

Зміст

До 80-річчя з дня народження Ковальова Івана Петровича	5
До 70-річчя з дня народження Темірова Юрія Павловича	7
До 70-річчя з дня народження Шеїна Анатолія Тихоновича.....	9
<u>Міжнародні конгреси, семінари, виставки</u>	
<i>Дмітрієва М.В.</i>	
Міжнародна конференція EDQM «European Pharmacopoeia: Tackling future challenges of the Quality of Medicines together», 27-28 вересня 2016 р., м. Таллінн, Естонія.....	11
<i>Воловик Н.В., Леонтьєв Д.А.</i>	
Про проведення XII Міжнародного симпозиуму з фармацевтичних стандартних зразків	12
<u>До введення у дію Державної Фармакопеї України</u>	
<i>Леонтьєв Д.А., Гризодуб О.І., Воловик Н.В.</i>	
Перегляд національної частини загального тексту 5.12. «Стандартні зразки» для включення у Доповнення 1 до 2-го видання Державної Фармакопеї України.....	16
ПРОЕКТ	
5.12. СТАНДАРТНІ ЗРАЗКИ	19
<i>Георгієвський Г.В.</i>	
Основні тенденції у гармонізації вимог виробництва і контролю якості косметологічних засобів в Україні з вимогами ЄС у світі членства України в Європейській Фармакопеї.....	21
<u>Стандартизація лікарських засобів і валідація методик контролю якості</u>	
<i>Дмітрієва М.В., Лук'янова І.С., Пашко В.В.</i>	
Атестація тестового зразка ізопропілового спирту в рамках Програми професійного тестування лабораторій	29
<i>Андрющенко Т.Л., Верушкін О.Г., Куліков А.Ю.</i>	
Кількісне визначення суми капсаїциноїдів у плодах та густому екстракті <i>Capsicum annuum</i> методом міцелярної ТШХ.....	33
<u>Технологія лікарських засобів</u>	
<i>Юр'єва О.О.</i>	
Дослідження асортименту допоміжних речовин та визначення типу технології при виготовленні комбінованого твердого лікарського засобу з валсартаном.....	40
<u>Фармакологічні дослідження</u>	
<i>Меркулова Ю.В., Чайка Л.О., Беякова Є.С.</i>	
Актуальність контролю якості лікарських засобів за показником «Депресорні речовини». Узагальнюючий аналіз результатів випробування.....	44

-
- Рецензенти: чл.-кор. НАНУ, д.фарм.н., професор Георгієвський В.П.; д.біол.н., професор Маслова Н.Ф.; д.фарм.н., професор Казарінов М.О.
 - Випуск підготували: Саматов Р.С., Боярська В.О., Лук'янова І.С., Лук'янова О.С., Вовк О.Г.
 - Рекомендовано до друку вченою радою ДП «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції», протокол № 6 від 13.12.2016.
 - Підписано до друку 26.12.16. Тираж 500 прим.
-

Клінічні дослідження*Копиця М.П., Титаренко Н.В., Гілева Я.В.,**Родіонова Ю.В., Вишнеvsька І.Р., Петеньова Л.Л., Гончарь О.В.*Прогнозування смертності протягом шести місяців
серед хворих на гострий Q-позитивний інфаркт міокарда 49**Аналітичний огляд***Блажеєвський М.Є., Ковальська О.В.*Порівняльна характеристика аналітичних методів,
придатних для кількісного визначення декаметоксину 53**Медичне та фармацевтичне право, судова фармація***Шаповалов В.В., Комар Л.О., Шаповалова В.О., Шаповалов В.В.*Дослідження особливостей обігу комбінованих
безрецептурних лікарських засобів заспокійливої дії 58**До відома авторів журналу «Фармаком»**

Вимоги до публікацій 67

VII Міжнародна виставка обладнання та технологій для фармацевтичної промисловості 70

Содержание

К 80-летию со дня рождения Ковалева Ивана Петровича	5
К 70-летию со дня рождения Темирова Юрия Павловича	7
К 70-летию со дня рождения Шеина Анатолия Тихоновича	9
<u>Международные конгрессы, семинары, выставки</u>	
<i>Дмитриева М.В.</i>	
Международная конференция EDQM «European Pharmacopoeia: Tackling future challenges of the Quality of Medicines together», 27-28 сентября 2016 г., г. Таллин, Эстония.....	11
<i>Воловик Н.В., Леонтьев Д.А.</i>	
О проведении XII Международного симпозиума по фармацевтическим стандартным образцам	12
<u>К введению в действие Государственной Фармакопеи Украины</u>	
<i>Леонтьев Д.А., Гризодуб А.И., Воловик Н.В.</i>	
Пересмотр национальной части общего текста 5.12. «Стандартные образцы» для включения в Дополнение 1 ко 2-му изданию Государственной Фармакопеи Украины	16
ПРОЕКТ	
5.12. СТАНДАРТНЫЕ ОБРАЗЦЫ.....	19
<i>Георгиевский Г.В.</i>	
Основные тенденции в гармонизации требований производства и контроля качества косметологических средств в Украине с требованиями ЕС в свете членства Украины в Европейской Фармакопее.....	21
<u>Стандартизация лекарственных средств и валидация методик контроля качества</u>	
<i>Дмитриева М.В., Лукьянова И.С., Пашко В.В.</i>	
Аттестация тестового образца изопропилового спирта в рамках Программы профессионального тестирования лабораторий	29
<i>Андрющенко Т.Л., Верушкин А.Г., Куликов А.Ю.</i>	
Количественное определение суммы капсаициноидов в плодах и густом экстракте <i>Capsicum annuum</i> методом мицеллярной ТСХ	33
<u>Технология лекарственных средств</u>	
<i>Юрьева О.А.</i>	
Исследование ассортимента вспомогательных веществ и определение типа технологии при изготовлении комбинированного твердого лекарственного средства с валсартаном.....	40
<u>Фармакологические исследования</u>	
<i>Меркулова Ю.В., Чайка Л.А., Беякова Е.С.</i>	
Актуальность контроля качества лекарственных средств по показателю «Депрессорные вещества». Обобщающий анализ результатов испытания.....	44
<u>Клинические исследования</u>	
<i>Копица Н.П., Титаренко Н.В., Гилева Я.В., Родионова Ю.В., Вишневская И.Р., Петенева Л.Л., Гончарь А.В.</i>	
Прогнозирование смертности на протяжении шести месяцев среди пациентов с острым Q-позитивным инфарктом миокарда	49

Аналитический обзор*Блажеевский Н.Е., Ковальская Е.В.*

Сравнительная характеристика аналитических методов,
пригодных для количественного определения декаметоксина..... 53

Медицинское и фармацевтическое право, судебная фармация*Шаповалов В.В., Комар Л.А., Шаповалова В.А., Шаповалов В.В.*

Исследование особенностей оборота комбинированных
безрецептурных лекарственных средств успокаивающего действия..... 58

К сведению авторов журнала «Фармаком»

Требования к публикациям..... 67

VII Международная выставка оборудования
и технологий для фармацевтической промышленности..... 70

К 80-летию со дня рождения Ковалева Ивана Петровича



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

В 1954 г. поступил на военно-фармацевтический факультет при Харьковском фармацевтическом институте, в 1957 г. зачислен на 4-й курс ХФИ, который окончил с отличием в 1959 г. по специальности «провизор».

С 1958 г. работал в ГНЦАС: лаборант, химик, младший научный сотрудник, затем — старший научный сотрудник и заведующий лабораторией физической химии (с 1977 г.). В 1977-1989 гг. — заместитель директора ХНИХФИ-ВНИИХТАС по научной работе; 1986-1988 гг. — заместитель генерального директора по научной работе НПХФО «Здоровье»; с 1989 г. — заведующий отделом химии и технологии препаратов с заданными биофармацевтическими свойствами.

В 1966 г. Ковалев И.П. защитил диссертацию по теме «Спектроскопическое исследование природных гликозидов» на соискание ученой степени кандидата химических наук, а в 1992 г. — диссертацию по теме «Спектроскопическое исследование природных гликозидов и других соединений и создание на их основе лекарственных препаратов» на соискание ученой степени доктора химических наук.

Основные направления исследований И.П. Ковалева:

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

Иваном Петровичем Ковалевым совместно с соавторами опубликовано более 150 печатных работ, в том числе три монографии, а также 22 авторских свидетельства и патента.

Ковалев И. П. разработал 26 оригинальных препаратов: на основе аминокислот, природных и синтетических соединений, например солей байкалина с аминокислотами (лизина, гистидина, аргинина), — байкалинат лизина в препаратах «Зилинат», ампулы, «Байкамин», таблетки, «Гистинат», таблетки; с калий-магниевой солью аспарагиновой кислоты — «Аспалинат», таблетки; с алкалоидами — «Байкафед», таблетки; с тритерпеновыми кислотами каштана — «Эсцинат», таблетки; с аспирином — «Аспаркам» и др.; ряд препаратов трансдермального действия — «Экстрадерм», «Нитродерм», «Трансдермоскоп», «Катапрес ТТС», «Нитро-дур» и др., — а также принимал участие в усовершенствовании технологии 40 препаратов-генериков.

Подготовил 1 доктора и 2 кандидатов наук. Награжден медалями «За трудовое отличие», «Ветеран труда».

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

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

К 70-летию со дня рождения Темирова Юрия Павловича



7 декабря 2016 г. исполнилось 70 лет одному из ведущих специалистов фармацевтической отрасли Украины — Юрию Павловичу Темирову.

Ю.П. Темиров родился в 1946 г. в городе Черновцы. После окончания средней школы поступил во Львовский политехнический институт, который закончил с отличием, получив диплом инженера химика-технолога по специальности «Химическая технология биологически активных веществ». После окончания института работал в должности младшего научного сотрудника в ХНИХФИ (в дальнейшем — ВНИИХТЛС) в лаборатории физической химии, где под руководством Ю.В. Шостенко проводил исследования и стал соавтором сорбционной технологии получения алкалоидов, внедренной на Чимкентском ХФЗ. Знание новейшей технологии и опыт получения биологически активных веществ, приобретенные в ведущей лаборатории Главка ГЛС Министерства медицинской промышленности СССР, позволили при переходе на работу на Харьковское предприятие по производству бактериальных препаратов (в дальнейшем — ЗАО «Биолек») занять Темирову Ю.П. место главного инженера (1980 г.), а затем — директора предприятия (1991 г.) и президента предприятия (1997 г.). На каждой из этих должностей Юрия Павловича отличали высокая работоспособность, творческий подход к любому вопросу, умение подбирать кадры и руководить ими, участие в научно-производственной деятельности.

В 1998 — 1999 гг. Харьковское предприятие по производству бактериальных препаратов под

руководством директора Сенникова Г.А. и зам. директора по науке Краснопольского Ю.М., первых в Украине фармацевтов — лауреатов Государственной премии, а также главного инженера Ю.П. Темирова начало работы по переходу на международную систему производства GMP. Предприятием впервые в Украине по инициативе Юрия Павловича было приобретено эффективное оборудование: аппараты для мойки, стерилизации и шприцевого наполнения инъекционных форм, современное оборудование для лиофилизации, что привело к созданию и выпуску оригинальных инъекционных препаратов на основе нанотехнологий. Лекарственные и иммунобиологические препараты, которые производились только на ЗАО «Биолек», — антирабический иммуноглобулин, липин, антрациклиновые антибиотики, миорелаксанты и др. Темиров Ю.П. является участником организации нового направления в Украине по разработке и внедрению препаратов на основе искусственных мембран — липосом. Благодаря энергии и усилиям Юрия Павловича на предприятии были разработаны и внедрены в производство 33 генерических препарата.

Юрий Павлович принимал непосредственное участие в создании вакцин, диагностических препаратов и препаратов крови. Под его руководством была полностью выполнена Национальная программа иммунопрофилактики населения Украины. Указом президента Украины за значительный личный вклад в формирование экономического развития общества, высокий профессионализм Ю.П. Темиров награжден орденом «За заслуги» III степени.

Ю.П. Темиров является автором 40 печатных работ, авторских свидетельств СССР и патентов Украины и Российской Федерации на лекарственные и диагностические препараты, технологии которых были внедрены на предприятии: способы получения фосфолипидов для кровезаменителей, эктерицида, субстанций липидов (фосфатидилсерина, ганглиозидов, гиалуронидазы), липосомальных лекарственных препаратов (липин и лиолив), дифтерийного анатоксина, геля гидроксида алюминия, липосомальных цитостатических препаратов и др.

Препараты, лицензированные предприятием ЗАО «Биолек», в период руководства Темирова Ю.П. экспортировались во все страны СНГ, Италию, Францию, Испанию, Турцию и другие зарубежные страны.

Работы коллектива ЗАО «Биолек» были тесно связаны с разработками ведущих научно-исследовательских институтов Украины и Российской Федерации. Итоги этих работ заслушивались на совместных конференциях, проводимых по инициативе Юрия Павловича.

Имя этого талантливого руководителя известно всей Украине и далеко за ее пределами. Ю.П. Темиров — человек с большими способностями и активной жизненной позицией — внес существенный вклад в развитие отечественной фарминдустрии.

Коллектив ГП «ГНЦАС» и ГП «Фармакопейный центр», редакция журнала «Фармаком» поздравляют Юрия Павловича Темирова с юбилеем и желают ему здоровья, успехов и благополучия.

К 70-летию со дня рождения Шейна Анатолия Тихоновича



Исполнилось 70 лет нашему коллеге, товарищу, ветерану фармацевтической науки ГП «Государственный научный центр лекарственных средств» (ГП «ГНЦЛС») и просто хорошему и высокоинтеллигентному человеку — Анатолию Тихоновичу Шейну.

Родился Анатолий Тихонович 21 ноября 1946 года в г. Ессентуки Ставропольского края. В 1970 году окончил Харьковский государственный университет им. А.М. Горького (ныне ХНУ им. В.Н. Каразина) по специальности «Химия, органическая химия».

С июня 1970 года Шейн А.Т. работал в ГП «ГНЦЛС» (ХНИХФИ, ВНИИХТЛС, ГНЦЛС). За период работы прошел путь от младшего научного сотрудника (1970-1986 гг.), научного сотрудника (1986-1990 гг.) лаборатории физической химии, старшего научного сотрудника (1990-1991 гг.) до заведующего сектором химии и технологии комбинированных препаратов Отдела химии и технологии препаратов с заданными биофармацевтическими свойствами ГП «ГНЦЛС» (1991-2009 гг.). В настоящее время, имея за плечами трудовой стаж почти 40 лет в одном коллективе, Анатолий Тихонович находится на заслуженном отдыхе.

Возможно, излишняя скромность в молодые годы не позволила Анатолию Тихоновичу получить научную степень, однако это не помешало ему достичь высокого уровня профессиональной и организаторской компетенции, всегда ответственно относиться к своим служебным обязанностям, в решении служебных вопросов проявлять принципиальность, высокую и разумную требовательность. Благодаря своему трудолюбию и профессионализму он добился значительных успехов в трудовой деятельности, и долгие годы руководил и способствовал созданию во вверенном ему коллективе деловой

и творческой обстановки, имел авторитет и пользовался всеобщим уважением. Шейн А.Т. постоянно стремился к повышению своей научной и деловой квалификации, участвуя в работе съездов, конференций и семинаров различного уровня. Он является автором более 75 научных работ и 10 патентов.

Многогранные направления научной деятельности Анатолия Тихоновича включали: изучение специфических закономерностей ионного обмена органических ионов на новых типах ионитов — олеофильных, макропористых, целлосорбентах; разработка технологий производства фитохимических препаратов методом ионного обмена; изучение закономерностей взаимодействия природных и синтетических биологически активных соединений с аминокислотами; разработка теоретических и практических основ получения комбинированных препаратов на основе природных аминокислот с улучшенной биодоступностью и уменьшенной токсичностью; разработка и валидация методик контроля качества различных классов биологически активных соединений в субстанциях и лекарственных формах с использованием современных методов анализа и др.

С участием и под руководством А.Т. Шейна внедрены в производство фармацевтической отрасли Украины более 100 препаратов, разработаны более 120 аналитических нормативных документов на оригинальные препараты и препараты-генерики. При его участии созданы и внедрены в производство на фармацевтических предприятиях Украины такие оригинальные лекарственные препараты, как «Глутаргин» (в трех лекарственных формах), «Октамин плюс», «Факовит», «Ацелизин», раствор для инъекций, «L-лизина эсцинат», раствор для инъекций, «Кардиоаргинин» (в 2 лекарственных формах).

Анатолий Тихонович — хороший пример любящего, заботливого и верного мужа. Со своей супругой Александрой Михайловной они поженились еще в студенчестве, долгие годы вместе проработали в ГП «ГНЦЛС» и вот уже стоят на пороге золотой свадьбы.

Коллектив ГП «ГНЦЛС», грузья и редакция журнала «Фармаком» сердечно поздравляют Анатолия Тихоновича Шейна с юбилеем. Желают крепкого здоровья, энергии, душевного оптимизма и многих лет счастливой жизни!

Міжнародні конгреси, семінари, виставки

Дмітрієва М.В.

Міжнародна конференція EDQM «European Pharmacopoeia: Tackling future challenges of the Quality of Medicines together», 27-28 вересня 2016 р., м. Таллінн, Естонія

З метою відзначення публікації 9-го видання Європейської Фармакопеї (Ph. Eur. 9.0), Європейським директором з якості лікарських засобів (EDQM) було організовано велику міжнародну конференцію «Європейська Фармакопея: спільне визначення майбутніх перспектив якості лікарських засобів» у м. Таллінн, Естонія. У конференції взяли участь представники європейських і міжнародних регулюючих органів, Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), представники фармакопей з різних континентів, а також представники виробників ЛЗ та фармацевтичних асоціацій з Європи і з поза її меж. Загалом, участь у конференції взяли представники з 41 країни світу, в тому числі Бразилії, Канади, Індії, Японії, Південної Африки, Тайваню та США. Від Української Фармакопеї делегатом стала вчений секретар ДП «Фармакопейний центр», к.фарм.н., ст. н. співр. Дмітрієва Марина Василівна.

Дводенна програма конференції передбачала роботу як пленарних засідань, так і секцій. Після привітального слова директора EDQM Dr. Susanne Keitel (Сюзанна Кайтель) та представників приймаючої сторони — заступника генерального секретаря Міністерства соціальних справ Естонії пані Maris Jesse (Маріс Джессі) і генерального директора Державного агентства Естонії з лікарських засобів Dr. Kristin Raudsepp (Крістін Раудсепп) перше пленарне засідання було присвячене ролі EDQM в європейському нормативно-правовому середовищі. Промовці за цією темою — виконавчий директор Європейського агентства з лікарських засобів (ЕМА) Prof. Guido Rasi (Гвідо Расі) та Голова групи управління глав агенцій з лікарських засобів Європейського союзу (HMA) Prof. Klaus Cichutek (Клаус Січутек) представили актуальну інформацію щодо поточних проблем, з якими стикаються європейські регулюючі органи, та підкреслили важливий внесок EDQM у забезпечення доступу пацієнтів до якісних ліків. У своїй пленарній доповіді Dr. Susanne Keitel ознайомила присутніх зі структурою EDQM, її місцем у системі європейських регулюючих органів та шляхами їх взаємодії; окреслила актуальні завдання сьогодення та перспективи подальшого розвитку.

Наступні дві сесії конференції було поділено на чотири секції. Програма кожної секції була

складена відповідно до актуальних на сьогодні проблем з погляду Європейської Фармакопеї: 1) впровадження документальних фармакопейних стандартів для біотерапевтичних препаратів; 2) контроль домішок елементів (а саме, вплив Керівництва ІСН Q3D на документальні фармакопейні стандарти); 3) нові технології; 4) допоміжні речовини, інші компоненти та гармонізація на міжнародному рівні. Докладно з програмою конференції можна ознайомитися за посиланням: https://www.edqm.eu/sites/default/files/programme_9th_edition_conf2016.pdf.

Секція щодо розробки та впровадження фармакопейних стандартів для біотерапевтичних препаратів викликала величезний інтерес та була найбільш відвідуваною учасниками конференції. Це свідчить про те, що наразі найбільш складною та актуальною проблемою для фармакопей є стандартизація біотерапевтичних препаратів, а також вказує на пріоритетні напрямки розвитку фармацевтичної галузі у найближчому майбутньому. Спікерами цієї секції були провідні фахівці з питань стандартизації біологічних препаратів провідних фармакопей світу — Європейської Фармакопеї (Dr. Emmanuelle Charton, Dr. Mihaela Buda, Mr. Peter M. Jongen, Dr. Sylvie Jorajuria), Фармакопеї США (Dr. Jaap Venema, Dr. Tina Morris), Японської Фармакопеї (Dr. Takao Yamori); ВООЗ (Dr. David Wood); лабораторій з контролю якості ЛЗ (OMCL) (Dr. Jaana Vesterinen, Finnish Medicines Agency Laboratory) та виробників ЛЗ (Mrs Erin Wang (Eli Lilly), Dr. Kowid Ho (F. Hoffmann-La Roch)). Доповіді на інших секціях також торкалися актуальних проблем розробки та впровадження документальних фармакопейних стандартів для забезпечення якості ЛЗ та ініціювали жваву дискусію серед фахівців.

У ході заключного пленарного засідання було підбито підсумки роботи кожної секції, а також наведено інформацію щодо стану справ у Європейській Фармакопеї стосовно заміни випробувань на тваринах, про нещодавні досягнення та інші актуальні питання. Висновки роботи секцій, рекомендації та зауваження, зроблені в ході конференції, запропоновано до обговорення на сесії Комісії Європейської Фармакопеї у листопаді з метою визначення пріоритетних завдань на найближчі три роки.

Воловик Н.В., Леонтъев Д.А.

Про проведення XII Міжнародного симпозіуму з фармацевтичних стандартних зразків

3–4 листопада 2016 р. в штаб-квартирі Фармакопеї США в м. Роквілл, штат Меріленд, США, відбувся XII Міжнародний симпозіум з фармацевтичних стандартних зразків (СЗ). Організаторами заходу виступили Фармакопейна конвенція США (USP) і Європейський директорат з якості лікарських засобів (EDQM).

У роботі симпозіуму взяли участь представники регуляторних органів, фармацевтичних компаній та академічних кіл з багатьох країн світу. Дмитро Леонтъев, доктор фармацевтичних наук, заступник директора з наукової роботи, начальник відділу валідації та стандартних зразків, і Наталя Воловик, кандидат фармацевтичних наук, заступник начальника відділу валідації та стандартних зразків, представляли Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» (ДП «Фармакопейний центр»). Дмитро Леонтъев був запрошений організаторами як доповідач. Спікерами також виступили провідні фахівці з USP, Європейської Фармакопеї (Ph. Eur.), FDA/ORA, NIBSC, NIST, LGC, Cerilliant, INDOOR, BMS, Eli Lilly, Novo Nordisk, Ipsen, World Courier і National Institute of Health Science (Японія).

Програма заходу була дуже насиченою. Вона складалася з шести сесій, кожна з яких була присвячена окремим найгострішим питанням тематики симпозіуму, а саме: сучасним підходам до атестації хімічних стандартних зразків, особливостям атестації біологічних стандартних зразків, атестації стандартних зразків для домішок, простежуваності результатів вимірювань та калібрування відносно стандартних зразків вищого рівня, регуляторним аспектам, питанням належного пакування, зберігання та транспортування стандартних зразків. Після кожної сесії було надано час для дискусії, на якій слухачі мали чудову нагоду ставити питання доповідачам та обговорювати з ними існуючі проблеми.

Зі вступним словом виступили Яп Венема (Dr. Jaap Venema), PhD, виконавчий віцепрезидент, головний науковий співробітник USP, та Стефан Алмелін (Dr. Stefan Almeling), PhD, начальник відділу аналітичної хімії, заступник начальника лабораторного департаменту EDQM. Вони привітали учасників симпозіуму й підкреслили його актуальність. У науковій доповіді Стефан Алмелін детально розглянув питання атестації й використання стандартних зразків домішок Європейської Фармакопеї та



навів декілька проблемних випадків. Він підкреслив важливість застосування додаткових («ортогональних») методів підтвердження чистоти поряд з методом масового балансу. Також доповідач звернув увагу слухачів на проблеми коректного встановлення неорганічного протіона для органічних СЗ, що являють собою солі, та проблеми коректного детектування мінорних піків для СЗ, які являють собою суміші. На думку доповідача, ефективним методом визначення протіона є метод LC-CAD/MS (Liquid Chromatography-Charged aerosol detector / Mass Spectrometry).

Стів Рау (Steve Rau), менеджер, та Фабіан Джеймсон (Fabian Jameison), PhD, науковий співробітник USP, представили доповідь на тему «Атестація стандартних зразків Фармакопеї США». Доповідачі відзначили важливість аналізу динамічної сорбції парів води та контрольованої вологості повітря для забезпечення стабільності та гомогенності стандартних зразків при фасуванні. Фабіан Джеймсон також зробив доповідь на тему «Міжлабораторне тестування стандартних зразків США», в якій зокрема на прикладі абаковіру висвітлив проблеми коректної ідентифікації регіоізомерів.

Наступним виступив Іфааз Салахудін (Iffaaaz Salahudeen), PhD, Bristol-Myers Squibb UK, експерт USP (Стандартні матеріали), з доповіддю «Атестація фармацевтичних СЗ — перспективи з погляду промисловості». Він навів основні зауваження FDA щодо застосування СЗ й підкреслив важливість їх належного характеризовання. Далі Мартін Чепмен (Martin Charman), PhD, INDOOR Biotechnologies, Inc., представив доповідь, присвячену проблемам створення СЗ для алергенів. Роботи у цьому напрямку ведуться у тісному співробітництві з EDQM.

Ані Джесперсен (Anne Jespersen) запропонувала доповідь від Novo Nordick, присвячену питанням простежуваності та калібрування відносно стандартних зразків більш високої ієрархії. У виступі було підкреслено, що відсутність оцінки ризику розбіжностей в атестованому вмісті та надто висока невизначеність атестованого вмісту СЗ з високою вірогідністю призводять до ризику прийняття протилежного висновку щодо відповідності лікарського засобу при заміні серії фармакопейного СЗ. Також відмічено проблему відповідності лікарських засобів специфікаціям при застосуванні мультинаціональними компаніями СЗ різних фармакопей. Наводився приклад, в якому розбіжність у результатах аналізу становила 2.5 % внаслідок розбіжностей у невизначеності атестованого вмісту СЗ у різних фармакопей. Автори за-

явили про необхідність гармонізації вимог до стандартних зразків різних фармакопей.

Дмитро Леонтьєв, представник ДП «Фармакопейний центр», виступив з доповіддю на тему «Метрологічні аспекти атестації стандартних зразків Державної Фармакопеї України» (спів-автори — Наталя Воловик і Олександр Гризодуб, д.х.н., проф.). У доповіді був представлений сформульований авторами принцип незначущості, який застосовується до інтервалів, а не до стандартних відхилень. Показано, що для належного контролю ризику, який пов'язаний із заміною серії фармакопейного стандартного зразка, невизначеність атестованого вмісту обов'язково має бути незначною відносно максимально допустимої невизначеності результатів аналізу. Однак подальше окреме вивчення часткових складових невизначеності не має сенсу, тому що не призводить до суттєвого покращення надійності висновку щодо якості й веде до створення нереалістичних вимог. Оскільки вимоги до фармакопейних стандартних зразків Державної Фармакопеї України (ДФУ) пов'язані зі специфікаціями й надають можливість оцінювати ризик некоректного висновку, це дозволяє застосовувати їх для атестації робочих (лабораторних) СЗ для кількісного визначення в рутинних аналізах. Підкреслено, що метрологічну систему введено до національних текстів ДФУ; вона спирається на надійність коректного висновку щодо якості 95 %. Номенклатура СЗ ДФУ на теперішній час становить близько 700 найменувань (враховуючи домішки, СЗ для кількісного визначення та ін.). Доповідь викликала широкий інтерес. З презентацією можна ознайомитися на сайті ДП «Фармакопейний центр».

