

Зміст

Наші ювіляри

До 60-річчя від дня народження Гризодуба О.І.	5
До 60-річчя від дня народження Маслової Н.Ф.	6

До видання Доповнення 3 до Державної Фармакопеї України

5.2.8. Мінімізація ризику передачі збудників губчастої енцефалопатії тварин через лікарські засоби для застосування людиною й у ветеринарії.....	7
<i>Вовк О.Г., Котов А.Г., Котова Е.Е., Тихоненко Н.І., Тихоненко Т.М., Шатровська В.І.</i>	
Деякі питання введення до Державної Фармакопеї України монографії «Глоду листя та квітки» (мікроскопічна діагностика)	21

Фітохімічні дослідження

<i>Попова Н.В., Литвиненко В.І., Бовтенко В.О.</i>	
Дослідження фенольних сполук меліси лікарської та котячої м'яти справжньої	30
<i>Ковальов С.В., Єрмоменко Р.Ф., Малоштан Л.М.</i>	
Кількісне визначення фенольних сполук у траві люцерни посівної.....	35

Готові лікарські засоби

<i>Маслова Н.Ф., Крамаренко О.О.</i>	
Ефективність застосування та актуальність створення нових ферментних препаратів на основі мікробіологічних субстанцій для нормалізації травлення	39
<i>Андрюкова Л.М.</i>	
Оцінка однорідності дозування очних крапель із багатодозових контейнерів відповідно до вимог Державної Фармакопеї України до дозування лікарських форм у вигляді розчинів	46
<i>Науменок Л.Г.</i>	
Розробка складу та вивчення стабільності розчину ципрофлоксацину для парентерального застосування.....	55

Стандартизація лікарських засобів

<i>Георгієвський Г.В.</i>	
Обґрунтування проведення аналізу похідних 1,2,4-триазолу при кислотно-основному титруванні у неводних середовищах	60
<i>Мерзлікін С.І., Гриценко І.С., Суворов О.В.</i>	
Розробка методик стандартизації ліофілізованого порошку сукцифенату в ампулах, 0.1 г.....	65
<i>Ліпковська Н.О., Запорожець О.А., Крушинська О.А., Барвінченко В.М., Довбій О.О.</i>	
Твердофазний реагент для експрес-контролю якості препаратів ехінацеї.....	69

Технологія лікарських засобів

<i>Безугла О.П., Ляпунов М.О., Бовтенко В.О.</i>	
Методологічний підхід до фармацевтичної розробки лікарських препаратів та її стандартизація.....	75

-
- Рецензенти: к.фарм.н. Алмакаєва Л.Г.; к.б.н. Бомко Т.В.; чл.-кор. НАНУ, д.фарм.н., професор Георгієвський В.П.; к.фарм.н. Георгієвський Г.В.; д.х.н., професор Гризодуб О.І.; к.фарм.н. Котов А.Г.; д.х.н., професор Литвиненко В.І.; д.б.н., професор Маслової Н.Ф.; д.фарм.н., професор Немченко А.С.; д.фарм.н. Півень О.П.; к.фарм.н. Сіденко Л.М.; к.фарм.н. Столпер Ю.М.; к.б.н. Товмасьян Є.К.
 - Випуск підготували: Саматов Р.С., Тихоненко Т.М., Тихоненко Н.І.
 - Рекомендовано до друку Вченою радою ДП «Державний науковий центр лікарських засобів», протокол № 10 від 17.11.08.
 - Підписано до друку 09.12.08. Тираж 500 прим.

<i>Шевченко І.В., Алмакаєва Л.Г., Алмакаєв М.С., Шевченко В.О.</i> Обґрунтування складу – етап фармацевтичної розробки парентерального лікарського засобу на основі вітамінів групи В	83
<i>Тихонов О.І., Богуцька О.Є., Шевченко А.О.</i> Оптимізація процесу фільтрації розроблюваного препарату - настойки «Гретавоск»	87
<u>Фармакологічні дослідження</u>	
<i>Товчига О.В., Синиця В.О., Штриголь С.Ю.</i> Нефропротекторні властивості екстракту яглиці звичайної (<i>Aegorodium podagraria</i> L.) на моделі ішемічної гострої ниркової недостатності.....	90
<u>Організація діяльності фармацевтичних підприємств</u>	
<i>Дорохова Л.П.</i> Оптимізація маршрутів доставки замовникам лікарських засобів	97
<u>Техніко-економічні та маркетингові дослідження</u>	
<i>Півень О.П., Діхтярьов С.І., Левченко В.В., Тихомірова О.В.</i> Український ринок рослинних препаратів за лікарськими формами: переваги та перспективи	102
<i>Мнушко З.М., Попова Ю.В.</i> Модель формування потенціалу фармацевтичного ринку на прикладі антигельмінтних лікарських препаратів	107
<i>Панфілова Г.Л., Заріцька Г.М.</i> Маркетингове дослідження вітчизняного ринку хондропротекторів	115

Содержание

Наши юбиляры

К 60-летию со дня рождения Гризодуба А.И.	5
К 60-летию со дня рождения Масловой Н.Ф.	6

К изданию Дополнения 3 к Государственной Фармакопее Украины

5.2.8. Минимизация риска передачи возбудителей губчатой энцефалопатии животных через лекарственные средства для применения человеком и в ветеринарии.....	7
<i>Вовк А.Г., Котов А.Г., Котова Э.Э., Тихоненко Н.И., Тихоненко Т.М., Шатровская В.И.</i>	
Некоторые вопросы введения в Государственную Фармакопею Украины монографии «Боярышника листья и цветки» (микроскопическая диагностика)	21

Фитохимические исследования

<i>Попова Н.В., Литвиненко В.И., Бовтенко В.А.</i>	
Изучение фенольных соединений Melissa лекарственной и котовника кошачьего	30
<i>Ковалев С.В., Еременко Р.Ф., Малоштан Л.М.</i>	
Количественное определение фенольных соединений в траве люцерны посевной.....	35

Готовые лекарственные средства

<i>Маслова Н.Ф., Крамаренко Е.А.</i>	
Эффективность применения и актуальность создания новых ферментных препаратов на основе микробиологических субстанций для нормализации пищеварения.....	39
<i>Андрюкова Л.Н.</i>	
Оценка однородности дозирования глазных капель из многодозовых контейнеров согласно требованиям Государственной Фармакопее Украины к дозированию лекарственных форм в виде растворов	46
<i>Науменок Л.Г.</i>	
Разработка состава и изучение стабильности раствора ципрофлоксацина для парентерального применения	55

Стандартизация лекарственных средств

<i>Георгиевский Г.В.</i>	
Обоснование проведения анализа производных 1,2,4-триазола при кислотно-основном титровании в неводных средах	60
<i>Мерзликин С.И., Гриценко И.С., Суворов А.В.</i>	
Разработка методик стандартизации лиофилизированного порошка сукцифената в ампулах, 0.1 г.....	65
<i>Липковская Н.А., Запорожец О.А., Крушинская Е.А., Барвинченко В.Н., Довбий О.А.</i>	
Твердофазный реагент для экспресс-контроля качества препаратов эхинацеи.....	69

Технология лекарственных средств

<i>Безуглая Е.П., Ляпунов Н.А., Бовтенко В.А.</i>	
Методологический подход к фармацевтической разработке лекарственных препаратов и ее стандартизация	75
<i>Шевченко И.В., Алмакаева Л.Г., Алмакаев М.С., Шевченко В.А.</i>	
Обоснование состава — этап фармацевтической разработки парентерального лекарственного средства на основе витаминов группы В	83

Тихонов А.И., Богуцкая Е.Е., Шевченко А.А.

Оптимизация процесса фильтрации разрабатываемого
препарата — настойки «Гретавоск» 87

Фармакологические исследования

Товчига О.В., Сеница В.А., Штрыголь С.Ю.

Нефропротекторные свойства экстракта сныти обыкновенной
(*Aegorodium Podagraria* L.) на модели ишемической
острой почечной недостаточности 90

Организация деятельности фармацевтических предприятий

Дорохова Л.П.

Оптимизация маршрутов доставки заказчиком лекарственных средств 97

Технико-экономические и маркетинговые исследования

Пивень Е.П., Дихтярев С.И., Левченко В.В., Тихомирова Е.В.

Украинский рынок растительных препаратов по лекарственным
формам: предпочтения и перспективы 102

Мнушко З.Н., Попова Ю.В.

Модель формирования потенциала фармацевтического рынка
на примере антигельминтных лекарственных препаратов 107

Панфилова А.А., Зарицкая Г.М.

Маркетинговое исследование отечественного рынка хондропротекторов 115

Наші ювіляри

До 60-річчя від дня народження Гризодуба Олександра Івановича



Гризодуб Олександр Іванович — доктор хімічних наук, професор, член Міжнародної асоціації офіційних аналітичних хіміків, дійсний член Нью – Йоркської Академії наук, номінант премій «Панацея 2002», «Панацея 2004», «Панацея 2008».

Олександр Іванович працює у ДП ДНЦЛЗ від 1971 року, відразу після закінчення Харківського державного університету за фахом «Хімія, хімічна метрологія». Почавши свою трудову діяльність із посади молодшого наукового співробітника, Гризодуб О.І. пройшов шлях до завідувача лабораторією хроматографічних методів аналізу ДНЦЛЗ (1994 рік), заступника директора з наукової роботи Фармакопейного комітету МОЗ України, директора Державного підприємства «Державний науково-експертний фармакопейний центр» (ДП НЕФЦ) (заснованого на базі Фармакопейного комітету).

Гризодуб О.І. був одним з ініціаторів створення Фармакопейного комітету МОЗ України, основними функціями якого були розробка й експертиза аналітичної нормативної документації з контролю якості лікарських засобів вітчизняного й іноземного виробництва. Гризодуб О.І. стояв у витоків розробки вітчизняних вимог зі стандартизації та контролю якості лікарських засобів, що забезпечують захист товарного ринку України від фармацевтичної продукції з низькими стандартами якості.

Гризодуб О.І. - один з ініціаторів та організаторів вступу України, як спостерігача, до Євро-

пейської Фармакопеї (1998 рік), що є одним із найважливіших етапів курсу інтеграції України у Європейський Союз. Безпосередньо під його науковим керівництвом була створена перша у країнах СНД, гармонізована з Європейською Фармакопеєю Державна Фармакопея України (ДФУ) — конституція якості лікарських засобів.

Гризодуб О.І. - директор ДП НЕФЦ. Він здійснює керівництво роботами зі створення й актуалізації ДФУ; апробації та контролю якості лікарських засобів при їх реєстрації та реалізації; створення й атестації стандартних зразків ДФУ; валідації аналітичних методик контролю якості лікарських засобів; розробки аналітичної нормативної документації; проведення міжлабораторного тестування лабораторій із контролю якості лікарських засобів.

Під керівництвом Гризодуба О.І. ДП НЕФЦ активно співпрацює із фармакопейними, реєструючими та контролюючими якість лікарських засобів органами країн СНД і ЄС, а Державна Фармакопея України набуває міжнародного визнання: досвід створення ДФУ урахований при розробці Фармакопей Казахстану та Білорусі.

Гризодуб О.І. є автором 142 наукових статей, 84 тез, 15 авторських свідоцтв і патентів, 4 монографій, 10 галузевих стандартів і більше 100 АНД. Він неодноразово представляв вітчизняну хімічну та фармацевтичну науку на міжнародних конгресах, симпозиумах, з'їздах, конференціях.

Олександр Іванович багато уваги та часу приділяє вихованню кадрів для фармації, опікується молодими вченими. Він член Спеціалізованих вчених рад при ДП ДНЦЛЗ і НФаУ, член редколегій наукових фахових видань, у тому числі й журналу «Фармаком».

За вагомий внесок у розвиток фармацевтичної галузі України Гризодуб О.І. неодноразово був нагороджений почесними грамотами МОЗ України, Харківської обласної та міської адміністрацій.

Олександр Іванович — людина енциклопедичних знань, всебічно обдарована, демократичних поглядів, глибоко шановна у колективі та серед усієї фармацевтичної громадськості не тільки в Україні, а й за її межами.

Колектив ДП НЕФЦ, ДП ДНЦЛЗ, редакція журналу «Фармаком» щиро вітають шановного Олександра Івановича із ювілеєм, бажають нових наукових звершень, творчого натхнення, міцного здоров'я та подальших успіхів на ниві розбудови фармацевтичної галузі України.

К 60-летию со дня рождения Масловой Натальи Федоровны



Маслова Наталья Федоровна родилась 11 декабря 1948 года в г. Красноярск.

В 1971 году окончила Харьковский государственный университет им. М. Горького по специальности биология.

Трудовая и научная деятельность Н.Ф. Масловой связана с ГП «Государственный научный центр лекарственных средств» (ранее ВНИИХТЛС), где она прошла путь от старшего лаборанта (1972), младшего научного сотрудника (1977), научного сотрудника (1986), старшего научного сотрудника (1988), заместителя ученого секретаря (1989) до ученого секретаря (с 1992); по совместительству — заведующая лабораторией ферментных препаратов и ингибиторов (1994-2000), заведующая лабораторией биохимической фармакологии ГП ГНЦЛС (с 2000).

Кандидат биологических наук (1985), доктор биологических наук (1994), профессор (2000). Член специализированных советов ГП ГНЦЛС и НФаУ, член редколлегии «Фармацевтического журнала», журнала «Фармаком», член научно-экспертного совета Государственного фармакологического центра МЗ Украины.

Направления научных исследований Н.Ф. Масловой имеют широкий диапазон:

- фундаментальные исследования по изучению зависимости фармакологического эффекта ферментов и ингибиторов (животного и растительного происхождения) от разных факторов (природы их происхождения, вида лекарственной формы, возрастного аспекта и др.);
- теоретические исследования по обоснованию новых композиций на основе растительных и синтетических субстанций для лечения желудочно-кишечного тракта, мочекаменной болезни, заболеваний предстательной железы, остеопороза, сердечно-сосудистой системы и механизмов их действия;
- теоретическое и экспериментальное обоснование возможности создания и применения препаратов на основе координационных соединений железа(III) для лечения железодефицитной анемии (Феррамин-Вита, Феростат, Глутафер, Компафер и др.);
- разработка Методических рекомендаций по доклиническому изучению препаратов на основе ферментов, ингибиторов для Государственного фармакологического центра МЗ Украины. Принимала участие в разработке раздела «Гастроэнтерология» Национального формулярного руководства по использованию лекарственных средств.

Под руководством профессора Н.Ф. Масловой внедрено в производство более 30 оригинальных препаратов.

Достижения доктора биологических наук, профессора Н.Ф. Масловой отражены в 217 научных публикациях, в том числе 3 Методических рекомендациях для ГФЦ МЗ Украины, 18 патентах на изобретения Украины и Российской Федерации, 2 монографиях. Под руководством Н.Ф. Масловой защищены 7 кандидатских диссертаций.

Награждена Почетной грамотой МЗ Украины (2002), Грамотой Кабинета Министров Украины (2006).

Коллектив ГП ГНЦЛС, редакция журнала «Фармаком» искренне поздравляют Наталью Федоровну с юбилеем и желают новых научных свершений, крепкого здоровья и счастья в жизни.

До видання Доповнення 3 до Державної Фармакопеї України

До Вашої уваги представлено проект монографії Державної Фармакопеї України «5.2.8. Мінімізація ризику передачі збудників губчастої енцефалопатії тварин через лікарські засоби для застосування людиною й у ветеринарії».

У розробці проектів брали участь Товмасян Є.К. (к.б.н., ст. наук. співр. відділу ДФУ, керівник наукового напрямку «Загальні статті на лікарські форми та фармако-технологічні тести» ДП НЕФЦ), Меркулова Ю.В. (к.б.н., ст. наук. співр. лабораторії фармакопейного аналізу ДП НЕФЦ), Гризодуб О.І. (директор ДП НЕФЦ, д.х.н., професор).

Наданий проект монографії є адаптованим перекладом відповідної монографії поточного видання Європейської Фармакопеї (ЄФ).

Зауваження та пропозиції щодо представленого проекту монографії Ви можете направляти до 01.09.09. на адресу ДП «Науково-експертний фармакопейний центр» (відділ ДФУ) або журналу «Фармаком».

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

5.2.8. МІНІМІЗАЦІЯ РИЗИКУ ПЕРЕДАЧІ ЗБУДНИКІВ ГУБЧАСТОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ ТВАРИН ЧЕРЕЗ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ЛЮДИНОЮ Й У ВЕТЕРИНАРІЇ

Дана стаття ідентична до Примітки до Керівництва щодо мінімізації ризику передачі збудників губчастої енцефалопатії тварин через лікарські препарати для застосування людиною й у ветеринарії - Перегляд 2, жовтень 2003 (Комітет із патентованих лікарських препаратів (СРМР), Комітет із ветеринарних лікарських препаратів (СВМР), Європейське Агентство щодо оцінки медичних продуктів (ЕМЕА)).

Зміст

1. ВСТУП

- 1-1. Наукові дані
- 1-2. Регулюючі угоди

2. ГАЛУЗЬ ЗАСТОСУВАННЯ СТАТТІ

3. ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ

- 3-1. Наукові принципи мінімізації ризику
- 3-2. Вихідні тварини
- 3-2-1. Географічне походження
- 3-2-1-1. Матеріали з великої рогатої худоби
- 3-2-1-2. Вівці та кози (дрібні жуйні тварини)
- 3-2-2. Стада (закриті) великої рогатої худоби з незначним ризиком губчастої енцефалопатії

- 3-3. Частини тіл тварин, біологічні рідини та секрети як вихідні матеріали
- 3-4. Вік тварин
- 3-5. Процес виробництва

4. ОЦІНКА РИЗИКУ МАТЕРІАЛІВ АБО СУБСТАНЦІЙ, ВИКОРИСТОВУВАНИХ У ВИРОБНИЦТВІ ТА ПРИГОТУВАННІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, У КОНТЕКСТІ РЕГУЛЮЮЧИХ УГОД

5. ОЦІНКА СПІВВІДНОШЕННЯ КОРИСТЬ/РИЗИК

6. СПЕЦИФІЧНІ ПОЛОЖЕННЯ

- 6-1. Колаген
- 6-2. Желатин
- 6-3. Похідні крові великої рогатої худоби
- 6-4. Похідні жиру
- 6-5. Вугілля тваринного походження
- 6-6. Молоко та похідні молока
- 6-7. Похідні вовни
- 6-8. Амінокислоти

1. ВСТУП

1.1. НАУКОВІ ДАНІ

Трансмисивні губчасті енцефалопатії (інфекційні спонгіформні енцефалопатії) (ТГЕ) - хронічні дегенеративні захворювання нервової системи, що характеризуються накопиченням аномальних ізоформ клітинних глікопротеїнів, відомих як PrP (або пріонові білки). Аномальна ізоформа PrP (PrP^{Sc}) відрізняється від нормаль-

ної форми PrP (PrP^c) високою резистентністю до дії протеаз і до термічної денатурації. PrP^{Sc} вважається інфекційним переносником захворювання ТГЕ.

До числа ТГЕ захворювань, що виникають у тварин, належать:

- губчаста енцефалопатія великої рогатої худоби (ГЕ ВРХ);
- скреїпі у овець і кіз;
- хронічна виснажуюча хвороба у плотнорогих (оленів і лосів) (ХВХ, CWD);
- трансмісивні (інфекційні) енцефалопатії у норок, які вирощуються (ТМЕ);
- губчаста енцефалопатія у котячих, особливо, домашніх кішок і великих котячих у неволі);
- губчаста енцефалопатія екзотичних копитних тварин у зоопарках.

У людей губчасті енцефалопатії включають: різні форми хвороби Крейцфельда-Якоба (КЯХ, CJD), куру, синдром Герстмана-Штрюсселя-Шейнекена (ГШШ, GSS) і летальне спадкове безсоння (ЛСБ, FFI).

Повідомлялося про передачу губчастих енцефалопатій ятрогенним способом. У овець скреїпі ненавмисно передавалося при застосуванні вакцини Лоупінг Ілл, приготованої з обробленого формальдегідом матеріалу мозків і селезінок овець, в який випадково був занесений матеріал із заражених скреїпі овець. Є дані про випадки зараження людей CJD, що приписувалися парентеральному застосуванню гормону росту та гонадотропіну, одержаних із гіпофізу людського трупиного матеріалу. Випадки CJD також пояснювалися застосуванням забруднених інструментів, використаних при хірургії мозку, а також при трансплантаціях оболонки мозку та рогівки у людини.

Існують природні бар'єри, що обмежують міжвидове поширення інфекції. На ризик передачі впливають початковий вид, штам пріону, доза, шляхи введення і для ряду видів - алель PrP гена хазяїна. При певних обставинах можуть бути подолані видові бар'єри.

ГЕ ВРХ уперше було виявлено у Великобританії в 1986 році, коли значна кількість великої рогатої худоби була заражена. Зрозуміло, що ГЕ ВРХ - це харчова інфекція, пов'язана зі споживанням м'яса та кісткового борошна заражених ТГЕ тварин. В інших країнах були зафіксовані подібні випадки або у тварин, імпортованих із Великобританії, або у місцевих тварин. Є переконливі докази того, що нова форма CJD (vCJD) викликана збудником, відповідальним за ГЕ ВРХ.

Отже, залишається обґрунтованим обережний підхід до біологічного матеріалу, одержаного з видів тварин, схильних у природних умовах до впливу захворювань ТГЕ, особливо тих видів великої рогатої худоби, які використовують у виробництві лікарських засобів.

Скреїпі поширений у всьому світі та зареєстрований у більшості європейських країн. Найбільша його частота зареєстрована у Великобританії. У природних умовах люди зазнавали потенційного впливу збудників скреїпі у овець протягом не менше 200 років, але немає прямих епідеміологічних доказів, що пов'язують скреїпі овець із захворюваннями ТГЕ людини. Однак, зберігається теоретичний і в наш час непіддатливий кількісній оцінці ризик, що вівці можуть бути вигодовані будь-якою забрудненою ГЕ ВРХ білковою добавкою. Якщо такий корм викликає рецидивну ГЕ ВРХ інфекцію овець, це може бути діагностовано як скреїпі та в такому вигляді може являти ризик і у плані зараження людини захворюваннями ТГЕ. Більш того, слід відзначити, що будь-який збудник ГЕ ВРХ, введений у популяцію дрібних жуйних тварин через забруднене харчування, ймовірно, рециркулює і посилюється.

1-2. РЕГУЛЮЮЧІ УГОДИ

Оцінка ризику. Оскільки при виробництві деяких лікарських препаратів застосування матеріалів тваринного походження неминуче і практично неможливо повністю виключити ризик, зумовлений сировиною, заходи, вжиті щодо управління ризиком передачі ТГЕ тварин через лікарські препарати, являють собою мінімізацію, а не виключення ризику. Отже, основою регулюючих угод має бути оцінка ризику, що враховує всі доречні чинники, ідентифіковані у даній статті (див. нижче).

Правові аспекти. Примітки до Керівництва набрали чинності введенням у дію Додатка 1 до Директив Європейського Парламенту і Ради 2001/82/ЄС і 2001/83/ЄС (зі змінами відповідно до Директиви Комісії 2003/63/ЄС⁽¹⁾), що управляють виробництвом ветеринарних препаратів і лікарських препаратів для застосування людиною, відповідно. Ці Директиви вимагають від заявника на отримання торгової ліцензії (реєстрації) для лікарських препаратів для застосування людиною й у ветеринарії довести, що лікарські препарати вироблені відповідно до останньої версії цих Приміток до Ке-

(1) OJ.L, 159, 27.06.2003, p.46

рівництва, опубліковані в *Офіційному Журналі Європейського Союзу*(OJ.L). Це постійно діюче зобов'язання і після надання реєстрації.

За визначенням, принцип Специфікованих Матеріалів Ризику, зазначений у Постанові (ЄС) № 999/2001 Європейського Парламенту і Ради⁽²⁾, не застосовний до лікарських препаратів. Використання субстанцій, одержаних із високо інфікованих тканин, має бути всебічно обгрунтоване відповідною оцінкою співвідношення користь/ризик (див. нижче).

Примітки до Керівництва слід розглядати разом із різними правовими документами Європейського Співтовариства, у тому числі з рішеннями Комісії, що послідовно реалізуються від 1991 року. Де застосовно, у тексті наведені посилання на ці рішення. Як регулюючі угоди також застосовні затверджені Положення і Пояснювальні примітки, наведені Комітетом із патентованих лікарських препаратів (СРМР) і Комітетом із ветеринарних лікарських препаратів (СVMP), якщо вони не скасовані Приміткою до Керівництва.

Загальна стаття Фармакопеї «Продукти з ризиком передачі збудників губчастої енцефалопатії тварин» посилається на статтю, що розглядається, ідентичну до Примітки до Керівництва. Стаття формує основу щодо видачі Сертифікатів відповідності як процедури підтвердження відповідності вимогам із ТГЕ субстанції і матеріалів, що використовують у виробництві лікарських препаратів для застосування людиною й у ветеринарії.

Пояснення до Примітки до Керівництва. Оскільки наукове розуміння ТГЕ, особливо патогенеза захворювання, переглядається час від часу СРМР і його біотехнологічною робочою групою у співпраці з СVMP і його робочою групою з імунобіологічних препаратів, надалі може бути потрібна розробка додаткового керівництва у вигляді затверджених положень або пояснювальних приміток із метою роз'яснення Примітки до Керівництва. Додаткове керівництво буде опубліковане Комісією та розміщене на веб-сайті ЕМЕА і відповідно буде братися до уваги при сертифікації Європейським Директором Якості Медикаментів (EDQM).

Реалізація переглянутої Примітки до Керівництва. Усі дозволені медичні продукти в Європейському Союзі показали відповідність Примітці до Керівництва щодо мінімізації ризику

передачі збудників губчастої енцефалопатії через лікарські засоби для застосування людиною й у ветеринарії (ЕМЕА/410/01- Rev. 1) разом із правовими вимогами, веденими у Додатку 1 до Директиви 2001/82/ЄС (ветеринарні препарати), або Директиви 2001/83/ЄС із внесеними Директивою 2003/63/ЄС поправками (лікарські засоби для застосування людиною). Надалі потрібно застосовувати переглянуті Примітки до Керівництва, тобто для всіх лікарських препаратів, що реєструють або перереєструють, слід оновлювати вимоги за переглянутими примітками, що набули чинності.

2. ГАЛУЗЬ ЗАСТОСУВАННЯ СТАТТІ

ВИДИ ТВАРИН, СХИЛЬНІ ДО ТГЕ

Велика рогата худоба, вівці, кози та тварини, які у природних умовах сприйнятливі до інфекції ТГЕ або сприйнятливі до інфекції, що передається оральним шляхом, крім людей⁽³⁾ і нелюдинаподібних приматів, називаються «видами тварин, схильними до ТГЕ»⁽⁴⁾.

МАТЕРІАЛИ

Ця стаття застосовна до матеріалів, одержаних із «видів тварин, схильних до ТГЕ», що застосовують для приготування:

- діючих речовин;
- допоміжних речовин і ад'ювантів;
- сировини або вихідних матеріалів, реактивів, що використовують у виробництві (наприклад, альбумін бичачий сироватковий, ферменти, середовища культивування, включаючи і ті, що використовують для створення робочого банку клітин або нових основних банків клітин для лікарських препаратів, об'єктів нових ліцензій (реєстрацій)).

Ця стаття також застосовна до матеріалів, що вступають у прямий контакт із обладнанням, що використовується у виробництві медичних продуктів, або які контактують із медичним продуктом і, отже, можуть виявляти потенційну здатність забруднювати.

(3) Регулююче Керівництво і положення, видані Комітетом із Патентованих Медичних Продуктів і його біотехнологічною робочою групою з медичних продуктів, отриманих із людських тканин, у зв'язку із CJD і vCJD. Це Керівництво можна знайти на сайті <http://www.emea.eu.int>.

(4) Свині та птахи, тваринні види, що представляють особливий інтерес у виробництві лікарських препаратів, у природі не сприйнятливі до інфекції оральним шляхом. Тому вони не відносяться до видів тварин, схильних до ТГЕ із погляду цієї статті. За таких тварин також вважаються собаки, кролики та риби.

(2) OJ. L, 147, 31.05.2001, p.1

Матеріали, що використовують у кваліфікації підприємства й обладнання (наприклад, такі як живильне середовище, що використовують в експериментах із заповнення середовищем при валідації процесів асептичного наповнення), мають витримувати вимоги цієї статті, у тому разі, якщо компонент або компоненти одержані із тканин з інфекційністю, що не виявляється (тканини категорії С), для яких можливий ризик перехресного забруднення потенційно інфекційними тканинами (див. розділ 3-3), і якщо матеріали одержані із GBR I/II країн (див. розділ 3-2). Така інформація має бути надана в досьє із реєстрації і підтверджена у процесі рутинних інспекцій на відповідність з Належній виробничній практиці (GMP).

Інші матеріали, такі як чистячі засоби, зм'якшувачі та мастильні речовини, що вступають у контакт з лікарським препаратом у процесі рутинного виробництва або на його завершальній стадії, або при первинному пакуванні, розглядаються як відповідні вимогам цієї статті, якщо вони одержані із жирів, що задовольняють умови, наведені в розділі 6.

ПОСІВНІ СЕРІЇ, БАНК КЛІТИН І РУТИННА ФЕРМЕНТАЦІЯ/ВИРОБНИЦТВО⁽⁵⁾

Як регулююча угода для головних посівних або головного банків клітин у поданих заявках на реєстрацію після 1 липня 2000 року (для лікарських препаратів для застосування людиною) або після 1 жовтня 2000 року (для ветеринарних лікарських препаратів) є Примітки до Керівництва.

- Головні посівні серії та головні банки клітин
- для вакцинних антигенів;
 - для лікарських препаратів, одержаних біотехнологічним шляхом з точки зору Частици А Додатка Постанови Ради (ЄС) № 2309/93; і
 - для інших медичних продуктів, що використовують посівні серії або системи банків клітин у виробництві,

що були вже затверджені для виробництва компонента зареєстрованого медичного препарату, мають розглядатися на відповідність до Примітки до Керівництва, навіть якщо вони

(5) Див. також: Положення з оцінки ризиків зараження тварин ТГЕ головним посівним матеріалом, вживаним у виробництві ветеринарних вакцин (ЕМЕА/СVMP/019/01-лютого 2001 року, затверджений Комітетом ветеринарних лікарських препаратів (CVMP) у липні 2001 року // Офіційний Журнал Європейського Союзу С. 286, від 12 жовтня 2001 року, с.12.

введені до заявок на реєстрацію, поданих після 1 липня 2000 року (для лікарських препаратів для застосування людиною) або після 1 жовтня 2000 року (для ветеринарних лікарських препаратів).

Головні банки клітин і посівні серії, закладені до 1 липня 2000 року (для лікарських препаратів для застосування людиною) або до 1 жовтня 2000 року (для ветеринарних лікарських препаратів), але ще не затверджені як компоненти зареєстрованих лікарських препаратів, мають відповідати вимогам Примітки до Керівництва. Якщо для будь-якої сировини, вихідних матеріалів або реактивів, що використовуються в закладанні цих банків клітин або посівних серій, немає або вже неможливе повне документальне підтвердження, заявник має подати оцінку ризику, як зазначено в Розділі 4 Примітки до Керівництва.

Придатними також можуть вважатися закладені робочі посівні серії або банки клітин, що використовують у виробництві лікарських препаратів, реєстрованих до 1 липня 2000 року (для лікарських препаратів для застосування людиною) або до 1 жовтня 2000 року (для ветеринарних лікарських препаратів), для яких була проведена належна оцінка ризику компетентним уповноваженим органом країн членів ЄС або ЕМЕА і які декларовані як прийнятні.

Однак, якщо матеріали, одержані з «видів тварин, схильних до ТГЕ», використовують у процесах ферментації/рутинного виробництва або створенні робочих посівних серій і робочих банків клітин, заявник має довести їх відповідність вимогам Примітки до Керівництва.

3. ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ

3-1. НАУКОВІ ПРИНЦИПИ МІНІМІЗАЦІЇ РИЗИКУ

Якщо виробник може вибрати між застосуванням матеріалів із «видів тварин, не схильних до ТГЕ» і не тваринного походження, перевагу слід віддавати останнім. Слід навести обґрунтування вибору матеріалів із «видів тварин, схильних до ТГЕ», замість «не схильних» або не тваринного походження. Якщо необхідно використати матеріали, одержані з «видів тварин, схильних до ТГЕ», слід розглянути всі необхідні заходи для зменшення ризику поширення ТГЕ.

У наш час не існує швидких, результативних тестів діагностики інфекцій ТГЕ *in vivo*. Діагностика заснована на *post mortem* гістопато-

логічному підтвердженні характерних пошкоджень головного мозку і/або визначенні PrP^{Sc} Вестерн-блот або імуноферментним аналізом. Демонстрацію інфекційності шляхом інокуляції сумнівних тканин у види-мішені або лабораторні тварини може також застосовуватися для підтвердження захворювання, але внаслідок тривалого інкубаційного періоду всіх ТГЕ захворювань, результати *in vivo* тестів одержують тільки через місяці або роки.

Декілька *in vitro* діагностичних тестів, здатних визначати PrP^{Sc} у зразках мозку із заражених тварин, були затверджені для застосування, але вони менш чутливі, ніж *in vivo* випробування інфекційності. Проте, скринінг вихідних тварин *in vitro* тестами може запобігти використанню тварин на пізніх стадіях інкубації захворювання і може надати інформацію про епідеміологічний статус даної держави в регіоні.

Мінімізація ризику передачі ТГЕ заснована на 3 взаємодоповнюючих параметрах:

- вихідні тварини й їх географічне походження;
- природа тваринного матеріалу, що використовується у виробництві, і будь-які підхожі процедури для уникнення перехресного забруднення матеріалами з більш високим ризиком;
- виробничий процес (процеси), включаючи підхожі системи забезпечення якості, що гарантують сталість і простежуваність продукту.

3-2. ВИХІДНІ ТВАРИНИ

Вихідні матеріали, що використовують у виробництві медичних продуктів, мають бути одержані від тварин, придатних для споживання людиною, що пройшли дослідження до і *post mortem* на відповідність вимогам ЄС або еквівалентним ним, крім матеріалів, одержаних від живих тварин, здоров'я яких підтверджене клінічними дослідженнями.

3-2-1. Географічне походження

3-2-1-1. Матеріали з великої рогатої худоби

У наш час дві організації залучені до оцінки ГЕ ВРХ статусу окремих країн і зон. Передусім, Міжнародна Організація з Епізоотій (Organisation Internationale des Epizooties (OIE))⁽⁶⁾ встановлює критерії оцінки статусу країн у

(6) <http://www.oie.int>

частини Міжнародного Кодексу Здоров'я Тварин щодо губчастій енцефалопатії великої рогатої худоби. ОІЕ також надає перелік зареєстрованих випадків ГЕ ВРХ у світі. По-друге, Науково-організаційний Комітет Європейської Комісії (European Commission Scientific Steering Committee (SSC))⁽⁷⁾; що прийняв систему класифікації країн відповідно до їх географічного ризику щодо ГЕ ВРХ (GBR).

Положення (ЄС) № 999/2001 Європейського Парламенту і Ради, що встановлює правила щодо запобігання, контролю та ліквідації певних видів трансмісивних губчастих енцефалопатій (ТГЕ Положення)⁽²⁾, введено в дію 1 липня 2001 року. Медичні препарати, медичне обладнання та косметика не розглядаються в рамках цього Положення, однак слід врахувати принципи щодо визначення ГЕ ВРХ статусу країни при класифікації даної країни або регіону.

У цій статті класифікацію SSC GBR слід використовувати як індикатор статусу певної країни, і при категоризації країн за Положенням (ЄС) № 999/2001 слід використовувати саме цю категоризацію.

КЛАСИФІКАЦІЯ НАУКОВО-ОРГАНІЗАЦІЙНОГО КОМІТЕТУ ЄВРОПЕЙСЬКОЇ КОМІСІЇ

Класифікація Науково-організаційного Комітету Європейської комісії з географічного ризику ГЕ ВРХ (GBR) вказує на рівень імовірності наявності у певній країні або регіоні одного або більше клінічно або доклінічно інфікованого ГЕ ВРХ стада. Визначення 4 рівнів наведено у Таблиці.

Рівні GBR	Наявність одного або більше клінічно або доклінічно інфікованого ГЕ ВРХ стада у даному географічному регіоні/країні
I	Надто мало ймовірно
II	Мало ймовірно, але не виключено
III	Ймовірно, але не підтверджено або підтверджено на низькому рівні
IV	Підтверджено на більш високому рівні ⁽¹⁾

⁽¹⁾ ≥ 100 випадків/1 млн. дорослої ВРХ на рік.

(7) Науково Організаційний Комітет, створений рішенням Комісії 97/404/ЄС, покликаний сприяти ухваленню Комісією рішень на підставі останніх наукових досягнень відносно здоров'я споживача. Від травня 2003 року його обов'язки перейшли до Європейського Агентства з безпеки харчових продуктів (EFSA): <http://www.efsa.eu.int>

Звіти оцінки GBR країн доступні на веб-сайті SSC⁽⁸⁾. Якщо GE VPX статус країни не був класифікований SSC, оцінку ризику слід провести з урахуванням критерію SSC за класифікацією GBR.

За наявності вибору, слід віддавати перевагу тваринам із країн із найменшим рівнем GBR, якщо немає вагомих обґрунтувань вибору тварин із країн із більш високим рівнем GBR. Деякі матеріали, зазначені в розділі 6 «Специфічні положення», можуть бути одержані з країн GBR рівня III, а деякі - IV, якщо витримуються вимоги і умови контролю, наведені нижче у відповідних розділах. В інших випадках не мають використовуватися тварини із країн IV рівня, а використання тварин із країн III рівня слід обґрунтувати.

3-2-1-2. Вівці та кози (дрібні жуйні тварини)

Випадки клінічного виявлення скрейпі у природних умовах були зареєстровані у ряді країн світу. Оскільки GE VPX у овець могли помилково прийняти за скрейпі, як запобіжний захід при отриманні матеріалів із дрібних жуйних, слід врахувати поширеність як GE VPX, так і скрейпі у цих країнах і тканинах, із яких отримують матеріал. Принципи відносно «незначного ризику GE VPX у закритих стадах великої рогатої худоби» також можуть бути застосовні у контексті дрібних жуйних для розробки системи визначення TGE статусу отари дрібних жуйних. Через сумніви відносно можливості GE VPX у овець для створення TGE вільних отар може бути використаний генотип (генотипи), стійкі до GE VPX/скрейпі інфекцій. Однак для кіз специфічна чутливість генотипу недостатньо вивчена.

Матеріал із дрібних жуйних тварин слід переважно отримувати із країн із тривалою історією відсутності скрейпі, таких як Нова Зеландія або Австралія, або із підтверджених TGE вільних отар. Слід обґрунтувати вибір вихідного матеріалу іншого походження.

3-2-2. Стада (закриті) великої рогатої худоби з незначним ризиком GE VPX. Найбільш безпечна сировина із країн, в яких наявність GE VPX надто мало ймовірна, тобто рівня GBR I. Інші країни колись можуть мати або мали випадки GE VPX, і SSC була розроблена практична концепція «Стада (закриті) великої рогатої худоби з незначним ризиком GE VPX», що була схвалена SRMP і CVMP. Критерії створення й утриму-

вання «Стад (закритих) великої рогатої худоби з незначним ризиком GE VPX» можна знайти у висновку SSC від 22-23 липня 1999 року⁽⁹⁾.

У наш час поки неможливо кількісно оцінити зменшення географічного ризику GE для великої рогатої худоби зі стада з незначним ризиком GE VPX. Однак передбачається, що ризик буде істотно зменшений. Тому використання сировини з такого стада слід розглядати при оцінці ризику спільно із GBR класифікацією країни.

3-3. ЧАСТИНИ ТІЛ ТВАРИН, БІОЛОГІЧНІ РІДИНИ ТА СЕКРЕТИ ЯК ВИХІДНІ МАТЕРІАЛИ

У TGE інфікованих тварин, різні органи та секрети мають різну міру інфекційності⁽¹⁰⁾. У таблицях, що наведені у Додатку до цієї статті⁽¹¹⁾, узагальнено поточні дані з розподілу інфекції GE VPX і PrP^{Sc} у стаді та скрейпі у овець і кіз.

Інформація в таблицях заснована виключно на дослідженнях захворювань, що зустрічаються у природі, або первинної експериментальної інфекції, яка передається оральним шляхом (у VPX). Таблиці не містять даних для моделей із використанням штамів TGE, які були введені експериментальним тваринам, оскільки фенотип штамів, що пройшли пасажі, може значно та непередбачувано відрізнятися від захворювань, що зустрічаються у природі. Оскільки імуногістохімічним і/або Вестерн-блот аналізом було доведено, що неправильно складений білок хазяїна (PrP^{Sc}) є сурогатним маркером інфекційності, результати тестування PrP^{Sc} подані паралельно з даними із біологічного аналізу. Тканини згруповані у три основні категорії, незалежно від стадії захворювання.

Тканини, що належать до категорії А і субстанції, одержані з них, не мають використовуватися у виробництві лікарських препаратів, якщо це не обґрунтовано (див. Розділ 5).

Незважаючи на те, що категорія В майже завжди включає тканини з меншим (наприклад, кров) рівнем ризику ніж інші (наприклад, лімфореети-

(9) Науковий висновок SSC щодо «Стад (закритих) великої рогатої худоби з незначним ризиком GE VPX», прийнятий на засіданні 22-23 липня 1999 року.

http://euro.pa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out56_en.html
(10) Якщо необхідно використовувати матеріал із «видів тварин, схильних до TGE», слід розглянути можливість застосування матеріалів із категорій із найменшим ризиком.

(11) Таблиці класифікації тканин засновані на поточному керівництві ВООЗ щодо трансмісивної губчастої енцефалопатії у біологічних і фармацевтичних продуктах (лютий 2003 року), WHO/BCT/QSD/03.01.

(8) <http://europa.eu.int/comm//food/fs/sc/ssc/outcome-en.html>

кулярні тканини), дані з рівня інфекційності в цих тканинах дуже обмежені для того, щоб поділяти цю категорію на рівні ризику. Очевидно також, що приналежність певної тканини до тієї або іншої категорії залежить від хвороби, специфіки видів і є об'єктом перегляду в міру накопичення даних.

Категорія А	Тканини з високою інфекційністю Тканини центральної нервової системи (ЦНС), із високим титром інфекційності на пізніх стадіях усіх захворювань ТГЕ, і певні тканини, які анатомічно пов'язані із ЦНС
Категорія В	Тканини з меншою інфекційністю Периферичні тканини, що в тестах виявили позитивну інфекційність і/або в яких виявлено PrP ^{Sc} принаймні однієї форми ТГЕ
Категорія С	Тканини з інфекційністю, що не виявляється Тканини, для яких одержані негативні результати з виявлення інфекційності і/або PrP ^{Sc}

Для оцінки ризику (див. Розділ 4) виробники та власники/заявники реєстраційних посвідчень повинні враховувати таблиці з класифікації тканин, наведені у Додатку до даної статті⁽¹²⁾.

Категорії, наведені в таблицях, є лише інформативними, і необхідно мати на увазі таке.

— У деяких випадках можливе перехресне забруднення тканин різних категорій інфекційності. Потенційний ризик залежить від умов отримання цих тканин, особливо контакту тканин із низьким (категорія С) і високим (категорії А і В) ступенем ризику. Так, ризик перехресного забруднення деяких тканин може зростати, якщо інфікованих тварин забивають шляхом проникаючого мозкового оглушення або якщо головний і/або спинний мозок розпилюють. Ризик перехресного забруднення можна знизити, якщо рідини тіла збирають із мінімальним пошкодженням тканин, видаляють клітинні компоненти і, якщо ембріональну кров збирають, не забруднюючи іншими материнськими або ембріональними тканинами, включаючи плаценту, амніотичну і алантоїдні рідини. Для певних тканин дуже важко або неможливо запобігти перехресному забрудненню тканинами категорії А (напри-

клад, череп). Це потрібно враховувати при оцінюванні ризику.

- Для певного класу субстанцій використаний метод оглушення/забою може бути важливим для зменшення потенційного ризику⁽¹³⁾ через імовірність розбризкування часток мозку на периферичні органи, особливо на легені. Техніка оглушення/забою має бути описана також як і процедура видалення тканин/органів із високою інфекційністю. Потрібно детально описати використані процедури збору тваринних тканин/органів і проведені відповідні заходи для виключення перехресного забруднення матеріалами з високим ризиком.
- Ризик забруднення тканин і органів ГЕ ВРХ інфекцією, що потенційно знаходиться у матеріалі ЦНС, через метод оглушення, використаний при забої великої рогатої худоби, залежить від таких чинників:
 - кількості ГЕ ВРХ інфекції в мозку забитих тварин,
 - ступеня пошкодження мозку,
 - розбризкування часток мозку по тілу тварин.

Ці чинники мають розглядатися спільно з GBR класифікацією вихідних тварин, віком тварин, якщо це велика рогата худоба, і *post mortem* дослідженням ВРХ валідованим методом.

Зазначені вище принципи застосовні також для овець і кіз.

Ризик перехресного забруднення буде залежати від декількох додаткових чинників, включаючи:

- обережність, ужиту для уникнення забруднення під час збору тканин (див. вище),
- рівень забруднення (кількості забруднюючих тканин),
- кількість і тип одночасно зібраного матеріалу.

Виробники або власники/заявники реєстраційних посвідчень повинні врахувати ризик перехресного забруднення.

3-4. ВІК ТВАРИН

Оскільки ТГЕ інфекція накопичується у ВРХ протягом декількох років інкубаційного періоду, як сировину доцільно використовувати молодих тварин.

(13) Висновок SSC з методів оглушення і ГЕ ВРХ ризиків (ризик розсіювання частинок мозку у кров і на скелет при використанні певних методів оглушення), прийнятий на засіданні 10-11 січня 2002 року, <http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out245-en.pdf>

(12) Надана система класифікації тканин по 3 категоріях не відміняє результати оцінювання ризиків, проведеного для зареєстрованих медичних продуктів, заснованого на попередній системі класифікації тканин на 4 категорії

3-5. ПРОЦЕС ВИРОБНИЦТВА

При оцінці зниження ризику ТГЕ в медичних продуктах, загалом, потрібно врахувати контрольні заходи, встановлені відносно:

- походження сировини/вихідних матеріалів;
- процесу виробництва.

Використання джерел, що контролюються, - дуже важливий критерій досягнення прийнятної безпеки продукту через підтверджену стійкість збудників ТГЕ до дії більшості процедур інактивації.

Система забезпечення якості, така як сертифікація за системою ISO 9000, НАССР⁽¹⁴⁾ або GMP, має бути на належному рівні для моніторингу процесів виробництва і для розмежування партій (тобто, визначення партії, розділення партій, очищення від партії до партії та ін.). Мають бути розроблені належні процедури, що забезпечують як простежуваність продукції, так і самоконтроль і аудит постачальників сировини/вихідних матеріалів.

Певні технологічні процеси виробництва можуть значно сприяти зниженню ризику ТГЕ забруднень, наприклад, процедури, що використовують у виробництві тваринних жирів та їх похідних (див. Розділ 6). Як правило, ретельна обробка не застосовна для значної кількості препаратів, і для видалення багатого на пріони матеріалу більш прийнятні фізичні процеси, такі як преципітація та фільтрація, ніж хімічна обробка. Має бути наданий опис процесу виробництва, включаючи використаний внутрішньовиробничий контроль, і слід вивчити стадії, здатні значно зменшити або виключити ТГЕ забруднення. Проведені на кожній ділянці стадії, мають бути чітко ідентифіковані, незалежно від того, коли задіяна у процесі виробництва та або інша ділянка. Мають бути описані підходящі заходи, що гарантують простежуваність кожної виробничої партії від вихідного матеріалу.

Процеси очищення. Може бути складно валідувати процес очищення технологічного обладнання від збудників ТГЕ. Відомо, що після експозиції препаратів із високим титром збудників ТГЕ істотна інфекційність може бути виявлена на поверхні нержавіючої сталі. Якщо контактуюче з потенційним забрудненням обладнання не можна замінити, прийнятним підходом із видалення всіх адсорбованих білків може бу-

ти використання натрію гідроксиду або хлорвивільнюючих дезінфікуючих засобів (наприклад, 20 000 ppm хлору протягом 1 год). У разі застосування у виробництві матеріалів категорії А слід використовувати спеціально призначене обладнання, якщо немає інших зазначень.

Якщо у виробництві продуктів використовують матеріали групи ризику, мають бути налагоджені процедури очищення, включаючи контрольні заходи щодо мінімізації перехресного забруднення між виробничими партіями. Це особливо важливо, якщо на тому самому підприємстві, на тому самому обладнанні обробляють матеріали різних категорій ризику.

Валідація процесів видалення/інактивації.

Валідаційні дослідження методик видалення/інактивації збудників ТГЕ важко інтерпретуються. Необхідно враховувати характер «матеріалу з добавкою» (spiked material) і його застосовність до природних умов, схему досліджень (включаючи масштабування) і методи виявлення збудника (аналіз *in vitro* або *in vivo*). Необхідно провести подальші дослідження для розробки розуміння найбільш підходящого «матеріалу з добавкою» для валідаційних досліджень. Тому в наш час звичайно не потрібні валідаційні дослідження. Однак, якщо заявлено, що технологічні процеси виробництва здатні видалити або інактивувати збудників ТГЕ, це потрібно підтвердити відповідними валідаційними дослідженнями.

Поряд із належним підбором сировини, виробники заохочуються у продовженні досліджень, які ведуть до розробки методів видалення та інактивації, ідентифікації стадій/процесів, що гарантують видалення або інактивацію збудників ТГЕ. У будь-якому разі, процес виробництва, де це можливо, слід розробити з урахуванням наявної інформації про методики, які, як вважають, здатні інактивувати або видалити збудники ТГЕ.

4. ОЦІНКА РИЗИКУ МАТЕРІАЛІВ АБО СУБСТАНЦІЙ, ВИКОРИСТОВУВАНИХ У ВИРОБНИЦТВІ ТА ПРИГОТУВАННІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, У КОНТЕКСТІ РЕГУЛЮЮЧИХ УГОД

Оцінка ризику щодо ТГЕ вимагає ретельного розгляду всіх параметрів, наведених у Розділі 3-1 («Наукові принципи мінімізації ризику»).

Як зазначено у вступі даної статті, регулююча угода заснована на сприятливому виході оцінки ризику. Оцінки ризику, проведені виробни-

(14) Точка критичного контролю при аналізі ризику

ками і/або власниками і/або заявниками реєстраційних посвідчень різних матеріалів або субстанцій з «видів тварин, схильних до ТГЕ», що використовують у виробництві лікарських препаратів, мають показати, що всі чинники ризику ТГЕ були враховані і, де можливо, мінімізовані застосуванням принципів, описаних у цій статті. Власниками або заявниками реєстраційних посвідчень можуть використовуватися Сертифікати відповідності з ТГЕ, видані EDQM або ДФУ, як основа оцінювання ризику.

Проведена власником або заявником реєстраційного посвідчення всебічна оцінка ризику для медичного продукту має враховувати оцінку ризику всіх матеріалів із «видів тварин, схильних до ТГЕ» і, де застосовно, зменшення або інактивацію ТГЕ технологічними стадіями виробництва діючих речовин і/або готового продукту.

Компетентний уповноважений орган виносить рішення щодо відповідності регуляторним угодам.

На виробників і/або заявників або власників реєстраційних посвідчень на медичні продукти - як для застосування людиною, так і у ветеринарії — покладено відповідальність за вибір і обґрунтування засобів контролю даного похідного з «виду тварин, схильних до ТГЕ», з урахуванням останніх досягнень науки та технології.

5. ОЦІНКА СПІВВІДНОШЕННЯ КОРИСТЬ/РИЗИК

Поряд із параметрами, зазначеними у Розділах 3 і 4, при розгляданні прийнятності конкретних медичних продуктів, що містять матеріали, одержані з «видів тварин, схильних до ТГЕ», або які в результаті виробництва можуть містити ці матеріали, слід врахувати такі чинники:

- шляхи введення препарату,
- кількість тваринного матеріалу, що використовується у медичному продукті,
- максимальну терапевтичну дозу (добову дозу та тривалість лікування),
- передбачуване застосування продукту та його клінічну користь.

Тканини з високою інфекційністю (тканини категорії А) і субстанції, одержані з них, не мають використовуватися у виробництві лікарських препаратів (включаючи діючі, допоміжні речовини та реактиви), якщо це не обґрунтовано. Необхідно привести обґрунтування, чому не можна використати інші матеріали. У таких виняткових і обґрунтованих випадках після надання заявником на реєстраційне посвідчення

оцінки ризику (як описано в Розділі 4), з урахуванням позитивної оцінки співвідношення користь/ризик при передбаченому клінічному застосуванні, може бути розглянуте питання використання у виробництві діючих речовин із високо інфекційних тканин. Субстанції з матеріалів категорії А, у разі їх обґрунтованого застосування, мають бути отримані із тварин із країн рівня I GBR.

6. СПЕЦИФІЧНІ ПОЛОЖЕННЯ

Матеріали, одержані з «видів тварин, схильних до ТГЕ», вважаються відповідними вимогам даної статті, якщо виконуються, як мінімум, нижченаведені вимоги. Заявник/власник реєстраційного посвідчення має надати обґрунтовану інформацію або виданий EDQM або ДФУ Сертифікат відповідності.

6-1. КОЛАГЕН

Колаген — фібрилярний білковий компонент сполученої тканини ссавців.

Для колагену документація, що підтверджує відповідність вимогам даної статті, має бути подана з урахуванням запобіжних засобів, зазначених у Розділах від 3 по 5. Крім того, слід розглянути таке:

- для колагену, одержаного з кісток, застосовні умови, зазначені для желатину (див. нижче);
- колаген, одержаний з таких тканин, як шкіра і шкіра, звичайно не являє виявлюваного ТГЕ ризику за умови, що при заготівлі виключене забруднення потенційно інфікованими матеріалами, наприклад, пролітою кров'ю і/або тканинами центральної нервової системи.

6-2. ЖЕЛАТИН

Желатин — природний розчинний білок, що створює або не створює гель, одержаний шляхом часткового гідролізу колагену, отримано з кісток, шкіри та шкіри, м'язів і сухожиль тварин.

Для желатину документація, що підтверджує відповідність вимогам цієї статті, має бути подана з урахуванням запобіжних заходів, зазначених у Розділах від 3 по 5. Крім того, слід врахувати нижче наведене.

Використовуваний вихідний матеріал

Желатин, що використовується для приготування лікарських препаратів, може бути одержаний із кісток і шкіри.

Шкури як вихідний матеріал. На основі сучасних даних, шкури, що використовують для виробництва желатину, являють собою більш безпечний матеріал, ніж кістки. Однак настійно рекомендується вдаватися належних заходів, що дозволяють при заготівлі уникнути перехресної контамінації потенційно інфікованим матеріалом.

Кістки як вихідний матеріал. При застосуванні кісток у виробництві желатину слід використовувати більш жорсткі умови (див. нижче). У будь-якому разі, першим запобіжним заходом, що дозволяє значно підвищити безпеку продукту, можна вважати видалення із вихідного матеріалу черепів і хребтів. У міру можливості кістки потрібно отримувати із країн, класифікованих як GBR I і II. Кістки тварин із країн рівня GBR III можуть бути використані, якщо желатин виробляють у певних умовах, описаних нижче, і якщо хребет ВРХ віком більше 12 місяців видалений із сировини/вихідних матеріалів⁽¹⁵⁾.

Методи виробництва

У виробництві желатину із кісток не потрібні специфічні умови обробки, якщо належним чином проведені контрольні заходи щодо виключення перехресного забруднення як під час заготівлі кісток, так і під час технологічного процесу.

Проте, при використанні кісток як вихідного матеріалу слід враховувати спосіб виробництва. — Кістки (у тому числі хребет) для виробництва желатину з використанням кислотної обробки, мають бути одержані тільки із країн рівня GBR I і II. Додаткова обробка лугом (рН 13, протягом 1 год) кісток/осеїну може підвищити ТГЕ безпеку желатину з оброблених кислотою кісток.

Для кісток, одержаних із країн рівня GBR III, лужна обробка обов'язкова. Однак, така обробка необов'язкова для кісток із країн рівня GBR I і II.

(15) Слід застосовувати Постанову (ЄС) №1774/2002 Європейського Парламенту і Ради, що встановлює правила гігієни побічних продуктів тварин, не призначених для застосування людиною, якщо немає інших зазначень. Щодо виробництва желатину та колагену або імпорту сировини для їх виробництва для застосування у фармацевтичній промисловості, може бути використаний тільки матеріал із тварин, придатних для застосування людиною. Вирішується питання використання хребта цих тварин із країн категорії II, що за оцінками ризику вважається безпечним.

— Для типової технологічної стадії лужної обробки кістки тонко подрібнюють, знежирюють гарячою водою і демінералізують кислотою хлористоводневою розведеною (мінімум 4 % і рН \leq 1.5) протягом не менше 2 діб для одержання осеїну. Потім проводять лужну обробку насиченим вапняним розчином (рН не менше 12.5) протягом не менше 20 діб. Желатин екстрагують, промивають, фільтрують і концентрують. Застосовують стадію «миттєвої» теплової обробки (стерилізації) при температурі (138-140) °С протягом 4 год. Желатин із шкур ВРХ також може бути одержаний лужною обробкою. Кістки ВРХ можуть оброблятися також кислотою. У цьому разі стадію обробки вапном можна замінити попередньою кислотною обробкою, за якої осеїн замочують на ніч при рН < 4.

6-3. ПОХІДНІ КРОВІ ВРХ

У культурі клітин часто використовують ембріональну сироватку ВРХ. Ембріональна сироватка ВРХ має бути одержана з ембріонів, витягнутих у різниці з маток здорових особин, придатних для застосування людиною. Матка має бути повністю видалена, і ембріональна кров зібрана у спеціально відведеному місці або ділянці за допомогою кардіальної пункції у закритій системі збору, в асептичних умовах.

Сироватку новонароджених телят одержують із телят віком менше 20 діб, сироватку теляти — із тварин віком менше 12 місяців. Для донорської сироватки ВРХ вік тварин має бути менше 36 місяців, і ТГЕ статус стада має бути чітко визначений і документований. У всіх випадках для уникнення перехресного забруднення тканинами з великим ризиком сироватку потрібно збирати у відповідності зі спеціальними протоколами, персоналом, навченим цим процедурам.

Для похідних крові ВРХ документація, що підтверджує відповідність вимогам цієї статті, має бути подана з урахуванням запобіжних заходів, перерахованих у Розділах від 3 по 5. Крім того, слід брати до уваги таке.

Простежуваність

Необхідно забезпечити простежуваність кожної партії сироватки або плазми з різниці. Різниці повинні мати у своєму розпорядженні перелік ферм-постачальників тварин. Якщо сироватка одержана з живої тварини, мають бути записи,

що гарантують простежуваність кожної партії сироватки до ферми.

Географічне походження

Незважаючи на те, що тканинна інфекційність ГЕ ВРХ у стадії більш обмежена, ніж скреїпі, як запобіжний захід слід брати кров тварин із країн рівня GBR I і II, якщо немає інших зазначень.

Метод оглушення

Якщо зразки взяті від забитих тварин, для безпеки матеріалу першочергове значення має метод забою. Показано, що оглушення молотом/стиллетом з або без проломлювання черепа або пневматичним оглушником, особливо якій уводить повітря, може зруйнувати мозок і розбризкати мозковий матеріал по кровотоку. Незначного ризику можна очікувати від непроникного оглушника і від електронаркозу⁽¹⁶⁾. Отже, для процесу збору крові слід описати метод оглушення.

Якщо дозволений збір сировини із країн, де зареєстровані випадки ГЕ ВРХ (GBR III), при забої необхідно використовувати непроникне оглушення.

6-4. ПОХІДНІ ЖИРУ

Сало — це жир, одержаний із тканин, у тому числі підшкірної, черевної та міжм'язових зон і кісток. Сало, що використовується як сировина для виробництва похідних, має бути з матеріалів категорії С або еквівалентної, за визначенням Постанови (ЄС) №1774/2002⁽¹⁷⁾ Європейського Парламенту і Ради від 3 жовтня 2002 року, що встановлює правила гігієни побічних продуктів тварин, не призначених для застосування людиною.

Передбачається, що такі похідні, як гліцерин і жирні кислоти, одержані із жиру в результаті жорстких процесів обробки, швидше за все, не заразні, і вони були об'єктом спеціального розгляду СРМР і СVМР. Матеріали на їх основі, вироблені в умовах не менш жорстких, ніж наведені нижче, вважаються такими, що задовольняють вимоги даної статті, незалежно від географічного походження та природи тканин,

із яких одержують жир. Прикладами таких жорстких процесів є:

- транс-етерифікація або гідроліз при температурі не менше 200 °С протягом не менше 20 хв під тиском (виробництво гліцерину, жирних кислот і ефіру жирних кислот),
- омилення 12 М розчином NaOH (виробництво гліцерину та мила):
- серійний процес: при температурі не менше 95 °С протягом не менше 3 год,
- безперервний процес: при температурі не менше 140 °С під тиском протягом не менше 8 хв, або еквівалентний.
- дистиляція при температурі 200 °С.

Виробництво похідних жиру відповідно до цих умов, швидше за все, не являє ризику ТГЕ і тому вважається відповідним вимогам даної статті.

При виробництві похідних жиру із застосуванням інших умов потрібно продемонструвати відповідність вимогам даної статті.

6-5. ВУГІЛЛЯ ТВАРИННОГО ПОХОДЖЕННЯ

Вугілля тваринного походження готують обвуглюванням тканин тварин, таких як кістки, при високій температурі (вище 800 °С). Якщо немає інших зазначень, вихідний матеріал для виробництва вугілля має бути категорії 3 або еквівалентної, за визначенням Постанови (ЄС) №1774/2002⁽¹⁷⁾ Європейського Парламенту і Ради від 3 жовтня 2002 року, що встановлює правила гігієни побічних продуктів тварин, не призначених для застосування людиною. Незалежно від географічного походження і природи тканин, вугілля тваринного походження потрібно вважати таким, що задовольняє вимогам даної статті.

Малоймовірно, що вугілля, вироблене у вище наведених умовах, може являти ризик ТГЕ, і, отже, таке вугілля може вважатися відповідним вимогам даної статті. Для вугілля, виробленого в інших умовах, слід довести відповідність вимогам даної статті.

6-6. МОЛОКО ТА ПОХІДНІ МОЛОКА

У світлі сучасних наукових даних і незалежно від географічного походження, молоко навряд чи може являти ризик забруднення ТГЕ.

Певні матеріали, включаючи лактозу, екстрагують із сироватки - відпрацьованої рідини виробництва сирів після коагуляції. При коагуляції може бути використаний сичуг теляти, екстракт сичуга, або сичуги, одержані з інших жуйних тварин. СРМР/СVМР проведена оцінка

(16) SSC висновок із методів оглушення та ризику ГЕ ВРХ (ризик розбризкування часток мозку у кровотік і по туші при застосуванні певних методів оглушення), прийнятий на засіданні 10-11 січня 2002 року.
http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out245_en.pdf

(17) OJ.L, 273, 10.10.2002, p 1.

ризик для лактози й інших похідних сироватки, одержаних із використанням сичуга теляти, і встановлено, що ризик ТГЕ незначний, якщо приготування сичуга теляти проведено у відповідності із процесами, описаними у висновках з оцінки ризику⁽¹⁸⁾. Висновок підтримується SSC⁽¹⁹⁾, який також проводив оцінку ризику ТГЕ сичуга взагалі⁽²⁰⁾.

Малоймовірно, що похідні молока, одержані у відповідності з умовами, наведеними нижче, можуть являти ризик ТГЕ і, отже, такі похідні молока можуть вважатися відповідними вимогам даної статті:

- молоко одержують зі здорових тварин в тих самих умовах, що і молоко для застосування людиною;
- для приготування таких похідних не використані інші матеріали жуйних, крім сичуга теляти (наприклад, панкреатичний фермент, що розщеплює казеїн).

Для похідних молока, приготованих із використанням інших процесів або сичуга інших жуйних видів, необхідно довести відповідність вимогам даної статті.

6-7. ПОХІДНІ ВОВНИ

Похідні вовни та волосся жуйних, такі як ланолін і спирти вовни, одержані з волосся, вважають відповідними вимогам даної статті, якщо вони одержані від живих тварин.

Похідні вовни, одержані із вовни забитих тварин, що декларовані як «придатні для застосування людиною», із використанням технологічних процесів із дотриманням умов щодо рН, температури та тривалості обробки, як мінімум, одним із наведених нижче методів, малоймовірно, що можуть являти ризик ТГЕ і, отже, можуть вважатися відповідними вимогам даної статті.

