencies were determined. Indices of drugs consumption per head at EU countries in comparison with Ukraine were given and analyzed. Normative-legal base, which was regulating preferential and free drugs distribution in Ukraine, was considered; issues, which was needed to be solved both at state and at regional level, were determined.

Немченко Алла Семенівна. Д.фарм.н. (1993). Професор (1995). Завідувачка кафедри організації та економіки фармації Національного фармацевтичного університету (2004).

Котвицька Алла Анатоліївна. К.фарм.н. (2002). Доцент кафедри організації та економіки фармації Національного фармацевтичного університету (2003).

Аналітичний огляд

УДК 615.212.015

Тимченко О.В.

Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств»

Принципы и основные направления комбинированной терапии болевых синдромов

Обобщена информация об основных направлениях комбинированной терапии болевых синдромов. Проанализированы принципы сочетанного применения классических наркотических и ненаркотических анальгетиков с лекарственными средствами других фармакотерапевтических групп, способными воздействовать на различные звенья механизмов ноцицепции и антиноцицепции. Показана целесообразность сочетанного применения анальгетиков с разным механизмом действия.

Боль, как сложный комплекс физиологических и психических реакций организма, является одним из наиболее распространенных клинических симптомов, который сопутствует множеству острых и хронических заболеваний человека.

Комитет Международного общества исследований боли (IASP) определил боль как «неприятное сенсорное и эмоциональное ощущение, связанное с актуальным или угрожающим повреждением тканей, или таким, которое ощущается как повреждение» [1]. Данное определение подчеркивает, что ощущение боли может возникать как при нарушении целостности тканей, так и без какого-либо повреждения в условиях риска. В последнем случае определяющим в механизме возникнове-

ния боли является психоэмоциональное состояние человека.

В течение последних десятилетий в большинстве промышленно развитых стран наблюдается значительный рост числа больных с длительными, рецидивирующими и хроническими болевыми синдромами различного происхождения. Согласно эпидемиологическим исследованиям, такие больные составляют около 45 % населения, а у пациентов с онкологическими заболеваниями боль является основным клиническим симптомом у (60-100) % больных [2, 3]. Боль, особенно длительная, является одним из наиболее тягостных субъективных ощущений больного, существенно осложняя его психо-эмоциональное состояние и качество жизни, а нередко, через

различные нейро-рефлекторные и гуморальные механизмы, усугубляя течение основного заболевания [4].

Традиционным и единственно надежным способом лечения болевого синдрома является фармакологическая коррекция. Учитывая широкую распространенность патологических болевых состояний и общемедицинский характер проблемы анальгезии в целом, можно заключить, что целенаправленная разработка новых эффективных и безопасных методов купирования болевого синдрома приобретает в настоящее время особую актуальность.

Целью настоящего обзора является анализ и систематизация данных об основных направлениях комбинированной терапии болевых синдромов и принципах сочетанного применения анальгетиков различных фармакотерапевтических групп.

1. Виды болевых синдромов и основные принципы их патогенетической фармакотерапии

Фармакотерапевтические подходы при лечении болей различного патогенеза имеют существенные различия, в связи с чем одним из ключевых моментов выбора адекватной фармакотерапии является определение вида болевого синдрома.

В настоящее время не существует единой классификации болей, в основу каждой из них положен один из признаков: длительность, патогенез, локализация, характер боли и др.

По временным параметрам выделяют острую и хроническую боль. По мнению разных исследователей, боли длительностью до 1-3 месяцев принято условно относить к острым, а более 1-3 месяцев — к хроническим, хотя достоверно установить, когда острая боль переходит в хроническую, достаточно сложно [5].

Острая боль неразрывно связана с вызвавшим ее повреждением и, как правило, представляет собой симптом какого-либо основного заболевания. Острая боль, называемая также «физиологической», выполняет определенную защитную функцию, сигнализируя о развитии патологических процессов в тканях и способствуя реализации адаптационных комплексных реакций организма. Длительность острой боли определяется временем восстановления поврежденных тканей и/или нарушенной функции гладких мышц [2, 6, 7, 8].

Хроническая боль (т.е. продолжающаяся свыше нормального периода заживления) зна-

чительно отличается от острой по своим механизмам, патофизиологии, продолжительности и интенсивности. Формирование хронического болевого синдрома зависит в большей степени от комплекса психологических и даже социальных факторов, нежели от характера и интенсивности периферического ноцицептивного воздействия [6]. Хроническая боль оказывает негативное воздействие на организм, вызывая целый комплекс дезадаптивных реакций, таких как психо-эмоциональные расстройства, региональные и системные нарушения микроциркуляции, вторичные иммунные депрессии, нарушения деятельности висцеральных систем [7].

Становясь патогенным фактором и утрачивая, таким образом, свою сигнальную функцию, хронический болевой синдром часто приобретает статус самостоятельного заболевания. Необходимо также учитывать, что длительное болевое воздействие вызывает резкое возрастание влияния психологических факторов на нейрофизиологические механизмы боли, благодаря чему значительно повышается ее устойчивость к фармакотерапии [9]. Хроническая боль тесно связана с депрессией, что, возможно, обусловлено их общими нейрохимическими механизмами, прежде всего, с недостаточностью серотонинергической стимуляции [4].

В зависимости от патогенеза принято различать боли ноцицептивного и невропатического происхождения. Данное разделение достаточно условно, так как реально на практике врачам часто приходится иметь дело с болями смешанного характера. Так, например, опухоли вызывают как повреждение тканей, так и компрессию нервов; диабет сопровождается ноцицептивной болью вследствие поражения периферических сосудов, а также нейрогенной — вследствие нейропатии и др. [10]. К смешанным можно отнести также хронические болевые синдромы, которые являются в первичной стадии ноцицептивными, а затем, осложненные вторичной дисфункцией периферической и центральной нервной систем, приобретают свойства невропатических. Таким образом, в патогенезе большинства болевых синдромов присутствует как ноцицептивный, так и невропатический компонент.

Ноцицептивная боль возникает при возбуждении раздражителем периферических болевых рецепторов и афферентных волокон и чаще всего представляет собой острую боль со всеми присущими ей характеристиками.

По локализации различают:

- поверхностную боль (при раздражении болевых рецепторов кожи и слизистых оболочек);
- глубокую боль (при активации рецепторов соединительной ткани, суставов, мышц);
- висцеральную боль (от рецепторов внутренних органов);
- отраженную боль (болевые ощущения в определенных зонах при патологических процессах в глубоко расположенных тканях или внутренних органах).

Наиболее важными звеньями патогенеза ноцицептивных болевых синдромов являются [7]:

- повреждение тканей, ведущее к раздражению ноцицепторов;
- либерация медиаторов боли и воспаления и сенситизация ноцицепторов в области повреждения;
- усиление афферентного потока болевых импульсов с периферии;
- сенситизация ноцицептивных нейронов на различных уровнях ЦНС.

Необходимо подчеркнуть, что ноцицептивные болевые синдромы не сопровождаются повреждением нервной ткани. Вместе с тем, длительно продолжающееся периферическое раздражение может привести к дисфункции центральных ноцицептивных и антиноцицептивных систем на спинальном и церебральном уровнях, что обуславливает необходимость максимально быстрого и эффективного устранения ноцицептивной боли [6].

Исходя из патогенеза ноцицептивных болевых синдромов, патогенетически обоснованным для их купирования является применение средств, направленных на:

- подавление синтеза медиаторов боли и воспаления;
- ограничение поступления ноцицептивной импульсации из зон повреждения в ЦНС;
- активацию антиноцицептивных систем;

В противоположность патогенезу ноцицептивных болей, в основе развития невропатических болевых синдромов лежат структурно-функциональные нарушения в соматосенсорной (периферической или центральной) нервной системе на всех ее уровнях: от периферического нерва до коры больших полушарий [6].

Невропатическая боль, называемая также нейрогенной, обусловлена повреждением периферического нерва или проводящих путей спинного мозга и имеет множество клинических форм: невралгия (постгерпетическая,

тригеминальная, межреберная и т.д.), аллодиния (боль, вызванная в норме индифферентным стимулом), *anaesthesia dolorosa* (боль в области, где отсутствует чувствительность), каузалгия (синдром длительной жгучей боли, аллодинии и гиперчувствительности, возникающий без видимой причины), гипералгезия (усиленная реакция на болевой температурный или тактильный стимул) и др. [11]. Существуют также нейрогенные боли исключительно центрального происхождения, обусловленные в большинстве случаев цереброваскулярными нарушениями, известные под названием «таламического синдрома», хотя, согласно данным исследований последних лет, в большинстве случаев очаги поражения расположены в иных областях, чем таламус [10].

В условиях длительной болевой импульсации возникает слабость и дезинтеграция антиноцицептивных структур, что способствует формированию в ЦНС агрегатов гиперактивных нейронов — генераторов патологически усиленного возбуждения, находящихся в состоянии устойчивой деполяризации и характеризующихся ослабленным тормозным контролем [12, 13, 14].