Доповідь від Eli Lilly&Company була присвячена найкращим практикам, які застосовуються в менеджменті СЗ фармацевтичних підприємств: пакування, зберігання, облік та транспортування. У свою чергу старший керівник з виробництва стандартних зразків USP Андреа Іванік (Andrea Iwanik) представила доповідь, присвячену менеджменту обліку та зберігання СЗ Фармакопеї США (USP RS). Доповідач підкреслила, що на даний момент номенклатура USP RS становить близько 3600 найменувань. За останній рік було розповсюджено близько 1 млн упаковок. Політика USP щодо атестації СЗ така: незважаючи на те, що деякі СЗ використовуються значно рідше за інші, вся номенклатура має бути постійно доступною для користувачів. У 2016 р. USP відкрила другий центр з виробництва СЗ. Облік СЗ максимально автоматизований, що дозволяє значно зменшити ризик

помилку. Впроваджена система спрямована на постійне покращення. Завершив сесію Ентоні Леон (Anthony Leone), який запропонував доповідь від World Courier щодо розвитку стратегії транспортування у міжнародному масштабі чутливих до температури речовин.

Доповідь Андреа Лоді (Andrea Lodi), начальника лабораторного департаменту EDQM, була присвячена простежуваності СЗ Ph. Eur. В силу специфіки монографій на субстанції Ph. Eur. тільки 17 % СЗ призначені для кількісного визначення основної речовини і тільки 11 % — для кількісного визначення домішок. Всі інші СЗ призначені тільки для ідентифікації — субстанції або її домішок. Ph. Eur. заявляє, що при атестації СЗ використовує концепцію невизначеності й відповідні критерії. Однак ці внутрішні процедури ніде не опубліковані й користувачеві не повідомляється невизначеність атестованого значення СЗ. У зв'язку з цим СЗ Ph. Eur. не можуть використовуватися для атестації робочих СЗ, що призначені для кількісних випробувань — не тільки для кількісного визначення субстанції, але й для кількісного визначення домішок.

У доповіді Тіни Морріс (Dr. Tina S. Morris), PhD, старшого віце-президента USP, йшлося про роль офіційних стандартів в оцінці якості біологічних препаратів. Обговорювалася відмінність у ролі біологічних стандартних препаратів і біологічних СЗ. Підкреслювалася роль комутативності для біологічних СЗ — відмінності в матриці для препарату і для СЗ не повинні впливати на результат аналізу. Обговорено деякі проблеми принципових відмінностей у методах аналізу біологічних препаратів у різних фармакопеях.

Сотиріус Парашос (Dr. Sotirios Paraschos), інспектор відділу сертифікації EDQM, надав доповідь «Стандартні зразки з погляду інспектора GMP». Він наголосив, що при видачі підприємству Сертифіката відповідності монографії Ph. Eur. EDQM проводить інспекцію на відповідність GMP у тісній співпраці з інспекцією EU GMP. Основними питаннями з погляду інспектора є наявність офіційних СЗ (СЗ Ph. Eur.), наявність робочих СЗ (якщо первинні СЗ не використовуються для рутинних аналізів), наявність коректної кваліфікації робочих СЗ, дотримання термінів придатності / програма рекваліфікації робочих СЗ, умови зберігання. Доповідач відзначив, що зауваження до СЗ було виявлено в 44 % випадків інспектування, з них 4 «істотних» і 25 «інших».

Хіроко Шибата (Hiroko Shibata) з відділу біологічної хімії та біопрепаратів Національ-

ного інституту науки здоров'я Японії (National Institute of Health Science) розповіла про політику атестації та введення в дію стандартних зразків Японської Фармакопеї (JP). Зокрема, СЗ JP атестують головним чином для кількісного визначення діючих речовин. Наміром JP є атестація СЗ домішок, якщо останні не можуть бути ідентифіковані за часом утримування, або допуск вмісту не може бути встановлений методом нормалізації площ піків або по розведеному випробовуваному розчину. Раніше політикою JP було використання для цілей ідентифікації стандартних спектрів, що приводяться в JP. Зараз прийнято, що атестація СЗ для цілей ідентифікації є бажаною, якщо для даного застосування не можна використовувати СЗ, які призначені для кількісного визначення. У JP 17 описано 217 хімічних СЗ, 10 препаратів порівняння, 28 біологічних СЗ, 15 СЗ для тестів, що описані в загальних монографіях, і 123 СЗ антибіотиків (всього — 395). Підкреслено, що атестація біологічних СЗ має свою специфіку. Автор відзначила деякі проблеми, які потребують вирішення. Це, насамперед, відсутність гармонізованих СЗ для моноклональних антитіл, а також проблема СЗ для біоеквівалентних препаратів.



Ума Срінівасан (Uma Sreenivasan) зробила доповідь на тему «СЗ для моноклональних антитіл — досягнення в розробці робасних і точних mAb стандартів» від колективу авторів, які працюють в Eli Lilly&Company і Cerilliant Corporation. Обговорено недоліки СЗ, які виготовлені у вигляді ліофілізованих порошків, а саме: висока вартість виробництва, високий ризик помилки, обмежена кількість потужностей для виробництва, фізична форма не робасна, необхідність ретельного контролю прецизійності заповнення флаконів. У зв'язку з цим ампульні розчини розглядаються як краща альтернатива. Стабільність забезпечується інертною атмосферою і заморожуванням розчинів. Ампули забезпечують герметичність, тобто відсутнє випаровування. Використання розчинів забезпечує гомогенність і максимально ефективно використання дорогих матеріалів. Однак при цьому необхідно забезпечити відсутність підгоряння речовини близько до місця запаювання. Велику увагу приділено оптимізації процедури заморожування.

Майкл Тарлов (Michael Tarlov), керівник програми виробництва біопрепаратів, начальник відділу біомолекулярних вимірювань Національного інституту стандартів та технології США (NIST), зробив доповідь «Програма NIST щодо біологічних препаратів: розробка NIST mAb стандартного матеріалу». Показана роль NIST як глобального лідера, який пропонує рішення в галузі виконання вимірювань для біофармацевтичної промисловості. NIST зокрема ставить за мету забезпечення міжлабораторних порівняльних аналізів для оцінки міжлабораторного варіювання і створення потенційних СЗ.

Рен-Хва Є (Ren-Hwa Yeh), PhD, USP, у своїй доповіді розповів про сучасний стан монографій USP, розглянув схему їх перегляду і введення в дію. Так, у 2005 р. було ідентифіковано близько 700 застарілих документів в USP-NF. У 2010 р. FDA створило групу з модернізації монографій. Стратегія USP щодо використання ресурсів для модернізації монографій на даний момент включає традиційну донорську модель (використання «зовнішнього ресурсу»), USP-лабораторії («внутрішній ресурс»), FDA, торгові організації (CHPA, Excipient Trade Association), панелі експертів для впливу на промисловість, інші фармакопеї.

Кристіан Зайн (Dr. Christian Zeine) з LGC зробив доповідь про атестацію нефармакопейних СЗ для визначення домішок. Він наголосив на важливості використання альтернативних методів визначення автентичності та чистоти. Для чистоти понад 90 % важко використовувати ІЧ- і ЯМР-методи. Показано, що елементний аналіз дає дуже хороший збіг з теоретичною формулою (з точністю до 0.1 %). Розглянуто ризик використання реактивів із зазначенням чистоти «не менше» як речовин порівняння для кількісного визначення домішок.

Завершальним акордом симпозіуму стала традиційна загальна дискусія із підбиттям підсумків. Було відзначено актуальність проведеного заходу, високий рівень представлених наукових доповідей, широкий інтерес аудиторії. Отже, протягом двох напружених днів учені з усього світу могли обмінятися досвідом у царині створення, використання і дистрибуції стандартних зразків.

До введення у дію Державної Фармакопеї України

УДК 615.07

Леонтьєв Д.А., Гризодуб О.І., Воловик Н.В.

Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»

Перегляд національної частини загального тексту 5.12. «Стандартні зразки» для включення у Доповнення 1 до 2-го видання Державної Фармакопеї України

Показана доцільність перегляду національної частини загального тексту 5.12. «Стандартні зразки» Державної Фармакопеї України (ДФУ). Проведено порівняльний аналіз текстів ДФУ та Європейської Фармакопеї у частині фармакопейних стандартних зразків (ФСЗ). Надано пояснення щодо відповідності термінів ДФУ та Європейської Фармакопеї, що стосуються стандартних зразків. Роз'яснено статус ФСЗ ДФУ. Включено положення, що у рутинних аналізах ФСЗ ДФУ можуть використовуватися замість офіційних ФСЗ Європейської Фармакопеї. Користувачу надається вся необхідна інформація для коректного використання ФСЗ ДФУ у нефармакопейних методиках. Інформація щодо невизначеності атестованого значення ФСЗ ДФУ дозволяє контролювати ризики прийняття некоректного рішення щодо якості аналізованого препарату, а також метрологічно коректно атестувати робочі стандартні зразки для кількісних випробувань. Уточнено умови використання робочих стандартних зразків. Виключено неінформативні для користувачів положення. На основі проведених робіт розроблено новий проект національної частини загального тексту 5.12. «Стандартні зразки» для включення у Доповнення 1 до ДФУ 2-го видання.

Ключові слова: фармакопейні стандартні зразки, термінологія, метрологічні аспекти використання, супровідна документація, робочі стандартні зразки, загальний текст 5.12, національна частина, Державна Фармакопея України.

Основні аспекти атестації і використання фармакопейних стандартних зразків (ФСЗ) описані в загальному тексті Європейської Фармакопеї (Ph. Eur.) 5.12. «Стандартні зразки» [1]. ДФУ має власну систему ФСЗ (ФСЗ ДФУ), які широко застосовуються виробниками лікарських засобів та регуляторними органами України та інших країн [2]. Однак атестація та використання ФСЗ ДФУ суттєво відрізняються від таких для ФСЗ Ph. Eur. [3-5]. Така відмінність обумовлена нагальними потребами користувачів ФСЗ ДФУ. Тому до загального тексту 5.12 було розроблено національну частину (5.12.N), яку було уведено у ДФУ першого видання. Надалі до 5.12.N вводилися деякі доповнення [6]. Але з часом у користувачів ФСЗ ДФУ з'явилися нові потреби, що пов'язані з використанням ФСЗ — краще відповідати сучасним принципам GMP [7] і сучасним вимогам реєструючих органів [8], а також контролювати ризики прийняття некоректного рішення щодо якості препарату. З метою підвищення конкурентоздатності ФСЗ ДФУ в їхню систему сертифікації вводилися відповідні зміни [9]. Але це не було відображено у ДФУ. Не був переглянутий статус ФСЗ ДФУ у зв'язку із вступом України до Європейської Фармакопеї. Крім того, Європейською Фармакопеєю було переглянуто загальний текст 5.12. З огляду на найбільш повне задоволення потреб користувачів та розширення використання ФСЗ ДФУ стала актуальною принципова переробка 5.12.N.

Тому мета нашої роботи полягала в розробці нового проекту національної частини загального тексту 5.12. «Стандартні зразки» з урахуванням сучасних вимог, потреб споживачів та існуючої практики атестації ФСЗ ДФУ для включення у Доповнення 1 до ДФУ 2-го видання.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі задачі:

1) проаналізувати тексти Ph. Eur. та ДФУ з метою виявлення термінологічних проблем, що пов'язані з використанням ФСЗ;

2) провести аналіз діючої системи ФСЗ ДФУ і визначити інформацію, яку доцільно включити в актуалізований текст 5.12.N.

Обговорення результатів проведеної роботи

Термінологія, що пов'язана з ФСЗ ДФУ

Європейська Фармакопея для усіх видів ФСЗ використовує об'єднуючий термін «Reference standards» («Стандартні зразки»). При цьому мається на увазі, що йдеться лише про ФСЗ. У той же час у наукових публікаціях ДП «Фармакопейний центр» широко використовуються терміни «ФСЗ» і «ФСЗ ДФУ». Ці ж терміни застосовуються у текстах ДФУ. Тому було необхідно дати визначення термінам «ФСЗ» і «ФСЗ ДФУ» й привести їх у відповідність до термінології Ph. Eur.

Європейська Фармакопея у монографіях зазначає конкретні види СЗ: хімічні СЗ (CRS — chemical reference substance), біологічні стандартні препарати (BRP — biological reference preparation), рослинні СЗ (HRS — herbal reference

standard), еталонні спектри (reference spectra). Це зумовило необхідність приведення термінів, що застосовуються у ДФУ до таких у Європейській Фармакопеї. Результати наведено в Табл. 1.

Статус ФСЗ ДФУ

Доки Україна була лише спостерігачем у Європейській Фармакопеї, ФСЗ ДФУ були єдиними офіційними стандартними зразками в Україні й позиціонувалися як гармонізовані з ФСЗ інших фармакопей. У 2013 р. Україна стала членом Європейської Фармакопеї, тому ФСЗ Ph. Eur. стали офіційними в Україні при виконанні тих аналізів, для яких вони призначені. Крім того, ДФУ використовує тексти Фармакопеї США (USP) і Британської Фармакопеї (BP) і ФСЗ даних фармакопей також згадуються в монографіях ДФУ. Тому статус ФСЗ ДФУ вимагав спеціального роз'яснення, яке було включене у нову редакцію 5.12.N.

Так, для контролю якості лікарських засобів, які описані у Ph. Eur., офіційними є стандартні зразки Ph. Eur. У всіх інших випадках офіційними є ФСЗ ДФУ.

Якщо у національній монографії ДФУ використано матеріали монографії USP або BP, стандартні зразки цих фармакопей (USP RS або BP CRS) використовують як офіційні нарівні із ФСЗ ДФУ, при цьому в тексті монографії наводять посилання на дані стандартні зразки.

Метрологічні аспекти атестації і використання ФСЗ ДФУ

Це питання винесене в окремий розділ 5.12.N.

Введено важливе для користувачів твердження про те, що оскільки ФСЗ ДФУ атестовані із використанням принципу незначущості невизначеності для атестованого значення стандартних зразків, то використання ФСЗ ДФУ замість ФСЗ інших фармакопей з високою надійністю дає ті ж самі висновки про якість аналізованого лікарського засобу. Це дозволяє використовувати в рутинних аналізах ФСЗ ДФУ замість

ФСЗ інших фармакопей, у тому числі й замість офіційних ФСЗ Ph. Eur. Це є особливо важливим для виробників рослинних лікарських засобів, для яких питання ціни на ФСЗ можуть бути критичними. Відзначимо, що для рослинної сировини і препаратів з неї проблема зниження вартості рутинних аналізів часто не вирішується використанням робочих стандартних зразків (РСЗ), оскільки матеріалом для атестації у даному випадку можуть бути не фармацевтичні субстанції, а комерційно доступні реактиви, вартість яких часто істотно вище, ніж ФСЗ ДФУ. Проте у разі сумніву в результаті аналізу або суперечки між сторонами використовують офіційний стандартний зразок.

Супровідна документація до ФСЗ ДФУ

Інформація щодо вихідної документації до ФСЗ ДФУ також винесена в окремий розділ, який є фактично новим. Основна мета — надати користувачам інформацію, що, на відміну від ФСЗ інших фармакопей, ФСЗ ДФУ не прив'язаний жорстко до конкретної фармакопейної монографії. Користувачеві повідомляється уся необхідна інформація для коректного «нефармакопейного» використання ФСЗ ДФУ.

Це насамперед є надзвичайно важливим для препаратів-генериків, які не описані у фармакопеях і для яких кожен виробник може використовувати свій стандартний зразок. Така ситуація ставить під сумнів порівнянність результатів аналізу для того самого препарату-генерика від різних виробників. Також це є важливим у разі, якщо користувач вносить у специфікації свою методикку, яка відрізняється від фармакопейної. У даному випадку легітимність використання ФСЗ інших фармакопей може порушуватися. Використання ФСЗ ДФУ як офіційного стандартного зразка вирішує ці проблеми.

Окрім того, користувачам повідомляється уся необхідна інформація, що дозволяє оцінювати невизначеність результатів аналізу і забезпечувати їх метрологічну простежуваність, тобто працювати відповідно до Керівництва ISO 17025. Це дозволяє користувачам кон-

Таблиця 1

Відповідність термінології ДФУ та Європейської Фармакопеї щодо стандартних зразків

Європейська Фармакопея	ДФУ
CRS	ФСЗ
BRP	БСП Біологічний стандартний препарат
HRS	ФСЗ ДФУ*
Reference Spectra	Еталонні спектри

*Примітка. Термін ФСЗ ДФУ охоплює також усі типи стандартних зразків, що атестовані уповноваженим фармакопейним органом України.

тролювати ризики прийняття некоректного рішення щодо якості аналізованого препарату, а також метрологічно коректно атестувати РСЗ для кількісних випробувань.

Відмітимо, що за запитом користувача в сертифікаті на ФСЗ ДФУ домішок вказується їх конкретний кількісний вміст. Ці аспекти є важливими для відповідності принципам GMP.

Інформація щодо використання РСЗ

Дано визначення РСЗ і наведені основні умови коректного використання РСЗ. Уточнено, що РСЗ калібрують за зазначеним у специфікації виробника офіційним СЗ. Підкреслено, що РСЗ калібрують в умовах методики, в якій зазначено використання відповідного офіційного СЗ.

Виключена інформація

З нового проекту 5.12.N виключено такі положення:

- Роз'яснення, з якої причини для ФСЗ ДФУ використовується термін придатності.
- Неінформативні для користувачів коментарі з приводу специфіки атестації РСЗ.
- Таблиця «Терміни і скорочення».

Переглянуту національну частину загального тексту 5.12. «Стандартні зразки» буде введено у Доповнення 1 до ДФУ 2-го видання (ДФУ 2.1).

Висновки:

Проведено порівняльний аналіз текстів Державної Фармакопеї України та Європейської Фармакопеї. Надано пояснення щодо трактування термінології ДФУ і її відповідності Європейській Фармакопеї. Надано пояснення щодо статусу ФСЗ ДФУ.

Проаналізовано діючу систему ФСЗ ДФУ. Визначено інформацію, яку доцільно включити в актуалізований текст 5.12.N Доповнення 1 до ДФУ 2-го видання.

Розроблено новий проект національної частини загального тексту ДФУ 5.12. «Стандартні зразки», який буде введено у Доповнення 1 до ДФУ 2-го видання.

ЛІТЕРАТУРА

1. 5.12. Reference standards // European Pharmacopoeia. Supplement 8.4. — 8th ed. — Strasbourg : EDQM, 2015 — P. 4681-4684.
2. Леонтьев Д.А., Воловик Н.В., Гризодуб А.И. Система фармакопейных стандартных образцов Государственной Фармакопеи Украины: концепция создания и текущее состояние // Фармацевтический журнал (Узбекистан). — 2015. — № 2. — С. 29-37.
3. Leontiev D., Gryzodub O. Development of the National System of Medicine Reference Substances in Ukraine // Pharmaceutical Reference Standards. Proc. 11th Int. Symp.

organised by EDQM, 3-4 September 2012. — Strasbourg, France: EDQM, 2012. — P. 47.

4. Proceedings of International Conferences. Training session on Reference Standards, 19 April 2016 [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <https://www.edqm.eu/en/proceedings-international-conference-83.html>.

5. Леонтьев Д.А., Гризодуб А.И. Проблемы гармонизации системы фармакопейных стандартных образцов в Украине с Европейским сообществом // Фармація Казахстана (Республика Казахстан). — 2003. — № 4. — С. 27-34.

6. 5.12.N. Стандартні зразки // Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 1-е вид., Доповнення 3. — Харків, 2009. — С. 79-84.

7. Леонтьев Д.А. Прикладные аспекты системы фармацевтических стандартных образцов в условиях GMP // Казахстанский фармацевтический вестник (Республика Казахстан). — 2015. — № 7 (467). — С. 15; № 8 (468). — С. 17; № 9 (469). — С. 4.

8. Леонтьев Д.А., Подпужников Ю.В., Воловик Н.В. Роль стандартных образцов в обеспечении качества лекарственных средств: регуляторные и метрологические аспекты // Науч.-произв. журнал «Разработка и регистрация лекарственных средств» (Российская Федерация). — 2016. — № 3 (16). — С. 180-189.

9. Volovuk N., Leontiev D., Denisenko N. Methodological approaches to the certification of reference standards of the State Pharmacopoeia of Ukraine // Arh. Farm. (Serbia) / Special Issue. — 2016; 66. — P. 301-302.

УДК 615.07

Резюме

Леонтьев Д.А., Гризодуб А.И., Воловик Н.В. Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств»

Пересмотр национальной части общего текста 5.12. «Стандартные образцы» для включения в Дополнение 1 ко 2-му изданию Государственной Фармакопеи Украины

Показана целесообразность пересмотра национальной части общего текста 5.12. «Стандартные образцы» Государственной Фармакопеи Украины (ГФУ). Проведен сравнительный анализ текстов ГФУ и Европейской Фармакопейных стандартных образцов (ФСО). Предоставлено объяснение соответствия терминов ГФУ и Европейской Фармакопеи, которые относятся к стандартным образцам. Объяснен статус ФСО ГФУ. Включено положение, что ФСО ГФУ могут использоваться в рутинных анализах вместо официальных ФСО Европейской Фармакопеи. Пользователю предоставляется вся необходимая информация для корректного использования ФСО ГФУ в нефармакопейных методиках. Информация относительно неопределенности аттестованного значения ФСО ГФУ позволяет контролировать риски принятия некорректного решения относительно качества анализируемого препарата, а также метрологически корректно аттестовывать рабочие стандартные образцы для количественных испытаний. Уточнены условия использования рабочих стандартных образцов. Исключены неинформативные для пользователей положения. На основе проведенных работ разработан новый проект национальной части общего текста 5.12. «Стандартные образцы» для включения в Дополнение 1 ко 2-му изданию ГФУ.

Ключевые слова: фармакопейные стандартные образцы, терминология, метрологические аспекты использования, сопроводительная документация, рабочие стандартные образцы, общий текст 5.12, национальная часть, Государственная Фармакопея Украины.

UDC 615.07

Summary

Leontiev D.A., Gryzodub O.I., Volovyk N.V.

State Enterprise «Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Centre for Quality of Medicines»

Revision of the National Part to the General Text**5.12. «Reference Standards» to be included in Supplement 1 to the 2^d Edition of the State Pharmacopoeia of Ukraine**

The expediency of revising the national part to the General Text 5.12 «Reference Standards» of the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPU) was shown. A comparative analysis of the texts of the European Pharmacopoeia and SPU in terms of terminology for the pharmacopoeial reference standards (PhRS) was conducted. The explanation about the conformity of the terms used by the European Pharmacopoeia and SPU regarding reference standards was given. The status of SPU PhRS was clarified. Reference standards of the European Pharmacopoeia are official for quality control of medicines described in the European Pharmacopoeia; in all other cases, SPU PhRS are official. If a national SPU monograph exercises texts retrieved from the monographs of the United States Pharmacopoeia (USP) or British Pharmacopoeia (BP), reference standards of corresponding pharmacopoeias (USP RS or BP CRS) may be used as official along with SPU PhRS; in this case, a link to the corresponding reference standard is given in the monograph. SPU PhRS are characterised using the principle of insignificance of the uncertainty for the assigned values of reference standards. With high reliability, the same conclusion about quality of an analysed medicinal product can be made whether SPU PhRS or those of other pharmacopoeias are used. The statement significant for users that in routine analysis, SPU PhRS can be used instead of reference standards of the European Pharmacopoeia has been introduced. However, in case of doubt about the test results or dispute between the parties, official reference standards should be used. It was explained that users are provided with all necessary information for correct use of SPU PhRS in non-

pharmacopoeial procedures. Information about the uncertainty of assigned value of SPU PhRS and clearly defined metrological approaches to certification and use of reference standards allows users to control the risk of making an incorrect decision about quality of medicinal products. In addition, it enables them to certify working reference standards for quantitative tests metrologically correctly. Terms of use of working reference standards were clarified. These uninformative for users were excluded. On the basis of this work, a new version of the national part to the General Text 5.12 «Reference Standards» to be included in Supplement 1 to the 2^d Edition of the State Pharmacopoeia of Ukraine was developed.

Keywords: pharmacopoeial reference standards, terminology, metrological aspects of use, accompanying documentation, working reference standards, General Text 5.12, national part, the State Pharmacopoeia of Ukraine.

Леонтієв Дмитро Анатолійович. Закінчив Харківський державний університет (1986). Начальник відділу валідації та стандартних зразків, заступник директора з наукової роботи ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Д.фарм.н. (2016).

Гриздуб Олександр Іванович. Закінчив Харківський державний університет (1971). Головний науковий співробітник, директор ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Д.х.н. (1990), проф. (1996).

Воловик Наталія Валеріївна. Закінчила Харківський державний університет (1998). Заступник начальника відділу валідації та стандартних зразків ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». К.фарм.н. (2008).

ПРОЕКТ**5.12. СТАНДАРТНІ ЗРАЗКИ**

Фармакопейні стандартні зразки Державної Фармакопеї України (ФСЗ ДФУ) — стандартні зразки, атестовані уповноваженим фармакопейним органом України. Як ФСЗ ДФУ можуть виступати стандартизовані хімічні субстанції, рослинні стандартні зразки, біологічні стандартні препарати та еталонні спектри. ФСЗ ДФУ атестують для використання у випробуваннях відповідно до монографій або загальних статей Фармакопеї та відповідно до специфікацій виробників.

Фармакопейні стандартні зразки (ФСЗ) — стандартні зразки Європейської Фармакопеї або Державної Фармакопеї України. Це можуть бути стандартизовані хімічні субстанції (EP CRS або ФСЗ ДФУ) або рослинні стандартні зразки (EP HRS або ФСЗ ДФУ).

Біологічні стандартні препарати (БСП) — біологічні стандартні препарати Європейської

Фармакопеї (EP BRP) або Державної Фармакопеї України (БСП ДФУ).

Для контролю якості лікарських засобів, які описані у Європейській Фармакопеї, офіційними є стандартні зразки Європейської Фармакопеї. У всіх інших випадках офіційними є ФСЗ ДФУ.

Якщо у національній монографії ДФУ використано матеріали монографії Фармакопеї США або Британської Фармакопеї, стандартні зразки цих фармакопей (USP RS або BP CRS) використовують як офіційні нарівні із ФСЗ ДФУ, при цьому в тексті монографії наведено посилання на дані стандартні зразки.

Метрологічні аспекти атестації та використання ФСЗ ДФУ. ФСЗ ДФУ атестують з використанням концепції невизначеності. Невизначеність присвоєного значення ФСЗ ДФУ (Δ_{C3}) задовольняє співвідношенню (принцип незначущості — див. статтю 5.3.N.2. «Валідація аналітичних методик і випробувань»):

$$\Delta_{C3} \leq 0.32 \times \Delta_{Asr} \quad (1)$$

де Δ_{As} — максимально припустима невизначеність результатів аналізу субстанції або готового лікарського засобу.

Під невизначеністю розуміють однобічний довірчий інтервал для ймовірності 95 % (див. статтю 5.3.N.1. «Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту»).

Дані вимоги застосовують також при підтвердженні однорідності та стабільності стандартного зразка.

Невизначеність присвоєного значення стандартного зразка відповідає вимозі (1), таким чином Δ_{C3} є незначущою у порівнянні з Δ_{As} і Δ_{C3} можна не враховувати при оцінці значення Δ_{As} . Можливі інші науково обґрунтовані підходи при оцінці значення Δ_{As} .

Оскільки для усіх ФСЗ ДФУ Δ_{C3} незначуща відносно Δ_{As} , ФСЗ ДФУ з високою надійністю дають еквівалентний висновок щодо якості аналізованого лікарського засобу при їх використанні замість стандартних зразків інших фармакопей. Враховуючи це, ФСЗ ДФУ можуть використовуватися замість стандартних зразків інших фармакопей. Проте у разі сумніву в результаті аналізу або суперечки між сторонами використовують офіційний стандартний зразок.

Супровідна документація. ФСЗ ДФУ супроводжують сертифікатом. Інформація, що надається в сертифікаті, є достатньою для того, щоб користувач міг прийняти обґрунтоване рішення про коректність використання даного ФСЗ ДФУ для контролю якості лікарського засобу в разі, коли використовується методика не є фармакопейною.

У сертифікаті, окрім загальної інформації, зазначають:

- призначення ФСЗ ДФУ: випробування (наприклад, ідентифікація, визначення чистоти, кількісне визначення, розчинення для твердих дозованих форм, однорідність дозованих одиниць тощо) і методи аналізу, для яких застосовний цей стандартний зразок;
- термін придатності ФСЗ ДФУ.

Для ФСЗ ДФУ, що призначені для кількісних випробувань, в сертифікаті додатково зазначають:

- атестований вміст (присвоєне значення) речовини, що визначається;
- максимально припустиму невизначеність атестованого вмісту (Δ_{C3}) і спосіб її оцінки;
- спосіб встановлення атестованого вмісту та важливі для користувача деталі атестації;

- мінімальну наважку, для якої була підтверджена однорідність (у разі необхідності);
- максимально вузькі межі вмісту/активності речовини, що визначається, у лікарському засобі, для яких використання ФСЗ ДФУ є коректним.