(18) Комітет із патентування лікарських препаратів і його біотехнологічна робоча група провели оцінку ризику лактози, приготованої з використанням сичуга теляти. Оцінка ризику включала походження тварин, резекцію сичугу та наявність чітких процедур, що гарантують якість. Важливе значення має якість будь-яких замінників молока, використаних для годування тварин, від яких одержаний сичуг. Доповідь можна знайти на <http://www.emea.eu.int>

(19) Попередня заява з безпеки сичуга теляти для виробництва лактози, прийнята SSC на засіданні від 4-5 квітня 2002 року (http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out255_en.pdf).

(20) SSC опублікував висновок із безпеки сичуга тварин із урахуванням ризику ТГЕ і ГЕ ВРХ зокрема, прийнятий на засіданні від 16 травня 2002 року. (http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out255_en.pdf).

— Обробка при рН ≥ 13 (початкова; що відповідає концентрації NaOH не менше 0.1 М розчину NaOH) при температурі ≥ 60 °C протягом не менше 1 год. Це, звичайно, відбувається на стадії зрошування органічно-лужної обробки.

— Молекулярна перегонка при температурі ≥ 220 °C при зниженому тиску.

Для похідних вовни, одержаних в інших умовах, необхідно показати відповідність вимогам даної статті.

6-8. АМІНОКИСЛОТИ

Амінокислоти можуть бути одержані гідролізом матеріалів із різних джерел.

Якщо немає інших зазначень, вихідний матеріал для виробництва амінокислот має бути категорії С або еквівалентної за визначенням Постанови (ЄС) №1774/2002 Європейського Парламенту і Ради від 3 жовтня 2002 року, що встановлює правила гігієни побічних продуктів тварин, не призначених для застосування людиною.

Малоймовірно, що амінокислоти, вироблені відповідно до наведених нижче умов і згідно з Постановою Комісії 98/256/ЄС⁽²¹⁾ і Рішенням Комісії 2001/376/ЄС⁽²²⁾, можуть являти ризик ТГЕ і вони можуть вважатися відповідними вимогам даної статті:

- амінокислоти, одержані зі шкур і шкіри, в результаті обробки матеріалу при рН 1-2, далі при рН > 11 із подальшою тепловою обробкою при температурі 140 °C протягом 30 хв при тиску 3 бар;
- одержані амінокислоти або пептиди мають бути відфільтровані;
- аналіз проводять, використовуючи валідований і чутливий метод, що дозволяє контролювати будь-які залишкові інтактні макромолекули, і встановлюють відповідні межі.

Для амінокислот, приготованих в інших умовах, необхідно показати відповідність вимогам даної статті.

ДОДАТОК: Основні категорії інфекційності

Таблиці, наведені нижче, взяті з «Керівництва ВООЗ із трансмісивної губчастої енцефалопатії відносно біологічних і фармацевтичних продуктів» (лютий 2003 року).

(21) OJ L, 113, 15.4.1998, p.32

(22) OJ L, 132, 15.5.2001, p.17

Наведені дані означають:

- + — наявність інфекційності або PrP^{TGE(23)}
- — відсутність виявленої інфекції або PrP^{TGE},
- н.т. — не тестовано,
- ? — суперечливі або сумнівні результати.

Категорія А: Тканини з високою інфекційністю

Тканини	Стадо ГЕ ВРХ		Скрейпі овець і кіз	
	інфекційність	PrP ^{TGE}	інфекційність	PrP ^{TGE}
Мозок	+	+	+	+
Спинний мозок	+	+	+	+
Сітчатка, зоровий нерв	+	н.т.	н.т.	+
Спинномозковий ганглії	+	н.т.	н.т.	+
Ганглії трійчастого нерва (гесеров вузол)	+	н.т.	н.т.	+
Гіпофіз	-	н.т.	+	н.т.
Тверда мозкова оболонка	н.т.	н.т.	н.т.	н.т.

1. Біоаналіз інфекційності тканин ВРХ проводився або у ВРХ, або у мишей (або у обох видів); а біоаналіз більшості тканин овець і/або кіз був проведений лише на мишах. У разі овець і кіз не всі результати можуть бути коректні для обох видів.
2. Відсутні експериментальні дані про інфекційність гіпофіза або твердої мозкової оболонки людини, але зрізи трупної твердої мозкової оболонки та гормон росту, одержаний із гіпофіза трупного матеріалу, були причиною зараження безлічі людей і, отже, мають бути внесені до категорії тканин із високою інфекційністю.

Категорія В: Тканини з низькою інфекційністю

Тканини	Стадо з ГЕ ВРХ		Скрейпі овець і кіз	
	інфекційність	PrP ^{TGE}	інфекційність	PrP ^{TGE}
Периферична нервова система				
Периферичні нерви	-	н.т.	+	н.т.
Черевне сплетення ¹	н.т.	+	н.т.	+
Лімфоретикулярні тканини				
Селезінка	-	-	+	+
Лімфовузли	-	-	+	+
Мигдалепо-дібна залоза	+	н.т.	+	+

(23) В основному тексті статті аномальна форма пріонного білка названа PrP^{Sc}. Проте, оскільки ці таблиці перенесені безпосередньо із приведеного вище Керівництва ВООЗ, у них збережена номенклатура ВООЗ аномального пріонного білка, тобто PrP^{TTE}.

Тканини	Стадо з ГЕ ВРХ		Скрейпі овець і кіз	
	інфекційність	PrP ^{TGE}	інфекційність	PrP ^{TGE}
Мигальна перетинка	н.т.	-		
Тимус	-	н.т.	+	н.т.
Травний тракт				
Стравохід	-	н.т.	н.т.	+
Сітка ²	-	н.т.	н.т.	+
Шлунок/сичуг ²	-	н.т.	н.т.	+
Дванадцятипала кишка	-	н.т.	н.т.	+
Тонка кишка	-	н.т.	н.т.	+
Клубова кишка ³	+	+	+	+
Товста кишка	-	н.т.	+	+
Репродуктивні тканини				
Плацента	-	н.т.	+	+
Інші тканини				
Легені	-	н.т.	-	н.т.
Печінка	-	н.т.	+	н.т.
Нирки	-	-	-	-
Надниркові залози	н.т.	н.т.	+	н.т.
Підшлункова залоза	-	н.т.	+	н.т.
Кістковий мозок	+	н.т.	+	н.т.
Кровоносні судини	-	н.т.	н.т.	+
Слизова оболонка органа нюху	-	н.т.	+	н.т.
Тканини ясен	н.т.	н.т.	н.т.	н.т.
Слинні залози	-	н.т.	+	н.т.
Рогівка ⁴	н.т.		н.т.	н.т.
Тканинні рідини				
Спинномозкова рідина (CSF)	-	н.т.	+	н.т.
Кров ⁵	-	н.т.	+	-

1. У разі стада ВРХ — лише для дистальної клубової кишки.
2. Сітка жуйних (ретикула, рубець і книжка) і сичуг широко використовують. Шлунок ВРХ (іноді й овець) є також джерелом сичужних ферментів.
3. У ВРХ і овець біоаналіз на інфекційність був проведений лише для дистальної клубової кишки.
4. Оскільки при трансплантації рогівки з використанням сотень тисяч реципієнтів описані лише 1 або 2 достовірних випадки СJD, рогівка причислена до тканин із низькою інфекційністю; тестування інших тканин передньої камери ока (лінзи, внутрішньочної рідини, райдужної оболонки, сітківки) показали негативний результат, як із vCJD, так і з іншими TGE

- людини, і немає епідеміологічних доказів, пов'язаних з їх причетністю до ятрогенної передачі захворювань.
5. Ранні повідомлення про передачу захворювань із крові пацієнтів із sCJD гризунам не були підтверджені, і еволюція експериментальних і епідеміологічних даних щодо передачі ТГЕ через кров і компоненти крові, продукти терапевтичної плазми не підтверджують трансмісію через кров пацієнтів будь-яких «класичних» форм ТГЕ. Немає достатніх даних, що дають можливість стверджувати аналогічне відносно vCJD. Ембріональна кров теляти не містить інфекційності, що визначається, але у овець із сумнівним генотипом із натуральним скреїпі або експериментально індукованими ГЕ ВРХ введення великих об'ємів крові призводить до передачі захворювання до здорових овець. Інфекційність була показана і в дослідженнях адаптованих до гризунів штамів ТГЕ.
- * Ці тканини були класифіковані до категорії В: тканини з низькою інфекційністю, оскільки інфекційність і/або PrP^{TSE} було виявлено при CJD людини (vCJD та ін.).

Категорія С: Тканини з інфекційністю, що не визначається

Тканини	Стадо з ГЕ ВРХ		Скреїпі овець і кіз	
	інфекційність	PrP ^{TSE}	інфекційність	PrP ^{TSE}
Репродуктивні тканини				
Яєчко	-	н.т.	-	н.т.
Простата/епі-дидиміт/сім'яний пухирець	-	н.т.	-	н.т.
Сім'я	-	н.т.	н.т.	н.т.
Яєчники	-	н.т.	-	н.т.
Матка (не вагітна)	-	н.т.	-	н.т.
Плацентарні рідини	-	н.т.	н.т.	н.т.
Плід ¹	-	н.т.	-	н.т.
Ембріон ¹	-	н.т.	?	н.т.
М'язово-скелетні тканини				
Кістки	-	н.т.	н.т.	н.т.
Скелетні м'язи ²	-	н.т.	-	н.т.
Язик	-	н.т.	н.т.	н.т.
Серце/перикардій	-	н.т.	-	н.т.
Сухожилля	-	н.т.	н.т.	н.т.
Інші тканини				
Трахея	-	н.т.	н.т.	н.т.
Шкіра	-	н.т.	-	н.т.
Жирова тканина	-	н.т.	н.т.	н.т.
Щитоподібна залоза	-	н.т.	-	н.т.
Молочна залоза/вим'я	-	н.т.	-	н.т.
Тканинні рідини, секрети й екскременти				
Молоко ³	-	н.т.	-	н.т.
Молозиво ⁴	н.т.	н.т.	-	н.т.

Тканини	Стадо з ГЕ ВРХ		Скреїпі овець і кіз	
	інфекційність	PrP ^{TSE}	інфекційність	PrP ^{TSE}
Пуповинна кров ⁴	-	н.т.	н.т.	н.т.
Слина	н.т.	н.т.	-	н.т.
Піт	н.т.	н.т.	н.т.	н.т.
Сльози	н.т.	н.т.	н.т.	н.т.
Слизова оболонка носа	н.т.	н.т.	н.т.	н.т.
Сеча ^{4,5}	-	н.т.	н.т.	н.т.
Фекалії	-	н.т.	-	н.т.

- Ембріони з ГЕ ВРХ-ураженого стада не переносять захворювання мишам, але, крім крові, жодна ембріональна тканина теляти не була досліджена на інфекційність. Телята, народжені від самиць, запліднених ембріонами ГЕ ВРХ інфікованого стада, вижили протягом 7 років спостереження. При цьому дослідження мозку як неуражених самиць, так і їхніх телят не виявили ні губчастої енцефалопатії, ні PrP^{TSE}.
- Інтрацеребральним щепленням гомогенатів м'язів не переносяться захворювання: 1) приматам від людини із sCJD; 2) мишам або ВРХ від ГЕ ВРХ стада; 3) мишам від овець, кіз із природним або експериментально індукованим скреїпі. Однак, ранні повідомлення описували поодинокі випадки зараження м'язами кіз і оленів, а більш пізні повідомлення описували зараження м'язами диких видів і трансгенних мишей. Але, оскільки кожне із цих досліджень проведене з пасажами штамів ТГЕ, їх значущість для природних захворювань залишається неясною. Останнє повідомлення про захворювання людини описує пацієнта із CJD і із численними PrP^{TSE} у міозитах м'язів. Проте, після тривалого обговорення комітет ухвалив залишити м'язи у категорії тканин з «інфекційністю», що не визначається, до появи більш повної інформації про просту природну інфекцію.
- Часово-просторові епідеміологічні дослідження не виявили доказів передачі інфекційності через материнське молоко; клінічні дослідження сотні телят, вигодованих інфікованими коровами, не виявили ГЕ ВРХ; експерименти як із інтрацеребрального, так і із орального введення мишам молока інфікованих корів не призвели до передачі захворювання. У наш час проводяться дослідження, в яких великі об'єми молока експериментально інфікованих корів концентрують і тестують на наявність у ньому PrP^{TSE}.
- Окремі повідомлення про трансмісію інфекції CJD із крові людської пуповини, молозива, сечі не були підтверджені та вважаються недостовірними.
- Раніше невідомий тип PrP, названий PrP⁰, був ідентифікований у сечі спорадичних і сімейних пацієнтів із CJD. Але їх значення у плані ризику трансмісії залишається невизначеним.

УДК 616.11:615.322

Вовк О.Г., Котов А.Г., Котова Е.Е., Тихоненко Н.І., Тихоненко Т.М., Шатровська В.І.
Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр»
Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна

Деякі питання введення до Державної Фармакопеї України монографії «Глоду листя та квітки» (мікроскопічна діагностика)

Досліджено мікроскопічну будову здрібненої на порошок ЛРС листя та квітки видів глоду: *C. laevigata*, *C. monogyna*, *C. curvisepala*, *C. pentagyna*, *C. korolkowii*, *C. dahurica*, *C. sanguinea*. Діагностичні мікроскопічні ознаки досліджених видів глоду ідентичні з описаними в Європейській Фармакопеї. Показано доцільність використання для мікроскопічної діагностики й ідентифікації ЛРС методу здрібнення її на порошок. Запропоновано ввести до національної частини монографії «Глоду листя та квітки» ЛРС види глоду, описані у ГФ XI: *C. laevigata* (Poir.) DC. *C. × curonica* Cinovskis, *C. monogyna* Jacq., *C. alemanniensis* Cinovskis, *C. orientobaltica* Cinovskis, *C. curvisepala* Lindm., *C. × dunensis* Cinovskis, *C. pentagyna* Waldst. et Kit., *C. korolkowii* L. Henry, *C. dahurica* Koehne & Schneid., *C. sanguinea* Pall., *C. chlorocarpa* Lenne et C. Koch.

Плоди, листя та квітки видів роду *Crataegus* L. є джерелом цінної лікарської рослинної сировини (ЛРС), що стає все популярнішою як в Україні, так і в країнах Європи та СНД. У зв'язку з цим постає нагальна потреба регламентувати використання цієї ЛРС на законодавчому рівні. Монографію «Глоду плоди» введено до Державної Фармакопеї України (ДФУ) [1], існує аналогічна необхідність щодо ЛРС — глоду листя та квітки.

У попередніх публікаціях висвітлено наші висновки щодо проблеми введення до ДФУ монографії «Глоду листя та квітки» на підставі порівняльного аналізу показників якості цієї ЛРС, наведених у ЄФ [2] та ГФ XI [3]. Досліджено фенольний склад за методикою ТШХ і вміст флавоноїдів у трьох серіях ЛРС, показано доцільність подальших досліджень у цьому напрямку [4], виявлено морфологічні ознаки, важливі для діагностики та ідентифікації окремих видів глоду [5]. Спираючись на концепцію введення до ДФУ монографій на ЛРС [6], опубліковано проект монографії «Глоду листя та квітки» [7]. Однак, не було отримано відзивів і пропозицій від зацікавлених підприємств щодо розробки національної частини названої монографії.

Діагностичні анатомічні ознаки ЛРС — листя та квітки або лише квітки деяких видів глоду наведено у [2], WHO [8], DAB [9], [3], [10], [11] (Табл.).

Порівняльний аналіз даних, наведених у Таблиці, виявив наступне.

У монографіях [2, 8, 9] фармакопейними видами вважаються *C. monogyna* Jacq. (Lindm.), *C. laevigata* (Poiret) D.C. (*C. oxyacanthoides* Thuill.) або їх гібриди, або значно рідше — інші європейські види глоду: *C. pentagyna* Waldst. et Kit. ex Willd., *C. nigra* Waldst. et Kit., *C. azarolus* L.

ГФ XI, крім перших трьох видів глоду, наведених у європейських виданнях [2, 8, 9], включає до фармакопейних ще 9 видів: *C. sanguinea* Pall., *C. korolkowii* L. Henry, *C. chlorocarpa* Lenne et C. Koch, *C. dahurica* Koehne ex Schneid., *C. alemanniensis* Cin., *C. orientobaltica* Cin., *C. curvisepala* Lindm. *C. × curonica* Cin., *C. × dunensis* Cin., *C. pentagyna* Waldst. et Kit. Інші автори описують мікроскопічні ознаки ЛРС *C. laevigata* і *C. sanguinea* [10] або лише *C. sanguinea* [11].

Трактовку видів глоду, описаних у статті ГФ XI «Цвітки боярышника», ми подаємо в розумінні С.К. Черепанова [12]. Для визначення філогенетичної спорідненості між видами глоду вважаємо доцільним розподілити їх за секціями, опираючись на систему, запропоновану Р.Е. Ціновскісом [13]:

секція *Oxyacantae* Loud.:

C. laevigata (Poir.) DC.,
C. × curonica Cinovskis,
C. monogyna Jacq.,
C. alemanniensis Cinovskis,
C. orientobaltica Cinovskis,
C. curvisepala Lindm.,
C. × dunensis Cinovskis;

секція *Pentagynae* С.К. Schneid.:

C. pentagyna Waldst. et Kit.;

секція *Sanguineae* С.К. Schneid.:

C. korolkowii L. Henry,
C. dahurica Koehne & Schneid.,
C. sanguinea Pall.,
C. chlorocarpa Lenne et C. Koch.

Європейські видання [2, 8, 9] називають ЛРС листя та квітки видів глоду, ГФ XI та інші джерела [10, 11], вважають сировиною лише їх квітки.

Заслуговує на увагу дещо різний методичний підхід до мікроскопічних досліджень ЛРС ЄФ та ГФ XI. ЄФ описує мікроскопічні ознаки

ЛРС, здрібненої на порошок, крім порошку, характеризують особливості анатомічної будови пластинки листка [8] або листка та стебла [9] на поперечному зрізі. ГФ XI та [10, 11] аналізують ознаки мікроскопічної будови чашолистків і пелюсток, досліджуючи їх із поверхні.

Метою даної роботи є дослідження можливості гармонізації національної законодавчої бази (ДФУ) щодо ідентифікації ЛРС глоду листя та квітки за мікроскопічними ознаками з вимогами ЄФ.

Для досягнення цієї мети необхідно виконати такі завдання: вивчити анатомічні структури листя та квіток видів глоду, не лише описаних в ЄФ, але й представлених у ГФ XI; здійснити порівняльний аналіз отриманих характеристик мікроскопічної будови ЛРС цих видів з відповідними даними ЄФ і ГФ XI; розробити проект розділу «Ідентифікація В» монографії ДФУ «Глоду листя та квітки».

Нами досліджено та сфотографовано анатомічні структури, що є діагностичними для ЛРС «Глоду листя та квітки», таких видів глоду: секція *Oxycantae* — *C. laevigata*, *C. monogyna*, *C. curvisepala*; секція *Pentagynae* — *C. pentagyna*; секція *Sanquineae* — *C. korolkowii*, *C. dahurica*, *C. sanguinea*. Досліджувалась здрібнена на порошок сировина (листя та квітки) названих видів глоду за допомогою мікроскопа «Меорта» та фотоапарата «Olympus».

Аналіз діагностичних мікроскопічних ознак ЛРС досліджених видів глоду (вивчалась анатомічна будова порошку кожного виду глоду окремо) та порівняння отриманих результатів із даними, описаними у наукових джерелах [2, 3, 8, 9, 10, 11], виявив наступне.

Колір порошку у досліджених видів варіює від жовтаво-зеленого до коричнювато-зеленого, що, у цілому, відповідає цій ознаці у [2, 8, 9].

У порошку ЛРС досліджених видів глоду із трихом трапляються лише покривні волоски. Морфологія їх співпадає з описами, наведеними у ЄФ та ГФ XI. Покривні волоски одноклітинні, довгі (короткі лише на чашолистках), із загостреною верхівкою, прямі або більш-менш зігнуті, із потовщеними оболонками. Вони дуже чисельні у порошку із *C. pentagyna*; трапляються часто у порошку із *C. laevigata*, *C. monogyna*, *C. curvisepala*; дещо рідше виявляються у порошку із *C. korolkowii*, *C. dahurica*, *C. sanguinea*. Це пояснюється ступенем опушення листків і квітконіжок у цих видів.

За даними [3, 10] по краях чашолистків наявні багатоклітинні крупні залозки із жовтаво-коричневим вмістом. У досліджених видів такі структури ми не виявили не лише у порошку,

а і на препаратах при дослідженні чашолистків із поверхні.

Продихові апарати у досліджених видів глоду ідентичні описаним у ЄФ, ГФ XI та інших джерелах. Вони великі, аномоцитного типу, трапляються переважно у нижній епідермі пластинки листків, значно рідше вони виявляються у верхній епідермі листків, чашолистків і пелюсток.

Основні клітини верхньої епідерми листка багатокутні, із потовщеними оболонками та зі складчастою кутикулою, а нижньої епідерми — із більш або менш звивистими оболонками.

Характерною рисою ЛРС досліджених видів глоду є наявність кристалів кальцію оксалату — друз і кристалів призматичної форми. Друзи або призматичні кристали містять клітини мезофілу листків, чашолистків, пелюсток, гіпантію, який [3, 10] помилково називають зав'яззю. Зрідка у порошку трапляються ізольовані друзи. Як правило, фрагменти провідних пучків гілочок — тонких стебел, вкритих епідермою, і жилок пластинок листків та їх складових (груп судин або волокон) супроводжуються клітинами паренхіми, що містять друзи або призматичні кристали кальцію оксалату.

Відмінна ознака дослідженої ЛРС — численні фрагменти пелюсток, ознаки епідерми яких відповідають описам її у ЄФ та [8, 9], а на наявність друз або поодиноких кристалів кальцію оксалату у клітинах їх мезофілу справедливо вказують [9, 10, 11].

Вважаємо за необхідне включити до діагностичних мікроскопічних ознак наявність у порошку фрагментів тичинкових ниток або стовпчиків, на що звертає увагу й [9]. Що стосується фрагментів пиляків, то у порошку частіше трапляються кусочки епідерми пиляків, клітини якої вкриті характерною складчастою кутикулою. Дещо рідше трапляються фрагменти пиляків з ендотецієм із ознаками, описаними у [2, 8, 9].

ДАВ [9], описуючи фрагменти гілочок, що трапляються у порошку, вказує на наявність на їх поверхні клітин корка із коричневим вмістом. Ми не виявили цю тканину у досліджених видів. Це пояснюється тим, що корок — вторинна покривна тканина стебла — на час заготівлі ЛРС (масове цвітіння видів глоду — травень — червень), ще повністю не сформований. Досить характерні фрагменти паренхіми кори з подовжніми рядами клітин із друзами або призмами кальцію оксалату та групи здерев'янілих волокон, що чергуються з рядами кристаловмісних клітин.

Таблиця

Діагностичні анатомічні ознаки ЛРС деяких видів *Stataegus* L.

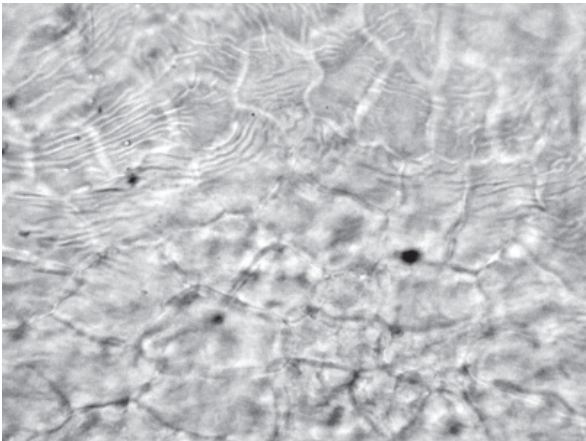
		Наукові джерела						
	[2]	[8]	[9]	[3]	[10]	[11]	Проект монографії ДФУ	
види глоду	<i>C. monogyna</i> , <i>C. laevigata</i> або їх гібриди, або дуже рідко — інші європейські види, включаючи <i>C. pentagyna</i> , <i>C. nigra</i> , <i>C. azarolus</i>	<i>C. monogyna</i> , <i>C. laevigata</i> , або їх гібриди, дуже рідко інші види <i>Stataegus</i>	<i>C. monogyna</i> , <i>C. laevigata</i> , або дуже рідко — інші європейські види <i>Stataegus</i> , включаючи <i>C. pentagyna</i> , <i>C. orientobaltica</i> , <i>C. curvisepala</i> , <i>C. x saronica</i> , <i>C. x dunensis</i> , <i>C. pentagyna</i>	<i>C. sanquinea</i> , <i>C. laevigata</i> , <i>C. korolkowii</i> , <i>C. chlogosagra</i> , <i>C. dahurica</i> , <i>C. monogyna</i> , <i>C. alemanniensis</i> , <i>C. orientobaltica</i> , <i>C. curvisepala</i> , <i>C. x saronica</i> , <i>C. x dunensis</i> , <i>C. pentagyna</i>	<i>C. laevigata</i> , <i>C. sanquinea</i>	<i>C. sanquinea</i>	<i>C. laevigata</i> , <i>C. x saronica</i> , <i>C. monogyna</i> , <i>C. alemanniensis</i> , <i>C. orientobaltica</i> , <i>C. curvisepala</i> , <i>C. x dunensis</i> , <i>C. pentagyna</i> , <i>C. korolkowii</i> , <i>C. dahurica</i> , <i>C. sanquinea</i> , <i>C. chlogosagra</i> , листя та квітки	
ЛРС	листя та квітки	листя та квітки	листя та квітки	квітки	квітки	листя та квітки	листя та квітки	
об'єкт дослідження	сировина, здрібнена на порошок	сировина, здрібнена на порошок, та попереочний зріз пластинки листка	сировина, здрібнена на порошок, та попереочні зрізи пластинки листка та стебла	чашолистки та пелюстки з верхні	чашолистки та пелюстки з верхні	пластинка листка, чашолистки та пелюстки з верхні	сировина, здрібнена на порошок	
колір порошку	жовтаво-зелений	жовтаво-сірий	від зеленого до коричневатого-зеленого	—	—	—	від жовтаво-зеленого до коричневатого-зеленого	
Мікроскопічні структури								
покривні волоски	одноклітинні, із товстими оболонками та широкими порожнинами, від майже прямих до децю зігнутих, пористих біля основи	одноклітинні, звичайно із товстими оболонками та широкими порожнинами, звичайно прямі або децю зігнуті, пористі біля основи	одноклітинні, від майже прямих до двічі зігнутих, із більш або менш потовщеними оболонками та широкими порожнинами	—	—	одноклітинні, товстостінні, гострокінцеві, довгі та короткі, їх більше у нижній епідермі	одноклітинні, із товстими оболонками та широкими порожнинами від майже прямих до більш-менш зігнутих, пористі біля основи	

Наукові Джерела							
	[2]	[8]	[9]	[3]	[10]	[11]	Проект монографії ДФу
основні клітини епідерми листка	зі звивистими або багатокутними антиклінальними оболонками	зі звивистими або багатокутними антиклінальними оболонками	багатокутні	–	–	зі складчастою кутикулою, клітини верхньої епідерми багатокутні із прямими, товстими оболонками; нижньої – зі звивистими оболонками	клітини верхньої епідерми (Рис. 1) із багатокутними потовщеними оболонками, вкритими складчастою кутикулою; клітини нижньої епідерми (Рис. 2) з більш або менш звивистими оболонками
продихові апарати	великі, аномоцитного типу, із від 4 до 7 побічними клітинами	великі, аномоцитного типу, із від 4 до 7 побічними клітинами	аномоцитного типу	великі, аномоцитного типу, трапляються зрідка у зовнішній епідермі чашолистків	трапляються зрідка в епідермі чашолистків і пелюстках, оточені 5–8 клітинами	великі, із 5–8 побічними клітинами	великі, аномоцитного типу, із від 4 до 7 побічними клітинами (Рис. 2)
клітини мезофілу листків	містять Арузи кальцію оксалату, звичайно розміром 10–20 мкм	містять Арузи кальцію оксалату, звичайно розміром 10–20 мкм	мезофіл біфасціальний, із 2 рядами дуже вузької палісади, клітини містять Арузи кальцію оксалату розміром близько від 10 мкм до 20 мкм	–	–	–	містять Арузи та зрідка поодинокі призматичні кристали кальцію оксалату
паренхімні клітини мезофілу, що супроводжують жилки	із групами невеликих призматичних кристалів	із групами невеликих призматичних кристалів	містять поодинокі кристали та зрідка Арузи кальцію оксалату, особливо біля судин	–	–	–	із групами Аруз або призматичних кристалів кальцію оксалату

Наукові джерела							Проект монографії ДФУ
	[2]	[8]	[9]	[3]	[10]	[11]	
чашолистки	—	—	—	У клітинах мезофілу наявні друзи та зрідка призматичні кристали кальцію оксалату; по краях чашолисток наявні багатоклітинні залозки із жовтаво-коричневим вмістом	У клітинах мезофілу наявні друзи; по краях чашолисток наявні багатоклітинні залозки із жовтаво-коричневим вмістом	у клітинах мезофілу наявні друзи та зрідка призматичні кристали кальцію оксалату	у клітинах мезофілу наявні друзи та зрідка призматичні кристали кальцію оксалату (Рис. 3)
фрагменти пелюсток	епідерма із клітин закрутлено багатокутних або сосочкоподібних, із товстими оболонками та помітно складчастою кутикулою	епідерма із клітин закрутлено багатокутних або сосочкоподібних, із товстими оболонками та складчастою кутикулою	епідерма із товстостінних, багатокутних сосочкоподібних клітин із хвилясто складчастою кутикулою та дрібними друзами або поодинокими кристалами кальцію оксалату	клітини внутрішньої епідерми мають сосочкоподібні вирости	клітини внутрішньої епідерми із сосочкоподібними виростами	у клітинах мезофілу трапляються друзи, а зрідка — й поодинокі кристали кальцію оксалату	епідерма із клітин від закрутлено багатокутних до сосочкоподібних, із товстими оболонками та хвилясто складчастою кутикулою; клітини мезофілу містять дрібні друзи або поодинокі кристали кальцію оксалату (Рис. 4)
фрагменти стовпчиків і тичинкових ниток	—	—	епідерма із тонкостінних дещо сосочкоподібних клітин	—	—	—	епідерма із тонкостінних дещо сосочкоподібних клітин (Рис. 5)
фрагменти пиляків	з ендотецієм із рівномірно потовщеним, звичайно дугоподібним краєм	з ендотецієм із рівномірно потовщеним, звичайно дугоподібним краєм	з ендотецієм із рівномірно потовщеним, звичайно дугоподібним краєм	—	—	—	з ендотецієм із рівномірно потовщеним, звичайно дугоподібним краєм
фрагменти епідерми пиляків	—	—	—	—	—	—	із клітин з потовщеними оболонками та складчастою кутикулою (Рис. 6)

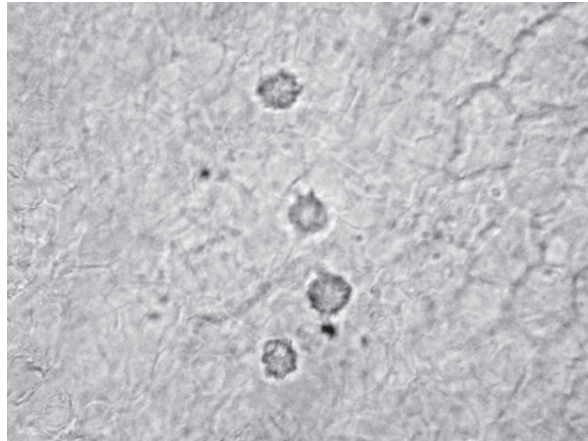
Наукові Джерела							
	[2]	[8]	[9]	[3]	[10]	[11]	Проект монографії ДФУ
гігантій	—	—	—	У клітинах мезофілу наявні друзи, зрідка трапляються призматичні кристали кальцію оксалату	у клітинах мезофілу трапляються друзи кальцію оксалату	—	у клітинах мезофілу трапляються друзи або призматичні кристали кальцію оксалату (Рис. 7)
фрагменти гілочок	із клітин коленхіми, судин із облямованими порами та груп здерев'янілих волокон склеренхіми із вузькими порожнинами	із клітин коленхіми, судин із облямованими порами і груп здерев'янілих волокон склеренхіми із вузькими порожнинами	окремі фрагменти корка із клітин із темно-коричневим вмістом; фрагменти паренхіми кори із друзами та поодинокими кристалами кальцію оксалату, частково розташованими подовжніми рядами; пучки вузькопросвітних, здерев'янілих волокон склеренхіми із рядами кристаловмісних клітин; вузькопросвітні спіральні, сітчасті та пористі судини	—	—	—	із клітин коленхіми, клітин паренхіми кори, розташованих подовжніми рядами, із друзами або призматичними кристалами кальцію оксалату, судин спіральних або із облямованими порами та групами здерев'янілих вузько-просвітних волокон склеренхіми з рядами кристаловмісних клітин
пилкові зерна	численні, від кулястих до еліптичних або трикутних, до 45 мкм у діаметрі, із проростковими порами та дрібнозернистою екзиною	численні, від кулястих до еліптичних або трикутних, до 45 мкм у діаметрі, із проростковими порами та дрібнозернистою екзиною	великі, від закрутлено трикутних до еліпсоподібних, розміром близько 50 мкм, із гладенькою екзиною та 3 проростковими порами	численні, з гладенькою екзиною та 3 проростковими порами	кулясті, з гладенькою екзиною та 3 проростковими порами	—	численні, від кулястих до еліптичних або трикутних, від 45 мкм до 50 мкм у діаметрі, із проростковими порами та гладенькою (Рис. 8) або дрібнозернистою екзиною

Рисунок 1



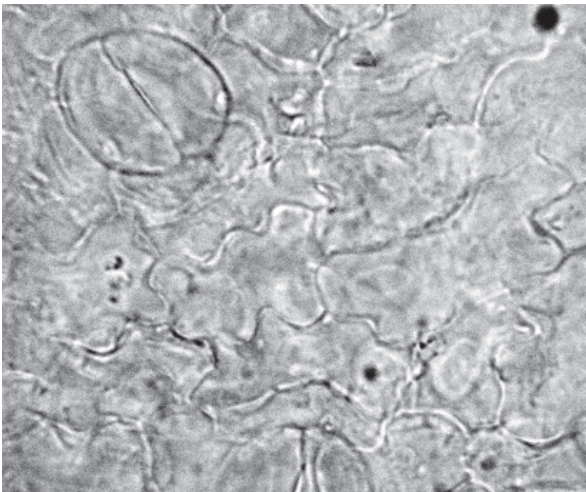
Верхня епідерма листка із товстостінних клітин, вкритих складчастою кутикулою

Рисунок 4.



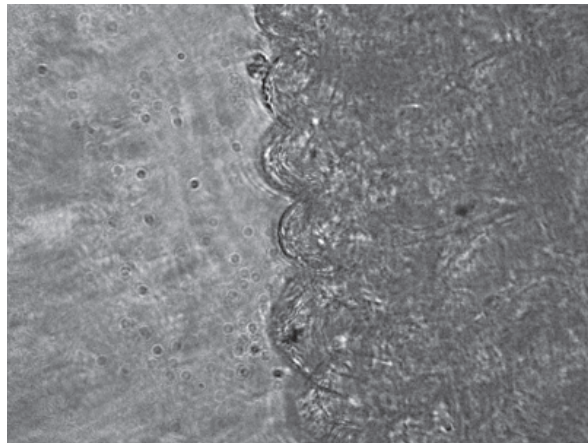
Друзи кальцію оксалату у клітинах мезофілу пелюстки

Рисунок 2



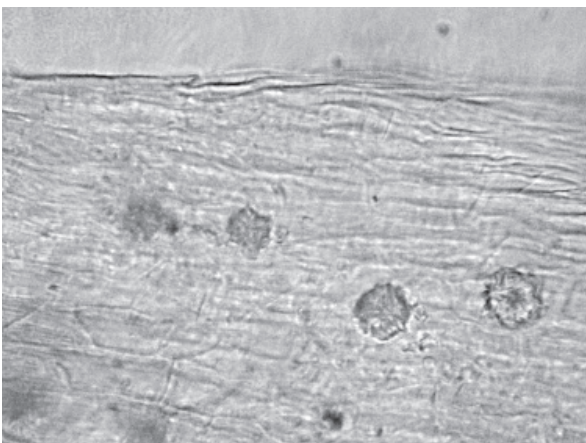
Нижня епідерма листка із продиговими апаратами аномоцитного типу

Рисунок 5



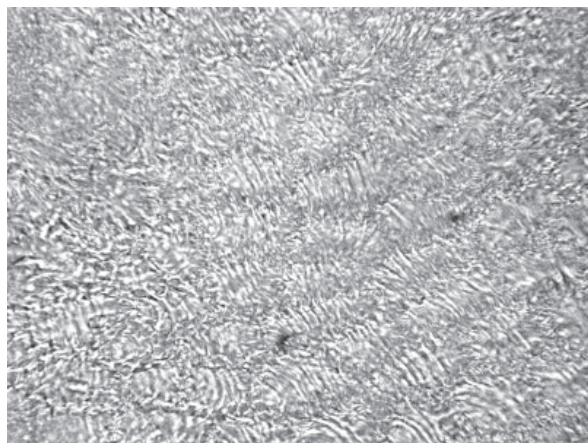
Фрагмент тичинкової нитки із сосочкоподібними клітинами епідерми

Рисунок 3



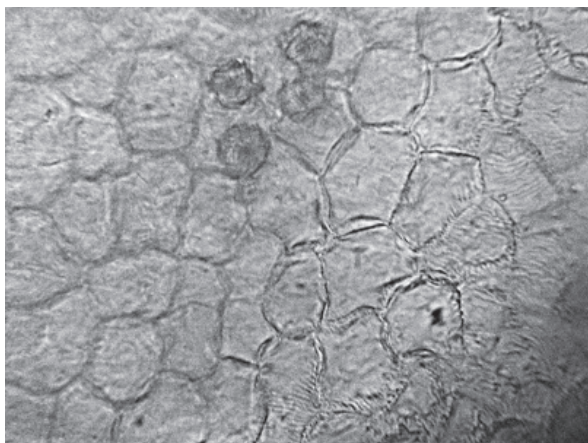
Друзи кальцію оксалату у клітинах мезофілу чашолістка

Рисунок 6



Епідерма пиляків із клітин із потовщеними оболонками та складчастою кутикулою

Рисунок 7



Друзи кальцію оксалату у клітинах мезофілу гіпантію

У порошку досліджених видів глоду досить часто трапляються фрагменти жилок зі спіральними судинами або групи таких судин, значно рідше наявні судини з облямованими порами.

ЄФ, описуючи пилкові зерна видів глоду, зазначає, що вони мають дрібнозернисту екзину. У дослідженій нами ЛРС трапляються пилкові зерна з гладенькою екзиною.

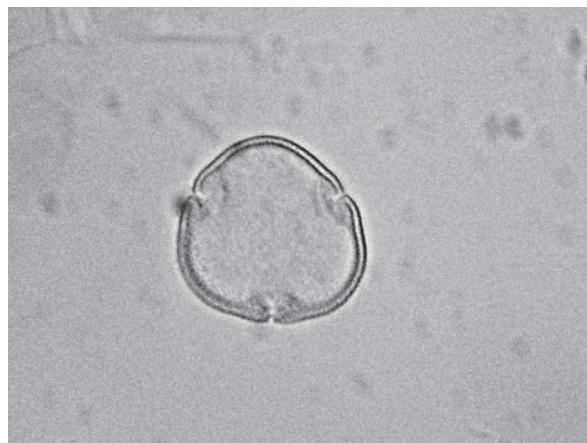
Вивчення мікроскопічних структур ЛРС видів із різних секцій роду *Crataegus* свідчить про ідентичність їх діагностичних анатомічних ознак. Вірогідно ці мікроскопічні структури властиві для всіх видів роду, тобто вони характерні й для не досліджених нами видів. Ці види філогенетично дуже близькі до видів, мікроскопічні ознаки ЛРС яких ми вивчали: *C. × curonica* — вид гібридного походження, одним із батьківських видів його є *C. laevigata*; *C. alemanniensis* та *C. orientobaltica*, як зазначає автор цих видів [13], є вірогідно расами *C. monogyna* s. l.; *C. × dunensis* — вид споріднений із *C. curvisepala*; *C. chlorocarpa* дуже близький до *C. sanguinea*.

Пропонуємо таку редакцію розділу «Ідентифікація В» на ЛРС глоду листя та квітки для введення її до національної частини відповідної монографії ДФУ.

ІДЕНТИФІКАЦІЯ

В. Сировину подрібнюють на порошок (355) (2.9.12). Порошок від жовтаво-зеленого до коричнювато-зеленого кольору. Переглядають під мікроскопом, використовуючи розчин хлоральгірату Р. У порошку виявляються: покривні волоски одноклітинні, пористі біля основи, з товстими оболонками та широкими порожнинами, від майже прямих до більш-менш зігнутих; фрагменти верхньої епідерми листка із багато-

Рисунок 8



Пилкове зерно із гладенькою екзиною та трьома проростковими порами

кутних клітин із потовщеними оболонками та складчастою кутикулою; фрагменти нижньої епідерми листка із клітин із більш або менш звивистими оболонками та великими продиховими апаратами аномоцитного типу (2.8.3) із від 4 до 7 побічними клітинами; фрагменти пластинок листків, чашолистків, пелюсток або гіпантію, у клітинах мезофілу яких наявні друзи та зрідка трапляються поодинокі призматичні кристали кальцію оксалату; паренхімні клітини, що супроводжують жилки, із групами друз або призматичних кристалів кальцію оксалату; фрагменти епідерми пелюсток із клітин від закруглено багатокутної до сосочкоподібної форми, із товстими оболонками та складчастою кутикулою; фрагменти тичинкових ниток або стовпчиків із епідермою із тонкостінних дещо сосочкоподібних клітин; фрагменти пиляків з ендотецієм із звичайно дугоподібним і рівномірно потовщеним краєм; фрагменти епідерми пиляків із клітин, вкритих складчастою кутикулою; фрагменти гілочок із клітин коленхіми, клітин паренхіми кори із друзами або призмами кристалів кальцію оксалату, розташованих подовжніми рядами, судин спіральних або з облямованими порами та груп здерев'янілих, із вузькими порожнинами, волокон склеренхіми з рядами кристаловмісних клітин; численні пилкові зерна від кулястої до еліптичної або трикутної форми, від 45 мкм до 50 мкм у діаметрі, із 3 проростковими порами та гладенькою або дрібнозернистою екзиною.

Висновки

Проведені дослідження показали:

1) вітчизняна ЛРС «Глоду листя та квітки» за мікроскопічними ознаками тотожна ідентифікації В, наведеній у ЄФ;

2) доцільність застосування для мікроскопічної ідентифікації ЛРС методу здрібнення сировини на порошок, запропонований ЄФ;

3) можливість включення до національної частини монографії ДФУ «Глоду листя та квітки» ЛРС 12 видів глоду, описаних у ГФ XI: *C. laevigata* (Poir.) DC., *C. × curonica* Cinovskis, *C. monogyna* Jacq., *C. alemanniensis* Cinovskis, *C. orientobaltica* Cinovskis, *C. curvisepala* Lindm., *C. × dunensis* Cinovskis, *C. pentagyna* Waldst. et Kit., *C. korolkowii* L. Henry, *C. dahurica* Koehne & Schneid., *C. sanguinea* Pall., *C. chlorocarpa* Lenne et C. Koch.

ЛІТЕРАТУРА

1. Глоду плоди // Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр» - 1-е вид. — Доповнення 2. — Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. — С. 414-417.
2. European Pharmacopoeia. - 6th ed. - Strasbourg: Council of Europe, 2007. — P. 2035—2036.
3. Государственная фармакопея СССР: Вып 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. — 11-е изд., доп. - М.: Медицина, 1989. — С. 241—244.
4. Вопросы введения в Государственную Фармакопею Украины монографии «Боярышника листья и цветки» / Котов А.А., Котова Э.Э., Тихоненко Т.М., Воловик В.Г. // Фармаком. — 2005. — № 4. — С. 42-47.
5. Деякі питання введення у Державну Фармакопею України монографії «Глоду листя та квітки» / Вовк О.Г., Котов А.А., Котова Е.Е., Тихоненко Н.І., Тихоненко Т.М., Шатровська В.І. // Фармаком. — 2008. — № 2. — С. 8-17.
6. Проблемы введения монографий на лекарственное растительное сырье в Государственную Фармакопею Украины / Гризодуб А.И., Георгиевский Г.В., Тихоненко Т.М., Георгиевский В.П. // Фармаком. — 2004. — № 4. — С. 3-17.
7. Проект монографії Державної Фармакопеї України «Глоду листя та квітки» // Фармаком. — 2008. — № 1. — С. 15-17.
8. Folium cum Flore Crataegi // WHO monographs on selected medicinal plants. — Geneva: WHO, 2002. — Vol. 2. — P. 69—82.
9. Deutschen Arzneibuch. — Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag, 1999.
10. Долгова А.А., Ладыгина Е.Я. Руководство к практическим занятиям по фармакогнозии. — М.: Медицина, 1977. — С. 147-148.
11. Дикорастущие и культивируемые лекарственные растения, их диагностика и применение / Городнянская Л.М., Сербин А.Г., Ткаченко Н.М. и др. — Харьков: ХФИ, 1991. — С. 66—70.
12. Черепанов С.К. Сосудистые растения России и сопредельных государств (в пределах бывшего СССР). — С-Петербург: Мир семьи, 95, 1995. — С. 855—857.
13. Циновскис Р.Е. Боярышники Прибалтики. — Рига: Знатне, 1971. — 385 с.

Резюме

Вовк А.Г., Котов А.Г., Котова Э.Э., Тихоненко Н.И., Тихоненко Т.М., Шатровская В.И.

Некоторые вопросы введения в Государственную Фармакопею Украины монографии «Боярышника листья и цветки» (микроскопическая диагностика)

Исследовано микроскопическое строение измельченного в порошок, ЛРС — листья и цветки видов боярышника: *C. laevigata*, *C. monogyna*, *C. curvisepala*, *C. pentagyna*,

C. korolkowii, *C. dahurica*, *C. sanguinea*. Диагностические микроскопические признаки исследованных видов идентичны описанным в ЕФ. Показана целесообразность использования для микроскопической диагностики и идентификации ЛРС метода измельчения ее в порошок. Предложено включить в национальную часть монографии ГФУ «Боярышника листья и цветки» виды боярышника, описанные в ГФ XI: *C. laevigata* (Poir.) DC., *C. × curonica* Cinovskis, *C. monogyna* Jacq., *C. alemanniensis* Cinovskis, *C. orientobaltica* Cinovskis, *C. curvisepala* Lindm., *C. × dunensis* Cinovskis, *C. pentagyna* Waldst. et Kit., *C. korolkowii* L. Henry, *C. dahurica* Koehne & Schneid., *C. sanguinea* Pall., *C. chlorocarpa* Lenne et C. Koch.

Summary

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

Some matters of the introduction into the State Pharmacopoeia of Ukraine of the monograph "Hawthorn leaf and flower" (microscopic diagnostic)

Microscopic structure of grounded to the powder herbal drug of leaf and flower of hawthorn: *C. laevigata*, *C. monogyna*, *C. curvisepala*, *C. pentagyna*, *C. korolkowii*, *C. dahurica*, *C. sanguinea* was studied. Diagnostic microscopic characteristic of studied species of the hawthorn were identical with described in the European Pharmacopoeia. The necessity of the use for microscopic diagnostics and identification of herbal drug of the method of its reducing into the powder was shown. It was suggested to introduce into national part of the monograph "Hawthorn leaf and flower" herbal drug of hawthorn species, described in the State Pharmacopoeia XI: *C. laevigata* (Poir.) DC., *C. × curonica* Cinovskis, *C. monogyna* Jacq., *C. alemanniensis* Cinovskis, *C. orientobaltica* Cinovskis, *C. curvisepala* Lindm., *C. × dunensis* Cinovskis, *C. pentagyna* Waldst. et Kit., *C. korolkowii* L. Henry, *C. dahurica* Koehne & Schneid., *C. sanguinea* Pall., *C. chlorocarpa* Lenne et C. Koch.

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

Котов Андрій Георгійович (н. 1960). Закінчив Харківський фармацевтичний інститут (1982). В.о. вед. наук. співр. сектора природних гетероциклічних сполук ДП ДНЦЛЗ (2001). К.фарм.н. (1996). Ст. наук. співр. (2004).

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

Тихоненко Наталія Ігорівна. Закінчила Національний фармацевтичний університет (2006). Мол. наук. співр. відділу ДФУ ДП НЕФЦ.

Тихоненко Тетяна Михайлівна. Закінчила Харківський державний університет (1989) і Національну фармацевтичну академію України. Працює в ДП НЕФЦ (від 1997). Ст. наук. співр. групи «Монографії на лікарські субстанції» відділу ДФУ ДП НЕФЦ. Відповідальний редактор журналу «Фармаком».

Шатровська Валентина Іванівна. Закінчила Харківський державний університет (1979). Зав. відділом дендрології ботанічного саду Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна.

Фітохімічні дослідження

УДК 615.07:582.942.2

Попова Н.В., Литвиненко В.И., Бовтенко В.А.
Национальный фармацевтический университет
Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств»

Изучение фенольных соединений Melissa лекарственной и котовника кошачьего

Приведен обзор литературы о Melissa лекарственной и возможных примесях к ней. С помощью хроматографических методов изучен химический состав производных гидроксикоричных кислот в траве Melissa и возможных примесях к ней. Проведен анализ содержания суммы гидроксикоричных кислот в траве Melissa и траве котовника различными методами. ВЭЖХ-анализ показал высокий уровень содержания розмариновой кислоты в траве Melissa и отсутствие ее в траве котовника.

Melissa лекарственная (или лимонная мята) *Melissa officinalis* L. - одно из популярных лекарственных растений. Как большинство представителей сем. Яснотковые (*Lamiaceae*), она известна как ароматическое и лекарственное растение в традиционной медицине многих стран Европы и СНГ, ее широко применяют и в гастрономии. Melissa начали культивировать еще в Древней Греции и Риме как лечебное и медоносное растение [2, 3, 11]. С давних времен были известны противомикробные, антисептические, успокоительные свойства этого растения. В настоящее время на фармацевтическом рынке существует более чем 300 фитопрепаратов, в состав которых входит лист или трава Melissa лекарственной, которые применяют как фитотранквилизаторы и противовирусные средства. Настойка Melissa усиливает моторику желудка, проявляет желчегонные и гемостатические свойства. Фармакологический эффект обусловлен совокупностью компонентов эфирного масла, производными гидроксикоричных кислот, флавоноидами и др. БАВ. По сравнению с другими растениями этого семейства Melissa содержит незначительное количество эфирного масла ((0.05-0.20) %) [2, 3, 7, 11]. Поэтому фармакологическая активность зависит и от содержания фенольных соединений, в частности, розмариновой кислоты [4, 6, 8, 9, 18]. В Украине выращивают похожий на Melissa котовник или мяту кошачью (*Nepeta cataria* L., *Lamiaceae*) [1, 5, 15]. Оба растения относятся к одному и тому же подсемейству *Stachydoideae* [15, 16]. Европейская Фармакопея регламентирует качество листа Melissa, в то время как отечественная АНД анализирует траву этого растения [10, 7]. Ряд зарубежных фармакопей указывают на возможные примеси Melissa, среди которых — котовник кошачий, кошачья мята разновидность лимонная (с

более сильным лимонным запахом) — *Nepeta cataria* L. var. *citriodora* Becker [5, 11].

Целью настоящей работы является проведение сравнительного химического анализа травы Melissa и возможных примесей к ней для разработки методов идентификации официального растительного сырья.

Экспериментальная часть

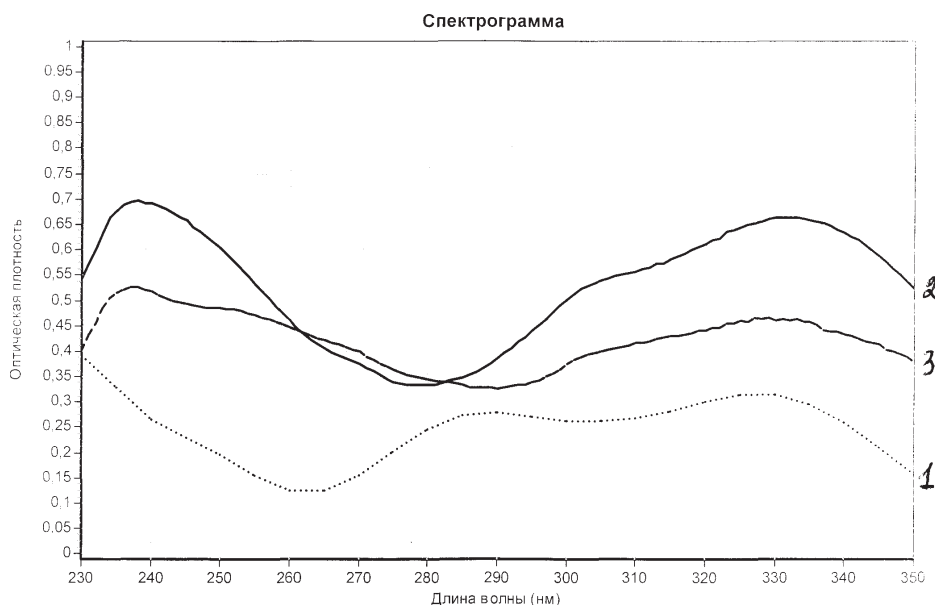
Образцы растительного сырья собирали на фармакопейном участке НФаУ и на Опытной станции лекарственных растений (ОСЛР, Крым) во время цветения.

Анализ фенольных соединений

Растения сем. Яснотковые характеризуются разнообразием производных кофейной кислоты. Установлен ряд производных кофейной кислоты (к ним относят и розмариновую кислоту), среди которых эфиры, димеры и другие типы производных: изоринная кислота, литоспермовая кислота и литоспермовая кислота В. Из Melissa лекарственной выделены новые производные кофейной кислоты, являющиеся тримерами, к ним относят мелитриновые кислоты А и В [6, 8, 14, 18]. Поэтому проведение сравнительного анализа производных кофейной кислоты в Melissa и котовнике является актуальным.

Предварительный хроматографический анализ проводили с помощью бумажной хроматографии и тонкослойной хроматографии. Для этого применяли хроматографическую бумагу «Filtrak», хроматографические пластинки «Silufol», «Sorbfil» и «Merck». На хроматограммы наносили микропипеткой 0.01 мл водно-спиртового извлечения исследуемых растений. Анализ проводили в следующих системах растворителей: хлороформ - метанол-вода (24:14:3), толуол - этилформиат - кислота муравьиная (50:40:10), н-бутанол - кислота ук-

Рисунок 1



УФ-спектры: 1 — розмариновой кислоты, 2 — водно-спиртового экстракта мелиссы, 3 — водно-спиртового экстракта котовника

сусная - вода (БУВ) (4:1:2), 2 % и 15 % уксусная кислота и др. Хроматограммы высушивали и анализировали в УФ-свете до и после обработки специфическими реактивами. Флавоноиды, кофейную, розмариновую, хлорогеновую кислоты и их производные обнаруживали по специфической флуоресценции в УФ-свете (при длине волны 365 нм) [20]. Хроматографическая характеристика идентифицированных фенольных соединений в мелиссе и котовнике приведена в Табл. 1. Следует отметить, что оба растения содержат лютеолиновые и апигениновые гликозиды, но розмариновая кислота является доминантной в мелиссе, в то время как в котовнике она практически отсутствует (следовые количества) (Рис. 3).

Проведенный сравнительный УФ-спектральный анализ водно-спиртовых экстрактов травы мелиссы и травы котовника (Рис. 1) показывает возможность применения розмариновой кислоты как стандарта в спектрофо-

тометрическом определении суммы гидроксикоричных кислот.

Для количественной оценки содержания суммы гидроксикоричных кислот использовали два метода: спектрофотометрический и метод Европейской Фармакопеи, рекомендованный для листа мелиссы, а также ВЭЖХ [10, 17].

Спектрофотометрический метод позволяет проводить прямое определение суммы гидроксикоричных кислот, в пересчете на розмариновую кислоту. Анализ проводили по методике, описанной в [17]. Оптическую плотность измеряли на спектрофотометре СФ-46 при длине волны 326 нм. В качестве раствора сравнения использовали 96 % спирт. Содержание суммы гидроксикоричных кислот определяли в пересчете на розмариновую кислоту, удельный показатель поглощения которой равен 500. Результаты количественного анализа и статистическая обработка приведены в Табл. 4.

Таблица 1

Хроматографическая характеристика гидроксикоричных кислот

Фенольное соединение	Окраска		Величина R_f		
	в УФ-свете	+ NH ₃	2 % уксусная кислота	хлороформ - метанол- вода (24:14:3)	БУВ (4:1:2)
розмариновая кислота	голубая	голубовато-зеленая	0.42	0.6	0.89
хлорогеновая кислота	голубая	голубовато-зеленая	0.59	0.50	0.92
кофейная кислота	голубая	голубая	0.3	0.72	

Таблица 4

Результаты количественного анализа содержания суммы гидроксикоричных кислот (в процентах)

Растительное сырье	Метод Европейской Фармакопеи [10]	Спектрофотометрический метод [17]
трава мелиссы лекарственной	3.10±0.08	4.60±0.12
трава котовника кошачьего	2.67±0.07	3.12±0.09

Европейская Фармакопея рекомендует оценивать качество листа мелиссы по содержанию суммы гидроксикоричных кислот, в пересчете на розмариновую кислоту [10]. Анализ содержания суммы гидроксикоричных кислот в траве мелиссы и траве котовника проводили согласно требованиям Европейской Фармакопеи в варианте дифференциальной спектрофотометрии (аналитическая длина волны 505 нм, в пересчете на розмариновую кислоту). Методика Европейской Фармакопеи основана на реакции фенольных соединений с реактивом Фолина – Дениса, в результате которой наблюдается пурпурное или красное окрашивание [20]. Результаты анализа представлены в Табл. 2.

Для высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) навеску (около 1 г) травы мелиссы и травы кошачьей мяты измельчали до частиц размером (1- 2) мм, помещали в колбу вместимостью 100 мл, прибавляли 50 мл 40 % спирта, присоединяли к обратному холодильнику и нагревали на водяной бане в течение 1 ч с момента начала кипения спирто-водной смеси. После охлаждения смесь фильтровали через бумажный фильтр в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводили объем тем же растворителем до метки. Параллельно готовили 1 % растворы стандартных образцов кислот в 40 % спирте. Полученный экстракт (1 мл) пропускали через сорбент октадецилселикагеля (1 г) с размером частиц 10 мкм, элюирование проводили 40 % спиртом до получения 10 мл элюата.

Анализ проводили на хроматографе фирмы «Waters» с ручным инжектором Rheodyne 7725i с дальнейшей компьютерной обработкой результатов исследования (программа «Мультихром для Windows»). Детектирование проводилось с помощью УФ-детектора «Waters 2487», $\lambda = 320$ нм. Хроматографическая колонка Zorbax Eclipse XDB, размером 4.6 мм × 250 мм. Под-

вижная фаза метанол - раствор 10 г/л кислоты фосфорной (40:60). Скорость подачи элюента 1.00 мл/мин, температура колонки 30 °С, продолжительность анализа 30 мин.

Идентификацию фенольных соединений проводили путем сопоставления времени удерживания пиков, полученных на хроматограмме (Рис. 5, 6), со временем удерживания стандартных образцов (Рис. 2, 3, 4). С помощью метода внутренней нормализации установлено содержание отдельных фенольных соединений в исследуемых образцах. Время удерживания розмариновой кислоты составляет около 16 мин, хлорогеновой кислоты - около 4 мин, кофейной кислоты - около 5 мин. Содержание гидроксикоричных кислот устанавливали в пересчете на сухое растительное сырье [10, 19], результаты анализа приведены в Табл. 3.

Выводы

1. Хроматографическими методами изучен состав фенольных кислот в траве мелиссы лекарственной и траве котовника кошачьего. Результаты хроматографического анализа позволяют отличить экстракт травы мелиссы от экстракта травы котовника.

2. Содержание суммы гидроксикоричных кислот определяли спектрофотометрическим методом и по методике Европейской Фармакопеи. Сумма гидроксикоричных кислот в мелиссе составляет 4.60 % и 3.10 %, соответственно, в котовнике - 3.12 % и 2.67 %, соответственно.

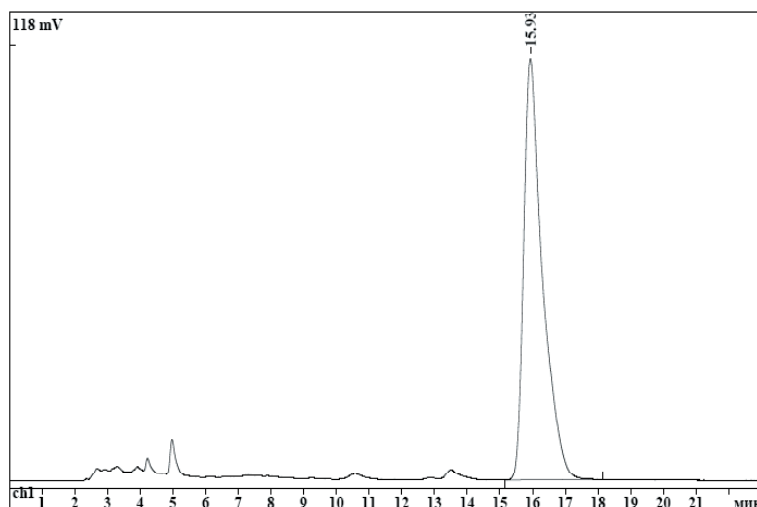
3. Проведен ВЭЖХ-анализ травы мелиссы и травы котовника кошачьего. Установлено, что мелисса характеризуется высоким содержанием розмариновой кислоты (2.54 %), а в котовнике кошачьем она накапливается в небольшом количестве (0.044 %), что позволяет проводить идентификацию мелиссы по розмариновой кислоте. Результаты содержания сум-

Таблица 3

Содержание гидроксикоричных кислот в анализируемом лекарственном растительном сырье (в процентах)

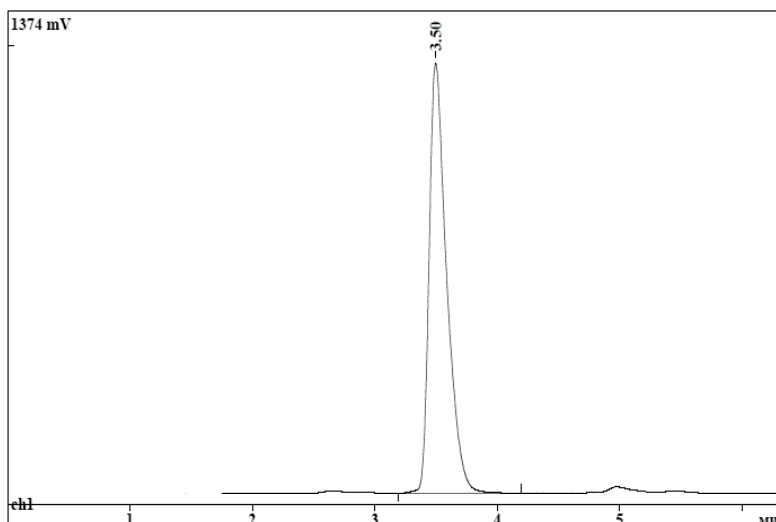
Растительное сырье	Розмариновая кислота	Хлорогеновая кислота	Кофейная кислота
трава мелиссы лекарственной	2.540	0.037	0.065
трава котовника кошачьего	0.044	0.027	0.058

Рисунок 2



Хроматограмма раствора розмариновой кислоты

Рисунок 3



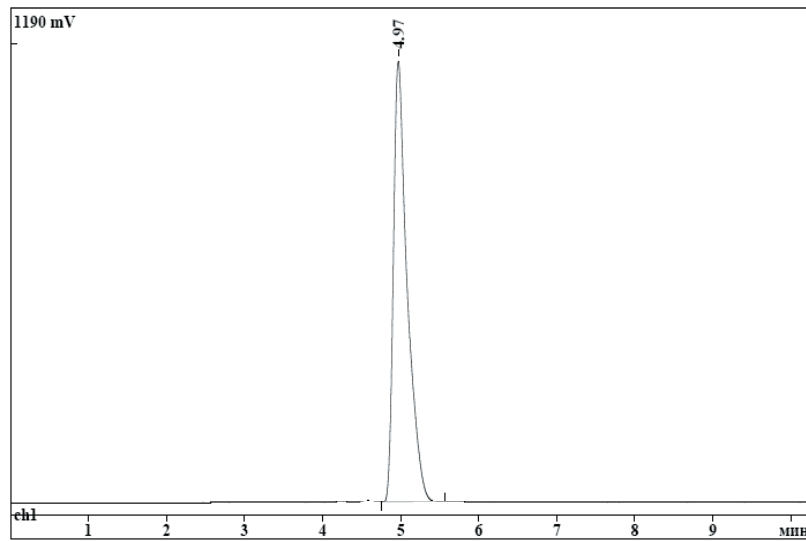
Хроматограмма раствора хлорогеновой кислоты

мы гидроксикоричных кислот, определяемых спектрофотометрическим методом и методом ВЭЖХ, согласуются друг с другом.