Таким образом, патогенез нейрогенных болевых синдромов включает:

- повреждение нервов (в результате травм, инфекций и др.), ведущее к атрофии и гибели нервных волокон;
- регенерацию нервов с образованием невром и участков демиелинизации со спонтанной электрической активностью;
- образование периферических очагов патологического электрогенеза с увеличенной амплитудой и большей продолжительностью сигнала;
- нарушение баланса афферентных стимулов и дефицит тормозящих влияний на синаптическую передачу в результате гибели А-дельта волокон;
- образование нового патологического функционального образования - генератора чрезмерного возбуждения [13, 14].

Исходя из этого, патогенетически обоснованным при лечении нейрогенных болевых синдромов является:

- подавление активности патологических очагов возбуждения;
- стимуляция тормозных реакций в ЦНС.

Таким образом, исходя из многофакторности патогенеза болевых синдромов и участия в нем различных уровней ЦНС, можно сделать вывод, что для эффективной противоболевой

терапии необходимо комбинированное применение анальгетиков с различным механизмом действия.

2. Механизмы фармакологической коррекции болевых состояний лекарственными средствами различных фармакотерапевтических групп

Фармакологическое воздействие, имеющее целью купирование болевого синдрома, должно быть комплексным и направленным как на снижение активности ноцицептивной системы путем блокады передачи болевой информации на различных уровнях нервной системы, так и на стимуляцию эндогенных антиноцицептивных структур [6, 9, 15].

Наиболее универсальными обезболивающими средствами являются опиоидные анальгетики. Их фармакологические эффекты обусловлены взаимодействием с опиоидными рецепторами в центральной нервной системе и периферических тканях. Опиоидные рецепторы, располагаясь на пресинаптической мембране афферентов, играют роль модуляторов выделения специфических противоболевых нейротрансмиттеров, что в настоящее время представляется наиболее существенным компонентом в механизме развития опиоидной анальгезии [6, 9].

Опиоидные анальгетики обеспечивают надежную анальгезию при болевых синдромах практически любой этиологии, будучи неэффективными лишь при психогенных болях [2, 6]. Мощное высокоспецифичное обезболивающее действие делает их незаменимыми для купирования боли и предотвращения шока при травматических повреждениях и ожогах, для анальгезии в пред- и постоперационном периоде, как симптоматическое средство у онкологических больных.

Однако наркотические анальгетики обладают рядом известных серьезных побочных эффектов: угнетением дыхания, угрозой развития психической и физической зависимости и др. [16].

Учитывая серьезные побочные эффекты наркотических анальгетиков и, прежде всего, угрозу развития лекарственной зависимости, клиническая стратегия анальгезии у больных с тяжелыми болевыми синдромами направлена на максимально возможное сокращение назначения наркотиков и более широкое применение средств группы ненаркотических анальгетиков-антипиретиков (НАА).

В противоположность наркотикам, механизмы обезболивающего действия НАА ис-

следованы в значительно меньшей степени. Имеющиеся данные касаются, главным образом, их влияния на различные звенья ноцицептивной системы, в то время как аспект участия НАА в антиноцицепции изучен недостаточно.

Согласно современным представлениям, в механизме обезболивающего действия НАА основная роль принадлежит периферическому компоненту, а именно блокаде генерации болевых импульсов на уровне чувствительных нервных окончаний. Анальгетический эффект НАА обусловлен угнетением фермента циклооксигеназы (ЦОГ), что препятствует образованию медиаторов боли и воспаления — простагландинов, сенсibiliзирующих ноцицепторы к механическим и химическим раздражителям [17, 18, 19]. Вместе с тем, обезболивающее действие некоторых НАА может иметь и центральный компонент [20, 21, 22, 23], который реализуется путем ингибирования передачи болевого раздражения на уровне таламуса [24, 25].

В настоящее время среди НАА одним из наиболее широко употребляемых является парацетамол. Только в Европе и США в настоящее время ежегодно потребляется до 24 млрд. таблеток парацетамола [26].

Одним из наиболее важных преимуществ парацетамола является сочетание обезболивающего действия с отсутствием ulcerогенного влияния на желудочно-кишечный тракт, что является одной из серьезных проблем при применении многих НАА-НПВС.

На основе парацетамола создан ряд комбинированных средств, ассортимент которых постоянно расширяется. Учитывая, что анальгетическая активность самого парацетамола является относительно невысокой, в настоящее время с целью оптимизации фармакотерапии боли в состав подобных комбинированных средств включают средства других фармакотерапевтических групп. Так, существуют комбинированные препараты: парацетамол + диклофенак (Доларен, «Nabros Pharma», Индия), парацетамол + трамадол (Залдиар, «Grünenthal», Германия), парацетамол + дротаверин + кодеин (Ношпалгин, «Sanofi-Aventis», Франция) и др. [27, 28].

Вторым широко распространенным в настоящее время НАА является аналгин, который применяется для купирования боли слабой и умеренной интенсивности в форме однокомпонентных и комбинированных таблеток и растворов для инъекций. Вместе с тем, препараты аналгина постепенно исключают-

ся из номенклатуры лекарственных средств в связи с его известными серьезными побочными эффектами [29, 30].

Накоплен обширный опыт противоболевой терапии препаратами НПВС, механизм анальгетического действия которых, также как и НАА, хорошо изучен и состоит в ингибировании ЦОГ и угнетении образования медиаторов боли и воспаления [31, 32, 33]. НПВС зарекомендовали себя как эффективные анальгетики, особенно при болях воспалительного генеза, при купировании послеоперационных и скелетномышечных болей. Вместе с тем, использование НПВС, особенно при необходимости длительной терапии, ограничено из-за частого возникновения широкого спектра осложнений, большинство из которых состоят в раздражающем действии на слизистую желудочно-кишечного тракта, подавлении функции тромбоцитов и риске развития кровотечений, нарушении деятельности печени и почек. Распространённость язвенных поражений желудка и кишечника среди пациентов, длительное время получающих НПВС, увеличивается примерно на 20 % [34].

Из числа современных НПВС особый интерес вызывают кеторолак и лорноксикам, обладающие мощным обезболивающим действием. Опыт клинического применения свидетельствует, что их обезболивающее действие сопоставимо с эффективностью наркотических анальгетиков при отсутствии привыкания, физической и психической зависимости, наркогенного эффекта и других опасных побочных явлений, присущих опиатам [35]. Вместе с тем, препараты кеторолака и лорноксикама, как и других НПВС, не могут применяться в терапии хронических болей в связи с резким возрастанием риска побочных явлений (язворогенного влияния на ЖКТ и др.) при длительном применении в условиях хронического болевого синдрома [15, 36].

Таким образом, в настоящее время среди обширной номенклатуры анальгетиков нет обезболивающих средств, которые бы сочетали выраженную анальгетическую активность с высокой безопасностью, в т.ч. и при длительном применении.

Указанное, наряду с многофакторностью патофизиологии болевых синдромов, диктует необходимость комбинированной противоболевой терапии, включающей как традиционные «классические» анальгетики, так и средства других фармакотерапевтических групп. В настоящее время данный подход в противоболевой терапии острого и, особенно, хроничес-

кого болевого синдрома, привлекает все большее внимание фармакологов и клиницистов, а механизм участия в ноцицепции и антиноцицепции средств различных фармакотерапевтических групп становится предметом интенсивных исследований.

Согласно современным представлениям, структура болевой реакции включает несколько компонентов: восприятие боли, период переносимости и генерализованную реакцию на боль [37, 38]. Ненаркотические анальгетики оказывают воздействие лишь на уровнях болевой рецепции, не влияя на психоэмоциональное звено восприятия боли [39]. Вместе с тем, многочисленные клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о существенном значении психоэмоционального компонента (улучшение переносимости, устранение страха перед болью) в развитии обезболивающего эффекта [15, 38]. Психологический стресс является существенным звеном хронического болевого синдрома, усугубляющим состояние больного за счет патологических психосоматических (мышечные и сосудистые спазмы, дисфункции органов и др.) и психических (нарушения сна, агрессия, истерия) реакций. Известно, что эмоциональные состояния, сопровождающиеся страхом, резко усиливают реакцию на боль и значительно снижают болевой порог [15, 41].

У пациентов с хроническим болевым синдромом развивается так называемое болевое поведение, которое по мере сохранения или прогрессирования боли сопровождается реактивной депрессией, состоянием беспомощности и безнадежности, негативным отношением к лечению и др.

Поскольку эмоциональная настроенность существенно влияет на порог боли и ее переносимость, а, следовательно, и на проявление реакции на боль, одним из существенных элементов обезболивания является коррекция эмоционального состояния [15]. Общеизвестно, что изменение эмоционально-психической настроенности на восприятие боли лежит в основе неспецифического болеутоляющего действия некоторых фармакотерапевтических групп нейротропных средств, прежде всего транквилизаторов и антидепрессантов [16, 39, 41, 42, 43].

Исходя из этого, сочетанное применение анальгетиков с нейро- и психотропными средствами широко используется для достижения более эффективного и длительного обезболивания [16, 39]. Опыт комбинированного применения болеутоляющих средств с психотроп-

ными, которые усиливают действие анальгетиков, повышая переносимость боли путем снижения эмоционального напряжения, уменьшения чувства беспокойства и страха, насчитывает уже не один десяток лет и описан в многочисленных работах [16, 39, 42, 43, 44].

Обширными клинико-эпидемиологическими исследованиями установлена тесная взаимосвязь между хронической болью и депрессией: среди пациентов с хронической болью частота депрессивных расстройств составляет, по данным разных авторов, от 30 % до 87 % [45].