Якщо ФСЗ ДФУ призначений для визначення вмісту домішок і в сертифікаті не зазначений атестований вміст, то даний вміст становить:

- не менше 98 % для ФСЗ ДФУ, що призначені для кількісного визначення вмісту домішок;
- не менше 95 % для ФСЗ ДФУ, що призначені для граничного визначення вмісту домішок.

У таких випадках при проведенні розрахунків атестований вміст приймають рівним 100 %.

Якщо вміст у ФСЗ ДФУ речовини, що визначається, становить менше зазначеного вище граничного значення, атестований вміст зазначають у сертифікаті на ФСЗ ДФУ. Цей вміст використовують для корегування наважки ФСЗ ДФУ або при виконанні розрахунків вмісту домішок.

Інформація про ФСЗ ДФУ, які є в наявності, наводиться на сайті уповноваженого фармакопейного органу України.

Робочі стандартні зразки. *Робочий стандартний зразок (РСЗ)* — це вторинний стандартний зразок, який калібрує лабораторія за первинним стандартним зразком, що є ФСЗ або зазначеним у специфікації виробника офіційним стандартним зразком. РСЗ використовують для рутинних аналізів з метою зменшення обсягу використання ФСЗ. У разі виникнення будь-яких сумнівів у результаті аналізу випробування повторюють з використанням офіційного стандартного зразка.

РСЗ калібрують в умовах методики, відповідно до якої передбачається використання стандартного зразка. Процедура атестації РСЗ має бути статистично обґрунтована та документально оформлена. Присвоєне значення атестованої характеристики РСЗ має бути простежуваним до аналогічної характеристики офіційного стандартного зразка.

При атестації РСЗ можуть бути використані метрологічні вимоги, прийняті для ФСЗ ДФУ. Якщо невизначеність присвоєного значення РСЗ відповідає вимозі (1), її можна не враховувати при оцінці значення Δ_{As} . Можливі інші науково обґрунтовані підходи.

УДК 615.687.5

Георгиевский Г.В.

Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств»

Основные тенденции в гармонизации требований производства и контроля качества косметологических средств в Украине с требованиями ЕС в свете членства Украины в Европейской Фармакопее

Ввиду того, что Украина с 2013 г. является полноправным членом Европейской Фармакопеи, в настоящее время актуальной является необходимость гармонизации с европейским законодательством не только требований к качеству лекарственных средств, но и требований к косметологической продукции.

В статье освещены основные требования в сфере регулирования косметологических средств в Европейском Союзе (ЕС). Представлен обзор основных положений документа Национального агентства по безопасности медикаментов и товаров медицинского применения Франции (ANSM (Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé)), которым регулируется рынок косметологических средств во Франции.

На основании изложенного подхода к качеству косметологических средств в ЕС и Франции, а также анализа состояния нормативной базы по данному вопросу в Украине, на обсуждение всей фармацевтической общественности и производителей косметики вынесены ключевые вопросы, среди которых — вопросы терминологии, необходимость включения в Государственную Фармакопею Украины требований к медицинской косметике и ряд других актуальных тем для обсуждения.

Ключевые слова: косметические средства, лекарственные препараты, Государственная Фармакопея Украины, Европейская Фармакопея, нормативная база косметической продукции.

В 1997 г. Украина, первой из всех стран бывшего СССР, в лице Фармакопейного центра под руководством его создателя и первого руководителя чл.-корр. НАН Украины В.П. Георгиевского получила статус наблюдателя при Европейской Фармакопее (ЕФ). В 2001 г. издана Государственная Фармакопея Украины (ГФУ), гармонизированная с ЕФ.

В 2013 г. Украина в лице «Фармакопейного центра» стала полноправным членом Европейской Фармакопеи. Образно говоря, фармацевтическая Украина свое окно в Европу прорубила. Из этого следует признание на территории Украины требований ЕФ к качеству лекарственных средств. Организационно ЕФ создается странами-участниками на базе Европейского Директората по Качеству Медикаментов (EDQM). Из этого следует, что цели и задачи «Фармакопейного центра», а также структура должны соответствовать тому, что есть в ЕФ, т.е. в EDQM.

Касательно регулирования косметологических средств в Европейском Союзе (ЕС) и Франции, как одном из трех «китов» ЕС, можно отметить, что в ЕФ нет монографий на косметику (как и в Фармакопее Франции, Фармакопее США, Китая, Великобритании), но, тем не менее, работы по гармонизации требований в различных странах ЕС требуют создания рабочей группы (она в ЕФ существует). Более подробно информация изложена на веб-сайте EDQM [1, 2].

Требования к регулированию рынка косметологических средств во Франции изложены в

документе ANSM (Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (Национальное агентство по безопасности медикаментов и товаров медицинского применения Франции)), датированном ноябрем 2014 г. «Регулирование косметических продуктов» [3].

Данный документ, как сказано в нем, предназначен в первую очередь для будущих профессионалов в сфере косметологии, которые хотят знать основы регулирования для размещения на рынке этих продуктов. Он включает в себя новые положения регламента (ЕС) 1223/2009 Парламента Европы и Совета Европы от 30 ноября 2009 относительно косметических продуктов:

1. Что такое косметический продукт?
2. Регулируется ли косметическая продукция?
3. Какова нормативная база для этих продуктов?
4. Кто является основными действующими лицами (производители, импортеры, дистрибьюторы и пользователи)?
5. Обязательно ли назначать ответственное лицо?
6. Кто может быть ответственным лицом?
7. Какие обязанности ответственного лица?
8. Каковы обязательства дистрибьюторов?
9. Каковы обязательные требования для поставки косметического продукта на рынок Франции?
10. Каковы основные требования к составу косметических продуктов?

11. Нужна ли декларация соответствия от ANSM?
12. Что такое информационное досье для косметической продукции (DIP), и что оно содержит?
13. Каковы правила по маркировке косметических средств?
14. Каковы обязательства в плане производства?
15. Что такое уведомление для Европейской комиссии?
16. Надо ли уведомлять о составе косметической продукции токсикологический центр?
17. Каковы обязательства после размещения на рынке косметической продукции?
18. Какова квалификация, необходимая для размещения на рынке косметических продуктов?
19. Разрешены ли эксперименты на животных для косметических продуктов?
20. Какие претензии могут повлечь косметические продукты?
21. Контролируется ли косметическая продукция?
22. Могут ли я использовать эфирные масла в косметике?
23. Могут ли косметические продукты содержать CMR (канцерогенные, мутагенные и токсичные вещества)?
24. Могут ли косметические продукты содержать наноматериалы?
25. Из чего состоит отчет по оценке безопасность косметической продукции?
26. Каковы риски в случае несоблюдения требований?
27. Глоссарий
28. Контакты

Подробнее рассмотрим те из вышеуказанных пунктов, которые непосредственно касаются терминологии, регулирования, регистрации, производства и контроля качества.

1. Что такое косметический продукт?

Статья 2 Регламента (ЕС) № 1223/2009 Европейского Парламента и Совета от 30 ноября 2009 г. относительно косметической продукции определяет данные продукты как «любое вещество или смесь веществ, предназначенные для контакта с поверхностными частями человеческого тела (эпидермис, волосы и капиллярная система, ногти, губы и внешние половые органы) или с зубами и слизистой оболочкой полости рта, с целью, исключительно или в основном, для их очистки, изменения аромата, изменения внешнего вида, защиты, поддержания их в хорошем состоянии или коррекции запахов тела».

Косметический продукт не может быть заявлен как имеющий профилактические или лечебные свойства против заболеваний человека. В противном случае, по определению, он является медикаментом в соответствии со статьей L. 5111-1 Кодекса здравоохранения (CSP). Так же производители, импортеры или лица, ответственные за размещение на рынке, несут ответственность за свой продукт (см. пункт 20 документа).

Продукты, предназначенные для проглатывания, ингаляции, инъекции или имплантации в организм, не являются косметическими продуктами, даже если они действуют, в основном, на кожный покров, слизистые оболочки и/или перхоть (волосы, ногти).

2. Регулируется ли косметическая продукция?

Определенные обязательства, которые должны быть выполнены до и после размещения на рынке косметических продуктов.

Косметические продукты не подлежат авторизации до их размещения на рынке, но лицо, ответственное за коммерциализацию данного продукта, должно убедиться в безопасности продукта для здоровья человека, если этот продукт используется в нормальных или разумно предсказуемых условиях (статья 3 Регламента косметических продуктов).

Таким образом, косметический продукт, размещенный на рынке, регулируется положениями о косметических продуктах и Кодексом здравоохранения (CSP). Эти обязательства приводятся ниже в пунктах 9-15 этого документа.

Так же существуют обязательства после размещения на рынке косметической продукции, некоторые из них приведены в Кодексе потребителя:

- по отношению к ответственным лицам, например, контролерам косметики или общественной информации;
- по отношению к дистрибьюторам (например, соответствие маркировки);
- по отношению к производителям, импортерам или дистрибьюторам, когда продукт не отвечает требованиям безопасности в соответствии со статьей 3 Регулирования косметической продукции и статьей L. 221-1 Кодекса потребителей.

3. Какова нормативная база для этих продуктов?

Косметическая продукция регулируется следующими нормативными документами:

- Регламентом (ЕС) № 1223/2009 от Парламента Европы и Совета от 30 ноября 2009 г. отно-

сительно косметических продуктов с приложениями от 11 июля 2013 г., с исключением некоторых положений, которые были применимы до этой даты. Приложения к Положению регулярно обновляются Европейской комиссией. В этом документе совокупность требований Регламента (ЕС) № 1223/2009 и поправок, модифицирующих приложения, называется «косметическим регулированием»;

— Кодексом здравоохранения (CSP), в частности статьями L. 5131-1, L. 5131-8 и L. 5431-1 – L. 5431-9 закона № 2014-201 от 24 февраля 2014 г. относительно различных положений адаптации законодательства ЕС в области здравоохранения (статья 3, I и II).

Положения Регламента косметических продуктов идентичны для всех стран ЕС и напрямую применяются во всех странах-членах ЕС.

Требования (ЕС) № 1223/2009 Европейского Парламента и Совета относительно косметических продуктов от 30 ноября 2009 г [4].

Во французском законе № 2014-201 от 24 февраля 2014 г. приведены различные положения по адаптации законодательства ЕС в области здравоохранения [5].

Информация нормативного характера может быть получена на сайте Агентства национальной безопасности медикаментов и медицинских продуктов (ANSM) по ссылке [6].

12. Что такое досье на косметический продукт и из чего оно состоит?

Информационное досье продукта (DIP) формализовано и структурировано на основе отчета об оценке безопасности. Досье должно быть разработано для каждого косметического продукта, размещенного на рынке, включая, в том числе, мыла, бесплатные или рекламные образцы косметики и т.д., в соответствии со статьями 10 и 11 Регламента косметических продуктов.

DIP должны быть постоянно доступны для компетентных органов по адресу ответственного лица, указанного на этикетке продукции.

DIP подлежит хранению в течение 10 лет со дня размещения на рынке последней партии косметического продукта. Его формат может быть как электронным, так и бумажным.

Язык, который используется для DIP, должен быть легко понятен компетентным органам стран-членов ЕС, в которых оно размещено. Во Франции официальный язык (французский) является наиболее желательным для DIP. Так же может быть использован английский язык.

Требования к DIP также распространяются на косметические продукты, которые подпа-

дают под действие Директивы 76/768/СЕЕ, то есть, косметические продукты, размещенные на рынке ранее 11 июля 2013 г., и которые по-прежнему на рынке после 11 июля 2013 г.

Ответственное лицо должно обеспечить до размещения на рынке косметической продукции:

- безопасность, оцененную согласно соответствующей информации;
- отчет о безопасности продукции, разработанный в соответствии с Приложением I к Регламенту косметических продуктов;
- оценку безопасности, соответствующим образом проведенную лицом, имеющим квалификацию и соответствующий опыт.

Затем это лицо гарантирует, что отчет о безопасности обновляется с учетом дополнительной информации, полученной после размещения продукта на рынке.

Содержание DIP должно соответствовать статье 11 Регламента косметических продуктов, включая следующую информацию:

- описание косметического продукта, в том числе его качественного и количественного содержания, точное название, код продукта, идентификацию или формулу, позволяющую однозначно идентифицировать продукт и установить четкую связь между косметическим продуктом и DIP;
 - отчет о безопасности косметического продукта в соответствии с Приложением I Регламента косметических продуктов. Его содержание приведено в пункте 25 настоящего документа;
 - описание способа изготовления и хранения и декларация о соответствии Належащей производственной практике (GMP) (см. статью 8). Это описание включает, в частности, условия производства и контроль согласно GMP, срок хранения и способ его определения. Декларация о соответствии GMP, согласно пункту 14 настоящего документа может быть выполнена ответственным лицом или третьей стороной;
 - доказательства эффективности, когда того требует природа или эффект продукта.
- Любые претензии или заявления обоснованы и оправданы;
- сведения о любых испытаниях на животных, осуществленные производителем, его агентами или поставщиками, и существенные для разработки или оценки безопасности косметического продукта или его компонентов, включая любые испытания на животных, выполненные для удовлетворения требований нормативной базы или законодатель-

ства страны или осуществленные в рамках другого законодательства или регулирования (REACH и т.д.).

DIP обновляется в соответствии с информацией, полученной в течение всего срока существования продукта на рынке.

13. Правила маркировки косметических продуктов.

Требования к маркировке контейнера и упаковки каждой единицы косметического продукта изложены в статье 19 Регламента косметических продуктов.

Маркировка контейнера и упаковки каждой единицы косметического продукта, доступного на рынке, бесплатной или платной, должна быть читаемой, четко понятной и несмываемой, выполнена на национальном(-ых) или официальном(-ых) языке(-ах) соответствующего государства, и должна содержать следующую информацию:

1) Название фирмы и адрес ответственного лица, установленного обществом. Такая информация может быть сокращена при условии, что существует возможность идентификации этого лица его адреса. Если указано несколько адресов, то место, где ответственное лицо может предоставить информационное досье контролирующим органам, должно быть выделено (например, подчеркиванием).

2) Страна происхождения продукта, если он импортирован из страны за пределами ЕС.

3) Номинальное содержание, по массе или объему, во время упаковки, за исключением таких случаев:

- упаковка содержит менее 5 г или менее 5 мл продукта,
- образцы бесплатные,
- продукты представлены в виде разовых доз,
- предварительно упакованные продукты, содержащие набор продуктов, при условии, что число продуктов упоминается на упаковке или если это продукт, обычно находящийся на рынке в виде набора.

4) Дата минимального срока годности; это дата, до которой косметический продукт при хранении его в надлежащих условиях продолжает выполнять свою функцию и остается безопасным для здоровья человека. Она обязательна для продуктов, срок годности которых не превышает 30 месяцев.

Этой дате или указанию на место на этикетке, где она приводится, предшествует специальный

символ («песочные часы») или формулировка «Использовать преимущественно до».

Эта дата должна быть четко выражена и должна состоять, в определенном порядке, из месяца и года (например, 07/2013) или дня, месяца и года (например, 06/07/2013).

Если необходимо, должны быть также упомянуты условия обеспечения пригодности (способ хранения).

5) Период использования после открытия или «Период после открытия (РАО)», обязательная маркировка только для продуктов, минимальный срок годности которых более 30 месяцев.

Это период использования, в течение которого продукт безопасен после открытия и может быть использован без ущерба для потребителя.

Этот период обозначен символом, представляющим собой открытую баночку крема, с последующим упоминанием периода использования (в месяцах и/или годах).

Если период приведен в месяцах, он может быть обозначен цифрой с последующим словом «месяц» или аббревиатурой «М» (лат. яз. «месяц»).

Например, символ означает, что косметический продукт может быть использован в течение 12 месяцев после открытия.

Этот элемент маркировки не появляется на продуктах:

- с минимальным сроком годности менее 30 месяцев;
- там, где нет риска деградации продукта (например, парфюмированная вода);
- упаковка не вскрывается при использовании (например, спрей);
- при использовании только один раз (например, одна доза косметического продукта).

Рекомендации для оценки периода после открытия можно найти на веб-сайте ANSM [7].

6) Специальные меры предосторожности и минимальные условия использования и предупреждения изложены в Приложениях III – VI, так же, как и последующие указания специальных мер предосторожности, характерных для косметических продуктов, предназначенных для профессионального использования.

При отсутствии достаточного пространства они должны быть изложены в листке-вкладыше, на этикетке, ленте или карте, прилагаемых к продукту. В таких случаях потребитель уведомляется либо письменным указанием, либо символом на контейнере или упаковке.

7) Номер партии или ссылка для идентификации производителя.

Это указание может присутствовать только на упаковке, если размеры косметического продукта недостаточны.

8) Функция продукта (увлажняющий крем, кондиционер и т.д.), если это не ясно из внешнего вида продукта.

9) Список ингредиентов в порядке убывания их количественного содержания в продукте. Этому списку предшествует слово «ингредиенты» (см. глоссарий в главе 27).

Этот список может появляться только на упаковке или, если это невозможно на практике, на этикетке, ленте или карте, которые приложены или прикреплены к продукту. В последнем случае потребитель информируется либо письменным указанием, либо символом на контейнере или упаковке.

Парфюмерия и духи и ароматические композиции и сырье для их изготовления обозначаются словом «парфюм» или «аромат». Кроме того, указывают наличие веществ, обязательное упоминание о которых требуется в соответствии с главой «Другое» в Приложении III и обозначено в списке ингредиентов в дополнение к упоминанию «парфюм» или «арома». Это вещество или несколько веществ, входящие в список 26 парфюмированных субстанций, которые могут вызвать аллергические реакции у людей, чувствительных к ним, и, независимо от его (их) функции в косметическом продукте, их содержание превышает:

- 10 ppm (0.001 %) каждого из этих 26 ароматов для несмываемых продуктов;
- 100 ppm (0.01 %) каждого из этих 26 ароматов для смываемых продуктов.

Ингредиенты в концентрации менее 1 % могут быть перечислены в любом порядке после тех, концентрация которых выше 1 %.

Красители (кроме предназначенных для окраски волос или волосяного покрова лица, кроме ресниц) могут быть перечислены в любом порядке после других ингредиентов. Они представлены либо соответствующими номерами, либо их названиями. Для декоративной косметики, например для продуктов, предназначенных для макияжа, размещенных на рынке в различных цветовых нюансах, все красители, использованные в гамме, могут быть указаны в списке, при условии наличия упоминания «могут содержать» или символа «±».

Ингредиенты должны быть указаны под их общеупотребительными названиями, указанными в глоссарии наименований распространенных ингредиентов, составленном Комиссией и опубликованном в официальном жур-

нале ЕС. Обычно это их названия согласно INCI (International Nomenclature of Cosmetic Ingredients (Международная номенклатура косметических ингредиентов)). При отсутствии общеупотребительных названий ингредиенты упоминаются в соответствии с их общепризнанной номенклатурой.

Все ингредиенты, присутствующие в виде нановеществ, должны быть четко обозначены в списке ингредиентов. Название ингредиента упоминается с последующим словом «нано» в скобках.

В случае мыла и жемчужин для ванн, как и других мелких продуктов, где невозможно по практическим причинам представить список ингредиентов на этикетке, прилагаются карты или аннотации и список ингредиентов должен быть в непосредственной близости от контейнера, в котором косметический продукт выставляется на продажу.

Наконец, в определенных случаях, маркировка может содержать специальные указания, как, например, для аэрозолей, содержащих легковоспламеняющиеся вещества.

14. Каковы обязательства при производстве?

Производство косметической продукции осуществляется в соответствии с требованиями GMP в соответствии со статьей 8 Регламента косметических продуктов.

Ответственное лицо должно продемонстрировать соответствие надеждающей производственной практике, упомянутой в статье 8 Регламента косметических продуктов. Эта декларация о соответствии может быть выполнена самостоятельно или с помощью третьей стороны и должна быть в каждом DIP на каждый косметический продукт.

Соблюдение этих надеждающих производственных практик предусмотрено при их производстве и хранении и выполняется согласно гармонизированных норм NF EN ISO 22716, ссылки на которые опубликованы в JOUE C123/3 от 21/4/2011.

Этот стандарт устанавливает руководящие принципы, касающиеся надеждающих практик производства косметических продуктов, и может быть получен от AFNOR (Association Francaise de Normalisation (Французская ассоциация по стандартизации)) [8].

21. Контроль косметических продуктов

Государства — члены ЕС следят за соответствием и регламентируют качество косметики при помощи контроля косметических продуктов на рынке (статья 22).

Они выполняют соответствующие проверки косметической продукции и экономических операторов.

Проверки могут включать в себя:

- изучение информации о досье продукта (DIP);
- посещение предприятия-производителя;
- проверки в лабораториях соответствующих образцов.

Они также следят за соблюдением требований GMP.

Во Франции надзор за косметическими продуктами на рынке осуществляется совместно ANSM и DGCCRF (Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (Генеральный директорат по вопросам конкуренции, делам потребителей и контролю за мошенничеством)), которые объединяют свою деятельность в области инспекций и лабораторного контроля. Такое контролирование рынка позволяет проверить обязательства по действующим текстам, условия производства и реализацию лабораторных испытаний посредством услуг одной и/или другой службы, в зависимости от спецификации и технической компетентности каждой, с целью оптимизации общественного вмешательства.

В Фармакопее Франции нет монографий на косметику, но есть рекомендации [9].

В качестве примера можно представить документ AFSAAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Французское агентство по санитарной безопасности лекарственных средств)), датированный августом 2008 г. [10] (прим. — перевод автора).

Косметическая продукция на базе терпеноидов: камфора, эвкалиптол, ментол.

Рекомендации для производителей и лиц, ответственных за размещение на рынке.

Было констатировано несколько случаев серьезных побочных реакций в следствие использования косметических продуктов, содержащих терпеноиды*, включая камфору и эвкалиптол, и ментол для одного из них, у младенцев и детей в возрастном диапазоне от 2 месяцев и до 4 лет. Эти продукты были предназначены для применения в области грудной клетки и / или для массажа спины.

Таким образом, в 2004 году AFSSAPS просило торговую фирму, занимающуюся коммерциализацией продукта, содержащего около 6 % эвкалиптола, для детей от 3 месяцев, убрать с рынка все единицы этого продукта из-за возникновения серьезных неблагоприятных последствий, в частности, неврологического типа (судороги), связанных с его применением.

В 2006 году AFSSAPS также попросило, чтобы другая фирма вывела с рынка все единицы физиотонического лосьона, содержащего высокие концентрации терпеноидов, в маркировке которого не были указаны меры предосторожности при использовании данного продукта для младенцев и детей, что вызвало появление нежелательного тяжелого неврологического эффекта.

Наконец, в 2007 и 2008 годах было задекларировано возникновение трех других нежелательных тяжелых неврологических эффектов у младенцев, что и привело к выводу с рынка продукта, предназначенного для применения детям от 3 месяцев и содержащего эвкалиптол.

Чтобы предотвратить возникновение других побочных эффектов, связанных с косметическими продуктами, содержащими терпеноиды (камфора, ментол и эвкалиптол), AFSSAPS создало ad hoc рабочую группу, нацеленную на определение приемлемого порога концентраций для этих ингредиентов в косметических продуктах.

AFSSAPS считает необходимым, чтобы Европейская комиссия приняла во внимание изменения к общим требованиям касательно соответствующих веществ по результатам этой оценки. В ожидании таких изменений AFSSAPS рекомендует производителям косметических продуктов уделить внимание следующей директиве: «Рекомендации касательно присутствия терпеноидов (камфора, ментол, эвкалиптол) в косметических продуктах, независимо от их происхождения (в том числе и из эфирных масел)».

1) Не рекомендуется включать в косметические продукты, предназначенные для детей в возрасте до 3 лет (36 месяцев) камфору, эвкалиптол и ментол. Эта рекомендация не распространяется на ментол в продуктах для гигиены полости рта.

Необходимо принимать во внимание пределы допустимых концентраций веществ, опосредованно присутствующих, например, в ароматизирующих композициях. Пределы допустимых концентраций:

- камфора: 150 ppm** (0.015 %);
- эвкалиптол: 1000 ppm (0.1 %);
- ментол: 4500 ppm (0.45 %).

2) Рекомендуется ограничить в косметических продуктах для детей от 3 до 6 лет наличие камфоры, ментола и эвкалиптола в рамках следующих максимальных концентраций:

- камфора: 0.15 %;
- эвкалиптол: 1.12 %;

— ментол: 4.5 %;

— сумма этих веществ — меньше или равна 4.5 %.

*Терпеноиды: что относится к широкой группе терпены.

** ppm = часть на миллион

1 % = 10000 ppm

Терпены: Строго говоря, общее название для углеводородов общей формулы $(C_5H_8)_n$, которое объединяет множество субстанций, широко распространенных в живом мире (растения, наземные и морские животные, микроорганизмы). Основа, изопрен $CH_2=CH-C(CH_3)=CH_2$, находится в неприкосновенности, или более или менее транспортирована в углеродный скелет терпеноидов (изопреновое правило Ружички). Эта особенность не случайна, потому что биогенез терпенов в организме-производителе предполагает изначально конденсацию «голова к хвосту» в виде пирофосфатов — изопентенила и диметилаллила, ненасыщенных молекул с разветвленной цепью 2-метилбутадиена. Терпены обычно классифицируются в соответствии с их степенью конденсации, в частности, в зависимости от значения n в общей формуле $(C_5H_8)_n$.

Монотерпеновые: $n = 2 / C_{10}$;

Сесквитерпеновые: $n = 3 / C_{15}$;

Дитерпеновые: $n = 4 / C_{20}$...

Скелеты монотерпенов C_{10} (ациклический, моноциклический, бициклический) и сесквитерпенов C_{15} являются объектами дополнительной внутримолекулярной циклизации, перегруппировки и окисления, приводящих к образованию очень большого количества структур в зависимости от вида, или даже хемотипа растения. Их смеси, в частности, находятся в эфирных маслах, но также в концентратах в абсолютных, составляющих парфюмы, что является причиной их волатильности. Сесквитерпены могут быть в форме лактонов, включая, в частности альфа-метилены, придавая им потенциальную аллергенность. Дитерпены с более высокой молекулярной массой присутствуют, в частности, в смолах.

После этого стоит отметить древность и разрозненность документов, по которым регламентируется производство, контроль качества и оборот косметической продукции в Украине. Самым свежим является ДСТУ 2472:2006 «Продукція парфумерно-косметична. Терміни та визначення понять».

Кроме этого, существует Положение № 3 от 23.05.96 «Про реєстрацію і порядок видачі дозволу на ввезення та використання зарубіжних

та вітчизняних засобів медичної косметики» (документ Минздрава Украины) и ДСанПиН 2.2.9.027-99 «Санітарні правила і норми безпеки продукції парфумерно-косметичної. Державні санітарні правила та норми» (Минздрав Украины — однако не сказано, что косметика медицинская).

Также до сих пор находится в стадии проекта Постановление КМУ «Про затвердження Технічного регламенту щодо безпечності косметичної продукції».

Н. Б. Бурд с соавторами [12] определенно провели значительную работу по систематизации дерматологических препаратов, которые выпускаются в косметологических формах. Однако вывод из приведенных авторами таблиц неутешителен, т.к. нет четкого разделения на дерматологические препараты и медицинскую косметику с дерматологическим уклоном (действием). Также приведена классификация косметических средств по Компедиуму 2014, который не является официальным изданием, а всего лишь подробным справочным пособием. Цели и задачи, поставленные в начале этой статьи, не соответствуют выводам, приведенным в ее конце. Следовательно, данная проблема подлежит дальнейшему изучению и обсуждению.

На основании изученных подходов к косметологическим средствам в ЕС и Франции, а также анализа состояния нормативной базы по данному вопросу в Украине, можно вынести на обсуждение фармацевтической общественности и производителей косметики следующие вопросы:

1. Что понимать под термином «медицинская косметика»? И как это соответствует терминологии ЕФ, членом которой является Украина?

2. Существует ли необходимость введения в рабочую группу ЕФ специалиста по косметологическим средствам, представляющего Украину.

3. Целесообразно ли включать в ГФУ требования к медицинской косметике в качестве национальной монографии, или стоит пойти цивилизованным путем, выполняя требования ЕФ и Директивы Евросоюза и пользуясь предложениями Франции?

4. По каким параметрам различать медицинскую и «обычную» косметику?