ЛИТЕРАТУРА

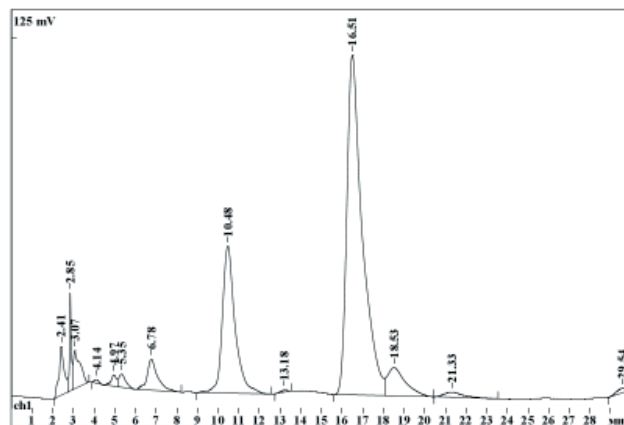
1. Определитель высших растений Украины / Под ред. Ю.М. Прокудина. - К: Наук. думка, 1987. - 546 с.
2. Зузук Б.М. Мелисса лекарственная (*Melissa officinalis* L.) (Аналитический обзор) / Б.М. Зузук и Р.В. Куцик // Провизор. - 2002. - № 2. - С. 21-25.
3. Зузук Б.М. Мелисса лекарственная (*Melissa officinalis* L.) / Б.М. Зузук и Р.В. Куцик // Провизор. - 2002. - № 1. - С. 36-39.
4. Нейротропные свойства некоторых фитопрепаратов, содержащих фенолпропаноиды / В.А. Куркин, А.В. Дубищев, И.Н. Титова, А.В. Волоцуева, Э.С. Петрова, Н.В. Жесткова и И.Ю. Климова // Растительные ресурсы. - 2003. - Т. 39. - Вып. 3. - С. 115-121.
5. Лушпа В.И. Сравнительная характеристика мелиссы лекарственной и кошачьей мяты лимонной // Фитотерапия в Украине. - 2000. - № 2. - С. 42-45.
6. Petersen M., Simmonds M.S.J. Rosmarinic acid // *Phytochemistry*. - 2003. - Vol. 62. - P. 121-125.
7. Лекарственное растительное сырье. Фармакогнозия: Уч. пособие / Под ред. Г.П. Яковлева и К.Ф. Блиновой. - СПб: Спецлит, 2004 - 765 с.
8. Rosmarinic acid - an important phenolic active compound of lemon balm (*Melissa officinalis* L.) / Toth J., Mrlanova M., Tekelova D., Korenova M. // *Acta Facult. Pharm. Univ. Comeniana*. - 2003. - Vol. 50. - P. 139-146.
9. Rosmarinic acid and caffeic acid produce antidepressive-like effect in the forced swimming test in mice / Hiroshi T., Minoru T., Masato I, Toru E., Teruhiko M. // *Eur. J. Pharmacol.* - 2002. - № 3. - P. 261-267.
10. *European Pharmacopoeia*. - 4th ed. - Strasbourg: Council of Europe, 2002. - 2416 p.
11. Wichtl M., Bisset N.G. *Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals*. - Stuttgart: Medpharm Scientific Publishers, 1994. - 566 p.
12. Кокалите М.Р. Особенности морфологии и ультраструктуры железистых трихом листьев *Nepeta cataria* Stev., *N.cataria* L var. *citriodora* Balb *Scutellaria baicalensis* Georgi // Растительные ресурсы. - 1996. - Т. 32. - Вып. 3. - С. 65-73.

Рисунок 4



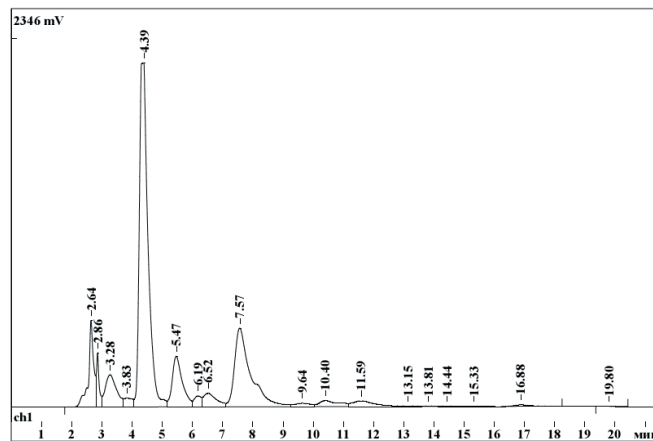
Хроматограмма раствора кофейной кислоты

Рисунок 5



Хроматограмма спиртового экстракта травы мелиссы

Рисунок 5



Хроматограмма спиртового экстракта травы котовника кошачьего

13. Морфолого-анатомическая стандартизация травы мелиссы / Попова Н.В., Литвиненко В.И., Кичимасова Я.С., Картмазова Л.С. // Фармаком. — 2008. - № 2. - С. 45-51.
14. Ahlam A. Al Watban. Anatomical studies on subfamily Stachyoideae species (Lamiaceae) growing naturally in the kingdom of Saudi Arabia: Dissertation of PhD / Department of Botany and Microbiology College of Science. - Saudi Arabia: King Saud University Riyadh, 2004. — 300 p.
15. Флора СССР. - М.: Изд-во Академии наук СССР, 1954. - Т. 20. - 555 с.
16. Флора СССР. — М.: Изд-во Академии наук СССР, 1954. - Т. 21. — 703 с.
17. Качественный и количественный анализ сырья и настойки мелиссы / Куркин В.А., Запесочная Г.Г., Авдеева Е.В., Болтабекова З.В., Ваңдышев В.В. // Растительные ресурсы. - 1999. - Т. 35. - Вып. 3. - С. 116-120.
18. Melitric acids A and B, new trimeric caffeic acid derivatives from *Melissa officinalis* / Agata I., Kusakabe H., Hatano T., Nishibe S., Okuda T. // Chem. Pharm. Bull. - 1993. - Vol. 41. - P. 1608-1611.
19. Попова Н.В., Литвиненко В.И., Певнева О.И. Питання стандартизації меліси лікарської // Всеукраїнський конгрес «Сьогодення та майбутнє фармації»: Тези доповідей. - Харків, 2008. - С. 169.
20. Бандюкова В.А. Фенолокислоты растений, их эфиры и гликозиды // Химия природ. соедин. - 1983. - № 3. - С. 263-273.

Резюме

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

Дослідження фенольних сполук меліси лікарської та котячої м'яти справжньої

Наведено огляд літератури про мелісу лікарську та можливі домішки до неї. Хроматографічними методами вивчено хімічний склад похідних гідроксикоричних кислот у траві меліси та можливих домішках до неї. Розроблені методи ідентифікації похідних гідроксикоричних кислот.

Проведено аналіз вмісту суми гідроксикоричних кислот у траві меліси та траві котячої м'яти справжньої. ВЕРХ-аналіз показав високий рівень вмісту розмаринової кислоти у траві меліси та її відсутність у траві котячої м'яти справжньої.

Summary

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

Study of phenol compounds of *Melissa officinalis* L. and *Nepeta cataria* L.

It was conducted literature review of *Melissa officinalis* L. and its probable impurities. With chromatographic methods was studied chemical composition of hydroxycinnamic acid derivatives in *Melissa officinalis* L. herb and its probable impurities. An analysis of the content of the sum of hydroxycinnamic acid in *Melissa officinalis* L. herb and *Nepeta cataria* L. herb by different methods was conducted. HPLC-analysis showed high level of the content of rosmarinic acid in *Melissa officinalis* L. herb and its absence in *Nepeta cataria* L. herb.

Попова Наталя Вячеславовна. Окончила Харьковский фармацевтический институт (1981). Доцент кафедры фармакогнозии Национального фармацевтического университета.

Литвиненко Василий Иванович. Окончил Харьковский фармацевтический институт (1959). Д.х.н. Профессор. Академик АИН Украины. Зав.сектором химии и технологии фенольных препаратов ГП ГНЦАС.

Бовтенко Владимир Александрович. Окончил Харьковский государственный университет (1994). Науч. сотр. лаборатории аналитической химии ГП ГНЦАС.

УДК 54.06:547.98:582.736

Ковальов С.В., Єрьоменко Р.Ф., Малоштан Л.М.
Національний фармацевтичний університет

Кількісне визначення фенольних сполук у траві люцерни посівної

Наведено результати визначення вмісту у траві люцерни посівної гідроксикоричних кислот ((1.37±0.03) %), флавоноїдів ((0.71±0.03) %), поліфенольних сполук ((1.41±0.05) %).

Рід Люцерна (*Medicago* L.) родини бобових (*Fabaceae*) налічує близько 100 видів, що поширені, в основному, у Середземномор'ї, на Кавказі, у Середній Азії та Європі. У флорі країн СНД представлено 36 видів люцерни, із них на території України — 19 [1-2].

Із давніх часів люцерна визнана однією із найцінніших кормових культур. Ця рослина лідирує за вмістом мінеральних речовин, протеїнів і хлорофілу. Мінеральні речовини в люцерні знаходяться у добре збалансованому стані, що полегшує їх засвоєння. Люцерна містить кальцій, магній, калій, фосфор, залізо, селен, кремній, натрій, фтор, сірку, цинк, кобальт, мідь, марганець [3]. Крім того, люцерна є цінним джерелом хлорофілу. Хлорофіл та його

похідні стимулюють загоєння ран і виразок, активують кровотворення, виявляють бактеріостатичну й антивірусну дію [4].

У квітках знайдено антоціани: мальвідин, дельфінідин, петунідин-3,5-диглюкозид, ціанідин, лейкоціанідин, у насінні — флавоноїди [5].

Із трави люцерни посівної (*Medicago sativa* L.) виділено флавоноїдні глікозиди — похідні апігеніну, лютеоліну, трицину, 3'-О-метилтрицетину та хризоеріолу, диглікозиди та триглікозиди глюкуронової кислоти, які іноді етерифіковані за цукровим компонентом феруловою, п-кумаровою та синаповою кислотами [6-8].

Вивчаючи хімічний склад коренів люцерни посівної, Тімбекова А.Е., Абубакіров Н.К. та ряд інших авторів виділили тритерпенові сапоніни:

13 похідних медікагенової кислоти, 2 — зангової кислоти, 4 — хедерагеніну, соясапогенолу А, 2 — соясапогенолу В і байогеніну [9-13].

Із листя люцерни посівної виділено глікозид соясапогенолу В — медінозид Е [14].

Тритерпенові сапоніни люцерни посівної знижують рівень холестерину у крові, запобігають атеросклеротичним змінам стінок судин, ефективно знижують артеріальний тиск, виявляють протипухлинну дію, підвищують імунітет і регулюють функцію гіпофізу [15-17].

У насінні люцерни міститься галактоманан. Він містить приблизно у рівних кількостях D-манозу та D-галактозу і у меншій кількості арабінозу та рамнозу [18]. Велике значення мають ізофлавоноїди та куместрол. Трава люцерни містить ізофлавоноїди — геністеїн, формонетин, біоханін А. Ізофлавоноїди виявляють слабку естрогенну, а також протимікробну, протипухлинну та протизапальну дію [5].

Різноманітний хімічний склад люцерни зумовлює її широкий спектр біологічної дії. Вона використовується для лікування серцево-судинних захворювань, захворювань судин головного мозку, гострого та хронічного циститу, артриту, ревматизму, цукрового діабету, гіпертонічної хвороби, гастриту, атеросклерозу тощо [5].

Із трави люцерни нами одержані лікарські засоби анаболічної дії [19, 20].

Досліджуючи фенольний комплекс із трави люцерни посівної, нами були ідентифіковані в ньому гідроксикоричні кислоти: п-кумарова, ферулова, хлорогенова, неохлорогенова; еуфлавоноїди: кемпферол, кверцетин, апігенін, лютеолін, хризоеріол; ізофлавоноїди: даїдзєїн, формонетин, геністеїн і біоханін А [22].

Наведений огляд сучасного стану досліджень люцерни посівної та медичного застосування свідчить про перспективність її подальшого вивчення.

Метою даної роботи є визначення кількісного вмісту фенольних сполук у траві люцерни посівної.

Експериментальна частина

Об'єктом дослідження була трава люцерни посівної (*Herba Medicago sativa*), заготовлена у фазу бутонізації в Полтавській області у 2006-2007 роках.

Кількісний вміст флавоноїдів, гідроксикоричних кислот проводився спектрофотометричним методом, поліфенольних сполук — за ГФ XI. Оптичну густина вимірювали у кюветі з товщиною шару 10 мм на спектрофотометрі СФ-46 за відповідної довжини хвилі.

Гідроксикоричні кислоти. Вміст гідроксикоричних кислот визначали спектрофотометричним методом, у перерахунку на кислоту хлорогенову. Вимірювання проводили за довжини хвилі 327 нм (Рисунок).

2.5 г (точна наважка) здрібненої трави люцерни посівної, що проходить крізь сито з діаметром отворів 1 мм, поміщали у колбу місткістю 200 мл, додавали 60 мл води. Колбу з'єднували зі зворотним холодильником і нагрівали на киплячій водяній бані протягом 15 хв. Екстрагування проводили тричі. Екстракти об'єднували та після охолодження фільтрували крізь паперовий фільтр на воронці Бюхнера. Фільтрат кількісно переносили в мірну колбу місткістю 200 мл і доводили об'єм розчину водою до позначки (розчин А).

У мірну колбу місткістю 50 мл поміщали 2 мл розчину А, розчиняли у 20 % спирті та доводили об'єм розчину тим самим розчинником до позначки. Оптичну густина одержаного розчину вимірювали на спектрофотометрі СФ-46 за довжини хвилі 327 нм. Як розчин порівняння використовували 20 % спирт [23].

Вміст суми гідроксикоричних кислот, у відсотках, у перерахунку на кислоту хлорогенову, обчислювали за формулою:

$$\frac{A \times 200 \times 50 \times 100}{E_{1\text{см}}^{1\%} \times m \times 2 \times (100 - W)}$$

де

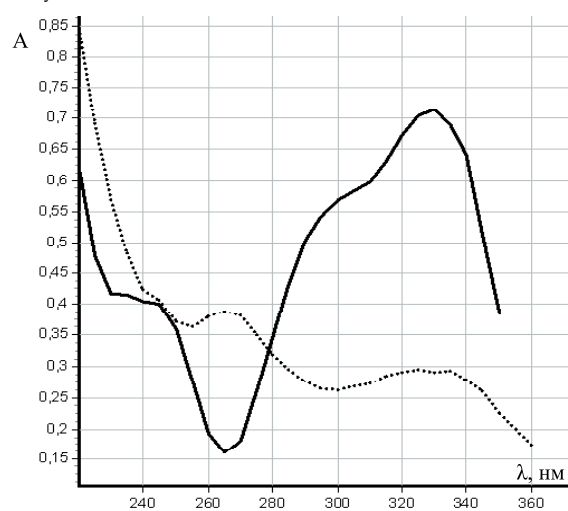
A — оптична густина досліджуваного розчину;

m — маса наважки сировини, у грамах;

$E_{1\text{см}}^{1\%}$ — питомий показник поглинання кислоти хлорогенової, що дорівнює 531.

W — втрата в масі при висушуванні, у відсотках.

Рисунок



Спектр поглинання випробуваного розчину при визначенні суми гідроксикоричних кислот (····) та кислоти хлорогенової (—).

Флавоноїди. Вміст суми флавоноїдів визначали спектрофотометричним методом, у перерахунку на рутин [24], тому що попередні хроматографічні дослідження показали наявність у траві люцерни переважно біозидів.

1.0 г (точна наважка) дрібної трави люцерни посівної, що проходить крізь сито з діаметром отворів 1 мм, поміщали у колбу зі шліфом місткістю 150 мл, додавали 30 мл 70 % спирту. Колбу зважували (із точністю ±0.01), приєднували до зворотного холодильника і нагрівали на киплячій водяній бані протягом 2 год, періодично струшуючи для змивання частинок сировини зі стінок. Після охолодження колбу знову закривали пробкою, зважували, нестачу у масі доповнювали 70 % спиртом і настоювали при періодичному збовтуванні протягом 1 год. Фільтрували крізь паперовий фільтр (розчин А).

У мірну колбу місткістю 50 мл поміщали 2 мл розчину А, додавали 2 мл розчину алюмінію хлориду в 96 % спирті та доводили об'єм розчину 96 % спиртом до позначки (випробовуваний розчин). Через 40 хв вимірювали оптичну густину розчину на спектрофотометрі СФ-46 за довжини хвилі 415 нм в кюветі з товщиною шару 10 мм. Як розчин порівняння використовували розчин, що містив 2 мл розчину А, 2 краплі кислоти оцтової розведеної і доведений 96 % спиртом у мірній колбі місткістю 50 мл до позначки.

Паралельно вимірювали оптичну густину розчину ФСЗ ДФУ рутину, обробленого аналогічно розчину А, починаючи зі слів «У мірну колбу місткістю 50 мл...».

Вміст суми флавоноїдів, у відсотках, у перерахунку на рутин і абсолютно суху сировину, обчислювали за формулою:

$$\frac{A \times m_0 \times 30 \times 100 \times 100}{A_0 \times m \times 100 \times (100 - W)}$$

де:

- A — оптична густина випробовуваного розчину;
- A₀ — оптична густина комплексу розчину ФСЗ ДФУ рутину з алюмінію хлоридом;
- m — маса наважки сировини, у грамах;
- m₀ — маса наважки ФСЗ ДФУ рутину, у грамах;
- W — втрата в масі при висушуванні, у відсотках.

Приготування розчину ФСЗ ДФУ рутину: близько 0.05 г (точна наважка) ДСЗ рутину, попередньо висушеного при температурі (130-135) °С протягом 3 год, розчиняють у 85 мл 96 % спирту у мірній колбі місткістю 100 мл при нагріванні на водяній бані, охолоджують, кількісно переносять у мірну колбу місткістю 100 мл, доводять об'єм розчину тим самим спиртом до позначки та перемішують.

Поліфенольні сполуки. Вміст суми поліфенольних сполук визначали методом, наведеним у ГФ XI [21], у відсотках, і обчислювали за формулою:

$$\frac{(V - V_1) \times 0.00582 \times 250 \times 100 \times 100}{m \times 25 \times (100 - W)}$$

де:

- V — об'єм 0.02 М розчину калію перманганату, витраченого на титрування витягу, у мілілітрах;
- V₁ — об'єм 0.02 М розчину калію перманганату, витраченого на титрування у контрольному досліді, у мілілітрах;

Таблиця

Метрологічні характеристики визначення кількісного вмісту фенольних сполук у траві люцерни посівної

Група БАР	x _i , %	Статистичні дані
гідроксикоричні кислоти	1.33	$\bar{x} = 1.37$
	1.37	$S = 0.0259$
	1.38	$S_{\bar{x}} = 0.0116$
	1.36	$\Delta\bar{x} = \pm 0.03$
	1.40	$\bar{\varepsilon} = 2.35$
флавоноїди	0.70	$\bar{x} = 0.71$
	0.71	$S = 0.0207$
	0.69	$S_{\bar{x}} = 0.0093$
	0.73	$\Delta\bar{x} = \pm 0.03$
	0.74	$\bar{\varepsilon} = 3.61$
поліфенольні сполуки	1.38	$\bar{x} = 1.41$
	1.37	$S = 0.0406$
	1.47	$S_{\bar{x}} = 0.0182$
	1.40	$\Delta\bar{x} = \pm 0.05$
	1.43	$\bar{\varepsilon} = 3.58$

0,00582 — кількість дубильних речовин, у перерахунку на конденсовані таніни, відповідна 1 мл 0.02 М розчину калію перманганату, у грамах;

m — маса наважки сировини, у грамах;

W — втрата в масі при висушуванні, у відсотках.

Метрологічні характеристики кількісного визначення фенольних сполук представлено в Таблиці.

Результати та їх обговорення

У результаті проведених досліджень у траві люцерни посівної визначено кількісний вміст гідроксикоричних кислот, флавоноїдів та поліфенольних сполук.

Як видно із даних, наведених у Таблиці, сумарний вміст фенольних сполук у траві люцерни посівної становить 3.49 %, із них гідроксикоричних кислот — (1.37±0.03) %, флавоноїдів — (0.71±0.03) %, поліфенолів — (1.41±0.05) %.

Висновки

У траві люцерни посівної визначено вміст гідроксикоричних кислот ((1.37±0.03) %), флавоноїдів ((0.71±0.03) %), поліфенольних сполук ((1.41±0.05) %).

ЛІТЕРАТУРА

1. Вульф В.В. Малеева О.В. Мировые ресурсы полезных растений. — Л.: Наука, 1969. — 563 с.
2. Определитель высших растений Украины / Под ред. Ю.Н. Прокудина. — К.: Наукова думка, 1987. — С. 185-187.
3. Лукманова К.А., Рябчук В.А., Салихова Н.Х. Аминокислотный и минеральный состав фитопрепарата люцерон // Фармация. — 2000. — Т. XLIX, № 2. — С. 25-27.
4. Біологічна хімія: Підручник / За ред. Л.М. Ворониної. — Х.: Основа, 2000. — 608 с.
5. Лекарственные свойства сельскохозяйственных растений / Под ред. М.И. Борисова. — Минск: Ураджай, 1974. — 336 с.
6. Alfalfa (*Medicago sativa* L.) flavonoids. 1. Apigenin and luteolin glycosides from aerial parts / Stochmal A., Piacente S., Pizza C. et al. // J. Agric. Food Chem. — 2001. — Vol. 49(2). — Н. 753-758.
7. Alfalfa (*Medicago sativa* L.) flavonoids. 2. Tricin and chrysoeriol glycosides from aerial parts. / Stochmal A., Simonet A.M., Macias F.A., Oleszek W. // J. Agric. Food Chem. — 2001. — Vol. 49(11). — P. 5310-5314.
8. Acylated apigenin glycosides from alfalfa (*Medicago sativa* L.) var. Artal. / Stochmal A., Simonet A.M., Macias F.A. et al. // Phytochemistry. — 2001. — Vol. 57(8). — P. 1223-1226.
9. Timbekova A.E., Abubakirov N.K. Triterpene glycosides of alfalfa. I. Medicoside G - A new bisdesmoside from *Medicago sativa* // Chem. Nat. Compd. — 1985. — Vol. 20, № 4. — P. 427-433.
10. Timbekova A.E., Abubakirov N.K. Triterpene glycosides of alfalfa. II. Medicosides C // Chem. Nat. Compd. — 1986. — Vol. 21, № 6. — P. 763-766.
11. Timbekova A.E., Abubakirov N.K. Triterpene glycosides of alfalfa. III. Medicoside I // Chem. Nat. Compd. — 1987. — Vol. 22, № 5. — P. 571-574.
12. Timbekova A.E., Abubakirov N.K. Triterpene glycosides of alfalfa. IV. Medicoside J // Chem. Nat. Compd. — 1987. — Vol. 22, № 5. — P. 574-577.

13. Triterpene glycosides of alfalfa. V. Medicoside H / A.E. Timbekova, M.F. Larin, M.R. Yagudaev, N.K. Abubakirov // Chem. Nat. Compd. — 1990. — Vol. 25, № 5. — P. 573-576.

14. Timbekova A.E., Shashkov A.S., Abubakirov N.K. Triterpene glycosides of alfalfa. VIII. Medinoside E from the leaves // Chem. Nat. Compd. — 1994. — Vol. 29, № 5. — P. 626-629.

15. Tava A., Odoardi M. Saponins from *Medicago* spp.: chemical characterization and biological activity against insects. // Adv. Exp. Med. Biol. — 1996. — Vol. 405. — P. 97-109.

16. Timbekova A.E., Isaev M.I., Abubakirov N.K. Chemistry and biological activity of triterpenoid glycosides from *Medicago sativa* // Adv. Exp. Med. Biol. — 1996. — Vol. 405. — P. 171-182.

17. Gestetner B., Shany S., Assa Y. Medicagenic acid, the factor responsible for hemolytic activity of lucerne saponins // Experientia. — 1971. — Vol. 27(1). — P. 40-41.

18. Мистечкина Н.М., Щербухин В.Д. Галактоманнан люцерны серповидной // Прикладная биохимия и микробиология. — 1990. — Т. 26. - Вып. 1. — С. 55-60.

19. А.с. СССР № 1210273. Способ получения средства, обладающего анаболизирующей активностью // В.Н. Ковалев, В.В. Бойник, Г.Д. Шабельник и др. — Открытия и изобретения. — М., 1986. - № 5. — С. 244.

20. Декларационный патент № 27307. Способ одержания засобу з анаболічною активністю / С.В. Ковальов, Р.Ф. Єрьоменко, О.М. Шаталова та ін. — Бюл. № 17 від. 25.10.2007.

21. Государственная фармакопея СССР: Вып.2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. - 11-е изд., доп. - М.: Медицина, 1989. — С. 257.

22. Дослідження фенольного комплексу із траві люцерни посівної / Ковальов С.В., Ковальова А.М., Єременко Р.Ф., Малоштан Л.М., Ковальов В.М. // Фармацевтичний часопис. — 2008. - № 2 (6). — С. 27-30.

23. Бородіна Н.В., Ковальов В.М. Кількісне вивчення фенольних сполук *Populus tremula* L. // Фармаком. — 2004. - № 1. — С. 75-78.

24. Демешко О.В., Ковальов С.В., Комісаренко А.М. Дослідження фенольних сполук акації білої // Фармаком. — 2006. - № 1/2. — С. 104-109.

Резюме

Ковалев С.В., Єременко Р.Ф., Малоштан Л.М.

Количественное определение фенольных соединений в траве люцерны посевной

Приведены результаты определения количественного содержания в траве люцерны посевной гидроксикоричных кислот ((1.37±0.03) %), флавоноидов ((0.71±0.03) %), полифенольных соединений ((1.41±0.05) %).

Summary

Kovalyov S.V., Eremenko R.F., Maloshtan L.M.

Assay of phenolic compounds in *Medicago sativa* L. herb

Data of assay of hydroxycinnamic acid ((1.37±0.03) %), flavonoids ((0.71±0.03) %), and polyphenolic compounds ((1.41±0.05) %) in *Medicago sativa* L. herb were given.

Ковальов Сергій Володимирович. К.фарм.н. Доцент. Доцент кафедри хімії природних сполук Національного фармацевтичного університету (НФаУ).

Єрьоменко Римма Фуатівна. К.б.н. Доцент. Доцент кафедри фізіології з основами анатомії НФаУ.

Малоштан Людмила Миколаївна. Д.б.н. Професор. Зав. кафедри фізіології з основами анатомії НФаУ.

Готові лікарські засоби

УДК 615.355:[616.34+616.37]-08

Маслова Н.Ф., Крамаренко Е.А.

Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств»

Эффективность применения и актуальность создания новых ферментных препаратов на основе микробиологических субстанций для нормализации пищеварения

Приведены данные литературы, касающиеся преимуществ микробиологических ферментов для улучшения процессов пищеварения; по эффективности применения в клинике имеющихся на рынке Украины ферментных препаратов на основе энзимов микробиологического происхождения, а также данные собственных экспериментальных исследований влияния длительного применения препарата «Сомилаза» на ферментативную активность дуоденального содержимого интактных животных. Обоснована необходимость и целесообразность создания новых лекарственных средств в различных лекарственных формах с использованием субстанций ферментов микробиологического происхождения.

В настоящее время заболевания органов пищеварительного тракта относят к наиболее распространенным патологиям и большинство из них, по имеющимся данным около 10 % [1], обусловлены недостаточностью пищеварительных ферментов. Обязательной составляющей комплексной терапии указанных заболеваний является проведение заместительной энзимотерапии.

В клинической практике имеется большое количество ферментных препаратов, отличающихся по составу и количеству входящих в них компонентов, энзимной активности, способу производства и лекарственным формам [2]. Фармацевтический рынок как Украины, так и зарубежных стран, продолжает пополняться новыми и более эффективными ферментными препаратами. Традиционными среди них являются препараты, активным веществом которых является свиной панкреатин, содержащий трипсин, амилазу и липазу (Панкреатин, Мезим-форте, Фестал, Креон и др.).

В последние годы возрос интерес к препаратам, содержащим ферменты растительного и микробиологического происхождения (Солизим, Солизим форте, Сомилаза, Пепфиз, Пепзим и др.), и они стали более широко применяться в клинической практике.

Целью настоящей работы явилось проведение анализа литературных и собственных данных, касающихся терапевтической эффективности, преимуществ и недостатков в применении ферментных препаратов на основе микробиологических субстанций.

Первые ферментные препараты микробного происхождения появились в Японии. Использование микробиологического синтеза позволило во многом решить проблему дефицита нативного сырья. В настоящее время микробиоло-

гическая промышленность поставляет до 35 % ферментных препаратов, реализуемых на мировом фармацевтическом рынке [3].

Указанное объясняется некоторыми существенными преимуществами ферментов микробиологического происхождения по сравнению с энзимами животного происхождения (панкреатином).

При производстве ферментных препаратов животного происхождения пока не существует технологической возможности отделить липазу от других ферментов с сохранением ее активности. Поэтому препараты на основе панкреатина с высокой активностью липазы обладают порой избыточной протеолитической активностью, которая оказывает инактивирующее действие на другие ферменты, в частности, на липазу. В то же время на основе различных микробных субстанций, обладающих одним, индивидуальным, видом активности, возможно создавать комбинации с заданными соотношениями ферментативных активностей. Современная микробиологическая промышленность позволяет проводить такие целенаправленные разработки по получению ферментов с заданной активностью и созданию препаратов с оптимальным соотношением действующих ферментных субстанций.

Обязательным условием, предъявляемым к современным ферментным средствам, является высокая ферментативная активность, в первую очередь — липазы. Указанное обусловлено тем, что при заболеваниях поджелудочной железы продукция и секреция липазы страдают на более ранней стадии и в большей степени, чем активность амилолитических и протеолитических ферментов; липаза быстрее и более выражено инактивируется при закислении содержимого двенадцатиперстной кишки из-

за снижения продукции панкреатических бикарбонатов; гидролиз липазы при её пассаже по кишке происходит раньше, чем амилазы и протеаз; при снижении рН в двенадцатиперстной кишке происходит преципитация жёлчных кислот, что усугубляет нарушение всасывания жира; экстрапанкреатические источники липазы (например, слюнная и желудочная) не могут компенсировать снижения активности панкреатической липазы [4-8]. В том случае, когда желчеотделение нарушено, активация липазы, эмульгация жиров и другие, зависящие от желчи реакции, не осуществляются должным образом. Даже если панкреатическая липаза синтезируется поджелудочной железой в достаточном количестве, без активации она не реализует свое действие в полной мере.

В то же время, микробиологические ферменты сохраняют свою активность при значительно более широком, чем ферменты животного происхождения, диапазоне рН — от 3.0 до 9.0, т.е. они стабильны и активны как в кислой, так и в щелочной среде [4].

Особенно важна стабильность липазы в кислой среде, так как сохранение её активности принципиально важно для обеспечения эффективности заместительной терапии, причём важна не только толерантность неживотной липазы к кислой среде желудка пациента, но и к закислению дуоденального содержимого при снижении продукции бикарбонатов поджелудочной железой в случае выраженной внешнесекреторной панкреатической недостаточности [4, 5].

Учитывая указанное свойство, ферменты микробиологического происхождения не нуждаются в надёжной кислотоустойчивой оболочке и/или в параллельном назначении антисекреторных средств [4, 5]. Благодаря этой особенности достигается хорошая биодоступность ферментных препаратов на основе микробиологических субстанций. Микробные гидролазы этих препаратов высвобождаются из лекарственной формы в желудке, что обеспечивает более ранний и равномерный гидролиз пищевых субстратов. Поэтому, несмотря на сравнительно низкую удельную активность ферментов, энзимный концентрат из *Aspergillus oryzae* оказался эффективнее панкреатина в устранении нарушений пищеварения при экспериментальной недостаточности поджелудочной железы у крыс (по результатам копроскопии) [4, 5].

Учитывая, что для активации фермента и эмульгации жиров панкреатической липазе необходимо присутствие жёлчных кислот, а в гастроэнтерологической практике, как пра-

вило, заболевания носят сочетанный характер (гепатогенная панкреатическая недостаточность при холестатических заболеваниях печени, при гипомоторике жёлчного пузыря, после холецистэктомии; в ряде случаев такой дефицит патогенетически обусловлен низкой желудочной секрецией), традиционные ферментные препараты могут быть недостаточно эффективными. Проблему можно решить добавлением жёлчи или жёлчегонных компонентов в состав ферментного препарата животного происхождения (например, куркума и др.), добавление этих компонентов имеет и негативные стороны. Жёлчные кислоты увеличивают осмотическое давление кишечного содержимого, причём в условиях кишечной микробной контаминации происходит деконъюгация жёлчных кислот с развитием осмотической и секреторной диареи. Жёлчные кислоты, вступая в энтерогепатическую циркуляцию, увеличивают функциональную нагрузку на печень. Деконъюгированные жёлчные кислоты оказывают повреждающее действие на слизистую пищеварительного тракта. При дуоденопанкреатическом рефлюксе жёлчные кислоты приводят к усугублению аутолиза поджелудочной железы. Поэтому препараты, содержащие жёлчь, противопоказаны при гепатитах и циррозах печени, при выраженном обострении хронического панкреатита, при эрозивно-язвенных изменениях слизистой органов пищеварения. Учитывая указанный факт, назначение ферментных препаратов на основе микробиологических субстанций, не требующих активации жёлчными кислотами, имеет преимущества в вышеперечисленных ситуациях [3-5, 9]. Кроме того, микробиологическая липаза не инактивируется жёлчными кислотами в обычных концентрациях, что важно при наличии у больных недостаточности сфинктера Одди, а также у пациентов после холецистэктомии, когда возможен избыток жёлчных кислот в просвете двенадцатиперстной кишки [4, 5, 10].

Преимуществом микробиологических ферментов является и их устойчивость к протеазам, снижающим активность липазы, а также к ингибиторам ферментов поджелудочной железы человека и животных. Животные ферментные препараты (на основе панкреатина), несмотря на более высокое содержание липазы в некоторых из них, на практике могут оказывать менее выраженный терапевтический эффект из-за снижения активности липазы во внутренней среде организма человека вследствие ее инактивации протеазами, ингибиторами ферментов и кислой средой желудка (и/или двенадцатиперстной кишки) [4, 5, 9, 10].

К преимуществам микробиологических ферментов относится и более широкая субстратная специфичность, чем у панкреатинсодержащих ферментов. Вследствие этого ферментные препараты на основе микробиологических субстанций не нуждаются во введении дополнительных гидролизующих компонентов (например, гемицеллюлазы для расщепления полисахаридов растительных оболочек) [4, 5, 9, 10].

Следует отметить, что преимуществом препаратов на основе микробиологических ферментов является отсутствие риска инфицирования больного различными зоонозами, низкая вероятность аллергии. Кроме того, отсутствует необходимость специального выращивания животных как источника получения сырья для изготовления ферментных препаратов [4, 5, 9, 10].

Определённое преимущество микробиологических ферментных препаратов состоит также в сохранении их активности в широком диапазоне температур, что облегчает условия хранения [4, 5, 9, 10]. Следует учитывать, что липаза (наиболее «чувствительный» панкреатический фермент) через 8 месяцев после изготовления препарата теряет 20 % активности [1].

Следует также отметить, что в отношении такого ферментного препарата, как Солизим (на основе микробиологической липазы) (ОАО «Витамины», г. Умань) имеются сведения не только о его заместительном липолитическом действии, но и о стимулировании собственной внешнесекреторной функции поджелудочной железы [9].

Эта информация была подтверждена нашими исследованиями по влиянию препарата Сомилаза (на основе микробиологических липазы и амилазы) (ОАО «Витамины», г. Умань) на активность пищеварительных ферментов intactных крыс. Установлено, что длительное, в течение 2-х недель введение Сомилазы внутрь в дозе 114 мг/кг (что соответствует пересчёту суточной терапевтической дозы для человека на крыс [11]) не угнетает ферментативную активность дуоденального содержимого в сравнении с контролем (животные, получавшие дистиллированную воду). Доказано достоверное стимулирующее влияние на 21.4 % амилолитической активности. В отношении протеолитической и липолитической активностей установлена тенденция к стимулирующему действию — повышение на 11.4 % и 10.4 %, соответственно.

Таким образом, стимулирующее действие в отношении активности собственных ферментов, установлено не только для Солизима на основе микробиологической липазы, но и для

комплексного препарата Сомилаза на основе микробиологических субстанций липазы и амилазы. Указанное является благоприятным фактором, учитывая, что большинство ферментных препаратов в условиях длительного их применения не только не стимулируют, а подавляют ферментовыделительную функцию поджелудочной железы, и после их отмены секреция поджелудочной железы остается сниженной.

Кроме того, следует учитывать, что развитие синдрома мальабсорбции при гастроэнтерологической патологии разнообразного генеза может привести к появлению симптомов гиповитаминозов, дефициту микро- и макроэлементов, а также к железодефицитной, мегалобластной, витаминдефицитной анемии [2]. При лечении фолиеводефицитной анемии следует учитывать, что панкреатин имеет свойство образовывать комплексы с фолиевой кислотой, инактивируя ее с нарушением всасывания. Их совместное применение является неэффективным. В указанном случае следует назначать препараты, в состав которых входят микробиологические и растительные ферменты (Пепфиз, Пепзим, Энзимтал, Солизим, Солизим форте, Сомилаза).

Лекарственные средства Солизим и Сомилаза известны с 1982 года. Их разработкой и изучением занимались ведущие специалисты Всесоюзного НИИ антибиотиков и ферментов медицинского назначения (г. Москва) [12]. В 1999 году выпуск этих препаратов в Украине был освоен на Уманском витаминном заводе [13].

До 2004 года таблетки Солизим в качестве действующей субстанции содержали липазу из *Penicillium solitum*, таблетки Сомилаза — комплекс липазы из *Penicillium solitum* и α -амилазы из *Bacillus subtilis*.

В результате проведенных совместных работ лаборатории биохимической фармакологии ГП ГНЦЛС и специалистов ОАО «Витамины» (г. Умань) было налажено воспроизводство хорошо известных ферментных препаратов Сомилаза и Солизим на основе импортных субстанций — микробиологической липазы (липаза AP) и амилазы (грибковая диастаза) (Япония).

Липаза AP экстрагирована и очищена в компании «Amano Pharmaceutical Ltd.» из культуры гриба *Aspergillus filamentous*.

Грибковая диастаза (биодиастаза-2000) является пищеварительным ферментным препаратом, полученным путем инкубации плесени, принадлежащей к разным видам *Aspergillus*, а также экстракции и очистки образовавшегося

ся фермента, который действует как амилолитический препарат — расщепляет сложные углеводы (крахмал) до простых дисахаридов (мальтоза, мальтотриоза). Под действием 1 г грибковой диастазы расщепляется 2 кг сухого крахмала.

В настоящее время на их основе выпускаются не только такие отечественные препараты как Солизим (липаза из культуры гриба *Aspergillus filamentous*) и Сомилаза (грибная диастаза; липаза из культуры гриба *Aspergillus filamentous*), но и препарат Солизим форте, таблетки (ЗАО «Технолог», г. Умань). В состав препарата входит субстанция липазы, обеспечивающая 40000 ЛЕ (или 3000 ЕД FIP) липазы, что позволяет применять одну таблетку на прием вместо двух таблеток обычного Солизима.

Номенклатура лекарственных средств на основе ферментов микробиологического происхождения на фармацевтическом рынке Украины представлена также импортными ферментными препаратами в различных лекарственных формах: Пепфиз, таблетки (грибная диастаза, папаин и др.) фирмы «Ranbaxy» (Индия); Пепзим, сироп (грибковая диастаза 1:800, папаин и др.) и Энзимтал, драже (амилаза грибковая 1:1200, папаин и др.) фирмы «Дженем Биотек» (Индия), Юниэнзим, таблетки (грибковая диастаза 1:800, папаин и др.) фирмы «Юникем» (Индия) и др..

Имеются сведения о том, что такие ферментные препараты, как Сомилаза, Солизим и другие, содержащие липазу фунгального происхождения, в ряде случаев являются менее эффективными при хроническом панкреатите с внешнесекреторной недостаточностью и могут оказывать цитотоксическое или холестатическое воздействие, а при контакте с соляной кислотой их активность резко падает [14], между тем при клиническом применении их терапевтическая эффективность и хорошая переносимость была неоднократно подтверждена в лечебных учреждениях Украины [9, 12, 15-17].

Так, по данным проф. Губергриц Н.Б., назначение препарата Солизим (по 1 таблетке 3 раза в день в течение 15 — 17 дней) при лечении 30 больных хроническим панкреатитом в стадии обострения показало, что его эффективность более выражена при умеренной и лёгкой степени панкреатической недостаточности. Существенного влияния на выраженность симптомов при тяжелой панкреатической недостаточности Солизим не оказывал. Его применение при умеренной и лёгкой степени панкреатической недостаточности позволило достоверно снизить степень тяжести болевого синдрома (с 2.07 до

1.47) и диспепсических явлений (с 2.20 до 0.93). У пациентов с лёгкой и умеренной внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы под влиянием лечения значительно уменьшалась частота стула (с 3.2 ± 0.9) раз до (2.3 ± 0.7) раз в сутки) и выраженность стеатореи. Причем у 10 больных этой группы после лечения стеаторея вообще не выявлялась. Кроме того, был также отмечен прирост массы тела в процессе лечения на (2.3 ± 0.7) кг [9].

Эффективность Солизима доказана в лечении больных хроническим холециститом, желчнокаменной болезнью и постхолецистэктомическим синдромом (ПХЭС). Препарат Солизим назначали в дозе 60 тыс. ЛЕ (3 таблетки) в сутки в течение двух недель. Установлено, что применение Солизима способствовало нормализации работы желудочно-кишечного тракта. Значительно уменьшился болевой и диспепсический синдромы, через две недели лечения полностью исчезали метеоризм и запор. У большинства больных (82.2 %) отмечалось отсутствие или уменьшение выраженности стеатореи [12].

В другом исследовании оценивали эффективность Солизима при лечении нарушений пищеварения у 50 гастроэнтерологических больных следующих групп: I — 10 больных энтероколитом с избыточным бактериальным ростом (2 таблетки 3 раза в день); II — 14 больных с пострезекционным и демпинговым синдромом (2 таблетки 4 раза в день); III — 11 больных с ПХЭС (2 таблетки 4 раза в день (при наличии боли ночью дополнительно 2 таблетки перед сном)) и IV — 15 больных хроническим панкреатитом (1 таблетка 3 раза в день). Установлено, что через 3 сут. после начала лечения у больных всех групп значительно уменьшились проявления основного заболевания. На 8-12 сут. лечения у 90 % больных исчезли вздутие живота, тошнота, нарушение дефекаций и сухость во рту. У больных II и III групп полностью были устранены проявления диспепсического синдрома [12].

Сохранение активности в широком диапазоне кислотности делает Солизим препаратом выбора для коррекции внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, возникающей на фоне язвенной болезни. Доказано, что включение в комплексную терапию язвенной болезни препарата Солизим способствует существенной регрессии болевого, диспепсического синдромов путем компенсации внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы. Важным является позитивное влияние Солизима в отношении болевого синдрома.

Положительные результаты исследователи также отметили при легкой степени внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы [15].

По данным проф. Харченко Н.В. клинические испытания препарата Сомилаза, в котором принимали участие 60 больных хроническим панкреатитом с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы с легкой и средней степенью выраженности, показали, что препарат Сомилаза (в дозе 2 таблетки 3 раза в день; курс 21 день) эффективен в устранении болевого синдрома легкой и средней степени выраженности, а также вздутия живота, стеатореи, и приводил к нормализации частоты дефекаций. При этом эффективность препарата Сомилаза не уступала по эффективности препарату Панкреатин, а по некоторым показателям даже превышала ее. В группе, получавших препарат Сомилаза, существенное улучшение отмечено у 23.3 % больных; улучшение — у 60.0 %; состояние оставалось без изменений у 16.7 % больных; случаев ухудшения не наблюдалось [12].

Хотя в литературе последних лет четко указывается на то, что купирование болевого синдрома при хроническом панкреатите возможно лишь при введении в двенадцатиперстную кишку достаточного количества протеаз (трипсина) [4-8, 10], клинические данные свидетельствуют о позитивном влиянии Солизима и Сомилазы в отношении купирования болевого синдрома легкой и средней тяжести. Н.Б. Губергриц объясняет это тем, что ферментные препараты косвенно влияют на моторику гастродуоденальной зоны и антродуоденальную координацию, так как в регуляции этой моторики участвуют продукты гидролиза жиров (жирные кислоты и моноглицериды). Только при достаточной активности липазы гидролиз жиров осуществляется в нормальном объеме, обеспечивая адекватное количество продуктов гидролиза в просвете кишки [4-8].

В отечественной литературе также представлены данные по клинической эффективности импортных ферментных препаратов на основе энзимов микробиологического происхождения (грибковой диастазы). Так, препарат Пепфиз («Ranbaxy», Индия) снимает симптомы, связанные с гиперацидностью желудочного сока, газообразованием и неэффективным перевариванием углеводов и белков, тем самым улучшая качество жизни пациентов. Установлено, что у больных с хроническим гастритом, рефлюкс-эзофагитом, язвенной болезнью желудка вне обострения (рубцовая деформация антраль-

ного отдела), язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, хроническим панкреатитом, хроническим колитом, принимавших Пепфиз по 1 таблетке 3 раза в день в течение 4 недель, быстрее нормализовался аппетит, исчезали тошнота, отрыжка, тяжесть в желудке, метеоризм, нормализовался стул [18].

При изучении эффективности препарата Пепзим («Дженем Биотек», Индия) у больных хроническим панкреатитом легкой степени тяжести в стадии обострения с сопутствующим хроническим гастритом и хроническим холециститом показано, что его прием у всех больных способствовал значительному уменьшению болевого синдрома уже в первые дни лечения. К концу лечения (на 18 сут.) незначительные боли в верхних отделах живота сохранялись только у двух больных (0.7 %). На фоне проводимого лечения у всех больных исчезли отрыжка и тошнота, нормализовался аппетит. У 7 больных, имевших до лечения пониженный вес, отмечалось увеличение массы тела в среднем на (0.5 ± 0.2) кг.

Применение препарата Пепзим способствовало нормализации консистенции кала, прекращению поносов и метеоризма у всех 28 обследованных больных. Результаты копрологического исследования выявили исчезновение креатореи, амилореи и стеатореи у всех пациентов, что указывало на улучшение процессов пищеварения в кишечнике. Исследование дуоденального содержимого до и после лечения также выявило положительную динамику. В процессе применения препарата Пепзим была отмечена его хорошая переносимость и отсутствие неблагоприятных побочных эффектов [19].

Имеются данные клинического испытания препарата Энзимтал («Дженем Биотек», Индия) с участием 30 детей в возрасте 5-15 лет. Дети основной группы дополнительно получали Энзимтал в дозе 1-3 драже в сутки в течение 3 недель в зависимости от клинических проявлений заболевания, характера стула, результатов копрологического исследования.

Результаты исследований свидетельствуют о более быстром купировании основных симптомов у детей, получавших Энзимтал. К 7-10 сут. болевой синдром купирован у 86.7 % детей основной группы (в контрольной — у 50 %). К 14 сут. на фоне применения Энзимтала уменьшились проявления диспепсического синдрома, а к 21 сут. полностью исчезли. Более быструю положительную динамику наблюдали и в проявлениях астеновегетативного синдрома. В процессе лечения у них более быстро восстанавливался аппетит, нормализовалась масса тела.

При оценке результатов копрологического исследования отмечена положительная динамика показателей, более выраженная у пациентов, получавших Энзимтал [20].

Обзор данных литературы также свидетельствует о хорошей переносимости препаратов на основе ферментов микробиологического происхождения. Ни в одном клиническом испытании не было зарегистрировано побочных эффектов исследуемых препаратов [9, 12, 15-20].

В Японии, где впервые были разработаны ферментные препараты неживотного происхождения, в настоящее время на фармацевтическом рынке более 80 % всех ферментных препаратов имеют бактериальную, 10 % — фунгальную природу и лишь небольшая часть имеет животное происхождение [3]. Кислотоустойчивый ферментный концентрат культуры гриба *Aspergillus oryzae* (грибковая диастаза) активно используется как в виде самостоятельных лекарственных форм (Луизим), так и в сочетании с ферментами поджелудочной железы (Комбизим композитум, Комбизим форте).

Следует отметить, что лекарственными формами имеющихся на рынке Украины ферментных препаратов на основе микробиологических субстанций, как показал обзор литературы, являются таблетки и сироп. Причем в жидкой лекарственной форме выпускаются ферментные препараты, содержащие только микробиологическую амилазу. Отсутствует такая лекарственная форма, как капсулы, содержащие микрочастицы или минимикросферы, которая по сравнению с таблетками является предпочтительней, так как малый размер частиц, кроме адекватного смешивания ферментного препарата с химусом, обеспечивает большую площадь соприкосновения ферментов с пищевым субстратом, в результате чего увеличивается пищеварительный потенциал, а также отсутствует явление асинхронизма [6-8]. Кроме этого, такая лекарственная форма позволяет сочетать в препарате различные активности в оптимальном соотношении, избегая их взаимного влияния (прежде всего, угнетения липазы протеазами), а также облегчит процесс дозирования лекарственного средства.

Таким образом, актуальным является создание препаратов на основе микробиологических ферментов для улучшения процессов пищеварения в форме капсул с микрочастицами или минимикросферами.

Учитывая высокую потребность Украины в ферментных препаратах, улучшающих процессы пищеварения, а также преимущества использования микробиологических субстанций

в клинике, и при производстве, хранении препаратов на их основе актуальными являются исследования, направленные на создание новых лекарственных средств данной фармакологической группы.

Выводы

1. Ферменты микробиологического происхождения имеют ряд преимуществ по сравнению с панкреатином: более широкий спектр действия и субстратную специфичность; хорошую биодоступность; проявление активности при различных значениях pH (кислом, нейтральном и щелочном); сохранение активности в широком диапазоне температур; устойчивость к ингибиторам ферментов поджелудочной железы и протеазам; стимулирующее влияние на собственную внешнесекреторную функцию поджелудочной железы, а также активацию липазы в отсутствие желчных кислот и колипазы.

2. Ферментные препараты на основе микробиологических субстанций широко используются в гастроэнтерологической практике. Их эффективность доказана у больных с легкой и средней степенью выраженности внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы различного генеза, а также в случаях сочетания ее с заболеваниями печени и желчного пузыря; они опосредовано влияют на степень выраженности болевого синдрома; предпочтительны в комплексной терапии фолиеводефицитной анемии и характеризуются хорошей переносимостью.

3. Учитывая преимущества использования ферментных препаратов на основе микробиологических субстанций, актуальными являются исследования, направленные на создание новых лекарственных средств на их основе в различных лекарственных формах (в том числе, капсул с микрочастицами или микросферами) для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта, обусловленных недостаточностью пищеварительных ферментов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дигестал - препарат выбора в энзимотерапии // Ежедельник Аптека. — 1998. — № 41. — С. 7.
2. Колганова К.А. Роль энзимов в лечении хронического панкреатита // Русский медицинский журнал. — 2007. — Т. 9, № 2. — С. 68-73.
3. Ферментные препараты, применяемые при недостаточности процессов пищеварения / Быков В.А., Демина Н.Б., Катаева Н.Н., Кеменова В.А. и др. // Хим.-фарм. журн. — 2000. — Т. 34, № 3. — С. 3-7.
4. Губергриц Н.Б. Принципы ферментной терапии в гастроэнтерологии // Сучасна гастроентерологія. — 2001. — № 3. — С. 20-26.
5. Губергриц Н.Б. Симптоматическая заместительная терапия хронического панкреатита: реальные возможности и

перспективы // Сучасна гастроентерологія і гепатологія. — 2000. — № 2. — С. 50-52.

6. Лапшин А.В. Место Креона в терапии ферментными препаратами поджелудочной железы // Русский медицинский журнал. — 2006. — № 2. — С. 117-121.

7. Мищенко Н. Креон: доказано практикой, проверено временем // Здоровье Украины. — 2007. — № 6. — С. 33.

8. Губергриц Н.Б. Расширение терапевтических возможностей ферментных препаратов: от таблеток до минимикросфер Креона // Здоровье Украины. — 2004. — № 13-16. — С. 20-22.

9. Губергриц Н.Б. Препарат Солзим у практиці гастроентеролога // Аптека. — 2003. — № 43 (414). — С. 3.

10. Старые и новые аспекты применения ферментных препаратов в гастроэнтерологии / Белоусова Е.А., Златкина А.Р., Морозова Н.А., Тишкина Н.Н. // Фарматека. — 2003. — № 7. — С. 39-44.

11. Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев Р.С. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности // Докл. АН СССР. — 1979. — № 5. — С. 1513-1516.

12. Клінічна ефективність препаратів Солзим та Сомілаза в лікуванні гастроентерологічних хворих // Нова медицина. — 2004. — № 6. — С. 74-75.

13. Порохняк-Гановська Л.А. Нові ферментні препарати // Еженедельник Аптека. — 1999. — № 2. — С. 7.

14. Минушкин О.Н., Елизаветина Г.А. Современные подходы к лечению заболеваний желудочно-кишечного тракта (аналитический обзор по материалам семинара) // Кремлевская медицина. Клинический вестник. — 1999. — № 2 // <http://compaq.viniti.ru/biolweb/nevrol/KM9902/>

15. Стародуб Є.М., Лазарчук Т.Б. Ферментозамісна терапія Солзімом у комплексному лікуванні виразкової хвороби // Нова медицина. — 2004. - № 5. — С. 72-75.

16. Донець О. Д., Афічук Л. В. Исследование клинического эффекта солизима у больных гастроэнтерологического профиля // <http://www.vitamy.com.ua>.

17. Подорожний А.П., Мисив Л.В. Эффективность Солизима в лечении больных хроническим холециститом, желчнокаменной болезнью и с ПХЭС в условиях курорта // <http://www.vitamy.com.ua>.

18. Новое качество жизни для гастроэнтерологических больных / Сереброва С., Кекус В., Фисенко В., Булаев В. и др. // Ремедиум. — 2000. — № 7-8. — С. 110.

19. Харченко Н.В., Опанасюк Н.Д. Ферментный препарат Пепсим в лечении больных хроническим панкреатитом // Мистецтво лікування // <http://www.m-l.com.ua>.

20. Кирик Д.Л., Полякова И.Ф. Энзимтал Применение при нарушениях пищеварения // Еженедельник Аптека. — 2002. — № 16. — С. 12.

Резюме

Маслова Н.Ф., Крамаренко О.О.

Ефективність застосування та актуальність створення нових ферментних препаратів на основі мікробіологічних субстанцій для нормалізації травлення

Наведено дані літератури, щодо переваг мікробіологічних ферментів для процесів травлення; про ефективність застосування у клініці наявних на ринку України ферментних препаратів на основі ензимів мікробіологічного походження, а також дані власних експериментальних досліджень впливу тривалого застосування препарату «Сомілаза» на ферментативну активність дуодентального вмісту інтактних тварин. Обґрунтовано необхідність і доцільність створення нових лікарських засобів у різних лікарських формах із використанням субстанцій ферментів мікробіологічного походження.

Summary

Maslova N.F., Kramarenko E.A.

Effectiveness of the use and urgency of the development of new enzymatic drug at the base of microbiological substance for digestion normalization

Data of the literature concerning preferences of microbiological enzymes for improvement of digestion processes, data of the effectiveness of the use in clinic of available in Ukrainian market of enzymatic drugs at the base of enzyme of microbiological origin, and also data of experimental studies of the impact of long-term administration of Somilase preparation on enzymatic activity of duodenal content of intact animals were given. Necessity and expediency of the development of new drugs in different drug forms with the use of substances of enzymes of microbiological origin were based.

Маслова Наталья Федоровна. Работает в ГП ГНЦЛС (с 1972). Ученый секретарь ГП ГНЦЛС. Д.б.н. (1994). Профессор (2000). Зав. лабораторией биохимической фармакологии ГП ГНЦЛС.

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

Андрюкова Л.Н.

Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств»

Оценка однородности дозирования глазных капель из многодозовых контейнеров согласно требованиям Государственной Фармакопеи Украины к дозированию лекарственных форм в виде растворов

Приведены результаты изучения однородности дозирования глазных капель украинского производства, выпускаемых в многодозовых контейнерах. Методики исследований и оценка результатов проведены согласно требованиям Государственной Фармакопеи Украины к дозированию лекарственных форм в виде растворов. Установлено, что однородность дозирования глазных капель не соответствует критериям приемлемости фармакопейных тестов. Показано влияние различных факторов на полученные результаты. Вопрос стандартизации дозирования глазных капель требует привлечения большого объема экспериментальных данных.

В предыдущей работе [1] была показана актуальность проведения исследований по изучению дозы и однородности дозирования глазных капель в многодозовых контейнерах, обозначены проблемы, связанные с отсутствием методологии этих исследований и критериев приемлемости для рассматриваемых показателей, предложены направления исследований по решению имеющихся проблем.

Целью настоящей работы является проведение экспериментальных исследований по оценке возможности использования требований Государственной Фармакопеи Украины (ГФУ) к однородности дозирования лекарственных форм (ЛФ) в виде растворов применительно к глазным каплям.

Объекты исследования

Контейнеры с капельницами, используемые украинскими фармацевтическими предприятиями в качестве первичной упаковки для глазных капель, которым присвоено кодовое обозначение:

- герметичные контейнеры вместимостью 1 мл, 5 мл, 10 мл из полиэтилена низкой плотности без добавок, соответствующего требованиям [2]. Капельное устройство является неотъемлемой составной частью контейнера, отверстие для высвобождения капель образуется перед первым применением препарата либо путем отрыва специального приспособления в верхней части контейнера (контейнер 1 мл), либо путем прокола штырем, расположенным в навинчивающейся защитной крышке (контейнеры 5 мл и 10 мл). Образование капли происходит при нажатии на стенки контейнера (код капельниц А, В);
- сборные контейнеры вместимостью 5 мл и 10 мл из полиэтилена низкой плотности без добавок, соответствующего требованиям [2]. Капельное устройство является отдельным элементом контейнера. Капельница имеет

отверстие специальной конструкции (на выходе внутреннее отверстие цилиндрической формы окружено конусообразным углублением): диаметр внутреннего отверстия составляет 0.4 мм. Образование капли происходит при нажатии на дно контейнера (код капельницы С);

- контейнеры из стекла медицинского марки УСП-1 вместимостью 5 мл и 10 мл с прилагаемой крышечкой-капельницей в стерильной вакуумной упаковке. Капельница, изготовленная из полиэтилена низкой плотности [2], без добавок, имеет отверстие цилиндрической формы: внутренний диаметр составляет 1.8 мм, наружный — 3.0 мм. Образование капли происходит при нажатии на стенки крышки-капельницы (код капельниц D, E).

Глазные капли:

- «Тауфон», выпускаемые во всех видах изучаемых контейнеров;
- «Тимолол» 0.25 % и 0.5 % (β -блокатор для лечения глаукомы), выпускаемые в некоторых видах изучаемых контейнеров;
- референтный препарат - глазные капли «Тимолол 0.5 %», выпускаемые зарубежной фирмой в герметичных полиэтиленовых контейнерах (код капельницы F).

Как видно из представленных характеристик объектов исследования, для герметичных контейнеров отсутствует информация о размере внутреннего диаметра капельного устройства. Это связано с отсутствием капельного отверстия при изготовлении, что объясняется спецификой технологии получения контейнеров (Blow-Fill-Seal packaging system — выдувающая-наполняющая-герметизирующая упаковочная система, например, Bottle-pack). Капельное отверстие образуется при вскрытии контейнера способом, предлагаемым в инструкции по применению препарата. Проводимые же за рубежом исследования в качестве одного из основных факторов, влияющих на объем об-

разующейся капли, указывают на конструктивные особенности контейнеров с капельницами (капельниц) (соотношение внутреннего и внешнего диаметров капельниц) [3]. То есть, приоритет отдается капельницам с калиброванным отверстием.

Взвешивание высвобождаемых капель проводили на аналитических весах фирмы «Sartorius» с точностью 10^{-4} г.

Для решения поставленных вопросов и оценки корректности полученных результатов исследований проведен статистический анализ согласно [2]: рассчитаны значения средней массы доз, стандартного отклонения, проведена проверка выборок на однородность.

Обоснование методологии исследований

При разработке методологии проведения исследований нами были приняты следующие критерии.

1. Доза

Согласно информации, приведенной в инструкциях по применению глазных капель, один прием препарата предусматривает закапывание или только 1 капли (препараты антиглаукомного, мидриатического действия) или 1-2, 2-3 капель (глазные капли различных фармакотерапевтических групп). Учитывая эти данные, а также информацию об эффективном объеме 1 капли [3, 5], в качестве дозы нами принята 1 капля препарата, извлекаемая капельными устройствами.

2. Количество доз (капель) в выборке и критерии оценки

В ведущих Фармакопеех отсутствуют статьи по определению однородности массы доз глазных капель, извлекаемых из многодозовых контейнеров. Учитывая, что глазные капли — это растворы, изучение и оценку однородности массы доз проводили согласно следующим фармакопейным тестам, применяемым к ЛФ в виде растворов.

а) 2.9.27 Однородность массы доз, извлекаемых из многодозовых контейнеров [2].

Требования данного теста распространяются на лекарственные средства для орального применения, в том числе, и на жидкие лекарственные средства (за исключением оральных капель) в многодозовых контейнерах, снабженных при производстве дозирующим устройством.

Доза: тест предусматривает отбор 20 доз из одного или нескольких контейнеров. Каждую дозу взвешивают отдельно и рассчитывают среднюю массу.

Критерии приемлемости: не более двух индивидуальных масс могут отклоняться от средней

массы более чем на 10 %. Причем, каждая индивидуальная масса дозы должна отклоняться от средней массы более чем на 20 %.

По аналогии, количество доз в наших исследованиях составляло 20 капель из каждого из пяти контейнеров одной серии. При обосновании размера выборки - количества контейнеров одной серии (для рассматриваемого теста - «из одного или нескольких контейнеров») использован подход [6] при отборе проб, согласно которому количество единиц отобранной продукции должно быть не менее 3 и не более 30. Количество контейнеров в наших исследованиях составило 5 штук для отечественных препаратов и 3 штуки для референтного препарата.

б) 2.9.40 Однородность дозированных единиц [4].

Требования распространяются на дозированные ЛФ, в том числе и на растворы в однодозовых контейнерах. Для растворов в однодозовых контейнерах, независимо от дозы действующего вещества, основным методом определения однородности дозированных единиц является расчетно-весовой метод.

Доза: для проведения испытаний отбирают 10 контейнеров, извлекают и точно взвешивают дозу из каждого контейнера.

Критерии приемлемости: рассчитывают приемочное число AV , которое для 10 дозированных единиц должно быть менее или равно максимально допустимому числу $L1 = 15.0$. При невыполнении данного условия, исследования проводят для 30 дозированных единиц. Приемочное число $AV \leq L1 = 15.0$, границы приемлемости для каждой дозированной единицы не должны превышать $\pm 25\%$.

В наших исследованиях условно приняли, что каждая капля — это доза из однодозового контейнера, количественное содержание лекарственного вещества (ЛВ) в препарате составляет 100 %. С учетом принятых допущений, приемочное число вычисляют по формуле:

$$AV = ks [4],$$

где:

k — константа приемлемости;

s — выборочное стандартное отклонение.

в) Общая статья «Жидкие лекарственные средства для орального применения», тест «Доза и однородность дозирования капель для орального применения» [4].

Доза: последовательно взвешивают 10 доз, каждая из которых соответствует необходимому количеству капель. Капли дозируют с помощью устройств, входящих в комплект упаковки препарата. Рассчитывают среднюю массу дозы.

Критерии приемлемости: масса каждой дозы не должна отклоняться от средней массы более чем на 10 %. Суммарная масса 10 доз не должна отличаться более чем на 15 % от номинальной массы 10 доз.

3. Субъективный фактор

Образование капли при извлечении из исследуемых контейнеров происходит при условии надавливания на различные его элементы. Это определяет приложение различных усилий, которые не могут быть одинаковыми у различных людей. Согласно литературным данным, величина капли зависит и от силы сдавливания контейнера и времени извлечения капли [3, 7, 8]. Все эксперименты выполнены одним исследователем. Для сравнения результатов в испытаниях отдельных препаратов и капельниц принимали участие три исследователя.