Это обусловлено общими патогенетическими механизмами хронической боли и депрессии, а именно дефицитом серотониновой медиации при синаптической передаче [6, 42, 46]. В синаптическую щель серотонин поступает из везикул пресинаптического нейрона. Связывание освобожденных молекул с соответствующими рецепторами постсинаптического нейрона обеспечивает антиноцицептивную стимуляцию и антидепрессивный эффект. Часть молекул серотонина через молекулярный насос поступает обратно в пресинаптический нейрон, где разрушается моноаминоксидазой (МАО) митохондрий. Серотонин, не успевший разрушиться под влиянием МАО, вновь включается в везикулы и совершает новый кругооборот описанного цикла [46]. В целом, увеличение содержания серотонина в синаптической щели активирует тормозные механизмы на сегментарном и супраспинальном уровнях контроля болевой чувствительности [42].

Болеутоляющие свойства у антидепрессантов были выявлены более полувека назад, однако до сих пор остается дискуссионным вопрос о природе их анальгетической активности: является ли она отражением основного психотропного действия или самостоятельным фармакологическим эффектом.

Для лечения хронических невропатических болей препаратами выбора являются антидепрессанты (трициклические депрессанты, ингибиторы обратного захвата серотонина), усиливающие серотонинергическую активность [4, 47].

По механизму влияния на серотониновую медиацию антидепрессанты подразделяют на ингибиторы (селективные и неселективные) и индукторы обратного захвата серотонина (ОЗС), а также ингибиторы МАО (селективные и неселективные). В связи с рядом особенностей в клинической практике при тера-

пии хронических болей находят применение лишь ингибиторы обратного захвата серотонина: селективные, сохраняющие в синаптической щели преимущественно серотонин, и неселективные, угнетающие обратный захват не только серотонина, но и других нейромедиаторов (норадреналина, гистамина, ацетилхолина и др).

В настоящее время нет единого мнения о механизме обезболивающего действия антидепрессантов. Так, в экспериментальных тестах, моделирующих острую боль (уксуснокислые «корчи», «hot plate» и «tail-flick»), показано, что как ингибиторы ОЗС (амитриптилин, имипрамин), так и ингибиторы МАО (пиразидол, инказан, ниаламид) оказывают обезболивающий эффект. Эти препараты потенцируют также действие наркотических и ненаркотических анальгетиков [48, 49]. В то же время введение амитриптилина и имипрамина в течение 4 недель крысам с адьювантным артритом устраняет лишь поведенческие реакции, характерные для хронических болей, не влияя на болевую чувствительность, оцениваемую по методу Рендалл-Селитто [50].

Существует предположение о реализации обезболивающего эффекта трициклических антидепрессантов, особенно при хроническом введении, через увеличение содержания в мозге эндорфинов, энкефалинов, а также плотности опиоидных рецепторов [51, 52, 53, 54]. Показана возможность прямого связывания трициклических антидепрессантов с опиоидными рецепторами [55], в пользу чего говорит также и тот факт, что их обезболивающее действие блокируется налоксоном [52].

Имеются данные об эффективности антидепрессантов при хронических болях в спине, фибромиалгии, мигрени, головной боли напряжения, постгерпетической невралгии, диабетической нейропатии [6, 56, 57, 58]. Существует опыт применения антидепрессантов при ревматических заболеваниях, которые при наличии депрессивных расстройств резистентны к терапии нестероидными противовоспалительными средствами — ненаркотическими анальгетиками [46].

При хронической боли отчетливое анальгетическое действие оказывают также препараты, активирующие систему тормозного медиатора ЦНС — гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) [4]. Среди них в соответствии с преимущественным механизмом действия выделяют [59, 60]:

— модуляторы активности ГАМК-рецепторов, повышающие их рективность по отноше-

нию к ГАМК (транквилизаторы бензодиазепинового ряда);
— ингибиторы ГАМК-трансферазы, повышающие уровень ГАМК в ЦНС с увеличением порога возбудимости нейронов (вальпроаты, габапентин и др.).

Транквилизаторы бензодиазепинового ряда рекомендуются при невропатических и центральных болевых синдромах, а также выраженных тревожных нарушениях, ассоциированных с хронической болью [4]. Угнетая аффективный компонент боли без изменения порога болевой чувствительности, они повышают устойчивость организма к хроническому болевому воздействию, разрывая порочный круг «боль - тревога - боль». В ходе исследования потенцирующего влияния транквилизаторов на эффективность обезболивания установлено, что бензодиазепины (диазепам, оксазепам, нитразепам) в значительной степени ослабляют состояние эмоционального напряжения, вызванного ожиданием боли, эффективно уменьшают психологическую реакцию страха боли и ответную реакцию на болевое воздействие [39, 61]. Вальдман А.В. и соавт. [39] показали, что в сравнении с ненаркотическими анальгетиками комбинация их с бензодиазепинами (сибазоном, нитразепамом, оксазепамом) оказывает более выраженное обезболивание.

Эффективность препаратов вальпроевой кислоты в купировании невропатических болей показана в большой серии клинических исследований. В настоящее время вальпроаты используются для лечения невропатических болевых синдромов, в т.ч. постгерпетической невралгии, невралгии тройничного нерва, а также для профилактики возникновения приступов мигрени [4, 62, 63].

Анальгетическая эффективность габапентина, который создавался как структурный аналог ГАМК, была выявлена у пациентов с комплексном регионарном болевом синдромом [64, 65], болевой диабетической невропатией [66], постгерпетической невралгией [67], с посттравматической невропатией и центральным болевом синдромом [68].

Еще одним перспективным направлением, интенсивно развивающимся в последние годы, является применение в качестве анальгетиков средств, снижающих активность NMDA-рецепторов. Активация последних и связанный с этим внутриклеточный вход внутрь нейронов ионов Ca^{2+} вызывают ряд важных внутриклеточных событий, которые приводят к развитию явления центральной

сенситизации и гипералгезии, при которых развивается повышенная активность нейронов спинного мозга.

Состояние центральной гиперчувствительности, возникшее в связи с возбуждением NMDA-рецепторов, является достаточно устойчивым феноменом, который можно устранить, применяя высокие дозы опиоидов, что может вызвать побочные эффекты. Другой подход к устранению гиперчувствительности — применение антагонистов NMDA-рецепторов или ингибиторов высвобождения возбуждающих аминокислот, стимулирующих NMDA-рецепторы [69, 70].

Экспериментальные и клинические данные указывают на эффективность лечения спинномозговой гипералгезии с помощью таких блокаторов NMDA-рецепторов, как кетамин и декстрометорфан [69, 70]. Экспериментально показано, что системное или внутриспинальное введение кетамина тормозит поведенческие проявления боли и патологическую активность нейронов у животных с невропатической и центральной болью [71]. Доказана терапевтическая эффективность кетамина у пациентов с фантомно-болевым синдромом [72], постгерпетической невралгией [73], невропатической болью [74], центральным болевым синдромом, вызванным повреждением спинного мозга [75].

Среди блокаторов выделения возбуждающих аминокислот необходимо отметить антиконвульсант ламотриджин. Блокируя потенциалзависимые натриевые каналы, ламотриджин ограничивает выделение возбуждающих аминокислот из центральных терминалей ноцицепторов и тем самым снижает сенситизацию ноцицептивных нейронов. Его терапевтическая эффективность продемонстрирована у пациентов с невралгией тройничного нерва [75], диабетической невропатией [76], центральными болевыми синдромами [77].

Большие надежды возлагаются на принципиально новый класс препаратов - селективных открывателей калиевых каналов нейронов (называемых сокращенно SNEPCO - Selective Neuronal Potassium Channel Opener), оказывающих воздействие на процессы сенситизации нейронов заднего рога за счет стабилизации мембранного потенциала покоя и непрямого антагонизма NMDA-рецепторов. Представитель данного класса — флупиртин (Катадолон, «AWD Pharma», Германия) показал высокую эффективность в лечении хронических скелетно-мышечных болей, послеоперационной и посттравматической боли, хотя

его терапевтический потенциал относительно хронических невропатических болевых синдромов требует уточнения.

Известно, что весьма важную роль в ноцицептивных механизмах играет гистамин, хотя в целом значение гистаминэргических нейронов ЦНС в процессах восприятия и контроля боли изучено недостаточно.

Гистамин образуется в тучных клетках из аминокислоты гистидина под влиянием фермента, который участвует также в биосинтезе серотонина и катехоламинов — декарбоксилазы ароматических L-аминокислот. Полагают, что гистаминовое звено имеется в нисходящих путях, контролирующих проведение болевых импульсов в спинном мозге [59]. Установлено, что гистаминэргические нейроны обеспечивают ингибирование электроактивности нейронов коры головного мозга и седативный эффект. В то же время гистамин, являясь медиатором периферических болевых рецепторов, способствует их сенситизации [78, 79, 80].

Существуют убедительные данные о наличии у антигистаминных средств анальгетического действия, что дает основание применять их в качестве адьювантных анальгетиков в комбинации с НАА. Вместе с тем вопрос о преимущественной локализации их анальгетического эффекта — в периферических или центральных звеньях — является дискуссионным.