5. Соответствуют ли требования к содержанию терпеноидов (камфора, эвкалиптол, ментол) и актуальны ли эти требования для косметологических препаратов, производимых в Украине и ввозимых в Украину? Если ввести эти требования в ГФУ, то кто будет следить за их соблюдением — Министерство здравоохранения?

нення України или Государственная служба Украины по лекарственным средствам и контролю за наркотиками?

6. Есть ли необходимость в создании отдельного подразделения (департамента) в структуре МЗУ или Гослекслужбы Украины для регистрации и контроля качества косметических средств?

Данные вопросы выносятся на обсуждение Всеукраинской общественной организации «Ассоциации косметологов и ароматологов», производителей косметологических средств, фармацевтических производителей, специалистов по контролю качества лекарственных и косметологических средств, всей фармацевтической общности.

ЛИТЕРАТУРА

1. <https://www.edqm.eu/en/consumer-health-protection-1415.html>.
2. <https://www.edqm.eu/en/cosmetics-testing>.
3. www.anism.sante.fr.
4. Требования (ЕС) № 1223/2009 Европейского Парламента и Совета относительно косметических продуктов от 30 ноября 2009 года <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:342:0059:0209:fr:PDF>.
5. Закон Франции № 2 014-201 от 24 февраля 2014 г. http://www.legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20140225&numTexte=4&pageDebut=03250&pageFin=03254.
6. Сайт Агентства национальной безопасности медикаментов и медицинских продуктов (ANSM) <http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-du-marche-des-produits-cosmetiques/Reglementation>.
7. <http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-du-marche-des-produits-cosmetiques/Periode-apres-ouverture-PAO>.
8. AFNOR (Association Francaise de Normalisation: <http://www.afnor.org>).
9. <http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Recommandations-Produits-cosmetiques>.
10. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c30b35ff8e76074d02a18529be79d48d.pdf.
11. www.afssaps.sante.fr.
12. Лікувальна косметика в Україні: реалії та перспективи / Бурд Н.Б., Георгіянц В.А., Половко Н.П., Гризодуб О.І. // Фармацевтичний журнал. – 2015. – № 5. – С. 19-28.

УДК 615.687.5

Резюме

Георгієвський Г.В.

Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»

Основні тенденції у гармонізації вимог виробництва і контролю якості косметологічних засобів в Україні з вимогами ЄС у світлі членства України в Європейській Фармакопеї

З огляду на те, що Україна з 2013 р. є повноправним членом Європейської Фармакопеї, на даний час актуальною є необхідність гармонізації з Європейським законодавством

не лише вимог до якості лікарських засобів, а й вимог до косметологічної продукції.

У статті висвітлені основні вимоги у галузі регулювання косметологічних засобів у Європейському Союзі (ЄС). Представлений огляд основних положень документа Національної агенції з безпеки медикаментів і товарів медичного застосування Франції (ANSM (Agence nationale de securite des medicaments et des produits de sant)), котрим регулюється ринок косметологічних засобів у Франції.

На підставі викладеного підходу до якості косметологічних засобів у ЄС і Франції, а також аналізу стану нормативної бази з цього питання в Україні, на обговорення всього фармацевтичного загалу і виробників косметики винесено ключові питання, серед яких — питання термінології, необхідність включення до Державної Фармакопеї України вимог до медичної косметики й низка інших актуальних тем для обговорення.

Ключові слова: косметичні засоби, лікарські препарати, Державна Фармакопея України, Європейська Фармакопея, нормативна база косметичної продукції.

UDC 615.687.5

Summary

Georgiyevskiy G.V.

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

The main trends in the harmonization of the requirements of production and quality control of cosmetic products in Ukraine with EU requirements in the light of membership of Ukraine in European Pharmacopoeia

For discussion for all pharmaceutical community on the basis of the stated approach to cosmetic means in the EU and France, as well as the state regulatory framework in Ukraine submitted key questions.

In 1997, the Ukraine Pharmacopoeial Center received the status of Observer to the European Pharmacopoeia, the first of all former USSR countries. In 2001 issued by the State Pharmacopoeia of Ukraine, harmonized with EP.

In 2013, the Ukraine Pharmacopoeial Center became a full member of the European Pharmacopoeia. This implies the recognition on the territory of Ukraine of the requirements of the EP to the quality of drugs. Organizational European Pharmacopoeia is created by participating countries on the basis of the European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM).

This implies that the goals and objectives of the Ukraine Pharmacopoeial Center, the structure must match what is in EP, i.e. EDQM. Considered the question of the regulation of cosmetic products in the EU and France, as one of the three «pillars» of the EU.

In the European Pharmacopoeia does not contain monographs on cosmetics (such as in the French Pharmacopoeia, the Pharmacopoeia of the United States, China Pharmacopoeia, the UK Pharmacopoeia), but, nevertheless, work on the harmonization of the requirements in the various EU countries require the creation of a working group (it exists in EP) for clinical trials and progressive therapy.

Keywords: cosmetics, pharmaceuticals, The State Pharmacopoeia of Ukraine, European Pharmacopoeia, the regulatory framework of cosmetic products.

Георгієвський Геннадій Вікторович. Ст. науковий співробітник відділу Державної Фармакопеї України ДП «Фармакопейний центр». Д.фарм.н. (2013).

Стандартизація лікарських засобів і валідація методик контролю якості

УДК 615.074:542.3

Дмітрієва М.В., Лук'янова І.С., Пашко В.В.

Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»
ТОВ «Донау Лаб Україна»

Атестація тестового зразка ізопропілового спирту в рамках Програми професійного тестування лабораторій

Проведено атестацію тестового зразка для показника «Ідентифікація ізопропілового спирту за відносною густиною» 12-го раунду Програми професійного тестування лабораторій. Як тестовий зразок була обрана і атестована субстанція ізопропілового спирту, яка відповідала фармакопейним вимогам. Розроблені критерії атестації тестового зразка. На основі отриманих результатів підтверджена можливість ідентифікації тестового зразка ізопропілового спирту за відносною густиною як пікнометрично, так і денситометрично, доведено однорідність тестового зразка і його стабільність протягом усього раунду тестування. Присвоєно атестоване значення відносної густини тестовому зразку ізопропілового спирту і визначено допустиме відхилення результатів учасників від атестованого значення.

Ключові слова: Програма професійного тестування, атестація, тестовий зразок, відносна густина, ізопропіловий спирт.

У 2015 році відбувся 12-й раунд Програми професійного тестування лабораторій з контролю якості лікарських засобів (ППТ), яку організує ДП «Фармакопейний центр». Одним з трьох завдань тестування у 12-му раунді ППТ була ідентифікація спирту ізопропілового за відносною густиною. Проведення випробування передбачалося відповідно до монографії Ph. Eur. / ДФУ «Ізопропіловий спирт» за вимогами показника «Ідентифікація А. Відносна густина» [1, 2].

Для використання субстанції ізопропілового спирту як тестового зразка (ТЗ) для ППТ необхідно було атестувати її на відповідність вимогам до ТЗ для ППТ. Тому метою даної роботи було проведення атестації субстанції ізопропілового спирту для використання її як ТЗ для тестового завдання «Ідентифікація ізопропілового спирту за відносною густиною».

Постановка задачі

В рамках проведення атестації субстанції ізопропілового спирту як ТЗ згідно з концепцією розробки тестових завдань та, зокрема, атестації ТЗ для ППТ [3, 4] необхідно було підтвердити можливість об'єктивно та надійно ідентифікувати ізопропіловий спирт за значенням відносної густини ТЗ, встановити однорідність і стабільність речовини, присвоїти атестоване значення відносної густини ТЗ ізопропілового спирту, а також визначити допустиме відхилення результатів учасників від атестованого значення.

Можливість об'єктивної та надійної ідентифікації ізопропілового спирту за значенням відносної густини ТЗ може бути підтверджена за умови знайдення значення відносної густини

ТЗ ізопропілового спирту у межах, регламентованих монографією Ph. Eur. / ДФУ «Ізопропіловий спирт» (від 0.785 до 0.789), з необхідною вірогідністю, що обумовлюється довірчим інтервалом визначення Δ_x .

Однорідність та стабільність мають бути встановлені та підтверджені за умови дотримання критерію прийнятності, що застосовується до значення довірчого інтервалу (Δ_x) визначення. Критерій прийнятності довірчого інтервалу визначення може бути встановлений таким чином: регламентований інтервал значень відносної густини може бути представлений у вигляді 0.787 ± 0.002 ; тоді, керуючись критерієм незначущості [5], двобічний довірчий інтервал Δ_x для вірогідності 90 % не має перевищувати третини від допустимого за регламентацією відхилення, тобто має становити не більше 0.00064. Для підтвердження однорідності ТЗ цей критерій має виконуватися для кожного експерименту з новою порцією субстанції ізопропілового спирту, а для визначення стабільності ТЗ — для усіх значень відносної густини, отриманих упродовж атестації ТЗ. Крім того, необхідно було підтвердити стабільність ТЗ протягом періоду виконання завдання з тестування учасниками ППТ. З цією метою після закінчення терміну надання результатів учасниками тестування треба було провести додаткове визначення відносної густини ТЗ ізопропілового спирту. Стабільність ТЗ підтверджена, якщо отримане значення відносної густини не відрізняється від атестованого значення більше ніж на третину від регламентованого відхилення значення відносної густини (не більше 0.00064).

Для одержання значення відносної густини з точністю згідно з регламентацією (0.001 одиниць) відповідно до загальної статті Ph. Eur. / ДФУ 2.2.5. «Відносна густина» [6-7] допускається визначення густини як пікнометричним методом, так і за допомогою денситометра. Згідно з цим учасники тестування мали самостійно обирати спосіб визначення відносної густини. Тому для забезпечення об'єктивності приписного значення відносної густини ТЗ необхідно визначити його також за двома методами. Згідно з цим атестацію ТЗ ізопропілового спирту вирішено проводити доступним на базі ДП «Фармакопейний центр» пікнометричним методом, потім підтвердити отримані результати денситометричним методом та з'ясувати можливість усереднення цих результатів для визначення атестованого значення ТЗ.

Допустиме відхилення результатів учасників від атестованого значення зазвичай встановлюється за принципом незначущості: відхилення результатів учасників від атестованого значення не буде значущо впливати на прийняття рішення про якість субстанції, якщо буде незначущим відносно допустимого відхилення результатів, тобто становити не більше третини від регламентованого відхилення значення відносної густини ізопропілового спирту $0.002 \times 0.32 = 0.00064$. Однак остаточне рішення щодо допустимого відхилення результатів учасників має бути прийняте з урахуванням результатів атестації ТЗ.

Експериментальна частина

Для атестації як ТЗ було використано вироблену в Німеччині субстанцію ізопропілового спирту, що відповідала фармакопейним вимогам.

Атестацію ТЗ пікнометричним методом проводили на базі ДП «Фармакопейний центр» з використанням такого обладнання:
— ваги аналітичні AUW220D фірми Shimadzu, Японія;

— циркуляційна баня MD-166 фірми Julabo, Німеччина;
— пікнометри об'ємом 10 мл, 10 мл, 25 мл, 25 мл.

Визначення відносної густини проводили згідно з вимогами статті Ph. Eur. / ДФУ 2.2.5. «Відносна густина» і за методикою монографії Ph. Eur. / ДФУ «Ізопропіловий спирт» протягом двох місяців.

Ph. Eur. / ДФУ визначає відносну густину ($d_{t_2}^{t_1}$) як відношення маси певного об'єму цієї речовини при температурі t_1 до маси об'єму води, що дорівнює йому при температурі t_2 . Отже, для розрахунку значення відносної густини d_{20}^{20} була використана така формула:

$$d_{20}^{20} = \frac{m_3 - m_1}{m_2 - m_1},$$

де m_1 — маса пустого пікнометра, у грамах;
 m_2 — маса пікнометра з водою, у грамах;
 m_3 — маса пікнометра з ізопропіловим спиртом, у грамах.

При розрахунках за наданою формулою, звісно, не враховується виштовхуюча сила повітря, однак це передбачено у загальній статті 2.2.5 Ph. Eur. / ДФУ, що допускає наявність похибки у результатах визначення відносної густини до 0.001 одиниці за рахунок нехтування виштовхуючою силою повітря при пікнометричному визначенні.

Значення довірчого інтервалу Δ_x обчислювали за формулою:

$$\Delta_x = \frac{SD \times t(90\%, n-1)}{\sqrt{n}},$$

де SD — стандартне відхилення середнього результату;
 $t(P_2 = 90\%, n-1)$ — коефіцієнт Стьюдента;
 n — число вимірювань в експерименті.

Однорідність і стабільність ТЗ ізопропілового спирту встановлено за результатами, що отримані пікнометричним методом.

Таблиця 1

Визначення відносної густини ТЗ ізопропілового спирту пікнометричним методом

№ експерименту	d_{20}^{20*}	Довірчий інтервал Δ_x кожного експерименту	Середнє значення d_{20}^{20}	Загальний Δ_x	Вимоги до Δ_x
1	0.7867	0.00023	0.7870	0.00018	0.00064
2	0.7872	0.00012			
3	0.7872	0.00011			
4	0.7870	0.00010			
5	0.7867	0.00064			
6	0.7870	0.00019			

* — середнє значення визначень з використанням чотирьох пікнометрів.

Результати пікнометричних визначень відносної густини ТЗ ізопропілового спирту наведені у Табл. 1.

Спираючись на дані Табл. 1, можна зробити такі висновки.

1. Довірчий інтервал визначення відносної густини кожного експерименту не перевищує 0.00064, тобто, згідно з наведеними критеріями, ТЗ є однорідним.

2. Отримане значення довірчого інтервалу усіх визначень не перевищує 0.00064, тобто ТЗ стабільний.

3. Середнє значення відносної густини, визначене за допомогою пікнометра, становить 0.7870 і разом з допусками довірчого інтервалу знаходиться в межах від 0.785 до 0.789, що дозволяє надійно ідентифікувати ТЗ як ізопропіловий спирт.

Згідно з окресленим планом, результати атестації підтверджувались денситометричним методом. Денситометричне визначення відносної густини ТЗ ізопропілового спирту було проведене на базі ТОВ «Донау Лаб Україна» на денситометрі DMA 5000 М фірми Anton Paar, Австрія. Згідно з вимогами ДФУ, перед початком роботи на денситометрі проводили контрольне вимірювання густини з використанням дегазованої води Р. Результат контрольного вимірювання становив $0.998205 \text{ г}\cdot\text{см}^{-3}$ і не відхилявся від стандартного значення ($0.998203 \text{ г}\cdot\text{см}^{-3}$) більше за значення специфікованої похибки ($\pm 0.00005 \text{ г}\cdot\text{см}^{-3}$). Значення відносної густини ТЗ ізопропілового спирту, отримане денситометрично в декількох експериментах, становило 0.7876 (довірчий інтервал — 0.00017). Воно знаходиться в регламентованих межах від 0.785 до 0.789, що підтверджує можливість отримання лабораторіями однозначних висновків щодо позитивної ідентифікації ТЗ за відсною густиною незалежно від методу її визначення.

Для встановлення атестованого значення відносної густини з урахуванням результатів денситометричного визначення було вивчено можливість об'єднання результатів, одержаних за обома методами. Різниця між значеннями відносної густини, отриманими за пікнометричним та денситометричним визначенням, становить 0.0006, що пояснюється наявністю похибки за рахунок нехтування виштовхуючою силою повітря при пікнометричному визначенні та відсутністю такої похибки при денситометричному визначенні, але вона не перевищує допустимої похибки, що регламентується загальною статтею 2.2.5 Ph. Eur. / ДФУ (0.001). Крім того, різниця у значеннях не перевищує критерій незначущості відносно регламенто-

ваного відхилення значення відносної густини (0.00064). Критерій Фішера, розрахований для порівняння збіжності вибірок результатів, отриманих за цими двома методами, становить 0.603, що менше допустимого табличного значення F (99 %, 7, 23) — 3.554, та підтверджує можливість об'єднання результатів, отриманих пікнометрично і денситометрично. Таким чином, після усереднення результатів атестоване значення відносної густини ТЗ ізопропілового спирту становить 0.7873.

Інтервал допустимого відхилення результатів учасників від атестованого значення, згідно з концепцією оцінювання результатів, на рівні незначущості відносно регламентованого відхилення значення відносної густини, передбачався ± 0.00064 . Однак, з огляду на те, що у приписному значенні, яке отримане за двома методами, вже закладено похибку за рахунок нехтування виштовхуючою силою повітря при пікнометричному визначенні, було вирішено розширити інтервал допустимого відхилення результатів учасників від атестованого значення до меж регламентованої у загальній статті похибки — 0.001. Таким чином, для отримання задовільної оцінки у тестуванні результати учасників мають знаходитися в інтервалі 0.7873 ± 0.001 або від 0.7863 до 0.7883 одиниць відносної густини.

Стабільність ТЗ ізопропілового спирту протягом періоду виконання тестування учасниками ППТ було підтверджено визначенням відносної густини ТЗ після надання результатів тестування усіма учасниками раунду. Отримане значення відносної густини становило 0.7870 (довірчий інтервал — 0.00014) і знаходилося в межах ± 0.00064 від атестованого значення (0.7873).

Висновки

1. Атестовано ТЗ ізопропілового спирту для проведення 12-го раунду ППТ згідно з розробленою концепцією атестації ТЗ для ППТ.

2. У результаті атестації доведено, що ТЗ можна надійно ідентифікувати як ізопропіловий спирт за значенням відносної густини як пікнометрично, так і денситометрично.

3. Показано, що ТЗ ізопропілового спирту є однорідним та стабільним як у період проведення випробувань з атестації ТЗ, так і протягом усього раунду ППТ.

4. Присвоєно атестоване значення відносної густини ТЗ ізопропілового спирту, яке становить 0.7873.

5. Встановлено допустиме відхилення результатів учасників тестування від атестованого значення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Isopropyl alcohol / European Pharmacopoeia. — [8.5th ed.]. — Strasbourg: Council of Europe, 2015. — P. 4991-4992.
2. Изопропиловый спирт // Государственная Фармакопея Украины: в 3 т. / Государственное предприятие «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Харків: Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів, 2014. — Т. 2. — С. 256-258.
3. Дмитриева М.В. Программа профессионального тестирования в фармацевтической отрасли Украины — особенности и перспективы // Фармаком. — 2012. — № 1/2. — С. 33-38.
4. Дмитриева М.В. Определение кислотного числа в тестовом образце масла оливкового в рамках 10-го раунда Программы профессионального тестирования лабораторий: аттестация ТО, критерии оценивания, анализ результатов / Дмитриева М.В., Лукьянова И.С., Леонтьев Д.А., Гризодуб А.И. // Фармаком. — 2014. — № 1. — С. 40-48.
5. 5.3.N.2. Валідація аналітичних методик і випробувань // Государственная Фармакопея Украины: в 3 т. / Государственное предприятие «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Харків: Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів, 2015. — Т. 1. — С. 910-929.
6. 2.2.5. Relative density / European Pharmacopoeia. — [8.8th ed.]. — Strasbourg: Council of Europe, 2016. — P. 25-26.
7. 2.2.5. Відносна густина // Государственная Фармакопея Украины: в 3 т. / Государственное предприятие «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Харків: Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів, 2015. — Т. 1. — С. 54-55.

УДК 615.074:542.3

Дмитриева М.В., Лукьянова И.С., Пашко В.В.

Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств»
ТОВ «Донау Лаб Україна»**Аттестация тестового образца изопропилового спирта в рамках Программы профессионального тестирования лабораторий**

Проведена аттестация тестового образца для показателя «Идентификация изопропилового спирта по относительной плотности» 12-го раунда Программы профессионального тестирования лабораторий. В качестве тестового образца была выбрана и аттестована субстанция изопропилового спирта, отвечающая фармакопейным требованиям. Разработаны критерии аттестации тестового образца. На основании полученных результатов подтверждена возможность идентификации тестового образца изопропилового спирта по относительной плотности как пикнометрически, так

и денситометрически, доказана однородность тестового образца и его стабильность на протяжении всего раунда. Присвоено аттестованное значение относительной плотности тестовому образцу изопропилового спирта и определено допустимое отклонение результатов участников от аттестованного значения.

Ключевые слова: Программа профессионального тестирования, аттестация, тестовый образец, относительная плотность, изопропиловый спирт.

UDC 615.074:542.3

Summary

Dmitrieva M.V., Lukianova I.S., Pashko V.V.

State Enterprise «Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines»
LLC «Donau Lab Ukraine»**The test sample of isopropyl alcohol attestation within the Professional Testing Scheme for laboratories**

The test sample attestation was carried out for the test assignment «Isopropyl alcohol identification based on the relative density» of the 12th round of the Professional Testing Scheme (PTS) for medicines quality control laboratories. The substance of isopropyl alcohol which meets the pharmacopoeial requirements was selected and certified as the test sample for PTS. The sample attestation was conducted in concordance with the requirements of the Ph. Eur. / SPU monograph «Isopropyl alcohol». The determination of relative density was performed using either a pycnometer or a densitometer. The test sample certification criteria were developed. According to established criteria and on the basis of the obtained results, the possibility for objective and reliable identification of the test sample on the basis of its relative density was confirmed. The homogeneity of the test sample and its stability during the evaluation and throughout the round were verified. The certified value of the relative density of the test sample was assumed and the permissible deviation for the results of participants from the certified value was defined.

Keywords: Professional Testing Scheme, attestation, test sample, relative density, isopropyl alcohol.

Дмитрієва Марина Василівна. К.фарм.н. (2008).
Вчений секретар. Керівник Сектора розробки та впровадження Програми професійного тестування.

Лук'янова Ірина Сергіївна. Науковий співробітник Сектора розробки та впровадження Програми професійного тестування.

Пашко Володимир Вікторович. Директор ТОВ «Донау Лаб Україна».

УДК 615.32:(543.544.943.3+544.022.532)

Андрющенко Т.Л., Верушкин А.Г., Куликов А.Ю.
Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств»

Количественное определение суммы капсаициноидов в плодах и густом экстракте *Capsicum annuum* методом мицеллярной ТСХ

Разработана и валидирована ТСХ-методика количественной оценки содержания суммы капсаициноидов в стручковом перце и густом экстракте стручкового перца. Методика предполагает использование нормально-фазовых пластинок (ALUGRAM SIL G/UV254) и мицеллярной подвижной фазы состава изопропанол – 0.1 М раствор Твин-80 – 0.1 М раствор ЦПХ – 1 % раствор триэаноламина – вода (7:5:5:1:7). В указанных условиях R_f капсаицина составляет около 0.53 (проявление с использованием 2,6-дихлорхинон-4-хлоримида). Мицеллярная подвижная фаза позволяет отделить капсаицин от других компонентов растительного сырья и провести его количественную оценку. Методика экспрессная, экономичная и экологически безопасная и может служить альтернативой методикам с использованием колоночной ВЭЖХ.

Ключевые слова: капсаицин, стручковый перец, мицеллярная тонкослойная хроматография, валидация.

Капсаицин (транс-8-метил-N-ванилил-6-ноненамид) — едкий (жгучий) липофильный алкалоид стручкового перца (*Capsicum annuum*) [1]. Он используется и как пищевая добавка в различных смесях специй, соусах и кетчупах, а также за счет своего сосудорасширяющего действия входит в состав ряда лекарственных препаратов (мази, пластыри, настойки).

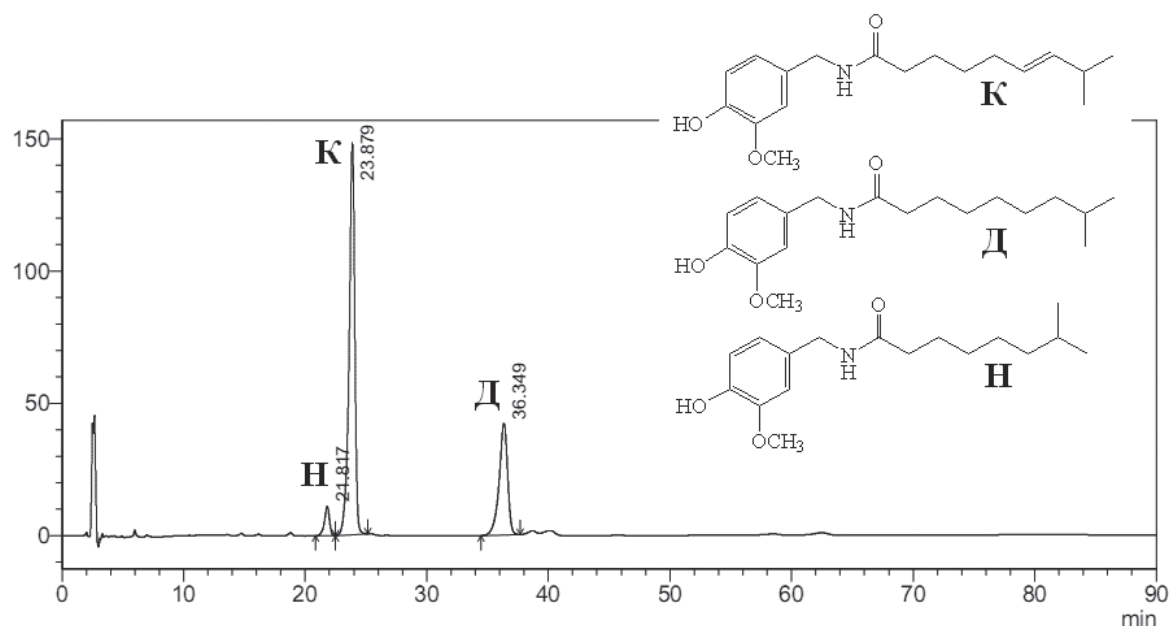
Жгучесть стручкового перца зависит от содержания в нем капсаицина (Рис. 1) и сопутствующих ему капсаициноидов — в основном, дигидрокапсаицина. Суммарное содержание капсаицина и дигидрокапсаицина составляет приблизительно (80-90) % от суммарного со-

держания капсаициноидов в перце (обычно (0.01-2) % от его веса) [1]. В работе [2] отмечается, что наибольшее содержание капсаициноидов содержится в завязи перца и его нижней части.

В настоящее время для определения суммарного содержания капсаициноидов используются методы газовой хроматографии [4, 5] и жидкостной хроматографии в сочетании со спектрофотометрическим [6], электрохимическим [7] или масс-детектором [8].

Метод ТСХ, в отличие от ВЭЖХ, не нашел широкого распространения для количественной оценки содержания капсаициноидов в струч-

Рисунок 1



Структурные формулы капсаицина (К), дигидрокапсаицина (Д) и нордигидрокапсаицина (Н); ВЭЖХ-хроматограмма разделения стандартного образца капсаициноидов по методике Евр. Ф. [3]

ковом перце, хотя в ряде работ предлагаются соответствующие методики. Моиз с соавторами [9] выделяют капсаицин на пластинках silica gel 60 в системе растворителей толуол – ацетон – хлороформ (45:30:25) и количественно определяют его содержание (выделяют со слоя пластинки при помощи хлороформа) методом газовой хроматографии.

Субраманиан с соавторами [10] разработали методику хроматоденситометрического определения (детектирования при длине волны 280 нм) капсаицина, отделяя его на пластинках silica gel 60F₂₅₄ в системе растворителей толуол – этилацетат (6:4). Аналогичную методику разработали Чима и Пант [11], предложив систему растворителей хлороформ – метанол – уксусная кислота (9.5:0.5:0.1) и детектирование при длине волны 576 нм после опрыскивания реактивом Гиббса. Аналогичную систему растворителей использовали Гоки с соавторами [12], хроматографируя экстракты стручкового перца на пластинках PolygranSilG/UV₂₅₄ и HPTLC silica gel GF₂₅₄ и сканируя при длине волны 226 нм.

Амрутрай с соавторами [13] предложили хроматоденситометрический метод с детектированием при 302 нм после проявления пластинки (silica gel 60F₂₅₄) в йодной камере; хроматографическое разделение проводили в системе растворителей петролейный эфир – хлороформ – ацетонитрил (40:45:15).

Как можно увидеть, классический метод ТСХ требует использования токсичных органических растворителей, некоторые из которых являются прекурсорами, что также не облегчает использование метода нормально-фазовой ТСХ [14].