4. Угол наклона капельницы при проведении исследований

При закапывании препарата флакон с капельницей должен находиться под углом 90° по отношению к конъюнктивальному мешку (рекомендации в инструкциях по применению препаратов). На практике этот угол колеблется от 45° до 90°. Из литературных данных [3, 7] известно, что угол наклона капельницы, при котором происходит извлечение капли, оказывает существенное влияние на объем капли. Поэтому для сравнения результатов нами использованы два положения капельницы: под углами 45° и 90° по отношению к вертикальной поверхности.

5. Оценка однородности дозирования должна базироваться на результатах различных серий препаратов (капельниц). С этой целью для некоторых препаратов проведено исследование двух серий препарата.

Результаты исследований и их обсуждение

Рассмотрим последовательно результаты выполнения тестов по однородности дозирования, как приведено в разделе по методологии исследования.

а) 2.9.27 Однородность массы доз, извлекаемых из многодозовых контейнеров

Результаты соответствия критериям приемлемости, полученные при изучении *однородности массы доз*, извлекаемых из всех видов изучаемых контейнеров (по 5 капельниц в каждом) одним из исследователей, представлены в Табл. 1.

Как видно из Табл. 1, требования данного теста выполнимы только для капельницы **С** при извлечении трех изученных препаратов: все полученные значения массы доз в выборках для пяти контейнеров не отклоняются от средней массы более чем на 10 % для «Тауфона», для двух других препаратов величины отклонений не превышают 14 %. Однако, как будет показано ниже, это результаты, полученные одним из исследователей. У других исследователей эти результаты могут отличаться. Необходимо также отметить, что это капельница с калиброванным отверстием.

Капельницы **А** и **В** показали соответствие тесту только в одном из двух изучаемых препаратов. Для капельницы **А** количество несоответствий в выборках составляет 3-6 с максимальным значением отклонений от средней массы до 21.5 %, для капельницы **В** — 3-9 несоответствий с максимальным значением отклонений 19.5 %.

Для капельниц **Д** и **Е** критерии теста невыполнимы. Количество несоответствий критериям теста в выборках составляет от 2 до 12, максимальная величина отклонений от средней массы составляет 25.1 %.

Таблица 1

Количество несоответствий критерию приемлемости, полученных при изучении однородности массы доз глазных капель

Код капельницы	Наименование глазных капель														
	Тауфон					Тимолол 0.25 %					Тимолол 0.5 %				
	объект исследования в выборке для каждого вида капельниц														
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
А	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	6	4	3	6	4
В	6	3	9	7	8	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-
С	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2	1	1
Д	4	4	3	3	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Е	2	2	6	6	4	-	-	-	-	-	5	12	8	6	6
Ф	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	0	0	*	*

Примечания:

— — в данном виде капельниц препарат не производится;

* — исследования не проводились.

Референтный препарат «Тимолол 0.5 %» (капельница **F**) показал соответствие тесту несмотря на то, что отверстие в капельнице некалиброванное (образуется путем прокола штырем, расположенным в защитной крышке). Это указывает на надлежащий материал и оптимальность конструкции пробивного устройства, расположенного в накручивающейся крышке. Во всех трех выборках отсутствуют отклонения со значениями выше 10 %.

На примере капельниц, для которых не выполнимы требования теста однородности массы доз, видно, что внутри каждой выборки между капельницами отсутствует однородность: количество несоответствий колеблется от 0-2 до 5-12. Причем величины этих отклонений внутри выборки для одной из пяти исследуемых капельниц могут составлять 1-25 %. В Табл. 2 приведены результаты изучения однородности массы доз глазных капель «Тимолол 0.5 %» из капельницы **E**, показавшей наихудшие результаты.

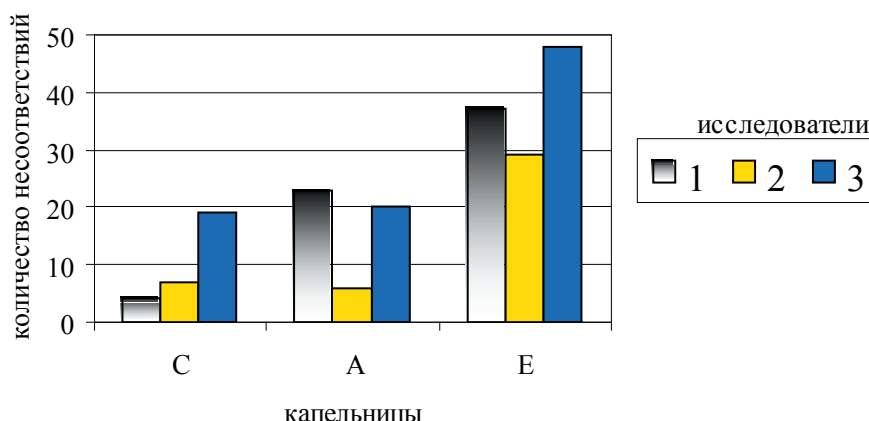
На Рисунке и в Табл. 3-5 приведены результаты изучения влияния различных факторов на однородность дозирования.

Изучение влияния *субъективного фактора* (Рис. 1, Табл. 3) показало, что сила сдавливания контейнера и время извлечения капли оказывают существенное влияние на результаты исследования. Количество отклонений от величины критерия приемлемости, полученное тремя исследователями при извлечении глазных капель «Тимолол 0.5 %» из капельниц **A, C, E**, может составлять, например, от 6 до 23 внутри одного вида капельницы. Наибольшее суммарное количество несоответствий критерию приемлемости получено всеми тремя исследователями внутри выборки одной серии для капельницы **E** с максимальным значением отклонения от средней массы 36 %, наименьшее — для капельницы **C**. Больше всего несоответствий и максимальных величин отклонений от средней массы получено исследователем 3. Таким образом, проведенные исследования по-

Таблица 2
Данные по однородности массы доз глазных капель «Тимолол 0.5 %», извлекаемых из капельницы **E**

Номер дозы (капли)	Масса дозы и величина ее отклонения от средней массы для 5 объектов исследований в выборке									
	капельница 1		капельница 2		капельница 3		капельница 4		капельница 5	
	m_1	d	m_2	d	m_3	d	m_4	d	m_5	d
1	31.5	0.6 %	30.2	10.2 %	37.5	10.2 %	34.5	0.9 %	30.5	6.5 %
2	30.1	5.0 %	28.5	15.2 %	29.0	14.8 %	29.1	14.9 %	30.4	6.8 %
3	36.4	14.9 %	38.9	15.7 %	31.6	7.2 %	27.9	18.4 %	32.1	1.6 %
4	28.6	9.7 %	30.4	9.6 %	39.6	16.4 %	32.3	5.5 %	32.9	0.9 %
5	29.4	7.2%	39.5	17.5 %	33.8	0.7 %	39.0	14.1 %	26.5	18.8 %
6	33.7	6.4 %	37.5	11.5 %	32.1	5.7 %	35.7	4.4 %	35.9	10.1 %
7	30.1	5.0 %	31.0	7.8 %	35.3	3.7 %	38.7	13.2 %	27.7	15.1 %
8	28.8	9.1 %	35.2	4.7 %	35.5	4.3 %	37.5	9.7 %	40.8	25.1 %
9	33.7	6.4 %	38.2	13.6 %	32.0	6.0 %	36.9	8.0 %	31.4	3.7 %
10	32.2	1.7 %	31.5	6.3 %	27.7	18.6 %	31.5	7.8 %	32.0	1.9 %
11	30.5	3.7 %	30.2	10.2 %	33.7	1.0 %	34.1	0.2 %	33.4	2.4 %
12	30.7	3.1 %	33.7	0.2 %	38.4	12.8 %	30.9	9.6 %	40.5	24.2 %
13	34.9	10.2 %	35.3	5.0 %	34.1	0.2 %	39.0	14.1 %	32.9	0.9 %
14	28.0	11.6 %	33.7	0.2 %	31.6	7.2 %	31.8	7.0 %	32.6	0.1 %
15	33.8	6.7 %	41.2	22.5 %	39.8	16.9 %	35.5	3.9 %	31.9	2.2 %
16	27.9	11.9 %	30.5	9.3 %	37.7	10.8 %	37.1	8.5 %	32.9	0.9 %
17	35.1	10.8 %	30.0	10.8 %	31.4	7.7 %	30.5	10.8 %	31.6	3.1 %
18	33.5	5.8 %	39.0	16.0 %	27.7	18.6 %	30.9	9.6 %	34.7	6.4 %
19	30.0	5.3 %	28.5	15.2 %	37.1	9.0 %	34.7	1.5 %	32.8	0.6 %
20	34.6	9.2 %	29.5	12.3 %	35.1	3.1 %	36.0	5.3 %	28.9	11.4 %
$m_{ср.}$	31.7		33.6		34.0		34.2		32.6	
количество отклонений свыше 10 %		5		12		8		6		6

Рисунок



Суммарное количество несоответствий критерию приемлемости однородности массы доз, полученное тремя исследователями при извлечении глазных капель «Тимолол 0.5 %»

казали необходимость учитывания влияния человеческого фактора при проведении исследований по стандартизации дозирования глазных капель из многодозовых контейнеров и изучения различных путей его минимизации (автоматизация отбора доз с помощью устройства, позволяющего контролировать силу нажатия на флакон и время извлечения капли, увеличение количества исследователей).

Изучение однородности массы доз на примере глазных капель «Тимолол 0.5 %» из капельницы А двух серий показало отличающиеся результаты – суммарные количества несоответствий критерию приемлемости в выборках из пяти капельниц составляют 13 и 23.

Таким образом, исследования показывают, что отсутствует однородность капельниц не только внутри серии, от серии к серии результаты также могут колебаться в широких пределах.

Изучение влияния *положения капельницы при извлечении препарата* на результаты исследования (Табл. 5) показало, что изменение угла наклона, например, капельницы В с 90° на 45° не повлияло на однородность массы доз высвобождаемого препарата.

Таким образом, проведенные исследования показали, что в зависимости от конструктивных особенностей капельниц и субъективного фактора критерии теста «Однородность массы доз» [6] для глазных капель, извлекаемых из многодозовых капельниц, не всегда являются приемлемыми.

б) 2.9.40 *Однородность дозированных единиц*

Соответствие массы извлекаемых доз требованиям теста «Однородность дозированных единиц» проведено для 10 и 30 капель изученных препаратов в различных видах капельниц по 5 штук каждой тремя исследователями. Результаты представлены в Табл. 6.

Таблица 3

Влияния субъективного фактора на результаты исследования однородности массы доз глазных капель «Тимолол 0.25 %», извлекаемых из капельницы В

Исследователь	Объект исследования в выборке					Всего
	1	2	3	4	5	
	Количество несоответствий критерию приемлемости					
1	0	0	0	0	0	0
2	1	1	3	1	1	7
3	4	3	0	1	1	9

Таблица 4

Количество несоответствий критерию приемлемости, полученное одним исследователем при изучении однородности массы доз глазных капель «Тимолол 0.5 %» различных серий (капельница А)

Серия препарата	Номер капельницы в выборке					Всего
	1	2	3	4	5	
1	6	4	3	6	4	23
2	1	4	4	2	2	13

Таблица 5

Результаты изучения влияния угла наклона капельницы при извлечении капель на однородность массы доз глазных капель «Тимолол 0.25 %», полученных одним исследователем для капельницы В

Угол наклона капельницы	Номер капельницы в выборке					Всего
	1	2	3	4	5	
	Количество несоответствий критерию приемлемости					
45°	1	0	0	0	1	2
90°	0	0	0	0	0	0

Как видно из Табл. 6, полученные результаты аналогичны результатам предыдущего теста. Сходимость результатов для одной и той же капельницы с различными препаратами отсутствует. Наилучшие результаты получены для капельницы С: в выборках для двух препаратов имеется только по одному отклонению от критерия приемлемости. Капельницы А и В показали соответствие тесту только с одним из двух изучаемых препаратов: капельница А — с «Тауфоном», капельница В — с «Тимололом 0.25 %». Для капельниц Д и Е критерии теста невыполнимы как для 10 доз, так и для 30 доз. Максимальная величина приемочного числа, полученная в исследованиях, составляет 30.1 %. Величины приемочного числа для 30 доз в большинстве выборок несколько ниже, чем для 10 доз.

Приведенная картина полученных результатов характерна, практически, для всех исследователей. Различия состоят в величинах при-

емочных чисел. В Табл. 7 приведены значения приемочного числа, полученные тремя исследователями для изученных видов капельниц с глазными каплями «Тимолол 0.5 %».

Из Табл. 7 видно, что при данном методе оценки субъективный фактор также оказывает влияние на полученные результаты. Отсутствует сходимость результатов как внутри каждого вида капельниц, так и у каждого исследователя внутри выборки.

Максимальные величины приемочного числа внутри одного вида капельниц у трех исследователей составляют, соответственно: капельница А — 22.7 %, 14.0 %, 27.7 %; капельница С — 17.8 %, 14.9 %, 30.1 %; капельница Е — 30.3 %, 30.6 % и 37.0 % (при норме 15.0 %).

Результаты, полученные при извлечении препарата «Тимолол 0.5 %» из капельницы А двух серий, одинаковые — для одной капельницы из пяти приемочное число менее 15.0 %, для остальных четырех — не соответствуют

Таблица 6

Значения приемочного числа AV (%), полученные при выполнении теста «Однородность дозированных единиц» одним исследователем для глазных капель в многодозовых контейнерах (критерий приемлемости $AV=15$)

Код капельницы	Наименование глазных капель														
	Тауфон					Тимолол 0.25 %					Тимолол 0.5 %				
	объект исследования в выборке														
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
А	5.9	10.8	8.4	5.8	12.3	-	-	-	-	-	22.7	12.6	16.4	22.0	16.0
	x	x	x	x	x	-	-	-	-	-	14.7	12.2	13.5	20.3	13.0
В	20.7	19.9	20.0	22.6	24.8	7.0	8.1	9.5	*	*	-	-	-	-	-
	18.0	17.1	19.3			9.7	9.8	8.9	*	*	-	-	-	-	-
С	7.6	10.3	5.9	7.4	5.8	10.5	10.2	9.3	6.3	12.3	6.5	8.6	17.8	13.3	12.0
	8.5	6.8	6.6	7.5	5.0	17.9	8.0	9.7	12.2	9.7	6.3	7.6	11.5	8.5	9.2
D	23.8	16.0	16.0	18.0	16.8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	15.5	13.0	11.5	14.3	15.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
E	17.5	16.2	23.3	18.0	19.6	-	-	-	-	-	19.4	29.3	26.5	27.6	30.3
	13.4	14.9	19.6	15.8	17.5	-	-	-	-	-	16.9	20.8	23.4	22.1	23.7
F	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	9.9	8.1	9.8	*	*
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6.8	8.0	8.6		

Примечания:

Значения, приведенные в верхней строке — результаты, полученные для 10 доз; в нижней — для 30 доз.

- — в данном виде капельниц препарат не производится;

* — исследования не проводились;

x — при объеме наполнения 1 мл отсутствует возможность извлечения 30 капель при среднем значении массы капли более 30 мкг.

Таблица 7

Изучение сходимости результатов, полученных тремя исследователями при проведении теста «Однородность массы доз» для многодозовых капельниц с глазными каплями «Тимолол 0.5 %» (10/30 доз)

Исследо- ватель	Приемочное число AV (%)														
	капельница А					капельница С					капельница Е				
	объект исследования в выборке														
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
1	22.7	12.6	16.4	22.0	16.0	6.5	8.6	17.8	13.3	12.0	19.4	29.3	26.5	27.6	30.3
	14.7	12.2	13.5	20.3	13.0	6.3	7.6	11.5	8.5	9.2	16.9	20.8	23.4	22.1	23.7
2	14.0	11.3	11.6	12.7	6.5	12.0	14.9	11.9	8.2	13.8	22.5	30.6	20.5	22.3	28.6
	10.5	10.2	11.2	9.7	6.3	8.7	10.0	9.4	10.6	12.1	15.4	19.5	15.7	20.7	18.0
3	23.8	8.5	14.1	27.7	18.3	12.5	14.9	20.0	30.1	18.5	30.7	36.5	24.3	37.0	33.1
	16.6	18.9	17.6	17.0	14.4	11.8	15.8	16.1	18.1	13.0	25.5	29.6	21.1	27.5	30.1

критерию приемлемости. Разброс величин приемочного числа составляет, соответственно, 16,0 % — 22,7 % и 16,6 % — 23,3 %.

Таким образом, проведенные исследования показали, что величина максимально допустимого приемочного числа $L = 15$ не является приемлемой для оценки однородности дозирования глазных капель из многодозовых упаковок. Максимальное экспериментальное значение достигает 37,0 %.

в) *Общая статья «Жидкие лекарственные средства для орального применения», тест «Доза и однородность дозирования капель для орального применения»*

Поскольку для глазных капель отсутствует информация о величине дозы, данный тест выполнялся только в части изучения однородности дозирования капель.

Из литературных данных [8, 9] известно, что на величину капель, извлекаемых из многодо-

Таблица 8

Количество несоответствий критерию приемлемости, полученных при изучении однородности дозирования глазных капель

Код капельницы	Наименование глазных капель																	
	Тауфон						Тимолол 0.25 %						Тимолол 0.5 %					
	объект исследования в выборке																	
	1	2	3	4	5	Σ	1	2	3	4	5	Σ	1	2	3	4	5	Σ
А	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	3	0	3	3	3	12
	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	4	3	1	5	1	14
	x	x	x	x	x	x	-	-	-	-	-	-	1	0	1	4	1	7
В	2	2	3	3	4	14	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-
	1	1	5	5	3	15	1	0	0	0	0	1	-	-	-	-	-	-
	3	2	2	3	1	11	1	1	0	0	0	2	-	-	-	-	-	-
С	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	2
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	1	0	0	0	0	1	2	0	0	1	0	3	0	0	0	0	0	0
D	4	1	1	2	1	9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	0	2	0	2	1	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	3	0	0	0	1	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
E	1	1	4	1	2	9	-	-	-	-	-	-	1	7	4	4	4	20
	1	1	3	3	2	10	-	-	-	-	-	-	3	4	3	2	2	14
	2	3	4	1	3	13	-	-	-	-	-	-	2	1	5	7	5	20
F	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	0	0	*	*	*
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	0	0	*	*	*
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	0	0	*	*	*

Примечания:

- — в данном виде капельниц препарат не производится;

* — исследования не проводились;

x — при объеме наполнения 1 мл отсутствует возможность извлечения 30 капель при среднем значении массы капли более 30 мкг.

зовых капельниц, влияет остаточный объем раствора в контейнере. В данном эксперименте нами проведено извлечение и взвешивание по одной 10 капель в отдельности по три раза для трех препаратов из изучаемых видов капельниц. Результаты приведены в Табл. 8.

Как видно из представленных результатов, количества несоответствий критерию приемлемости в трех экспериментах с использованием 10 капель отличаются: в серии результатов имеют данные для капельниц, которые во всех трех опытах показали несоответствие фармакопейным требованиям (Е), имеются также такие, которые в первом эксперименте показали несоответствие, а в двух последующих — соответствие, и наоборот (С). Имеется расхождение результатов и внутри пяти капельниц для всех видов капельниц. Максимальная величина отклонений составляет 29.5 %. То есть, полученные результаты показали, что для глазных капель в многодозовых упаковках количество объектов исследования внутри одного вида капельниц и кратность извлечения 10 доз должны быть более одного.

Однородность дозирования глазных капель, полученная тремя исследователями, приведена в Табл. 9.

Из данных, приведенных в Табл. 9, видно, что при проведении экспериментов закономерности, полученные в предыдущих опытах, аналогичны и для данного фармакопейного теста: влияние субъективного фактора присутствует не только внутри выборки для 5 капельниц, но и для параллельных измерений по 10 капель.

Сводные результаты изучения однородности дозирования на примере трех наименований глазных капель в различных видах капельниц представлены в Табл. 10.

Таким образом, проведенные исследования по изучению однородности дозирования глазных капель отечественного производства из многодозовых упаковок показали, что существующее многообразие видов и конструкций капельниц находится во взаимосвязи с различными факторами, оказывающими существенное влияние на однородность дозирования. Поэтому изучение однородности дозирования глазных капель из многодозовых контейнеров должно быть многосторонним и продолжено с привлечением большего количества статистических результатов.

Выводы

Предложена методология проведения исследований по изучению однородности дозирования глазных капель из многодозовых контейнеров.

Проведено изучение однородности дозирования глазных капель трех наименований, извлекаемых из контейнеров с различными видами капельниц, применяемых фармацевтическими предприятиями Украины.

Установлено отсутствие однородности извлекаемых доз глазных капель, оцененное в соответствии с фармакопейными тестами для жидких лекарственных форм. Величина отклонений от критериев приемлемости достигает 37.0 %. Отсутствие однородности дозирования глазных капель характерно как внутри серии одного вида капельниц, так и для различных серий того же вида капельниц.

Показано, что на однородность дозирования глазных капель влияют такие факторы:

- конструкция капельниц; предпочтение должно отдаваться капельницам с калиброванным отверстием, в большинстве экспериментов

Таблица 9

Результаты, полученные тремя исследователями при изучении однородности дозирования глазных капель «Тимолол 0.5 %» из многодозовых капельниц

Исследователь	Количество несоответствий																	
	капельница А						капельница С						капельница Е					
	объект исследования в выборке																	
	1	2	3	4	5	Σ	1	2	3	4	5	Σ	1	2	3	4	5	Σ
1	3	0	3	3	3	12	0	0	1	1	0	2	1	7	4	4	4	20
	4	3	1	5	1	14	0	0	0	0	0	0	3	4	3	2	2	14
	1	0	1	4	1	7	0	0	0	0	0	0	2	1	5	7	5	20
2	1	1	0	1	0	3	0	0	0	0	1	1	2	5	3	3	5	18
	1	1	1	0	0	3	1	0	0	0	1	2	1	2	1	1	2	7
	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	2	1	1	2	5	0	9
3	4	0	1	5	2	12	0	1	3	4	2	10	3	5	4	5	5	22
	1	1	2	1	0	5	0	1	3	1	0	5	2	6	3	2	2	15
	2	2	2	0	1	7	2	0	2	0	0	4	2	3	3	4	4	16

Таблица 10

Результаты изучения однородности дозирования глазных капель, извлекаемых из различных видов капельниц одним исследователем

Фармакопейный тест	Глазные капли «Тимолол»						Глазные капли «Тауфон»				
	0.25 %		0.5 %								
	капельница										
	В	С	А	С	Е	Ф	А	В	С	Д	Е
однородность массы доз (20 капель)	с	с	н	с	н	с	с	н	с	н	н
однородность дозированных единиц (10 капель)	с	с	н	с	н	с	с	н	с	н	н
однородность дозированных единиц (30 капель)	с	н	н	с	н	с	с	н	с	н	н
однородность дозирования капель (как для оральных капель)	н	н	н	с	н	с	с	н	с	н	н

Примечания:

с — соответствует требованиям;
н — не соответствует требованиям.

показавшим соответствие критериям приемлемости;

- количество объектов в выборке: оценка однородности по результатам, полученным с использованием только одной капельницы, может оказаться необъективной;
- субъективный фактор: количество несоответствий критериям приемлемости у различных исследователей для одного вида капельниц составляет 29-38 несоответствий; максимальная величина отклонений достигает 37.0 %.

Изучение однородности массы доз и факторов, влияющих на эту характеристику, требуют дальнейших исследований с привлечением большей номенклатуры глазных капель с различными физико-химическими свойствами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андрюкова Л.Н. Величина дозы глазных капель, извлекаемой из многодозовых контейнеров: актуальность, проблемы, направления исследований // Фармаком. — 2008. - № 3. — С. 16-21.
2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Доповнення 1. - Харків: РІРЕГ, 2001. — 2004. — 520 с.
3. Luc Van Santvliet, Annick Ludwig. Dispensing eye drops from flexible plastic dropper bottles. Part 1: Influence of the packaging characteristics // Pharm. Ind. - 1999. — Vol. 61, № 1. - P. 92-96.
4. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. - Доповнення 2. — Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. — 620 с.
5. Астахов Ю.С. Общие принципы медикаментозного лечения глаз / Астахов Ю.С., Егоров Е.А., Ставицкая Т.В. // Русский медицинский журнал. — 2004. — Т. 5, № 1.
6. Государственная фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. — 11-е изд., доп. — М.: Медицина, 1989. — С. 15-16.

7. Luc Van Santvliet, Annick Ludwig. Dispensing eye drops from flexible plastic dropper bottles. Part II: Influence of the physico-chemical properties of the formulation and the manipulation technique by the patient // Pharm. Ind - 1999. - Vol. 61, № 2, - P. 194-198.

8. German E.J. Eye drop container delivery: a source of response variation? / German E.J., Hurst M.A., Wood D. // Ophthalmic Physiol Opt. — 1997. - № 17(3). — P. 196-204.

9. Enzenauer R.W., Kao A., Williams T., Lambert R.W. // Eye Contact Lens. — 2003. - № 29 (4). - P. 238-240.

Резюме

Андрюкова Л.М.

Оцінка однорідності дозування очних крапель із багатодозових контейнерів відповідно до вимог Державної Фармакопеї України до дозування лікарських форм у вигляді розчинів

Наведено результати вивчення однорідності дозування очних крапель українського виробництва, що випускаються у багатодозових контейнерах. Методики досліджень та оцінка результатів проведено відповідно до вимог Державної Фармакопеї України до дозування лікарських форм у вигляді розчинів. Встановлено, що однорідність дозування очних крапель не відповідає критеріям прийнятності фармакопейних тестів. Показано вплив різних чинників на одержані результати. Питання стандартизації дозування очних крапель вимагає залучення великого об'єму експериментальних даних.

Summary

Andryukova L.N.

Estimation of the uniformity of the dosage of eye drops from multidose containers according requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine to the dosage forms as solutions

Data of the study of the uniformity of the dosage of eye drops of Ukrainian manufacture, produced in multidose containers, were given. Methods of studies and estimation of data according requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine to the dosage forms as solutions were conducted. It was determined that an uniformity of eye drops dosage did not

conform to criteria of the acceptability of pharmacopeic tests. An impact of different factors to obtained results was shown. Matter of the standardization of the dosage of eye drops required involvement of greater volume of experimental data.

Андрюкова Лариса Николаевна. Окончила Харьковский политехнический институт (1982), Нацио-

нальный аэрокосмический университет «ХАИ» (2002). Зав. лабораторией глазных, ушных и назальных лекарственных форм ГП ГНЦЛС (1996). К.фарм.н (1994). Ст.науч.сотр. (2000). Член Редакционного Совета Государственной Фармакопеи Украины.

УДК 615.33:577.181.7]:615.456

Науменок Л.Г.

Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств»

Разработка состава и изучение стабильности раствора ципрофлоксацина для парентерального применения

Изучена стабильность раствора ципрофлоксацина лактата 0.2 % различных составов - с использованием буферных агентов и без них. Определен оптимальный состав препарата. Изучено влияние физико-химических свойств первичной упаковки на показатели качества испытуемого лекарственного средства.

Ципрофлоксацин - противомикробный препарат широкого спектра действия из группы фторхинолона, он широко применяется для лечения инфекций мочевыводящих, дыхательных путей, инфекций органов малого таза, желудочно-кишечного тракта, костей и суставов [1, 2, 3].

Для лечения тяжелых инфекций ципрофлоксацин применяют в форме инфузий, содержащих 200 мг активного вещества в 100 мл изотонического раствора. В Украине зарегистрированы следующие инфузионные препараты ципрофлоксацина зарубежных производителей: «Ципробай» (фирма «Bayer»), «Ципролет» (фирма «Dr. Reddy's»), «Ципронат» (фирма «Genon Biotech»), «Ципрофлоксацин-Авант» (фирма «Seda Pharma») и др. Инфузионные растворы ципрофлоксацина выпускают в виде ципрофлоксацина лактата, 0.2 % раствора, в бутылках по 100 мл и 200 мл, и в виде ципрофлоксацина гидрохлорида, 0.2 % раствора, в бутылках по 100 мл и 200 мл [2].

Целью настоящей работы являлась разработка состава раствора ципрофлоксацина лактата 0.2 % со сроком годности более 2 лет, а также изучение влияния различных видов первичной упаковки и укупорочных средств на стабильность раствора в процессе хранения.

Объекты и методы исследования

Для исследований использовали субстанцию ципрофлоксацина фирмы «Vaischali Export Interworld», Индия, а также вспомогательные вещества (кислота молочная, натрия хлорид, динатрия эдетат, кислота лимонная и натрия цитрат) и раствор ципрофлоксацина лактата 0.2 %. Субстанция и вспомогательные вещества соответствуют требованиям [4, 5].

При выборе оптимального состава лекарственной формы испытания проводили методами ВЭЖХ, счетно-фотометрическим (невидимые механические частицы) и потенциометрическими методами.

Исследовалась стабильность раствора ципрофлоксацина 0.2 % при контакте с различными таро-укупорочными средствами: бутылки из стекла марки МТО и пробки из резины марки 52-369/1 производства «Киевгума» и марки V9263, FM 140/0 производства «Хелвет Фарма» (Бельгия) и пакеты из полипропилена PROPYFLEX TUBULAR PP 6010 фирмы «Sengewald Verpackungen & Co. KG» (Германия).

Результаты исследований и их обсуждение

Для изучения стабильности были наработаны серии препарата с использованием буферных компонентов и без них.

Серию 1 готовили следующим образом: в воде для инъекций при температуре (50-60) °С растворяли молочную кислоту и ципрофлоксацинооснование в присутствии 0.1 М раствора кислоты хлористоводородной, затем прибавляли динатрия эдетат и натрия хлорид. Перемешивали до полного растворения. Доводили pH раствора 0.1 М раствором кислоты хлористоводородной до 4.0-4.3.

Серию 2 готовили аналогично, но без прибавления 0.1 М раствора кислоты хлористоводородной, с использованием цитратного буферного раствора pH 4.0.

Полученные растворы помещали в бутылки из стекла марки МТО и укупоривали пробками из резины марки 52-369/1. Проводили анализ полученных серий по следующим показателям: pH, посторонние примеси, прозрачность, коли-

Таблица 1

Результаты исследований ципрофлоксацина лактата 0.2 % для инфузий

Состав (г/100 мл)	Результаты анализа							
	исходные				после 2 лет хранения			
	рН (3.5-4.6)	прозрачность (ГФУ, 2.2.1)	посторонние примеси (не более 0.5 %)	количественное содержание (0.180 г/100 мл - 0.220 г/100 мл)	рН (3.5-4.6)	прозрачность (ГФУ, 2.2.1)	посторонние примеси (не более 0.5 %)	количественное содержание (0.180 г/100 мл - 0.220 г/100 мл)
<u>Серия 1</u> ципрофлоксацин – 0.2; кислота молочная – 0.68; натрия хлорид – 0.9; динатрия эдетат – 0.01; 0.1 М раствор кислоты хлористоводородной - до рН 4.0-4.3	4.1	соответствует	0.2	0.195	3.9	не соответствует	0.25	0.190
<u>Серия 2</u> ципрофлоксацин – 0.2; кислота молочная – 0.68; натрия хлорид – 0.9; динатрия эдетат – 0.01; цитратный буферный раствор рН 4.0	4.0	соответствует	0.2	0.198	4.0	соответствует	0.2	0.195

чественное содержание. Результаты исследований представлены в Табл. 1.

Как видно из Табл. 1, после 2 лет хранения ципрофлоксацина лактат 0.2 % (серия 1) не соответствует АНД по показателю «Прозрачность».

Ципрофлоксацина лактат может находиться в растворе в двух формах: ионизированной и неионизированной. В водных растворах он диссоциирует с образованием лактат-иона и протонированного основания. Для того, чтобы избежать сдвига равновесия в сторону образования нерастворимого основания, необходимо ввести в раствор избыточное количество H^+ . Для этого в раствор вводят дополнительно кислоту хлористоводородную [8].

Проведенные исследования показали, что полученная система не является стабильной, и только прибавление буферных агентов увеличивает ее устойчивость (серия 2). Препарат (серия 2) соответствует АНД по всем показателям качества после 2 лет хранения.

В процессе хранения образцов препарата в бутылках из стекла марки МГО, закупоренных пробками из резины марки 52-369/1 (серии 1 и 2), вели наблюдения и проводили анализ образцов, позволяющий определить количество невидимых частиц в одном контейнере с раствором в процессе хранения [6, 7].

Анализ проводили счетно-фотометрическим методом. Результаты представлены в Табл. 2.

Как видно из Табл. 2, в процессе хранения препарата (серии 1, 2) видна тенденция к уве-

Таблица 2

Зависимость количества невидимых частиц в одном контейнере от состава препарата

Срок хранения	Состав препарата			
	серия 1		серия 2	
	количество частиц в 1 контейнере		количество частиц в 1 контейнере	
	≥ 10 мкм	≥ 25 мкм	≥ 10 мкм	≥ 25 мкм
исходное	600	32	600	32
3 мес.	650	35	650	35
6 мес.	720	40	720	40
12 мес.	800	80	800	50
18 мес.	1000	126	820	57
24 мес.	видимая взвесь	видимая взвесь	870	62
<i>требования:</i>				
ГФУ 1.2 [7]	6000	600	6000	600

личению количества невидимых частиц размером от 10 мкм до 25 мкм в одном контейнере, а после 2 лет хранения препарат (серия 1) не соответствует АНД по показателю «Прозрачность».

Можно предположить, что буферная смесь удерживает равновесие в системе и предотвращает образование плохо растворимого в воде ципрофлоксацина-основания. Препарат (серия 2), приготовленный на цитратном буферном растворе после 2 лет хранения отвечает требованиям [6] по содержанию невидимых механических частиц.

Было изучено влияние физико-химических свойств первичной упаковки на качество лекарственного препарата «Ципрофлоксацин, раствор для инфузий».

В качестве первичной упаковки для инфузионного раствора ципрофлоксацина использовали бутылки из стекла марки МТО и пакеты из полипропилена PROPYFLEX TUBULAR PP 6010 фирмы «Sengewald Verpackungen & Co.

KG» (Германия).

Стекло бутылки, будучи сложным сплавом, при длительном соприкосновении с водными растворами отдает со своей поверхности отдельные составные части. Деструкция внутреннего слоя стекла может вызывать образование механических включений, отсутствие которых строго регламентируется для инфузионных растворов [6, 9]. Кроме того, на стабильность растворов влияет физико-химическая стойкость укупорочных средств - пробок, зависящая от состава резины и от технологии производства. Нами была изучена стабильность раствора ципрофлоксацина лактата 0.2 % (серии 1 и 2) при контакте с пробками из резины марки 52-369/1 производства «Киевгума» и марки V9263, FM 140/0 производства «Хелвет Фарма», (Бельгия) [10, 11]. Результаты исследований представлены в Табл. 3 и 4.

В результате проведенных исследований установлено, что в растворе ципрофлоксацина 0.2 % в бутылках, изготовленных из стекла

Таблица 3

Результаты исследования стабильности раствора ципрофлоксацина 0.2 % (серия 1)

Показатель качества	Бутылки из стекла марки МТО		Пакеты из полипропилена PROPYFLEX TUBULAR PP 6010
	пробка 52-369/1	пробка V9263, FM 140/0	
<i>прозрачность</i> (ГФУ, 2.2.1) исходное 1 год 2 года	прозрачный прозрачный взвесь	прозрачный прозрачный взвесь	прозрачный прозрачный прозрачный
<i>посторонние примеси</i> (не более 0.5 %) исходное 1 год 2 года	0.2 0.22 0.25	0.2 0.21 0.24	0.2 0.21 0.24
<i>pH</i> (3.5-4.6) исходное 1 год 2 года	4.1 3.9 3.8	4.1 4.1 4.0	4.1 4.0 3.8
<i>запах</i> исходное 1 год 2 года	без запаха специфический запах специфический запах	без запаха без запаха без запаха	без запаха без запаха без запаха
<i>количественное содержание</i> (0.180 г/100 мл - 0.220 г/100 мл) исходное 1 год 2 года	0.195 0.193 0.190	0.195 0.194 0.192	0.195 0.193 0.191
<i>механические включения</i> (ГФУ 2.9.20) исходное 1 год 2 года	отсутствуют отсутствуют не соответствует	отсутствуют отсутствуют не соответствует	отсутствуют отсутствуют соответствует

марки МТО, при использовании пробок марки 52-369/1 на основе бутылкаучука при хранении препарата (серии 1 и 2) появляется специфический запах, обусловленный разложением тиурама, что можно предотвратить специальной предварительной обработкой пробок и силиконированием. В бутылках, укупоренных пробками марки V9263, FM 140/0, запаха не обнаруживается. Кроме того, препарат, приготовленный без буферных агентов, через 2 года не соответствовал АНД по показателям «Прозрачность» и «Механические включения», а препарат, приготовленный на буферной системе, в бутылках из стекла марки МТО, укупоренных пробками из резины марки 52-369/1 и пробками V9263, FM 140/0, через 2 года хранения соответствовал АНД по всем показателям. Раствор ципрофлоксацина 0.2 % (серии 1 и 2) в пакетах из полипропилена PROPYFLEX TUBULAR PP 6010 через 2 года хранения соответствовал АНД по всем показателям.

Поэтому для раствора ципрофлоксацина 0.2 %, приготовленного без буферных агентов,

могут быть рекомендованы в качестве первичной упаковки пакеты из полипропилена PROPYFLEX TUBULAR PP 601 (Германия). Раствор препарата, приготовленный с использованием цитратного буферного раствора, выдерживает срок хранения более 2 лет в бутылках из стекла МТО, укупоренных пробками марки 52-369/1 и V9263, FM 140/0, а также в пакетах из полипропилена PROPYFLEX TUBULAR PP 601 (Германия).

Выводы

1. Изучена стабильность раствора ципрофлоксацина лактата 0.2 % различных составов с использованием буферных агентов и без них. Определен оптимальный состав препарата.

2. Определено количество невидимых частиц в одном контейнере исследуемого препарата различных составов счетно-фотометрическим методом. После 2 лет хранения выявлена тенденция увеличения количества невидимых частиц в одном контейнере препарата, приготовленном без введения буферных агентов и с буферными агентами.

Таблица 4

Результаты исследования стабильности раствора ципрофлоксацина 0.2 % (серия 2)

Показатель качества	Бутылки из стекла марки МТО		Пакеты из полипропилена PROPYFLEX TUBULAR PP 6010
	пробка 52-369/1	пробка V9263, FM 140/0	
<i>прозрачность</i> (ГФУ, 2.2.1) исходное 1 год 2 года	прозрачный прозрачный прозрачный	прозрачный прозрачный прозрачный	прозрачный прозрачный прозрачный
<i>посторонние примеси</i> (не более 0.5 %) исходное 1 год 2 года	0.2 0.2 0.21	0.2 0.2 0.2	0.2 0.2 0.2
<i>pH</i> (3.5-4.6) исходное 1 год 2 года	4.0 4.0 3.9	4.0 4.0 4.0	4.0 3.9 3.9
<i>запах</i> исходное 1 год 2 года	без запаха специфический запах специфический запах	без запаха без запаха без запаха	без запаха без запаха без запаха
<i>количественное содержание</i> (0.180 г/100 мл – 0.220 г/100 мл) исходное 1 год 2 года	0.198 0.196 0.195	0.198 0.197 0.195	0.198 0.196 0.195
<i>механические включения</i> (ГФУ 2.9.20) исходное 1 год 2 года	отсутствуют отсутствуют отсутствуют	отсутствуют отсутствуют отсутствуют	отсутствуют отсутствуют отсутствуют

3. Изучено влияние физико-химических свойств первичной упаковки - бутылок из стекла марки МТО, укупоренных пробками марки 52-369/1 и V9263, FM 140/0, а также пакетов из полипропилена PROPYFLEX TUBULAR PP 601 (Германия) на показатели качества изучаемого лекарственного средства. Выбрана оптимальная упаковка для хранения препарата «Ципрофлоксацин, раствор для инфузий».

ЛИТЕРАТУРА

1. Лекарственные препараты в России: Справочник ВИДАЛЬ. 2006. - М.: АстраФармСервис, 2006. - 1632 с.
2. Компендиум 2006 — лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова — Киев: Морион, 2006. — 2270 с.
3. Яковлев С.В., Яковлев В.П. Краткий справочник по антибактериальной химиотерапии. - М: Центр по биотехнологии, медицине и фармации, 2002. — 127 с.
4. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». - 1-е вид. - Харків: РІРЕГ, 2001. - 556 с.
5. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». - 1-е вид. - Харків: РІРЕГ, 2001. - Додовнення 1. - 2004. - 520 с.
6. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». - 1-е вид. - Додовнення 2. - Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. - 620 с.
7. Надлежащая производственная практика лекарственных средств. Активные фармацевтические ингредиенты. Готовые лекарственные средства. Руководства по качеству. Рекомендации РИС/S / Под ред. Н.А. Ляпунова, В.А. Загория, В.П. Георгиевского, Е.П. Безуглой. - К.: МОРИОН, 2001. — 472 с.
8. Гаврилин М.В., Ушакова Л.С., Гонян С.А. Разработка и изучение стабильности инфузионной формы ципрофлоксацина гидрохлорида // Химико-фармацевтический журнал. — 2003. - № 2. - С 53-55.
9. Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. тр. / Под ред. В.П. Георгиевского, Ф.А. Конева. - ООО «РИРЕГ», 1996. — С. 606-620.
10. Сучасний асортимент таро-закупорювальних засобів і їх вплив на якість інфузійних розчинів / Гульпа В.С., Коритнюк Р.С., Трохимчук В.В., Гейнц І.В. // Ліки України. — 1999. — № 7-8. — С. 57-60.
11. Исследование влияния растворов для инъекций на физико-химические свойства резин / Рыжкова Е.В., Артемьев А.И., Шенфиль Л.З., Снеговская С.А. // Фармация. — 1993. — Т. 43, № 2. — С. 18-20.

Резюме

Науменок Л.Г.

Розробка складу та вивчення стабільності розчину ципрофлоксацину для парентерального застосування

Вивчено стабільність розчину ципрофлоксацину лактату 0.2 % різних складів - із використанням буферних агентів і без них. Визначено оптимальний склад препарату. Вивчено вплив фізико-хімічних властивостей первинної упаковки на показники якості лікарського засобу, що вивчається.

Summary

Naumenok L.G.

Development of pharmaceutical composition and stability of ciprofloxacin lactate solution for parenteral use

Stability of different pharmaceutical compositions of ciprofloxacin lactate 0.2 % solution with and without buffer agents has been studied. Optimal composition of preparation has been determined. Impact of physical and chemical characteristics of primary package on the quality indexes of test drug has been studied.

Науменок Людмила Григорьевна. Окончила Пятигорский фармацевтический институт (1982). Работает в ГП ГНЦЛС (с 1982). Ст. науч. сотр. лаборатории парентеральных и оральных жидких лекарственных средств. К.фарм.н (2004).

Стандартизація лікарських засобів

УДК 457.79:615.074

Георгиевский Г.В.

Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств»

Обоснование проведения анализа производных 1,2,4-триазола при кислотном титровании в неводных средах

По данным потенциометрического титрования в средах уксусной кислоты и уксусного ангидрида рассчитаны по модифицированному уравнению Гендерсона показатели pK_A для 7 веществ - производных 1,2,4-триазола (тиотриазолин, кардиотрил, а также веществ, применяемых в их синтезе). Полученные данные позволили установить оптимальные условия количественного определения и разработать методики количественного определения препаратов тиотриазолин и кардиотрил.

Системные исследования по синтезу производных 1,2,4-триазола, проведенные на кафедре фармацевтической химии ЗГМУ под руководством профессора Мазура И.А., показали возможность получения ряда биологически активных веществ различной направленности действия [1-3], что позволило создать оригинальный отечественный препарат — тиотриазолин [2].

Дальнейшие исследования биологической активности производных 1,2,4-триазола позволили установить, что бромид 1-(β-фенилэтил) (п-диметиламинобензальдегид)-1,2,4-триазолин (кардиотрил) обладает антиоксидантным, противоишемическим, β-адреноблокирующим, утероническим и снижающим глазное давление действием [4, 5].

Целью настоящей работы является разработка методики количественного определения кардиотрила и тиотриазолина методом титрования в неводных средах.

Для разработки методик количественного определения были проведены исследования по выбору условий количественного определения кардиотрила и тиотриазолина на основе величин pK в ряде неводных растворителей как биологически активных веществ, так и веществ, применяемых в их синтезе.

Расчет pK_B -показателей основности был проведен по данным потенциометрического титрования с использованием стандартной пары электродов: стеклянный-каломельный. Запись кривых титрования проводили на универсальном автоматическом титраторе 702 SET MET Titrino (фирма «Metrohm», Швейцария) с автоматической подачей титранта.

Исходя из влияния неводных растворителей на силу электролитов по Измайлову [8] и результатов, представленных в работах Дзюбы Н.П. и Георгиевского В.П. [9, 0], наиболее часто применяемыми растворителями являются

муравьиная кислота, уксусная кислота и уксусный ангидрид. При этом, являясь наиболее кислым из перечисленных растворителей, муравьиная кислота нивелирует основные свойства оснований, и отдельное определение оснований или двухкислотных оснований по степени нейтрализации невозможно. В то же время уксусная кислота дифференцирует ионы слабых оснований, что дает возможность отдельно определить основания с $pK_B = 4.3$ и $9-11$. Уксусный ангидрид одновременно усиливает и дифференцирует силу оснований, что позволяет отдельно определять смеси как сильных, так и слабых оснований.

Исходя из этих данных в качестве растворителей были выбраны муравьиная кислота, уксусная кислота и уксусный ангидрид.

Показатели констант ионизации рассчитывали по модифицированному уравнению Гендерсона [7, 9, 11]

$$pK_A = pK_A^{cm} + \frac{E_{1/2} - E_{1/2}^{cm}}{59},$$

где:

$E_{1/2}$ — потенциал полунейтрализации исследуемого вещества, определенный по кривым титрования в одной серии из 5 опытов;

$E_{1/2}^{cm}$ — значение потенциала константы ионизации стандартного вещества.

В качестве стандартного вещества взят антипирин — в уксусной кислоте $pK_A = 8.35$, в уксусном ангидриде $pK_A = 9.60$ [11].

При расчетах не учитывалось влияние ионной силы растворителя, в связи с чем значения pK являются не термодинамическими, а концентрационными константами. Однако поскольку титрование проводилось с разведенными растворами с концентрацией не выше 0.01 М, можно считать, что полученные значения pK близки к термодинамическим [7, 9, 10].

Таблица

Величины рК тиотриазолина, кардиотрила, а также веществ, применяемых в их синтезе

Вещество	Растворитель			
	уксусная кислота	уксусная кислота + ртути (II) ацетат	уксусный ангидрид	уксусный ангидрид + ртути (II) ацетат
кардиотрил	9.146	5.77	8.58	7.21
		9.54	11.39	9.24
	не титруется	6.99	10.30	9.33
амиотриазол	7.99	-	8.12	-
п-диметиламинобензальдегид	7.60	-	8.41	-
тиотриазолин	6.52	-	6.51	-
	8.64	-	8.64	-
морфолин	8.70	-	6.34	-
3-метил-1,2,4-триазаолил-5-тиоуксусная кислота	6.88	-	8.71	-

Ионные произведения растворителей, согласно ГФУ: уксусная кислота – 14.70, уксусный ангидрид – 14.5 [11]. Титрант – 0.1 М раствор кислоты хлорной (HClO₄) в кислоте безводной уксусной [11].

Чистоту исследуемых соединений контролировали методом ТСХ [6].

Как следует из кривых потенциометрического титрования, исследуемые соединения являются моно- или двухкислотными основаниями, с рК_А для кардиотрила и соединений, применяемых в его синтезе, от 7.9 до 11.39 (Рисунок).

При этом в уксусном ангидриде скачки потенциала более отчетливы. В то же время бромид 1-(β-фенилэтил)-4-амино-1,2,4-триазаолия не титруется в уксусной кислоте, а кардиотрил в уксусной кислоте является монокислотным основанием, в то время как в уксусном ангидриде - двухкислотным без дифференциации по константам ионизации. Связывание галогениона ртути (II) ацетатом позволило получить отчетливые кривые для 1-(β-фенилэтил)-4-амино-1,2,4-триазола, а также проводить титрование кардиотрила по ступеням ионизации.

Величины рК_А в исследуемых растворителях не позволили отдельно определять кардиотрил в смеси с веществами, участвующими в его синтезе, что еще раз подтверждает выводы, сделанные в работах Дзюбы Н.П. и Георгиевского В.П. [9, 10], о возможности отдельного определения в смеси веществ при различии в рК_А менее 2-х единиц.

Величины ΔрК_А ≥ 2 и кривые титрования тиотриазолина как в уксусной кислоте, так и в уксусном ангидриде позволяют отдельно определять по степеням диссоциации.

Исходя из полученных результатов, предложены методики количественного определения

тиотриазолина и кардиотрила в среде уксусного ангидрида.

Точную навеску вещества (тиотриазолина 0.05 г, кардиотрила 0.10 г) растворяют в 40 мл уксусного ангидрида, нагревают до полного растворения на водяной бане, титруют 0.01 М раствором хлорной кислоты в безводной уксусной кислоте.

Расчет проводят по 2-му скачку потенциала, что соответствует и переходу окраски индикатора (кристаллического фиолетового) от фиолетовой к зеленой.

1 мл 0.01 М раствора кислоты хлорной в безводной уксусной кислоте соответствует 0.01302 г тиотриазолина и 0.02002 г кардиотрила.

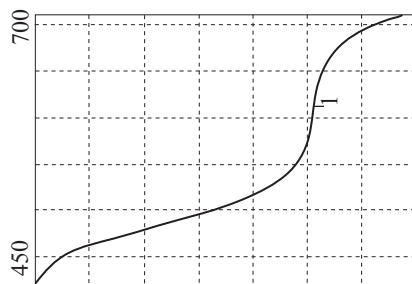
0.10 г кардиотрила растворяют в 35 мл уксусного ангидрида с добавлением 5 мл ацетата ртути и титруют 0.01 М раствором кислоты хлорной в безводной уксусной кислоте. Расчет проводят по 2-му скачку потенциала, что соответствует и переходу окраски индикатора (кристаллического фиолетового) от фиолетовой к желтой.

1 мл 0.01 М раствора кислоты хлорной в безводной уксусной кислоте соответствует 0.02002 г кардиотрила.

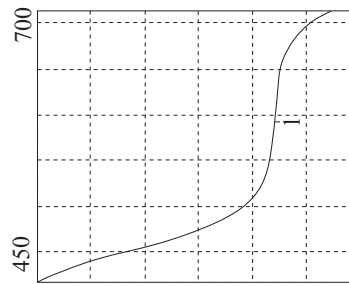
С целью сокращения стадии нагревания и пробоподготовки при проведении анализа тиотриазолина и кардиотрила, а также для получения более выраженного скачка потенциала, что сказывается на резкости перехода окраски индикатора (кристаллического фиолетового), предложены следующие методики количественного определения.

0.05 г тиотриазолина и 0.10 г кардиотрила растворяют в 40 мл смеси муравьиной кислоты и уксусного ангидрида (1:20) и титруют 0.01 М раствором кислоты хлорной в безводной уксусной кислоте.

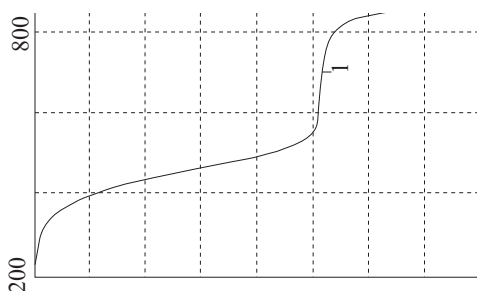
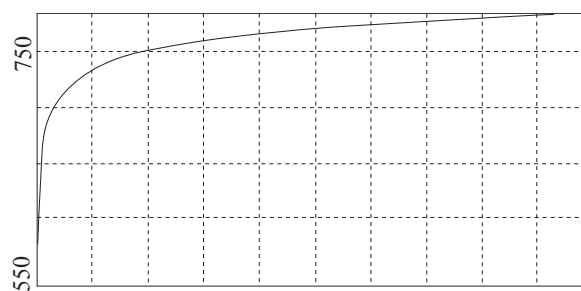
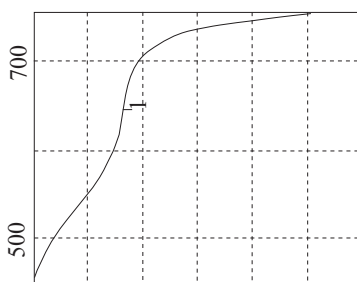
Рисунок



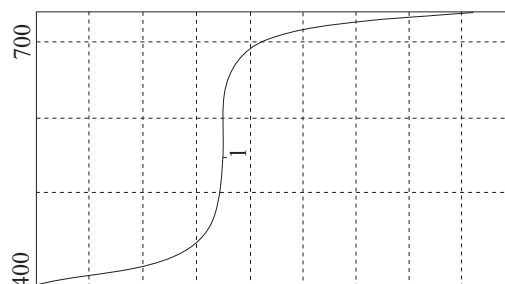
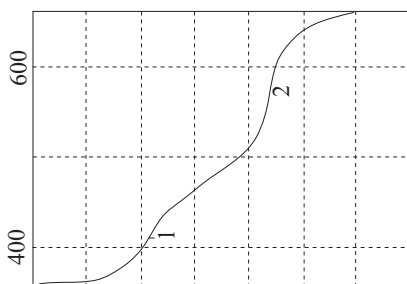
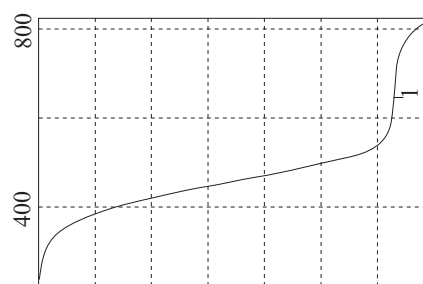
антипирин (уксусная кислота)



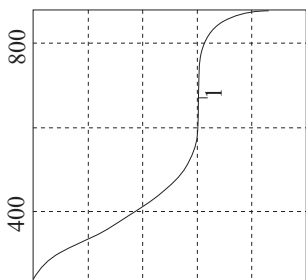
аминотриазол (уксусная кислота)

п-диметиламинабензальдегид
(уксусная кислота)1-(β-фенилэтил)-4-амино-1,2,4-триазолия
бромид (уксусная кислота)

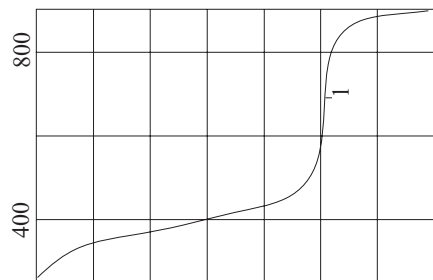
кардиотрил (уксусная кислота)

1-(β-фенилэтил)-4-амино-1,2,4-триазолия
бромид (уксусная кислота + ртути (II)
ацетат)кардиотрил (уксусная кислота + ртути (II)
ацетат)

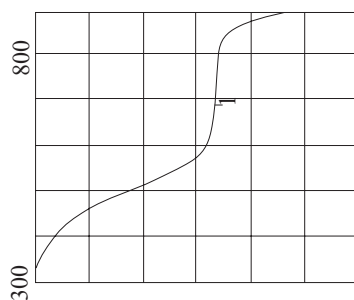
антипирин (уксусный ангидрид)



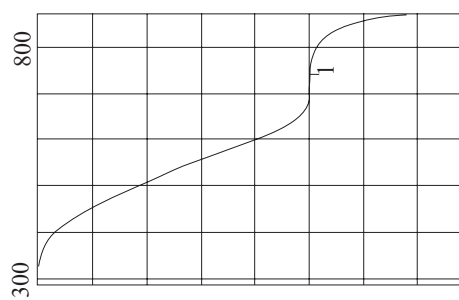
аминотриазол (уксусный ангидрид)



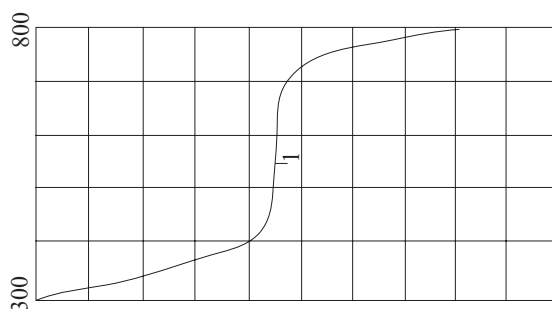
п-диметиламинабензальдегид
(уксусный ангидрид)



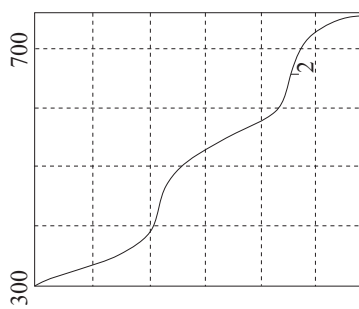
1-(β-фенилэтил)-4-амино-1,2,4-триазолия
бромид (уксусный ангидрид)



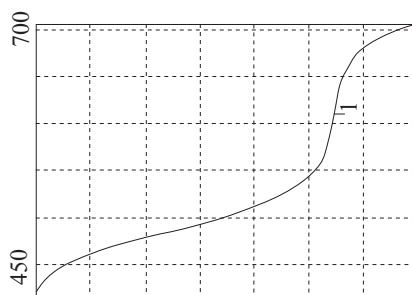
кардиотрил (уксусный ангидрид)



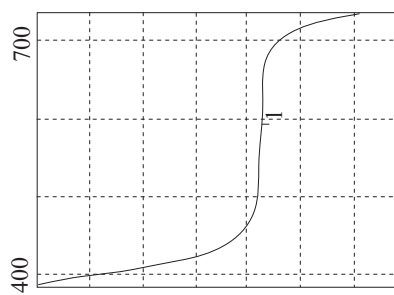
1-(β-фенилэтил)-4-амино-1,2,4-триазолия
бромид (уксусный ангидрид + ртути (II)
ацетат)



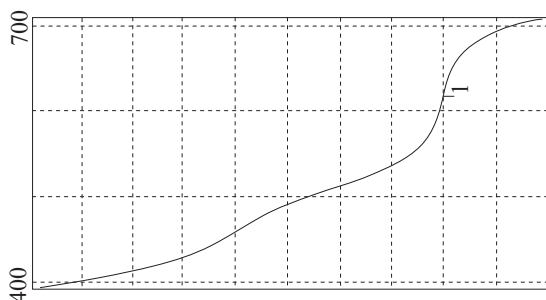
кардиотрил (уксусный ангидрид + ртути (II)
ацетат)



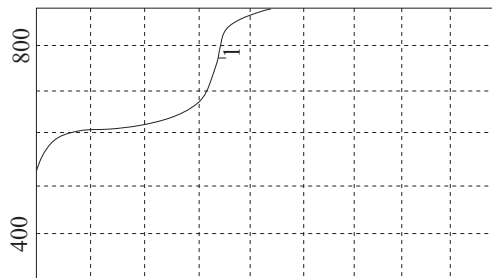
3-метил-1,2,4-триазолил-5-тиоуксусная
кислота



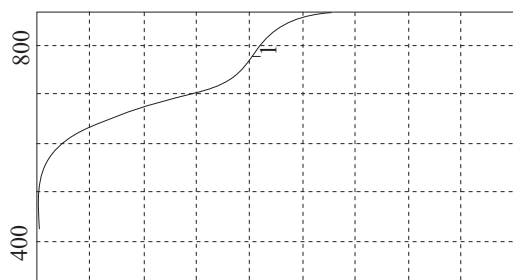
тиотриазолин (уксусная кислота)



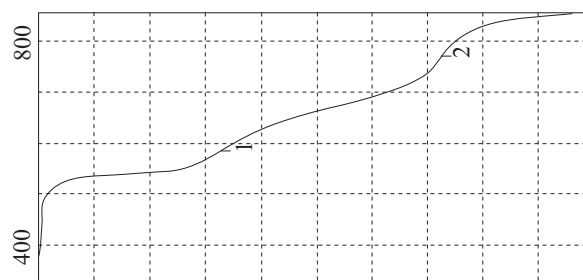
3-метил-1,2,4-триазол-5-тиоуксусная кислота (уксусный ангидрид)



морфолин (уксусная кислота)



тиотриазолин (уксусный ангидрид)



морфолин (уксусный ангидрид)

Кривые потенциметрического титрования кардиотрила, тиотриазолина и исходных веществ их синтеза в уксусной кислоте и уксусном ангидриде

1 мл 0.01 М раствора кислоты хлорной в безводной уксусной кислоте соответствует 0.01302 г тиотриазолина или 0.02002 г кардиотрила.

Расчет проводят по 2-му скачку потенциала, что соответствует и переходу окраски индикатора (кристаллического фиолетового) от фиолетовой к желтой.

Выводы

1. Рассчитаны показатели констант ионизации для 7 веществ - производных 1,2,4-триазола (тиотриазолин, кардиотрил, а также веществ, применяемых в их синтезе) в среде уксусной кислоты и уксусного ангидрида.

2. Результаты проведенных исследований положены в основу методик количественного определения оригинальных отечественных препаратов - тиотриазолина и кардиотрила, выпуск которых налажен на ГП «Завод химических реактивов» НТК «Институт монокристаллов» НАН Украины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Основные направления поиска и создания новых лекарственных средств сотрудниками Запорожского государственного медицинского университета / Визир А.Д., Дунаев В.В., Визир В.А., Мазур И.Л. // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики: Зб. наук. статей - Запоріжжя, 1997. - Вып. 1. - С. 3-13.
2. Тиотриазолин / Мазур И.А., Волошин Н.А., Чекман И.С. и др. - Запоріжжя - Львов, 2005. - 156 с.
3. Метаболитные препараты / Мазур И.А., Чекман И.С., Беленичев И.Ф. и др. - Запоріжжя, 2007. - 303 с.
4. Пат. 28494 Украина. Бромід 1-(β-фенілетил)-4-(п-

диметиламінобензиліденаміно)-1,2,4-триазолію, що має антиоксидантну, протиішемічну, β-адреноблокувальну, уретонічну та знижуючу внутрішньоочний тиск дію / Мазур І.А., Авраменко М.О., Беленичев І.Ф. та ін.

5. Пат. 79912 Україна. Спосіб одержання Бромід 1-(β-фенілетил)-4-(п-диметиламінобензиліденаміно)-1,2,4-триазолію / Мазур І.А., Авраменко М.О., Кучеренко Л.І., Георгієвський Г.В. та ін.

6. Контроль качества лекарственных средств на основе тиотриазолина / Георгієвський Г.В., Гризодуб А.І., Хованська Н.П., Зинченко А.А., Степанян С.Г. // Фармацевтичний журнал. - 1995. - № 1-2. - С. 28-34.

7. Крешков А.П. Аналитическая химия неводных растворов. - М.: Химия, 1982. - 255 с.

8. Измайлов Н.А. Электрохимия растворов. - М.: Химия, 1967. - 895 с.

9. Георгієвський В.П., Дзюба Н.П. // Журнал аналитической химии. - 1965. - Т. 22, № 1. - С. 128-133.

10. Георгієвський В.П., Гризодуб А.І., Шейн А.Т. Вклад Н.А. Измайлова в контроль качества и создания лекарственных средств // Научное наследие Н.А. Измайлова и актуальные проблемы физической химии. - ХНУ им. Каразина, 2007. - С. 201-226.

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

Резюме

Георгієвський Г.В.

Обґрунтування проведення аналізу похідних 1,2,4-триазолу при кислотньо-основному титруванні у неводних середовищах

За даними потенціометричного титрування у середовищах оцтової кислоти та оцтового ангідриду розраховано за модифікованим рівнянням Гендерсона показники pK_a для 7 речовин - похідних 1,2,4-триазолу (тиотриазолін, кардіотрил, а також речовин, застосовуваних в їх синтезі). Отримані дані дозволили встановити оптимальні умови кількісного

визначення та розробити методики кількісного визначення препаратів тіотриазолін і кардіотрил.

Summary

Georgiyevskiy G.V.

Substantiation of the conducting of an analysis of 1,2,4-thiazole derivatives at acid-base titration in nonaqueous mediums

According data of potentiometry in the mediums of acetic acid and acetic anhydride with the use of modify Henderson equation pK_A indices for substances — derivatives of 1,2,4-thiazole (thyothiazoline, cardiothril and also substances, which have been used at their synthesis) were calculated. Ob-

tained data allowed to determine optimal conditions of the assay and to develop methods of the assay of thyothiazoline and cardiothril.

Георгиевский Геннадий Викторович (р. 1969).

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

УДК 615.07:543.544.42:547.574.4

Мерзлікін С.І., Гриценко І.С., Суворов О.В.
Національний фармацевтичний університет

Розробка методик стандартизації ліофілізованого порошку сукцифенату в ампулах, 0.1 г

Розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення діючої речовини у ліофілізованому порошку сукцифенату в ампулах, 0.1 г, прийнятні для стандартизації препарату при промисловому виробництві.