Участие H_1 -гистаминовых рецепторов в рецепции соматической и висцеральной болей убедительно доказано в опытах на мышах с генетически обусловленным отсутствием данного подтипа рецепторов. На различных моделях ноцицепции (термической, механической, химической) показано, что в отсутствие H_1 -гистаминовых рецепторов значительно угнетается активация А-дельта и С-волокон и увеличивается порог болевой чувствительности [81].

Имеются данные о воздействии антагонистов H_1 -рецепторов гистамина на антиноцицептивные звенья контроля боли, о чем свидетельствует, в частности, потенцирование ими пентазоцин-индуцированной антиноцицепции, хотя механизм данного фармакодинамического взаимодействия остается недостаточно изученным [82].

Предполагают, что механизм действия антигистаминных средств может быть связан со взаимодействием с H_3 -рецепторами гистамина, биогенными аминами или химическими медиаторами боли: брадикинином, простагландинами, субстанцией P, опиоидами, циклическими нуклеотидами [83].

Известно, что антигистаминные средства оказывают антиэкссудативное действие. На различных экспериментальных моделях воспаления показано, что предварительное введение блокаторов H_1 -рецепторов гистамина (цетиризина, лоратадина, терфенадина и др.) дозозависимо угнетает развитие воспалительного процесса [84, 85].

Исходя из патофизиологических механизмов боли, исследуется возможность ее подавления путем фармакологической активации адренергических антиноцицептивных механизмов. Так, агонист α_2 -норадренергических рецепторов тизанидин эффективен при невропатической боли и сопутствующих мышечных спазмах. Его миорелаксирующее и обезболивающее действие обусловлено подавлением выброса возбуждающих аминокислот в нейронах спинного мозга вследствие активации пресинаптических α_2 -адренорецепторов. Воздействие на α_2 -адренорецепторы центральных адренергических структур их агонистами устраняет прессорные реакции кровообращения при боли. Ценным свойством агонистов α_2 -адренорецепторов является также их способность снижать толерантность к опиоидной анальгезии [69, 70].

Использование в комплексной терапии боли адренепозитивных и других фармакологических средств (например, блокаторов кальциевых каналов — нифедипина, верапамила), не относящихся к анальгетикам, может быть не менее эффективным, чем наркотики. В настоящее время это направление фармакотерапии боли активно разрабатывается [4, 6, 41, 42, 62].

Выводы

Учитывая полинейрохимизм процессов восприятия, проведения и интеграции болевой информации, возможно предположить, что большинство средств, так или иначе влияющих на медиацию при синаптической передаче, могут модулировать интенсивность как ноцицептивных, так и антиноцицептивных процессов. Представленная информация убедительно свидетельствует, что эффективная фармакотерапия острого и, особенно, хронического болевого синдрома может включать не только классические наркотические и ненаркотические анальгетики, но и целый ряд лекарственных средств других фармакотерапевтических групп. Комплексное воздействие на различные звенья ноцицептивной и антиноцицептивной систем повышает эффективность анальгезии, что обуславливает целесообразность сочетанного применения анальге-

тиков с разным механизмом действия, в том числе в составе комбинированных лекарственных средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. IASP Subcommittee on Taxonomy Classification of Chronic Pain // Pain. - 1986. - Sup. 3. - P. 216-221.
2. Павленко С.С. Лечение хронической боли нестероидными противовоспалительными средствами // www.painstudy.ru/matls/treat/preparat.htm.
3. Эпидемиология боли у городского населения // ТОП-медицина. - 1999. - № 2. - С. 23-24.
4. Филатова Е.Г., Вейн А.М. Неврология. Болевые синдромы. Фармакология боли // Русский медицинский журнал. - 1999. - Т. 7, № 9. - С. 12-18.
5. Бронштейн А.С., Ривкин В.Л. Изучение и лечение боли (обзор литературы и постановка задач) // Международный медицинский журнал. - 2001. - № 3. - С. 21-24.
6. Вейн А.М., Авруцкий М.Я. Боль и обезболивание. - М.: Медицина, 1997. - 280 с.
7. Кукушкин М.Л., Решетняк В.К. Механизмы патологической боли // www.painstudy.ru/matls/review/mexanizm.htm.
8. Кукушкин М.Л., Решетняк В.К., Воробейчик Я.М. Нейрогенные болевые синдромы и их патогенетическая терапия // Анестезия и реаниматология. - 1994. - № 4. - С. 36.
9. Лиманский Ю.П. Физиология боли. - Киев: Здоров'я, 1986. - 96 с.
10. Кривошапкин А.Л. Физиология боли. Современные концепции и механизмы // www.painstudy.ru/matls/review/fizio.htm.
11. Звартау Э.Э., Медведев И.О. Современные направления фармакотерапии хронических болевых синдромов // Гедеон Рихтер в СНГ. - 2001. - № 1. - С. 15-17.
12. Крыжановский Г.Н. Генераторные механизмы центральных болевых синдромов и обезболивания // Вестник АМН СССР. - 1980. - № 9. - С. 33-37.
13. Крыжановский Г.Н. Центральные механизмы патологической боли // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова С.С. - 1999. - № 12. - С. 4-8.
14. Крыжановский Г.Н. Детерминантные структуры в патологии нервной системы. - М.: Медицина, 1980. - 360 с.
15. Вальдман А.В., Игнатов Ю.Д. Центральные механизмы боли. - Л.: Наука, 1976. - 194 с.
16. Болевой синдром / Под ред. Михайловича В.А., Игнатова Ю.Д. - Л.: Медицина, 1990. - 334 с.
17. The pharmacology of pain: Handbook of experimental pharmacology / Ed. Dickenson A., Besson J.-M. - Berlin: «Springer-Verlag», New York: «Heidelberg», 1997. - 480 p.
18. Arrigone-Martelli E. Drug treatment of inflammation: requirements and expectations // The pharmacology of inflammation / Ed. I.L. Bonta, M.A. Bray, M.J. Parnham. - Amsterdam, New York, Oxford, 1985. - P. 5-6.
19. Клиническая фармакология / Под ред. проф. Кукуца В.Г. - М., 1991. - 444 с.
20. Bromm B., Rundshagen L., Scharein E. Central analgesic effects of acetylsalicylic acid in healthy men // Arzneim. - Forsch. - 1991. - Vol. 41, No. 11. - P. 1123-1129.
21. Лемина Е.Ю., Чурюканова В.В. Центральный компонент в механизме болеутоляющего действия нестероидных противовоспалительных средств // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 1995. - № 4. - С. 59-62.
22. McCormack. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and spinal nociceptive processing // Pain. - 1994. - Vol. 59. - P. 9-43.
23. Central antinociceptive effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs / Taiwo Y.O., Malmberg A.A., Yaksh T.L. et al. // Abstracts 7th congress of Pain. - 1993. - P. 114.
24. Лисункин Ю.И., Мохорт Н.А. Фармакологическое воздействие на чувствительные нервные окончания. - Киев: Здоров'я, 1991. - 200 с.
25. Nietsch P. Therapeutic application of aspirin. - Germany, 1989. - P. 17.
26. Бурчинский С.Г. Клинико-фармакологические аспекты проблемы выбора анальгетика. I. Сравнительный анализ эффективности и безопасности парацетамола // Фармакологічний вісник. - 2000. - № 2. - С. 12-18.
27. Компендиум 2005 — лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова — Киев: Морион, 2005. — 1920 с.
28. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. - М.: АстраФармСервис, 2006. - 1632 с.
29. Лебедева Р.Н., Никода В.В. Фармакотерапия острой боли. - М.: Изд-во «Аир-Арт», 1998. - 184 с.
30. Машкина О.К. Вопросы кардиологии, ревматологии и фармакопатологии. - М., 1982. - С. 102-105.
31. Pharmacology of Inflammation / Ed. I.L. Bonta, M.A. Bray, M.J. Parnham. - Amsterdam, New York, Oxford, 1985. - 766 с.
32. Weissmann G. Suppression of Inflammation in Rheumatoid Arthritis: The role of Prostaglandins // New Frontiers in Prostaglandin Therapeutics. - Excerpta Medica, 1989. - P. 1-9.
33. Non-steroidal anti-inflammatory agents with selective inhibitory activity on cyclooxygenase-2. Interest and future prospects / Blain H., Jouzeau J.Y., Netter P., Jeandel C. // Rev. Med. Intern. - 2000. - Vol. 21, No. 11. - P. 978-988.
34. Hawkey CJ. The gastroenterologist's caseload: contribution of the rheumatologist // Semin Arthritis Rheum. - 1997. - Vol. 26. - Sup. 1. - P. 11-15.
35. Buckley M., Brogden R. Ketorolac. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential // Drugs. - 1990. - Vol. 39, No. 1. - P. 86-109.
36. Нурмухаметова Е. Купирование боли // Русский медицинский журнал. - 1999. - Т. 7. - № 13. - С. 21-25.
37. Жуклова Д.Я. Влияние наркотических анальгетиков на структуру эмоционально-болевой реакции // Фармакология и токсикология. - 1974. - № 1. - С. 136-138.
38. Павленко С.С. Патопфизиология хронической боли // www.painstudy.ru/matls/review/fizio.htm.
39. Вальдман А.В. Боль как эмоционально-стрессовая реакция и способы ее антиноцицептивной регуляции // Вестн. Академии мед. наук СССР. - 1980. - № 6. - С. 11-17.
40. Жуклова Д.Я. Значение психотропного компонента в механизме обезболивающего действия анальгетиков. - Автореф. дисс. ... к.мед.н. - Л., 1973. - 24 с.
41. Ананьева Л.П., Балабанова Р.М. Лечение анальгетиками центрального действия хронического болевого синдрома при заболеваниях костно-мышечной системы // Consilium-Medicum. - 2001. - Т. 3, № 9. - С. 5-9.
42. Чурюканов В.В. Болеутоляющие средства: сравнительная оценка, механизмы действия, перспективы // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 1998. - Т. 61, № 4. - С. 80-87.
43. Magni G. The use of antidepressants in the treatment of chronic pain: a review of the current evidence // Drugs. - 1991. - Vol. 42. - P. 730-748.
44. Де Вальден-Галушко К. Роль психотропных препаратов в терапии боли // Новости фармации и медицины. - 1998. - № 3-4. - С. 85-88.
45. Павленко С.С. Антидепрессанты в лечении хронических болевых синдромов // www.smolensk.ru/user/headache/inet/ps01.htm.
46. Коршунов Н.И., Яльцева Н.В. Депрессия, хроническая боль и ревматологическая практика: Пособие для врачей общей практики и ревматологов. - Москва-Ярославль, 2001. - 16 с.