Поэтому целью данной работы является разработка методики количественной оценки содержания суммы капсаициноидов методом ТСХ с использованием мицеллярных подвижных фаз. Мицеллярная ТСХ — метод не новый, так как был предложен еще в 1979 г. [15], но не нашедший широкого применения. Хотя за последние несколько лет можно увидеть ряд работ, в которых описано использование мицеллярной ТСХ для количественного анализа объектов растительного и биологического происхождения [16, 17], для анализа фармацевтических субстанций и готовых лекарственных средств [18, 19]. Метод, с одной стороны, не требует использования токсичных органических растворителей, а с другой — значительно сокращает время анализа, так как не требует предварительного насыщения хроматографической камеры парами подвижной фазы [14].

Экспериментальная часть

Реагенты и растворы

В работе использовался образец капсаициноидов, содержащий 62.8 % капсаицина или 96.7 % суммы капсаициноидов в пересчете на капсаицин (продукт АВ139071, фирма GuteChem abcr GmbH, Германия), неионогенное поверхностно-активное вещество Tween 80 (Merck, чистота 99 %), цетилпиридиния хлорид моногидрат (BioChemica, чистота 98 %), изопропанол, метанол, триэтанолламин, этилацетат, 30 % раствор аммиака («АЛХИМ», Харьков, х.ч.), 2,6-дихлорхинон-4-хлоримид (Sigma-Aldrich, чистота 99 %).

Раствор 2,6-дихлорхинон-4-хлоримида для проявления хроматограмм готовили следующим образом: 0.1 г 2,6-дихлорхинон-4-хлоримида помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяли в 50 мл этилацетата, доводили объем раствора этилацетатом до метки и перемешивали. Раствор хранили в темном месте и использовали в течение 1 мес.

Оборудование

Система для полуавтоматического нанесения проб Linomat 5 (Camag, Швейцария) использовалась для нанесения проб (10 мкл в полосу длиной 5 мм) на хроматографическую пластинку (нанесение в токе теплого воздуха).

Разделение проводили на пластинках для тонкослойной хроматографии ALUGRAM SIL G/UV254 (толщина слоя — 0.2 мм) размером 10×20 см на алюминиевой основе (Macherey-Nagel, Германия). Хроматографирование проводили в стеклянной прямоугольной камере без предварительного насыщения камеры подвижной фазой.

Дериватизацию (проявление) проводили с использованием устройства для иммерсии Camag Immersion Device 3 (устройство для погружения пластинок); время выдерживания в растворе реагента — 2 с. После пластинку подсушивают в токе теплого воздуха и помещают в камеру с парами аммиака до получения четких пятен капсаицина (1-5 мин).

Полученную ТСХ-хроматограмму фиксировали [18] путем сканирования с оптическим разрешением 900 dpi в True Color режиме (16.7 млн цветов) с использованием RGB-модели цветопередачи в 96-битном режиме (32 бита на один канал) на сканере HP ScanJet 4050G Photo (сканирование проводилось в программной оболочке HP Photosmart Essential), сохраняли в виде несжатых файлов с расширением «.bmp» и обрабатывали с использованием программы «ТСХ менеджер 4.0.2.3D» (разработка Плахот-

ный И.Н., www.garryc.chat.ru) и подхода, описанного в работе [20].

Приготовление растворов

Приготовление испытуемого раствора стручкового перца: около 2.50 г (точная навеска) предварительно мелкоизмельченного стручкового перца помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл метанола и настаивают в течение 30 мин, периодически перемешивая. После настаивания выдерживают на ультразвуковой бане в течение 15 мин и фильтруют через бумажный фильтр «Синяя лента» в мерную колбу вместимостью 50 мл. Промывают коническую колбу и фильтр метанолом, собирая фильтрат в ту же самую мерную колбу. Доводят объем раствора метанолом до метки и перемешивают.

Приготовление испытуемого раствора густого экстракта стручкового перца: около 0.50 г (точная навеска) густого экстракта стручкового перца помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 30 мл метанола и перемешивают в течение 5 мин. Доводят объем раствора метанолом до метки и перемешивают.

Приготовление стандартного раствора капсаицина: около 15 мг (точная навеска) стандартного образца капсаицина или стандартного образца капсаициноидов помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в 10 мл метанола, доводят объем раствора метанолом до метки и перемешивают.

Результаты и обсуждение

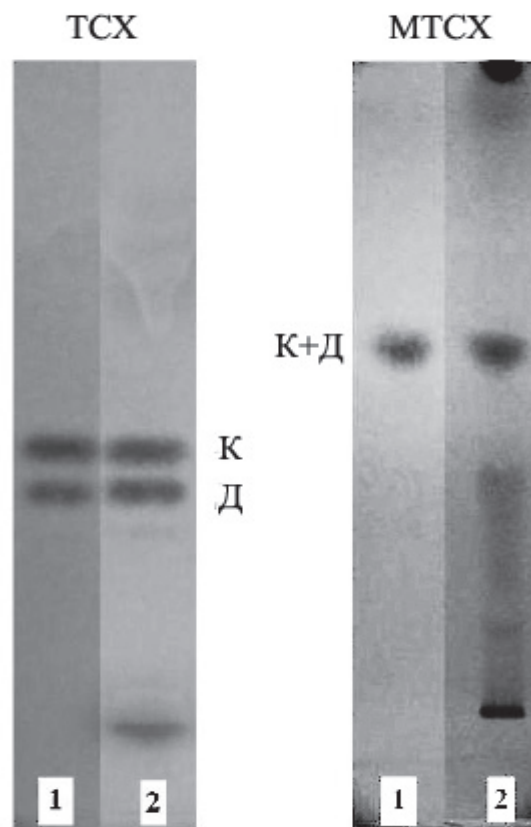
Выбор мицеллярной подвижной фазы

Выбор состава мицеллярной подвижной фазы для разделения аналитов является полностью экспериментальным. Это связано с тем, что подходы к выбору и оптимизации состава подвижных фаз, описанные для классической ТСХ, оказались непригодными для аналогичных целей в мицеллярной ТСХ. В литературе [21, 22] отмечается, что на элюирующую силу мицеллярных элюентов в большей степени оказывает влияние органический модификатор и тип используемого поверхностно-активного вещества, нежели концентрация последнего. Также замечено [23], что, как и в мицеллярной ВЭЖХ, на селективность разделения в большей степени оказывают влияние растворители одной группы селективности (этанол, пропанол, бутанол), нежели растворители разных групп селективности (этанол, ацетонитрил, тетрагидрофуран). рН подвижной фазы оказывает большее влияние на форму хроматографического пятна, чем на селективность [23], но и в данном случае возможны исключения, напри-

мер когда в качестве органических модификаторов используются алифатические карбоновые кислоты, которые из-за своей двойственной природы могут одновременно влиять как на селективность разделения, так и на форму хроматографического пятна.

В качестве мицеллообразующих компонентов подвижных фаз чаще всего используют неионогенные (Твин-80, Бридж-35) или катионные (цетилпиридиния хлорид). Это связано с тем, что анионные ПАВ, например додецилсульфат натрия, сильно адсорбируются на силикагеле, то есть не двигаются за фронтом растворителя и практически не оказывают значительного влияния на хроматографическое разделение.

Рисунок 2



Особенность использования мицеллярной подвижной фазы при определении капсаициноидов

Примечания.
 ТСХ: SilicaGel RP18; MeOH-H₂O (20:80);
 МТСХ: ALUGRAM SIL G/UV254; iPrOH – 0.1 М раствор Твин-80 – 0.1 М раствор ЦПХ – 1 % раствор триэаноламина – H₂O (7:5:5:1:7);
 1 — стандартный раствор капсаициноидов;
 2 — экстракт стручкового перца.

Исходя из проведенных практических экспериментов по выбору состава мицеллярной подвижной фазы, было найдено, что оптималь-

ной, с точки зрения удерживания, разделения и формы хроматографического пятна, является мицеллярная подвижная фаза состава изопропанол — 0.1 М раствор Твин-80 — 0.1 М раствор ЦПХ — 1 % раствор триэтаноламина — вода (7:5:5:1:7).

Использование двух поверхностно-активных веществ в составе подвижной фазы обусловлено необходимостью получения более компактного хроматографического пятна, вследствие чего значительно улучшается возможность его последующей хроматодегустометрической обработки. Компактное пятно дает возможность получать лучшую воспроизводимость результатов количественного определения.

Также, в отличие от классической ТСХ (Рис. 2), использование двух ПАВ позволяет получать одно хроматографическое пятно, в котором находятся капсаицин и дигидрокапсаицин, что также значительно облегчает их количественную оценку в испытуемых образцах стручкового перца.

Использование триэтаноламина обусловлено необходимостью поддержания рН подвижной фазы в районе значений 9-10; солевые буферные растворы для этой цели оказались непригодными.

Валидация методики количественного определения капсаициноидов

Подходы к валидации методик с использованием метода ТСХ описаны в ряде работ [24-28]

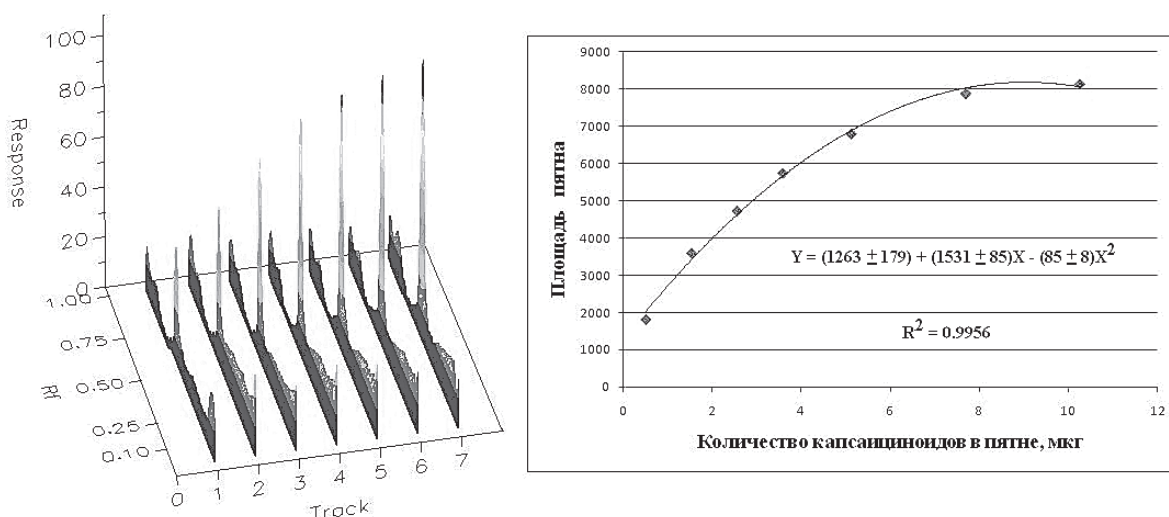
и незначительно отличаются от подходов, принятых при валидации методик с использованием других методов хроматографии [29, 30].

Селективность методики была доказана следующим способом: после хроматографирования экстракта стручкового перца в условиях мицеллярной ТСХ слой, соответствующий капсаициноидам, снимали с пластинки и ре-элюировали с силикагеля при помощи метанола. Элюат фильтровали через бумажный фильтр «синяя лента» и упаривали до объема около 1 мл. Полученный раствор наносили на хроматографическую пластинку с закрепленным слоем октадецилсиликагеля и хроматографировали в условиях, описанных в Евр. Ф. [3] и ГФУ 2-го изд.; параллельно наносили стандартный раствор капсаициноидов.

На полученной таким образом хроматограмме было отмечено наличие только двух полос, которые соответствовали капсаицину и дигидрокапсаицину. Следовательно, методика с использованием мицеллярной ТСХ позволяет отделить капсаициноиды от других компонентов растительного сырья, и, соответственно, методика является селективной (Рис. 2).

Для проверки линейности методики было нанесено от 0.5 мкг/пятно до 10 мкг/пятно (шаг — 1-2 мкг) суммы капсаициноидов. Как видно из Рис. 3, при содержании капсаициноидов более 5 мкг/пятно наблюдается отклонение от линейной зависимости, и зависимость площади пятна

Рисунок 3



3D-денситограмма и график зависимости площади пятна от количества капсаициноидов в хроматографическом пятне

Примечание.

Трек/количество капсаициноидов в пятне, мкг:

1 — 0.51; 2 — 1.54; 3 — 2.56; 4 — 3.59; 5 — 5.13; 6 — 7.70; 7 — 10.26.

от количества капсаициноидов можно описать с использованием полинома второй степени $\{Y = (1263 \pm 179) + (1531 \pm 85)X - (85 \pm 8)X^2; R^2 = 0.9956\}$. Уравнение линейной зависимости $\{Y = (1387 \pm 294) + (1261 \pm 125)X; R^2 = 0.9910\}$ хорошо описывает зависимость площади пятна от количества капсаициноидов в более узком диапазоне концентраций — (0.5-4) мкг/пятно.

Использование узкого диапазона зависимости площади пятна от количества капсаициноидов оправдано в случае, когда проводится количественная оценка содержания капсаициноидов в стручковом перце. При одновременном анализе растительного сырья и густого экстракта стручкового перца целесообразнее оценивать сумму капсаициноидов, используя полиномиальную зависимость.

Экспериментально (метод последовательного разбавления) был установлен предел количественного определения, который составил 0.05 мкг капсаициноидов в пятне (для данного способа визуализации).

Правильность методики была оценена путем сравнения результатов, полученных по предлагаемой методике, с результатами, полученными с использованием метода ВЭЖХ [3]. В Табл. 1 представлены результаты количественного определения суммы капсаициноидов, полученные двумя методами. Как можно увидеть из представленных данных, используя

методику мицеллярной ТСХ при анализе различных образцов, были получены корректные результаты.

Сходимость и воспроизводимость методики определения капсаицина определяли путем хроматографирования стандартного раствора капсаицина в течение 3 дней. На каждую пластинку наносили растворы для построения градуировочного графика (6 точек; одно нанесение каждой концентрации) и исследуемые растворы (3 концентрации) в трех параллельных нанесениях. По результатам определений было рассчитано количество нанесенных капсаициноидов. Результаты определения представлены в Табл. 2.

При изучении робастности методики количественного определения суммы капсаициноидов методом мицеллярной ТСХ были проверены параметры, которые могут оказывать влияние на хроматографическое разделение и результаты определения. Как критические параметры оценивались изменение величины R_f и относительное стандартное отклонение площадей пятен.

В литературе неоднократно отмечалось [21, 22, 31, 32], что насыщенность хроматографической камеры в мицеллярной ТСХ не оказывает значимого влияния на удерживание и форму хроматографического пятна. Поэтому основные исследования робастности методи-

Таблица 1

Результаты определения содержания капсаициноидов методами мицеллярной ТСХ и обращенно-фазовой ВЭЖХ

Испытуемый образец	Найдено суммарно капсаициноидов в пересчете на капсаицин, %	
	мицеллярная ТСХ	обращенно-фазовая ВЭЖХ [3]
Перец стручковый, сбор 2014 года	0.08 ± 0.01	0.080 ± 0.002
Перец стручковый, сбор 2015 года	0.15 ± 0.03	0.155 ± 0.005
Перец стручковый, сбор 2016 года	0.42 ± 0.01	0.408 ± 0.005
Густой экстракт стручкового перца (экстрагент — этанол безводный)	1.31 ± 0.02	1.301 ± 0.003
Густой экстракт стручкового перца (экстрагент — метанол)	1.47 ± 0.05	1.507 ± 0.002

Таблица 2

Результаты определения параметров «сходимость» и «воспроизводимость» методики определения капсаициноидов методом мицеллярной ТСХ

Нанесено, мкг/пятно (100 %)	Сходимость*, среднее значение, % ± RSD	Воспроизводимость*, среднее значение, % ± RSD		
		день 1	день 2	день 3
0.51 (100.0 %)	99.3 ± 0.5	98.9 ± 0.7	99.7 ± 0.3	99.6 ± 0.4
3.59 (100.0 %)	100.1 ± 0.3	100.3 ± 0.5	99.9 ± 0.2	100.2 ± 0.5
7.70 (100.0 %)	99.8 ± 0.3	100.5 ± 0.3	99.8 ± 0.3	100.3 ± 0.2

* — среднее значение из 3 параллельных нанесений.

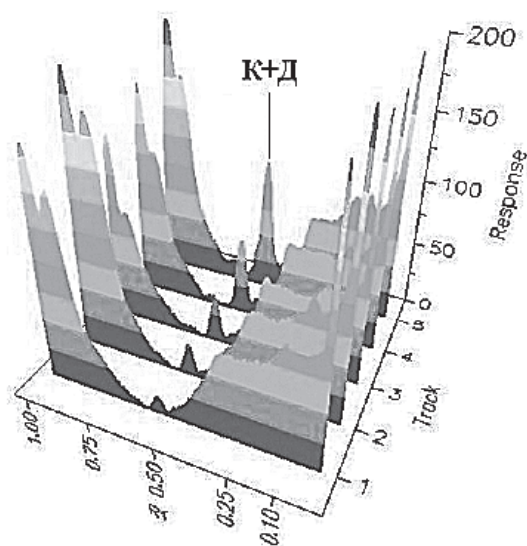
ки проводились для состава мицеллярной подвижной фазы (изопропанол — 0.1 М раствор Твин-80 — 0.1 М раствор ЦПХ — 1 % раствор триэтаноламина — вода (7:5:5:1:7)). Как показали исследования, небольшие изменения в объемах компонентов мицеллярной подвижной фазы практически не оказывают заметного влияния ни на величину удерживания ($R_f = 0.53 \pm 0.02$), ни на величину RSD площадей пятен (RSD не превышало 0.5 %).

Количественное определение содержания капсаициноидов в стручковом перце и густом экстракте стручкового перца

Разработанная методика была использована для количественной оценки содержания капсаициноидов в образцах стручкового перца различного срока хранения и густого экстракта, полученного из стручкового перца с использованием различных экстрагентов.

На Рис. 4 представлена денситограмма, полученная при определении содержания капсаициноидов в различных исследуемых образцах; результаты определения представлены в Табл. 1.

Рисунок 4



3D-денситограмма количественной оценки содержания капсаициноидов в различных исследуемых образцах

Примечание.

Трек 1–3 — образцы стручкового перца;
Трек 4–5 — образцы густого экстракта стручкового перца.

Как видно из приведенных данных, разработанная методика позволяет провести количественную оценку содержания капсаициноидов как в растительном сырье, так и в получаемых из него продуктах. Результаты, полученные ме-

тодом мицеллярной ТСХ, достаточно хорошо согласуются с результатами количественной оценки, полученной с использованием метода ВЭЖХ (методика, описанная в фармакопее [3]).

Основным же преимуществом разработанной методики является ее экономичность и экспрессность, так как она позволяет с использованием одной хроматографической пластинки провести одновременный анализ 5-10 образцов на содержание капсаициноидов в течение 4 часов (включая время, необходимое для пробоподготовки), что примерно в 3-5 раз меньше, чем это необходимо для анализа такого же количества образцов методом ВЭЖХ.

Выводы

Разработана экспрессная, экономичная и экологически безопасная ТСХ-методика количественной оценки содержания суммы капсаициноидов в растительном сырье и экстрактах с использованием мицеллярной подвижной фазы. Методика позволяет провести одновременную количественную оценку для 10 образцов, что является преимуществом перед методом ВЭЖХ при рутинном анализе.

Проведенные валидационные исследования показали, что методика обладает хорошей селективностью, точностью, сходимостью и воспроизводимостью и может быть альтернативой для количественной оценки содержания капсаициноидов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Попова Н.В. Лекарственные растения мировой флоры / Попова Н.В., Литвиненко В.И. — Харьков: СПДФЛ Мосякин В.Н., 2008. — 510 с.
2. Supalkova V, Stavelikova H., Krizkova S. et al. Study of capsaicin content in various parts of pepper fruit by liquid chromatography with electrochemical detection // Acta. Chim. Slov. — 2007. — Vol. 54. — P. 55-59.
3. European Pharmacopoeia 8th ed. / Council of Europe. — France: Strasbourg, 2012.
4. Peña-Alvarez A., Ramirez-Maya E., Alvarado-Suárez L.Á. Analysis of capsaicin and dihydrocapsaicin in peppers and pepper sauces by solid phase microextraction — gas chromatography — mass spectrometry // J. Chromatogr. A. — 2009. — Vol. 1216, № 14. — P. 2843-2847.
5. Krajewska A.M., Powers J.J. Pentafluorobenzoylation of capsaicinoids for gas chromatography with electron-capture detection // J. Chromatogr. A. — 1988. — Vol. 457. — P. 279-286.
6. Saria A., Lembeck F., Skofitsch G. Determination of capsaicin in tissues and separation of capsaicin analogues by high-performance liquid chromatography // J. Chromatogr. A. — 1981. — Vol. 208, № 1. — P. 41-46.
7. Kaale E., Schepdael A. Van, Roets E., Hoogmartens J. Determination of capsaicinoids in topical cream by liquid-liquid extraction and liquid chromatography // J. Pharm. Biomed. Anal. — 2002. — Vol. 30, № 4. — P. 1331-1337.
8. Reilly C.A., Crouch D.J., Yost G.S., Fatah A.A. Determination of capsaicin, dihydrocapsaicin, and nonivamide in self-defense weapons by liquid chromatography — mass spectrometry

- and liquid chromatography – tandem mass spectrometry // J. Chromatogr. A. – 2001. – Vol. 912, № 2. – P. 259-267.
9. Moise M.I., Marutoiu C., Badea D. et al. Application of TLC and GC-MS to the detection of capsaicin from hot peppers (*Capsicum annuum*) // J. Planar. Chrom. Modern TLC. – 2004. – Vol. 17, № 2. – P. 147-148.
10. Subramanian G., Karthik A., Kamath S. et al. Stability-indicating HPTLC determination of capsaicin in the bulk drug // J. Planar. Chrom. Modern TLC. – 2008. – Vol. 21, № 4. – P. 271-275.
11. Cheema S.K., Pant M.R. Estimation of capsaicin in seven cultivated varieties of *Capsicum Annuum* L. // Res. J. Pharm. Biolog. Chem. Sci. – 2011. – Vol. 2, № 2. – P. 701-706.
12. Goci E., Haloci E., Vide K., Malaj L. Application and comparison of three different extraction methods of capsaicin from capsicum fruits // Albanian J. Pharm. Sci. – 2013. – Vol. 1, № 1. – P. 26-32.
13. Amruthraj N.J., Raj J.P.P., Lebel L.A. Polar aprotic extraction of capsaicinoids from *Capsicum Chinense* bhut jolokia fruit from antimicrobial activity // Int. J. Biolog. Pharm. Res. – 2013. – Vol. 4, № 12. – P. 956-964.
14. Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств: в 3 томах на русском языке / Под ред. член-корр. НАН Украины В.П. Георгиевского. – Харьков: НТМТ, 2011. – Т. 1. – 464 с. – Т. 2. – 474 с. – Т. 3. – 520 с.
15. Armstrong D.W. Use of Micelles in the TLC Separation of Polynuclear Aromatic Compounds and Amino Acids / D.W. Armstrong, M. McNeely // Anal. Lett. – 1979. – Vol. 12. – P. 1285-1291.
16. Yedamenko D., Loginova L. Application of surfactant micellar solutions as extragents and mobile phase for TLC determination of purine bases and dopes in biological fluids // Orbital – The Electronic Journal of Chemistry. – 2015. – Vol. 7. – P. 28-35.
17. Lepri L. Soap thin-layer chromatography of primary aromatic amines / L. Lepri, P.G. Desideri, H. Heimler // J. Chromatogr. A. – 1978. – Vol. 155, № 1. – P. 119-127.
18. Ле Конг Х., Бойченко А.П., Дробот А.В., Логинова Л.П. Количественное определение примеси 4-аминобутановой кислоты в субстанции алендроната натрия методом мицелярной тонкослойной хроматографии // Методы и объекты химического анализа. – 2009. – Т. 4, № 2. – С. 130-138.
19. Kulikov Artem Yu. Development and Validation of Assay and Stability-Indicating of gamma-Aminobutyric Acid in Tablets by Micellar Thin-Layer Chromatography / Artem Yu. Kulikov, Anton Yu. Renkevich, Alexander P. Boichenko // Methods and objects of chemical analysis. – 2015. – Vol. 10, № 2. – P. 73-79.
20. Дробот А.В., Бойченко А.П., Логинова Л.П. О функциях зависимостей сигнал – содержание при цифровой обработке тонкослойных хроматограмм. – Тез. док. науч. конф. «Каразинские чтения 2008». – Харьков, 2008. – С. 21-22.
21. Єдаменко Д.В. Розділення і визначення біологічно активних органічних речовин методом тонкошарової хроматографії з використанням мицелярних рухомих фаз: дис. ... канд. хім. наук: 02.00.02. – Харків, 2016. – 163 с.
22. Штыков С.Н. Мицелярная тонкослойная хроматография: Особенности и аналитические возможности / С.Н. Штыков, Е.Г. Сумина, Н.В. Тюрина // Рос. хим. ж. – 2003. – Т. 47, № 1. – С. 119-126.
23. Влияние физико-химических параметров подвижной фазы на основе неионогенного ПАВ на хроматографическое поведение веществ в мицелярной и субмицелярной ТСХ / А.Ю. Ренкевич, А.Ю. Куликов, С.А. Баштинский, О.С. Чернышева // Вісник Харківського національного університету. – 2014. – № 1136, серія «Хімія», Вип. 24 (47). – С. 145-152.
24. Renger B. Validation of thin layer and high performance thin layer chromatographic methods / B. Renger, Z. Végh, K. Ferenczi-Fodor // J. Chromatogr. A. – 2011. – Vol. 1218, № 19. – P. 2712-2721.
25. Guide to method validation for quantitative analysis in chemical testing laboratories, INAB Guide PS15 [Електронний ресурс] / 2012. – Режим доступа: www.inab.ie.
26. Silvia A.C. Crucial aspects of high performance thin layer chromatography quantitative validation. The case of determination of rosmarinic acid in different matrices / A.C. Silvia, S. Mulas, N. Mulinacci // J. Chromatogr. A. – 2012. – Vol. 1220. – P. 156-161.
27. Accuracy profiles assessing the validity for routine use of high-performance thin-layer chromatographic assays for drug formulations / D.H. Shewiyo, E. Kaale, P.G. Risha [et al.] // J. Chromatogr. A. – 2013. – Vol. 1293. – P. 159-169.
28. HPTLC methods to assay active ingredients in pharmaceutical formulations: a review of the method development and validation steps / D.H. Shewiyo, E. Kaale, P.G. Risha [et al.] // J. Pharm. Biomed. Anal. – 2012. – Vol. 66. – P. 11-23.
29. Validation of Analytical procedures: Text and Methodology Q2 (R1) [Електронний ресурс] / 2005. – Режим доступа: www.ich.org.
30. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Reviewer guidance: validation of chromatographic methods [Електронний ресурс] / 1994. – Режим доступа: www.fda.gov.
31. Ренкевич А.Ю. Насыщение хроматографической камеры в мицелярной тонкослойной хроматографии / А.Ю. Ренкевич, А.Ю. Куликов // Методы и объекты хим. анализа. – 2015. – Т. 10, № 1. – С. 35-39.
32. Хроматографические методы в аналитическом обеспечении создания и контроля качества лекарственных средств в Украине / под ред. член-корр. НАН Украины В.П. Георгиевского. – Харьков: НТМТ, 2016. – 288 с.

УДК 615.32:(543.544.943.3 + 544.022.532)

Резюме

Андрющенко Т.Л., Верушкін О.Г., Куліков А.Ю.
Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»

Кількісне визначення суми капсаїциноїдів у плодах та густому екстракті *Capsicum annuum* методом мицелярної ТШХ

Розроблено та валідовано ТШХ-методику кількісної оцінки вмісту суми капсаїциноїдів у стручковому перці та густому екстракті стручкового перцю. Методика полягає у використанні нормально-фазових пластинок (ALUGRAM SIL G/UV254) та мицелярної рухомої фази складу ізопропанол – 0.1 М розчин Твін-80 – 0.1 М розчин цетилпиридинію хлориду – 1 % розчин триетаноламіну – вода (7:5:1:7). У наведених хроматографічних умовах утримування капсаїцину становить близько 0.53 (проявлення за допомогою 2,6-дихлорхінон-4-хлоріміду). Мицелярна рухома фаза дозволяє відділити капсаїцин від інших компонентів рослинної сировини та провести його кількісну оцінку. Методика є експресною, економічною та екологічно безпечною та може бути альтернативою методикам з використанням вискоєфективної рідинної хроматографії.

Ключові слова: капсаїцин, стручковий перець, мицелярна тонкошарова хроматографія, валідація.