Лікування геморагій є актуальною проблемою сучасної практичної медицини [2-4; 7; 8]. Ефективність її вирішення тісно пов'язана із пошуком нових біологічно активних сполук синтетичного походження, що застосовуються для розроблення гемостатичних препаратів. У Національному фармацевтичному університеті синтезована натрієва сіль 4-ацетилсукцинанілової кислоти, що покладена в основу опрацювання нового лікарського засобу «Сукцифенат» у вигляді ліофілізованого порошку в ампулах, 0.1 г. Зазначений засіб позитивно впливає на три фази гемокоагуляції, виявляє інгібуючий вплив на фібринолітичну активність крові та

має певні переваги над препаратом порівняння — ϵ -амінокапроновою кислотою [5; 6].

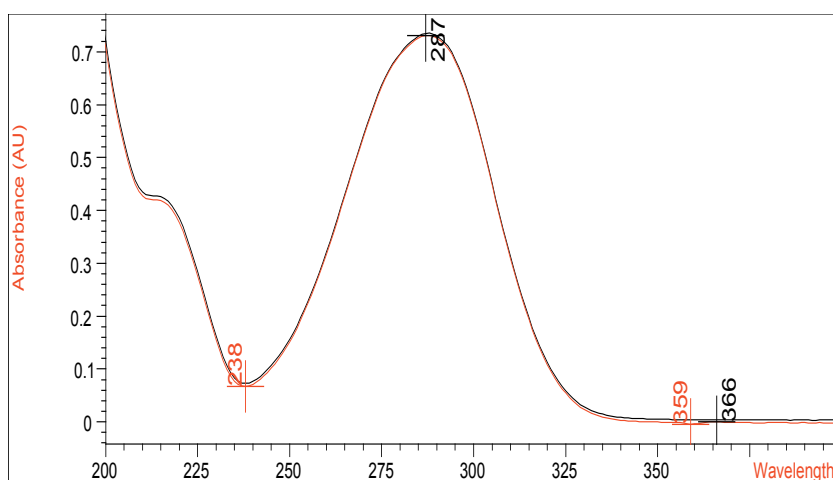
Метою нашої роботи є розробка методик стандартизації сукцифенату відповідно до вимог Державної Фармакопеї України [1].

Результати досліджень та їх обговорення

Лікарська форма сукцифенату являє собою ліофілізований порошок в ампулі, що містить 0.1 г натрієвої солі 4-ацетилсукцинанілової кислоти як діючої речовини та 0.0002 г бензетонію хлориду як антимікробного консерванта.

Проведеними фізико-хімічними дослідженнями встановлено, що ліофілізований порошок

Рисунок 1



« # »	«Name»	«Peaks(nm)»	«Abs(AU)»	«Valleys(nm)»	«Abs(AU)»
1	«»	288	0.735133	238	0.07266
2	«»	287	0.731095	359	0.004285

УФ-спектр 0.001 % розчину сукцифенату

сукцифенату — біла пориста маса зі вмістом води близько 5 %. Розчин вмісту ампули у воді (1:50) є прозорим; забарвлення цього розчину має бути не інтенсивнішим за еталон GY₄ [1]. Значення рН 2 % розчину сукцифенату знаходиться в межах від 7.5 до 9.5.

Виходячи із хімічної будови натрієвої солі 4-ацетилсукцинанілової кислоти, для її ідентифікації у ліофілізованому порошку препарату нами запропоновано УФ-спектрофотометрію за власним світлопоглинанням, хімічні реакції та метод ТШХ.

Експериментально визначено, що УФ-спектр поглинання розчину сукцифенату в області спектру від 220 нм до 330 нм має максимум за довжини хвилі (288±2) нм (поглинання бензольного кільця) (Рис. 1). Одержані результати запропоновано нами як перший тест стандартизації якості препарату.

Рисунок 2

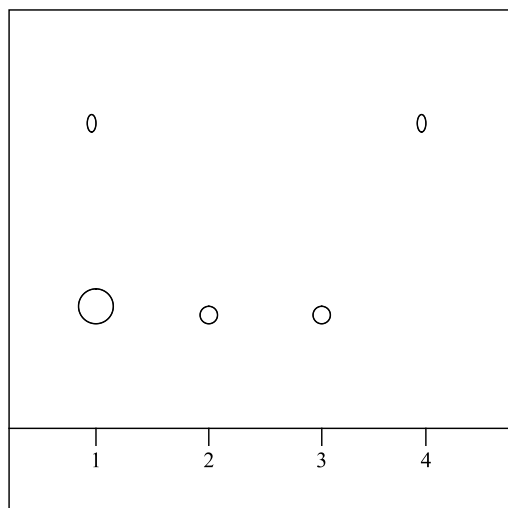


Схема хроматограми сукцифенату

- 1 — розчин А (100 мкг сукцифенату);
- 2 — розчин В (10 мкг сукцифенату);
- 3 — розчин РСЗ (10 мкг сукцифенату);
- 4 — розчин Д (0.5 мкг 4-аміноацетофенону).

Для ідентифікації сукцифенату нами також запропоновано метод ТШХ. Експериментально визначено найбільш прийнятну для зазначених цілей систему розчинників: 2-пропанол — хлороформ — розчин аміаку концентрований (60:30:10), яка також дозволяє виявити на хроматограмі і можливу супровідну домішку діючої речовини препарату — 4-аміноацетофенон. Вміст домішки у субстанції (згідно експеримен-

тальних даних) не має перевищувати 0.5 %. Як нерухому фазу використовували хроматографічні пластинки «Сорбфіл ПТСХ-АФ-А-УФ» (Росія) та Мерск (Силікагель 60 F₂₅₄). Одержану хроматограму проявляли у парі йоду та переглядали в УФ-світлі. У запропонованих умовах було досягнуто розділення плям сукцифенату та супровідної домішки: $R_f = 0.31$ — для сукцифенату, $R_f = 0.73$ — для 4-аміноацетофенону. Схему хроматограми наведено на Рис. 2.

Також експериментально визначено хімічні реакції, що є прийнятними для ідентифікації препарату. Так, при додаванні до розчину вмісту ампули розчину калію піроантимонату утворюється густий осад білого кольору (реакція на натрій). Утворення осаду блакитного кольору мідного комплексу сукцифенату відбувається при додаванні до розчину препарату розчину міді(II) сульфату (реакція на карбоксилат-іон).

За довжини хвилі 288 нм (Рис. 1) світлопоглинання сукцифенату є значним та підпорядковується закону Бугера-Ламберта-Бера у межах концентрацій від 0.1 мг до 2 мг у 100 мл ($E_{1\text{см}}^{1\%} = 586$). Враховуючи вищезазначене, нами були розроблені умови кількісного визначення сукцифенату у ліофілізованому порошку препарату методом спектрофотометрії за власним світлопоглинанням. Оптичну густина випробуваного розчину препарату вимірювали за довжини хвилі 288 нм. Як розчин порівняння використовували 0.001 % розчин робочого стандартного зразка (РСЗ) сукцифенату.

Експериментально визначено, що вміст C₁₂H₁₂NONa (сукцифенату) в ампулі знаходиться в межах від 0.09 г до 0.110 г, у перерахунку на суху речовину, і відповідає вимогам [1].

За метрологічними характеристиками (Табл.1) розроблена методика спектрофотометричного визначення кількісного вмісту сукцифенату дозволяє контролювати вміст зазначеної речовини в ампулі.

Визначення кількісного вмісту сукцифенату в одиниці дозованої лікарської форми нами запропоновано також проводити методом потенціометричного титрування. Для цього вміст однієї ампули розчиняли у суміші вода - діоксан (1:3) та одержаний розчин титрували 0.1 М розчином кислоти хлористоводневої з використанням як електроду порівняння хлорсрібного електроду (насиченого калію хлоридом).

Таблиця 1

Результати спектрофотометричного визначення кількісного вмісту сукцифенату в ампулі (n=5, P=0.95)

\bar{X}, z	S	$S_{\bar{x}}$	$\Delta\bar{x}$	$Sr, \%$	$\varepsilon, \%$
0.1001	$1.73 \cdot 10^{-3}$	$7.7 \cdot 10^{-4}$	$2.15 \cdot 10^{-3}$	1.73	2.15

1 мл 0.1 М розчину кислоти хлористоводневої відповідає 25.72 мг $C_{12}H_{12}NONa$ (сукцифенату), вміст якого в ампулі знаходиться в межах від 0.09 г до 0.110 г, у перерахунку на суху речовину.

За метрологічними характеристиками (Табл. 2) розроблена нами методика потенціометричного визначення кількісного вмісту сукцифенату дозволяє контролювати вміст зазначеної речовини в ампулі.

Експериментальна частина

0.1 г препарату розчиняють у воді та доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100 мл. 1 мл одержаного розчину доводять водою до об'єму 100 мл. Використовують спектрофотометр СФ-46.

Вміст однієї ампули препарату (0.1 г) розчиняють у 5 мл води, поміщають у хімічну склянку місткістю 50 мл, додають 15 мл води та перемішують. До одержаного розчину додають 1 мл розчину міді(II) сульфату; утворюється осад блакитного кольору (реакція на карбоксилат-іон).

Вміст однієї ампули препарату (0.1 г) розчиняють у 2 мл води, поміщають у пробірку, додають 4 мл розчину калію піроантимонату, нагрівають до кипіння, охолоджують у льодяній воді; утворюється осад білого кольору (реакція на натрій).

Приготування розчинів для ТШХ

0.050 г препарату розчиняють у метанолі та доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл (розчин А).

0.050 г препарату розчиняють у метанолі та доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 20 мл (розчин В).

0.050 г 4-аміноацетофенону розчиняють у 96 % спирті та доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл (розчин С).

1 мл розчину С доводять 96 % спиртом до об'єму 50 мл (розчин Д).

0.050 г препарату розчиняють у метанолі та доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 20 мл (розчин РСЗ).

На лінію старту хроматографічної пластинки «Сорбфіл ПТСХ-АФ-А-УФ» (Росія) розміром (10×15) см, попередньо активованої протягом 30 хв при температурі від 100 °С до 110 °С, наносять 20 мкл розчину А (100 мкг), 4 мкл розчи-

ну В (10 мкг), 4 мкл розчину РСЗ сукцифенату (10 мкг) і 5 мкл розчину Д (0.5 мкг). Пластинку сушать на повітрі протягом 20 хв, поміщають у камеру із сумішшю розчинників: 2-пропанол - хлороформ - розчин аміаку концентрований (60:30:10) і хроматографують методом вертикального елюювання. Коли фронт розчинників пройде до кінця пластинки, її виймають із камери, сушать на повітрі протягом 5 хв і переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм.

Методика кількісного визначення сукцифенату методом потенціометричного титрування

Використовують іонмір лабораторний И-130.

Вміст однієї ампули (точна наважка) кількісно переносять 12.0 мл води у склянку місткістю 50 мл, додають 35 мл діоксану та титрують із використанням напівмікробюретки 0.1 М розчином кислоти хлористоводневої потенціометрично із використанням хлорсрібного електроду, насиченого калію хлоридом.

Вміст сукцифенату в ампулі, у міліграмах, у перерахунку на суху речовину, обчислюють за формулою:

$$\frac{V \times 25.72 \times K \times \bar{m} \times 100}{m_n \times (100 - W)}$$

- де:
- m_n — вміст препарату в ампулі, що взята для аналізу, у міліграмах;
- \bar{m} — середня маса препарату в одній ампулі, що одержана при визначенні «Однорідність маси», у міліграмах;
- V — об'єм 0.1 М розчину кислоти хлористоводневої, витрачений на титрування препарату, що міститься в одній ампулі, у мілілітрах;
- K — поправковий коефіцієнт до молярності 0.1 М розчину кислоти хлористоводневої;
- W — втрата в масі при висушуванні, у відсотках.
- 25.72 — кількість сукцифенату, що відповідає 1 мл 0.1 М розчину кислоти хлористоводневої, у міліграмах.

Методика кількісного визначення сукцифенату методом спектрофотометрії

Використовують спектрофотометр СФ-46. Вміст однієї ампули (точна наважка) кількісно переносять 10 мл води у мірну колбу місткі-

Таблиця 2

Результати потенціометричного визначення кількісного вмісту сукцифенату в ампулі (n=5, P=0.95)

$\bar{X}, мг$	S	$S_{\bar{x}}$	$\Delta\bar{x}$	$Sr, \%$	$\varepsilon, \%$
99.8	0.87	0.39	1.09	0.88	1.1

тю 100 мл. Об'єм колби доводять водою до позначки та перемішують. За допомогою піпетки відбирають 10.0 мл одержаного розчину і переносять у мірну колбу місткістю 100 мл. Об'єм колби доводять водою до позначки та перемішують (випробовуваний розчин).

Випробовуваний розчин (2.0 мл) поміщають у кювету з товщиною шару 10 мм і вимірюють оптичну густину випробовуваного розчину за довжини хвилі (288 ± 2 нм), використовуючи як розчин порівняння воду.

Паралельно вимірюють оптичну густину розчину РСЗ сукцифенату.

Приготування розчину РСЗ сукцифенату: близько 0.100 г (точна наважка) сукцифенату розчиняють у воді у мірній колбі місткістю 100 мл, доводять об'єм колби тим самим розчинником до позначки та перемішують. За допомогою піпетки відбирають 10.0 мл одержаного розчину, переносять у мірну колбу місткістю 100 мл, доводять об'єм колби тим самим розчинником до позначки та перемішують.

Вміст сукцифенату в ампулі, у грамах, у перерахунку на суху речовину, обчислюють за формулою:

$$\frac{A_1 \times m_0 \times \bar{m} \times 100}{A_0 \times m_1 \times (100 - W)},$$

де:

A_1 — оптична густина випробовуваного розчину;

A_0 — оптична густина розчину порівняння;

m_1 — маса наважки сукцифенату в ампулі, у грамах;

m_0 — маса наважки РСЗ сукцифенату, у грамах;

\bar{m} — середня маса препарату в одній ампулі, що одержана при визначенні «Однорідність маси», у грамах;

W — втрата в масі при висушуванні, у відсотках.

Висновки

Запропоновано методики ідентифікації сукцифенату у ліофілізованому порошку за допомогою хімічних реакцій, методів ТШХ та спектрофотометрії.

Розроблено методики кількісного визначення сукцифенату у ліофілізованому порошку препарату методами спектрофотометрії та потенціометричного титрування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — Доповнення 1. — 2004. — 520 с.
2. Макаров В.А., Белозерская Г.Г., Петрухина Г.Н. Гемостатические средства резорбтивного действия // Гематология и трансфузиология. — 1992. — Т. 37, № 1. — С. 34-36.
3. Макаров В.А. Гемостатические средства местного действия // Там же. — 1993. — Т. 38, № 6. — С. 36-40.
4. Суховий М.В., Вознюк В.П., Томилин В.В. Применение Памбы для лечения геморрагических заболеваний и синдромов // Український журнал гематології та трансфузіології. — 2002. — Т. 2, № 3. — С. 57-59.
5. Черних В.П., Березнякова А.І., Бризицька О.А. Біологічна активність похідних епсилон-амінокапронової кислоти // Клінічна фармація. — 2000. — Т. 4, № 1. — С. 64-67.
6. Черних В.П., Коваленко С.Н., Журавель Н.А. Фізико-хімічні аспекти раціонального конструювання і синтезу біологічески активних речовин // ЖОФХ. — 2003. — Т. 1, №1-2. — С. 6-12.
7. Intraoperative hemostasis during kidney transplantation and the use collagen mesh dressing covered by fibrin glue (TachoComb) / Pupka A., Chudoba P., Barc P. et al. // Polim. Med. — 2003. — Vol. 33, № 3. — P. 27-32.
8. Twyla R. Upper gastrointestinal haemorrhage // Brit. Med. J. — 2001. — Vol. 323, № 7321. — P. 1115—1118.

Резюме

Мерзликін С.І., Гриценко І.С., Суворов А.В.

Разработка методик стандартизации лиофилизированного порошка сукцифената в ампулах, 0.1 г

Разработаны методики идентификации и количественного определения действующего вещества в лиофилизированном порошке сукцифената в ампулах, 0.1 г, пригодные для стандартизации препарата при промышленном производстве.

Summary

Merzlikin S.I., Gritsenko I.S., Suvorov O.V.

Development of methods of the standardization of frozen-dried powder of succinphenate in ampules, 0.1 g

It was developed method of identification and assay of active substance in frozen-dried powder of succinphenate in ampules, 0.1 g, which were appropriate for the standardization of preparation in commercial production.

Мерзликін Сергій Іванович (н. 1958). Закінчив Харківський фармацевтичний інститут (1986). Д.ф.н. (2005). Професор (2006) кафедри токсикологічної хімії НФаУ.

Гриценко Іван Семенович (н. 1950). Закінчив Харківський фармацевтичний інститут (1973). Д.х.н. Професор (1992). Зав. кафедри медичної хімії НФаУ. Перший проректор НФаУ.

Суворов Олександр Віталійович (н. 1973). Закінчив Запорізький державний медичний університет (1997). Аспірант кафедри токсикологічної хімії НФаУ.

УДК 543.4:543.8:615.7:543.422.3

Ліпковська Н.О., Запорожець О.А., Крушинська О.А., Барвінченко В.М., Довбій О.О.
Інститут хімії поверхні Національної академії наук України
Київський національний університет ім. Тараса Шевченка

Твердофазний реагент для експрес-контролю якості препаратів ехінацеї

Запропоновано методику експрес-оцінки антиоксидантної активності препаратів ехінацеї методом твердофазної спектрофотометрії. Визначення ґрунтується на взаємодії з імобілізованими на сорбенті іонами феруму похідних гідроксикоричної кислоти, що мають антиоксидантні властивості. Як аналітичний відклик використовували поглинання забарвленого комплексу, що утворюється на поверхні сорбенту. Методика є простою та експресною (10 визначень/год). Її суттєвими перевагами є доступність твердофазного реагенту та відсутність заважаючого впливу з боку поліфенолів, що не мають антиоксидантних властивостей, зокрема, ферулової, цинамової кислот. Флавоноїди при розведенні водно-спиртових настоек ехінацеї у процесі пробопідготовки осаджуються і не заважають визначенню. Методику апробовано при аналізі настоек ехінацеї різних фірм-виробників, із різним терміном зберігання.

Препарати на основі рослин роду ехінацея завдяки своїй імуностимулюючій, протизапальній, ранозагоювальній, антимікробній і проти-вірусній дії посідають провідне місце за обсягом продажу на світовому ринку. Лікарські засоби на основі ехінацеї використовують як потужні імуномодулятори для зміцнення захисних сил організму при лікуванні інфекцій і хронічних запалень [1-4]. Відомо, що біологічний ефект ехінацеї, як і інших фітопрепаратів, здебільшого обумовлений синергетичною дією цілого ряду інгредієнтів, що було підтверджено дослідженнями останніх років [5]. Тому при контролі якості препаратів ехінацеї та їх стандартизації як показник застосовують вміст не індивідуальної сполуки, а групи біоактивних речовин [4]. Одну з основних груп біоактивних сполук ехінацеї складають похідні гідроксикоричної кислоти (ПГК). Тому для стандартизації препаратів ехінацеї застосовують спектрофотометричні методики, що ґрунтуються на вимірюванні поглинання 3,4-дигідроксикоричної (кавової) кислоти та її кон'югатів із цукрами, хінною та винною кислотами за довжини хвилі 330 нм [4, 6-8]. До їх принципів недоліків можна віднести невисокі вибірковість і правильність. Причина незадовільної правильності зумовлена тим, що у цьому спектральному діапазоні поглинають не лише ПГК, а й продукти їх окиснення — хінони, що не виявляють антиоксидантних властивостей [9]. Раніше [10] авторами запропоновано просту експресну методику спектрофотометричного визначення гідроксикоричної кислоти (межа виявлення 0.1 мг/л) та її похідних у водно-етанольних препаратах ехінацеї, що базується на вимірюванні поглинання комплексних сполук ПГК з Al(III). Оскільки продукти окиснення ПГК не заважають визначенню, методика виявилася придатною для контролю якості препаратів ехінацеї під час виробництва та зберігання.

Ехінацеї та її препаратам присвячено численні хімічні та фармакологічні дослідження. Втім, антиоксидантна активність цих препаратів вивчалася досить мало та переважно для окремих компонентів [5, 11-14]. Відомо [5, 15], що загальна антирадикальна активність природних поліфенолів, зокрема ПГК, корелює із загальною кількістю гідроксильних груп в їхніх молекулах, а антиоксидантна активність (АОА) — з кількістю орто- та пара-дигідроксильних груп. Ця їх властивість покладена в основу методик твердофазно-спектрофотометричної та візуальної тест-оцінки АОА препаратів ехінацеї, чаїв і червоних вин [16, 17]. Для визначення ПГК, що містять орто- і пара-фенольні групи, запропоновано твердофазний реагент на основі імобілізованого на силікагелі комплексу Cu(II) із тетрабензо[*b,f,j,n*][1,5,9,13]тетраазаціклогексадецином. Відомостей щодо інших тест-методик оцінки АОА препаратів рослинного походження в літературі нами не знайдено. Широке впровадження згаданого тест-методу у практику рутинного аналізу обмежується необхідністю попереднього синтезу реагента-модифікатора. Кращими, у цьому плані, мають бути більш доступні твердофазні реагенти.

Відомо, що силікагелі містять домішки, склад і кількість яких залежать від марки сорбенту та фірми-виробника. Навіть високоякісні силікагелі кваліфікації «для хроматографії» фірм «Chemapol» і «Merck» містять домішки Fe(III). Ферум входить до складу сорбенту як в адсорбованій формі, так і, згідно [18], у формі ферумосиліцевої кислоти. При цьому слід зазначити, що ферумосиліцеві кислоти не руйнуються навіть при тривалому вимочуванні силікагелю у розчині HCl (1:1). Отже, такі сорбенти можна розглядати як силікагелі, модифіковані іонами феруму (III) (СГ-Fe). Із огляду на те, що ПГК-антиоксиданти (ПГК_{АО}) утворюють у розчинах забарвлені комплекси з іонами металів, що легко гідролізують, зокрема із Fe(III) [19],

перспективним вбачається застосування СГ-Fe для твердофазно-спектроскопічного та візуального тест-визначення ПГК_{АО}.

Метою даної роботи є розробка методу експрес-оцінки антиоксидантної активності препаратів ехінацеї із застосуванням як твердофазного реагенту доступного сорбенту СГ-Fe, що не потребує попередньої стадії синтезу реагенту-модифікатора та імобілізації його на поверхні. Як модель обрано кавову кислоту.

Матеріали та методи

Як сорбенти, модифіковані іонами феруму (III), застосовували силікагелі марки L 100-160, L 100-250 («Chemapol», Чеська Республіка) із вмістом Fe(III) ~0.01%. Вміст адсорбованого Fe(III) у сорбенті визначали таким чином. Наважку (14.270±0.001) г СГ-Fe обробляли порціями розчину HCl (1:1) до отримання безбарвного елюату, після чого промивали сорбент дистильованою водою до нейтральної реакції промивних вод. Отримані порції елюату збирали та кількісно переносили у мірну колбу місткістю 200 мл, потім додавали дистильовану воду до позначки. Вміст Fe(III) у розчині визначали за власним поглинанням хлоридного комплексу за $\lambda_{\text{max}} = 235$ нм ($C_{\text{HCl}} = 4.0$ моль/л). Вміст СГ-Fe за ферумом (III) обчислювали за формулою:

$$a = [C] \times V \times 1000 / m,$$

де:

[C] — рівноважна концентрація речовини у розчині після десорбції,

V — об'єм розчину,

m — маса сорбенту.

$a_{\text{Fe(III)}} = 1.68$ мкмоль/г ($0.94 \cdot 10^{-2} \%$).

Як сорбент порівняння використовували високодисперсний кремнезем (ВДК) «Силікс» марки А-300 (питома площа поверхні 300 м²/г), у складі якого кількість можливих домішок Fe₂O₃, Al₂O₃, TiO₂, порівняно із СГ-Fe, у 3-5 разів менше (вміст Fe₂O₃ ≤0.003 %, Al₂O₃ ≤0.03 % [20]). ВДК застосовували у формі 5 % водної суспензії, що готували перемішуванням наважки сорбенту (m = (5.000±0.001) г) із 100 мл дистильованої води магнітною мішалкою протягом 20 хв.

Цинамову (ЦК), ферулову (ФК) та кавову (КК) кислоти очищали перекристалізацією препаратів кваліфікації «ч.д.а.» («Реакім») із гарячої дистильованої води. Розчини кислот (2.0 ммоль/л) готували розчиненням точних наважок у теплій воді та розводили до необхідних концентрацій безпосередньо перед початком експерименту.

Розчин Fe(III) готували розчиненням наважки препарату FeSO₄·7H₂O («ч.д.а.», «Реакім») у 0.01 моль/л розчині HCl із подальшим

кип'ятінням із H₂O₂ для повного окиснення Fe(II). Концентрацію отриманого розчину Fe(III) встановлювали комплексометричним методом з індикатором тайроном за методикою [21]. Розчини HCl та NaOH готували розведенням відповідних концентрованих препаратів кваліфікації «ч.д.а.». Для встановлення необхідної кислотності середовища використовували розчини HCl і NaOH і карбонатні буферні розчини pH = 8.5-9.9 [22].

Електронні спектри поглинання розчинів і сорбентів реєстрували спектрофотометром Specord M-40 («Carl Zeiss Jena», Німеччина). Спектри поглинання СГ-Fe до та після обробки розчинами ПГК вимірювали у режимі пропускання або відбиття. У першому випадку суспензію сорбенту поміщали у кварцеву кювету товщиною 0.2 см, у другому — вимірювали відбиття вологого або висушеного сорбенту у комірці діаметром 1.5 см. Спектри поглинання ВДК, через його високу дисперсність, реєстрували лише у другий спосіб (після відокремлення та висушування сорбенту).

Кислотність розчинів контролювали скляним електродом за допомогою універсального іономеру ЕВ-74 (Гомель, Білорусь).

Для дослідження десорбції ПГК із поверхні кремнеземів наважку (0.200±0.001) г сорбенту з адсорбованою кислотою перемішували протягом 60 хв із 10.0 мл розчину електроліту (NaCl або HCl) різної концентрації. Концентрацію десорбованих ПГК у розчині визначали спектрофотометрично за власним поглинанням.

Результати досліджень та їх обговорення

Співставлення залежностей сорбції кавової кислоти на СГ-Fe та ВДК «Силікс» від pH розчину (Рис. 1) свідчить, що максимальне витягання кавової кислоти ВДК досягається при pH 1.0-4.0 (Рис. 1, крива 2), у лужному середовищі (pH > 9) КК практично не сорбується, що узгоджується із даними [23]. Сорбція кавової кислоти на СГ-Fe, навпаки, істотно збільшується у лужному середовищі (Рис. 1, крива 1). Видно, що у цьому разі залежності сорбції КК і комплексоутворення (Рис. 1, криві 1 і 3) корелюють між собою. Логічно було припустити, що КК витягається СГ-Fe завдяки комплексоутворенню з імобілізованими іонами феруму (III).

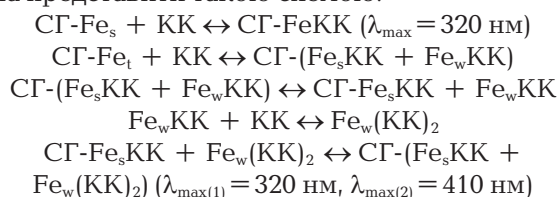
Імобілізовані іони Fe(III) складаються з рухливих (адсорбованих) і міцно закріплених форм (інкапсульованих або у складі ферумосиліцевої кислоти). Перші вимиваються із поверхні при обробці сорбенту розчином HCl (1:1).

Спектри поглинання сорбенту, що містить лише міцно закріплений ферум (СГ-Fe_s (strongly)), обробленого розчином КК, наведено на Рис. 2

(крива 2). Видно, що у цьому разі довгохвильовий максимум, характерний для Fe(KK)₂ (Рис. 2, крива 3), практично зникає. Ці дані узгоджуються із положенням щодо переважного утворення на поверхні сорбентів комплексів найпростішої стехіометрії [24]. Спектр поглинання сорбенту, що містить обидві форми імобілізованого феруму (СГ-Fe_t (total)) (Рис. 2, крива 1), свідчить про те, що на поверхні утворюється суміш комплексів. Це, вірогідно, обумовлено тим, що рухливі іони феруму СГ-Fe_w (weakly) при взаємодії з лужним розчином КК переходять у розчин завдяки утворенню комплексу для FeКК, який за умов надлишку реагенту у розчині перетворюється на менш розчинний Fe(KK)₂ із подальшим витяганням його сорбентом.

Із Рис. 3 (криві 3, 4) видно, що спектри поглинання СГ-Fe та ВДК, оброблених розчинами КК, майже не відрізняються ($\lambda_{\max(1)} = (320-330)$ нм, $\lambda_{\max(2)} = (395-420)$ нм), а інтенсивність поглинання корелює зі змістом феруму у сорбенті.

Отже, взаємодію СГ-Fe із розчином КК можна представити такою схемою:



Ізотерми сорбції КК на СГ-Fe та ВДК, що належать до Н- і S-типів (Рис. 4), також підтверджують різну природу взаємодії на поверхні зазначених сорбентів.

Із огляду на те, що поглинання СГ-Fe зростає зі збільшенням концентрації КК у розчині (Рис. 5), а забарвлення сорбенту змінюється від білого до жовтого, було зроблено припущення про можливість застосування СГ-Fe як твердофазного реагенту для визначення ПГК.

Для перевірки можливості вибіркового визначення ПГК_{АО} як об'єкти дослідження було обрано ароматичні ПГК, що, на відміну від кавової кислоти, не містять о-дигідроксильної групи, а саме ФК і ЦК.

Раніше [23] було встановлено, що для ВДК сорбційні властивості КК і ФК, а також оптичні характеристики кислот, адсорбованих на

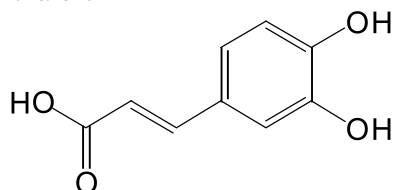
поверхні кремнезему, практично співпадають. СГ-Fe найкраще витягає КК. До того ж спектри поглинання комплексів, що утворюються на поверхні СГ-Fe при обробці його кислотами, не співпадають (Рис. 3, криві 1-3). На відміну від ФК і КК, сорбція КК супроводжується появою у спектрі широкої смуги поглинання за довжини хвилі (400-420) нм, що свідчить про участь о-дигідроксильної групи КК у комплексоутворенні. Такі відмінності у спектрах поглинання сорбованих на СГ-Fe ПГК_{АО} і ПГК, що не містять о-дигідроксильних груп, були покладені нами в основу вибіркового визначення ПГК_{АО} у присутності інших ПГК, що не мають антиоксидатних властивостей.

Як було зазначено вище, КК виявляє відновлювальні властивості. Для перевірки здатності продуктів окиснення КК сорбуватися, сорбент обробляли розчином КК із рН 10.0, витриманим протягом 2 діб при температурі (305±5) К. Поглинання сорбенту, отриманого у такий спосіб, (зразок порівняння – СГ-Fe, оброблений буферним розчином рН 10.0) в усьому діапазоні довжин хвиль не перевищувало 0.03. Це дає підстави стверджувати, що продукти окиснення ПГК не сорбуються СГ-Fe і не заважають визначенню ПГК_{АО} за даних умов.

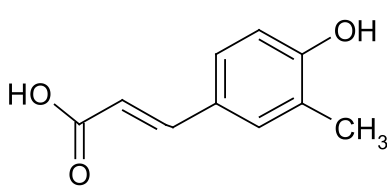
Наявність двох інтенсивних смуг поглинання за довжини хвилі (320-350) нм та (400-420) нм у спектрах сорбованої на СГ-Fe КК та відсутність заважаючого впливу з боку продуктів її окиснення та ПГК, що не мають відновлювальних властивостей, дозволили висунути припущення щодо перспективності застосування СГ-Fe як готового твердофазного реагенту для визначення ПГК_{АО}, а отже, і загальної антиоксидантної активності препаратів ехінацеї. Із Рис. 5 видно, що поглинання СГ-Fe за довжини хвилі 320 нм пропорційне збільшенню концентрації КК у розчині.

Як речовину-стандарт для розробки методики визначення ПГК_{АО} у препаратах ехінацеї було обрано кавову кислоту, що відповідає основним вимогам до стандартної речовини - доступність та наявність типових властивостей, характерних для досліджуваного об'єкту [25]: поглинання в УФ і видимій областях спектру й антиоксидантна активність. Домінуючий компонент серед

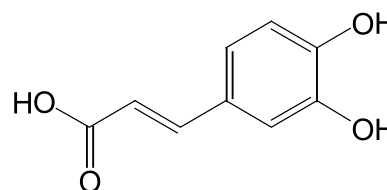
Кавова (3,4-дигідроксикорична) кислота



Ферулова кислота



Цинамова (корична) кислота



ПГК - цикорієва кислота (кон'югат кавової та винної кислот) - не відповідає зазначеним вимогам через малодоступність і складності синтезу. Раніше [10] нами було показано, що спектр поглинання розчину КК аналогічний спектрам розведених водно-спиртових настоек ехінацеї. Спектри поглинання СГ-Fe, обробленого розчинами кавової кислоти та водно-спиртових препаратів ехінацеї, також є подібними (Рис. 6, криві 1, 2). Уширення смуги до 370 нм у спектрах поглинання СГ-Fe із адсорбованими з настоек ехінацеї ПГК_{АО} може бути пов'язане із наявністю у розчині кавової кислоти, зв'язаної у різноманітні кон'югати.

Із метою встановлення оптимальних умов сорбційно-спектроскопічного визначення ПГК_{АО} було досліджено поглинання СГ-Fe залежно від рН розчину, часу контактування фаз і концентрації КК у розчині. Ефективність сорбції, і, відповідно, інтенсивність забарвлення сорбенту зростає зі зменшенням кислотності розчину (Рис. 1, крива 1). Оптимальним для визначення КК є рН 8.4-8.8. Із метою запобігання поступового руйнування кремнезему при рН > 8 час контактування фаз було обмежено до 5 хв. За цих умов (t = 5 хв, рН < 9) помітне окиснення КК та її кон'югатів киснем повітря не спостерігається. Слід зазначити, що після контакту із СГ-Fe водний розчин екстракту ехінацеї стійкий у часі понад 1 год. Вочевидь, це обумовлено тим, що у розчині після сорбції залишаються сполуки, що не виявляють відновлювальних властивостей. Це ще раз підтверджує можливість витягання, і, відповідно, визначення ПГК, що мають відновлювальні властивості.

За оптимальних умов забарвлення сорбенту у присутності ПГК_{АО} розвивається швидко (t = 5 хв) і залишається стійким понад 1 год. Залежність аналітичного сигналу від концентрації КК у розчині лінійна у діапазоні (0.8-8.0) мг/л. Рівняння градууювального графіка: $\Delta A_{320} = (0.0315 \pm 0.0001) C_{\text{КК}} (\text{мг/л})$, $R^2 = 0.99997$. Межа виявлення, розрахована за 3s-критерієм, складає 0.5 мг/л КК.

Відомо, що у рослинних препаратах, крім ПГК_{АО}, можуть бути наявні й інші поліфеноли з відновлювальними властивостями — флавоноїди. Втім, через низьку розчинність у воді при розведенні водно-спиртових настоек ехінацеї у процесі пробопідготовки флавоноїди осаджуються і не заважають визначенню [10]. ФК і ЦК при концентраціях на рівні їх максимальної розчинності у воді не впливають на аналітичний сигнал.

При тривалому зберіганні препаратів ехінацеї відбувається окиснення ПГК (і, відповідно,

зменшення ефективності препарату), що супроводжується появою коричневого забарвлення настоек. Втім, визначенню ПГК_{АО} за розробленою методикою продукти їхнього окиснення не заважають. Співставлення результатів аналізу препаратів ехінацеї з відокремленням та без відокремлення каламуті, наявної у водно-спиртових препаратах ехінацеї, показало, що каламуті не адсорбується на СГ-Fe і не заважає визначенню.

Оскільки препарати ехінацеї і КК у лужному середовищі мають яскраво-жовтий колір, було досліджено вплив власного забарвлення їх розчинів на аналітичний сигнал. За умов твердофазно-спектрофотометричного визначення поглинання суспензії сорбенту у кюветі з товщиною шару 0.2 см реєструється після його седиментації. Втім, навіть за таких умов залишки забарвленого розчину суттєво впливають на аналітичний сигнал (Рис. 7, крива 1). Усунення заважаючого впливу досяглось шляхом промивання сорбенту 5.0 мл 10-кратно розведеного буферного розчину рН 8.6 (Рис. 7, крива 2). За цих умов десорбції ПГК_{АО} з поверхні кремнезему не спостерігається (Рис. 7, крива 3).

Методика експрес-оцінки антиоксидантної активності препаратів ехінацеї

У склянку місткістю 20 мл поміщають наважку (0.400 ± 0.001) г СГ-Fe, 1.0 мл карбонатного буферного розчину (рН 8.6 ± 0.1), 1.0 мл розведеного водою (1:25) препарату ехінацеї та дистильовану воду до загального об'єму 10 мл і перемішують магнітною мішалкою протягом 5 хв. Через 2 хв розчин декантують, додають до сорбенту 5.0 мл 10-кратно розведеного буферного розчину, перемішують і переносять суспензію сорбенту у кварцеву кювету з товщиною шару 0.2 см. Вимірюють поглинання сорбенту за довжин хвиль 320 та 700 нм (проти суспензії СГ-Fe у 10-кратно розбавленому карбонатному буферному розчині) і методом гетерохроматичної екстраполяції розраховують аналітичний сигнал [26]:

$$\Delta A = (A'_{320} - A'_{700}) - (A''_{320} - A''_{700}),$$

де:

- A'_{320} і A''_{320} — поглинання модифікованого сорбенту за λ_{max} за наявності та за відсутності аналіту, відповідно;
 A'_{700} і A''_{700} — поглинання за λ_{min} за наявності та за відсутності аналіту, відповідно.

Антиоксидантну активність досліджуваного розчину препарату в одиницях концентрації речовини-стандарту (мг/л КК) розраховують за градууювальним графіком $\Delta A - C_{\text{КК}} (\text{мг/л})$, для

побудови якого готують серію із 6 розчинів КК із концентраціями 1.0 мг/л; 2.0 мг/л; 3.0 мг/л; 4.0 мг/л; 6.0 мг/л; 8.0 мг/л і виконують ті самі операції, що й для досліджуваного розчину.

Антиоксидантну активність препарату ехінацеї обчислюють за формулою:

$$AOA'(\text{мг КК}/1 \text{ мл препарату}) = 0.25 \cdot AOA''$$

де:

AOA'' — антиоксидантна активність досліджуваного розчину (мг/л КК), визначена за градувальним графіком.

Методика була апробована при аналізі настоек ехінацеї різних фірм-виробників і з різним терміном зберігання (Таблиця).

Із даних, наведених в Таблиці, видно, що антиоксидантна активність досліджуваних препаратів із часом знижується, очевидно, внаслідок окиснення й розкладання компонентів рослинного матеріалу, що узгоджується із даними, отриманими нами раніше [16]. А отже, цей показник може бути критерієм якості препаратів ехінацеї.

Використання твердофазного реагенту у формі індикаторного порошку дозволило суттєво спростити (аналіз здійснюється в одну стадію, не потребує залучення висококваліфікованого персоналу) та прискорити (продуктивність - 10 визначень/год) методику визначення. Стаціонарний спектрофотометр може бути замінений на недорогий портативний мікропроцесорний фотоколориметр «Екотест-2020», що дозволить не тільки значно знизити собівартість аналізу, але й проводити його поза межами стаціонарної лабораторії. Суттєвою перевагою методики є відсутність потреби у синтезі твердофазного реагенту — сорбент без попередньої обробки використовується як готова аналітична форма.

Враховуючи наведені переваги та результати апробації при аналізі препаратів ехінацеї, розроблена методика тест-оцінки їхньої антиоксидантної активності може бути рекомендована для експрес-контролю якості цих препаратів при виробництві та зберіганні.

ЛІТЕРАТУРА

1. Percival S.S. Use of echinacea in medicine // *Biochem. Pharmacol.* — 2000. — Vol. 60, № 2. — P. 155-158.
2. Barrett B. Medicinal properties of Echinacea: a critical review // *Phytomedicine.* — 2003. — Vol. 10, № 1. — P. 66-86.
3. Echinacea species (*Echinacea angustifolia* (DC.) Hell., *Echinacea pallida* (Nutt.) Nutt., *Echinacea purpurea* (L.) Moench): a review of their chemistry, pharmacology and clinical properties / Barnes J., Anderson L.A., Gibbons S., Phillipson J.D. // *J. Pharm. Pharmacol.* — 2005. — Vol. 57, № 8. — P. 929-954.
4. Серета А.В., Моисеева Г.Ф. Биологически активные вещества и стандартизация лекарственных растений рода *Echinacea* // *Фармаком.* — 1998. — № 3. — С. 13-23.
5. Synergistic antioxidative effects of alkamides, caffeic acid derivatives, and polysaccharide fractions from *Echinacea purpurea* on in vitro oxidation of human low-density lipoproteins / Dalby-Brown L., Barsett H., Landbo A.K., Meyer A.S., Møllgaard P. // *J. Agric. Food Chem.* — 2005. — Vol. 53, № 24. — P. 9413-9423.
6. ФС 42-2371-94. Трава эхинацеи пурпурной.
7. ФС 42У-44/4-663-00. Корневища с корнями эхинацеи пурпурной.
8. Количественное определение суммы гидроксикоричных кислот в надземной части *Echinacea Purpurea* (L.) Moench / Куркин В.А., Авдеева О.И., Авдеева Е.В., Мизина П.Г. // *Растительные ресурсы.* — 1998. — Т. 34, № 2. — С. 81-85.
9. Барабой В.А. Биологическое действие растительных фенольных соединений. - Киев: Наукова думка, 1976. - 168 с.
10. Спектрофотометрическое определение гидроксикоричной кислоты и ее производных в препаратах эхинацеи / Запорожец О.А., Крушинская Е.А., Барвинченко В.Н., Липковская Н.А., Погорельый В.К. // *Хим. фарм. журн.* — 2003. — Т. 37, № 12. — С. 47—50.
11. Hu C., Kitts D. Studies on the antioxidant activity of *Echinacea* root extract // *J. Agric. Food Chem.* — 2000. — Vol. 48. — P. 1466-1472.
12. Antioxidative activity of Ginkgo, Echinacea, and Ginseng tinctures / Masteikova R., Muselik J., Bernatoniene J., Bernatoniene R. // *Medicina (Kaunas).* — 2007. — Vol. 43, № 4. — P. 306-309.
13. Analysis of phenolic compounds and radical scavenging activity of *Echinacea* spp. / Pellati F., Benvenuti S., Magro L., Melegari M., Soragni F. // *J. Pharm. Biomed. Anal.* — 2004. — Vol. 35, № 2. — P. 289-301.
14. Comparison of chemical components and antioxidants capacity of different *Echinacea* species / Soley B.D., Urchuk L.J., Tywin C., Coutts R.T., Pang P.K., Shan J.J. // *J. Pharm. Pharmacol.* — 2001. — Vol. 53, № 6. — P. 849-857.
15. Вплив будови фенолів на їх активність у реакції з пероксирадикалами етилбензолу / Ніколаєвський А.М., Біла Н.І., Філіпенко Т.А., Овчарова О.Ю. // *Хім.-фарм. журн.* — 2003. — № 1. — С. 40-46.
16. A new test method for the evaluation of total antioxidant activity of herbal products / Zaporozhets O.A., Krushynska

Таблиця

Результати визначення антиоксидантної активності препаратів ехінацеї запропонованим методом (n=5, P=0.95)

Назва препарату	Виробник	Кінцевий термін придатності (рік)	Знайдено методом добавок [27]		Знайдено за ГГ	
			мг/л КК	мг/1 мл препарату	мг/л КК	мг/1 мл препарату
Екстракт ехінацеї	ВАТ «Лубнифарм»	2007	5.0±0.5	1.26±0.12	5.2±0.5	1.3±0.1
Екстракт ехінацеї	ВАТ «Лубнифарм»	2005	4.9±0.3	1.21±0.07	4.8±0.4	1.20±0.09
Настойка корневищ з кореннями ехінацеї пурпурової	ЗАТ НВЦ «Борщатівський ХФЗ»	2003	2.0±0.2	0.51±0.05	1.8±0.3	0.45±0.07

- O.A., Lipkovska N.A., Barvinchenko V.N. // J. Agric. Food Chem. — 2004. — V. 52. — P. 21–25.
17. Застосування твердофазного редокс-реагенту для тест-оцінки загальної антиоксидантної активності рослинних об'єктів / Запорожець О.А., Крушинська О.А., Липковська Н.О., Барвінченко В.М. // Фармаком. — 2006. — №1/2. — С. 51-58.
18. Браун Т., Герсини Г. Экстракционная хроматография. — М.: Мир, 1978. — 211 с.
19. Коренман И.М. Фотометрический анализ. Методы определения органических соединений. — М.: Химия, 1975. — 359 с.
20. ГОСТ 1422-77. Аэросил.
21. Марченко З. Фотометрическое определение элементов. — М.: Мир, 1971. — 502 с.
22. Лурье Ю.Ю. Справочник по аналитической химии. — М.: Химия, 1989. — 448 с.
23. Довбий О.А., Казакова О.А., Липковская Н.А. Влияние структуры производных коричной кислоты на их взаимодействие с высокодисперсным кремнеземом в водной среде // Коллоид. журн. — 2006. — № 7. — С. 777-782.
24. Zaporozhets O., Gawer O., Sukhan V. Determination of Fe(II), Cu(II) and Ag(I) by using silica gel loaded with 1,10-phenanthroline // Talanta. — 1998. - Vol. 46. - P. 1387-1394.
25. Георгиевский В.П., Гризодуб А.И. Стандартизация и контроль качества лекарств // Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. тр. — Харьков: ООО «РИРЕГ», 1996. — С. 412-538.
26. Брыкина Г.Д., Марченко Д.Ю., Шпигун О.А. Твердофазная спектрофотометрия // Журн. аналит. хим. — 1995. — Т. 50, № 5. — С. 484-491.
27. Берштейн И.А., Каминский Ю.Л. Спектрофотометрический анализ в органической химии. — Л.: Химия, 1986. — 199 с.

Резюме

Липковская Н.А., Запорожець О.А., Крушинская Е.А., Барвінченко В.Н., Довбий О.А.

Твердофазный реагент для экспресс-контроля качества препаратов эхинацеи

Предложена методика экспресс-оценки антиоксидантной активности препаратов эхинацеи методом твердофазной спектрофотометрии. Определение основано на взаимодействии с иммобилизованными на сорбенте ионами железа производных гидроксикоричной кислоты, обладающих антиоксидантными свойствами. В качестве аналитического сигнала использовалось поглощение окрашенного комплекса, образующегося на поверхности сорбента. Ее существенными преимуществами являются доступность твердофазного реагента и отсутствие меша-

ющего влияния со стороны полифенолов, не обладающих антиоксидантными свойствами, в частности, феруловой, циннамовой кислот. Флавоноиды при разведении водно-спиртовых настоек эхинацеи в процессе пробоподготовки осаждаются и не мешают определению. Методика апробирована при анализе настоек эхинацеи различных фирм-производителей, с различными сроками хранения.

Summary

Lipkovska N.O., Zaporozhets O.A., Krushinska O.A., Barvinchenko V.M., Dovbiy O.O.

Solid-phase reagent for express control of the quality of Echinacea preparations

The method of express-evaluation of antioxidant effect of Echinacea preparations by the method of solid-phase spectrophotometry was suggested. Determination was based on the interaction with immobilized on the sorbent by iron ions of derivatives of hydroxycinnamic acid with antioxidant effect. As analytical response was used absorption of colored complex which has been formed on the surface of the sorbent. The method was simple and express (10 tests/hour). Its essential advantage was availability of solid-phase reagent and absence of interfering impact of polyphenol with no antioxidant effect, particularly, ferulic, cinnamic acids. Flavonoids at the dilution of aqueous-alcoholic tinctures of Echinacea during sample preparation were precipitated and were not interfere to the test. The method was approved at the analysis of Echinacea tinctures of different manufacturers, with different storage life.

Липковська Наталія Олександрівна. К.х.н. (1985). Ст. наук. співр. Інституту хімії поверхні НАН України.

Запорожець Ольга Антонівна. Д.х.н. (2003). Професор кафедри аналітичної хімії, заступник декана з навчальної роботи хімічного факультету Київського національного університету ім. Тараса Шевченка.

Крушинська Олена Анатоліївна. К.х.н. (2005). Мол. наук. співр. кафедри аналітичної хімії хімічного факультету Київського національного університету ім. Тараса Шевченка.

Барвінченко Валентина Миколаївна. К.х.н. (1987). Ст. наук. співр. Інституту хімії поверхні НАН України.

Довбий Оксана Олександрівна. Аспірант Інституту хімії поверхні НАН України.

Технологія лікарських засобів

УДК 615.07

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

Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств»

Методологический подход к фармацевтической разработке лекарственных препаратов и ее стандартизация

Рассмотрен методологический подход к фармацевтической разработке лекарственных препаратов, который базируется на общем методологическом подходе к фармацевтической разработке, установленном в Руководстве ICH Q8 «Pharmaceutical Development», на требованиях к качеству лекарственных препаратов и предъявляемых к ним медико-биологических требованиях, на принципах и правилах обеспечения качества и масштабирования процессов, на современном научном уровне знаний, на исчерпывающей информации о лекарственном веществе, изложенной в Drug Master File, и научном подходе к применению вспомогательных веществ, а также на современном уровне исследований. Подробно рассмотрены структура и требования Руководства ICH Q8 и вопросы фармацевтической разработки. Приведены некоторые примеры, связанные с разработкой препаратов для ингаляций и предъявляемыми к ним фармакопейными требованиями, а также с разными медико-биологическими требованиями к препаратам для местного лечения ран в разных фазах раневого процесса и, соответственно, с различными подходами к выбору составов этих препаратов.

Для некоторых специалистов фармацевтической промышленности в Украине и в других государствах СНГ еще возникает вопрос: «Что такое фармацевтическая разработка и зачем она нужна?». Опыт разработки лекарственных средств в СССР, а затем в 90-х годах XX столетия в Украине и России показал, что хорошие, на первый взгляд, лекарственные препараты, разработанные в рамках лаборатории и успешно прошедшие доклинические и клинические испытания, при внедрении в серийное производство создавали массу технических проблем, которые были связаны с совершенно разными факторами:

- недоработками на этапе создания препарата в лаборатории;
- невозможностью корректно масштабировать и валидировать процесс;
- неспециализированным оборудованием, которое не позволяло ни контролировать процесс, ни управлять им;
- использованием исходного сырья другой квалификации или путаницей;
- отсутствием четко установленных методик и процедур для производственного персонала и др.

При обобщении этих проблем становилось ясно, что они возникают по двум основным причинам:

во-первых, из-за отсутствия надлежащего всестороннего методологического подхода к фармацевтической разработке лекарственных препаратов;

во-вторых, из-за несоответствия правилам GMP.

Целью настоящей работы является рассмотрение методологического подхода к фармацев-

тической разработке лекарственных препаратов во взаимосвязи со структурными элементами регистрационного досье и некоторыми правилами обеспечения качества.

Разработка лекарственных препаратов должна базироваться на нескольких составляющих:

- на общем методологическом подходе к фармацевтической разработке;
- на требованиях к качеству лекарственных препаратов;
- на медико-биологических требованиях к лекарственному препарату;
- на принципах и правилах обеспечения качества, в частности, изложенных в Руководстве по GMP;
- на масштабировании процессов;
- на современном научном уровне знаний, который может включать результаты собственных фундаментальных исследований и данные литературы;
- на исчерпывающей информации о лекарственном веществе, изложенной в Drug Master File (DMF);
- на широком ассортименте вспомогательных веществ и научном подходе к их применению;
- на современном уровне исследований, включающем достаточный набор современных методов исследований и соответствующий парк приборов и оборудования; примером могут служить разнообразные фармакопейные тесты, например, тесты «Растворение» и «Распадаемость» для твердых лекарственных средств, тест «Осаждение дозы мелкодисперсных частиц» для ингаляционных

препаратов, которые без этих испытаний разработать корректно невозможно.

В настоящее время в мире общий методический подход к фармацевтической разработке стандартизован в Руководстве ICH Q8 по фармацевтической разработке [1]. Этот подход дополнен и конкретизирован в специальных руководствах по качеству, например, в Руководстве по качеству препаратов с модифицированным высвобождением (А: Оральные лекарственные формы. В: Трансдермальные лекарственные формы) [2]; в Руководстве по фармацевтическому качеству ингаляционных и назальных препаратов [3]; в Руководстве по качеству лекарственных средств растительного происхождения / традиционных лекарственных средств растительного происхождения [4], а также в других руководствах по качеству и в Руководстве 42-3.2:2004 по спецификациям [5], в котором приведены схемы решений в ходе фармацевтической разработки. Очень важен методический подход для разработки и исследования препаратов-генериков, изложенный в клиническом руководстве по биодоступности и биоэквивалентности [6], поскольку он регламентирует структуру и объем исследований в зависимости от свойств препарата и его применения.

Ниже приведены основные структурные элементы Руководства ICH Q8 «Pharmaceutical Development» [1]:

1. Компоненты лекарственного препарата
 - 1.1. Лекарственное вещество
 - 1.2. Вспомогательные вещества
2. Лекарственный препарат
 - 2.1. Разработка состава
 - 2.2. Избытки
 - 2.3. Физико-химические и биологические свойства
3. Разработка производственного процесса
4. Система контейнер/укупорочный элемент
5. Микробиологические свойства
6. Совместимость

По существу, это структура раздела 3.2.P.2 «Фармацевтическая разработка» модуля 3 регистрационного досье в формате CTD [7], что частично дает ответ на вопрос: «Зачем нужна фармацевтическая разработка?». Ни в одной цивилизованной стране лекарственный препарат невозможно зарегистрировать без отчета о фармацевтической разработке, поскольку она является структурным элементом регистрационного досье.

Цель фармацевтической разработки — разработать препарат соответствующего качества и процесс его производства, чтобы постоянно

выпускать продукцию с заданными функциональными характеристиками. Важно признать, что качество не может быть проверено в препаратах; то есть, качество должно быть заложено при разработке [1].

Информация и знания, полученные в ходе фармацевтической разработки, являются основой для установления пространства проектных параметров, спецификаций и производственного контроля, а также для управления рисками для качества.

Пространство проектных параметров (design space) — это многофакторная комбинация и взаимодействие входящих переменных (например, характеристик вещества), а также параметров процесса, при которых доказано обеспечение качества. Работа в рамках пространства проектных параметров не считается изменением. Выход за пространство проектных параметров рассматривается как изменение и, как правило, является началом регуляторного процесса пострегистрационного утверждения изменений. Пространство проектных параметров предлагает заявитель; оно является объектом оценки и утверждения со стороны регуляторных органов [1].

В разделе «Управление качеством» (п. 1.1.i) Руководства по GMP ЕС [8] указано, что система обеспечения качества, предназначенная для производства лекарственных средств, должна гарантировать, что лекарственные препараты разработаны и исследованы с учетом требований надлежащей производственной практики. Правильная разработка является важнейшим условием для обеспечения качества лекарственных препаратов при их производстве. Примером может служить получение исходных данных для сопутствующей валидации процессов и управления рисками для качества при серийном производстве.

Управление риском для качества (quality risk management) — это систематический процесс для общей оценки, контроля, информирования и обзора рисков для качества лекарственного средства на протяжении жизненного цикла препарата [8].

Жизненный цикл (lifecycle) — это все фазы жизни препарата от начальной разработки, нахождения на рынке и до прекращения производства и медицинского применения препарата [1].

Если на этапе разработки качество не заложено, то обеспечивать его при производстве бессмысленно.

Показатели качества лекарственных средств в целом регламентирует Государственная Фар-

макопея Украины (ГФУ) и ведущие фармакопеи. Требования, изложенные в общих фармакопейных статьях на лекарственные формы (например, в статьях [13; 14; 15]), в монографиях ведущих фармакопей на лекарственные препараты (например, в монографиях [16; 17]), а также в руководствах по качеству, в частности, в Руководстве по спецификациям [5], по существу, являются основой для планирования фармацевтической разработки. Важным аспектом планирования разработки и установления показателей качества препаратов-генериков являются спецификации и методы контроля на референтные препараты, а также информация об их свойствах.

Под термином «качество» (*quality*) в Руководстве ICH Q8 [1] понимают «соответствие каждого лекарственного вещества или лекарственного препарата своему назначению. Этот термин включает также такие понятия как подлинность, сила действия и чистота».

Соответственно, в разделе «Фармацевтическая разработка» регистрационного досье должно быть показано, что выбранный вид лекарственной формы и предложенный состав соответствуют предполагаемому назначению. Как минимум, должны быть определены те аспекты лекарственных и вспомогательных веществ, первичной упаковки и производственных процессов, которые являются критическими для качества препарата, а также должна быть обоснована стратегия контроля.

Критическими являются те аспекты и параметры, для которых выход за установленные пределы приводит к сбоям в технологическом процессе или получению продукции, не соответствующей спецификациям либо другим критериям приемлемости. Критические характеристики состава и параметры процесса, как правило, определяют посредством оценки степени, с которой их изменения могут повлиять на качество препарата.

Это требует проведения в ходе фармацевтической разработки так называемых провокационных исследований для получения ситуации «наихудший случай», чтобы расширить знания о функциональных характеристиках препарата в широком диапазоне свойств материалов, режимов обработки и параметров процесса, а затем управлять рисками для качества.

Критические параметры можно классифицировать на микробиологические, физические, физико-химические и химические, что требует проведения соответствующих исследований.

Заявитель в отчете о фармацевтической разработке должен продемонстрировать широ-

кие знания функциональных характеристик препарата в диапазоне свойств материалов, режимов и параметров производственного процесса. Такое понимание должно быть получено заявителем, например, за счет официальных экспериментальных планов, процессно-аналитической технологии (РАТ) и/или предварительных знаний.

Официальные экспериментальные планы; план экспериментов (formal experimental designs; design of experiments) — структурированный, организованный метод определения взаимосвязи между факторами, влияющими на процесс, и продукции, получаемой в результате этого процесса [1].

Процессно-аналитическая технология (process analytical technology – РАТ) — это система планирования, анализа и контроля производства посредством периодических измерений (то есть, во время обработки) критических показателей качества и функциональных характеристик сырья, обрабатываемых материалов и процессов с целью обеспечения качества готового препарата [1].

Планирование и проведение исследований по фармацевтической разработке должно соответствовать предполагаемой научной цели и быть конкретным для данного препарата. Однако оно должно базироваться на общем методологическом подходе. В связи с этим рассмотрим кратко содержание отчета о фармацевтической разработке.

1. Компоненты лекарственного препарата

1.1. Лекарственное вещество

Должны быть установлены и обсуждены физико-химические и биологические свойства лекарственного вещества, которые могут влиять на функциональные характеристики лекарственного препарата и возможность его производства, или такие характеристики лекарственного вещества, которые специально для него установлены (например, свойства для твердых веществ). Примерами физико-химических и биологических свойств, которые может понадобиться проверять, являются растворимость, содержание воды, размер частиц, свойства кристаллов, биологическая активность, а также проницаемость. Эти свойства могут быть взаимосвязаны, что может потребовать рассмотрения их в сочетании. При этом рекомендуется пользоваться схемами, указанными в Руководстве 42-3.2:2004 по спецификациям [5].

Следует оценить совместимость лекарственного вещества с используемыми вспомогательными веществами. Для препаратов, содержащих более одного лекарственного вещества, следует

оценить также совместимость лекарственных веществ друг с другом.

1.2. Вспомогательные вещества

Необходимо обсудить функциональное назначение каждого вспомогательного вещества. При этом следует доказать необходимость присутствия вспомогательных веществ для обеспечения их предполагаемой функции (например, антиоксидантов, дезинтегрантов и др.), а также сохранение этой функции на протяжении предполагаемого срока хранения препарата.

Следует обосновать выбор вспомогательных веществ, их концентрации и характеристики с учетом влияния на функциональные свойства лекарственного препарата (например, стабильность, биодоступность) или на возможность его производства.

При необходимости, должна быть установлена совместимость одних вспомогательных веществ с другими, например, совместимость консервантов в двойной консервирующей системе.

Следует также сделать перекрестные ссылки на информацию, подтверждающую безопасность вспомогательных веществ, например, приведенную в Material Safety Data Sheet.

2. Лекарственный препарат

2.1. Разработка состава

Должно быть представлено резюме с описанием разработки состава и указанием тех характеристик, которые являются критическими для качества лекарственного препарата, принимая во внимание предполагаемое применение и путь введения.

Должны быть обоснованы пределы содержания лекарственных веществ, а также любые пределы содержания вспомогательных веществ, указанные в составе на серию.

Должно быть представлено краткое описание составов, использовавшихся при доклиническом и клиническом изучении безопасности и эффективности и при любых имеющих отношение к делу исследованиях биодоступности или биоэквивалентности. Любые изменения состава, предлагаемого для выведения на рынок, по сравнению с составами, использовавшимися для опытных серий при клинических исследованиях и первоначальных серий, на которых изучалась стабильность, должны быть четко описаны; должно быть представлено обоснование изменений.

Следует представить в обобщенном виде информацию о сравнительных исследованиях *in vitro* (например, растворение) или о сравни-

тельных исследованиях *in vivo* (например, биоэквивалентность), которая позволяет сопоставить составы, использовавшиеся при клинических исследованиях, и состав, предлагаемый для регистрации. Если были попытки провести корреляцию между исследованиями *in vitro* и *in vivo*, следует предоставить результаты таких исследований.

Должны быть указаны и обоснованы любые особые отличительные характеристики лекарственного препарата (например, риска на таблетке, избыток при наполнении, меры против фальсификации, которые касаются непосредственно лекарственного препарата).

2.2. Избытки

Как правило, не одобряется использование избытка лекарственного вещества для восполнения его разложения во время производства или в течение срока хранения препарата, а также для увеличения срока годности.

Любые избытки при производстве препарата, независимо от того, присутствуют они в готовом препарате или нет, следует обосновать с учетом безопасности и эффективности препарата. Должна быть представлена информация о: 1) количестве избытка, 2) причине его использования (например, для восполнения потерь), 3) обосновании количества избытка. Избыток необходимо включать в количество лекарственного вещества в составе на серию.

2.3. Физико-химические и биологические свойства

Следует указать и обсудить физико-химические и биологические свойства, имеющие отношение к безопасности, функциональным характеристикам лекарственного препарата или возможности его производства. К ним относятся физиологические эффекты лекарственного вещества и свойства состава. Исследования должны включать, например, разработку испытания в отношении вдыхаемых фракций для ингаляционного препарата. Точно так же следует представить информацию по обоснованию выбора теста «Растворение» взамен теста «Распадаемость» или других мер для гарантии высвобождения лекарственного вещества, а также по разработке и пригодности выбранного теста.

Для планирования исследований рекомендуется пользоваться схемами решений, приведенными в Руководстве 42-3.2:2004 [5].

3. Разработка производственного процесса

В этом разделе следует обосновать выбор производственного процесса, его контроль и любое

усовершенствование процесса для производства промышленных серий. Следует обсудить пригодность оборудования, используемого для производства предполагаемых препаратов.

Исследования по разработке процесса должны служить основой для усовершенствования процесса, валидации процесса, постоянной проверки процесса, а также для любых требований к контролю процесса и, при необходимости, обоснованию процессно-аналитической технологии. В зависимости от обстоятельств, эти исследования должны быть посвящены микробиологическим, физическим и химическим характеристикам. Знания, полученные при исследованиях по разработке процесса, могут быть использованы для обоснования спецификации на лекарственный препарат.

Постоянная проверка процесса (continuous process verification) — это альтернативный подход к валидации процесса, при котором рабочие характеристики производственного процесса постоянно контролируют и оценивают [1].

Должны быть указаны критические параметры процесса, которыми необходимо управлять или которые следует контролировать (например, окончание грануляции), чтобы гарантировать необходимое качество препарата. Для эффективного управления рисками для качества следует привести данные об устойчивости процесса. То есть, на этапе фармацевтической разработки необходимо проводить провокационные испытания с созданием условий «наихудшего случая», чтобы понимать, при каких параметрах процесса произойдет сбой или качество продукции станет неприемлемым. Следует оценить все процессы (например, нагревания, диспергирования и др.) в ходе производственного процесса и связанные с ними показатели качества.

Устойчивость процесса (process robustness) — это способность процесса допускать изменчивость в материалах, а также изменения процесса и оборудования без отрицательного влияния на качество [1].

Для препаратов, которые должны быть стерильны, следует выбрать подходящий метод стерилизации лекарственного препарата и первичного упаковочного материала; выбор следует обосновать, используя, например, схемы решений по выбору методов стерилизации [9; 18].