47. McQuay H., Carroll D., Glynn C. Dose-response for analgesic effect of amitriptyline in chronic pain // *Anaesthesia*. - 1993. - Vol. 48 (4). - P. 281-285.
48. Гипоальгетический эффект некоторых антидепрессантов и их влияние на действие анальгетиков / Машковский М.Д., Андреева Н.И., Игнатов Ю.Д. и др. // *Фармакология и токсикология*. - 1990. - № 2. - С. 20-22.
49. Action analgesica de los antidepresivos (AD) en funcion del sexo del animal у prueba de analgesimetra / Casas J., Elorza J., Gomez-Cama M. et al // *Rev. Farmacol. Clin. exp.* - 1989. - Vol. 6, No. 3. - P. 216.
50. Reduction of arthritis and pain behaviour following chronic administration of amitriptyline or imipramine in rats with adjuvant-induced arthritis / Butler S., Weil-Fugazza J., Godefroy F. et al. // *Pain*. - 1985. - Vol. 23, No. 2. - P. 159-175.
51. Biegen A., Samuel D. // *Biochem. Pharmacol.* - 1980. - Vol. 29. - P. 460-462.
52. De Felipe M., De Ceballos M., Fuentes J. Hypoalgesia induced by antidepressants in mice: a case for opioids and serotonin // *Europ. J. Pharmacol.* - 1986. - Vol. 125, No. 2. - P. 193-199.
53. Isenberg K., Cicero T. // *Ibid.* - 1984. - Vol. 103, No. 1. - P. 57-63.
54. He L. // *Pain*. - 1987. - Vol. 31. - P. 99-122.
55. Les antidepressants tricycliques interagissent directement avec les sites de liaison opiacés la médullaire adrénergique / Carydakis C., Bourhim N., Giraud P. et al. // *C. r. Acad. Sci.* - 1986. - Ser. 3. - Vol. 302, No. 11. - P. 419-422.
56. A placebo-controlled randomized clinical trial of nortriptyline for chronic low back pain / Atkinson J., Slater M., Williams R. et al. // *Pain*. - 1998. - Vol. 76 (3). - P. 287-296.
57. Effects of desipramine, amitriptyline and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy / Max M., Luch S., Muir J. et al. // *N. Engl. J. Med.* - 1992. - Vol. 326 (19). - P. 1250-1256.
58. Gabapentin vs. Amitriptyline in Painful Diabetic Neuropathy. An Open-Label Pilot Study / Dalocchio C., Buffa C., Mazzarello P., Chirosi S. // *Journal of Pain and Symptom Management*. - 2000. - Vol. 20 (4). - P. 280-285.
59. *Фармакология* / Под ред. Виноградова В.М. - Л., 1986. - Т. 1. - 516 с.
60. Кукушкин М.Л. Неврогенные болевые синдромы: патофизиология, особенности клинической картины, принципы терапии // *Consilium-Medicum*. - 2005. - Т. 7, № 2. - С. 15-19.
61. Вальдман А.В. Боль как эмоционально-стрессовая реакция и способы ее антиноцицептивной регуляции // *Вестн. Академии мед. наук СССР*. - 1980. - № 6. - С. 11-17.
62. Новиков А.В., Яхно Н.Н. Невропатическая боль. Патофизиологические механизмы и принципы терапии // *РМЖ*. - 2001. - Т. 9, № 7-8. - С. 318-321.
63. Cutrer F., Limmroth V., Moskowitz M. // *Cephalalgia*. - 1997. - Vol. 17. - P. 93-100.
64. Argoff C. Postgerpetic Neuralgia // *Management of Neuropathic Pain Syndromes: A supplement to Neurology Reviews*. - 2000. - Vol. 3. - P. 15-24.
65. Hewitt D. Painful Diabetic Peripheral Neuropathy // *Там же*. - P. 8-14.
66. Backonja M., Beydoun A., Edwards K. et al // *JAMA*. - 1998. - Vol. 280 (21). - P. 1831-1836.
67. Rowbotham M., Harden N., Stacey B. et al. // *JAMA*. - 1998. - Vol. 280 (21). - P. 1837-1842.
68. Attal N., Brasseur L., Parker F. et al // *Eur. Neurol.* - 1998. - Vol. 40. - P. 191-200.
69. Cousins M.J., Siddall P.J. Postoperative Pain: Implication of peripheral and central sensitisation // *Abstracts of 11th World Congress of Anaesthesiologists*. - 1996. - P. 73-81.
70. Свєрдлов Ю.С. Современные проблемы боли // *Медицинский научный и учебно-методический журнал*. - 2001. - № 1.
71. Suzuki R., Matthews E., Dickenson A. // *Pain*. - 2001. - Vol. 91. - P. 101-109.
72. Nikolajsen L., Hansen C., Nielsen J. et al. // *Pain*. - 1996. - Vol. 67. - P. 69-77.
73. Eide P. Clinical trials of NMDA-receptor antagonists as analgesics // *Progress in pain research and management / Ed. Devor M., Rowbotham M.C., Wiesenfeld-Hallin Z.* - IASP Press, Seattle, 2000. - P. 817-832.
74. Felsby S., Nielsen J., Arendt-Nielsen L. et al. // *Pain*. - 1995. - P. 64-91.
75. Lunardi G., Leandri M., Albano C. et al. // *Neurology*. - 1997. - Vol. 48. - P. 1714-1717.
76. Eizenberg E., Lurie Y., Braker C. et al. // *Neurology*. - 2001. - Vol. 57. - P. 505-509.
77. Vestergaard K., Andersen G., Gottrup H. et al. // *Neurology*. - 2001. - Vol. 56. - P. 184-190.
78. Боль: механизмы формирования, исследования в клинике // *Обзорная информация. Медицина и здравоохранение. Серия: невропатология и психиатрия*. - М., 1990. - 62 с.
79. Сергеев П.В., Шимановский Н.А. Рецепторы физиологически активных веществ. - М.: Медицина, 1987. - 400 с.
80. Opioid peptides mediate suppressive effect of stress on natural killer cell cytotoxicity / Shavit Y., Lewis J.W., Terman G.W., Gale R.P. // *Science*. - 1984. - Vol. 223, No. 4632. - P. 188-190.
81. Role of histamine H (1) receptor in pain perception: a study of the receptor gene knockout mice / Mobarakeh J., Sakurada S., Katsuyama S. et al // *Eur. J. Pharmacol.* - 2000. - Vol. 10. - Sup. 391 (1-2). - P. 81-89.
82. Yeh S.Y. The effect of antihistaminic drugs on pentazocine antinociception in the rat // *Pharmacol. Biochem. Behav.* - 1986. - Vol. 24 (4). - P. 925-930.
83. Rumor M. Clinical efficacy of antihistaminics as analgesics // *Pain*. - 1986. - Vol. 25, No. 1. - P. 7-22.
84. Blazso G., Gabor M. Anti-oedematous action of some Y1-receptor antagonists // *Agents Actions*. - 1994. - Vol. 42 (1-2). - P. 13-18.
85. Тринус Ф.П., Мохорт Н.А., Клебанов Б.М. Нестероидные противовоспалительные средства. - Киев, 1975. - 240 с.

Резюме

Тимченко О.В.

Принципи й основні напрямки комбінованої терапії больових синдромів

Узагальнено інформацію про основні напрямки комбінованої терапії больових синдромів. Проаналізовано принципи сумісного застосування класичних наркотичних і ненаркотичних анальгетиків із лікарськими засобами інших фармакотерапевтичних груп, здатними впливати на різні ланки механізмів ноцицепції й антиноцицепції. Показано доцільність сумісного застосування анальгетиків із різним механізмом дії.

Summary

Timchenko O.V.