UDC 615.32:(543.544.943.3 + 544.022.532)

Summary

Andruchenko T.L., Verushkin O.G., Kulikov A.Yu.
State Enterprise «Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines», Kharkiv

Assay of total capsaicin contents in fruit and extract from *Capsicum annuum* by micellar thin-layer chromatography

The TLC method for quantitative estimation of total capsaicin contents in red pepper and red pepper extract was developed and validated. Method allows using for separation the normal phase plate ALUGRAM SIL G/UV254 and micellar mo-

bile phase that contains isopropanol — 0.1 M Tween-80 solution — 0.1 M cetylpyridinium chloride solution — 1 % aqueous triethanolamine — water (7:5:5:1:7 by vol.). In this chromatographic conditions the capsaicin retention is about 0.53 (visualization by 2,6-dichlorochinon-4-chlorimide). Micellar mobile phase allow to separate of capsaicin from other components of plant materials, and lead to capsaicin assay. Micellar TLC method was validated according to follow parameters: selectivity, linearity, accuracy, precision and robustness. Method is express, economical and ecological, and can be as alternative for column liquid chromatography for capsaicin assay in plant material and extract from red hot pepper.

Keywords: capsaicin, red pepper, micellar thin-layer chromatography, validation.

Андрищенко Татьяна Леонидовна. Окончила Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина (1998). Заместитель заведующего Лаборато-

рией фармакопейного анализа ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств», научный сотрудник.

Верушкин Алексей Геннадиевич. Окончил Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина (1993). Старший научный сотрудник Лаборатории фармакопейного анализа ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств».

Куликов Артем Юрьевич. Окончил Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина (1993). Старший научный сотрудник Лаборатории фармакопейного анализа ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств». Д.х.н. (2014).

Технологія лікарських засобів

УДК 615.225.2+615.453.64

Юр'єва О.О.
ПАТ «Фармак»

Дослідження асортименту допоміжних речовин та визначення типу технології при виготовленні комбінованого твердого лікарського засобу з валсартаном

Стаття присвячена маркетинговим дослідженням лікарських засобів валсартану, що представлені на фармацевтичному ринку України. Проаналізовано асортимент препаратів валсартану за вмістом діючих речовин, лікарською формою, новизною, країною та фірмою-виробником. Охарактеризовано асортимент допоміжних речовин, які використовують у твердих лікарських формах з валсартаном. Встановлено, що до складу досліджуваних таблеток входять допоміжні речовини таких груп: наповнювачі, дезінтегранти (розпушуючі речовини), зв'язуючі, змащувальні, ковзні речовини, компоненти плівкової оболонки. На основі отриманих результатів зроблено прогноз щодо можливих технологій виготовлення таблеток на основі валсартану.

Ключові слова: валсартан, маркетингові дослідження, допоміжні речовини.

Сьогодні в Україні налічується більше 12 млн осіб, хворих на артеріальну гіпертензію, тобто це захворювання відмічається у кожного третього дорослого українця. За підрахунками вчених, до 2025 р. у світі буде 1.5 млрд осіб із гіпертензією, а ризик розвитку артеріальної гіпертензії матимуть 90 % населення розвинених країн [1, 2]. Підвищений артеріальний тиск — один із факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань, тому регулювання артеріального тиску правильно підібраним та своєчасним лікуванням значно знижує ймовірність виникнення інсультів, серцево-судинних захворювань, серцевої та ниркової недостатності.

Ще не так давно при лікуванні артеріальної гіпертензії застосовували ступінчастий підхід, коли при недостатній ефективності монотерапії збільшували дозу препарату або додавали ще один антигіпертензивний засіб. Сьогодні арсенал антигіпертензивних препаратів дає

великий вибір як для моно-, так і для комбінованої терапії [3].

До препаратів першого ряду для лікування артеріальної гіпертензії належать антагоністи рецепторів ангіотензину [4]. Докази їх ефективності показали результати досліджень LIFE і SCOPE [5].

Одним із представників препаратів з групи антагоністів рецепторів ангіотензину II є валсартан, що використовується, в основному, для лікування артеріальної гіпертензії. Механізм дії препарату полягає у блокуванні зв'язування ангіотензину II з рецепторами ангіотензину I, що призводить до вазодилатації, зниження виділення альдостерону, зниження реабсорбції натрію в нирках. Усі ці ефекти в сумі призводять до антигіпертензивного ефекту.

Валсартан є достатньо «молодою» синтетичною молекулою, в наукових джерелах саму молекулу та способи її синтезу описують з 1990 р.

[6], дослідження на людях почали проводити з 1993 р. [7, 8]. У червні 2004 р. були представлені результати найбільшого на сьогодні дослідження VALUE, присвяченого оцінці ефективності терапії валсартаном. Він є ефективним і безпечним антигіпертензивним препаратом, і його широке застосування в кардіології буде сприяти підвищенню ефективності лікування артеріальної гіпертензії і зниженню серцево-судинних захворювань і смертності [9]. Валсартан використовується в моно- та комбінованій терапії, у 2008-2010 рр. був одним з найбільш визнаних лікарських засобів для лікування артеріальної гіпертензії у світі.

На ринку України зареєстровано препарати на основі валсартану, проте для вітчизняних виробників цікавим є аналіз товарного асортименту препаратів валсартану, а також допоміжних речовин, які використані в цих препаратах, та на основі цього аналізу — визначення можливої технології виготовлення таблеток з даним активним фармацевтичним інгредієнтом, що було метою нашого дослідження.

Для виготовлення таблеток використовують методи прямого пресування, пресування з попереднім вологим чи сухим гранулюванням (компактуванням) [10]. Залежно від обраного методу отримання твердої лікарської форми використовують різні групи допоміжних речовин. За технологічними властивостями допоміжні речовини для отримання таблеток відносять до груп: наповнювачі, зв'язуючі, розпушуючі (дезінтегранти), змашувальні, ковзні речовини, компоненти плівкової оболонки та інші [11].

Методи дослідження

При дослідженні застосовували методи системного та статистичного аналізу електронної та паперової інформації. Завершальним етапом досліджень та обґрунтуванням висновків був логічний аналіз.

Результати й обговорення

Після проведення теоретичного аналізу лікарських засобів на основі валсартану, зареєстрованих на ринку України, встановлено, що препарати належать до класів C09C A03 з групи «Прості препарати антагоністів ангіотензину II», C09D A03, C09D B01 та C09D X01 з групи «Комбіновані препарати антагоністів ангіотензину II» [12]. Валсартан поєднують з діуретиками та блокаторами кальцієвих каналів.

Відповідно до інформації Державного реєстру лікарських засобів, серед усіх лікарських препаратів, зареєстрованих на ринку України, препарати з валсартаном становлять 96 найме-

нувань [13]. Усі препарати випускаються у формі таблеток та мають концентрацію валсартану від 40 мг до 320 мг.

З аналізованих найменувань 38.5 % становлять монопрепарати, 61.5 % — комбіновані препарати. Валсартан комбінують з гідрохлоротіазидом (43 лікарські засоби), амлодипіну бесилатом (13 лікарських засобів), зустрічаються 2 препарати з потрійним поєднанням цих активних фармацевтичних інгредієнтів в одній таблетці.

Досить велика кількість лікарських засобів є генеричними. Зареєстровані торгові назви ВАЛЕЗА®, ВАЛЬСАКОР®, ВАЛСАРТАН САНДОЗ®, ДІОВАН®, ЕКСФОРЖ®, КО-ДІОВАН®, КОРСАР® Н та ін.

Більшість твердих лікарських препаратів з валсартаном представлені закордонними фірмами-виробниками. Їх постачають з Швейцарії, Словенії, Індії, Ісландії, Польщі, Республіки Македонія, Туреччини, Мальти, Чеської Республіки, Угорщини, Йорданії. В Україні виготовляють препарати ТОВ «Фарма Старт» (13 найменувань), ПАТ «Фармак» (10), ПАТ «Київський вітамінний завод» (4), ПрАТ «Фармацевтична фірма "Дарниця"» (2), ТОВ «Торгова компанія "АВРОРА"» (1).

На наступному етапі досліджень було детально проаналізовано склад допоміжних речовин кожного з 96 препаратів. Для дослідження використовували інформацію «Нормативно-директивних документів МОЗ України» (станом на 01.02.2016 р.) [14]. Для отримання статистичних даних кожен компонент був оцінений та віднесений до певної групи, залежно від функціональних та технологічних властивостей. У випадку коли допоміжні речовини за своїми властивостями належали до декількох груп, то при групуванні за ознаками їх відносили до переважуючих.

Відповідно до загальноприйнятої класифікації допоміжних речовин для твердих лікарських форм виділено такі основні групи: напо-

Таблиця 1
Перелік допоміжних речовин із групи наповнювачів

№	Назва допоміжної речовини	Кількість позицій
1	Целюлоза мікрокристалічна	86
2	Лактози моногідрат	49
3	Сорбіт	4
4	Маніт	3
5	Крохмаль картопляний	2
6	Кальцію гідрофосфат дигідрат	10
7	Магнію карбонат	2

внювачі, дезінтегранти (розпушуючі речовини), зв'язуючі, змащувальні, ковзні речовини, компоненти плівкової оболонки, які входять до складу таблеток з валсартаном.

Результати дослідження асортименту наповнювачів, які входять до складу таблеток з валсартаном, наведені в Табл. 1.

Як видно із результатів дослідження, найбільш використовуваними наповнювачами є целюлоза мікрокристалічна та лактоза.

Для досягнення необхідної механічної стійкості до складу таблеток вводять зв'язуючі речовини. Отримані результати показують, що при виготовленні таблеток з валсартаном здебільшого використовують розчини повідону. У Табл. 2 наведено результати дослідження асортименту зв'язуючих речовин.

Таблиця 2

Перелік зв'язуючих речовин

№	Назва допоміжної речовини	Кількість позицій
1	Повідон	75
2	Гіпромелоза (гідроксипропілметилцелюлоза)	10
3	Крохмаль кукурудзяний	2

Завдяки дезінтегрантам (розпушуючим речовинам) у складі таблеток пришвидшується час розпадання таблеток, у процесі якого відбувається вивільнення активного фармацевтичного інгредієнта. У Табл. 3 можна побачити, які дезінтегранти використовували в досліджених таблетках.

Таблиця 3

Перелік дезінтегрантів (розпушуючих речовин)

№	Назва допоміжної речовини	Кількість позицій
1	Натрію кроскармелоза	62
2	Кросповідон	31
3	Крохмаль прежелатинізований	7

Згідно з проведеним статистичним аналізом групи змащувальних речовин очолює магнію стеарат (Табл. 4). Дана група використовується в невеликій кількості (до 3-5 %) [15] на стадії опудрення для запобігання зчепленню гранул/ порошку з обладнанням (таблетпрес, компактор) та сприяє їх текучості та однорідності дозування.

Таблиця 4

Перелік змащувальних речовин

№	Назва допоміжної речовини	Кількість позицій
1	Магнію стеарат	92
2	Натрію стеарилфумарат	4
3	Натрію лаурилсульфат	11

Ковзні речовини зменшують тертя між частинками та забезпечують добру текучість порошків. Безперечним лідером ковзних речовин є кремнію діоксид колоїдний безводний. Для підсилення ковзкої дії у третині випадків до нього додають тальк.

Таблиця 5

Перелік ковзних речовин

№	Назва допоміжної речовини	Кількість позицій
1	Тальк	37
2	Кремнію діоксид колоїдний безводний (аеросил)	96

Усі опрацьовані 96 препаратів мають плівкове покриття. У 58 препаратах використовують плівкові системи на основі гідроксипропілметилцелюлози, у 38 препаратах — на основі полівінілового спирту. Виробники часто використовують готові системи Opadry фірми «Cologon», Advantia Prime фірми «Ashland».

На основі проведеного аналізу можна передбачити використанні технології отримання таблеток з валсартаном. Даний аналіз показує, що усі таблетки покривають оболонкою. Для виготовлення ядра таблетки виробники використовують метод пресування з попередньою вологою грануляцією в 56 % препаратів, а для 44 % лікарських засобів на основі валсартану застосовують технології сухого змішування (компактування).

Висновки

На ринку України зареєстровано 96 найменувань валсартану в формі таблеток, вкритих плівковою оболонкою, які містять від 40 мг до 320 мг активного фармацевтичного інгредієнта. Монопрепарати становлять 38.5 %, а комбіновані (з гідрохлортиазидом та амлодипіну бесилатом) — 61.5 %. Більшість твердих лікарських засобів валсартану представлені закордонними фірмами-виробниками.

Допоміжні речовини, які використовують в таблетках з валсартаном, належать до груп: наповнювачі, дезінтегранти (розпушуючі речовини), зв'язуючі, змащувальні, ковзні речовини, компоненти плівкової оболонки.

Охарактеризовано асортимент допоміжних речовин, які використовують у твердих лікарських формах з валсартаном, що зареєстровані на ринку України. Встановлено, що до складу таблеток з валсартаном найчастіше входять целюлоза мікрокристалічна, повідон, натрію кроскармелоза, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний, плівкові системи на основі гідроксипропілметилцелюлози.

За результатами статистичного аналізу складів препаратів з валсартаном можна припустити можливі технології виготовлення таблеток — метод вологої грануляції або сухого змішування (компактування).

ЛІТЕРАТУРА

1. Мошковська Ю.О. «Одна таблетка на добу» — стратегія підвищення прихильності до лікування хворих на артеріальну гіпертензію / Ю.О. Мошковська // Ліки України. — 2013. — № 1 (167). — С. 39-40.
2. Радченко О.М. Стратегія і тактика гіпотензивної терапії у подоланні низької прихильності до лікування / О.М. Радченко // Рациональная фармакотерапия. — 2010. — № 3 (16). — С. 5-9.
3. Дослідження асортименту антигіпертензивних препаратів, що представлені на фармацевтичних ринках України та Польщі / Н.Ю. Полуйчак, М.Б. Демчук, О.О. Юр'єва [та ін.] // Фармацевтичний часопис. — 2015. — № 3 (35). — С. 34-39.
4. 2003 European Society of Hypertension — European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee // Journal of Hypertension. — 2003. — Vol. 21. — P. 1011-1053.
5. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol / Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S. [et al], for the LIFE Study group // Lancet. — 2002. — Vol. 359. — P. 995-1003.
6. Dudley D.T. Overview: Recent Advances in Angiotensin II Receptor Antagonists / David T. Dudley, James M. Hamby // Current Opinion on Therapeutic Patents. — 1993. — Vol. 3, Iss. 5. — P. 581-596.
7. Pharmacological profile of valsartan: a potent, orally active, nonpeptide antagonist of the angiotensin II AT1-receptor subtype / L. Criscione, M. de Gasparo, P. Buhlmayer [et al] // Br. J. Pharmacol. — 1993. — Vol. 110 (2). — P. 761-771.
8. De Gasparo M. Binding of valsartan to mammalian angiotensin AT1 receptors / M. de Gasparo, S. Whitebread // Regul. Pept. — 1995. — Vol. 59 (3). — P. 303-311.
9. Скибчик В.А. Азіатсько-тихоокеанський досвід ведення пацієнтів із артеріальною гіпертензією: позиціонування валсартану [Електронний ресурс] / В.А. Скибчик, С.Д. Бабляк // Артеріальна гіпертензія. — 2012. — № 6 (26). — Режим доступу: <http://www.mif-ua.com/archive/article/34862>.
10. Тригубчак О.В. Використання компактування при виробництві таблеток / О.В. Тригубчак, Т.А. Грошовий, О.М. Юр'єва // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. — 2016. — № 2 (21). — С. 118-127.
11. Гуреева С.Н. Фармацевтическая разработка и внедрение в промышленное производство инновационных твердых лекарственных форм / С.Н. Гуреева // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина и фармация. — Белгород, 2014. — Вып. 28. — № 24 (195). — С. 177-179.
12. Компендиум: [Електронний ресурс] / <http://www.compendium.com.ua>.
13. Державний реєстр лікарських засобів: [Електронний ресурс] / <http://www.drlz.kiev.ua>.
14. Нормативно-директивні документи МОЗ України: [Електронний ресурс] / <http://www.mozdocs.kiev.ua>.
15. Rowe R.C. Handbook of pharmaceutical excipients / Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey, Marian E. Quinn. — London: Pharmaceutical press, 2009. — 6th ed., 888 p.

УДК 615.225.2+615.453.64

Резюме

Юр'єва О.А.

ПАО «Фармак»

Исследование ассортимента вспомогательных веществ и определение типа технологии при изготовлении комбинированного твердого лекарственного средства с валсартаном

Статья посвящена маркетинговым исследованиям лекарственных средств валсартана, представленных на фармацевтическом рынке Украины. Проанализирован ассортимент препаратов валсартана по содержанию действующих веществ, лекарственной форме, новизне, стране и фирме-производителю. Охарактеризован ассортимент вспомогательных веществ, используемых в твердых лекарственных формах с валсартаном. Установлено, что в состав исследуемых таблеток входят вспомогательные вещества таких групп: наполнители, дезинтегранты (разрыхляющие вещества), связующие, смазывающие, скользкие вещества, компоненты пленочной оболочки. На основе полученных результатов спрогнозированы возможные технологии изготовления таблеток на основе валсартана.

Ключевые слова: валсартан, маркетинговые исследования, вспомогательные вещества.

UDC 615.225.2+615.453.64

Summary

Yuryeva O.O.

Public Joint Stock Company «Farmak»

Research range of excipients and determine the type of technology in the manufacture of solid combination dosage form of valsartan

The article focuses on a marketing research of valsartan's drugs on the pharmaceutical market of Ukraine. Analyzed valsartan's drugs range by content of active pharmaceutical ingredients, dosage form, novelty, countries and manufacturers. In Ukraine there are registered 96 names of valsartan in the form of tablets, film coated shell, containing from 40 mg to 320 mg of the active pharmaceutical ingredient. Mono-drugs account for 38.5 % and combined (with hydrochlorothiazide and amlodipine besylate) — 61.5 %. Foreign manufacturers presented most solid drugs of valsartan. Characterized range of excipients used in solid dosage forms of valsartan. It was established that the tablets excipients include the following groups: fillers, disintegrants, binders, lubricants, components of film coating system. It was established that the composition of valsartan tablets often include microcrystalline cellulose, povidone, croscarmellose sodium, magnesium stearate, colloidal silicon dioxide, film system based on hydroxypropylmethylcellulose. The results of the statistical analysis of the preparation of valsartan suggests possible tablet manufacturing technology — a method of wet granulation or compaction.

Keywords: valsartan, marketing research, excipients.

Юр'єва Ольга Олександрівна. Начальник технологічної лабораторії Центральної лабораторії фармацевтичної розробки ПАТ «Фармак».

Фармакологічні дослідження

УДК 615.456.+658.562.012.7

Меркулова Ю.В., Чайка Л.А., Белякова Е.С.

Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств»

Актуальность контроля качества лекарственных средств по показателю «Депрессорные вещества». Обобщающий анализ результатов испытания

Проведен обобщающий анализ экспериментальных данных о нежелательных депрессорных (гипотензивных) эффектах антибактериальных лекарственных средств и органолептата (гепарин), которые, согласно нормативной документации, подлежат контролю по показателю «Депрессорные вещества». Установлено, что внутривенное введение кошкам лекарственных средств микробного (канамицин, линкомицин, стрептомицин, гентамицин), полусинтетического (доксорубин) и животного (гепарин) происхождения сопровождается характерной для вазоактивных веществ гипотензивной реакцией, которая не превышает соответствующий эффект стандарта гистамина. Полученные данные свидетельствуют о присутствии в испытуемых лекарственных средствах определенного количества нежелательных примесей гистаминаподобных веществ и подтверждают необходимость их биологического контроля в соответствующем испытании.

Ключевые слова: депрессорные вещества, гистамин, вазодилатация, кошки, биологические методы контроля.

Известно, что парентеральное введение лекарственных средств (ЛС) сопряжено с повышенным риском развития нежелательных и токсических эффектов, что предъявляет особые требования к их качеству и безопасности применения [1-4]. Причиной таких реакций могут быть различные примеси, присутствующие в действующих или вспомогательных фармацевтических субстанциях или появляющиеся в процессе изготовления или хранения готового ЛС (ГЛС) [1-3, 5].

ГЛС природного и полусинтетического происхождения могут содержать нежелательные примеси вазоактивных веществ, к которым относятся биогенные амины (серотонин, гистамин), активные пептиды кининовой группы (например, брадикинин), различные биологически активные соединения иной химической природы (простагландины) [1, 6]. Попадая в организм человека, указанные вещества проявляют присущие им вазодилатационные свойства, вызывая существенное и, в некоторых случаях, клинически значимое снижение системного артериального давления (АД) [7].

Для исключения риска снижения АД (депрессорный эффект) при парентеральном применении и обеспечения должного качества и безопасности соответствующих ГЛС, согласно фармакопейным требованиям, их подвергают контролю с использованием биологических методов [3, 4, 8, 9].

Европейская Фармакопея (ЕФ) включает две общие статьи, посвященные контролю качества ЛС на содержание веществ, обладающих вазоактивными свойствами: 2.6.10. «Гистамин»

и 2.6.11. «Депрессорные вещества» [10, 11]. Испытание на депрессорные вещества проводится *in vivo*, в отличие от теста на гистамин, выполняемого *in vitro*.

Государственная Фармакопея Украины (ГФУ) также включает в себя две статьи, посвященные указанным методам (терминология и нумерация полностью соответствует принятой в ЕФ) [12, 13].

Согласно национальной части ГФУ, испытание 2.6.11. «Депрессорные вещества» предусмотрено для вводимых инъекционно органолептата и антибактериальных ЛС, полученных из тканей животных и человека или путем микробного синтеза [13].

В методических рекомендациях, опубликованных в Российской Федерации, фармакопейное испытание на гистамин рассматривается как альтернатива испытанию на депрессорные вещества [8]. Вместе с тем, тест на гистамин применим для определения вазоактивных веществ не во всех ЛС, подлежащих соответствующему контролю [4, 8]. Так, согласно данным [4, 8], чувствительность испытания на гистамин недостаточна для определения уровня вазоактивных веществ в доксорубине — противопухольном антибиотике антрациклинового ряда.

В последние годы дискутируется вопрос о целесообразности проведения контроля депрессорных веществ в фармацевтических субстанциях [2, 14, 15]. В связи с мировой практикой ограничения использования животных в эксперименте и принимая во внимание отсутствие за длительный временной период забракованных по соответствующим показателям образ-

цов, существенно снизился статус испытания «Гистамин / Депрессорные вещества» в ЕФ, в которой оно предусмотрено лишь на этапе производства [16]. Фармакопея США, в отличие от ЕФ и ГФУ, вообще не предусматривает какого-либо контроля депрессорных веществ [17].

Учитывая современные тенденции к ограничению области применения испытания на депрессорные вещества и сокращению номенклатуры ЛС, для которых предусмотрен фармакопейный контроль вазоактивных (депрессорных) веществ, представилось актуальным обобщить результаты большого массива экспериментальных испытаний наличия и выраженности депрессорной активности органо- и антибактериальных ГЛС и фармацевтических субстанций, используемых в их производстве.

Целью данной работы явился обобщенный анализ результатов биологических испытаний наличия и количественной выраженности депрессорного эффекта некоторых распространенных в клинической практике парентеральных ГЛС и их действующих субстанций природного и полусинтетического происхождения (всего 103 серии), подлежащих, согласно нормативной документации, контролю на депрессорные вещества.

Материалы и методы

Исследование проводилось на анестезированных кошках, у которых предварительно установлена дозозависимая чувствительность к гистамину при его внутривенном введении в дозах 0.1-0.15 мкг/кг. В качестве исследуемых объектов были избраны образцы (всего 103 серии) инъекционных растворов и действующих субстанций пяти антибактериальных ЛС микробного (канамицин, линкомицин, стрептомицин, гентамицин) и полусинтетического происхождения (доксорубицин), а также антикоагулянт гепарин животного происхождения. Исследуемые ГЛС и субстанции вводили внутривенно в установленных нормативной документацией тест-дозах. Критерием депрессорного действия служила величина снижения среднего АД (депрессорный эффект) непосредственно после введения препарата. Уровень АД оценивали с использованием инвазивного регистратора давления PowerLab 4/35 (ADInstruments Pty Ltd., Австралия) и программного обеспечения LabChart7.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием методов вариационного анализа, рассчитывая средние значения показателей (\bar{x}) и их стандартную ошибку (S_x). Достоверность различий определяли по кри-

терию Стьюдента, оценивая вероятность полученных результатов на уровне значимости не менее 95 % ($p \leq 0.05$) [18].

Результаты и их обсуждение

После внутривенного введения кошкам раствора гистамина-стандарта (0.1-0.15 мкг/кг) вазодилатационный (гипотензивный) эффект развивался мгновенно (в течение 1-2 с), вызывая дозозависимое и кратковременное (3-7 с) снижение АД, что полностью соответствует данным литературы о выраженности гипотензивного (депрессорного) эффекта гистамина у кошек (Рис. 1) [19-22]. При этом даже минимальная доза (0.1 мкг/кг) гистамина вызывала характерное для него резкое и кратковременное снижение систолического и диастолического АД (Рис. 1); среднее АД снижалось на 8.3-26.1 мм рт. ст. (Рис. 2).

Все исследуемые ЛС при внутривенном введении кошкам в предусмотренных тест-дозах выдерживали испытание и соответствовали требованиям нормативной документации по показателю «Депрессорные вещества».

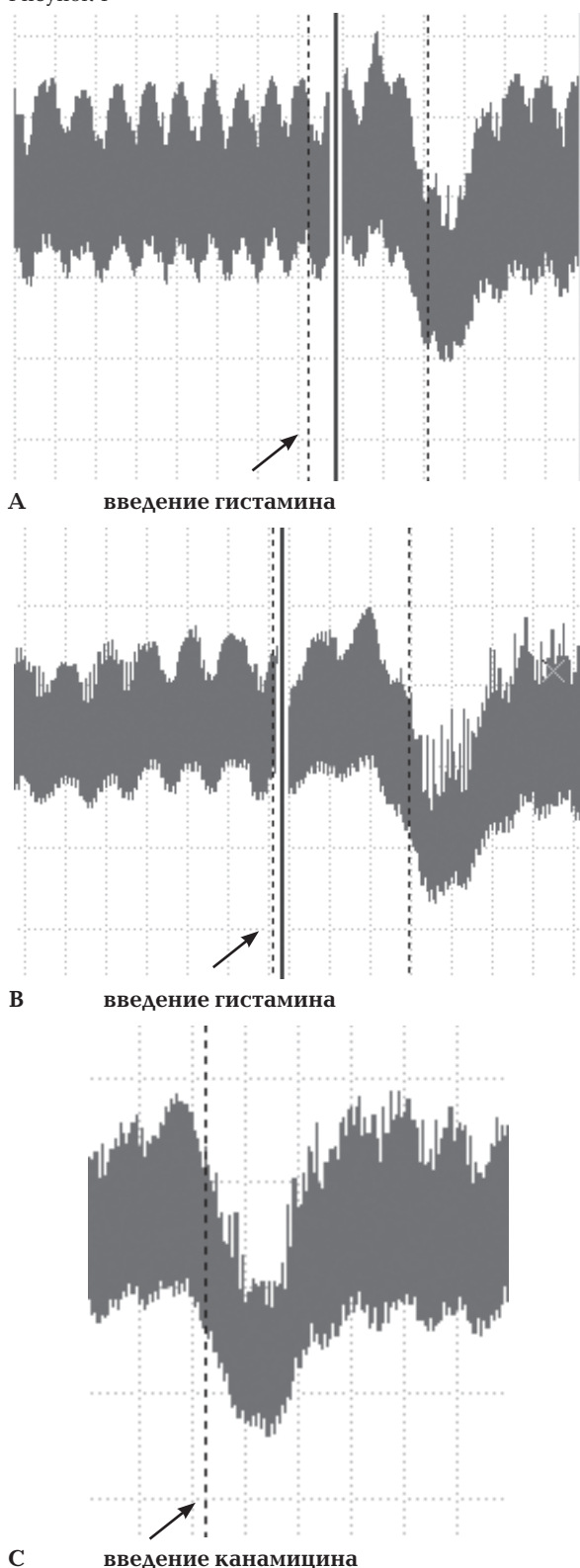
Вместе с тем, введение исследуемых ЛС сопровождалось присущим для гистаминоподобных веществ гипотензивным (депрессорным) эффектом различной степени выраженности, но не превышающим соответствующий эффект на гистамин даже в меньшей дозе (Рис. 2).