Необходимо помнить, что нельзя корректно и правильно разработать технологический процесс без масштабирования и использования оборудования, моделирующего промышленное оборудование.

4. Система контейнер/укупорочный элемент

Следует обосновать выбор системы контейнер/укупорочный элемент с учетом ее функциональных характеристик и назначения препарата, а также пригодности упаковки для хранения и транспортировки.

Следует обосновать выбор первичных упаковочных материалов. Этот выбор базируется на таких элементах, как:

- сведения об исследованиях, проведенных для доказательства целостности контейнера и укупорочного элемента;
- совместимость и возможное взаимодействие между препаратом и контейнером или этикеткой (включая сорбцию контейнером и выделение веществ из упаковочного материала);
- защиту препарата от влаги и света, а также качество препарата при хранении, включая срок годности;
- безопасность материалов первичной упаковки.

Если необходимо, следует включить обоснование для вторичных упаковочных материалов.

Если используется дозирующее устройство (например, пипетка для капель, шприц-ручка, ингалятор для сухих порошков), важно доказать, что при условиях испытания, которые, насколько возможно, моделируют применение препарата, выдается воспроизводимая и точная доза препарата.

Взаимную связь между назначением препарата, фармакопейными тестами и функциональными характеристиками дозирующего устройства можно проследить на примере препаратов для ингаляций под давлением. Имеется корреляция между размером частиц, их осаждением в дыхательных путях и камерах импактора при проведении фармакопейного теста «Доза мелкодисперсных частиц» [10]. Поэтому при фармацевтической разработке следует выбрать дозирующие клапана и насадки по результатам скрининговых исследований относительно дозы мелкодисперсных частиц и однородности дозирования.

Из данных, представленных в Табл. 1, видно, что варьирование таких факторов, как диаметр отверстия насадки-ингалятора и объем дозирующей камеры клапана позволяет управлять осаждаемой дозой мелкодисперсных частиц от 40 % до 70 %, что позволяет при выборе конкретных клапанов и насадок добиться одинаковых показателей с референтным препаратом по тесту «Доза мелкодисперсных частиц».

В Табл. 2 представлены данные, характеризующие однородность дозирования препарата

Таблица 1

Результаты теста «Доза мелкодисперсных частиц», полученные для препарата «Беклометазон, ингаляция, 100 мкг/доза» при использовании клапанов с разным объемом дозирующей камеры и насадками с разными диаметрами отверстия

Объем дозирующей камеры клапана, мкл	Диаметр отверстия насадки, мм	Доза мелкодисперсных частиц, %
50 мкл	0.55 мм	40.1 %
	0.35 мм	50.4 %
	0.25 мм	62.6 %
65 мкл	0.55 мм	40.2 %
	0.35 мм	53.8 %
	0.25 мм	63.5 %
75 мкл	0.55 мм	41. %
	0.35 мм	54. %
	0.25 мм	63. %
100 мкл	0.55 мм	45.7%
	0.35 мм	65.9%
	0.25 мм	67.8 %

Примечания:

1. По требованиям Британской Фармакопеи [16] доза мелкодисперсных частиц, осаждаемых в нижней камере устройства А [14], должна быть не менее 35 %.
2. Использовали клапаны и насадки-распылители производства фирмы «Coster Technologie Speciali S.p.a.» (Италия).

«Беклометазон, ингаляция, 100 мкг/доза» при использовании клапанов с разным объемом дозирующей камеры.

Данные, представленные в Табл. 2, свидетельствуют о том, что дозирующие клапаны производства фирмы «Coster Technologie Speciali S.p.a.» (Италия) обеспечивают высокую точность дозирования и могут быть использованы для комплектации препарата, поскольку большой от начала до конца пользования этим препаратом будет гарантированно получать одну и ту же его дозу. Однородность дозирования практически не зависит от объема дозирующей камеры клапанов.

Приведенные примеры показывают, насколько важны исследования по выбору системы контейнер/укупорочный элемент для того, чтобы получить препарат с приемлемыми функциональными характеристиками, стандартизо-

вать их в спецификации, а затем исследовать стабильность при хранении.

При выборе пластиковой упаковки планировать исследования следует в соответствии с руководством по пластиковым материалам для первичной упаковки [11]. Контейнеры из пластика относятся к полупроницаемым, поэтому препараты следует хранить при исследовании стабильности в климатических камерах.

Выбор пластиковых компонентов первичной упаковки предполагает исследования по сорбции пластиком лекарственных и некоторых вспомогательных веществ, а также определение профиля экстрагируемых/выделяемых веществ из компонентов системы контейнер/укупорочный элемент, которые находятся в контакте с препаратом во время хранения и применения. В зависимости от уровней содержания, видов обнаруженных соединений и их

Таблица 2

Некоторые показатели, характеризующие однородность массы дозы препарата для ингаляции при использовании разных клапанов производства фирмы «Coster Technologie Speciali S.p.a.» (Италия)

Отклонения от $X_{ср}$ %		$X_{ср}$ мг	S	S_r	$\Delta x_{ср}$	$\Delta_{x,r}$	ϵ	RSD
min	max							
<i>клапан типа 20 DR 376/50/0-PT</i>								
-0.48 %	+0.64 %	57.76	0.1750	0.30	0.1252	0.0069	0.6852	0.0958
<i>клапан типа 20 DR 376/65/0-PT</i>								
-0.75 %	+1.37 %	71.06	0.5472	0.77	0.3914	0.0174	1.7420	0.2435
<i>клапан типа 20 DR 376/75/0-PT</i>								
-1.20 %	+1.31 %	87.82	0.6232	0.71	0.4458	0.0161	1.6054	0.2244
<i>клапан типа 20 DR 376/100/0-PT</i>								
-0.65 %	+0.63 %	120.02	0.4166	0.35	0.2980	0.0079	0.7853	0.1098

безопасности следует представить обоснование включения или исключения испытания на выделяемые вещества и пределов их содержания в спецификацию на лекарственное средство. От результатов таких исследований может зависеть качество и безопасность лекарственных средств.

5. Микробиологические свойства

Следует обсудить микробиологические свойства лекарственного препарата, в частности:

- нормы микробиологической чистоты и обоснование для проведения или исключения испытания на микробиологическую чистоту для нестерильных препаратов;
- выбор консервантов и эффективность антимикробного консервирующего действия;
- для стерильных препаратов целостность системы контейнер/укупорочный элемент с точки зрения предотвращения микробной контаминации;
- нормы микробиологической чистоты компонентов препарата.

Хотя в спецификацию на лекарственный препарат включают определение содержания консервантов с помощью химических методов, в ходе разработки следует доказать эффективность антимикробных консервантов. С помощью фармакопейного теста должно быть доказано, что антимикробный консервант при наименьшем содержании, указанном в спецификации, является эффективным в плане управления содержанием микроорганизмов.

6. Совместимость

С целью обеспечения соответствующей сопроводительной информации для маркировки следует уделить внимание совместимости лекарственного препарата с растворителями, используемыми для подготовки к применению (например, выпадение осадка, стабильность). Эта информация должна содержать рекомендуемый срок хранения во время использования при рекомендованной температуре и при возможных предельных значениях концентрации. Также может понадобиться рассмотреть смешивание или разведение препаратов перед введением (например, для препаратов, добавляемых в контейнеры большого объема с инфузионным раствором).

Мы рассмотрели общий методологический подход к фармацевтической разработке, изложенный в Руководстве ICH Q8 [1]. При планировании разработки необходимо также помнить, что определение понятия «качество» включает «соответствие каждого лекарственного препарата своему назначению». Это со-

ответствие может быть связано с корреляцией между конкретными показателями качества и назначением препарата. Кроме того, это значит, что препарат должен отвечать выработанным медико-биологическим требованиям, чтобы с его помощью можно было осуществлять эффективное и безопасное лечение.

Приведем в качестве примера отличия в медико-биологических требованиях к препаратам для местного лечения ран в фазах воспаления и регенерации [12]. Между двумя группами препаратов можно выделить три главных принципиальных отличия:

1. Хотя антибактериальное действие является основным лечебным фактором как в фазе воспаления, так и в фазе регенерации, однако мази для 1-й фазы раневого процесса должны оказывать бактерицидное действие, а мази для 2-й фазы — профилактическое бактериостатическое действие.

2. Мазевые основы должны сильно отличаться по гиперосмолярной активности, массе поглощаемого экссудата и способности обоживать рану.

3. Мази должны отличаться по дополнительным специфическим видам действия; для 1-й фазы раневого процесса необходимы антиэкссудативное, некролитическое и обезболивающее действие, а для 2-й фазы — стимуляция или регуляция репаративных процессов в ране.

Фармацевтическую разработку препаратов для местного лечения ран следует планировать с учетом указанных медико-биологических требований, что требует выбора соответствующих действующих веществ, различных типов мазевых основ и создания препаратов с разными функциональными свойствами.

Разнообразие лекарственных форм и дисперсных систем, а также лекарственных и вспомогательных веществ требует привлечения к фармацевтической разработке результатов фундаментальных исследований в области физической и коллоидной химии, физико-химической механики, биофизики, аналитической химии, фармакологии и других наук. То есть, для создания лекарственных препаратов требуется научный фундамент, на котором должна вырастать надстройка в виде фармацевтической разработки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Note for Guidance on Pharmaceutical Development. — EMEA/CHMP/167068/2004 — ICH (ICH Topic Q8). — 2006. — 9 p.
2. Note for Guidance on Quality of Modified Release Products: A: Oral Dosage Forms. B: Transdermal Dosage Forms. Section 1 (Quality). — CPMP/QWP/604/96. — 1999. — 15 p.
3. Guideline on the Pharmaceutical Quality of Inhalation and Nasal Products. — EMEA/CHMP/QWP/49313/2005 corr. — London, 2005. — 25 p.

4. Guideline on Quality of Herbal Medicinal Products / Traditional Herbal Medicinal Products. — CPMP/QWP/2819/00 (EMA/CVMP/814/00). — 2006. — 11 p.
5. Настанова 42-3.2:2004. Настанови з якості: Лікарські засоби. Специфікації: контрольні випробування та критерії прийнятності / Георгієвський В., Ляпунов М., Безугла О. та ін. — Київ: МОЗ України, 2004. — 38 с.
6. Настанова 42-7.1:2005. Настанови з клінічних досліджень: Лікарські засоби. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності / Мальцев В., Ляпунов М., Чумак В. та ін. — Київ: МОЗ України, 2005. — 18 с.
7. Фармацевтический сектор: Общий технический документ для лицензирования лекарственных средств в ЕС / Усенко В.А., Ляпунов Н.А., Безуглая Е.П. и др. / Под ред. А.В. Стефанова. — К.: МОРИОН, 2002. — 256 с.
8. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. - Volume 4 // EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use.
9. Настанова 42-3.1:2004. Настанови з якості: Лікарські засоби. Фармацевтична розробка / Ляпунов М., Георгієвський В., Безугла О. та ін. — Київ: МОЗ України, 2004. — 16 с.
10. Вопросы контроля качества лекарственных средств для ингаляций / Ляпунов Н.А., Безуглая Е.П., Товмасыян Е.К. и др. // Фармаком. — 2006. — № 4. — С. 9-16.
11. Guideline on Plastic Immediate Packaging Materials. — CPMP/QWP/4359/03, EMA/CVMP/205/04. — London, 2005. — 11 p.
12. Теория и практика местного лечения гнойных ран / Безуглая Е.П., Белов С.Г., Гунько В.Г. и др. / Под ред. Дадченко Б.М. — К.: Здоров'я, 1995. — 384 с.
13. Лікарські засоби для інгаляції // Державна Фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Доповнення 2. — Харків: ДП «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. — С. 298-303.
14. Лікарські засоби для інгаляції: аеродинамічне визначення дрібнодисперсних часток // Там же. — С. 150-164.
15. М'які лікарські засоби для зовнішнього застосування // Там же. — С. 312-315.
16. Beclomethasone Pressurised Inhalation // British Pharmacopoeia. 2002. — Vol. II. — London: HMSO, 2002. — P. 1638.
17. Salbutamol Pressurised Inhalation // British Pharmacopoeia. — 2002. — Vol. II - London: HMSO, 2002. — P. 2083.
18. Decision Trees for the Selection of Sterilisation Methods. Annex to Note for Guidance on Development Pharmaceuticals (CPMP/QWP/155/96). — CPMP/QWP/054/98 Corr. — London, 2000. — 3 p.

Резюме

Безугла О.П., Ляпунов М.О., Бовтенко В.О.

Методологічний підхід до фармацевтичної розробки лікарських препаратів та її стандартизація

Розглянуто методологічний підхід до фармацевтичної розробки лікарських препаратів, що базується на загальному методологічному підході до фармацевтичної розробки, встановленому в Настанові ICH Q8 «Pharmaceutical Development», на вимогах до якості лікарських препаратів

і медико-біологічних вимогах до цих препаратів, на принципах і правилах забезпечення якості, зокрема, викладених у Настанові із GMP, та масштабуванні процесів, на сучасному науковому рівні знань, на вичерпній інформації про лікарську речовину, викладеній у Drug Master File, і науковому підході до застосування допоміжних речовин, а також на сучасному рівні досліджень. Детально розглянуто структура та вимоги Настанови ICH Q8 і питання фармацевтичної розробки. Наведено деякі приклади, пов'язані з розробкою препаратів для інгаляцій і фармакопейними вимогами, що пред'являються до них, а також із різними медико-біологічними вимогами до препаратів для місцевого лікування ран у різних фазах раневого процесу і, відповідно, з різними підходами до вибору складів цих препаратів.

Summary

Bezuglaya E.P., Lyapunov N.A., Bovtenko V.A.

Methodological approach to pharmaceutical development of drugs and its standardization

Methodological approach to pharmaceutical development of drugs, which was based on general methodological approach to pharmaceutical development, established on the Guide ICH Q8 «Pharmaceutical Development», on requirements to the quality of drugs and qualifying to them medicobiological requirements, on principles and regulations of quality ensuring and ranging of processes, on modern scientific learning curve, on exhaustive information concerning drug, stated in Drug Master File, and scientific approach to the use of excipients, and also on modern level of studies was examined. Structure and requirements of the Guide ICH Q8 and matters of pharmaceutical development in detail were considered. Some examples, connected with the development of preparations for inhalation and qualifying to them pharmaceutical requirements, and also with different medicobiological requirements to drugs for topical treatment of wounds at different stages of wound processes and, respectively, with different approaches to the choice of compositions of this preparations were shown.

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

Ляпунов Николай Александрович (р. 1950). Окончил Харьковский фармацевтический институт. Работает в ГП ГНЦЛС (с 1972). Заведующий лабораторией жидких и мягких лекарственных средств ГП ГНЦЛС. Д.фарм.н. (1990.). Профессор (1993). Член редакционного Совета Государственной Фармакопеи Украины (ГФУ).

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

Шевченко И.В., Алмакаева Л.Г., Алмакаев М.С., Шевченко В.А.
Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств»

Обоснование состава – этап фармацевтической разработки парентерального лекарственного средства на основе витаминов группы В

На этапе фармацевтической разработки обоснован состав комбинированного лекарственного средства для парентерального применения на основе несовместимых, как считалось ранее, витаминов группы В. Приведены результаты по выбору оптимального рН раствора при совместном присутствии витаминов группы В в лекарственном средстве для парентерального применения. Обоснован выбор стабилизаторов, позволяющих получить стабильный препарат в течение регламентированного срока хранения.

Дефицит витаминов группы В в организме человека приводит к тяжелым функциональным расстройствам различных органов и систем: нервной, сердечно-сосудистой, мышечной, эндокринной, иммунной и др. Исходя из того, что общий или локальный дефицит таких витаминов, как тиамин, пиридоксин, цианокобаламин лежит в основе развития многих патологических состояний и для еще большего количества заболеваний служит одним из центральных патогенетических звеньев, показания к назначению данных витаминосодержащих препаратов весьма обширны. Высокая биологическая роль витаминов группы В обуславливает их клиническую значимость в фармакотерапии широкого круга неврологических, кардиологических, дерматологических заболеваний [1, 2-5].

По данным литературы, витамины группы В запрещалось вводить в одном шприце из-за их несовместимости. Так, при одновременном введении тиамин гидрохлорида и пиридоксина гидрохлорида усиливаются аллергические реакции, наблюдается взаимное разрушение витаминов. При одновременном введении вышеуказанных витаминов с цианокобаламином возможно разрушение пиридоксина, накопление ионов кобальта, разрушение витаминов из-за различных значений рН среды [6-9].

За рубежом комбинация витаминов группы В (тиамин гидрохлорида, пиридоксина гидрохлорида и цианокобаламина) выпускается в виде драже и раствора для инъекций фирмой «Верваг Фарма Гмбх и Ко. КГ», Германия.

В аспекте вышесказанного, проблема создания отечественного комбинированного лекарственного средства для парентерального применения на основе витаминов группы В для лечения заболеваний нервной системы различного происхождения (невриты, невралгии, полинейропатии (диабетическая, алкогольная и др.), миалгии, корешковые синдромы, ретробульбарные невриты, опоясывающий герпес, парезы лицевого нерва) является актуальной.

Целью настоящей работы является обоснование состава (качественного и количественного) препарата для парентерального применения, содержащего витамины группы В.

Объекты и методы исследования

Для исследований использовали субстанции тиамин гидрохлорида, пиридоксина гидрохлорида, цианокобаламина производства фирмы «WECAN BIOLOGICAL & TECHNOLOGY CO., LTD», Китай [10].

Изучались физико-химические характеристики используемых веществ, возможность их комбинации в одной лекарственной форме, определялись оптимальные технологические параметры приготовления раствора, обеспечивающие стабильность лекарственного средства в течение регламентированного срока хранения.

В ходе НИР проводился качественный и количественный контроль образцов препарата. В качестве показателей, характеризующих стабильность лекарственного средства, исследовали прозрачность, механические включения, рН раствора, количественное содержание действующих веществ [11, 12].

Результаты исследований и их обсуждение

Для выбора оптимального состава и получения стабильной инъекционной лекарственной формы нами исследовались физико-химические и технологические свойства действующих и вспомогательных веществ, которые входят в состав препарата.

Основу химической структуры тиамин составляют два гетероцикла – пиримидин и тiazол, связанные между собой в молекуле метильным радикалом. Под действием щелочей тиамин окисляется с образованием открытой тиольной формы тиамин. Кроме того, тиамин чувствителен к воздействию кислорода и ультрафиолета. При контакте с металлами тиамин восстанавливается до биологически неактивного дигидротиамина.

Пиридоксин относится к группе оксиметилпиридинов. Характерным свойством витамина В₆ является его способность под действием кислорода взаимопревращаться из пиридоксина в пиридоксаль и пиридоксамин. Как и тиамин, пиридоксин чувствителен к действию света.

Цианокобаламин представляет собой сложное соединение — производное кобальтового комплекса нуклеотида бензимидазола и макроциклической корриновой системы. Водные растворы витамина В₁₂ устойчивы при рН 4.0-6.0. В более кислой (рН 2.0) или щелочной (рН 9.0-12.0) среде происходит его разрушение, особенно при повышенной температуре. Цианокобаламин, не зависимо от рН среды, разрушается под действием света, микрофлоры, неустойчив в присутствии окислителей и восстановителей, в том числе солей тяжелых металлов [13].

На процессы деструкции лекарственных веществ в растворах влияют различные факторы: присутствие кислорода воздуха в растворе и в воздушном пространстве ампулы; присутствие ионов тяжелых металлов, которые катализируют процессы окисления. Источником попадания ионов тяжелых металлов в раствор могут быть их примеси в исходном сырье и материалах, оборудовании, контактирующем с раствором на стадиях технологического процесса [14, 15].

Влияние кислорода воздуха устанавливали путем изучения зависимости количественного содержания тиамина гидрохлорида, пиридоксина гидрохлорида и цианокобаламина от присутствия кислорода в ампулах. Для этого готовили модельные смеси — растворы вышеперечисленных витаминов в воде в терапевтической концентрации, разливали в ампулы вместимостью 2 мл и запаивали. Растворы готовили в обычных условиях и в среде инертного газа азота, исследовали при нормальных усло-

виях. Через каждый месяц определяли количественное содержание действующих веществ в ампулах [16-18]. Полученные данные представлены в Табл. 1.

Из Табл. 1 видно, что после хранения растворов в ампулах, ампулирование которых осуществлялось в атмосфере воздуха, наблюдается значительное снижение количественного содержания действующего вещества. Таким образом, скорость разложения лекарственных веществ значительно выше при наличии кислорода в ампулах, что указывает на негативное влияние последнего на стабильность действующих веществ в растворе.

Для предотвращения окисления действующих веществ (витамины В₁, В₆, В₁₂), использовался полифосфат натрия как непрямо антиоксидант, образующий комплексы с металлами, которые катализируют процессы окисления. Кроме того, натрия полифосфат в выбранной концентрации обеспечивает буферную емкость исследуемого раствора. Выбор оптимальной концентрации натрия полифосфата представлен в Табл. 2.

Как видно из Табл. 2, применение натрия полифосфата в количествах (0.1-0.5) % не оказывало стабилизирующего действия на раствор и вызывало изменения его физико-химических свойств в течение 1-1.5 мес. хранения. Присутствие в растворе натрия полифосфата в концентрации 1 % и более увеличивало его срок хранения до 2 лет.

Из литературных источников известно, что в растворах, содержащих тиамин, витамины группы В быстро разрушаются из-за продуктов распада тиамина. Для предотвращения данного процесса в состав препарата вводят низкие концентрации железа в виде калия гексацианоферрата (III) [19].

Введение в состав препарата калия гексацианоферрата (III), имеющего 4 ковалентные связи

Таблица 1

Изменение концентрации действующих веществ в растворах под влиянием кислорода в процессе хранения

Объект исследования	Условия приготовления	Концентрация действующего вещества г/мл				% разложения
		время хранения, мес.				
		1	2	3	4	
раствор тиамина гидрохлорида 5 %	а	0.0498	0.0498	0.0497	0.0489	1.8
	б	0.0486	0.0498	0.0488	0.0449	6.8
раствор пиридоксина гидрохлорида	а	0.0533	0.0533	0.0531	0.0532	0.2
	б	0.0533	0.0529	0.0528	0.0516	3.2
раствор цианокобаламина	а	0.00051	0.00050	0.00050	0.00049	3.9
	б	0.00051	0.00048	0.00046	0.00044	13.7

Примечания:

а — раствор, приготовленный в среде инертного газа азота;

б — раствор, приготовленный в атмосфере воздуха.

Таблица 2

Влияние натрия полифосфата на стабильность инъекционного раствора при хранении

Содержание натрия полифосфата, %	рН		Прозрачность		Количественное содержание, г/мл			Срок хранения
	исходное	конечное	исходное	конечное	тиамина гидрохлорид (0.040-0.060)	пиридоксина гидрохлорид (0.040-0.060)	цианокобаламин (0.00040-0.00060)	
0.1	3.3	3.3	прозрачный	взвесь	0.0411	0.0457	0.00041	1 мес.
0.5	3.5	3.6	прозрачный	опалесценция	0.0436	0.0485	0.00039	1.5 мес.
1.0	4.5	4.7	прозрачный	прозрачный	0.0494	0.0499	0.00049	24 мес.
1.5	4.7	4.9	прозрачный	прозрачный	0.0524	0.0517	0.00049	24 мес.

и способного образовывать комплексные соединения с металлами, в том числе кобальтом, позволит предотвратить инактивацию витаминов В₁ и В₁₂. Проведенные исследования по выбору оптимальной концентрации калия гексацианоферрата (III) представлены в Табл. 3.

Исходя из проведенных исследований и данных Табл. 3 оптимальной в нашей разработке явилась концентрация калия гексацианоферрата (III) 0.01 %, позволяющая стабилизировать входящие в состав лекарственного средства легко окисляемые витамины В₁ и В₁₂.

Введение в состав препарата лидокаина гидрохлорида, обладающего анестезирующими свойствами, также способствует уменьшению болевых ощущений при введении препарата.

Входящие в состав лекарственного средства действующие вещества имеют различные значения рН раствора. Так, значения рН растворов тиамина гидрохлорида и пиридоксина гидрохлорида находятся в пределах от 2.5 до 3.5, рН раствора цианокобаламина 3.8-5.5. Растворы лидокаина гидрохлорида имеют рН среды 5.0-6.0.

В ходе работ нами проведен мониторинг рН раствора, представленный в Табл. 4.

Для подтверждения оптимальных пределов рН раствора наработаны образцы с критическими значениями рН - от 3.0 до 7.0. Данные исследований, представленные в Табл. 5, подтвердили оптимальные пределы рН раствора (от 4.0 до 5.0).

Приготовление препарата осуществляется в асептических условиях, поэтому в качестве консерванта используется спирт бензиловый в общепринятой концентрации.

Выводы

1. Проведенные исследования позволили обосновать состав комбинированного лекарственного средства на основе витаминов группы В, ранее считавшихся несовместимыми при одновременном применении.

2. В результате исследований, проведенных по определению пределов рН среды для входящих в состав действующих веществ, определены оптимальные пределы рН для раствора их комбинации.

3. Обоснован выбор стабилизаторов, консерванта и их концентрации, позволяющих сохранить стабильность входящих в состав лекарственного средства субстанций в течение регламентируемого срока хранения.

Таблица 3

Влияние калия гексацианоферрата (III) на стабильность инъекционного раствора

Количественное содержание действующего вещества, г/мл	Содержание калия гексацианоферрата (III) в препарате, %		
	0.005	0.01	0.015
тиамина гидрохлорид (0.040-0.060)	0.0414	0.0512	0.0511
пиридоксина гидрохлорид (0.040-0.060)	0.0499	0.0501	0.0502
цианокобаламин (0.00040-0.00060)	0.00038	0.00051	0.00050

Таблица 4

Значения pH среды при последовательном введении действующих веществ в раствор

Последовательность введения веществ в лекарственную форму	Вводимые вещества	pH раствора
1.	полифосфат натрия	6.2
2.	тиамина гидрохлорид пиридоксина гидрохлорид	3.3
3.	лидокаина гидрохлорид	3.35
4.	калия гексацианоферрат (III) цианокобаламин	3.35
5.	спирт бензиловый	3.35

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.Б., Мойсеев В.С., Лепяхин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. - М.: «Универсум паблишинг», 1997. - С. 517-530.
2. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник. - М.: АстраФармСервис, 2005. - 1536 с.
3. Лоуренс Д.Р., Бенитт П.Н. Клиническая фармакология: В 2-х т.: Пер. с англ. - М.: Медицина, 1991. - Т. 1. - С. 630-632.
4. Компендиум 2006 — лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.: МОРИОН, 2006. - С. 236, 283, 339-340.
5. Витамины и витаминоподобные вещества // Регистр лекарственных средств России. РАС. Энциклопедия лекарств. - 15 вып. / Гл. ред. Г.Л. Вышковский. - М.: «РАС-2007», 2006. - С. 1148-1150.
6. Вікторов О.П., Матвеева О.В. Препарати тіаміну: питання безпеки при медичному застосуванні // Новості медицини і фармації. - 2007. - № 7 (211). - С. 4.
7. Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии: Справ. пособие для врачей и фармацевтов / Деримедведь Л.В., Перцев И.М., Шуванова Е.В., Зупанец И.А., Хоменко В.Н. - Харьков: Мегаполис, 2002. - 784 с.
8. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2-х т. - М.: ООО Изд-во «Новая волна», 2001. - Т. 2. - 608 с.
9. Максимович Я.Б., Гайденок А.И. Прописывание, совместимость и побочное действие лекарственных средств. - К.: Здоров'я, 1987. - С. 73-74.
10. European Pharmacopoeia. - 5th ed. - Strasbourg: Council of Europe, 2005. - 2416 p.
11. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». - 1-е вид. - Харків: РІРЕГ, 2001. - 556 с.
12. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». - 1-е вид. - Харків: РІРЕГ, 2001. - Доповнення 1. - 2004. - 520 с.
13. Фармацевтична хімія: Навч. посіб. для студ. вищ. фармацев. навч. закл. і фармацев. ф-тів вищ. мед. навч. закл. III-IV рівнів акредитації / П.О. Безуглий, І.В. Українець, С.Г. Та-

ран та ін. / За заг. ред. П.О. Безуглого. - Х.: Вид-во НФАУ, 2002. - 448 с.

14. Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. тр. / Под ред. В.П. Георгиевского и Ф.А. Конева. - Т. 2. - Харьков: ИГ РІРЕГ, 2000. - 784 с.
15. Листов С.А., Арзамасцев А.П. Примеси тяжелых металлов и доброкачественность лекарственных средств // Хим. - фарм. журн. - 1989. - № 6. - С. 739-745.
16. Руководство по качеству. Лекарственное средство, спецификации: контрольные испытания и критерии приемлемости. Руководство 42-3.2: 2004. - Киев: МОЗ Украины, 2004. - 42 с.
17. Гройсман А.Ш., Хомутов Н.Е. Растворимость кислорода в растворах электролитов // Успехи химии. - 1990. - Т. 59. - Вып. 8. - С. 1217-1250.
18. Гухман Л.М. Оценка степени вытеснения кислорода азотом при ампулировании лекарственных препаратов // Хим. - фарм. журн. - 1990. - № 4. - С. 65-66.
19. Основы органической химии лекарственных веществ / А.Т. Солдатенков, Н.М. Коледина, И.В. Шендрик. - 2-е изд. испр. и доп. - М.: Мир, 2003. - 191 с.

Резюме

Шевченко І.В., Алмакаєва Л.Г.,
Алмакаєв М.С., Шевченко В.О.

Обґрунтування складу – етап фармацевтичної розробки парентерального лікарського засобу на основі вітамінів групи В

На етапі фармацевтичної розробки обґрунтовано склад комбінованого лікарського засобу для парентерального застосування на основі вітамінів групи В. Надано результати з вибору оптимального pH розчину за сумісної наявності вітамінів групи В у лікарському засобі для парентерального застосування. Обґрунтовано вибір стабілізаторів, що дозволяють отримати стабільний препарат протягом регламентованого терміну зберігання.

Таблица 5

Изучение влияния pH среды на стабильность инъекционного раствора

Содержание действующего вещества в растворе, г/мл	pH раствора				
	3.0	4.0	5.0	6.0	7.0
тиамина гидрохлорид (0.040-0.060)	0.0502	0.0502	0.0501	0.0452	0.0399
пиридоксина гидрохлорид (0.040-0.060)	0.0499	0.0499	0.0498	0.0474	0.0455
цианокобаламин (0.00040-0.00060)	0.00047	0.00051	0.00050	0.00042	0.00034
лидокаина гидрохлорид (0.009-0.011)	0.0105	0.0106	0.0104	0.0105	0.0101

Summary

Shevchenko I.V., Almakayeva L.G., Almakayev M.S., Shevchenko V.A.

Substantiation of the composition as the stage of pharmaceutical development of parenteral preparations at the basis of group B vitamins

At the stage of pharmaceutical development the composition of combined parenteral preparation at the basis of before disjoint vitamins of group B was based. Data of the choice of optimal pH of the solution at combined presence of vitamins of group B in the parenteral preparation were given. The choice of stabilizers, which allowed to provide the stability of the preparation during regulated storage life, was based.

Шевченко Ирина Васильевна. Окончила Харьковский государственный фармацевтический институт (1981). Работает в ГП ГНЦЛС (с 1981). Ст. науч. сотр. лаборатории парентеральных и оральных жидких лекарственных средств. К.фарм.н. (2002). Старший научный сотрудник (2006).

Алмакаева Люмила Григорьевна. Окончила Харьковский политехнический институт (1983). Зав. лаб. парентеральных и оральных жидких лекарственных средств (1996). К.фарм.н. (1995). Член Редакционного Совета Государственной Фармакопеи Украины.

Алмакаев Максим Сергеевич. (р. 1980). Окончил Национальный фармацевтический университет (2002). Мл. науч. сотр. лаборатории парентеральных и оральных жидких лекарственных средств ГП ГНЦЛС.

Шевченко Вячеслав Александрович (р. 1981). Окончил Национальный фармацевтический университет (2002). Ст. преподаватель ИПКСФ НФаУ. К.фарм.н. (2007).

УДК 615.014.24:66.067.1/12

Тихонов О.І., Богуцька О.Є., Шевченко А.О.
Національний фармацевтичний університет

Оптимізація процесу фільтрації розроблюваного препарату - настойки «Гретавоск»

Проведено дослідження з оптимізації процесу фільтрації розроблюваного препарату - настойки «Гретавоск» на основі личинок вогнивки бджолою. Обрано оптимальний режим фільтрації та придатні до використання вітчизняні та імпорتنі фільтруючі матеріали з урахуванням як характеристик матеріалів фільтрів, так і властивостей настойки. Проведені дослідження дозволили обрати капрон, нейлон і поліпропілен як фільтруючі матеріали для фільтрації настойки «Гретавоск».

Фільтрацію можна визначити як процес розподілу неоднорідних систем за допомогою пористих перегородок, що затримують одні фази цих систем і пропускають інші [1-3].

Метою фільтрації настойки із тваринних матеріалів, як правило, є підвищення стабільності при зберіганні й надання товарного вигляду препаратам. Стабільність настойки багато в чому залежить від дотримання технології її виробництва на всіх етапах, включаючи фільтрацію. Агрегація колоїдних частинок, що знаходяться у розчині, призводить до випадання осаду у процесі зберігання. Тому головне завдання фільтрації настоек — зняття опалесценції, тобто видалення дрібних колоїдних частинок [4-6].

Вивчення літературних даних допомагає правильно орієнтуватися у різноманітті мембранних фільтрів, але не може бути достатньою підставою для вибору фільтра при розробці нових препаратів. У кожному конкретному випадку необхідно переконатися у якості фільтрування та у хімічній сумісності досліджуваного розчину із матеріалом фільтра [7, 8].

Очищення настоек являє собою відстаювання при температурі не вище 8 °С протягом декількох діб. У цих умовах із витягів випадає осад, в основному, баластних речовин, високомолекулярних сполук (ВМС), що відфільтровують. Осад відокремлюють седиментацією, настоек додатково фільтрують крізь щільний матеріал (бельтинг, фланель, діагональ). У цей час, в основному, фільтрація настоек в Україні здійснюється крізь паперові та тканинні фільтри, такі як марля, бязь, бельтинг тощо. Тканинні фільтри перед застосуванням вимагають додаткової обробки, наприклад, кип'ятіння або замочування матеріалу, що потребує трудових й енергетичних витрат.

Метою нашої роботи є оптимізація процесу фільтрації спиртового витягу із використанням мембранних фільтрів [4, 9].

Об'єкти та методи дослідження

Як об'єкти дослідження використовували настоек «Гретавоск», розроблену на кафедрі аптечної технології ліків Національного фармацевтичного університету та фільтруючі мембрани на основі ефірів целюлози (MF «Millipore»,

Таблиця 1

Кількість частинок у настійці «Гретавоск» до та після фільтрації на площі 4 см²

Кількість частинок	Розмір частинок, мкм				
	1-5	6-25	26-50	51-75	76-100
до мембранної фільтрації	12±4	23±3	21±2	16±1	4±2
після мембранної фільтрації	8±3	-	-	-	-

«MS Sartorius»), капрону («МІФІЛ»), нейлону («Ultipor N₆₆» «Pall»), поліпропілену (Укрфільтр). Настійку готували методом мацерації із подрібнених молодих личинок вогнівки бджолоїної на 70 % спирті.

Дослідження із встановлення розміру частинок витягу (настійки «Гретавоск») проводились при перегляданні під мікроскопом зразка витягу під різними збільшеннями. Розмір частинок визначався за допомогою градуюваного окуляра.

Взаємний вплив витягу та фільтруючих матеріалів визначався за допомогою статичного (метод експозиції мембран у розчині) та динамічного (метод фільтрації настійки крізь обрані мембрани) методів [10-12].

Для оцінки якості фільтрованого витягу (настійки «Гретавоск») використовували візуальний і гравіметричний методи, описані в ДФУ [13].

Результати дослідження та їх обговорення

Для проведення процесу фільтрації було визначено матеріал фільтру, який найбільш сумісний із витягом, а також розмір пор, що забезпечує необхідне очищення витягу від механічних частинок та опалесценції.

Для встановлення необхідного розміру пор фільтруючих мембран нами були переглянуті під мікроскопом зразки витягу до та після

мембранної фільтрації. Результати досліджень, надані в Табл. 1, свідчать, що до складу витягу входять, в основному, частинки розміром від 5 мкм до 50 мкм (близько 70 %), що викликають опалесценцію у настійці. Частинки розміром до 5 мкм не впливають на якість витягу, тому оптимальними при фільтрації витягу (настійки «Гретавоск») є фільтруючі мембрани із розміром пор 5 мкм, що дозволить позбавитися опалесценції та підвищити стабільність розроблюваного препарату протягом регламентованого терміну зберігання.

Для встановлення взаємного впливу витягу та фільтруючих матеріалів, найбільш застосовуваних у виробництві лікарських засобів, вивчалися фільтруючі мембрани на основі ефірів целюлози, капрону, нейлону та поліпропілену. При підборі фільтрів враховувалися як характеристика матеріалів фільтрів, так і властивості витягу.

Визначення придатності фільтруючого матеріалу проводили двома методами: статичним і динамічним.

При статичному методі визначення після контакту витягу із матеріалами фільтрів протягом 3 діб визначали показники якості витягу (прозорість, кольоровість, видимі механічні частинки, сухий залишок). За результатами досліджень, наведеними в Табл. 2, при використанні фільтрів з ефірів целюлози на 2 добу спостерігалася

Таблиця 2

Вплив фільтруючих матеріалів на показники якості витягу при статичному методі

Показник	Тривалість спостереження, доба	Фільтруючий матеріал				
		скляний	капрон	нейлон 66	поліпропілен	суміш нітрату й ацетату целюлози
прозорість	1	прозорий	прозорий	прозорий	прозорий	прозорий
	2	прозорий	прозорий	прозорий	прозорий	опалесценція
	3	прозорий	прозорий	прозорий	прозорий	завись
кольоровість (не інтенсивніше за еталон у ₁)	1	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає
	2	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає
	3	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає
частинки, що відшарувалися від фільтра	1	відсутність	відсутність	відсутність	відсутність	відсутність
	2	відсутність	відсутність	відсутність	відсутність	наявність
	3	відсутність	відсутність	відсутність	відсутність	наявність
сухий залишок, (%)	3	1.53±0.03	1.52±0.01	1.52 ± 0.02	1.52±0.02	-

Таблиця 3

Вплив фільтруючих матеріалів на показники якості витягу при динамічному методі

Фільтруючий матеріал	Показник									
	прозорість			кольоровість (не інтенсивніше еталона у ₁)			частинки, що відшарувалися від фільтра			сухий залишок, (%)
	20 хв	40 хв	60 хв	20 хв	40 хв	60 хв	20 хв	40 хв	60 хв	60 хв
капрон	+	+	+	+	+	+	відсут.	відсут.	відсут.	1,52 ± 0,01
нейлон 66	+	+	+	+	+	+	відсут.	відсут.	відсут.	1,52 ± 0,02
поліпропілен	+	+	+	+	+	+	відсут.	відсут.	відсут.	1,52 ± 0,02
суміш нітрату й ацетату целюлози	+	завись	завись	+	+	+	відсут.	наявність	наявність	-

Примітка.

+ — відповідає вимогам.

опалесценція розчину, а далі випадав осад, що свідчить про непридатність використання при фільтрації витягу зазначених мембран. Випадіння осаду було зумовлене взаємодією екстрагенту та матеріалу фільтра. Дослідження показали, що при контакті з матеріалами фільтрів із капрону, нейлону та поліпропілену погіршення якості препарату не спостерігалось.

При динамічному методі витяг пропускали крізь фільтротр типу "Міліпор", споряджений досліджуваними мембранами зі швидкістю потоку 1 мл/хв. Збирали фракції фільтрованого витягу через 20 хв, 30 хв, 40 хв. Після закінчення фільтрації фільтрат аналізували за такими показниками: прозорість, кольоровість, видимі механічні частинки, сухий залишок.

Результати досліджень представлено в Табл. 3.

Із Табл. 3 видно, що результати досліджень виявилися аналогічними результатам досліджень при статичному методі.

Висновки

1. Досліджено сумісність розробленого витягу (настойки «Гретавоск») із фільтруючими матеріалами, проведено контроль основних показників якості настойки після фільтрації. Із метою удосконалення технології настойки запропоновано застосовувати фільтри, виготовлені із капрону, нейлону та поліпропілену, при цьому якість препарату відповідає вимогам проекту АНД.

2. За допомогою фільтрації нами удосконалено товарний вигляд витягу при зберіганні.

3. Результати проведених досліджень будуть використані при розробці технологічної документації на настойку.

ЛІТЕРАТУРА

1. Брок Т. Мембранная фильтрация: Пер. с англ. - М.: Мир, 1987. - 462 с.
2. Мембранные технологии в производстве лекарств / Конев Ф.А., Рипко А.Е., Болотова А.А. и др. // Мембранные

процессы в биотехнологии, медицине и пищевой промышленности: Тез. докл. Всесоюз науч. конф. - Москва, 1991. - С. 96-97.

3. Жужиков В.В. Фильтрация. - М.: Химия, 1980. - 398 с.

4. Kubiak Zbigniew. Nowe rodzaje saczkow stosowane w produkcji lekow cz. I. Saczki celvlozowe bezazbestowe // Farm. pol. - 1988. - Vol. 44, № 9. - С. 527 - 528.

5. Pitt A. V. The nonspecific protein binding of polymeric microporous membranes // J. Parenter. Set. Technol. - Vol. 41, № 3. - 1987. - P. 110-113.

6. Truskey George A., Gabler Ray, Dileo Anthony and Manter Terrance. The Effect of Membrane Filtration Upon Protein Conformation // Parenteral Science and Technology. - 1987.

7. Millipore. Life Science Catalogue. 2002 - 2003. - USA, 2002. - 256 p.

8. Millipore. BioPharmaceutical Catalogue. 2002 - 2003. - USA, 2002. - 304 p.

9. Муравьев И.А. Технология лекарств. - Изд. 3-е, перераб. и доп. - М., «Медицина», 1980. - Т. I. - 704 с.

10. Фильтрация - один из эффективных процессов повышения качества лекарств для инъекций / Конев Ф.А., Рипко А.Е., Болотова А.А. и др. // Состояние и перспективы создания новых готовых лекарственных средств и фитохимических препаратов: Тез. докл. Всесоюз науч. конф. - Харьков, 1990. - С. 88.

11. Беседина И.В., Карчевская В.В., Валевко С.А. Мембранное разделение как метод повышения качества и исследования растворов натрия гидрокарбоната для инъекций // Мембр. методы разделения смесей: Тез. докл., Владимир, 23 - 27 дек., 1991. - Черкасы, 1991. - С. 99 - 100.

12. Фетисова Е.Г., Андрюкова Л.Н. Изучение совместимости фильтрующих материалов с глазными каплями кромогликата натрия 2 % // Фармаком. - 2007. - № 3. - С. 93-98.

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

Резюме

Тихонов А.И., Богуцкая Е.Е., Шевченко А.А.

Оптимизация процесса фильтрации разрабатываемого препарата - настойки «Гретавоск»

Проведены исследования по оптимизации процесса фильтрации разрабатываемого препарата — настойки «Гретавоск» на основе личинок огневки пчелиной. Выбран оптимальный режим фильтрации и ассортимент пригодных к использованию отечественных и импортных фильтрующих материалов с учетом как характеристики материалов фильтров, так и свойств настойки. Проведенные исследования позволили выбрать капрон, нейлон и полипропилен в качестве фильтрующих материалов при фильтрации настойки «Гретавоск».

Summary

Tikhonov A.I., Bogutskaya E.E., Shevchenko A.A.

Optimization of the filtration of developed preparation — «Gretavosk» tincture

A study of the optimization of the filtration of developed preparation — «Gretavosk» tincture at the base of larva of bee moth was conducted. Optimal regime of filtration and suitable for the use domestic and imported filter materials subject to characteristics of filters' materials as well as tincture characteristics was chosen. Conducted studies allowed to choose caprone, nylon and polypropylene as filter material for the filtration of «Gretavosk» tincture.

Тихонов Олександр Іванович. Д.ф.н. Професор. Академік Української АН. Зав. кафедри аптечної технології ліків Національного фармацевтичного університету (НФаУ).

Богуцька Олена Євгенівна. К.фарм.н. Доцент кафедри аптечної технології ліків НФаУ.

Шевченко Анна Олександрівна. Студентка 5 курсу фармацевтичного факультету, спеціальність «Фармація», НФаУ.

Фармакологічні дослідження

УДК 615.254.015:615.322:615.33:615.451.16:616.61

Товчига О.В., Синиця В.О., Штриголь С.Ю.
Національний фармацевтичний університет
Чернігівське обласне патолого-анатомічне бюро

Нефропротекторні властивості екстракту яглиці звичайної (*Aegopodium podagraria* L.) на моделі ішемічної гострої ниркової недостатності

На моделі ішемічної гострої ниркової недостатності у щурів доведено нефропротекторні властивості сухого екстракту яглиці звичайної (курсове введення в дозах 100 мг/кг та 1 г/кг). Екстракт підвищує виживаність тварин, попереджує розвиток анурії, нормалізує парціальні функції нирок за умов спонтанного й водного діурезу, виявляє антипротеїнуричний і гіпоазотемічний ефекти, перевершуючи препарат порівняння хофітол (5 мл/кг). Дозозалежний нефропротекторний ефект фітопрепарату підтверджено морфологічними дослідженнями за відсутністю явищ некрозу та некробіозу епітелію канальців і клубочків, зменшенням дистрофічних змін канальцевого епітелію, а також зниженням вираженості ускладнень з боку головного мозку та печінки.

Створення лікарських засобів нефропротекторної дії — актуальне завдання сучасної фармакології. Більшість захворювань нирок має прогресуючий перебіг. Тому необхідне застосування лікарських засобів, що здатні сповільнювати темпи зниження функції нирок, тобто впливати на прогноз [1, 2]. Перспективним джерелом пошуку нефропротекторів є лікарські рослини. Фітопрепарати характеризуються багатогранною дією та, у більшості випадків, високою безпечністю, яка є важливою, зважаючи на хронічний перебіг захворювань нирок [3-5].

У попередніх дослідженнях на моделях нефротоксичної гострої ниркової недостатності (ГНН) та гентаміцинової нефропатії [6, 7] вперше обґрунтовано можливість використання яглиці звичайної (*Aegopodium podagraria* L.) в якості нефропротектора. Доведено більш високу ефективність досліджуваного засобу відносно різних препаратів порівняння [6].

Об'єктом даного дослідження є сухий екстракт яглиці звичайної (ЕЯЗ), одержаний за допомогою екстракції надземної частини рослини водою. ЕЯЗ має низьку токсичність, посилює діурез і кровопостачання нирок [8].

Важливим етіопатогенетичним чинником ГНН і хронізації процесу є ішемія [9].

Метою даної роботи є поглиблене вивчення ефективності екстракту яглиці звичайної на моделі ішемічної гострої ниркової недостатності.

Матеріали та методи

Дослідження проведено на 30 рандомбредних щурах-самцях масою (220-280) г, що утримувалися у стандартних умовах віварію відповідно правилам GLP. При роботі виконували вимоги Директиви Ради ЄС із питань захисту тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей [10].

Тварини були розподілені на чотири групи: 1) модельна патологія (МП, n = 11); 2) щури, які одержували препарат порівняння хофітол (n = 6); 3) щури, які одержували сухий ЕЯЗ у дозі 100 мг/кг (n = 6); 4) щури, які одержували сухий ЕЯЗ у дозі 1 г/кг (n = 7).

Остання доза на моделі етиленгліколевої ГНН виявляла найбільш виражену нефропротекторну дію, за якою перевищувала хофітол і корвітин [6]. ЕЯЗ у вигляді 2 % (100 мг/кг) водного розчину, 20 % водного розчину (1 г/кг) або

хофітол (розчин для внутрішнього застосування) (фірма «Laboratories Rosa-Phytopharma», Франція) у дозі 5 мл/кг вводили у шлунок в об'ємі (1.1-1.4) мл на тварину протягом 7 діб у профілактичному режимі. Дозу хофітолу, що за вмістом екстракту артишоку відповідає досліджуваній дозі ЕЯЗ 1 г/кг, вибрано за даними [6]. Щурам групи МП вводили еквівалентну кількість води.

Тотальну ішемію обох нирок відтворювали під нембуталовим наркозом, накладаючи спеціальні судинні затискачі на обидві ниркові ніжки на 75 хв [11, 12]. Стан видільної функції нирок (ВФН) у попередньо адаптованих тварин оцінювали до та після введення ЕЯЗ, а також після відтворення ГНН [13]. У 1 добу ГНН проводили тест із водним навантаженням (3 % від маси тіла), на 2-3 добу вимірювали спонтанний діурез та споживання води за 24 год, далі тварин виводили із експерименту.

У сечі та плазмі крові визначали креатинін за реакцією Яффе, сечовину — за реакцією із діацетилмонооксимом, натрій і калій — методом атомно-емісійної спектрометрії, білок у сечі — за реакцією з сульфосаліциловою кислотою, у плазмі крові — із біуретовим реактивом [14]. Розраховували швидкість клубочкової

фільтрації, реабсорбцію натрію та води, фільтраційний заряд натрію за загальноприйнятими формулами [13].

Для морфологічних досліджень (світлова мікроскопія) нирки, печінку, головний мозок фіксували 10 % розчином нейтрального формаліну, заливали у парафін, зрізи забарвлювали гематоксиліном й еозином. Визначали масові коефіцієнти цих органів.

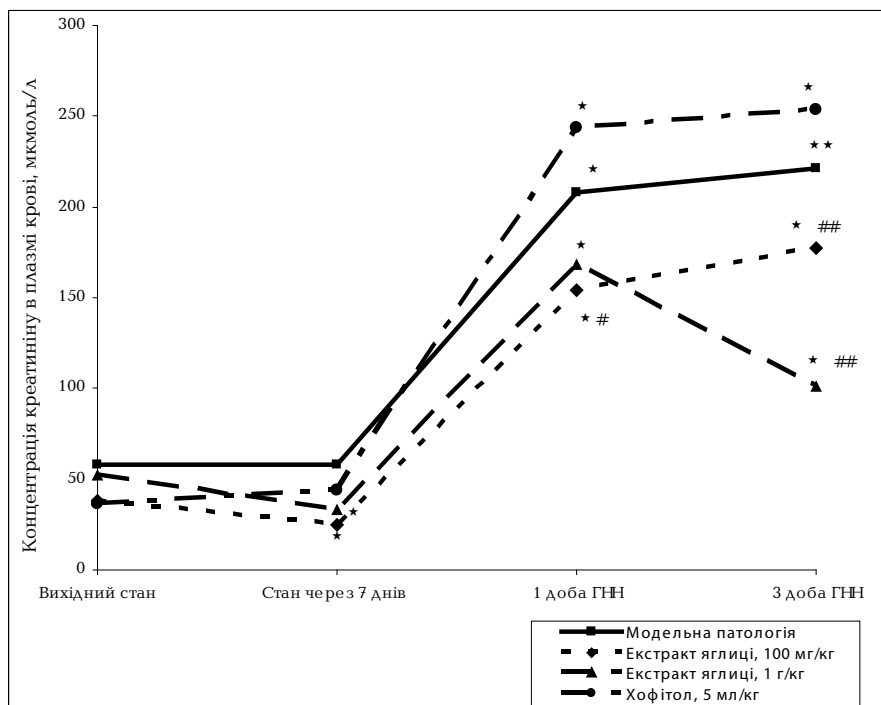
Ефективність ЕЯЗ і хофітолу порівнювали за показниками виживаності, наявності анурії, вираженості гіперазотемії, швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) та протеїнурії на 2-3 добу ГНН.

Статистичну значущість міжгрупових відмінностей показників оцінювали за критерієм *W* Уайта, внутрішньогрупових відмінностей — за парним критерієм *T* Вілкоксона, альтернативних (виживаність, наявність анурії) — за кутовим перетворенням Фішера, зв'язок між окремими показниками — за коефіцієнтом кореляції [15].

Результати досліджень та їх обговорення

За інтегральною захисною ефективністю ЕЯЗ перевершує препарат порівняння хофітол. Виживаність у групі МП складала 81.8 %, на тлі

Рисунок 1



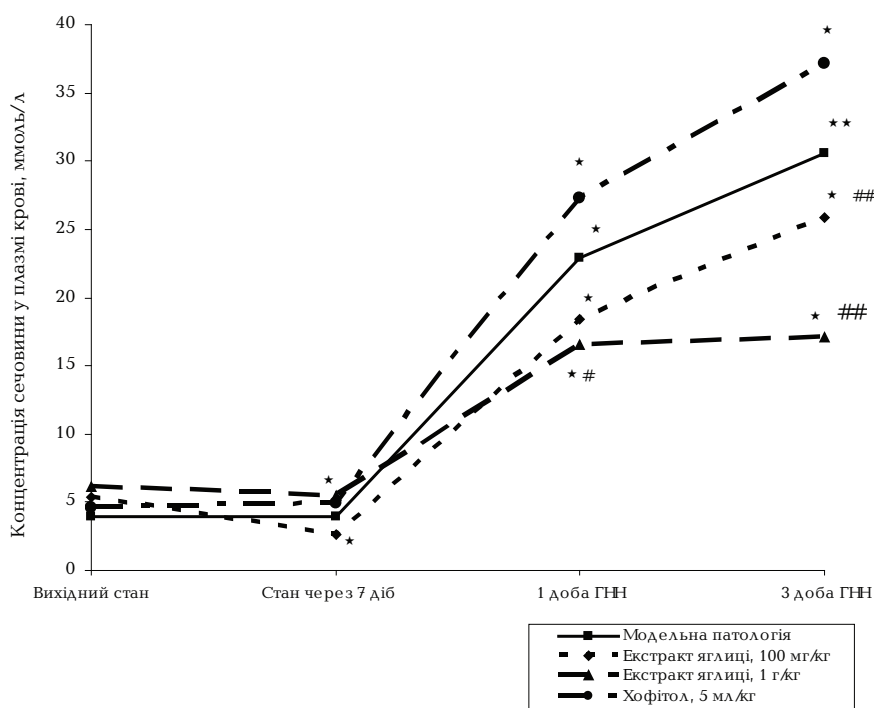
Вплив екстракту яглиці звичайної на концентрацію креатиніну у плазмі крові щурів з ішемічною гострою нирковою недостатністю

Відмінності достовірні відносно:

— вихідного стану — * ($p < 0.05$), ** ($p < 0.01$);

— показників тварин групи модельної патології — # ($p < 0.05$), ## ($p < 0.01$).

Рисунок 2



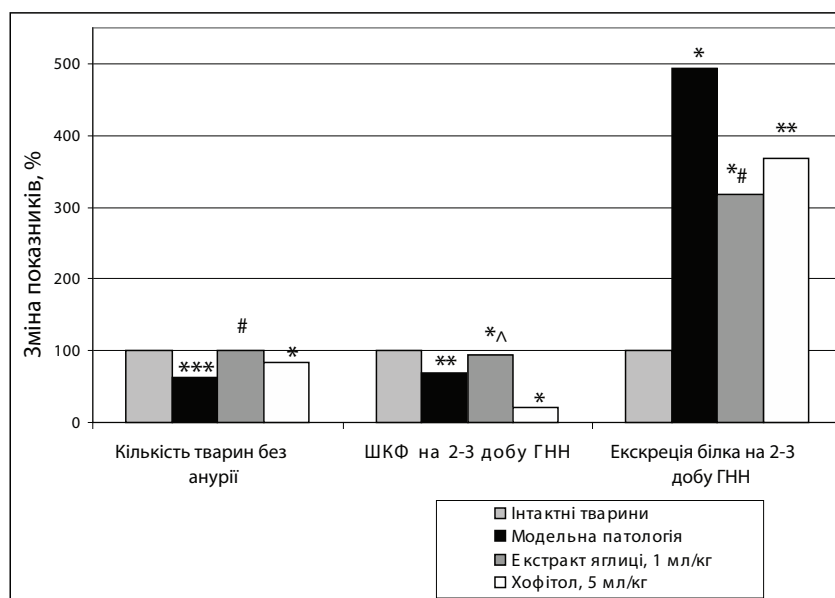
Вплив екстракту яглиці звичайної на концентрацію сечовини у плазмі крові щурів з ішемічною гострою нирковою недостатністю

Відмінності достовірні відносно:

— вихідного стану — * ($p < 0.05$), ** ($p < 0.01$);

— показників тварин групи модельної патології — # ($p < 0.05$), ## ($p < 0.01$).

Рисунок 3



Порівняльна характеристика ефективності екстракту яглиці звичайної та хофітолу при ішемічній ГНН у щурів

Відмінності достовірні відносно:

— показників інтактних тварин — * ($p < 0.05$), ** ($p < 0.01$), *** ($p < 0.001$);

— показників тварин групи модельної патології — # ($p < 0.01$);

— показників тварин, які одержували хофітол — ^ ($p < 0.01$).

обох доз ЕЯЗ — 100 % ($p < 0.05$), у групі хофітолу — 83.3 %. Рис. 1, 2 свідчать, що протягом 3 днів ГНН у тварин, яким вводили хофітол, прогресувала азотемія, проте ЕЯЗ стримував її, особливо у дозі 1 г/кг, що вже на третю добу сприяло зменшенню рівня креатиніну у крові. Хофітол, на відміну від ЕЯЗ, не забезпечує стовідсоткового захисту від анурії, висока азотемія на тлі препарату артишоку корелює з дуже низькою ШКФ, а протеїнурія відносно рівня МП дещо зменшується, але ця різниця не сягає достовірного значення (Рис. 3).

Навіть у інтактних тварин курс введення ЕЯЗ у дозі 1 г/кг достовірно зменшив вміст креатиніну у крові (Рис. 1) при майже незмінній екскреції. Відповідно, ШКФ в умовах водного навантаження зростала на 79 % ($p < 0.05$), значно збільшувався натріурез. Внаслідок реалізації механізмів клубочково-канальцевого балансу — одночасного підвищення реабсорбції води на 1.4 % — діурез суттєво не змінювався. Крім того, ЕЯЗ достовірно зменшував рівень сечовини у плазмі крові щурів (Рис. 2).

Тотальна ішемія спричиняла глибокі порушення ВФН. Розвивалась анурична/олігурична стадія ГНН із переходом у поліуричну. ЕЯЗ виявляв виражену нефропротекторну активність, інтегральним показником якої є попередження анурії (у дозі 1 г/кг) і летальності. ЕЯЗ у дозі 1 г/кг зберігав вихідний натрійурез, хоча ШКФ і реабсорбція води у тесті із водним навантаженням достовірно не відрізнялись від значень групи МП (Табл. 1).

Протягом 2-3 днів ГНН внаслідок різкого падіння реабсорбції натрію та води добовий діурез у групі МП зріс у 3.3 рази (Табл. 2). Формувався негативний водний баланс — виведення випитої рідини у групі МП сягало (90.9 ± 5.7) %. ЕЯЗ протидіяв розвитку поліурії через підтримання достатнього рівня реабсорбції зі збереженням клубочково-канальцевого балансу. Виведення випитої рідини не зазнавало виражених змін і становило (48.9 ± 8.6) % у групі тварин, які одержували ЕЯЗ у дозі 1 г/кг. ШКФ у даній групі не відрізнялася від вихідного стану (Рис. 3). Негативна кореляція між діурезом і рівнем креатиніну у сечі доводить збереження концентраційної функції нирок під впливом фітопрепарату. Коефіцієнт кореляції Спірмена r дорівнює — 0.79 ($p < 0.02$) на тлі ЕЯЗ у дозі 1 г/кг, — 0.94 ($p < 0.001$) на тлі ЕЯЗ у дозі 100 мг/кг, — 0.86 ($p < 0.001$) у інтактних щурів, 0.10 у групі МП ($p > 0.05$).

Порушення ВФН спричиняло зменшення калійурезу в олігуричній стадії ГНН та його різке зростання у поліуричній стадії у тварин групи

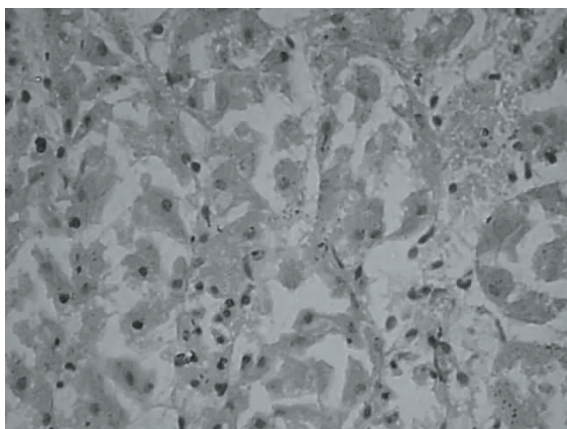
МП (Табл. 1, 2). На тлі фітопрепарату у дозах 100 мг/кг і 1 г/кг екскреція калію залишалася без суттєвих змін за обох режимів функціонування нирки. Однак, вміст калію в ЕЯЗ значний [7, 8]. При його курсовому введенні в дозі 1 г/кг спостерігалось дворазове збільшення калійурезу у інтактних тварин ($p < 0.05$). Оскільки порушення обміну калію при захворюваннях нирок небезпечні, необхідні подальші дослідження даних аспектів.

Завдяки нормалізації ВФН екстракт дозозалежно зменшував вираженість азотемії (Рис. 1, 2), ретенційний механізм якої підтверджує поява негативного кореляційного зв'язку між ШКФ та концентрацією креатиніну у крові тварин усіх груп. Так, у групі МП r дорівнює — 0.77 ($p < 0.01$) у період ГНН, проте у вихідному стані він становить — 0.26 ($p > 0.05$).

Встановлена значна антипротеїнурична дія ЕЯЗ в усі досліджені терміни ГНН (Табл. 1, 2; Рис. 3), причому зменшувалась й екскреція білка, і його концентрація у сечі. У тварин, що одержували фітопрепарат у дозі 1 г/кг, спостерігалась тенденція до збільшення рівня білка у сироватці крові — (70.6 ± 4.67) г/л, проти (64.1 ± 2.91) г/л у групі МП і (69.6 ± 2.53) у інтактних щурів ($p < 0.05$ відносно групи МП).

Дозозалежну нефропротекторну дію ЕЯЗ підтверджують морфологічні дані. У нирках більшості тварин групи МП наявні значні ділянки некрозу та некробіозу епітелію каналців і клубочків (Рис. 4), збережені лише островці ниркової паренхіми із вираженими дистрофічними змінами. У просвіті каналців наявний білковий інфільтрат. У деяких препаратах недокрів'я судин пережалалося з ділянками повнокровності юкстамедулярної зони, спостерігався набряк клубочків. На тлі ЕЯЗ у дозі 1 г/кг не зареєстровано явищ некрозу та некробіозу епітелію каналців і клубочків, а також недокрів'я судин, повнокровності юкстамедулярної зони. Лише окремі клубочки мали ознаки набряку, а білковий інфільтрат був наявним в окремих каналцях, що відповідає значному зменшенню протеїнурії (Табл. 1, 2). Вираженість дистрофічних змін епітелію каналців також була меншою (Рис. 6). Покращення гістоструктури каналців узгоджується з нормалізацією процесів реабсорбції в даній групі (Табл. 2). У щурів, що одержували ЕЯЗ у дозі 100 мг/кг, спостерігалась менша вираженість дистрофічних змін нефротелію (Рис. 5), відсутнє недокрів'я судин, але повного відновлення гістоструктури нирок порівняно з інтактними тваринами (Рис. 7) не відбувалося.