Concepts and basic directions of combined therapy of pain syndrome

The information concerning basic directions of combined therapy of pain syndrome was summarized. Concepts of combined use of classical narcotic and nonnarcotic analgesics with drugs of other pharmacological groups, which were able to effect on different links of mechanisms of nociception and antinociception, were analyzed. The appropriateness of combined use of analgesics with different mechanism of effect was shown.

Тимченко Ольга Владимировна. Закончила Харьковський державний університет (1988). Научн. сотр. лабораторії загальної фармакології ГП ГНЦЛС (с 2003).

Міжнародні конференції, семінари, виставки

Международный конгресс по фармации и фармацевтическим наукам

Гризодуб А.И., Архипова Н.Н.

Государственное предприятие «Научно-экспертный фармакопейный центр»

Общество с ограниченной ответственностью «Сона-Фарм»

С 25 по 31 августа 2006 года в рамках 66 конгресса Международной Федерации Фармацевтов (FIP) состоялся Международный конгресс по фармации и фармацевтическим наукам. Конгресс проходил в первой столице Бразилии г. Сальвадор, Баия.

1. Международная Федерация Фармацевтов (FIP)

FIP является Всемирной федерацией национальных организаций фармацевтов и ученых в области фармации. FIP была создана в 1912 году и работает в тесном сотрудничестве со Всемирной Организацией Здравоохране-

ния (ВОЗ), национальными фармацевтическими организациями и связанными с ними структурами здравоохранения с целью поддержки и инициирования действий по широкому спектру проблем здравоохранения и профессиональной подготовки. Основными направлениями деятельности FIP являются:

— установление всеобщих фармацевтических стандартов посредством разработки профессиональных и научных руководств, формулирования и изложения политики в области фармации. FIP активно поддерживает фармацию в развивающихся странах, формирование новых национальных фар-



Участники 66 Конгресса FIP от Украины А.И. Гризодуб и Н.Н. Архипова

Таблица 1

Распределение зарегистрированных участников 66 Конгресса FIP по странам

№	Страна	Количество участников	№	Страна	Количество участников	№	Страна	Количество участников
1.	Австралия	23	29.	Коста-Рика	1	57.	Сербия и Черногория	30
2.	Австрия	3	30.	Кот-д'Ивуар	3	58.	Сингапур	3
3.	Антильские Острова	1	31.	Куба	1	59.	Словакия	1
4.	Аргентина	1	32.	Кувейт	1	60.	Словения	71
5.	Бельгия	9	33.	Латвия	1	61.	Судан	1
6.	Босния и Герцоговина	10	34.	Ливан	7	62.	США	89
7.	Бразилия	258	35.	Литва	4	63.	Таиланд	5
8.	Великобритания	41	36.	Люксембург	2	64.	Тайвань	50
9.	Венгрия	5	37.	Мавритания	1	65.	Тунис	1
10.	Вьетнам	1	38.	Малайзия	1	66.	Турция	10
11.	Гана	19	39.	Мальта	1	67.	Уганда	2
12.	Германия	17	40.	Марокко	1	68.	Узбекистан	1
13.	Греция	4	41.	Мексика	4	69.	Украина	3
14.	Дания	160	42.	Нидерланды	40	70.	Уругвай	27
15.	Египет	6	43.	Нигерия	33	71.	Фарерские Острова	2
16.	Зимбабве	4	44.	Новая Зеландия	3	72.	Финляндия	40
17.	Израиль	2	45.	Норвегия	23	73.	Франция	67
18.	Индия	9	46.	ОАЭ	3	74.	Хорватия	19
19.	Индонезия	2	47.	Пакистан	4	75.	Швейцария	14
20.	Иордания	1	48.	Парагвай	2	76.	Швеция	67
21.	Ирландия	4	49.	Польша	10	77.	Чехия	4
22.	Исландия	2	50.	Португалия	156	78.	Чили	3
23.	Испания	6	51.	Пуэрто-Рико	1	79.	Эстония	1
24.	Канада	14	52.	Россия*	1	80.	Южная Корея	16
25.	Катар	1	53.	Румыния	16	81.	Южно-Африканская Республика	9
26.	Кения	3	54.	Сальвадор	1	82.	Ямайка	4
27.	Китай	47	55.	Саудовская Аравия	2	83.	Япония	52
28.	Колумбия	2	56.	Сенегал	2	84.	ВОЗ	5

* регистрация *on site*

- мацевтических организаций и поощряет принятие необходимых стандартов в практике здравоохранения;
- кадры для здравоохранения. FIP является лидером в формировании требований к кадрам, их регулировании, в разработке мировых тенденций развития кадрового потенциала. FIP активно сотрудничает с ВОЗ и национальными организациями-членами с целью выработки стратегии в этой области;
- надлежащая фармацевтическая практика (GPP). FIP активно сотрудничает с организациями-членами и правительствами с целью разработки и введения соответствующих стандартов GPP, основанных на опыте фармацевтов;

- борьба с курением;
- борьба со СПИД;
- борьба с фальсифицированными лекарственными средствами. В этой области FIP тесно сотрудничает с ВОЗ и другими организациями здравоохранения, отслеживая ситуацию, информируя общественность и разрабатывая стратегию борьбы.

Каждый год FIP организует Всемирный конгресс по фармации и фармацевтическим наукам по самому широкому кругу проблем, на котором фармацевты всего мира обмениваются информацией, узнают об основных направлениях развития разных областей фармации, путях решения проблем, что позволяет оценить уровень и необходимость национальных разработок.

2. Участники

На Конгрессе было зарегистрировано 1577 участников из 83 стран мира и Всемирной Организации Здравоохранения. В работе Конгресса принимали также участие USP (Фармакопея США) и FDA (Управление по качеству пищевых продуктов и медикаментов США). Реальное количество делегатов было больше, поскольку многие регистрировались *on site*, т.е. непосредственно перед началом Конгресса. Наибольшее количество участников делегировали Бразилия (258), Дания (160), Португалия (156), США (89), Словения (71), Франция (67), Швеция (67), Япония (52), Тайвань (50), Китай (47). Национальный состав делегатов представлен в Табл. 1. Как видно, развитые страны были очень солидно представлены на Конгрессе, что свидетельствует об их заинтересованности в работе FIP.

Хотя FIP представляет национальные организации, в ней открыто также индивидуальное членство фармацевтов и ученых. К сожалению, по непонятной причине ни одна из фармацевтических ассоциаций Украины пока не является членом FIP. В настоящее время из украинских специалистов индивидуальное членами FIP являются Сур С.В. (с 1995 года; корпорация «Артериум»), Зволинская Н.Н. и Гризодуб А.И. (с 2004 года; ГП НЭФЦ).

Украину на Конгрессе представляли три участника: Архипова Н.Н., Купновицкий О.П. (ООО «Сона-Фарм») и Гризодуб А.И. (ГП НЭФЦ). Из стран бывшего СССР на Конгресс были делегированы также представители России, Узбекистана, Латвии, Литвы и Эстонии.

3. Организация Конгресса

Участие в Конгрессе платное (организационный взнос от 550 евро до 800 евро, в зависимости от времени оплаты и того, является ли участник членом FIP или нет). Данный, довольно значительный, регистрационный взнос, однако, не покрывал все расходы Конгресса, и он поддерживался многочисленными спонсорами, такими, например, как фирма «Pfizer».

Работа Конгресса проходила в отеле «Pestana», а также в прилегающем отеле «Mercury». В силу большого количества участников Конгресса, они были размещены в различных отелях Сальвадора, расположенных иногда довольно далеко от отеля «Pestana». Для доставки участников были организованы автобусные маршруты. (Стандартная стоимость проживания в одноместном номере — около 100 долларов США (в бразильских реалах). Номера в отелях бронировались и оплачивались за-

ранее — как правило, кредитными карточками через Интернет).

Для участников Конгресса были организованы Opening Ceremony, Welcome Reception и многочисленные факультативные культурные мероприятия (social events) (платные), среди которых выделялся своим карнавальным великолепием Adeus Brazil Party. Интересными были также экскурсии по историческому центру города, по ночному городу и на острова (от 16 до 65 долларов США). Для конгрессов FIP характерными являются также секционные фуршеты (финансируемые обычно спонсорами) и секционные обеды (40-65 долларов США).

Централизованное питание (обед) для участников, как и на других конгрессах FIP, не организовывалось. К услугам участников были рестораны отеля «Pestana», а также большое количество расположенных вокруг отеля небольших ресторанов с доступными (по западным меркам) ценами (стандартный обед — около 20 долларов США).

Национальная валюта Бразилии — бразильский реал. Из иностранной валюты распространен практически только американский доллар (официальный курс 1 \$ = 2.19 реал). Основная валюта при оплате мероприятий Конгресса — доллар США.

4. Программа Конгресса

Организация Конгресса предусматривает проведение многочисленных секций, групп и сателлитных семинаров по разным направлениям фармации, среди которых можно выделить следующие:

- промышленная фармация,
- госпитальная фармация,
- административная секция,
- академическая фармация,
- аптечная фармация,
- секция фармацевтической информации,
- клиническая биология,
- женщины в фармации.

На Конгрессе также действовали постерные секции. Значительное количество сателлитных симпозиумов (в том числе и в Сан Паоло) были посвящены последипломному обучению по конкретной, заранее объявленной, тематике и были платными (около 300 долларов США).