Наиболее выраженный депрессорный эффект зарегистрирован при введении антибактериальных ЛС микробного происхождения — канамицина, линкомицина и органолепепарата — гепарина. Канамицин, линкомицин и гепарин сразу же после введения вызывали резкое транзиторное снижение среднего АД, соответственно на (13.6 ± 2.61) мм рт. ст., (13.3 ± 1.48) мм рт. ст. и (12.3 ± 0.51) мм рт. ст., что свидетельствует о безусловном присутствии в этих препаратах веществ с гистаминоподобной (депрессорной) активностью (Рис. 1 и 2).

При введении доксорубицина и стрептомицина также зарегистрировано быстрое и кратковременное падение среднего АД, соответственно на (9.3 ± 1.27) мм рт. ст. и (10.3 ± 0.69) мм рт. ст. (Рис. 2). Депрессорная реакция на доксорубицин и стрептомицин была достоверно ниже, чем на гепарин, что, по-видимому, обусловлено относительно незначительным содержанием в них нежелательных вазоактивных (депрессорных) примесей.

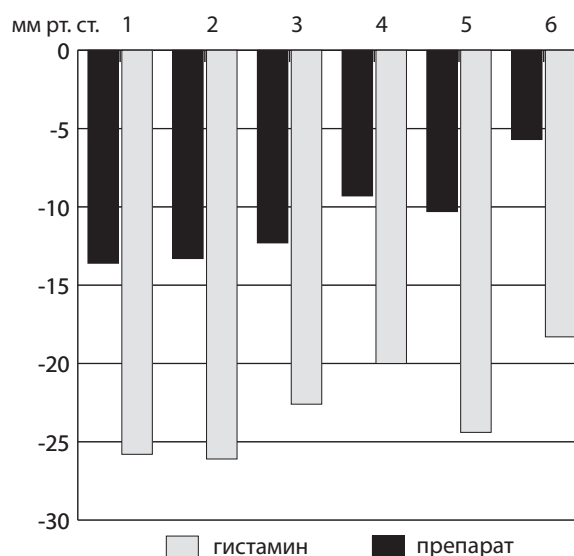
В ряду сравниваемых ЛС наименьший гипотензивный эффект обнаружен при введении инъекционного раствора гентамицина: сниже-

Рисунок 1



Депрессорный (гипотензивный) эффект на внутривенное введение кошкам растворов гистамина-стандарта в меньшей (0.1 мкг/мл; А) и в большей (0.15 мкг/кг; В) тест-дозах и канамицина (С). Регистратор давления PowerLab 4/35 (ADInstruments Pty Ltd., Австралия)

Рисунок 2



Влияние внутривенного введения лекарственных средств на артериальное давление у кошек в сравнении с депрессорным эффектом гистамина в меньшей тест-дозе (0.1 мкг/кг, внутривенно)

Примечания.

По оси ординат — снижение артериального давления (мм рт. ст.).

1 — канамицин, 2 — линкомицин, 3 — гепарин, 4 — доксорубицин, 5 — стрептомицин, 6 — гентамицин.

ние среднего АД у кошек составило всего лишь (5.7 ± 0.65) мм рт. ст. (Рис. 2).

Гипотензивные (депрессорные) эффекты всех исследуемых ЛС, как активных фармацевтических ингредиентов (АФИ), так и ГЛС, были существенно ниже депрессорного действия стандарта гистамина.

Следует отметить, что у некоторых животных спустя несколько минут после введения испытуемого ЛС регистрировалось медленное и незначительное снижение АД. Подобный эффект не ассоциирован с присутствием в этих ЛС гистаминоподобных (депрессорных) веществ и, по-видимому, является следствием других факторов (анестезия, оперативное вмешательство, специфическая активность действующей субстанции). Так, ранее было показано [23-25], что рифампицин (полусинтетическое производное рифамицина) при внутривенном введении оказывает специфический для него кратковременный гипотензивный эффект, который не связан с гистаминоподобной активностью.

Выводы

В испытании 2.6.11. «Депрессорные вещества» внутривенное введение кошкам гепарина, канамицина, линкомицина, стрептомицина, гентамицина и доксорубицина (ГЛС и действующие

субстанции) сопровождается характерной для гистаминаподобных веществ гипотензивной (депрессорной) реакцией, что подтверждает присутствие в них нежелательных примесей вазоактивных веществ.

Существенных различий в количественной выраженности депрессорной реакции внутри избранной группы лекарственных средств не обнаружено. Можно предположить, что АФИ природного происхождения, вне зависимости от источника получения и различий в технологии производства ГЛС, практически в равной степени несут потенциальную угрозу для безопасности пациента при их парентеральном введении.

Результаты, установленные на основе анализа большого массива биологических испытаний, подтверждают необходимость проведения посерийного контроля на депрессорные вещества органолептических и антибактериальных средств микробного и полусинтетического происхождения, что обеспечивает повышение их качества и безопасности медицинского применения у пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Крылов Ю.Ф., Кивман Г.Я. Биологический контроль безопасности лекарственных средств. — М.: Медицина, 1985. — 144 с.
 2. Биологические методы контроля качества лекарств согласно требованиям Государственной фармакопеи Украины // Провизор. — 2002. — № 8 // URL: http://www.provisor.com.ua/archive/2002/N8/art_05.php (дата обращения: 10.12.2016).
 3. Георгиевский В.П., Хованская Н.П., Чайка Л.А. Научно-методический семинар «LAL-тест при контроле качества лекарств: современные требования и методология» // Провизор. — 1999. — № 14 // URL: http://www.provisor.com.ua/archive/1999/N14/lal_test.php (дата обращения: 10.12.2016).
 4. Ковалева Е.Л., Багирова В.Л., Шаназаров К.С. Совершенствование методологических подходов к стандартизации фармацевтических субстанций // Химико-фармацевтические субстанции. — 2010. — Т. 44, № 1. — С. 35-42.
 5. Георгиевский В.П., Чайка Л.А., Хованская Н.П. и соавт. Биологические методы контроля лекарственных средств в Государственной Фармакопее Украины // Фармаком. — 2002. — № 3. — С. 1-10.
 6. Ленинджер А. Основы биохимии: в 3 т. — Пер. с англ. — М.: Мир, 1985. — 368 с.
 7. Курек В.В., Кулагин А.Е. Анафилактические и анафилактические реакции во время общей анестезии. Учебно-методическое пособие. — Минск, 2007. — 12 с.
 8. Правила составления, изложения и оформления стандартов качества на фармацевтические субстанции: Методические рекомендации / Ред. Н.В. Юргель и др. — М., 2009. — 68 с.
 9. Меркулова Ю.В., Чайка Л.А., Гомон О.Н. Биологические методы контроля качества лекарственных средств // Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств: в 3 т. / Ред. В.П. Георгиевский. — Харьков: НТМТ, 2011. — Т. 1. — С. 427-455.
 10. 2.6.10. Histamine. European Pharmacopoeia 9.1 Online // URL: <http://online.edqm.eu>.

11. 2.6.11. Depressor substances. European Pharmacopoeia 9.1 Online // URL: <http://online.edqm.eu>.
 12. 2.6.10. Гістамін // Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. — Т. 1. — С. 249-250.
 13. 2.6.11. Депресорні речовини // Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. — Т. 1. — С. 250-251.
 14. Charton E. Alternatives to animal testing: New approaches in the development and control of biologicals. EDQM / Council of Europe / Proceedings of the International Symposium, Dubrovnik, Croatia, 23-24 April 2008 // URL: www.edqm.eu/medias/fichiers/e_charton_article_new_approaches.pdf (дата обращения: 12.12.2016).
 15. Castle P. Replacement, Reduction, Refinement (3rs). Animal welfare progress in European Pharmacopoeia Monographs. General information // PharmEuropa. — 2007. — V. 19, № 3. — P. 430-441.
 16. European Pharmacopoeia 9.1 Online // URL: <http://online.edqm.eu>.
 17. USP 39 NF-34 through Second Supplement / U.S. Pharmacopoeia National Formulary Online // URL: www.uspnf.com.
 18. Минцев О.П., Угаров Б.Н., Власов В.В. Методы обработки медицинской информации: Учеб. пособие. — К.: Вища школа, 1991. — 271 с.
 19. Евлахов В. И. Механизмы формирования венозного возврата и его соотношения с легочной гемодинамикой при сдвигах артериального давления. 03.00.13 — физиология. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — СПб. — 43 с.
 20. Owen D.A.A. The effects of histamine and some histamine like agonists on blood pressure in the cat // Br. J. Pharmacol. — 1975. — V. 55, № 2. — P. 173-179.
 21. Flynn Sh. B., Owen D.A.A. Histamine receptors in peripheral vascular beds in the cat // Br. J. Pharmacol. — 1975. — V. 55, № 2. — P. 181-188.
 22. Colebatch H.J.H. Adrenergic mechanisms in the effects of histamine in the pulmonary circulation of the cat // Circul. Research. — 1970. — V. 26. — P. 379-396.
 23. Bondarev I.M., Ivanov V.L., Mozhokina G.N. et al. Complications and their elimination during the rapid intravenous administration of rifampicin in an experiment // Antibiot. Med. Biotekhnol. — 1987. — V. 32, № 8. — P. 602-603.
 24. Бережинская В.В., Долгова Г.В., Свиногеева Т.П. и соавт. К механизму гипотензии, вызываемой рифампицином при внутривенном введении // Антибиот. химиотер. — 1988. — Т. 33, № 10. — С. 771-775.
 25. Бережинская В.В., Долгова Г.В., Фирсов А.А. и соавт. Гипотензия, вызываемая внутривенным введением рифампицина, и ее зависимость от режима применения антибиотика // Антибиот. химиотер. — 1990. — Т. 35, № 7. — С. 38-40.

УДК 615.456. + 658.562.012.7

Резюме

Меркулова Ю.В., Чайка Л.О., Беякова Є.С. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»

Актуальність контролю якості лікарських засобів за показником «Депресорні речовини». Узагальнюючий аналіз результатів випробування

Проведено узагальнюючий аналіз експериментальних даних щодо небажаних депресорних (гіпотензивних)

ефектів антибактеріальних лікарських засобів та органо-препарату (гепарин), які, згідно з нормативною документацією, підлягають контролю за показником «Депресорні речовини». Встановлено, що внутрішньовенне введення кішкам лікарських засобів мікробного (канаміцин, лінкоміцин, стрептоміцин, гентаміцин), напівсинтетичного (доксорубіцин) та тваринного (гепарин) походження супроводжується притаманною вазоактивним речовинам гіпотензивною реакцією, яка не перевищує відповідний ефект стандарту гістаміну. Отримані дані свідчать про присутність у випробовуваних лікарських засобах певної кількості небажаних домішок гістаміноподібних речовин і підтверджують необхідність їх біологічного контролю у відповідному випробуванні.

Ключові слова: депресорні речовини, гістамін, вазодилатація, кішки, біологічні методи контролю.

UDC 615.456. + 658.562.012.7

Summary

Merkulova Yu.V., Chaika L.O., Belyakova E.S.

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

Relevance of quality control of drugs in terms of «Depressor substances». Generalizing analysis of tests

What is the relevance of the quality control of drugs that contain 'depressor substances'? The following is a summary of the test analysis; It is a requirement of the regulatory documents that any adverse effects of antibacterial drugs and biological medical product that is isolated from animal sources be tested against the normal permissible standards. This has

been done by carrying out intravenous injections of cats with drugs from microbial (kanamycin, lincomycin, streptomycin, gentamicin), semi-synthetic (doxorubicin) and animal (heparin) sources.

We carried out a comprehensive analysis of experimental data on any unwanted depressant effects of antibacterial pharmaceuticals and it was determined that the vasoactive substance antihyperitensive response does not exceed the appropriate accepted standard.

The data suggests a number of undesirable impurities of histamine-like substances in the tested drugs and this would justify that these be biologically controlled in an appropriate test.

Keywords: depressor substance, histamine, vasodilatations, cats, biological methods of control.

Меркулова Юлія Вадимовна. К.б.н. (2002). Ведущий научный сотрудник (2016) Лаборатории фармакопейного анализа ГП «Фармакопейный центр».

Чайка Леонид Александрович. К.мед.н. (1981). Старший научный сотрудник (1991). Научный сотрудник-консультант ГП «Фармакопейный центр».

Белякова Евгения Сергеевна. Младший научный сотрудник (2016) Лаборатории фармакопейного анализа ГП «Фармакопейный центр».

Клінічне вивчення

УДК 616.127-005.8-036.6-037

Копиця М.П., Титаренко Н.В., Гілева Я.В., Родіонова Ю.В.,
Вишневіська І.Р., Петеньова Л.Л., Гончарь О.В.
Державна установа «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України»

Прогнозування смертності протягом шести місяців серед хворих на гострий Q-позитивний інфаркт міокарда

Прогнозування летального кінця при гострому інфаркті міокарда є актуальним завданням у зв'язку з високою смертністю при даному захворюванні. Нами була створена модель прогнозування летального результату у хворих на гострий інфаркт міокарда упродовж 6 місяців, яка враховує вік хворого, рівні креатиніну та NT-proBNP, а також локалізацію інфаркту міокарда. Чутливість запропонованої моделі в прогнозуванні летального кінця у хворих на гострий інфаркт міокарда становить 81 %, специфічність — 85 %, площа під кривою — 0.893.

Ключові слова: інфаркт міокарда, прогнозування летального кінця, NT-proBNP.

Прогнозування летального кінця при гострому інфаркті міокарда (ІМ) є актуальним завданням в зв'язку з високою смертністю при даному захворюванні.

Найчастіше дослідження останніх років були спрямовані на підвищення прогностичної чутливості та специфічності найбільш відомих шкал стратифікації ризику пацієнтів з гострим коронарним синдромом GRACE та TIMI шляхом додавання до них нових біомаркерів.

В останні роки одним із найбільш досліджуваних біомаркерів у кардіології є мозковий натрійуретичний пептид типу В (BNP) та його NT-фрагмент (NT-proBNP), який продукується клітинами шлуночків серця у відповідь на надмірне розтягнення клітин серцевого м'яза. BNP використовують для діагностики серцевої недостатності та прогнозу несприятливих подій (повторних інфарктів, регоспіталізацій) та летальності при цілому ряді кардіальних захворювань, а також для контролю ефективності лікування [2, 4, 5, 7-8]. Метою нашого дослідження було вивчення прогностичної цінності клінічних та біохімічних, включаючи NT-proBNP, біомаркерів і їх суми щодо розвитку смерті протягом півроку після перенесеного інфаркту міокарда.

Об'єкт і методи дослідження

Обстежений 151 хворий з гострим Q-позитивним інфарктом міокарда. У дослідження включено хворих, що були госпіталізовані до стаціонару протягом першої доби від початку захворювання. Окрім рутинних клініко-біохімічних маркерів, визначали NT-proBNP у сироватці крові імуноферментним методом за допомогою реактивів фірми «Вектор Бест», Новосибірськ. Вивчено розвиток летального кінця через півроку від початку гострого ІМ.

Статистична обробка проводилася за допомогою програм Statistica 6.0 і MedCalc.

Результати досліджень та їх обговорення

У пацієнтів з ІМ ($n = 151$) з 71 клініко-біохімічного показника в групі померлих та в групі тих, що вижили, достовірно ($p < 0.05$) відрізнялися: вік хворих (69.05 ± 2.57) порівняно з (59.08 ± 0.99) років, Q-Tdc при надходженні (39.24 ± 1.64) порівняно з (46.19 ± 1.34) мс, ЧСС при надходженні до стаціонару (91.11 ± 4.46) порівняно з (74.63 ± 2.17) уд/хв, рівень креатиніну (140.2 ± 17.5) ммоль/л порівняно з (107.6 ± 3.5) ммоль/л, рівень NT-proBNP (1454 ± 302) нг/мл порівняно з (480 ± 70) нг/мл, ФВ лівого шлуночка (44.00 ± 2.74) % порівняно з (51.13 ± 1.05) % на 8–10-у добу захворювання та через 4-6 тижнів — (40.50 ± 8.82) % порівняно з (54.04 ± 1.22) %. У подальшому при аналізі були обрані 4 найбільш вагомих параметри, що відрізнялися у померлих хворих та у тих, що вижили: рівні креатиніну та NT-proBNP, локалізація інфаркту міокарда та вік хворого.

При проведенні статистичного аналізу діапазон значень кожної окремої величини розбивали на інтервали. Найбільш ефективним порогом поділу на інтервали може слугувати значення показників у точці, де сума чутливості та специфічності цього показника відносно результату максимальна. Знайти таку точку дозволяє метод ROC-аналізу (характеристична крива). Оптимальну крапку поділу обирали за допомогою ROC-аналізу, проведеного в пакеті MedCalc. Збільшити ефективність прогнозу (його чутливість і специфічність) можна, оцінивши ймовірність результатів на різних інтервалах зміни досліджуваних показників. У найпростішому випадку розбивали діапазон зміни показників на 2 інтервали. Наступним кроком

було обчислення прогностичних коефіцієнтів (ПК) на кожному інтервалі зміни показників за формулою відповідно до методу Гублера: $DK = 100 \log (PA/PB)$, де PA — частота (ймовірність) влучення спостережень у цей діапазон взятої ознаки при стані А (розвиток летального результату); PB — те саме для стану В (хворий, що вижив). Робота алгоритму класифікації відбувалась таким чином: для кожного пацієнта визначали прогностичні коефіцієнти (бали) за всіма показниками, що входять у модель, залежно від їх потрапляння у відповідний діапазон. На наступному кроці, підсумовуючи ці бали, знаходили сумарний прогностичний коефіцієнт (ПК), що характеризує прогноз пацієнта. Пацієнтів відносили до групи високого ризику при позитивних значеннях ПК (Табл. 1).

У зв'язку з недостатньою чутливістю і специфічністю вищеназваних показників у представленій виборці хворих була зроблена спроба створення математичної моделі з метою поліпшення чутливості та специфічності прогнозу загальної смертності, також була дана бальна оцінка кожному показнику за методом Гублера з розрахунком ПК.

Значення ПК для досліджуваних нами параметрів наведені в Табл. 1.

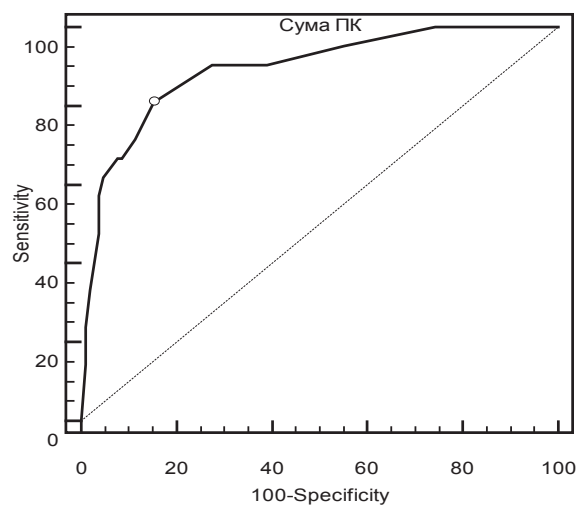
Опис ROC-кривої математичної моделі представлено в Табл. 2.

При позитивному значенні ПК прогнозують розвиток летального кінця у пацієнтів з Q-позитивним ІМ протягом 6 місяців, при негативному значенні ПК — відсутність летально-

го результату протягом 6 місяців (чутливість — 81 %, специфічність — 85 %, діагностична ефективність — 84 %).

Розглядаючи обчислене значення ПК як самостійний інтегральний коефіцієнт, можна оцінити його прогностичні можливості. Про високу ефективність прогнозу свідчить форма ROC-кривої для ПК і площа під кривою (Рис. 1). Вплив окремих показників і моделі на прогноз летального кінця наведений на Рис. 2.

Рисунок 1



Чутливість і специфічність математичної моделі, що враховує рівні NT-proBNP у першу добу, рівень креатиніну, вік та локалізацію ІМ у передбаченні летального кінця у пацієнтів з Q-позитивним ІМ протягом 6 місяців

Таблиця 1

Прогностична модель несприятливого результату протягом 6 місяців для пацієнтів з Q-позитивним ІМ

NT-proBNP		Вік		Локалізація ІМ		Креатинін	
Умова	ПК	Умова	ПК	Умова	ПК	Умова	ПК
> 900	61	> 75	95	Передній	30	≥ 108	24
≤ 900	-34	≤ 75	-22	Інший	-60	< 108	-40

Таблиця 2

Опис ROC-кривої математичної моделі, що враховує рівні NT-proBNP у першу добу, рівень креатиніну, вік та локалізацію ІМ у передбаченні летального кінця у пацієнтів з Q-позитивним ІМ протягом 6 місяців

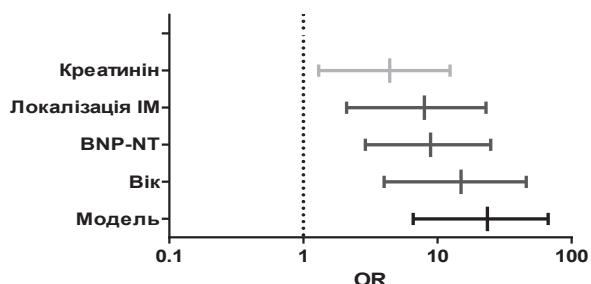
Variable	Сума ПК
Classification variable	Летальний кінець 6 міс

Sample size	126
Positive group:	Летальний кінець 6 міс, = 1
Negative group:	Летальний кінець 6 міс, = 0
Area under the ROC curve (AUC)	0.893
Significance level P (Area = 0.5)	< 0.0001

Criterion	Sensitivity	95 % CI	Specificity	95 % CI	+LR	-LR
> 0	80.95	58.1 – 94.6	84.76	76.4 – 91.0	5.31	0.22

Бачимо, що OddsRatio (OR) — відношення шансів моделі — прогностично вище, ніж її компонентів.

Рисунок 2



Відношення шансів прогностичної моделі та її складових

Найбільш відомими є шкали стратифікації ризику пацієнтів з гострим коронарним синдромом GRACE та TIMI. Шкала GRACE враховує вік пацієнта, частоту серцевих скорочень, систолічний артеріальний тиск, ступінь серцевої недостатності за класифікацією, зупинку серця на момент надходження в стаціонар, оцінку змін на ЕКГ, рівні креатиніну та маркерів некрозу й дозволяє прогнозувати летальність через півроку і розвиток летального результату або повторного інфаркту міокарда.

З появою нових сучасних маркерів, таких як NT-proBNP, Parenica J., Kala P. et al. [6] показали, що додавання цього показника до шкали GRACE може посилювати прогностичну потужність шкали в прогнозуванні річної летальності або госпіталізації через гостру серцеву недостатність.

Garcia-Alvarez A., Regueiro A. [3] продемонстрували, що BNP мав додаткове прогностичне значення при використанні сумісно зі шкалами TIMI та GRACE у пацієнтів з гострим коронарним синдромом без елевації ST.

Schellings D.A., Adiyaman A. [9] виявили, що додавання NT-proBNP до шкали Zwolle Risk Score, яка допомагає ідентифікувати пацієнтів з можливим раннім терміном (48 – 72 год) виписки після перкутанного коронарного втручання, дозволяє досягнути оптимальної предиктивної точності.

Bassan F., Bassan R. та співавт. [1] досліджували спроможність визначення рівня NT-proBNP у прогнозуванні смертності від усіх причин у хворих після ГКС упродовж 9.3 років. Прогностична потужність маркера була описана характеристичною (ROC) кривою та показником «площа під кривою», що становив 0.789.

Тому ми зробили спробу оцінити потужність NT-proBNP укупі з іншими клінічними маркерами з метою можливого посилення його

прогностичної потужності, водночас ми хотіли зменшити кількість показників у моделі, тобто спростити її клінічне використання. Площа під кривою в нашій моделі становить 0.893, що говорить про більшу точність моделі, яка включає рівень NT-proBNP та інші клінічні маркери порівняно з використанням тільки рівня NT-proBNP у прогнозуванні несприятливих подій після гострого коронарного синдрому.

Висновки

Запропонована математична модель з урахуванням рівнів NT-proBNP у першу добу, рівня креатиніну, віку та локалізації ІМ дозволяє прогнозувати летальний результат у пацієнтів з Q-позитивним ІМ з чутливістю 81 % і специфічністю 85 %.

Незважаючи на те, що запропонована модель має досить високу чутливість і специфічність, перспективним, ймовірно, може бути використання в моделі більш сучасних маркерів, таких як ST2, який є більш стабільним і не залежить від віку і супутньої патології. Можливе використання аналогічної багатофакторної моделі з включенням ST2 не тільки для прогнозування, але і для оцінки ефективності та вибору тактики лікування післяінфарктних хворих.

ЛІТЕРАТУРА

1. Bassan F. Very Long-Term Prognostic Role of Admission BNP in Non-ST Segment Elevation Acute Coronary Syndrome / Bassan F., Bassan R. et al. // *Arq. Bras. Cardiol.* — 2016. — Vol. 106 (3). — P. 218-25.
2. Gaggin H.K. Natriuretic peptides in heart failure and acute coronary syndrome / Gaggin H.K., Januzzi J.L. Jr. // *Clin. Lab. Med.* — 2014. — Vol. 34 (1). — P. 43-58.
3. Garcia-Alvarez A. Additional value of B-type natriuretic peptide on discrimination of patients at risk for mortality after a non-ST-segment elevation acute coronary syndrome / Garcia-Alvarez A., Regueiro A. // *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc Care.* — 2014. — Vol. 3 (2). — P. 132-140.
4. Mishra R.K. B-type natriuretic peptides for the prediction of cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease: the Heart and Soul Study / Mishra R.K., Beatty A.L. et al. // *J. Am. Heart. Assoc.* — 2014. — Vol. 22. — P. 3-4.
5. Montalescot G. REMINDER Investigators. Early eplerenone treatment in patients with acute ST-elevation myocardial infarction without heart failure: the Randomized Double-Blind Reminder Study / Montalescot G., Pitt B. et al. // *Eur. Heart J.* — 2014. — Vol. 7 (35). — P. 2295-2302.
6. Parenica J. Natriuretic peptides, nitrite/nitrate and superoxide dismutase have additional value on top of the GRACE score in prediction of one-year mortality and rehospitalisation for heart failure in STEMI patients — Multiple biomarkers prospective cohort study / Parenica J., Kala P., Pavkova M.G. et al. // *Int. J. Cardiol.* — 2016. — Vol. 15. — P. 211.
7. Pesaro A.E. Prognostic value of serial brain natriuretic Peptide measurements in patients with acute myocardial infarction / Pesaro A.E., Katz M. et al. // *Cardiology.* — 2015. — Vol. 131 (2). — P. 116-121.
8. Rahman M.M. Prognostic Role of Multiple Cardiac Biomarkers in Newly Diagnosed Acute Coronary Syndrome Patients / Rahman M.M., Alam M.M., Jahan N.A., Shila J.S., Arslam M.I. // *Mymensingh Med. J.* — 2016. — Vol. 25 (2). — P. 326-333.

9. Schellings D.A. Early discharge after primary percutaneous coronary intervention: the added value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide to the Zwolle Risk Score / Schellings D.A., Adiyaman A. et al. // J. Am. Heart Assoc. — 2014. — Vol. 11. — P. 3-6.

УДК 616.127-005.8-036.6-037

Резюме

Копица Н.П., Титаренко Н.В., Гилева Я.В.,
Родионова Ю.В., Вишневецкая И.Р.,
Петенева Л.Л., Гончарь А.В.

Государственное учреждение «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины»

Прогнозирование смертности на протяжении шести месяцев среди пациентов с острым Q-позитивным инфарктом миокарда

Прогнозирование летального исхода при остром инфаркте миокарда является актуальной задачей в связи с высокой смертностью при данном заболевании. Нами была создана модель стратификации риска больных острым инфарктом миокарда в течение 6 месяцев, учитывающая возраст больного, уровни креатинина и NT-proBNP, а также локализацию инфаркта миокарда. Чувствительность предложенной модели в прогнозировании летального исхода среди больных острым инфарктом миокарда составила 81 %, специфичность — 85 %, площадь под кривой — 0.893.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, прогнозирование летального исхода, NT-proBNP.

UDC 616.127-005.8-036.6-037

Summary

Kopytsya M.P., Tytarenko N.V., Hyleva Y.V.,
Rodionova Y.V., Vyshnevskaya I.R.,
Petenyova L.L., Gonchar O.V.