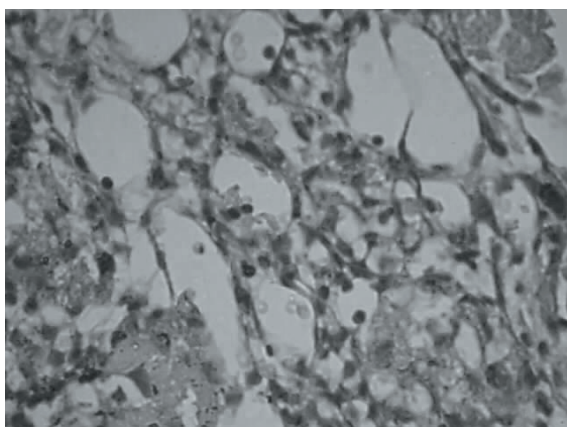
Рисунок 4



Препарат нирки щура з ішемічною гострою нирковою недостатністю (модельна патологія), третя доба

Значні ділянки некрозу та некробіозу епітелію каналців із явищами лейкоцитарної інфільтрації, вогнища крововиливів, повнокровність судин. У просвіті каналців наявний білковий інфільтрат. Гематоксилін - еозин. $\times 400$

Рисунок 5



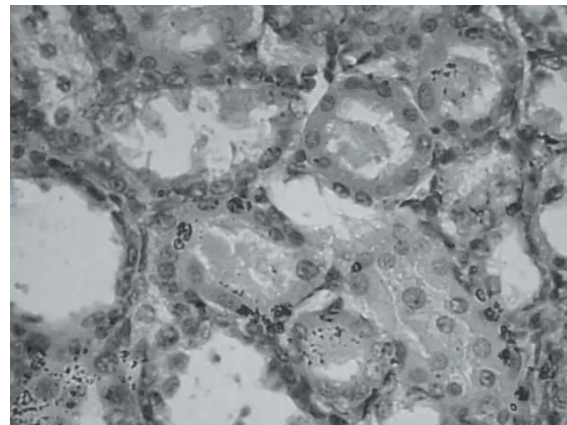
Препарат нирки щура з ішемічною гострою нирковою недостатністю, що одержував екстракт яглиці звичайної в дозі 100 мг/кг (третя доба)

Дистрофічні зміни епітелію каналців із ділянками атрофії та некробіозу, наявність білкового інфільтрату у просвіті багатьох каналців. Гематоксилін - еозин. $\times 400$

Зважаючи на поліорганність ускладнень ГНН [9, 12], досліджено гістоструктуру печінки та головного мозку щурів. У групах тварин, яким вводили ЕЯЗ в обох дозах, на відміну від групи МП, відсутні явища некробіозу та некрозу гепатоцитів. ЕЯЗ у дозі 1 г/кг сприяв зменшенню періваскулярного та періцелюлярного набряку головного мозку. Із цим узгоджуються найменші значення масового коефіцієнта нирок, печінки, мозку у групі щурів, які одержували ЕЯЗ у дозі 1 г/кг. Так, для нирок він склав

$(1.0 \pm 0.07) \%$ (1 г/кг), $(1.03 \pm 0.10) \%$ (100 мг/кг) проти $(1.07 \pm 0.09) \%$ у групі МП; для мозку — $(0.90 \pm 0.02) \%$, $(0.95 \pm 0.06) \%$ та $(1.0 \pm 0.04) \%$, відповідно.

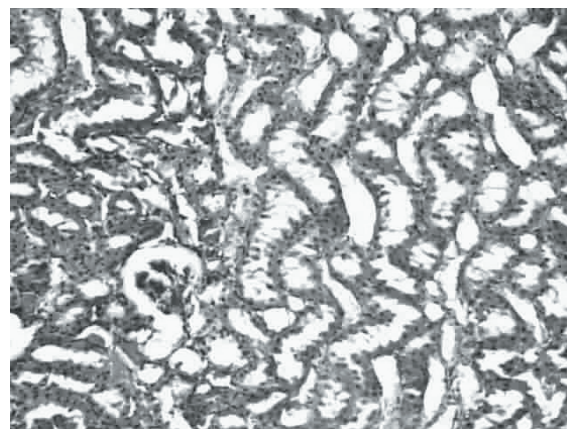
Рисунок 6



Препарат нирки щура з ішемічною гострою нирковою недостатністю, що одержував екстракт яглиці звичайної в дозі 1 г/кг (третя доба)

Набряк і набухання епітелію багатьох каналців із дистрофічними змінами. У просвіті окремих каналців — білковий інфільтрат. Гематоксилін - еозин. $\times 400$

Рисунок 7



Препарат нирки інтактного щура

Гістоструктура нирок збережена. Гематоксилін — еозин. $\times 100$

Таким чином, ЕЯЗ виявляє виражену нефропротекторну дію. До її реалізації може бути залучено посилення ВФН, оскільки збереження руху рідини по каналцях протидіє їхньому колапсу — важливій складовій патогенезу ГНН [1, 9, 16]. Варто підкреслити зменшення протеїнурії, що є фактором прогресування ураження нирок [1, 2] під впливом фітопрепарату, а також його виражені гіпоазотемічні властивості.

Результати досліджень на моделях гентаміцинової нефропатії, гліцеролової та етилен-

гліколевої ГНН [6, 7], а також ішемічної ГНН переконливо підтверджують дані народної медицини щодо доцільності застосування яглиці звичайної при захворюваннях нирок.

Висновки

Екстракт надземної частини яглиці звичайної виявляє нефропротекторний ефект на моделі ішемічної гострої ниркової недостатності у щурів, а саме - збільшує виживаність і попереджує анурію, нормалізує гістоструктуру нирок та їхні парціальні функції, виявляє гіпоазотемічні й антипротеїнуричні властивості. У дозі 1 г/кг нефропротекторна активність екстракту вище, ніж у дозі 100 мг/кг.

На моделі ішемічної гострої ниркової недостатності екстракт яглиці звичайної демонструє переваги перед препаратом порівняння хофітолом за показниками виживаності, наявності

анурії, вираженості гіперазотемії та збереження швидкості клубочкової фільтрації.

Екстракт яглиці звичайної покращує перебіг гострої ниркової недостатності та зменшує вираженість ускладнень із боку життєво важливих органів — головного мозку та печінки.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ots M., Pechter U., Tamm A. Characteristics of progressive renal disease // Clin. Chim. Acta. — 2000. — Vol. 297, № 1-2. — P. 29-41.
2. Taal M.W. Slowing the progression of adult chronic kidney disease: therapeutic advances // Drugs. — 2004. — Vol. 64, № 20. — P. 2273-2289.
3. Singh D., Chopra K. The effect of naringin, a bioflavonoid on ischemia-reperfusion induced renal injury in rats // Pharmacol. Res. — 2004. — Vol. 50, № 2. — P. 187-193.
4. Wojcikowski K., Johnson D.W., Gobe G. Medicinal herbal extracts-renal friend or foe? Part two: herbal extracts with potential renal benefits // Nephrology (Carlton). — 2004. — Vol. 9, № 6. — P. 400-405.
5. Yokozawa T., Liu Z.W., Chen C.P. Protective effects of Glycyrrhizae radix extract and its compounds in a renal

Таблиця 1

Ренальні ефекти екстракту яглиці звичайної у щурів з ішемічною ГНН за умов водного діурезу, M±m (n=6-11)

Показник	Модельна патологія		ГНН + екстракт, 100 мг/кг		ГНН + екстракт, 1 г/кг	
	вихідний стан	1 доба ГНН	вихідний стан	1 доба ГНН	вихідний стан	1 доба ГНН
діурез, мл/100 г за 2 год	1.61±0.35	0.61±0.25** (-62%) 0.95±0.33* (-41%)	1.85±0.21	0.94±0.36* ** (-49%) 1.41±0.33 (-24%)	2.09±0.28	1.14±0.28* ^ (-45%)
швидкість клубочкової фільтрації, мл/хв на 100 г	0.42±0.07	0.07±0.03** (-83%) 0.12±0.04* (-71%)	0.65±0.07	0.15±0.09* ** (-77%) 0.23±0.12 (-65%)	0.47±0.05	0.12±0.04* (-74%)
реабсорбція води, %	96.1±0.78	90.4±1.67* (-5.7%)	97.5±0.37	92.7±1.65* (-4.8%)	96.3±0.29	90.1±2.37* ^ (-6.2%)
концентрація білка в сечі, г/л	0.10±0.03	1.42±0.75* (+1320%)	0.10±0.04	0.21±0.05** (+110%)	0.13±0.05	0.59±0.37 ^ (+354%)
екскреція білка, мг/100 г за 2 год	0.13±0.03	0.35±0.12* (+169%)	0.17±0.06	0.28±0.07** (+65%)	0.23±0.06	0.40±0.18 ^ (+74%)
екскреція Na ⁺ , мкмоль/100 г за 2 год	83.4±27.7	25.3±10.6* (-70%)	179±41	38.8±21.4* # (-78%)	99.5±45	118±43 ^^ (+19%)
екскреція K ⁺ , мкмоль/100 г за 2 год	45.7±14.9	24.4±4.89 (-47%)	35.4±10.6	33.1±9.45 (-6%)	42.6±10.7	32.7±10.5 (-23%)
екскреція сечовини, ммоль/100 г за 2 год	0.16±0.03	0.05±0.02** (-69%) 0.08±0.02* (-50%)	0.30±0.09	0.12±0.04* (-60%) 0.18±0.02** (-40%)	0.39±0.11	0.12±0.03* (-69%)
екскреція креатиніну, мкмоль/100 г за 2 год	2.65±0.49	0.85±0.28** (-68%) 1.34±0.31* (-49%)	2.67±0.41	1.41±0.63* (-47%) 2.12±0.70** (-21%)	2.90±0.29	1.76±0.32* ^ (-39%)

Примітки:

Відмінності достовірні відносно:

— вихідного стану — * (p<0.05), ** (p<0.01);

— показників тварин групи модельної патології — # (p<0.05), ## (p<0.01);

— показників тварин, які одержували екстракт у дозі 100 мг/кг — ^ (p<0.05), ^^ (p<0.05).

У числівнику — показник усієї групи, у знаменнику — для тварин без анурії.

Таблиця 2

Ренальні ефекти екстракту яглиці звичайної у щурів з ішемічною ГНН за умов спонтанного діурезу, $M \pm m$ (n=6-11)

Показник	Модельна патологія		ГНН + екстракт, 100 мг/кг		ГНН + екстракт, 1 г/кг	
	вихідний стан	2-3 доба ГНН	вихідний стан	2-3 доба ГНН	вихідний стан	2-3 доба ГНН
добовий діурез, мл/100 г	2.43±0.62	8.10±1.13** (+ 233%)	2.98±0.69	4.22±0.92## (+ 42%)	2.03±0.52	4.83±1.43* ## (+ 138%)
швидкість клубочкової фільтрації, мл/хв на 100 г	0.22±0.05	0.15±0.04* (- 32%)	0.31±0.07	0.21±0.07* (- 32%)	0.20±0.05	0.19±0.03 (- 5%)
фільтраційний заряд Na ⁺ , мкмоль/хв на 100 г	37.2±10.2	20.1±6.07 (- 46%)	52.4±9.37	26.8±11.6 (- 49%)	41.6±6.60	20.0±4.45 (- 52%)
реабсорбція Na ⁺ , %	99.7±0.06	98.7±0.72 (- 1.0%)	99.1±0.54	96.5±2.23 (- 2.6%)	99.2±0.20	99.3±0.29 (+ 0.1%)
реабсорбція води, %	99.3±0.10	93.4±1.80** (- 5.9%)	99.3±0.09	94.8±2.73* (- 4.5%)	99.3±0.09	97.9±0.76* (- 1.4%)
концентрація білка в сечі, г/л	0.72±0.18	3.02±1.65* (+ 319%)	0.41±0.12	0.73±0.15* ## (+ 78%)	0.48±0.12	0.81±0.29* ## (+ 69%)
екскреція білка, мг/100 г за добу	1.04±0.32	5.14±0.88* (+ 394%)	0.97±0.19	3.41±1.25* ## (+ 252%)	0.85±0.24	2.70±0.69* ## (+ 218%)
екскреція Na ⁺ , мкмоль/100 г за добу	370±81	299±125* (- 19%)	474±130	265±103# (- 44%)	373±113	193±77* # (- 48%)
екскреція K ⁺ , мкмоль/100 г за добу	168±35	336±50* (+ 100%)	289±78	211±32* ## (- 27%)	178±55	210±61* ## (+ 18%)
екскреція сечовини, ммоль/100 г за добу	1.14±0.47	1.76±0.30* (+ 54%)	0.96±0.16	0.88±0.13* ## (- 8%)	0.85±0.25	0.88±0.23* ## (+ 4%)
екскреція креатиніну, мкмоль/100 г за добу	16.4±2.90	28.2±5.68* (+ 72%)	16.8±3.14	19.4±1.65* ## (+ 15%)	14.4±3.21	23.1±3.55* (+ 60%)

Примітки:

Відмінності достовірні відносно:

— вихідного стану — * (p<0.05), ** (p<0.01);

— показників тварин групи модельної патології — # (p<0.05), ## (p<0.01);

huroxia (ischemia)-geoxugenation (reperfusion) model // Phytomedicine. — 2000. — Vol. 6, № 6. — P. 439-445.

6. Товчига О.В., Штриголь С.Ю., Степанова С.І. Вплив екстракту яглиці звичайної на перебіг нефротоксичної ниркової недостатності в експерименті // Експерим. та клін. медицина. — 2007. — № 1. — С. 33-37.

7. Екстракт яглиці звичайної (*Aegorodium podagraria* L.) зменшує нефротоксичність гентаміцину в щурів / Товчига О.В., Синица В.О., Штриголь С.Ю. та ін. // Запорозький мед. журнал. — 2008. — № 2. — С. 36-40.

8. Вплив препаратів яглиці звичайної (*Aegorodium podagraria* L.) на нирковий кровоток у щурів / Товчига О.В., Штриголь С.Ю., Садін А.В., Гришина Т.Р. // Фармакологія 2006 — крок у майбутнє: Тези доповідей III Національного з'їзду фармакологів України, м. Одеса, 17-20 жовтня 2006 р. — Одеса, 2006. — С. 173.

9. Devarajan P. Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury // J. Am. Soc. Nephrol. — 2006. — Vol. 17, № 6. — P. 1503-1520.

10. Надежащая производственная практика лекарственных средств / Под ред Н.А. Ляпунова, В.А. Загория, В.П. Георгиевского, Е.П. Безуглой. — К.: МОРИОН, 1999. — С. 508-545.

11. Канус И.И. Коррекция нарушенной гипофизарно-надпочечниковой системы при экспериментальной ОПН // Здравоохранение Белоруссии. — 1989. — № 5. — С. 36-39.

12. Штриголь С.Ю., Аракелян Н.Г. Острая почечная недостаточность: механизмы развития и экспериментальные модели // Запорозький мед. журнал. — 2005. — № 5. — С. 150 — 155.

13. Берхин Е.Б., Иванов Ю.И. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена. — Барнаул, 1972. — 199 с.

14. Клінічна біохімія / Тимошенко О.П., Вороніна Л.М., Кравченко В.М. та ін. / За ред. О.П. Тимошенко. — К.: ВД «Професіонал», 2005. — 288 с.

15. Иванов Ю.И., Погорелюк О.Н. Обработка результатов медико-биологических исследований на микрокалькуляторах. — М.: Медицина, 1990. — 217 с.

16. Лебедев А.А., Дубищев А.В. Механизм противоишемической защиты почек диуретиками // Фармакология и токсикология. — 1986. — № 3. — С. 64-68.

Резюме

Товчига О.В., Синица В.А., Штриголь С.Ю.

Нефропротекторные свойства экстракта сънати обыкновенной (*Aegorodium Podagraria* L.) на модели ишемической острой почечной недостаточности

На модели ишемической острой почечной недостаточности у крыс доказаны нефропротекторные свойства сухого экстракта сънати обыкновенной (курсовое введение в дозах 100 мг/кг и 1 г/кг). Экстракт увеличивает выживаемость животных, предупреждает развитие анурии, нормализует парциальные функции почек в условиях спонтанного и водного диуреза, оказывает антипротеинурический и гипозотемический эффекты, превосходя препарат сравнения хофитол (5 мг/кг). Дозозависимый нефропротекторный эффект фитопрепарата подтвержден морфологическими исследованиями по отсутствию явлений некроза и некробиоза эпителия канальцев и клубочков, уменьшению ди-

строфических изменений канальцевого эпителия, а также снижению выраженности осложнений со стороны головного мозга и печени.

Summary

Tovchiga O.V., Synytsia V.O., Shtrygol' S.Yu.

Nephroprotective properties of extract of *Aegopodium podagraria* L. on the model of ischemic acute renal failure

The gout weed dry extract (course of treatment in doses of 100 mg/kg and 1 g/kg) nephroprotective properties have been proved on the model of ischemic acute renal failure in rats. The extract increased the survival of animals, prevents anuria, normalized partial renal functions under spontaneous diuresis and water loading conditions, had antiproteinuric and hypoazotemic effects. The medicine of comparison Chophytol in 5 ml/kg dose renders less marked nephroprotective effect. The dose-dependent gout weed extract nephroprotective effect has been proved with morphological studies on the basis of tubular and glomerular epithelium necrosis and necrobiosis absence, reduction of tubular epithelium dystrophic changes, as well as the decrease of acute renal failure complications concerning brain and liver.

Товчига Ольга Володимирівна. Аспірант кафедри технології ліків та клінічної фармакології з фармацевтичною опікою інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету. Магістр клінічної фармації (2006).

Синиця Валерій Олексійович. Начальник обласного патолого-анатомічного бюро, головний патологоанатом управління охорони здоров'я Чернігівської обласної державної адміністрації.

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

Організація діяльності фармацевтичних підприємств

УДК 614.27:615.1:658.7/8

Дорохова Л.П.

Національний фармацевтичний університет

Оптимізація маршрутів доставки замовникам лікарських засобів

Обґрунтовано актуальність побудови оптимальних маршрутів перевезень лікарських засобів від оптових фармацевтичних підприємств до аптек-замовників. Викладено особливості різноманітних постановок завдання маршрутизації стосовно оптового фармацевтичного ринку. Запропоновано комп'ютерне вирішення завдання на основі використання Excel та VBA. Створено та представлено відповідне програмне забезпечення.

В умовах конкурентного середовища на оптовому фармацевтичному ринку України стабільне існування як виробничих, так і оптово-посередницьких підприємств може бути забезпечене лише на основі використання сучасних засобів управління й організації роботи, активного застосування сучасних логістичних технологій для вирішення основних виробничих завдань, серед яких важливе місце посідають питання маршрутизації перевезень при доставці замовникам лікарських засобів [1-3].

Оптимально сплановане та якісно виконане транспортування фармацевтичної продукції в процесі комерційно-виробничої діяльності оптових фармацевтичних підприємств з обслуговування аптек-замовників є однією з найважливіших складових логістичного сервісу [3; 7].

Збільшення загальної ємності ринку лікарських засобів, значна кількість аптечних підприємств та їх мереж потребують відповідного за обсягами та організацією транспортного обслуговування. У ринкових конкурентних умовах зростають вимоги до своєчасності до-

ставки замовлених ліків в аптеки, узгодження з аптеками-замовниками графіків, термінів, регулярності доставки, надання, у разі необхідності, супутніх додаткових транспортно-експедиційних послуг тощо.

Переважає частина замовлених лікарських засобів доставляється аптекам (особливо в обласних центрах і великих містах) малими партіями, невеликими за вагою та фізичними обсягами, але обслуговування замовлень здійснюється з великою частотою, іноді раз на добу або навіть частіше. При цьому постійно зростають вимоги до фізичних умов транспортування (температура, вібрація тощо).

Такі обставини потребують використання сучасного рухомого складу (його модернізації, придбання, оновлення), що призводить до значних матеріальних витрат, а тому вимагає раціональної організації роботи таких транспортних засобів, зокрема шляхом оптимізації маршрутів перевезень лікарських засобів [1-3].

Маршрутизація перевезень є важливим завданням логістичних технологій, яке розгля-

нуто у значній кількості літературних джерел [5; 6; 8-12].

Для його вирішення використовуються як загальновідомі методи (гілок та меж, Кларка-Райта тощо), так і нові підходи, наприклад, із застосуванням нейромережних, генетичних алгоритмів. Однак, незважаючи на значну кількість теоретично обґрунтованих точних або евристичних алгоритмів маршрутизації, а також на наявність різноманітних програм для комп'ютерного розрахунку маршрутів, їх практичне використання на виробничих та оптових фармацевтичних підприємствах стикається з певними труднощами.

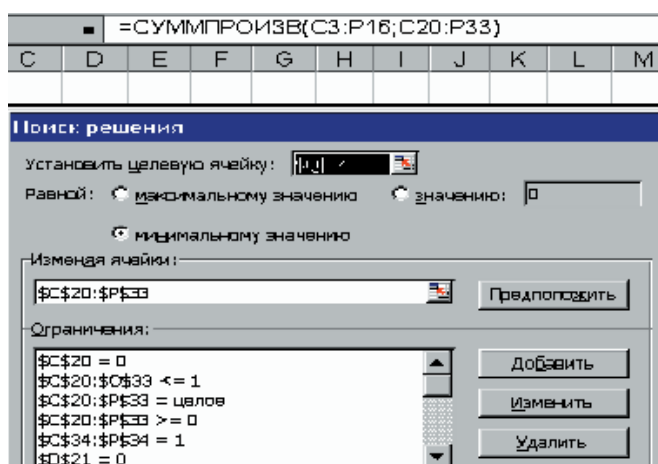
Часто такі програми входять до складу великих інтегрованих комп'ютерних систем, а тому вимагають спеціалізованої підготовки користувачів, вхідних даних, апаратного, технічного забезпечення на відповідному рівні, що не завжди прийнятне для оптових фармацевтичних фірм, особливо малих і середніх. Останнім часом також постало питання забезпечення ліцензійної чистоти всього програмного забезпечення, яке використовується на підприємствах, що вимагає значних фінансових витрат. Тому актуальним та доцільним є розробка програм для практичного вирішення задач маршрутизації на основі невисоковартісних і доступних

Таблиця

Різновиди постановок завдань маршрутизації у фармацевтичній галузі

Різновид маршрутизації	Особливості завдання маршрутизації	Застосування у фармацевтичній галузі
складання розкладів завантаження обладнання	на певному обладнанні виконується у довільному порядку ряд операцій. Після кожної операції обладнання переналагоджується деякий час, а після всіх - приводиться у вихідний стан. Треба скласти мінімальний за часом розклад роботи обладнання	оптимальне завантаження устаткування на фармацевтичному виробництві
визначення колових маршрутів	розглядається транспортне обслуговування ряду пунктів. Для пар пунктів зазначено, який треба відвідати раніше (відправник - одержувач). Треба мінімізувати довжину маршруту, дотримуючись порядку відвідування пар	доставка ліків від виробників на оптові фармфірми, розвезення замовлень від оптовиків в аптеки
організація групового обслуговування	пункти обслуговування розбито на групи, усі пункти кожної групи треба відвідати. Перейти до іншої групи можна лише після обслуговування всіх пунктів попередньої. Всередині груп і між ними може бути задано послідовність відвідування	доставка продукції від виробників на оптові фармфірми, розвозка замовлень від оптовиків в аптеки
маршрутизація з вибором	пункти відвідування розбито на групи. Слід відвідати не всі, а хоча б один із кожної групи. Можливо, групи попередньо не визначено, але треба побудувати маршрут із відстанню від невідвідуваного пункту до ближчого відвідуваного, що не перевищує даної	доставка лікарських засобів від виробників на оптові, регіональні склади, розвезення замовлень зі складів в аптеки
найкоротший повний контур	умова відвідування кожного пункту доставки «точно один раз», змінюється на вимогу «хоча б один раз»	доставка лікарських засобів від виробників на оптові склади
маршрутизація із часовими обмеженнями	задано відстані між парами пунктів, час знаходження транспорту в кожному з них, початок маршруту. Для кожного пункту необхідно витримати термін, не пізніше якого транспорт повинен залишити пункт. Обмеженими можуть бути інші складові, наприклад, час роботи водіїв	доставка лікарських засобів від підприємств - виробників на оптові фармацевтичні фірми, розвезення замовлень від оптовиків в аптеки
маршрутизація з найменшим очікуванням	час перебування транспорту в пунктах однаковий. Часом очікування пункту є час руху до нього від вихідного. Треба побудувати маршрут із найменшим сумарним для всіх пунктів очікуванням при обмеженнях очікування для кожного	транспортування лікарських засобів від оптовиків в аптеки за додаткових вимогах до часу доставки
спільне визначення розміщення складу та маршрутів	задані пункти обслуговування, можливі місця та вартість розташування складу, транспортування між пунктами та складом. Слід розмістити склад, мінімізувавши сумарну вартість будівництва, утримання, транспортування лікарських засобів від нього до пунктів обслуговування	оптимізація розміщення складів фармацевтичних виробничих та оптових підприємств

Рисунок 3



Вікно пошуку рішення з обмеженнями

Необхідно знайти найкоротший маршрут за умов, що кожний пункт відвідується лише один раз, при цьому вихідна та кінцева точки маршруту співпадають. Відстані між парою пунктів можуть залежати від напрямку руху (прямий або зворотний), у такому разі завдання та відповідна матриця відстаней стають несиметричними. «Вагами» можуть бути не лише відстані, а й час руху, вартість перевезень між парою пунктів тощо, що не звужує загальності задачі.

Вигляд матриці із вхідними даними в Excel представлено на Рис. 1.

Елементами матриці є відстані між кожною парою пунктів. Розв'язання задачі базується на використанні вбудованого компонента Solver. У стандартній версії він дозволяє розглядати до 14 пунктів. Оптимальний розрахований маршрут

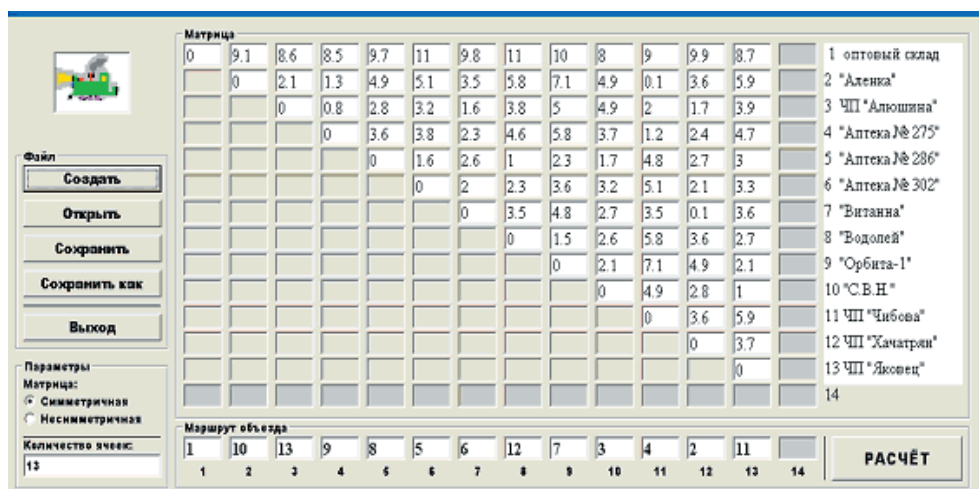
отримуємо з вихідної двійкової матриці, наведеної на Рис. 2. У ній елементи, що дорівнюють одиницям, визначають послідовність пар пунктів, між якими прокладається маршрут.

Наведемо фізичний зміст окремих складових вихідної матриці, а також вікна пошуку рішення, наведеного на Рис. 3.

Так, обмеження на прибуття вимагає, щоб сума по стовпцях дорівнювала одиниці, тобто прибуття до кожного пункту відбувається лише один раз. Аналогічно обмеження на виїзд вимагають, щоб сума по рядках дорівнювала одиниці, що відповідає виїзду з кожного пункту лише один раз.

Діагональні нульові елементи матриць виключають повернення із пункту виїзду одразу до нього ж. Також необхідно для кожної пари

Рисунок 4



Вигляд інтерфейсу програми

пунктів виключити циклічне переміщення лише між ними, що досягається накладанням додаткових обмежень на всі можливі пари пунктів (із повним їх перебиранням) у вихідній матриці та відповідному вікні пошуку рішення. Цільова функція, розташована у комірці Q34, мінімізує суму добутоків відповідних комірок матриць вхідних даних і порядку об'їзду пунктів, що дає шукане рішення.

На завершальному етапі розв'язання завдання було розроблено та реалізовано програмними засобами Visual Basic for Application інтерфейс користувача, вигляд Головної форми якого представлено на Рис. 4.

Необхідність створення цього інтерфейсу, що пов'язує математичну модель вирішення завдання, реалізовану в Excel, та дії кінцевого користувача у процесі вводу до програми вхідних даних, отримання та обробки результатів, полягає в наступному. По-перше, користувачеві не потрібно самостійно завантажувати Excel, відслідковувати та супроводжувати збереження файлів із вхідними даними та результатами. По-друге, таким чином модель захищається від несанкціонованого доступу та змінювання, тобто користувач не має змоги самостійно (випадково або цілеспрямовано) змінювати постановку задачі та комп'ютерну реалізацію моделі.

Висновки

1. Наведено найбільш поширені постановки завдань маршрутизації перевезень, що можуть виникати перед оптовими фармацевтичними фірмами та виробничими підприємствами у процесі здійснення дистрибуції лікарських препаратів.

2. Обґрунтовано доцільність комп'ютерної реалізації локальних розрахункових завдань визначення маршрутів доставки ліків від оптовиків до аптек-замовників на основі використання засобів Excel та VBA. Надано постановку та реалізацію задачі пошуку найкоротшого маршруту з використанням інструменту Solver в Excel. Створено відповідне програмне забезпечення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Куценко С.А. Маршрутизація перевезень при виконанні замовлень оптовими фармацевтичними підприємствами / С.А. Куценко, З.М. Мнушко // Фармац. журн. — 2007. — № 2. — С. 21–26.
2. Куценко С.А. Удосконалення діяльності оптових фармацевтичних підприємств на основі логістичного моделювання: Автореф. дис. ... к.фарм.н.: 15.00.01 / Нац. фармац. ун-т. — Х., 2007. — 19 с.

3. Мнушко З.М. Логістичні аспекти транспортного забезпечення функціонування оптової фармацевтичної фірми / З.М. Мнушко, С.А. Куценко, Л.П. Дорохова // Створення, виробництво, стандартизація, фармакоекономіка лікарських засобів та біологічно активних добавок: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, Тернопіль, 14–15 вересня 2004 р. — Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. — С. 471–473.

4. Нагорний Є.В. Маршрутизація партійних перевезень та її комп'ютерна реалізація / Є.В.Нагорний, О.В. Дорохов // Автомобільний транспорт: Сб. науч. тр. — Х., 2002. — Вып. 10. — С. 21-23.

5. Нечаев Г.И. Технология и организация работы транспортно-складских систем. — Луганск: Изд-во СЛУ, 1999. — 230 с.

6. Нечаев Г.И. Развитие теории и повышения эффективности функционирования транспортно-складских систем: Автореф. дис. ... д.т.н. / Східноукр. держ. ун-т. — Луганськ, 2000. — 35 с.

7. Посилкіна О.В. Фармацевтична логістика: (Монографія) / О.В. Посилкіна, Р.В. Сагайдак, Б.П. Громовик / За ред. О.В. Посилкіної. — Х.: Вид-во НФаУ: Золоті сторінки, 2004. — 320 с.

8. Bowersox D.J. Logistical Management / D.J. Bowersox, D.J. Closs, O.K.Helferich. — New York: Macmillan Publishing Company, 1997. — 585 p.

9. Cooper J. European Logistics: Markets, Management and Strategy / J.Cooper, M.Browne, M.Peters. — Cambridge: T.J.Press Ltd, 1994. — 331 p.

10. Christopher M. Marketing logistics / M. Christopher, H. Peck. — Amsterdam; Boston; Heidelberg: Elsevier Butterworth-Heinemann, 2004. — 158 p.

11. Rutkowski K. Logistyka dystrybucji. — Warszawa: Difin, 2001. — 323 s.

12. Sarjusz-Wolski Z. Logistyka: Poradnik praktyczny. — Warszawa: Centrum Informacji Menedżera, 2000. — 166 s.

Резюме

Дорохова Л.П.

Оптимизация маршрутов доставки заказчиком лекарственных средств

Обоснована актуальность построения оптимальных маршрутов перевозок лекарственных средств от оптовых фармацевтических предприятий в аптеки-заказчики. Изложены особенности различных постановок задачи маршрутизации применительно к оптовому фармацевтическому рынку. Предложено компьютерное решение задачи на основе использования Excel и VBA. Создано и представлено соответствующее программное обеспечение.

Summary

Dorokhova L.P.

Optimization of carrier's routes of drugs to customers

The urgency of optimum carrier's routes construction for drugs from wholesale pharmaceutical enterprises to drug-stores-customers was based. Characteristics of different problem statements of routing problem concerning the wholesale pharmaceutical market were given. Computer solution of the task on the basis of the use Excel and VBA was offered. The corresponding software was created and presented.

Дорохова Людмила Петрівна. К.фарм.н. (1994). Доцент (1998). Доцент кафедри менеджменту та маркетингу у фармації Національного фармацевтичного університету (1996).

Техніко-економічні та маркетингові дослідження

УДК 659.1:661.12

Пивень Е.П., Дихтярев С.И., Левченко В.В., Тихомирова Е.В.

Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств»

Украинский рынок растительных препаратов по лекарственным формам: предпочтения и перспективы

Проведены маркетинговые исследования украинского рынка растительных препаратов. Обоснована целесообразность расширения используемых лекарственных форм при разработке и организации производства новых растительных препаратов. Определены приоритетные лекарственные формы для создания отечественных лекарственных средств из растительного сырья.

Использование в схемах лечения препаратов растительного происхождения в настоящее время находит широкое распространение во всем мире. Растения являются источником около 25 % активных компонентов лекарственных средств, назначенных врачами. Около 80 % населения развивающихся стран в большей степени полагаются на традиционную медицину, основывающуюся на лекарственных средствах растительного происхождения. Интерес к растительным препаратам в последнее десятилетие также заметно возрос и во многих промышленно развитых странах, в первую очередь, в странах Европы. Последние издания фармакопей ведущих стран включают все большее число лекарственных растений. Современные системы здравоохранения в значительной степени используют лекарственные препараты на основе растительных субстанций [1; 2].

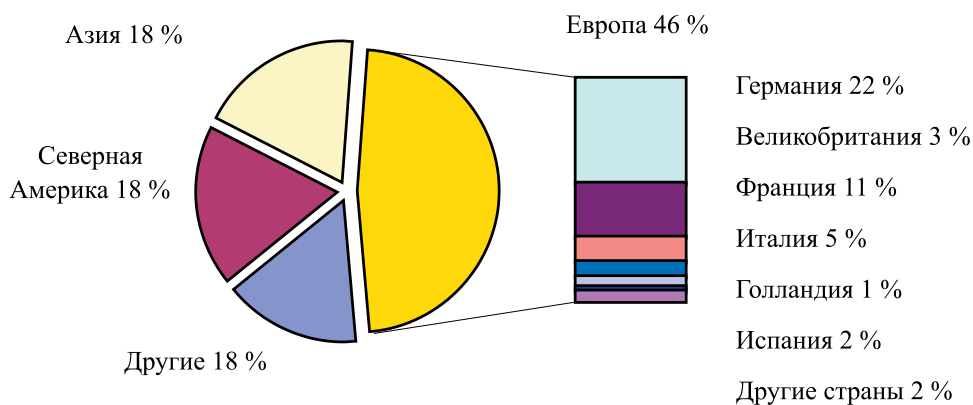
В настоящее время доля продаж растительных препаратов на мировом рынке лекарственных средств (ЛС) остается довольно высокой и составляет одну треть всех используемых препаратов. В частности, в США она составляет более 26 % внутреннего рынка лекарственных препаратов. При этом ежегодные темпы прироста

рынка растительных препаратов превышают 0.4 % для лекарственных средств и значительно выше для растительных препаратов, имеющих статус пищевых добавок ((6-8) %) [3; 4].

Объем мировых продаж препаратов на основе растительного сырья имеет положительную динамику роста. Так, за пять лет (1997-2002 гг.) мировые продажи растительных препаратов и лекарственных средств на их основе возросли на 35.8 %, что соответствует в среднем 7.2 % в год [5]. Основные объемы продаж мирового рынка растительных препаратов сосредоточены преимущественно в трех регионах: Европа — 46 %, Северная Америка — 18 %, Азия — 18 % (Рис. 1). Таким образом, европейский рынок ЛС на основе растительного сырья является ведущим в мире. Распределение объемов продаж по странам Европейского Союза представлено в Табл. 1 [1; 4].

Из Табл. 1 видно, что доля продаж Германии, традиционно являющейся лидером на европейском рынке растительных препаратов, в последнее десятилетие приблизилась к 50 %. Для этой страны также характерны и самые высокие объемы продаж этой продукции на душу населения. В соответствии с [7] среди разрешенных

Рисунок 1



Структура мирового рынка растительных препаратов

Таблица 1

Структура продаж ЛС на основе растительного сырья в странах ЕС

Страна	Объем продаж, %	Продажи на душу населения, доллары США
Германия	48	42.9
Франция	24	31.2
Италия	11	12.2
Великобритания	7	6.9
Испания	4	7.6
Голландия	2	6.4
Прочие страны	4	4.5
Всего	100.0	19

к применению в Германии ЛС на долю фитопрепаратов (1200 наименований) приходится 13 %. В зависимости от фармакотерапевтической группы доля этих препаратов колеблется в широком диапазоне. К топ-15 группам-лидерам по занимаемой доле растительных препаратов в общем ассортименте ЛС группы относятся: тонизирующие средства (85 %), желчегонные (82 %), противосклеротические (80 %), кардиологические (67 %), бальнеотерапевтические (57 %), гепатозащитные (53 %), урологические (50 %), веностабилизирующие (45 %), снотворные/седативные (42 %), противокашлевые (39 %), слабительные (34 %), иммуномодулирующие (30 %), спазмолитические (27 %), обезболивающие/антиревматические (25 %), противовоспалительные (24 %) [6; 7].

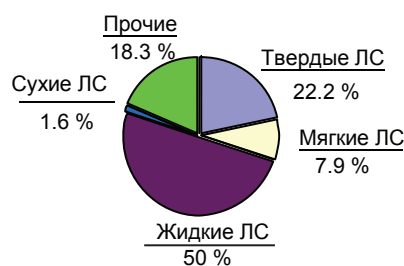
Таким образом, проведенный анализ свидетельствует о том, что в настоящее время препараты на основе растительного сырья находят широкое применение за рубежом и занимают существенный сегмент на мировом рынке. Украинский рынок также характеризуется значительным ассортиментом растительных препаратов. Проведенные исследования показали, что среди зарегистрированных в Украине готовых лекарственных средств (ГЛС) растительные препараты занимают более 10 %, а это сопоставимо с соответствующей долей в Германии. Ассортимент этих ЛС на украинском рынке представлен как препаратами на основе растительных субстанций, так и препаратами на основе комбинации растительных и химических субстанций. Растительные препараты, также как и препараты на основе химических субстанций, характеризуются значительным разнообразием используемых лекарственных форм (ЛФ) [8; 9; 10].

Целью настоящей работы является исследование структуры рынка зарегистрированных в Украине растительных препаратов по лекарственным формам и оценка перспектив создания ЛФ отечественных препаратов на основе растительного сырья.

Исследования зарегистрированных в Украине растительных препаратов по лекарственным формам [8; 11] осуществлялись по двум группам: ЛС на основе растительного сырья и комбинированные ЛС на основе растительных и химических субстанций.

Проведенный анализ показал, что на украинском рынке 50 % зарегистрированных препаратов из растительного сырья (отечественных и импортных) приходится на жидкую лекарственную форму (Рис. 2).

Рисунок 2



Структура зарегистрированных в Украине растительных препаратов по лекарственным формам, в процентах

Препараты в твердых ЛФ занимают более 22 %. На мягкие ЛФ приходится около 8 %, что аналогично доле этой формы в общем количестве зарегистрированных в Украине ГЛС [8]. Высокую долю среди растительных препаратов на украинском рынке занимают прочие ЛС (сборы, листья, почки и др.) — более 18 % преимущественно за счет отечественного ассортимента.

Формирование представленной структуры растительных препаратов по лекарственным формам осуществлялось под влиянием отечественного и импортного ассортиментов, которые на сегодняшний день имеют существенные различия между собой. Если наибольшее количество импортных растительных препаратов на украинском рынке представлено в форме твердых ЛС (46 %), то отечественные ЛС в этой форме занимают только около 9 %.

Рисунок 3



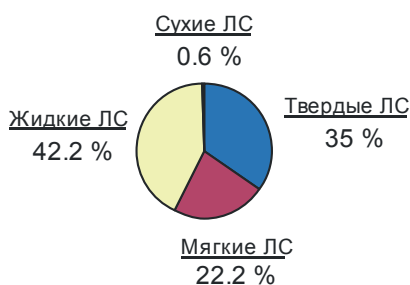
Структура зарегистрированных в Украине отечественных и импортных растительных препаратов по лекарственным формам, в процентах

1 — твердые ЛС; 2 — мягкие ЛС; 3 — жидкие ЛС; 4 — сухие ЛС; 5 — прочие ЛС.

Наибольшее количество растительных отечественных препаратов представлено в жидкой лекарственной форме (56 %). Занимаемые доли препаратов в мягкой ЛФ в структуре отечественного и импортного ассортимента достаточно близки и составляют около 7 % и 10 %, соответственно (Рис. 3).

Как показали проведенные исследования, структура комбинированных ЛС на основе растительных и химических субстанций существенно отличается от структуры используемых ЛФ для ЛС только из растительного сырья. Значительную долю среди комбинированных препаратов занимают ГЛС в твердых ЛФ — около 35 % (в отличие от 22 % среди ЛС из растительного сырья, (Рис. 2)), что на уровне самой крупной группы препаратов в жидких ЛФ (более 42 %) выглядит достаточно убедительно (Рис. 4).

Рисунок 4



Структура зарегистрированных в Украине комбинированных растительных препаратов по лекарственным формам (фито- и химические субстанции), в процентах

Обращает на себя внимание группа препаратов в мягких ЛФ, на долю которой приходится более 22 % (в основном, за счет мазей, линиментов, гелей и суппозиторий), что в 2,8 раза выше соответствующей доли среди ЛС из растительного сырья. Среди комбинированных

растительных препаратов в мягких ЛФ остается рыночное окно в отношении желе. Среди комбинированных растительных препаратов в жидких ЛФ существует рыночное окно в отношении глазных и назальных капель. Также следует подчеркнуть, что комбинированные растительные препараты — это единственная группа препаратов, для которой характерна практически полная сопоставимость структуры отечественного и импортного ассортиментов по лекарственным формам (Рис. 5).

Твердые ЛФ

Проведенный анализ показал, что среди твердых лекарственных форм растительных препаратов наибольшую распространенность на украинском рынке получили таблетки (более 55 %) и капсулы (около 17 %). На долю леденцов и пастилок приходится около 11 % и 8 %, соответственно. Сравнительная оценка структуры отечественного и импортного ассортиментов растительных препаратов в твердых ЛФ свидетельствует об их существенном различии. Если отечественные препараты представлены фактически только тремя ЛФ (таблетки — более 70 %, гранулы — около 18 %, капсулы — около 12 %), то импортные — шестью (добавляются пастилки, леденцы, драже) и акцент приоритетности у этих ЛФ расставлен иначе (Табл. 2). Таблетированная ЛФ среди импортных препаратов также является лидером, но занимает только 50 % (это в 1,4 раза меньше, чем доля отечественных таблетированных средств), капсулированная форма занимает более 18 %, леденцы — около 15 % и пастилки — около 11 %. Такие ЛФ, как драже и гранулы занимают несущественную долю — около 4 % и 2 %, соответственно. Таким образом, доля отечественных препаратов в гранулированной форме в 9 раз превышает таковую среди импортных ЛС. Также на украинском рынке полностью отсутствуют отече-

ственные растительные лекарственные препараты в форме леденцов, пастилок, которые среди импортных препаратов, как было показано, занимают существенную долю.

Жидкие ЛФ

На украинском рынке в структуре жидких ЛФ растительных препаратов доминирующими формами по количеству зарегистрированных препаратов являются настойки (45 % - преимущественно за счет отечественного ассортимента), сиропы (около 16 % — в большей степени за счет импортного ассортимента), капли для орального применения (более 10 %), экстракты (9 %), масла (более 7 % — преимущественно за счет отечественного ассортимента). Проведенный анализ показал, что структура отечественного и импортного ассортиментов зарегистрированных растительных препаратов в жидких ЛФ существенно отличается. Если лидирующими жидкими ЛФ в отечественном ассортименте являются настойки (около 61 %), масла (около 10 %), экстракты (8 %) и сиропы (7 %), то в импортном ассортименте первое место занимают сиропы (более 38 %), капли для перорального применения (более 22 %), экстракты (более 11 %), спреи (8 %), растворы для перорального и наружного применения (7 %). В отечественном ассортименте ЛС из растительного сырья существует рыночное окно для препаратов в форме глазных и назальных капель (Табл. 2).

Мягкие ЛФ

Среди мягких ЛФ препаратов из растительного сырья лидирующими формами (по коли-

честву зарегистрированных препаратов) являются мази (более 63 %) и суппозитории (более 20 %). Эта тенденция имеет место как для отечественного, так и для импортного ассортиментов ЛС. Для таких ЛФ, как крем, желе, гель, паста занимаемая доля находится в диапазоне от 2 % до 6.1 %. Отечественный ассортимент мягких растительных ЛС по сравнению с импортным отличается меньшим разнообразием ЛФ (Табл. 2).

Выводы

Сегмент украинского рынка импортных растительных препаратов характеризуется значительным разнообразием ЛФ. Это позволяет акцентировать внимание на целесообразности расширения используемых ЛФ при разработке и организации производства отечественных препаратов на основе растительного сырья.

Учитывая тенденции развития украинского рынка импортных растительных ЛС, в качестве приоритетных при создании новых препаратов являются твердые и жидкие лекарственные формы.

Среди твердых ЛФ, наряду с таблетками и капсулами, представляется целесообразным обратить внимание на леденцы и пастилки, которые занимают существенную долю в сегменте импортных растительных ЛС. Среди жидких ЛФ предпочтение остается за сиропами, каплями для перорального применения, экстрактами и спреями.

Структура украинского рынка зарегистрированных импортных растительных ЛС в мягких ЛФ свидетельствует, что при создании отече-

Рисунок 5



Структура отечественных и импортных комбинированных растительных препаратов по лекарственным формам на рынке Украины, в процентах

1 — твердые ЛС; 2 — мягкие ЛС; 3 — жидкие ЛС; 4 — сухие ЛС.

ственных препаратов приоритетными остаются мази, суппозитории, кремы.

Для сегмента украинского рынка комбинированных растительных препаратов (комбинация фито- и химических субстанций) характерна практически полная сопоставимость структуры отечественного и импортного ассортиментов ЛС по лекарственным формам. Для данной группы препаратов используются жидкие, твердые и мягкие ЛФ.

ЛИТЕРАТУРА

1. New Pharmaceutical, Nutraceutical and Industrial Products: The Potential for Australian Agriculture. – 2000. - RIRDC Publication No. 00/173. - RIRDC Project No. WHP-4A.
2. Стратегия ВОЗ в области народной медицины: 2002-2005 гг. - Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2001. – 80 с.
3. Plethico Pharmaceuticals Limited. Prospectus. - 2006. - April 19. - P. 67 // <http://plethico.com/addons/prospectus.pdf>.
4. Scimone A., Scimone A. US see the green in herbal supplements // Chemical Market Reporter. - 1998. - Vol. 254, № 2. - P. FR3-4.
5. Ortega T. Natural products hold their own in drug discovery // Chemical Market Reporter. - 1998. - Vol. 254, № 2. - P. FR10-12.
6. Schöne F., Bergmann H., Vetter A. Vermarktung von Arznei- und Gewürzpflanzen aus Thüringer Anbau – Stand und Möglichkeiten. - Jena, 2003. - 54 s.
7. Rote List. - Frankfurt/Main: Service GmbH, 2006. - 535 p.
8. Анализ структуры украинского рынка препаратов по лекарственным формам и перспективы расширения их использования при формировании отечественного ассортимента лекарственных средств / Пивень Е.П., Дихтярев С.И., Тихомирова Е.В., Левченко В.В. // Фармаком. - 2008. - № 1. - С. 94-100.
9. Довідник лікарських засобів, зареєстрованих в Україні станом на 01.01.2008 // www.Pharma-center.kiev.ua.
10. Наказ МОЗ України від 20.07.2006 № 500. Перелік назв лікарських форм, які використовуються при формуванні матеріалів реєстраційного досяє на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію) або при внесенні змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення // Юридичні аспекти фармації. - 2006. - № 15. - С. 7-18.
11. Тихонов А.И., Ярних Т.Г. Технология лекарств. – 2-е изд., испр. и доп. / Под ред. А.И. Тихонова. – Х.: Оригинал, 2006. – С. 86.

Таблица 2

Структура зарегистрированных в Украине растительных ЛС по лекарственным формам

Лекарственная форма	Отечественные ЛС, % в группе	Импортные ЛС, % в группе	Всего ЛС, % в группе	Доля отечественных ЛС в ЛФ, %
Твердые ЛС (всего в группе)	100	100	100	24.8
таблетки	70.6	50.5	55.5	31.6
гранулы	17.6	1.9	5.8	75.0
капсулы	11.8	18.4	16.8	17.4
пастилки	-	10.7	8.0	-
леденцы	-	14.6	10.9	-
драже	-	3.9	2.9	-
Мягкие ЛС (всего в группе)	100	100	100	55.1
гель	7.4	-	4.1	100.0
желе	-	9.1	4.1	-
крем	-	13.6	6.1	-
линимент	-	-	-	-
мазь	66.7	59.1	63.3	58.1
суппозитории	25.9	13.6	20.4	70.0
паста	-	4.5	2.0	-
Сухие ЛС (всего в группе)	100	100	100	90.0
порошок	22.2	100	30.0	66.7
чай	66.7	-	60.0	100.0
горчичники	11.1	-	10.0	100.0
Жидкие ЛС (всего в группе)	100	100	100	72.1
экстракт	8.1	11.6	9.1	64.3
капли для перорального применения	5.9	22.1	10.4	40.6
глазные капли	-	4.7	1.3	-
назальные капли	-	1.2	0.3	-
настойка	60.8	4.7	45.1	97.1
масло	9.9	1.2	7.5	95.6
растворы для перорального и наружного применения	5.4	7.0	5.8	66.7
сироп	6.8	38.4	15.6	31.2
спреи (в т.ч. аэрозоли)	0.5	8.1	2.6	12.5

Резюме

Півень О.П., Діхтярьов С.І.,
Левченко В.В., Тихомірова О.В.

Український ринок рослинних препаратів за лікарськими формами: переваги та перспективи

Проведено маркетингові дослідження українського ринку рослинних препаратів. Обґрунтовано доцільність розширення лікарських форм, що використовуються при розробці та організації виробництва нових рослинних препаратів. Визначено пріоритетні лікарські форми для створення вітчизняних лікарських засобів із рослинної сировини.

Summary

Piven E.P., Dikhtyarev S.I.,
Levchenko V.V., Tikhomirova E.V.

Ukrainian market of herbal preparations at drug forms: preferences and perspectives

Marketing studies of Ukrainian market of herbal preparations were given. An appropriateness of the expansion of used drug forms at development and organization of the manufacturing of new herbal preparations was based. Priority drug

forms for the development of domestic drugs from herbal drugs were determined.

Півень Елена Петровна. Окончила Харьковский инженерно-экономический институт (1977). Зав. лабораторией маркетинговых и технико-экономических исследований ГП ГНЦЛС (1999). Д.фарм.н. (2005).

Дихтярев Сергей Иванович (р. 1951). Окончил Харьковский фармацевтический институт (1973). Зам. директора ГП ГНЦЛС по научной работе (1990). Зав. лабораторией химии и технологии биополимеров ГП ГНЦЛС. Д.фарм.н. (1992). Профессор.

Левченко Виталий Васильевич. Окончил Харьковский государственный университет (1975). Науч. сотр. лаборатории МиТЭИ ГП ГНЦЛС.

Тихомірова Елена Викторовна. Окончила Харьковский автомобильно-дорожный институт (1986). Ведущий инженер лаборатории МиТЭИ ГП ГНЦЛС (1993).

УДК 615.284:339.13.012.024

Мнушко З.М., Попова Ю.В.
Національний фармацевтичний університет

Модель формування потенціалу фармацевтичного ринку на прикладі антигельмінтних лікарських препаратів

За результатами проведених маркетингових і фармакоекономічних досліджень обґрунтовано модель формування потенціалу фармацевтичного ринку на прикладі антигельмінтних лікарських препаратів. Охарактеризовано окремі її складові, наведено приклади необхідних розрахунків із використанням статистичної та маркетингової інформації. Встановлено групи чинників, що впливають на потребу в лікарських препаратах, ємність ринку та тих, що зумовлюють втрату частки потенціалу ринку антигельмінтних лікарських засобів.

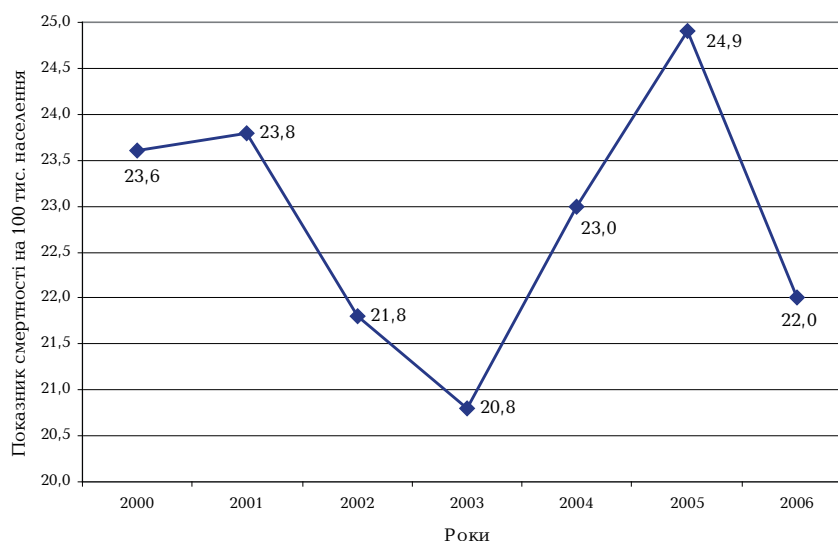
Аналітичні дослідження фармацевтичного ринку спрямовані на вивчення потреб ринку, його споживацької та товарної сегментації, оцінку привабливості цільових сегментів, прогнозування ємності та потенціалу ринку, конкурентоспроможності компаній та їх продукції. В умовах високого рівня розвитку конкуренції без знання достовірної маркетингової інформації, що може бути отримана за допомогою аналітичних досліджень ринку, стає неможливим прийняття раціональних управлінських рішень в області маркетингу.

Особливе значення має інформація про загальні, реальні та потенційні обсяги ринку, у тому числі за окремими фармакотерапевтичними групами препаратів. Згідно з «Основами політики досягнення здоров'я для всіх в Європейському регіоні ВООЗ» однією з важливих проблем є скорочення розповсюдженості інфекційних захворювань. В Україні реалізація поставленого завдання знайшла своє відображення у законі «Про захист населення від інфекційних хвороб» [6]. Проте, і досі пробле-

ма поширеності інфекційно-паразитарних захворювань залишається актуальною для нашої держави. Зокрема, тільки смертність населення Харківського регіону у 2006 році внаслідок інфекційних і паразитарних хвороб майже не змінилась відносно попередніх років та склала 22.0 на 100 тис. населення. Хоча, ще у 2003 році зазначений показник складав 20.8 на 100 тис. населення (Рис. 1) [16]. Захворюваність на інфекційні та паразитарні хвороби є суттєвою загрозою для здоров'я. Щорічно від них страждає майже чверть населення України [6].

Аналіз останніх публікацій показав, що дослідження вітчизняного фармацевтичного ринку проводиться за багатьма напрямками: аналіз економічних показників [13, 18]; визначення факторів і методів формування асортименту лікарських препаратів і чинників, що впливають на цей процес [8, 14]; здійснення сегментації споживачів і розробка методик визначення їх ставлення до лікарських засобів [2, 12]; прогнозування потреби в лікарських препаратах взагалі та, зокрема, в умовах аптеки [4, 11], про-

Рисунок 1



Динаміка показників смертності від інфекційно-паразитарних захворювань у Харківському регіоні

ведення фармакоекономічних досліджень [10, 17, 22]. Проте, досліджень, спрямованих на розробку методології комплексного аналізу ринку певних фармакотерапевтичних груп і, зокрема, лікарських препаратів антигельмінтної дії, із визначенням його структури, напрямків дослідження та чинників, що впливають на стан і тенденції формування та втрати частки потенціалу ринку, не проводилось.

Метою даної роботи є обґрунтування моделі формування потенціалу фармацевтичного ринку з подальшим визначенням чинників, що впливають його розмір, на прикладі антигельмінтних лікарських препаратів (АГЛП).

У ході роботи використані методи: історичний, логічний, графічний, статистико-математичні та моніторинг.

Розроблена модель формування потенціалу ринку АГЛП (Рис. 2) складається з декількох блоків, кожен з яких необхідно розглядати тільки у взаємозв'язку з іншими. За напрямками першої складової моделі формування потенціалу фармацевтичного ринку - *визначення товарних меж ринку* - передбачається виділення фармакотерапевтичної групи, яка буде досліджуватися, встановлення кількості зареєстрованих торгових найменувань і лікарських форм, що представляють досліджувану групу та виявлення всередині неї лікарських препаратів-

аналогів. Так, на 01.01.08. до Державного реєстру лікарських засобів внесено 38 торгових найменувань АГЛП, серед яких 3 лікарських засоби рослинного походження. Відмічається зниження кількості зареєстрованих АГЛП у порівнянні з 2005-2006 роками. На той час було зареєстровано 41 торгову назву лікарських засобів антигельмінтної дії, що вироблялися 24 фірмами 9 країн світу. АГЛП представлені двома лікарськими формами: таблетками та суспензіями для перорального застосування.

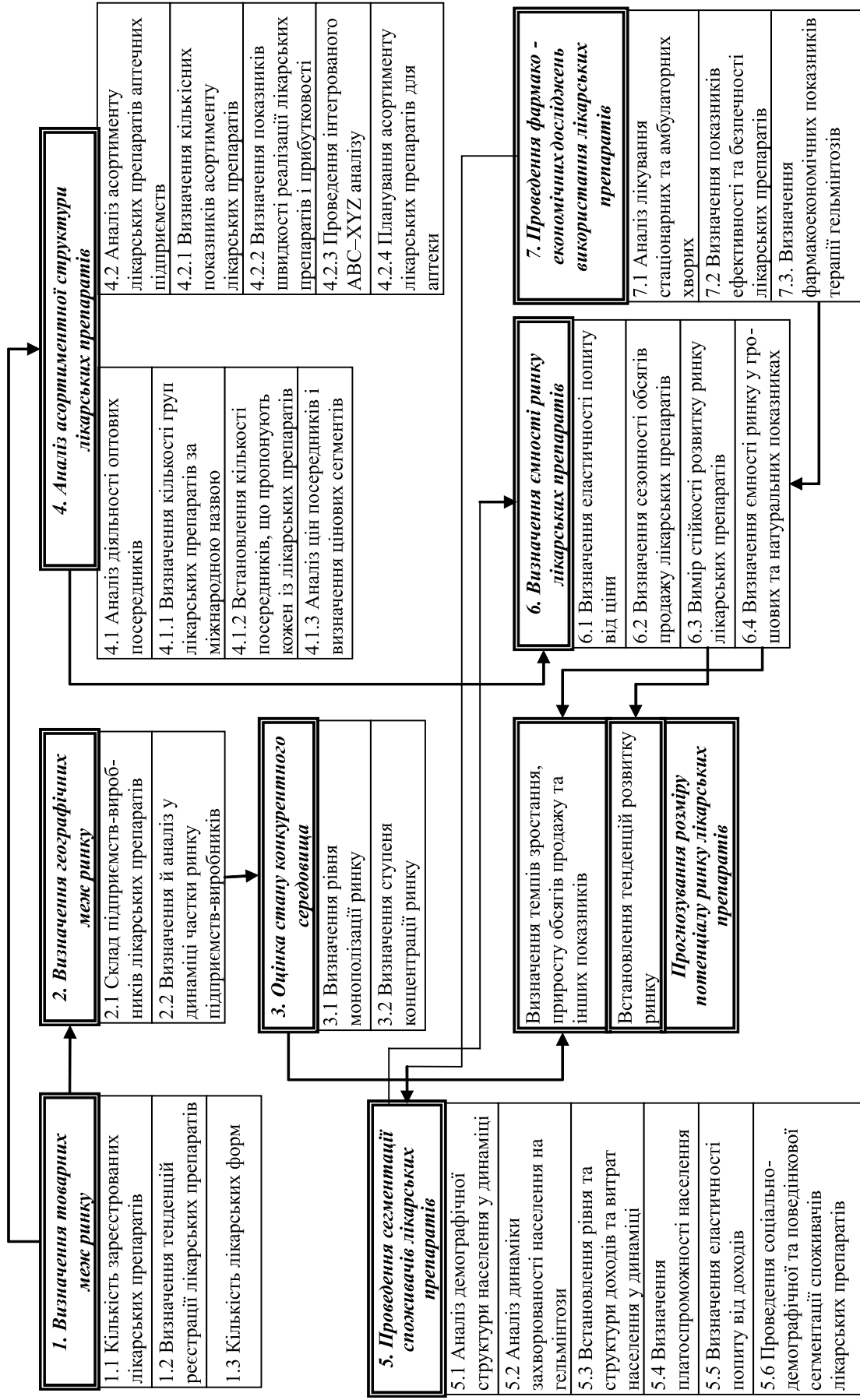
Друга складова моделі — *визначення географічних меж ринку* — передбачає проведення досліджень щодо встановлення складу підприємств-виробників із наступними розрахунками їх частки ринку у динаміці. Для визначення складу підприємств-виробників АГЛП використовувалась інформація бази реєстрації лікарських засобів і оптових цін «Моріон». На цей час АГЛП виробляються 22 фармацевтичними компаніями, із яких 8 — вітчизняні підприємства. Розрахунок часток ринку підприємств-виробників здійснено на підставі даних компанії RMBC про роздрібну реалізацію АГЛП за регіонами України від 1 кварталу 2005 року по 1 квартал 2007 року, включно. Встановлено, що безперечним лідером серед виробників є компанія «Milli Healthcare» (Англія). Частка ринку зазначеного виробника у 1 кварталі 2007 року у

Таблиця

Ступінь монополізації та концентрації ринку лікарських препаратів антигельмінтної дії (2007 рік)

Фірма-виробник	Частка ринку, %	<i>IХХ</i>	<i>CR₃</i> , %
«Milli Healthcare» (Англія)	42.8	1831.8	75.4
«Gedeon Richter» (Угорщина)	22.2	492.8	
«Genom Biotech» (Індія)	10.4	108.2	

Рисунок 2



Модель формування потенціалу фармацевтичного ринку

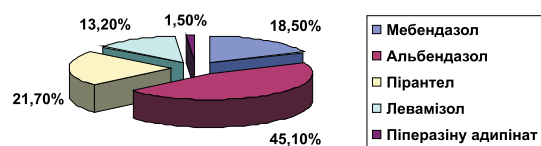
грошовому та натуральному вираженні складала 42.8 % і 22.0 %, відповідно. У порівнянні з 1 кварталом 2005 року частка ринку «Milli Healthcare» (Англія) збільшилась практично у 2 рази та має подальшу тенденцію до зростання. Частка ринку вітчизняних виробників складала у 1 кварталі 2007 року лише 3.9 % (у грошовому вираженні) та 22.8 % (у натуральному вираженні) та має тенденцію зменшення у порівнянні із 2005 роком. Частка ринку зарубіжних виробників, навпаки, у 1 кварталі 2007 року становила 96.1 % та 77.2 %, відповідно, і збільшилась у порівнянні із 1 кварталом 2005 року.

Дані про частку ринку кожного із підприємств-виробників АГЛП дають змогу розрахувати рівень монополізації ринку, що розглядається у межах третьої складової запропонованої моделі - *оцінка стану конкурентного середовища*. Серед показників, що його характеризують, найбільше поширення отримав індекс Харфіндела-Хіршмана (I_{XX}) — сума квадратів ринкової частки фірм, що діють на ринку [7]. Цей показник пропонується використовувати одночасно з коефіцієнтом концентрації (CR_3), що розраховується як сума часток ринку трьох найкрупніших суб'єктів ринку (Таблиця). Якщо виявляється, що значення CR_3 перевищує 70 %, а значення I_{XX} — 1800 і більше, можна говорити про високий ступінь концентрації ринку та про слабкий розвиток конкурентного середовища [1]. Наведені розрахунки дають підстави для припущення, що ринок АГЛП поступово наближається до монополістичного.

Наступною складовою моделі є *аналіз асортиментної структури лікарських препаратів*, що слід розглядати на рівні оптової та роздрібною реалізації. По-перше, визначається кількість і склад підгруп лікарських препаратів у фармакотерапевтичній групі за міжнародною назвою (INN). Асортимент АГЛП представлений 8 міжнародними назвами: мебендазол, альбендазол, пірантел, левамизолу гідрохлорид, піперазину адипінат, празіквантель, гарбуза насіння, пижма квітки. Підгрупу мебендазолу складають 7 лікарських препаратів, альбендазолу — 6, пірантелу — 10, левамизолу гідрохлориду — 5, піперазину адипінату — 5, празіквантель представлений лише одним лікарським засобом «Більтрицид». Графічно співвідношення обсягів продажу АГЛП, оцінених за грошовими та натуральними показниками, наведено на Рис. 3 і Рис. 4, відповідно.