Языки конференции: английский и португальский (государственный язык Бразилии). Были организованы также синхронные переводы на немецкий и французский языки. Большинство научных докладов были, как это

Таблица 2

Тематика заседаний Конгресса

№	Тематика заседаний	Организаторы	Количество часов
1.	предсателлитный симпозиум: фармаконадзор и безопасность пациента	секция фармацевтической информации, Панамериканская организация здравоохранения, ВОЗ	12
2.	предсателлитный симпозиум: программа последипломного образования. Рискованное путешествие? Безопасность больного при передвижении от дома к больнице и обратно	секции аптечной и госпитальной фармации	8
3.	новые методы лечения	Совет FIP по фармацевтической практике	3
4.	обучение для нужд фармацевтической практики	секция академической фармации и Международная студенческая фармацевтическая федерация	3
5.	управление изменениями в фармацевтической практике	секция аптечной фармации	3
6.	промышленная фармация: обучение и практика	секция промышленной фармации	3
7.	нанотехнологии: новые технологии в доставке и создании лекарственных средств	Совет FIP по фармацевтической науке и Фармакопея США	3
8.	вопросы качества лекарственных средств	специальная группа FIP по вопросам качества лекарственных средств	3
9.	сателлитный симпозиум по фармацевтической рецептуре	Первый симпозиум Международного общества по фармацевтической рецептуре (ISPhC)	
10.	история фармации	рабочая группа	3
11.	повторная аккредитация	секция госпитальной фармации	3
12.	аптечная фармация – достижения в уходе за больными	Международная студенческая фармацевтическая федерация	3
13.	текущие информационные издания о лекарственных средствах и здравоохранении	секция фармацевтической информации	3
14.	биоэквивалентность и биофармацевтическая система классификации	Совет FIP по фармацевтической науке	3
15.	избыточный вес и диеты	секция клинической биологии	3
16.	новые подходы в организации помощи больным	Совет FIP по фармацевтической практике	3
17.	роль фармацевтов в здравоохранении	секция аптечной фармации	3
18.	информация в Интернет – современное состояние	секции фармацевтической информации и промышленной фармации	3
19.	публикации по международным регуляторным вопросам новых препаратов	секция административной фармации	3
20.	биотехнология	Совет FIP по фармацевтической науке	3
21.	инфекционные заболевания /диарея	секция клинической биологии	3
22.	ценовая политика на мировом рынке	секция административной фармации	3
23.	построение связей с потребителями	секция аптечной фармации	3
24.	фармацевты как адвокаты здравоохранения: готовит ли фармацевтическая система образования специалистов для здравоохранения?	секции фармацевтической информации и академической фармации	3
25.	борьба с фальсифицированными лекарственными средствами (2 заседания)	Совет FIP по фармацевтической практике, Совет FIP по фармацевтической науке, секция промышленной фармации, секция службы контроля лабораторий и лекарственных средств, специальная группа FIP по вопросам качества лекарственных средств	6
26.	натуральные продукты: исследования и разработки	Совет FIP по фармацевтической науке	3
27.	использование новых подходов к повышению безопасности больных	Совет FIP по фармацевтической практике	3
28.	обучение госпитальных фармацевтов	секции госпитальной и академической фармации	3
29.	обсуждение, согласование и передача информации - новое направление в обучении фармацевтов	Международная фармацевтическая студенческая федерация, секция фармацевтической информации	3
30.	специфика подходов разных стран к фармакоэпидемиологии и фармакоэкономике	секция административной фармации, специальная группа FIP по фармакоэпидемиологии и фармакоэкономике	3
31.	оценка качества биотехнологических продуктов	Совет FIP по фармацевтической науке и Фармакопея США	3
32.	рабочее совещание по науке и практике ядерной фармации (3 заседания)	специальная группа FIP по радиологической/ядерной фармации	13

Продолжение Таблицы 2

33.	краткие устные сообщения (2 заседания)	секции аптечной и академической фармации	6
34.	новое в обучении и образовании	Совет FIP по фармацевтической практике	3
35.	биоподобные препараты – влияние на практику	секции госпитальной и промышленной фармации	3
36.	новое в фармацевтической практике	секция аптечной фармации	3
37.	семинар по надлежащей фармацевтической практике	фонд FIP для образования и исследований	3
38.	прогресс в промышленной фармации и разработке лекарственных средств	секция промышленной фармации	3
39.	интеграция электронной системы учета здоровья больных в фармацию – достижения и перспективы	секции фармацевтической информации и аптечной фармации	3
40.	уход за больным в 21 веке: инновации, опыт и результаты (2 заседания)	секция госпитальной фармации	6
41.	образовательный форум группы молодых фармацевтов: новые тенденции в фармации	группа FIP молодых фармацевтов	3
42.	резистентность к антимикробным препаратам	секция фармацевтической информации	3
43.	форум: глобальная концепция обеспечения качества фармацевтического образования	Международный форум по обеспечению качества фармацевтического образования	2
44.	фармаконадзор	специальная группа FIP по фармакоэпидемиологии и фармакоэкономике	3
	<i>Всего часов</i>		<i>123</i>

и принято на научных конференциях, на английском языке. Участникам Конгресса при регистрации выдавались напечатанные тезисы докладов на английском языке. Характерная особенность данных тезисов — краткие биографические сведения об основных докладчиках, которые даются в соответствующей рубрике перед самими тезисами.

Существенным недостатком работы Конгресса в Сальвадоре, по сравнению с Конгрессом в Новом Орлеане (2004), было отсутствие отпечатанных заранее докладов, которые раздаются перед началом работы секции. Это затрудняло восприятие материала, особенно с учетом того, что нередко интересующие доклады шли параллельно по разным секциям.

4.1. Тематика заседаний Конгресса

Тематика заседаний Конгресса характеризовалась большим разнообразием (Табл. 2) и охватывала все направления фармации.

Среднее время одной презентации 25-40 мин. Таким образом, на всех заседаниях было проведено около 250 презентаций.

Следует отметить то первостепенное внимание, которое уделялось на Конгрессе вопросам фармацевтического образования и повышения квалификации. По существу, весь Конгресс — это огромные курсы повышения квалификации по всем направлениям фармации. Большое количество докладов позволяло участникам сконцентрироваться лишь на нескольких из них.

Учитывая специфику Фармакопейного центра, основное внимание нами было обращено на вопросы качества лекарственных средств.

5. Краткая характеристика вопросов качества лекарственных средств, рассмотренных на Конгрессе

5.1. Обеспечение качества

На Конгрессе самое серьезное внимание уделялось надлежащей фармацевтической практике (GPP) (Табл. 2, № 37). Следует также отметить доклад г-на S. Phanouvang, представителя Фармакопеи США, посвященный надлежащей дистрибьюторской практике GDP — в частности вопросам, касающимся складских помещений. Учитывая переход наших передовых предприятий на требования GMP, данный доклад наверняка был бы для них интересен.

Особый интерес вызвал доклад г-на F. Paulus, представителя фирмы «Boehringer Ingelheim» (Германия), посвященный организации на предприятиях команды для приема инспекторов GMP. Информация о четком распределении обязанностей и полномочий, строгом документировании работы и организации доставки (с предварительной проверкой) всех необходимых для работы документов была бы полезна предприятиям и организациям фармацевтической отрасли нашей страны.

5.2. Оформление регистрационных досье

Следует отметить доклад г-на A. Raw, представителя FDA (США), посвященный оформлению рецензии внешнего эксперта на представленное досье в форме ответов на заранее поставленные вопросы (question based review). Такая форма вводится FDA с 1 января 2007 года. Она значительно упрощает и формализует работу как экспертных органов, так и самого эксперта.



Представители Украины, Прибалтики и России на 66 Конгрессе FIP прекрасно ладили друг с другом

5.3. Контроль микробиологической чистоты

Учитывая те проблемы, которые в последние годы в Украине вызывает контроль микробиологической чистоты (МБЧ) лекарственных средств, большой интерес вызвал доклад представителя Бразилии (г-на С. Bittencourt), посвященный опыту применения инструментальных методов контроля МБЧ. Огромные и постоянно возрастающие расходы на оснащение микробиологических лабораторий, а также длительность анализа (несколько недель), стимулируют производителей переходить на инструментальные методы контроля МБЧ. Данные методы предполагается в ближайшее время ввести в Бразильскую Фармакопею. После проведения валидации и сравнения с классическими методами, разработанные методики могут вводиться в регистрационные досье. Кроме того, подобные методики особо перспективны для проведения внутрипроизводственного контроля, в частности, контроля чистоты помещений.

Данное направление представляется очень перспективным и для Украины, тем более что альтернативные методы контроля микробиологической чистоты введены уже и в Европейскую Фармакопею (Alternative methods for control of microbiological quality // European Pharmacopoeia 5.6. - 2006. - P. 4131-4142). Однако для этого необходимо, прежде всего, проведение систематических научных исследований, что требует закупки достаточно дорогого оборудования (более 50 тыс. \$), которое начнет окупаться только через несколько лет.

Без прямого участия передовых предприятий в данных исследованиях такие закупки невозможны.