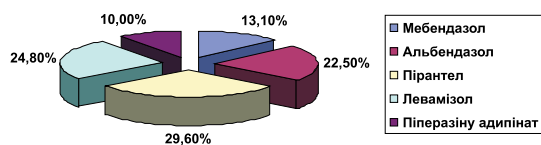
Як бачимо, лідерами за обсягами продажу у грошових одиницях є препарати підгруп альбендазолу та пірантелу, обсяги їх реалізації складають від загальної ємності ринку 45.1 % та 21.7 %, відповідно.

Рисунок 3



Обсяги продажу АГЛП у грошовому вираженні

Рисунок 4



Обсяги продажу АГЛП у натуральному вираженні

Обсяги продажу АГЛП у натуральному вираженні, навпаки, розподілилися більш рівномірно. Проте, лідерами є препарати підгруп пірантелу (29.6 %) та левамизолу гідрохлориду (24.8 %).

Одним із факторів, що впливає на частку ринку препарату у загальній ємності ринку, є його пропозиція оптовими посередниками, тому необхідно визначати кількість оптових посередників, що пропонують кожен із лікарських препаратів, та провести аналіз цін, за якими здійснюється реалізація препаратів аптечним підприємствам, із подальшим визначенням цінової кон'юнктури ринку.

Аналіз асортименту препаратів на базі аптечних підприємств передбачає визначення кількісних показників асортименту, а саме: довжини, ширини та співставлення. Визначення показників швидкості руху лікарських препаратів і прибутковості аптеки від їх реалізації дозволяє встановити найбільш пріоритетні препарати з погляду закупівлі та формування товарних запасів лікарських засобів [20]. Проведені нами дослідження на базі аптечних підприємств дозволили встановити, що препарати «Медізол — 400», «Немозол», «Вормін», «Насіння гарбуза» мають уповільнену швидкість руху. Препарат «Немоцид» характеризується постійною швидкістю руху. Всі інші препарати характеризуються високою швидкістю руху. Найбільший доход від реалізації приносять такі лікарські препарати як «Вермокс», табл., 100 мг, № 6; «Декаріс», табл., 150 мг, № 1; «Медізол — 200», табл., 200 мг, № 20; «Ворміл», табл., 400 мг, № 3; «Немоцид», табл., 250 мг, № 30. Для визначення основних напрямків асортиментної стратегії аптечного підприємства необхідно проводити ABC - XYZ -аналіз, як загалом всього асортименту, так і окремо по кожній фармакотерапевтичній групі. За результатами проведеного нами ABC -

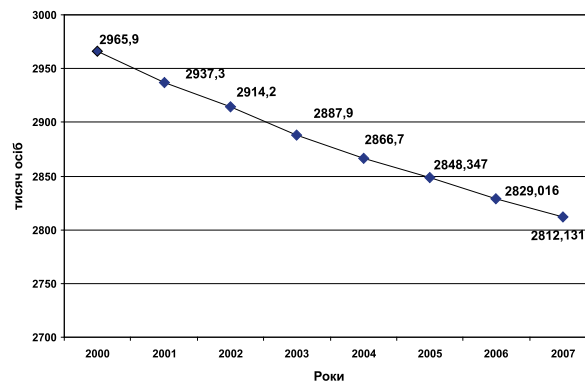
аналізу до препаратів групи А відноситься тільки «Вермокс». Група В представлена двома найменуваннями — «Медізол-200» і «Немоцид». Інші препарати складають групу С. XYZ-аналіз передбачає розрахунок коефіцієнтів варіації обсягів продажу лікарських препаратів за кожною асортиментною позицією. Інтегрований ABC-XYZ аналіз являється достатньо ефективним, дозволяє оптимізувати концепцію управління запасами та процес управління фінансовими результатами діяльності [5, 8].

Одним із основних напрямів формування потенціалу фармацевтичного ринку є проведення сегментації споживачів лікарських препаратів, що передбачає аналіз захворюваності населення на гельмінтози за різними нозологічними формами; оцінку демографічної ситуації в рамках географічних меж ринку; встановлення рівня та структури доходів і витрат населення у динаміці та їх співставлення; визначення платоспроможності населення; розрахунок коефіцієнта еластичності попиту від доходів. Визначення та аналіз зазначених показників поряд із опитуванням споживачів стосовно переваг щодо лікарських препаратів певної фармакотерапевтичної групи дають підстави для прогнозування попиту на лікарські засоби, що у певній мірі визначає ємність ринку з точки зору попиту.

Демографічний аналіз дозволяє визначити такі показники, як чисельність населення, коефіцієнт народжуваності, коефіцієнт смертності, коефіцієнт природного приросту населення. Ці показники відображають демографічну ситуацію та дозволяють розрахувати прогнози чисельності населення, середню тривалість життя, а також зсуви у статевовіковій структурі населення. Статевовікова структура населення у деякій мірі визначає розмір і структуру попиту на товари. Існує поняття вікової потреби людини, що пов'язано з її циклом життя. При цьому потреби людини з віком збільшуються та якісно розширюються, а також можуть істотно змінюватися [23]. Визначення демографічних показників особливо необхідне при розрахунку потенціалу ринку АГЛП. Проаналізовані нами показники чисельності населення Харківського регіону за останні роки (Рис. 5) свідчать про те, що вона має тенденцію скорочення, і у 2006 році у порівнянні із 2003 роком чисельність населення зменшилася на 5,2 % [16]. Слід зазначити, що аналіз захворюваності населення Харківського регіону на гельмінтози за ряд років показав, що у середньому за рік реєструється до 17 тис. осіб, уражених тією чи іншою формою гельмінтозів, серед них 90 % складають ді-

ти віком до 14 років [15]. Проте, встановлено, що станом на 01.01.2003 кількість дітей складала 13,6 %, тоді як станом на 01.01.2006 цей показник становив тільки 12,26 % від усього населення Харківського регіону [21]. Тобто, відмічається зменшення кількості дитячого населення, що, безумовно, має враховуватися при визначенні потреби в АГЛП та прогнозуванні потенціалу ринку препаратів зазначеної групи.

Рисунок 5



Чисельність населення Харківського регіону за 2000-2007 роки

Оцінка доходів і витрат населення з точки зору їх впливу на попит на лікарські препарати передбачає такі завдання: визначення кількісних показників, що характеризують розмір і структуру доходів і витрат населення; визначення споживацької спроможності доходів населення у динаміці та просторі. Розрахунок показників структури доходів і витрат, платоспроможності населення забезпечує встановлення еластичності попиту, що може обчислюватися у залежності від пропозиції, доходу та ціни. Показником оцінки рівня еластичності є коефіцієнт еластичності. Він показує відносну зміну попиту при зміні доходу на 1 %. У динаміці еластичність обчислюють, виходячи із даних середньодушових доходів населення та попиту на лікарський препарат за визначений проміжок часу. Для визначення показника еластичності необхідно розрахувати такі показники, як абсолютний приріст, темпи зростання, темпи приросту доходів та попиту [23]. Із практичної точки зору коефіцієнт еластичності попиту за доходами дозволяє прогнозувати, які препарати певної фармакотерапевтичної групи будуть користуватися попитом, а на які він буде знижуватися. Узагальнення всіх вищезазначених показників дозволяє провести чітку сегментацію споживачів лікарських засобів.

Наступний етап досліджень - проведення фармакоеконімічних досліджень використання лікарських препаратів - передбачає аналіз

лікарських призначень на амбулаторному та стаціонарному рівнях лікування. Нами проведено вивчення лікування стаціонарних хворих на гельмінтози на базі Обласної клінічної інфекційної лікарні № 22 м. Харкова. Проаналізовано близько 4000 історій хвороб, із яких відібрано 87, де діагностовано ту чи іншу нозологічну форму гельмінтозів. Встановлено, що з усіх хворих 57.5 % складають чоловіки, 42.5 % жінки. За віковим складом серед чоловіків найбільша захворюваність реєструється у групі до 20 років — 34 %. Серед жінок найбільша кількість випадків гельмінтозів припадає на вік від 40 до 60 років — 43.2 % та від 20 до 40 років — 40.5 %.

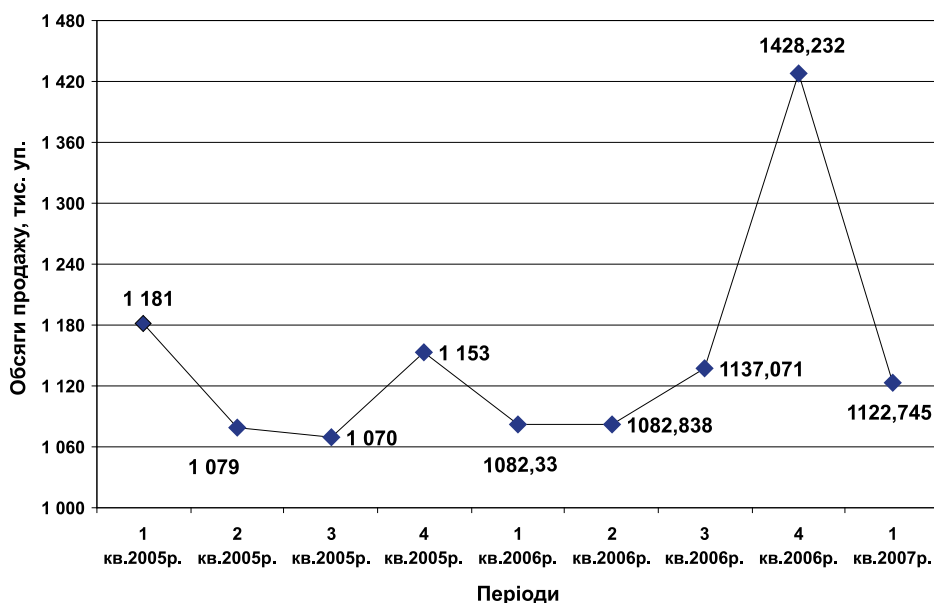
Проведений аналіз структури захворювань на гельмінтози за нозологічними формами показав, що діагностовано 12 нозоформ гельмінтозів, серед яких 3 випадки склали змішані інвазії. Найбільшу питому вагу мають такі форми гельмінтозів: ентеробіоз — 26 випадків (29.9 %), токсокароз — 14 випадків (16.1 %), стронгілоїдоз та опісторхоз - по 9 випадків (по 10.34 %). Виявлено 8 випадків теніозу (9.2 %), по 5 випадків захворювань на гемінолєпідоз та аскаридоз (по 5.75 %), 4 випадки ехінококозу (4.57 %). Інші нозоформи, зокрема, дифілоботріоз, трихоцефальоз, дірофіляріоз і дипілідіоз є поодинокими (по 1.15 %). Для лікування ентеробіозу лікарями призначаються різні АГЛП, такі як «Ворміл» (34.6 %), «Вермокс» (19.2 %), «Пірантел» (34.6 %), «Медізол» (11.6 %). Для лікування опісторхозу, теніозу, гемінолєпідозу, дифілоботріозу та дипілідіозу завжди призначався «Більтрицид».

Аскаридоз лікувався «Декарісом». Нозологічні форми токсокарозу, стронгілоїдозу й ехінококозу лікувалися «Медізолом».

Крім всебічного аналізу лікування хворих на гельмінтози на всіх рівнях медичної допомоги, доцільно визначати переваги лікарів щодо лікарських препаратів із подальшим визначенням їх ефективності та безпечності, що використовується для визначення фармакоекономічних показників і ступеня раціональності використання тих або інших препаратів. Саме ці показники є важливими факторами, які впливають на ємність ринку АГЛП, що визначається у грошових або натуральних показниках за певний період [7], і розглядаються у межах складової запропонованої нами моделі - *визначення ємності ринку лікарських препаратів*. Аналіз ємності ринку АГЛП за період від 1 кварталу 2005 року по 1 квартал 2007 року (Рис. 6) дозволив встановити, що продаж препаратів характеризується сезонністю. При цьому, якщо у 2005 році обсяги продажу зростали у 1 кварталі та 4 кварталі, то у 2006 році зростання обсягів продажу почалося у 3 кварталі з подальшим значним збільшенням у 4 кварталі.

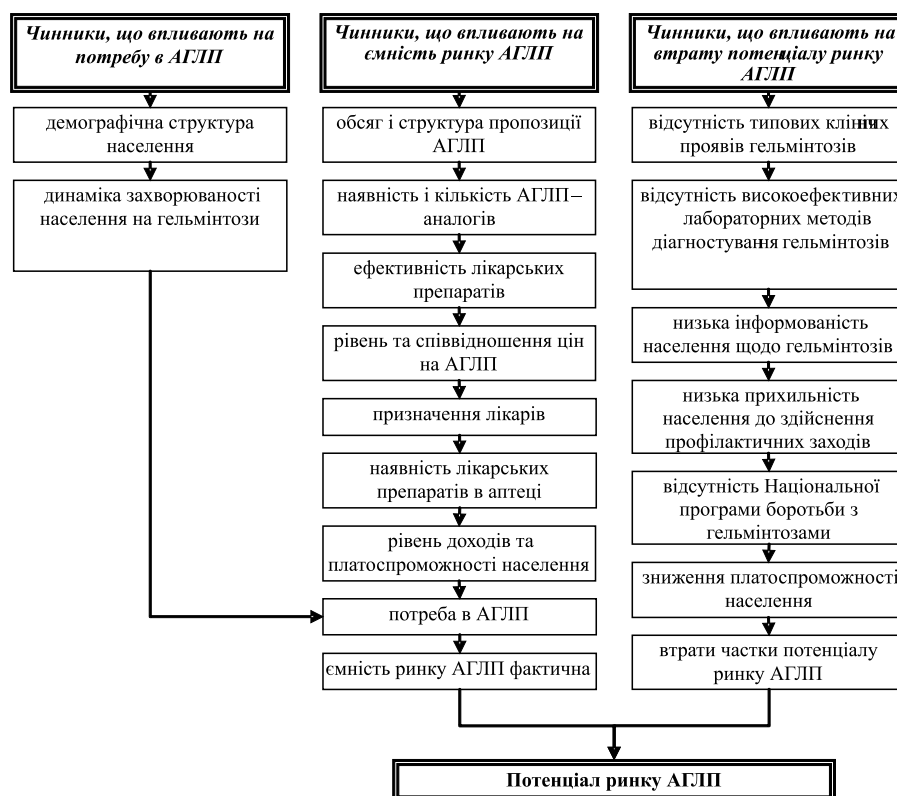
Встановлення причин сезонності обсягів продажу потребує проведення подальших досліджень, проте, це може бути пов'язано, наприклад, зі зростанням кількості виявлених випадків гельмінтозів саме у зазначені періоди, збільшенням числа профілактичних заходів уповноваженими на це установами тощо. Дослідження сезонності продажу необхідне для планування виробництва промислових підприємств.

Рисунок 6



Ємність ринку АГЛП у натуральному вираженні

Рисунок 7



Чинники формування потенціалу ринку АГЛП

емств, а також формування асортименту лікарських засобів в аптеці. Враховуючи сезонні коливання попиту, можна протягом року істотно коректувати асортимент і товарообіг [19].

У рамках аналізу ємності ринку пропонується розглядати показник еластичності попиту за ціною. Концепцію цінової еластичності використовують для встановлення чутливості споживачів до зміни ціни на товар. Розрахунок зазначених показників надає можливість знайти оптимальні співвідношення ціни й обсягів продажу, що забезпечить фармацевтичним підприємствам максимальний прибуток та розширення їх ринків збуту.

Вищенаведені результати маркетингових і фармакоеконімічних досліджень дозволяють виділити групи чинників, що впливають на формування потенціалу ринку АГЛП (Рис. 7). Як видно із Рис. 7, усі чинники розподілено на три групи, а саме: чинники, що впливають на потребу в АГЛП, ємність ринку АГЛП, і чинники, що визначають втрату частки потенціалу ринку. Тому нами пропонується розглядати потенціал ринку АГЛП як фактичну ємність ринку з урахуванням факторів, що впливають на втрату його частки. Наприклад, значно знижує споживчий потенціал ринку недостатня діагностика гельмінтозів, що зумовлює значну

різницю між статистичними та фактичними показниками захворюваності. Зокрема, встановлено, що у середньому щорічно реєструється до 500 тис. випадків ентеробіозу. Проте, за результатами експертних оцінок, кількість людей, інвазованих ентеробіозом, на території України може сягати 5 млн. [3]. Діагностика деяких гельмінтозів (токсокароз, дірофіляріоз) є досить складною проблемою, що обумовлено відсутністю типових клінічних проявів захворювань, стандартних лабораторних методів діагностування, а також недостатньою обізнаністю лікарів із цією проблемою [9]. Відсутність Національної програми боротьби з гельмінтозами й обмежене державне фінансування здійснення лікувально-профілактичних заходів вповноваженими на це установами призводять до недостатньої поінформованості населення про АГЛП і наслідки захворюваності на гельмінтози. Зниження платоспроможності населення та низька схильність його до здійснення профілактичних заходів і лікування, а також усі зазначені вище фактори, зумовлюють зменшення кількості зареєстрованих випадків гельмінтозів і кількості лікарських препаратів антигельмінтної дії, придбаних хворими, що впливає на ємність потенційного ринку. Така ситуація зумовлює втрату частки потенційного

ринку взагалі та часток ринку й прибутку виробників АГЛП зокрема.

Після детального аналізу всіх складових формування потенціалу фармацевтичного ринку стає можливим визначення стійкості ринку, встановлення тенденцій його розвитку, темпів зростання або скорочення з подальшим прогнозуванням потенціалу ринку, за умови розробки методик кількісного визначення всіх перелічених чинників, що впливають на формування потенціалу ринку АГЛП.

Висновки

Обґрунтовано модель формування потенціалу фармацевтичного ринку на прикладі АГЛП, охарактеризовано окремі її складові, наведено приклади необхідних розрахунків з використанням статистичної та маркетингової інформації.

Проведено визначення товарних і географічних меж ринку АГЛП. Встановлено кількість зареєстрованих АГЛП, визначено тенденції їх реєстрації. Здійснено аналіз складу підприємств-виробників АГЛП, розраховано їх частки ринку у динаміці, встановлені лідери за обсягами продажу АГЛП.

Надано кількісну оцінку рівня монополізації ринку АГЛП із використанням індексу Харфіндела-Хіршмана і показника ступеня концентрації ринку. Показано, що ринок АГЛП є монополізованим.

Здійснено аналіз асортиментної структури АГЛП, визначені підгрупи АГЛП за міжнародною назвою, проаналізовано співвідношення обсягів продажу АГЛП у грошових і натуральних показниках.

У рамках аналізу асортиментної структури АГЛП визначено показники швидкості руху АГЛП і доходності аптек від їх реалізації. Проведено АВС-аналіз лікарських засобів антигельмінтної дії. Встановлені препарати, що характеризуються високою швидкістю руху і приносять аптечним установам найбільший дохід від реалізації.

Досліджено демографічну структуру населення та захворюваність його на гельмінтози як чинники впливу на ємність ринку. Проаналізовано історію хвороб хворих на гельмінтози. Визначено структуру захворювань на гельмінтози за нозологічними формами та виявлені АГЛП, що призначаються для їх лікування.

Розраховано ємність ринку АГЛП у грошових і натуральних показниках. Показано, що обсяги продажу АГЛП характеризуються сезонністю.

Встановлено групи чинників, що визначають потребу у засобах антигельмінтної дії, вплива-

ють на формування ємності ринку лікарських препаратів антигельмінтної дії та тих, що призводять до втрати частки потенціалу ринку.

ЛІТЕРАТУРА

1. Анурын В., Муромкина И., Евтушенко Е. Маркетинговые исследования потребительского рынка. — СПб.: Питер, 2004. — 270 с.
2. Баева Е.Е. Анализ факторов, влияющих на психологию покупателя лекарственных средств // Маркетинг в России и за рубежом. — 2007. — № 1 (57). — С. 20—23.
3. Бодня Е.И., Марченко В.Г., Степанченко К.А. // Эпидемиология, экология и гигиена: Сб. материалов 8-ой итог. региональной. науч.-практ. конф. / Под ред. Кратенко И.С. — Х., 2001. — Вып. 4. — С. 74—75.
4. Бойко А.І. Визначення потреби в лікарських засобах для лікування діабету // Фармацевтичний журнал. — 2004. — № 2. — С. 13—19.
5. Буйлин А. АВС-XYZ анализ ассортимента выпускаемой продукции как элемент стратегического маркетинга // Ремедиум. — 2005. — № 3. — С. 80—84.
6. Вороненко Ю.В. Соціальна медицина та організація охорони здоров'я. — Тернопіль, 2000. — С. 202—206.
7. Гаркавенко С.С. Маркетинг: Підручник. — 5-е вид., доп. — Київ: Лібра, 2007. — 720 с.
8. Громовик Б.П., Гасюк Г.Д., Левицька О.Р. Проектування рішень щодо управління асортиментом лікарських засобів за допомогою інтегрованого АВС- і XYZ-аналізу // Фармацевтичний журнал. — 2005. — № 1. — С. 10—15.
9. Особливості клінічного перебігу токсокарозу за даними Полтавської обласної клінічної лікарні / Дубинська Г.М., Коваль Т.І., Богінч Л.Ф. та ін. // Тези доп. IV з'їзду мікробіологів, епідеміологів. — Полтава, 2004. — С. 116.
10. Заліська О.М. Розробка фармакоекономічних моделей потреби в лікарських засобах (на прикладі протитуберкульозних препаратів) // Фармацевтичний журнал. — 2003. — № 4. — С. 28—31.
11. Кондрашков Н.Г., Кулик В.В., Кабакова Т.И. Анализ рынка и прогнозирование потребности в ЛС в условиях аптеки // Новая аптека. — 2004. — № 5. — С. 23—27.
12. Мнушко З.М., Кондакова Є.О. Сегментування споживачів лікарських засобів ноотропної дії // Клінічна фармація. — 2006. — Т. 10, № 3. — С. 35—40.
13. Мнушко З.М., Преснякова В.В. Аудит роздрібної реалізації гормональних лікарських засобів // Вісник фармації. — 2007. — № 2 (50). — С. 54-57.
14. Мнушко З.М., Сотнікова Н.В. Фактори впливу на асортимент біологічно активних добавок в аптечних закладах // Вісник фармації. — 2006. — № 3 (47). — С. 57-62.
15. Мнушко З.Н., Попова Ю.В. Заболеваемость гельминтозами и обеспеченность населения лекарственными средствами для их лечения // Провизор. — 2006. — № 3. — С. 3-6.
16. Населення Харківської області. Статистичний збірник / Головне управління статистики в Харківській області. — Х., 2007. — 102 с.
17. Немченко А.С., Подколзіна М.В. Фармакоэкономика: методичні підходи до визначення моделі фармацевтичного формуляра // Ліки України. - 2001. - № 3 (44). — С. 9-12.
18. Орлов А.С. Прогнозирование сезонных колебаний цен на лекарственные средства // Маркетинг в России и за рубежом. — 2006. — № 3 (53). — С. 13—24.
19. Пашутин С. Фактор сезонности // Маркетолог. — 2005. — № 6 — С. 11—19.
20. Пестун І.В., Толочко В.М. Формування асортименту лікарських засобів з урахуванням економічних чинників // Ліки України. — 2000. — № 4. — С. 10—13.
21. Розподіл постійного населення Харківської області за статтю та віком на 1 січня 2006 р.: Статистичний збірник / Головне управління статистики в Харківській області. — Х., 2006. — 37 с.

22. Толочко В.М., Єрмоленко Т.І. Оптимізація витрат на лікарське забезпечення хворих гломерулонефритом шляхом стандартизації лікування в умовах спеціалізованого стаціонару // Фармацевтичний журнал. — 2005. — № 6. — С. 15—20.

23. Ярних Э.А. Информационная инфраструктура и статистический анализ рынка товаров и услуг. — М.: Финансы и статистика, 2004. — 368 с.

Резюме

Мнушко З.Н., Попова Ю.В.

Модель формирования потенциала фармацевтического рынка на примере антигельминтных лекарственных препаратов

На основании результатов проведенных маркетинговых и фармакоэкономических исследований обоснована модель формирования потенциала фармацевтического рынка на примере антигельминтных лекарственных препаратов. Охарактеризованы отдельные ее составляющие, приведены примеры необходимых расчетов с использованием статистической и маркетинговой информации. Установлены группы факторов, влияющих на потребность в лекарственных препаратах, емкость рынка и обуславливающих потерю доли потенциала рынка антигельминтных лекарственных средств.

Summary

Mnushko Z.N., Popova Yu.V.

Model of the forming of the potential of pharmaceutical market by the example of anthelmintic drugs

According to the conducted marketing and pharmacoeconomical studies have been based the model of forming of potential of pharmaceutical market by the example of antigelminthic drugs. Its separate constituents was described, examples of the necessary of calculations with the use of statistical and marketing information were given. Groups of factors affecting to the availability in drugs, market capacity and factors which conditioned on the loss of the part of market potential of antigelminthic drugs were set.

Мнушко Зоя Миколаївна. Зав. каф. менеджменту та маркетингу у фармації (1992). Професор (1992). Д.фарм.н.(1991).

Попова Юлія Володимирівна. Асистент кафедри менеджменту та маркетингу у фармації Національного фармацевтичного університету.

УДК 338.5:336.2.027:368.06

Панфілова Г.Л., Заріцька Г.М.
Національний фармацевтичний університет

Маркетингове дослідження вітчизняного ринку хондропротекторів

Наведено результати дослідження вітчизняного ринку хондропротекторів як найперспективнішої групи препаратів, що застосовуються при консервативному лікуванні деформуючого остеоартрозу. За даними державної реєстрації препаратів і пропозицій оптових фірм протягом 2001 року, 2004 року, 2007 року доведено, що вітчизняний ринок хондропротекторів є динамічною структурою, що розвивається. За результатами структурного аналізу пропозицій за 2007 рік сформований рейтинг десятки препаратів-лідерів, до складу якої увійшли три препарати вітчизняного виробництва. Важливими позитивними тенденціями розвитку ринку хондропротекторів було значне збільшення кількості препаратів у нижчій ціновій групі, а також зменшення показника *Ca.s.* за препаратами, що належали до різних цінових груп. Переважна кількість препаратів хондропротекторної дії (80 %) за статусом відпуску кінцевому споживачеві належать до безрецептурних ЛЗ.

Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) у 1999 році було задекларовано, що перша декада XXI століття має стати «десятиріччям боротьби із захворюваннями кісток і суглобів». До найпоширенішої патології, що вражає кістково-м'язову систему людини, належить деформуючий остеоартроз (ДОА) [1, 2, 6, 9]. За даними ВООЗ дегенеративно-дистрофічні захворювання суглобів складають близько 80 % усіх патологій суглобів, а 37 % хворих, які знаходяться на стаціонарному лікуванні із приводу патологій кістково-м'язової системи, страждають на ДОА. Дані закордонної літератури свідчать про те, що близько 30% пацієнтів, які були змушені перейти на інвалідність через захворювання суглобів, також страждають на ДОА [2, 6, 17, 18]. Особливе занепокоєння у спеціалістів викликає зростання захворюваності на ДОА серед осіб середнього та навіть молодого

віку, внаслідок чого суспільство втрачає працездатних громадян, а національні економіки зазнають значних фінансових збитків. За даними Держкомстату у 2003 році в Україні захворюваність на остеоартроз становила близько 497.1, а розповсюдженість — 2200.6 випадків на 100 тис. населення, відповідно [14]. Зазначені показники є значно нижчими у порівнянні зі світовими, але вітчизняні спеціалісти прогнозують поступове зростання захворюваності й розповсюдженості ДОА серед населення України. Так, від 1999 року до 2003 року розповсюдженість ДОА в Україні збільшилася приблизно на 41 % (від 1790 осіб до 2516 осіб на 100 тис. населення, відповідно), а захворюваність - на 26 % (420 осіб на 100 тис. населення — 1999 рік; 527 осіб на 100 тис. населення — 2003 рік). В умовах жорстокого дефіциту коштів, що має місце у національній системі охорони здоров'я, питання

ефективного й економічно раціонального лікування ДОО набуває важливого соціального значення. Як свідчать численні дані літератури, до найперспективнішої групи препаратів, що використовують при консервативному лікуванні ДОО, належать хондропротектори [1-3, 5, 6, 9, 12, 13, 15, 17-20].

Метою даної роботи був моніторинг вітчизняного ринку препаратів хондропротекторної дії.

Для вирішення поставленої мети були розроблені такі завдання:

- проаналізувати дані державної реєстрації препаратів хондропротекторної дії станом на початок II кварталу 2001 року, 2004 року, 2007 року;
- сформулювати та проаналізувати статистичну базу щодо пропозицій фірм-дистриб'юторів по препаратах-хондропротекторах за 2001 рік, 2004 рік, 2007 рік;
- визначити основні тенденції розвитку оптового фармацевтичного ринку хондропротекторів в Україні;
- проаналізувати динаміку змін цінних характеристик групи препаратів, що досліджується.

Слід відзначити, що на попередньому етапі досліджень з аналізу були вилучені дієтичні продукти, так звані БАДи, та гомеопатичні препарати хондропротекторної дії виробництва компаній «Neel» (Німеччина), «Матеріа Медіка» (Росія). Вважаємо некоректним їх дослідження у сукупності із препаратами, що використовуються в алопатичній медицині.

Вперше термін «хондропротектори» було введено у 1960 році у дослідженнях з оцінки характеру дії румалону й артепарону. Пізніше даний термін використовувався і по відношенню до мукартрину [2]. Як відомо, хондропротектори захищають суглобовий хрящ від механічного ушкодження та впливають на його метаболізм. До даної групи препаратів відносять румалон, мукартин, глюкозаміну сульфат, глюкозаміну гідрохлорид, гіалуронат натрію тощо. Основним структурним компонентом хондропротекторів є аміноцукор глюкозамін [7, 8]. До складу сучасних препаратів хондропротекторної дії входять також різні рослинні домішки, наприклад, сухі екстракти плодів селери пахучої (*Apium graveolens*), кори верби білої (*Salix alba*), кореневищ імбирю аптечного (*Zingiber officinale*), водяного ісопу (*Bacopa monnieri*), листя центели азійської (*Centella asiatica*) [6]. Фармакологічним і клінічним дослідженнями глюкозамінів присвячена значна кількість наукових робіт. вагомий внесок у розробку та

дослідження ефективності вітчизняних препаратів хондропротекторної дії був зроблений вченими Харківського державного фармацевтичного університету (нині — НФаУ) у співпраці з науковцями різних медичних закладів [2-5]. У подальшому цей факт мав значний вплив на формування вітчизняного асортименту хондропротекторів на фармацевтичному ринку лікарських засобів (ЛЗ).

Згідно уніфікованої анатомо-терапевтичної й хімічної класифікаційної системи АТС (Anatomical Therapeutic Chemical) — хондропротектори належать до групи М-засобів, що впливають на опорно-руховий апарат, далі до групи M01AX — інші нестероїдні протизапальні та протиревматоїдні засоби (M01AX05 — глюкозамін; M01AX25 — хондроїтину натрію сульфат; M01AX21 — діацереїн; M01AX55 — глюкозамін та хондроїтину натрію сульфат). Деякі із хондропротекторів відносяться також до групи M01B — комбіновані протизапальні (протиревматичні) засоби, а саме M01BX — інші нестероїдні протизапальні/протиревматичні засоби у комбінації із препаратами інших груп. Крім цього, препарати хондропротекторної дії належать також до груп M09A — інші засоби, що застосовують при патологіях опорно — рухового апарату (група M09AX10 — різні препарати; група M09AX01 — кислота гіалуронова) [7, 8]. Як бачимо, хондропротектори є складною у класифікаційному сенсі групою препаратів.

На етапі попередньої обробки статистичних даних із пропозицій фірм-дистриб'юторів було встановлено, що найбільша кількість пропозицій за препаратами хондропротекторної дії припадає на початок II кварталу кожного року, тому у подальшому аналізі оптового ринку були використані дані саме за цей період.

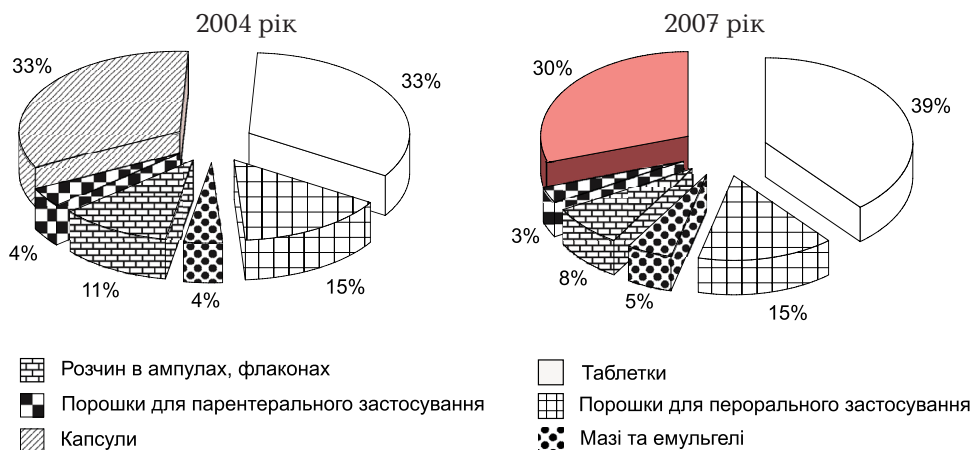
За даними Державного Фармакологічного Центру (ДФЦ) на початку II кварталу 2001 року в Україні було зареєстровано лише 4 торгові назви препаратів хондропротекторної дії іноземного виробництва. Це такі препарати, як «Алфлутоп» (фірма «Biotehnos», Румунія), «Гіалган» (фірма «Fidia», Італія), «Структум» (фірма «Pierre Fabre Medicament», Франція) та «Артродар» (фірма «TRB Chemedica», Швейцарія). Чотири торгові назви ЛЗ на ринку у 2001 році були представлені у восьми формах випуску, із яких 62.5 % припадало на тверді лікарські форми (капсули). У 2004 році на ринку були наявні вже 13, а у 2007 році — 38 торгові назви хондропротекторів, причому 6 із них становили препарати вітчизняного виробництва. Це такі препарати, як «Хондроїтин комплекс», «Хондроїтин сульфат», «Хондроїтин-Фітофарм»

виробництва компанії ВАТ «Фітофарм»; «Хондроїтин натрію сульфат», «Хондрасил» — ВАТ «Фармак» та «Хондроїтинова мазь 5%» - м. Житомир, ТОВ «ДКП Фармацевтична фабрика» (далі - Житомирська фармацевтична фабрика). Поява зазначених препаратів у вигляді твердої та м'якої лікарських форм є значною позитивною тенденцією розвитку вітчизняного ринку хондропротекторів. 100 % асортименту хондропротекторів, представлених на фармацевтичному ринку у 2001 році та 2004 році, формували препарати іноземного виробництва. Так, у 2004 році, хондропротектори на ринку представляли вже дев'ять компаній, серед яких дві з Росії — «Ніжфарм», «Екобіотек». За складом, препарати, що зареєстровані у 2004 році, не відрізнялися різноманіттям. Це переважно лікарські засоби (ЛЗ), до складу яких входили хондроїтину натрію сульфат, глюкозаміну гідрохлорид, діацереїн, гіалуронова кислота. У 2007 році хондропротектори на фармацевтичному ринку представляли вже 24 фірми-виробника. Цікавим є той факт, що за даними на 2007 рік близько 75 % фірм-виробників мали реєстрацію лише на одну торгову назву ЛЗ. Наприклад, це такі компанії як «Synmedic» (препарат «Протекон»), «Rottapharm» (препарат «Дона»), «Pierre Fabre Medicament» (препарат «Структум»), «Biotechnos» (препарат «Алфлутоп»), «TRB Chemedica» (препарат «Артродар»), «Biopharm» (препарат «Артромакс»), «Olimp Lab» (препарат «Глюкозамін флекс»), «Белмедпрепарати» (препарат «Мукосат»), «Macleods Pharmaceutical» (препарат «Орцерін») та ін. По п'ять препаратів зареєстрували компанії «Unipharm» та «N.Karpharma Pharmaceutical Export», три — «Sagmel», дві — «NBTY». Аналіз досліджуваних препаратів за лікарськими формами показав, що за даними

2004 року та 2007 року домінуючі позиції на ринку мали препарати у твердих лікарських формах (таблетки, капсули, порошки для перорального застосування), а у 2007 році значно зросла питома вага ЛЗ у вигляді мазей та емульгелей (Рис. 1).

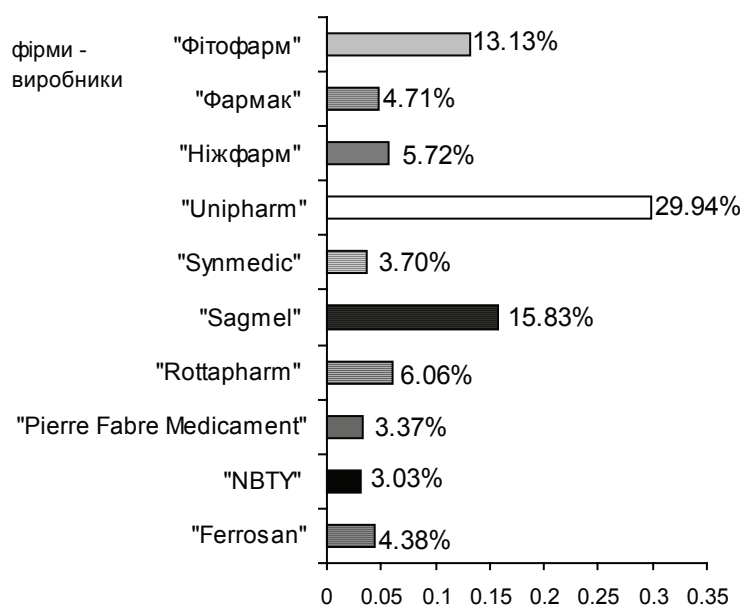
Для асортименту хондропротекторів, що був представлений на ринку України у 2007 році, у порівнянні із 2001 та 2004 роками, було характерне не лише різноманіття торгових назв, фірм-виробників, лікарських форм ЛЗ, а й складу препаратів. Із 38 торгових назв 20 препаратів (52.63 % усього асортименту) належали до монопрепаратів, 6 ЛЗ склали асортимент препаратів рослинного походження. Комбіновані препарати хондропротекторної дії можна було умовно розділити на дві групи. До першої групи належали препарати, що мали у складі комбінацію глюкозаміну гідрохлориду (сульфату) та хондроїтину сульфату. Це такі торгові назви препаратів, як, наприклад, «Терафлекс» (фірма «Sagmel»), «Хондроїтин комплекс» (ЗАТ «Фітофарм»), «Артрон комплекс» (фірма «Unipharm»). Друга група комбінованих хондропротекторів була сформована препаратами, до складу яких входили, крім вже названих глюкозаміну гідрохлориду (сульфату) та хондроїтину сульфату, ще ібупрофен («Терафлекс Адванс», фірма «Sagmel»), кислота аскорбінова («Артромакс», фірма «Biopharm»), кальцій і магній («Остеоартизи», фірма «N. Karpharma Pharmaceutical Export»), рослинні домішки у вигляді сухих екстрактів селери, кори верби, кореневищ імбирю тощо. Досліджуючи асортимент хондропротекторів, що був представлений у 2007 році з позиції статусу їх відпуску (рецептурний або безрецептурний), встановлено, що 7 торгових назв препаратів (18.42 % від загальної кількості

Рисунок 1



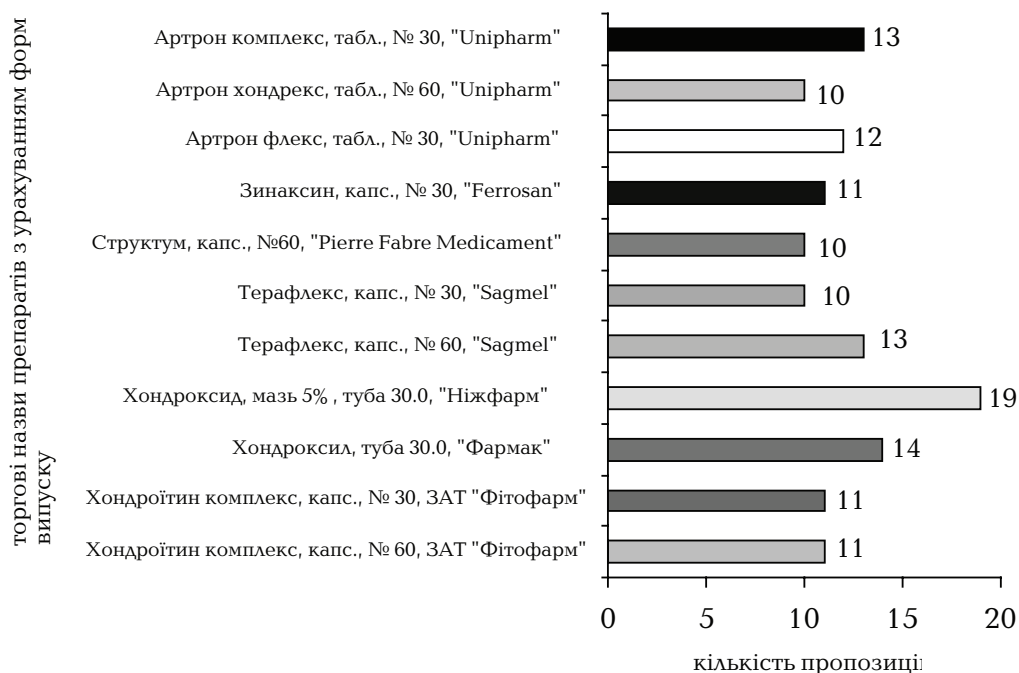
Розподіл асортименту хондропротекторів, представлених на фармацевтичному ринку у 2004 році та у 2007 році, за лікарськими формами

Рисунок 2



Рейтинг фірм-виробників хондропротекторів за пропозиціями 2007 року

Рисунок 3



Рейтинг препаратів-лідерів за кількістю пропозицій на оптовому ринку у 2007 році

зареєстрованих ЛЗ) у 10 формах випуску належать до рецептурної групи препаратів. Це, наприклад, такі препарати, як «Алфлутоп, розчин для ін'єкцій, 2 %, 1 мл, в ампулах» № 1, № 5, №10, фірма «Biotehnos», «Гіалган розчин для ін'єкцій, 20 мг/2 мл у флаконах, 2 мл» № 1, фірма «Fidia», «Дона, порошок для виготовлення парентерального розчину, 1.5 мг, у пакетах», №20, і «Дона, розчин для ін'єкцій, 2 мл, в ампу-

лах», № 6, фірма «Rottapharm», «Румалон, розчин для ін'єкцій, в ампулах, 1 мл», №10 фірма «Бринцалов А» тощо. Як бачимо, рецептурний статус вищезазваних препаратів обумовлений, перш за все, лікарською формою препаратів, застосування якої в амбулаторних умовах є вкрай проблематичним.

Виходячи із вищесказаного, можна зробити висновок, що від 2001 року до 2007 року вітчиз-

няний ринок хондропротекторів характеризувався стрімким ростом і значними якісними та кількісними змінами.

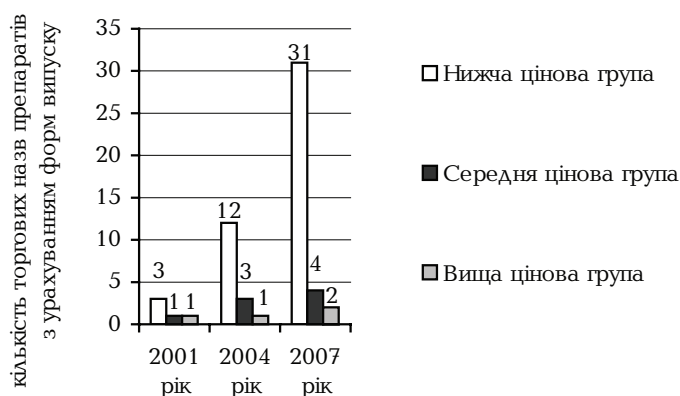
Наступним етапом досліджень був аналіз пропозицій фірм-дистриб'юторів по препаратах групи, що досліджується, за 2001 рік, 2004 рік і 2007 рік (ІІ квартал). Як предмет досліджень використано прайс-листи щотижневика «Аптека», дайджесту журналу «Провізор», «Фармбюлетеня» та великих оптових фармацевтичних компаній (ТОВ «Артур і К», ТОВ «ВВС-ЛТД», ТОВ ФК «Оптима», ЗАТ «Альба України» та ін.). Під час обробки статистичних даних використовувалось відповідне програмне забезпечення. Було встановлено, що у 2001 році по хондропротекторах, із урахуванням усіх форм випуску, налічувалося 33 пропозиції, у 2004 році вже 166 пропозицій. За даними 2007 року на ринку хондропротекторів налічувалось 297 пропозицій. Таким чином, зростання кількості зареєстрованих препаратів у 2004 році порівняно із 2001 роком на 9 торгових назв призвело до збільшення пропозицій у п'ять разів. У 2007 році на фоні значного розширення асортименту кількість пропозицій збільшилась на 79 % у порівнянні із 2004 роком.

За даними пропозицій по хондропротекторах іноземного виробництва у 2004 році та 2007 році був складений рейтинг фірм. Так, у 2004 році найбільшу кількість пропозицій на оптовому ринку мали препарати компанії «Sagmel» (57 пропозицій або 34.33 % від загальної кількості пропозицій), «Ferrosan» (26 пропозицій або 15.66 %), «Ніжфарм» (21 або 12.65 %), «Biotehnos» (19 або 11.15 %), «N. Kapharma Pharmaceutical Export» (18 або 10.84 %), «Pierre Fabre Medicament» (15 або 9.04 %). Структурний аналіз пропозицій за даними 2007 року дозволив визначити десятку фірм-лідерів на оптовому ринку хондропротекторних препаратів (Рис. 2).

За даними Рис. 2 серед фірм-лідерів представлений вітчизняний виробник (ВАТ «Фітофарм»). Слід відзначити, що 86.7 % загальної кількості пропозицій на ринку припадало на асортимент, що представляли всього десять фірм-виробників. Безумовним лідером у 2007 році на оптовому ринку були препарати компанії «Unipharm», це, зокрема, «Артрон комплекс», «Артрон триактив», «Артрон триактив форте», «Артрон флекс» і «Артрон хондрекс» - по чотири форми випуску кожної торгової назви препарату. Поява у 2007 році на ринку вітчизняних препаратів внесла суттєві зміни у розподіл пропозицій по ЛЗ хондропротекторної дії. Так, на вітчизняні хондропротектори припадало 55 пропозицій або 18.52 % загальної кількості їх на оптовому ринку. Треба зазначити, що 39 пропозицій (70.91 % від пропозицій по вітчизняних хондропротекторах) мали препарати ВАТ «Фітофарм» - «Хондротин комплекс, капсули» № 30 та № 60 (по 11 пропозицій), «Хондротин-Фітофарм, емульгель, 5 %, у тубах», 25 г і 40 г (по 8 та 9 пропозицій, відповідно).

У 2001 році 85 % пропозицій по хондропротекторах становили два препарати — «Алфлутоп» (фірма «Biotehnos») (13 пропозицій або 39.39 %) та «Артродар» (фірма «TRB Chemedica») (15 пропозицій — 45.46 %). Останній із названих препаратів зберіг лідируючі позиції і у 2004 році (19 пропозицій або 11.45 % від загальної кількості). Другу позицію займали препарати компанії «Sagmel» — «Терафлекс, капсули» № 30 та № 60 (по 17 пропозицій, відповідно). По 15 пропозицій (9.04 %) мали два препарати — «Структум, капсули», №60 (фірма «Pierre Fabre Medicament») та «Зінаксин, капсули», № 30 (фірма «Ferrosan»). Зазначені препарати займали третю позицію у загальному рейтингу пропозицій по хондропротекторах у 2004 році.

Рисунок 4



Дослідження асортименту хондропротекторів за ціновими групами за 2001 рік, 2004 рік, 2007 рік

Рейтинг препаратів-лідерів за кількістю пропозицій у 2007 році представлено на Рис. 3.

Цікавим є той факт, що близько 45 % пропозицій від загальної кількості пропозицій по препаратах хондропротекторної дії припадало всього на одинадцять препаратів-лідерів.

Наступним етапом досліджень був аналіз цінових характеристик препаратів хондропротекторної дії та коефіцієнтів ліквідності й платоспроможності. Так, за даними II кварталу 2001 року, 2004 року, 2007 року були розраховані середні оптові (середня арифметична зважена) ціни за формулою:

$$\frac{\sum p_i \times \int i}{\sum \int i},$$

де:

p_i — оптова ціна i -го препарату певної форми випуску;

$\int i$ — частота, з якою зустрічається препарат за вказаною ціною [15].

Далі препарати було розподілено на три групи. До складу I (нижчої) цінової групи увійшли препарати, які мали середню оптову ціну до 20 дол. США, до II (середня) — від 20 дол. до 40 дол. США, а III (вищу) цінову групу сформували препарати, що мали ціну від 40 дол. США та вище. Крок інтервалу при ранжуванні препаратів за середньою арифметичною зваженою оптовою ціною на групи обчислювали за формулою:

$$\frac{\max - \min}{n},$$

де:

\max — максимальне значення середньої оптової ціни i -го препарату певної форми випуску у сукупності, що досліджується;

\min — мінімальне значення ціни;

n — задана кількість груп ранжування сукупності, що досліджується [15].

Таблиця 1

Аналіз динаміки коефіцієнта ліквідності (C_{liq}) препаратів-лідерів за даними 2001 року, 2004 року, 2007 року

№	Торгова назва препарату	Фірма-виробник	Форма випуску	Кількість пропозицій			C_{liq} 2001	C_{liq} 2004	C_{liq} 2007
				2001	2004	2007			
1.	Алфлутоп	Biotehnos	розчин для ін'єкцій 2 %, в апмулах, № 10	13	9	4	0.11	0.25	0.2
2.	Артродар	TRB Chemedica	капсули, 50 мг, № 30	15	3	3	0.02	0,17	0.18
3.	Артрон комплекс	Unipharm	таблетки, № 30, у флаконах			13			0.16
4.	Артрон комплекс	Unipharm	таблетки, № 60, у флаконах			9			0.8
5.	Артрон триактив	Unipharm	таблетки, № 30, у флаконах			10			0.21
6.	Артрон хондрекс	Unipharm	таблетки, № 60		6	10		0.14	0.18
7.	Зинаксин	Ferrosan	капсули, № 30		15	11		0,14	0,16
8.	Зинаксин	Ferrosan	капсули, № 60		11	2		0,08	0,08
9.	Структум	Pierre Fabre Medicament	капсули, 500 мг, № 60	4	15	10	0.02	0.21	0.13
10.	Терафлекс	Sagmel	капсули, № 30		17	10		0.1	0.13
11.	Терафлекс	Sagmel	капсули, № 60		17	13		0.13	0.12
12.	Хондрасил	Фармак	мазь 5 %, у тубах, 30.0 г			19		0,11	0.02
13.	Хондроксид	Ніжфарм	мазь 5 %, у тубах, 30.0 г		21	14			0.42
14.	Хондройтин комплекс	Фітофарм	капсули, 400 мг, № 30			11			0.15
15.	Хондройтин комплекс	Фітофарм	капсули, 400 мг, № 60			11			0.14

Результати аналізу асортименту хондропротекторів за ціновими групами представлені на Рис. 4.

Розраховані ланцюгові коефіцієнти росту показників кількості торгових назв з урахуванням форм випуску препаратів за нижчою ціною групою хондропротекторів мали таке значення: $K_1 = 4.0$; $K_2 = 2.6$. За середньою ціною групою: $K_1 = 3.0$; $K_2 = 1.3$, за вищою: $K_1 = 1.0$; $K_2 = 2.0$. Стрімке зростання кількості препаратів у 2007 році порівняно з базовим 2001 роком практично у 10 разів за нижчою ціною групою слід оцінити як важливу позитивну соціально-економічну тенденцію розвитку вітчизняного ринку хондропротекторів. Серед препаратів нижчої цінової групи у 2007 році 5 препаратів або 16.13 % усього асортименту групи належали до ЛЗ вітчизняного виробництва.

Коефіцієнт ліквідності (C_{liq}) є одним із показників, що відображає стан конкуренції на фармацевтичному ринку та певною мірою може характеризувати доступність препарату [10]. За даними 2001 року C_{liq} досліджуваних препаратів мав значення від 0.02 до 0.11, у 2004 році — від 0.08 до 0.25. Інтервал коливання C_{liq} у 2007 році становив від 0.02 до 0.42. У Табл. 1 представлені дані динаміки змін C_{liq} по препаратах-лідерах за кількістю пропозицій. Як видно із Табл. 1, суттєве збільшення асортименту у 2007 році вплинуло на стан конкурентної боротьби між препаратами у сегменті ринку, що досліджується.

Доступність препаратів хондропротекторної дії є важливим параметром оцінки якості фар-

мацевтичної допомоги, що надається хворим на ДОА в умовах обмеженості ресурсів національних систем охорони здоров'я.

Із метою дослідження показника доступності ЛЗ був розрахований коефіцієнт адекватної платоспроможності ($Ca.s.$):

$$Ca.s. = \frac{P_i}{Wa.\omega} \times 100 \%,$$

де:

P — середня роздрібна ціна i -го препарату за певний період часу;

$Wa.\omega$ — середнє значення заробітної плати за певний період часу [10].

Середня роздрібна ціна i -го препарату була розрахована за допомогою раніше обчисленої середньої арифметичної зваженої оптової ціни та середнього рівня торгової націнки, що був визначений за допомогою експертного опитування спеціалістів аптек м. Харкова та області [11]. Показники середньої заробітної плати за 2001 рік, 2004 рік, 2007 рік (початок II кварталу) були отримані за даними Держкомстату України. Слід відзначити, що $Ca.s.$ розраховувався для всіх препаратів, представлених на ринку у 2001 році, 2004 році, 2007 році, але цікавішим є аналіз динаміки змін зазначеного коефіцієнта. Тому для даного аналізу були відібрані ті торгові назви препаратів з урахуванням форм випуску, що були наявні на фармацевтичному ринку України протягом 2001 року, 2004 року, 2007 року. Це такі препарати, як «Артродар, капсули, 50 мг», № 30 (фірма «TRB Chemedica»), «Алф-

Таблиця 2

Динаміка змін показника коефіцієнта адекватної платоспроможності по препаратах-хондропротекторах за 2001 рік, 2004 рік, 2007 рік

№	Торгова назва препарату, фірма-виробник, форма випуску	Цінова група	Середня роздрібна ціна, грн			$Ca.s.$, %			Приріст ($\Delta Ca.s.$)	
			2001	2004	2007	2001	2004	2007	2004/2001	2007/2004
1.	«Артродар», «TRB Chemedica», капсули, 50мг, № 30	II	123.93	129.55	146.33	39.85	21.96	11.96	-17.89	-10.0
2.	«Алфлутол», «Biotehnos», розчин для ін'єкцій 1%, в ампулах, № 10	I	71.26	97.85	108.23	22.91	16.58	8.84	-6.33	-7.74
3.	«Гіалган», «Fidia», розчин для ін'єкцій, 2 мл (20 мг), у флаконах, 2 мл, № 1	III	309.81	337.05	341.78	99.62	57.13	27.92	-42.49	-29.21
4.	«Структум», «Pierre Fabre Medicament», капсули, 500 мг, № 60	III	211.94	240.91	256.18	68.15	40.83	20.93	-27.32	-19.9

лутоп, розчин для ін'єкцій 2%, в ампулах», №10 (фірма «Biotehnos»), «Структум, капсули, 500 мг», № 60 (фірма «Pierre Fabre Medicament»), «Гіалган, розчин для ін'єкцій, 2 мл (20 мг), у флаконах», №1 (фірма «Fidia»). Зазначені препарати належать до різних цінових груп. Аналіз динаміки показника *Ca.s.* представлено в Табл. 2. На фоні стабільної тенденції зростання середньої розрібної ціни протягом 2001 року, 2004 року, 2007 року на вищевказані препарати відзначається підвищення доступності ЛЗ. Найбільшими темпами зростала доступність препаратів із III (вищої) цінової групи. Так, наприклад, протягом 2001 року, 2004 року, 2007 року показник *Ca.s.* по «Гіалгану» зменшився на 42.49 (2001 - 2004 роки) та на 29.21 (2004 — 2007 роки).

Таким чином, можна зробити висновок про наявність позитивної тенденції щодо підвищення доступності препаратів-хондропротекторів. Цей факт набуває особливого сенсу, тому що дані препарати мають застосовуватися хворими протягом усього життя.

Висновки

Вітчизняний ринок хондропротекторів є динамічною ринковою структурою, що стрімко розвивається. Так, протягом 2001 року, 2004 року, 2007 року кількість зареєстрованих препаратів зросла від 4 торгових назв (2001 рік) до 13 (2004 рік) та 38 (2007 рік). Встановлено, що у 2001 році та у 2004 році монополні позиції на вітчизняному ринку хондропротекторів займали препарати іноземного виробництва.

Поява хондропротекторів вітчизняного виробництва призвела у 2007 році до суттєвих якісних і кількісних змін на фармацевтичному ринку. Так, за даними 2007 року на препарати вітчизняного виробництва припадало 55 пропозицій або 18.52 % усіх пропозицій по хондропротекторах. Два вітчизняних препарати увійшли до десятки лідерів за кількістю пропозицій (ЗАТ «Фітофарм» - «Хондротин комплекс, капсули», № 30, № 60; ВАТ «Фармак» - «Хондроксил, мазь, у тубах, 30.0 г».)

Суттєве збільшення зареєстрованих хондропротекторів у 2007 році у порівнянні із 2001 роком призвело до зростання пропозицій препаратів даної групи на оптовому ринку практично у дев'ять разів (33 пропозиції — 2001 рік, 297 пропозицій — 2007 рік).

Асортимент хондропротекторів, що був представлений на фармацевтичному ринку у 2007 році, за статусом їх відпуску кінцевому споживачеві на 80 % сформований безрецептурними ЛЗ.

Аналіз асортименту хондропротекторів за ціновими групами показав, що найбільші темпи

зростання кількості препаратів мали місце у I (нижчій) ціновій групі. Так, у 2001 році до даної групи препаратів належало 3 торгові назви препаратів, у 2007 році - вже 31 препарат з урахуванням усіх форм випуску. Зазначена тенденція має важливе соціальне значення, враховуючи той факт, що хондропротектори мають прийматися хворими протягом всього життя.

За досліджуваний період показник C_{lit} мав незначні коливання: у 2001 році від 0.02 до 0.11; у 2004 році — від 0.08 до 0.25; у 2007 році — від 0.02 до 0.42. Значне збільшення асортименту хондропротекторів, що мало місце у 2007 році, призвело до загострення конкуренції на досліджуваному сегменті ринку.

Аналіз динаміки показника *Ca.s.* за препаратами трьох цінових груп дає можливість стверджувати про наявність позитивної тенденції збільшення доступності ЛЗ хондропротекторної дії на фоні стійкого підвищення їх середніх розрібних цін. Цей факт обумовлений значним збільшенням середньої заробітної плати за досліджуваний період.

ЛІТЕРАТУРА

1. Фармакологические аспекты применения Структума при остеоартрозе / Алексеева Л.И., Медников Б.Л., Пивский С.А., Насонова В.А., Солдатов Д.Г. // Терапевтический архив. — 2001. — № 11. — С. 90-92.
2. Остеоартрозы. Пути фармакологической коррекции / Дедух Н.В., Зупанец И.А., Черных В.П., Дроговоз С.М. — Х.: Основа, 1992. — С. 63-106.
3. Глюкозамини — перспективні цукри для створення протизапальних засобів / Дроговоз С.М., Зупанец І.А., Яковлева Л.В., Бездетко Н.В., Семенов А.М., Плющ С.І. // Фармацевтичний журнал. — 1992. - № 2. — С. 37-41.
4. Ефективність оксаглюкаміну в комплексному лікуванні деформуючого остеоартрозу / Зупанец І.А., Катеренчук І.П., Дев'яткіна Т.А., Худяк Ю.О., Павлій О.І., Ткаченко Л.А. // Клінічна фармація — 1997. - Т. 1, № 1. — С. 15-17.
5. Медикаментозна терапія остеоартрозу: стан проблеми і перспективи її розвитку / Зупанец І.А., Худяк Ю.О., Шаповалова Т.М., Побел А.М. // Там же. — С. 9-11.
6. Коваленко В.Н., Борткевич О.П. Остеоартроз: Практическое руководство. — К.: Морион, 2005. — 592 с.
7. Компендиум 2005 — лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. — Киев: Морион, 2005. — 1920 с.
8. Компендиум 2008 — лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. — Киев: Морион, 2008. — 1920 с.
9. Остеоартроз: консервативная терапия / Корж Н.А., Хвилюк А.Н., Дедух Н.В. и др. — Харьков: Золотые страницы, 2007. — 424 с.
10. Мнушко З.Н., Труфан С.Б. Фармакоэкономическая оценка гиполлипидемических лекарственных препаратов // Провизор. — 2002. - № 22. — С. 26-29.
11. Немченко А.С. Фармацевтическое ценообразование. — Харьков: Фирма «Радар», 1999. — 290 с.
12. Итоги многоцентрового клинического исследования препарата Структум в России. Новые возможности в лечении остеоартроза и остеохондроза / Насонова В.А., Алексеева Л.И., Архангельская Г.С. и др. - М., 2006. - С. 5—7.
13. Глюкозамин гидрохлорид и пеллоидотерапия в комплексном лечении остеоартроза / Поливода А.Н., Зупанец И.А.,

- Вишневский В.А., Коваленко В.Н. // Клінічна фармація. — 1998. — Т. 2. — С. 22-24.
14. Стан здоров'я населення України — К.: Державний комітет статистики України, 2006. — 135 с.
15. Статистика: Підручник / За ред. Герасименка С.С. — К.: КНЕУ, 2000. — 467 с.
16. Шишкин В.И., Кудрявцева Г.В., Солдатов Д.Г. Биохимические аспекты хондромодулирующей терапии остеоартроза. - Санкт — Петербург, 2006.
17. Atlas of individual radiographic features in osteoarthritis / Altman R.D., Hochberg M. C., Murphy W.A. Jr. et al. // Osteoarthritis Cart. - 1995. - Vol. 3 (Suppl. A). - P. 3-70.
18. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patients relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee / Bellamy N., Buchanan W., Goldsmith C. et al. // J. Rheumatol. - 1988. - Vol. 15. - P.1833-1840.
19. De los Reyes G.C., Koda R.T., Lien E.J. Glucosamin and chondroitin sulfates in the treatment of the osteoarthritis: a survey // Prog. Drug. Res. - 2000. - Vol. 55. - P. 81-103.
20. The efficacy of Glucosamine and Chondroitin Sulfate in Patients with Painful Knee Osteoarthritis (OA): The Glucosamine/ chondroitin Arthritis Intervention Trial (GAIT) // 2005 ACR/ ARHP Annual Scientific Meeting, November 12 — 17, San Diego, California. - № 622.

Резюме

Панфілова А.А., Зарицька Г.М.

Маркетинговое исследование отечественного рынка хондропротекторов

Приведены результаты исследований отечественного рынка хондропротекторов как одной из перспективнейших групп препаратов, используемых в консервативном лечении деформирующего остеоартроза. В соответствии с данными государственной регистрации препаратов и предложений оптовых фирм в течение 2001 года, 2004 года, 2007 года сделан вывод о том, что отечественный рынок хондропротекторов является динамичной структурой, которая характеризуется значительным ростом. Результаты структурного анализа предложений за 2007 год позволили

сформировать десятку препаратов-лидеров, в состав которой вошли три препарата отечественного производства. Важными позитивными тенденциями развития рынка хондропротекторов являются существенное увеличение количества препаратов I (нижней) ценовой группы, а также уменьшение показателя *Ca.s.* по препаратам, которые относятся к разным ценовым группам. Значительное количество препаратов хондропротекторного действия (80 %) по статусу отпуска конечному потребителю относятся к безрецептурным ЛС.

Summary

Panfilova A.L., Zaritskaya G.M.

Marketing study of domestic market of chondroprotectors

Data of the study of domestic market of chondroprotectors as most perspective drug group, used at conservative treatment of deforming arthrosis, were given. According to the data of state registration of drug and propositions of distributions in 2001 year, 2004 year, 2007 year has been established that domestic market of chondroprotectors was dynamic developed structure. According to the data of structural analysis of proposals in 2007 year was developed the rate of the ten of preparations — leaders. Among them were three preparations of domestic manufacturing. Important positive tendencies of the development of the market of chondroprotectors were significant extension of the number of drugs of lower price line, and also decrease of *Ca.s* index for drugs of different price lines. Primary number of drugs with chondroprotective effect (80 %) according their status of distribution to ultimate consumer belonged to the over-the-counter medicine.

Панфілова Ганна Леонідівна. Доцент кафедри організації та економіки фармації Національного фармацевтичного університету.

Зарицька Галина Марківна. Закінчила Національну фармацевтичну академію України (1994). Здобувач кафедри організації та економіки фармації Національного фармацевтичного університету.

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 дробки, 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.