5.4. Биоэквивалентность

Данному вопросу было посвящено отдельное заседание конгресса (Табл. 2, № 14). По результатам его можно сделать вывод, что политика Фармакологического центра Украины в этой области, в целом, отвечает мировой практике. Хотя следует отметить, что изучению биоэквивалентности/биодоступности в рамках разработки/регистрации генериков в Украине уделяется недостаточно внимание, прежде всего самими производителями. Это можно иллюстрировать следующим примером: в

Бразилии на сегодняшний день успешно функционирует около 40 лабораторий по изучению биоэквивалентности, тогда как в Украине их всего 3.

5.5. Контроль качества биопрепаратов

Вопросам качества биопрепаратов было посвящено несколько заседаний Конгресса (Табл. 2; № 20, 31, 35). Существующие мировые тенденции свидетельствуют о стремительно растущей количественной и качественной доле фармацевтического рынка, занятой биопрепаратами. Очевидно, что разработка биотехнологических препаратов становится приоритетной для ведущих фармацевтических компаний. Очень оживленно обсуждался вопрос о принципиальной возможности создания генерических биопрепаратов. Четко проводилась линия, что на данном научно-технологическом уровне создание биогенериков принципиально невозможно. Этот вывод основывается на недостаточной изученности основных и побочных производственных процессов, когда даже небольшие изменения в технологии производства биопрепаратов вызывают существенные и далеко не всегда контролируемые изменения биологической активности или профиля безопасности. Понятие «биоэквивалентности» здесь также является неопределенным.

Поэтому для воспроизведенных биопрепаратов введен термин "biosimilar" — биоподобный. С одной стороны, принципиальный отказ от регистрации новых препаратов как биоге-

нериков не позволяет снизить цены на данные препараты и, соответственно, приводит к ограничению их доступности. Однако, с другой стороны, такой подход защищает пациента, которому под видом биогенерика могут назначить препарат, который либо не обладает необходимым действием оригинального препарата, либо отличается профилем побочных эффектов, либо характеризуется значительной иммуногенностью. Биоподобные препараты рассматриваются как новые (а не генерические) препараты с действием, подобным (но не эквивалентным) оригинальному. Кроме того, деление биоподобных препаратов на взаимозаменяемые и не взаимозаменяемые позволяет еще точнее разграничить их в соответствии с клиническими характеристиками. В доказательство приводился тот факт, что в развитых странах еще пока не зарегистрирован ни один биогенерик. Единственным примером подобной регистрации является регистрация препарата Омнитроп (фирма «Сандоз»), хотя данный препарат зарегистрирован как «не взаимозаменяемый биогенерик».

Другая серьезная проблема биопрепаратов — контроль их качества. Для этого в регистрационных досье ведущих производителей предусматриваются введение самых современных и дорогостоящих методов. Однако данные методы гарантируют лишь однородность и воспроизводимость подобных препаратов от серии к серии, т.е. их тождество с теми сериями, которые собственно и участвовали в предрегистрационных клинических испытаниях. Нельзя сказать, что эти методы позволяют однозначно различить качественный и некачественный препарат. Поскольку биопрепараты характеризуются не только первичной, но вторичной и третичной структурами, которые могут разрушаться даже при механических воздействиях. Поэтому все сложные и дорогостоящие методы, приводимые в регистрационных досье на биопрепараты (например, определение последовательности аминокислот, профиль примесей и др.), подтверждают на самом деле не качество препарата (откуда мы знаем, встряхивали ли его при перевозке или не нагревался ли он при хранении), а то, что он произведен данным производителем.

Таким образом, контроль по регистрационному досье имеет смысл только в том случае,

если выдерживаются требования GDP и GPP. Однако в этом случае такой анализ также бессмыслен, поскольку предприятие выпускает продукцию в условиях GMP и гарантирует его качество.

Поэтому для обеспечения контроля качества биопрепаратов в Украине на стадии регистрации целесообразно в аналитическую документацию вводить простые методики, которые подтверждали бы, что препарат выпущен именно данным производителем. Это могут быть неразрушающие методики: проверка упаковки, оптическое пропускание и др. В случае возникновения сомнений представитель контролирующих органов выезжает на предприятие, где в его присутствии проводится полный контроль по регистрационному досье. Поскольку GDP и GPP в Украине пока отсутствуют, для обеспечения качества биопрепараты целесообразно реализовывать через дистрибьюторскую сеть самих производителей.

5.6. Борьба с фальсифицированными лекарственными средствами

Данному вопросу было посвящено 2 заседания Конгресса (Табл. 2; № 25). Наибольший интерес вызвал доклад представителя Бразилии г-на J. Reggi, который доложил опыт административной борьбы с фальсифицированными препаратами: контролируются объемы ввоза и вывоза лекарственных средств из страны, а также объемы их производства на предприятиях. Сведение баланса позволяет достаточно легко определить источники фальсификатов. Применение данной схемы позволило за 2 года снизить объемы фальсифицированных препаратов в Бразилии приблизительно в десять раз. Опыт Бразилии убедительно подтверждает, что для борьбы с данной проблемой нужна только политическая воля.

Краткие итоги

Ежегодные Конгрессы FIP являются самыми значимыми событиями в мировой фармации, охватывая все направления ее развития: образование, науку, производство, дистрибуцию, контроль качества и др. Для интеграции в мировое фармацевтическое сообщество Украины необходимо участвовать в этих Конгрессах на уровне не только индивидуального членства, но и фармацевтических ассоциаций.

До відома авторів журналу «Фармаком»

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

1. Стаття повинна мати такі необхідні елементи: постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими або практичними завданнями; аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми та на які спирається автор, виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, яким і присвячується означена стаття; формулювання цілей статті (постановка завдання); виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням одержаних наукових результатів; висновки з даного дослідження та перспективи подальших розвідок у даному напрямку.
2. Стаття має бути надрукована на папері формату А4 через 2 інтервали з полями 2.5 см з усіх боків, 28-30 рядків на сторінці, 60-65 знаків у рядку, розмір шрифту 14, шрифт Times New Roman або Arial.
3. Робота подається на українській мові (для авторів, що проживають за межами України – можливо на російській) у 2-х примірниках, підписаних усіма авторами.
4. Прізвище(а) автора(ів) слід зазначити на першій сторінці, далі привести назву організації або установи, де працює(ють) автор(и) та назву статті, також мають бути зазначені рубрики УДК.
5. Матеріали до публікації обов'язково мають включати резюме (російською, українською та англійською мовами), та відомості про кожного з авторів із зазначенням прізвища, ім'я та по батькові, наукового звання (посади) (із зазначенням року), наукового ступеня (із зазначенням року), місця роботи, службового та домашнього телефонів.
6. До статті мають бути прикладені супровідний лист та експертний висновок про можливість публікації у відкритому друці.
7. До статті мають бути прикладені всі використані в роботі таблиці, графіки та ін.; список літератури надається у відповідності до загальноприйнятих правил оформлення.
8. У статті не допускається скорочень слів, крім загальноприйнятих у науковій літературі. Усі вимірювання подаються у системі одиниць СІ. Усі аббревіатури мають бути розшифровані. У числах, що являють собою десяткові дробі, цілі числа від дробової частини слід відокремлювати крапкою.
9. Усі вищезазначені матеріали мають бути надані до редакції також на магнітному носії (дискета, диск).
10. Комп'ютерний набір статті має виконуватися у текстовому редакторі MS Word 97, у разі набору в іншій версії – у форматі RTF. Формули мають бути набрані у редакторі формул, що убудований до MS Word (Microsoft Equation 3.0.).
11. Вимоги до ілюстративного матеріалу:
 - ілюстрації мають бути виконані на професійному рівні, відповідати основному змісту статті та мають бути підписаними;
 - графіки, діаграми та ін. краще будувати у табличному редакторі Excel 97. Якщо даний ілюстративний матеріал створений за допомогою інших програм, зображення слід подавати у векторному форматі WMF. Так як журнал видається у чорно-білому виконанні, графіки мають бути виконані з відповідними відтінками;
 - на графіках мають бути зазначені експериментальні точки;
 - фотографії, файли із растровими зображеннями мають бути високої якості та не мати дефектів (подряпини, плями, погана різкість, муар та ін.). Формати файлів TIFF, BMP;
 - криві, виконані на різних самописцях, мають бути роздруковані на білих аркушах без сітки;
 - структурні хімічні формули обов'язково мають бути набрані в спеціалізованих програмах типу ChemWin та надані у векторному форматі WMF;
 - різні види ілюстративного матеріалу не мають дублювати один одного.
12. Редакція залишає за собою право редагувати статті.
13. Матеріали статті автору не повертаються.
14. При невиконанні зазначених вимог статті розглядатися не будуть.
15. За достовірність інформації в публікаціях відповідальність несуть автори.

Малая типография

с БОЛЬШИМИ

ВОЗМОЖНОСТЯМИ



ПОЛНОЦВЕТНАЯ ОФСЕТНАЯ ПЕЧАТЬ

ИЗГОТОВЛЯЕМ

- тиснение фольгой
- твердый переплет
- переплет пластиковой пружиной
- картонную упаковку
- УФ лакировка
- высечка (формат В2)

ПЕЧАТАЕМ

- календари
- этикетки
- листовки
- бланки
- буклеты
- брошюры
- плакаты

тел.: 752-70-12

Украина. 61085 Харьков, ул. Продольная, 2

E-mail: igor@ucebot.com

<http://www.ucebot.kharkov.ua>