National Therapy Institute of L.T. Malaya NAMS of Ukraine, Kharkiv

Prediction of death due 6 months in patients with acute Q-positive myocardial infarction

It is shown that there is an increased interest in the world in optimizing the scales of risk stratification of patients with acute myocardial infarction (AMI) due to the high mortality in this disease. The aim of this study was to define the utility of the measurement N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and other clinical and biochemical markers to predict death at 6 months in patients with AMI. We included 151 consecutive patients admitted in hospital for acute Q-positive myocardial infarction. The parameters in patients with and without adverse events were taken for analysis: age, levels of creatinine and NT-proBNP, localization of infarction. Curves of sensitivity and specificity were used based on the method of ROC-analysis and cut-off values were chosen for each variable.

Ball scoring was performed for each parameter regard to the cut-off value and a scale for calculating the summarized diagnostic coefficient by the method of Gubler was offered. We had performed a model of risk stratification of patients with acute myocardial infarction within 6 months, taking into account the patient's age, the levels of creatinine and NT-proBNP, and localization of myocardial infarction. The sensitivity of the proposed model in predicting lethal result in patients with acute myocardial infarction was 81 %, specificity — 85 %, the area under the curve — 0.893.

Keywords: myocardial infarction, prediction of death, NT-proBNP.

Копица Микола Павлович. Зав. відділу профілактики й лікування невідкладних станів ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», д.мед.н. (2004).

Титаренко Наталя Володимирівна. Науковий співробітник відділу профілактики й лікування невідкладних станів ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», к.мед.н. (2004).

Родионова Юлія Валеріївна. Мол. науковий співробітник відділу профілактики й лікування невідкладних станів ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», к.мед.н. (2013).

Гилева Ярослава Вікторівна. Мол. науковий співробітник (2010) відділу профілактики й лікування невідкладних станів ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України».

Вишневецка Ірина Русланівна. Мол. науковий співробітник (2010) відділу профілактики й лікування невідкладних станів ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України».

Петеньова Лариса Леонідівна. Науковий співробітник (2004) лабораторії біохімічних та імуноферментних методів дослідження з клінічною морфологією ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України».

Гончарь Олексій Володимирович. Мол. науковий співробітник відділу профілактики й лікування невідкладних станів ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», к.мед.н. (2013).

Аналітичний огляд

УДК 615.076

Блажеєвський М.Є., Ковальська О.В.
Національний фармацевтичний університет

Порівняльна характеристика аналітичних методів, придатних для кількісного визначення декаметоксину

Оглядова стаття присвячена проблемі вибору аналітичного методу кількісного визначення декаметоксину під час проведення медико-біологічних досліджень. У порівняльному аспекті розглянуті переваги та недоліки відомих методик визначення четвертинно-амонієвих сполук (ЧАС), придатних для кількісного визначення декаметоксину у лікарських засобах та біологічних рідинах.

Зокрема, критично проаналізовані можливості застосування відомих способів ізолювання ЧАС з об'єктів у поєднанні з хроматографічними методами визначення або методами екстракційної фотометрії.

Детально розглянуті властивості ЧАС як активних інгібіторів холінестераз (ХЕ) та показана перспективність застосування нещодавно описаного в літературі кінетико-спектрофотометричного методу прямого вимірювання активності ХЕ для кількісного визначення концентрацій декаметоксину як інгібітора біохімічної реакції у біологічних рідинах (інфузійній рідині кишечника і/або плазмі крові).

Ключові слова: четвертинно-амонієві сполуки, декаметоксин, біологічні рідини, визначення, біохімічний метод.

Проблема вибору методу проведення медико-біологічного дослідження достатньо складна та вельми специфічна, хоча, на перший погляд, підхід до її розв'язання очевидний, а саме: обирати необхідно такий аналітичний метод, який є найбільш придатним за характеристиками або представницьким за результатом серед відомих. Оскільки декаметоксин, як і інші четвертинно-амонієві сполуки, є сильним інгібітором холінестераз, до кола відомих методик також нами були долучені недавно опрацьовані відомі біохімічні ензимні методики.

Нагадаємо, що холінестерази (ХЕ) — це гідролази, які за оптимальних умов каталізують гідроліз холінових ефірів з більш високою швидкістю, ніж нехолінових, та інгібуються при низьких концентраціях (10^{-6} моль/л та нижчих) фізостигміну (клас карбаматів, оборотний інгібітор) та фосфорорганічних сполук (ФОС), а також деяких алкалоїдів та четвертинних сполук амонію (ЧАС). Існування ензимів ХЕ було передбачено Дейлі у 1914 році на підставі результатів вивчення ефекту, що має місце при уведенні в організм тварин субстрату ацетилхоліну (АХ). У 1926 році Леві та Навратил показали, що дія АХ на серце жаби пролонгується езеринном, що, як вони вважали, обумовлено порушенням функції здійснюваного гідролізу АХ за посередництвом ензиму. У 1932 році Стедман ізолював з сироватки коней ензим, що гідролізував АХ, і назвав його холінестеразою. Мендель та Радні (1943 р.) встановили, що кров людини містить дві ХЕ: специфічну, локалізовану в еритроцитах крові і названу пізніше ацетилхолінестеразою (АХЕ), та неспецифічну, яка знаходиться у плазмі, — бутирилхолінестеразу

(БХЕ). Вважають, що основна роль ХЕ в організмі тварин та людини пов'язана з гідролізом ацетилхоліну.

Зокрема, було встановлено, що причиною токсичної дії ЧАС є порушення функцій ХЕ. Отруєння ЧАС супроводжується пригніченням каталітичної активності ХЕ. Отже, рівень вмісту цього ферменту у крові може бути використаний як критерій оцінювання стану тварин або людей, які були піддані впливу інгібіторів, зокрема ЧАС [1].

Великий інтерес до вимірювання активності ХЕ також виявляють хіміки-аналітики, оскільки цей ензим має виключно високу чутливість до ефекторів ензиму, зокрема до ЧАС. Ензим фактично виступає як високочутливий індикатор процесів, що передують або супроводжують власне індикаторну біохімічну реакцію. При використанні ХЕ для оцінки вмісту антихолінестеразних речовин у воді та екстрактах здійснюють вимірювання активності певної кількості (для даної методики) ензиму до та після його контакту з досліджуваним розчином. При цьому аналітичний результат зазвичай виражають у вигляді ступеня пригнічення ферменту (у відсотках), який являє собою величину, пропорційну зміні активності ензиму за фіксований час контакту з інгібітором (ЧАС) [1-3].

Цілком зрозуміло, що вибір методу вимірювання каталітичної активності залежить від суб'єктивної оцінки дослідником зручності застосування того чи іншого методу. Перш за все, щоб оцінити придатність того чи іншого методу для вимірювання активності ХЕ, необхідно підкреслити, що практично всі основні методи були запропоновані саме для клінічних цілей і

лише пізніше були трансформовані для вирішення хіміко-аналітичних задач.

Власне прямими методами вимірювання активності ХЕ є лише методи, у яких здійснюють вимірювання вмісту субстрату біохімічної реакції — ацетилхоліну (або бутирилхоліну) у пробі. Всі решта — опосередковані. Запропонований раніше одним з авторів цієї статті кінетико-спектрофотометричний метод оцінювання активності ХЕ [4, 5] виявився найбільш вдалим (коректним) для здійснення аналізу саме біологічних рідин, якими є інфузійна рідина кишечника, а також сироватка плазми крові, але без наявності помітних кількостей продуктів гемолізу. Можливість одночасного застосування даного методу для кількісного визначення концентрацій інгібітора декаметоксину в інфузійній рідині кишечника тварин на мікрограмовому рівні та оцінки наявності аналіту (декаметоксину) у плазмі крові тварин є основним аргументом обрання саме його для здійснення таких досліджень.

Декаметоксин (ДМ) — похідне четвертинного амонію (ЧАС) — є сильнодіючою лікарською речовиною, яка має виражену протимікробну та фунгіцидну дію [6]. У практиці фармакологічних лабораторій існує завдання аналітичного визначення ДМ як у мікроконцентраціях (контроль міграції речовини в живому організмі), так і в макроконцентраціях (контроль вмісту активної речовини в різних лікарських формах).

У лікарських, антисептичних та дезінфекційних засобах одним з основних доступних методів кількісного визначення ЧАС залишається фотометричний метод, хоча він має дещо обмежене застосування через відносно низьку чутливість та вибірковість [7].

Висока біологічна активність ДМ, а відтак можливість його застосування у малих дозах, а також порівняно висока токсичність (сильний інгібітор ферменту холінестерази) і адсорбційна здатність вимагають удосконалення методик здійснення пробопідготовки та вивчення оптимальних умов його визначення у різноманітних біологічних рідинах.

Мабуть, найпоширенішим методом визначення мікрограмових кількостей багатьох біологічно-активних речовин є метод високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ). Детальні дослідження хроматографічної поведінки ЧАС у тонких шарах сорбенту засвідчили, що кількісне визначення ЧАС, до яких належить ДМ, неможливе внаслідок значної їх взаємодії із сорбентом [8].

Очевидно, що визначення можливе іншими сучасними видами йон-парної, а, мабуть,

краще міцелярної хроматографії [9]. Так, йон-парна хроматографія на силікагелі заснована на утворенні йонних пар ЧАС з протийоном, а відтак на розподілі аналіту між рухомою рідкою фазою (РРФ) та сорбентом [9]. Однак до теперішнього часу такі дослідження стосовно ДМ не проводилися, а спроби визначення його зазначеними способами невідомі.

Однозначно, що при визначенні мікрограмових кількостей ЧАС під час фармако-кінетичних досліджень необхідно попередньо ізолювати ці речовини. Завдяки особливостям будови даних речовин їх не вдається виділити з об'єктів звичайними методами (екстракцією органічним розчинником, що не змішується з водою). Аналіз органічних речовин включає стадії пробопідготовки (ізолювання, очищення екстракту від заважаючих речовин, концентрування), уведення очищеного екстракту в аналітичну систему, розділення, а потім кількісне визначення аналіту. Загальними способами екстракції ЧАС є екстракція органічними розчинниками йонних пар ЧАС – протийон, твердофазова екстракція, електрофорез, ТШХ-вилучення, а також пряме уведення у ВЕРХ-систему [10]. Однак при вирішенні питання здійснення аналізу таким чином, дослідники стикаються з певними труднощами. Дещо більш чутливі методики екстракційно-спектрофотометричного визначення ЧАС, які засновані на екстракції асоціатів ЧАС з барвниками, довготривалі, вимагають великої витрати реагентів, зокрема токсичних, таких як хлороформ (екстрагент), і супроводжуються втратами аналізованої сполуки. Так, відомі методики хроматографічного визначення прозерину у поєднанні з ВЕРХ вирізняються високою чутливістю, але низькою вибірковістю стосовно визначуваної сполуки, вимагають високого ступеня очищення екстракту. У описаних методиках визначення прозерину з використанням газової хроматографії, де використовується йон-парна екстракція, на хроматограмах з'являються неідентифіковані піки, які відповідають компонентам біологічних рідин, що утруднює аналіз аж до унеможливлення його виконання в принципі [11].

Останнім часом для визначення низьких концентрацій ЧАС широко застосовуються методи твердофазового концентрування з подальшим спектрофотометричним визначенням, що дозволяє суттєво підвищити чутливість та вибірковість визначення ЧАС у різноманітних складних об'єктах [12]. Проте ці методики скоріше придатні для експресного тестового визначення у водних розчинах.

Рекомендовані до застосування прості у виконанні фотометричні методики визначення ЧАС

у лікарських препаратах, засновані на утворенні комплексних сполук (або йонних асоціатів). Принцип полягає у тому, що ЧАС нейтралізує заряд реагенту; утворена нерозчинна сполука (асоціат) екстрагується органічним розчинником. Оптична густина розчину або екстракту пропорційна концентрації ЧАС. Застосування гібридних методів, що поєднують екстракційний розподіл із подальшим виконанням аналізу інструментальним фізико-хімічним методом, дозволяє істотно підвищити чутливість та точність кількісного визначення різних ЧАС. Однак екстракції притаманна низка недоліків, основні з них полягають у застосуванні пожежонебезпечних і токсичних органічних розчинників, а також у відносно низькій точності визначення.

Запропоновано безекстракційний фотометричний метод визначення ЧАС, однак він характеризується відносно низькою вибірковістю та малою чутливістю [13].

У науковій літературі описані методики фотометричного визначення катіонних ПАР (ЧАС) [14], які засновані на реакціях ЧАС з азобарвником жовтогарячим II (рН 2-8) або пікриновою кислотою, екстрагуванні хлороформом або дихлоретаном відповідно з подальшим вимірюванням світлопоглинання розчину. Аналіз виконують методом градуювального графіка. Однак розчини жовтогарячого II нестійкі, а використання хлороформу або дихлоретану, а також пікринової кислоти створює шкідливі умови праці.

Заслуговує на увагу методика фотометричного визначення мікрограмових кількостей ДМ ($c_n = 0.3$ мкг/мл) з 3',6'-дихлор-2,4,5,7-тетрайодфлуоресцентом (бенгальський рожевий А) за наявності етанолу при рН 2.5-4. Недолік — недостатня стійкість бенгальського рожевого А [15]. Показано можливість екстракційно-фотометричного визначення від 100 до 500 мкг/мл ($c_{\text{вих.}} = 1 \times 10^{-4}$ моль/л) ДМ з 1×10^{-3} моль/л розчином галіону ІРЕА за сполукою інтенсивно-синього кольору ($\lambda_{\text{макс}} = 582$ нм), яку дворазово екстрагують ізобутиловим (або ізоаміловим, бензиловим) спиртом, хлороформом або метилетилкетонем у присутності натрію гідрогенфосфату (рН 2-12). Ступінь вилучення досягає 95 %. Відносна похибка не перевищує 2.4 % [16].

Найбільшого поширення для визначення ДМ у лікарських засобах набула екстракційно-спектрофотометрична методика з використанням еозину Н [17]. Проте для визначення ДМ у біологічних рідинах вона непридатна через недостатню чутливість та вибірковість, а також

порівняно низьку точність при відносно малих концентраціях ДМ.

У Табл. 1 представлені порівняльні дані метрологічних характеристик двох методик кількісного визначення ДМ у модельних сумішах 0.02 % очних крапель, отримані методом фотометрії з використанням барвника еозину Н авторами статті [17] та кінетико-спектрофотометричним методом за ефектом інгібування холін естерази (див. [19, 20]). Як видно з Табл. 1, відома методика фотометричного визначення ДМ з використанням еозину Н не дозволяє отримувати правильні результати, оскільки $\delta > \text{RSD}$. З метою з'ясування причини виникнення систематичної помилки нами була теоретично розрахована невизначеність згідно з ДФУ. Отримані результати наведені в Табл. 2.

Як видно з розрахунків, мінімальна невизначеність фотометричної методики визначення ДМ у модельному розчині 0.2 мг/мл може становити 1.9 % (максимально припустиме для даного розчину значення — 3.2 %). Дещо вищі значення отриманих помилок в експерименті свідчать про похибки невідомого характеру, які властиві власне даному способу виконання аналізу.

Кінетико-спектрофотометричний ензимний метод дозволяє визначати нанограміві кількості ДМ (градувальний графік $\text{tg } \alpha = 8c + 1.33$ ($r = 0.99$), де c — концентрація у нг/мл, у межах від 2 нг до 10 нг до 1 мл). Концентрація $c_n = 2$ нг до мл кінцевого об'єму (відповідає 20 % ступеню інгібування холінестерази) [18]. У випадку вищих концентрацій ДМ випробовуваний розчин проби розбавляють у певну кількість разів і здійснюють аналіз, як завжди, у межах лінійності зазначеної градувальної залежності (I (ст. інг.), % = $9.1c$, де c — концентрація у нг/мл; $r = 0.99$) [19]. Можливість розбавлення розчину проби дозволяє уникати заважаючого впливу основи, що є додатковою перевагою обраного способу під час здійснення визначення ДМ у різноманітних об'єктах, зокрема у біологічних рідинах.

З метою стандартизації процедури здійснення аналізу (зменшення впливу компонентів інфузійного розчину) був використаний метод добавок, який дозволив забезпечити однакові умови для фотометрування досліджуваного розчину та розчину з добавкою відомої кількості ДМ, який виконував роль внутрішнього стандарту. Оскільки метод вимагав дотримання лінійності залежності аналітичного сигналу від концентрації, був вивчений характер залежності ступеня інгібування аналітичної реакції від концентрації ДМ у цих розчинах: без добавки та з добав-

Таблиця 1

Метрологічні характеристики результатів визначення декаметоксину в модельних розчинах фотометричним методом з еозином Н та кінетико-спектрофотометричним ензимним методом

Модельна суміш очних крапель	Вміст декаметоксину, мг у 100 мл водного розчину	Метрологічні характеристики
<i>Фотометричний метод з еозином Н (n = 4; P = 0.95)</i>		
Очні краплі 0.2 мг/мл (0.9 % NaCl)	20 мг	$(\bar{x} \pm \Delta x) = 21.71 \pm 0.76$ $RSD = 2.19 \%$ $\varepsilon = 3.5 \%$ $\delta = 8.5 \%$
<i>Кінетико-спектрофотометричний ензимний метод (n = 5; P = 0.95)</i>		
Очні краплі 0.2 мг/мл (0.9 % NaCl)	20 мг	$(\bar{x} \pm \Delta x) = 19.95 \pm 0.61$ $RSD = 2.48 \%$ $\varepsilon = 3.1 \%$ $\delta = -0.25 \%$

Примітка. $\Delta = (x - \mu) \times 100\% / \mu$, де μ — дійсний вміст.

Таблиця 2

Результати розрахунку невизначеності при здійсненні аналізу модельних сумішей очних крапель декаметоксину 0.02 % відомим методом фотометрії

Операція пробопідготовки	Параметр формули розрахунку	Невизначеність (ДФУ)
Розчин порівняння		
1. Зважування 0.05 г субстанції (РСЗ) ДМ	m_0	(0.2 г до 50 мЛ) 100 % – 0.4 %
2. Доведення об'єму в мірній колбі на 500 мл	500.00	0.07 %
3. Взяття об'єму 0.5 мл отриманого розчину	0.5	1.0 %
4. Взяття об'єму 1.0 мл розчину еозину Н	1.0	0.6 %
5. Доведення об'єму розчину в мірній колбі на 25 мл	25.0	0.23 %
Випробовуваний розчин		
1. Взяття об'єму 0.5 мл модельного розчину	0.5	1.0 %
2. Взяття об'єму 1.0 мл розчину еозину Н	1.0	0.6 %
3. Доведення об'єму в мірній колбі на 25 мл	25.0	0.23 %
$\Delta_{sp} = \sqrt{0.4^2 + 0.07^2 + 1.0^2 + 0.6^2 + 0.23^2 + 1.0^2 + 0.6^2 + 0.23^2} = 1.73 \%$		
$\Delta_{As} = \sqrt{1.73^2 + 0.7^2} = 1.9 \%$		

ками, а саме добавкою 1 та добавкою 2. Кількість добавок було обрано таким чином, щоб різниця оптичних густин за певний час, а відтак тангенсів кутів нахилу, була статистично значущою — умова застосування методу добавок, — а сумарна концентрація ДМ у фотометрованих розчинах знаходилася у межах достовірності їх визначення (градуовального графіка) [20]. Крім того, у спеціально проведених дослідах межі застосування методики були досліджені на серії модельних розчинів з різною концентрацією сироватки плазми крові (досліди *in vitro*). Аналіз отриманих результатів засвідчив, що відносне стандартне відхилення не перевищувало допустимого значення. Оскільки $\delta < RSD$, то результати аналізу модельних розчинів вважали правильними. Опрацьована методика успішно була використана для вивчення процесу всмок-

тування декаметоксину (препарат «Декасан») в умовах шлунково-кишкового тракту тварин [20]. Отже, вибір серед відомих методик високочутливого та достатньо вибіркового кінетико-спектрофотометричного (біохімічного) методу визначення ДМ у широкому концентраційному діапазоні виявився правильний. За чутливістю та вибірковістю він переважав усі розглянуті вище фотометричні методи.

Висновок

У порівняльному аспекті критично розглянуто недоліки та переваги відомих методів кількісного визначення ЧАС, зокрема декаметоксину, у лікарських засобах та біологічних рідинах. Показано перспективність застосування біохімічного ензимного методу для визначення декаметоксину під час здійснення медико-біологічних досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бовтнюшко В.Г. Оценка методов медико-биологического контроля активности холинэстераз крови / В.Г. Бовтнюшко, Б.А. Маркин // Рос. хим. журн. — 1994. — Т. 38, № 2. — С. 96-100.
2. Евтюгин Г.А. Биохимические тесты на основе стабилизированных препаратов холинэстераз — новые подходы / Г.А. Евтюгин, Г.К. Будников, Е.Б. Никольская // Журн. аналит. химии. — 2002. — Т. 57, № 10. — С. 1127-1132.
3. Никольская Е.Б., Евтюгин Г.А. Применение холинэстераз в аналитической химии / Е.Б. Никольская, Г.А. Евтюгин // Журн. аналит. химии. — 1992. — Т. 47, № 9. — С. 1358-1377.
4. Блажеєвський М.Є. Нова аналітична система оцінки каталітичної активності холинэстераз / М.Є. Блажеєвський // Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. «Фармація XXI ст.». — Харків: Вид-во НФаУ «Золоті сторінки». — 2002. — С. 99-100.
5. Блажеєвський М.Є. Кінетичне визначення активності ферменту холинэстерази за реакцією пероксикислотного окиснення та його застосування у біохімічному методі визначення інгібіторів / М.Є. Блажеєвський // Вопросы химии и химической технологии. — 2003. — № 6. — С. 11-18.
6. Палій Г.К., Ковет Т.А., Палій В.П. Антисептики у профілактиці і лікуванні інфекцій. — К.: Здоров'я, 1997. — 201 с.
7. ВФС 42У-13-93. Раствор декаметоксина 0,02 % (глазные капли).
8. Жебентяев А.И., Алексеев Н.А. Ион-парная тонкослойная хроматография лекарственных препаратов, производных четвертичных аммониевых соединений // Фармация. — 1998. — № 7. — С. 21-23.
9. Куликов А.Ю., Галат М.Н., Бойченко А.П. Мицеллярная жидкостная хроматография / А.Ю.Куликов, М.Н. Галат, А.П. Бойченко // Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств : в 3 томах, под ред. В.П. Георгиевского. — Харьков: НТМТ, 2011. — Т.2. — С. 718-790.
10. Жебентяев А.П., Алексеев Н.А. Методы выделения четвертичных аммониевых соединений / А.П. Жебентяев, Н.А. Алексеев // Судебно-медицинская экспертиза. — 1998. — № 1. — С.40-43.
11. Жебентяев А.И. Определение прозерина в биологических жидкостях / А.П. Жебентяев, Н.А. Алексеев // Фармация. — 1999. — № 1. — С. 16-18.
12. Івкова Т.І. Індикаторна система для експресного твердофазно-спектрофотометричного та візуально-тестового визначення катіонних ПАР у водних розчинах / Т.І. Івкова, К.М. Беліков // Методи та об'єкти хімічного аналізу. — 2015. — Т. 10, № 1. — С. 18-22.
13. Климов О.И. Фотометрическое определение поверхностно-активных веществ в присутствии полимерных электролитов / О.И. Климов // Анал. Мечніковського інституту. — 2001. — № 1. — С. 51-53.
14. Закупра В.А. Методы анализа и контроля в производстве поверхностно-активных веществ [Текст] / В.А. Закупра. — Москва: Химия, 1977. — 367 с.
15. А. с. 1012109, МКИ G 01 N21/78. Способ определения декаметоксина / А.И. Жебентяев, Ф.П. Арзамасцев (СССР). — Заявл. 18.12.81; опубл. 15.04.83. Бюл. № 14.
16. Пат. № u200905111 Україна. Спосіб визначення декаметоксину / А.Ю. Волянський, І.Ю. Кучма, А.О. Волков та ін. — Заявл. 25.05.2009; опубл. 25.05.2010. Бюл. № 10.
17. Палій В.Г. Метрологическая характеристика новых антисептических препаратов декасана и горостена / В.Г. Палій // Провизор. — 1998. — № 23. — С. 30-31.
18. Блажеєвський М.Є. Кінетичне визначення інгібіторів холинэстераз біохімічним методом із застосуванням реакції окиснення *n*-фенетидину як індикаторної / М.Є. Блажеєвський, В.В. Дядченко // Фармац. журнал. — 2004. — № 2. — С. 52-58.
19. Блажеєвський М.Є. Кількісне визначення декаметоксину у лікарських формах ензимно-кінетичним методом / М.Є. Блажеєвський, С.А. Карпушина, В.І. Степаненко, С.В. Баюрка // Вісник фармації. — 2007. — № 4 (52). — С. 13-15.
20. Деркач Н.Н. Исследование всасывания декаметоксина в кишечнике у крыс и его влияние на активность холинэстеразы в крови кроликов / Н.Н. Деркач, С.Ю. Штрыголь, О.О. Койро, Н.Е. Блажеєвский // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. — 2015. — Т. 13, № 1. — С. 45-51.

UDC 615.076

Summary

Blazhejevskiy M.Ye., Koval'ska O.V.

National University of Pharmacy

Comparative characteristics of the analytical methods which are suitable for quantitative determination decamethoxine

The review article is devoted to the choice of the analytical methods of the quantitative determination decamethoxine in during biomedical research. In comparative aspect discussed advantages and disadvantages of the known analytical methods of quantification of quaternary ammonium compounds (QAC), in particular decamethoxine in medicines and biological fluids.

In particular, critically has been analyzed of the possibility of use of the known methods of isolation the QAC from the objects with their subsequent determination of chromatographic techniques.

A detailed analysis of the properties of QAC as a cholinesterase inhibitor and shows the prospect of application describing the kinetics of the newly-spectrophotometric method for direct measurement of cholinesterase activity to quantify the decamethoxine as an inhibitor of biochemical reactions in biological fluids (intestinal fluid infusion and/or blood plasma).

Keywords: quaternary ammonium compounds, decamethoxine, the biological fluid, determination, the biochemical method.

УДК 615.076

Резюме

Блажеєвський Н.Є., Ковальська Е.В.

Національний фармацевтичний університет

Сравнительная характеристика аналитических методов, пригодных для количественного определения декаметоксина

Обзорная статья посвящена проблеме выбора аналитического метода осуществления количественного определения декаметоксина при проведении медико-биологических исследований. В сравнительном аспекте рассмотрены преимущества и недостатки известных методик определения четвертично-аммониевых соединений (ЧАС), пригодных для осуществления количественного определения декаметоксина в лекарственных средствах и биологических жидкостях.

В частности, критически проанализированы возможности применения известных способов изолирования ЧАС из исследуемых объектов с последующим их определением хроматографическими методами.

Детально рассмотрены свойства ЧАС как ингибиторов холинэстераз (ХЭ) и показана перспективность применения недавно описанного в литературе кинетико-спектрофотометрического метода прямого измерения активности ХЭ для количественного определения декаметоксина как ингибитора биохимической реакции в биологических жидкостях (инфузионной жидкости кишечника и/или плазмы крови).

Ключевые слова: четвертично-аммониевые соединения, декаметоксин, биологические жидкости, определение, биохимический метод.

Блажеевський Микола Євстахійович. Закінчив хімічний факультет Львівського державного

університету (1979). Д.х.н. (2006). Професор кафедри фізичної та колоїдної хімії НФаУ (2007).

Ковальська Олена Василівна. Викладач кафедри неорганічної хімії НФаУ.

Медичне та фармацевтичне право, судова фармація

УДК 615.21]:342.951:615

Шаповалов В.В., Комар Л.О., Шаповалова В.О., Шаповалов В.В.

Харківська медична академія післядипломної освіти

Департамент охорони здоров'я Харківської обласної державної адміністрації

Дослідження особливостей обігу комбінованих безрецептурних лікарських засобів заспокійливої дії

Проведено аналіз ринку комбінованих безрецептурних лікарських засобів заспокійливої дії шляхом вивчення їхніх термінів реєстрації та перереєстрації, асортименту, складу, лікарської форми та виробників. Встановлено, що в обігу на фармацевтичному ринку України серед досліджуваних лікарських засобів переважно знаходяться препарати на основі валеріани лікарської у вигляді крапель вітчизняного виробництва. На засадах фармацевтичного права та судової фармації встановлено режим контролю комбінованих безрецептурних лікарських засобів заспокійливої дії, що свідчить про їх доступність для пацієнтів. При цьому з'ясовано особливості їх застосування, зокрема комбіновані безрецептурні лікарські засоби заспокійливої дії можуть потенціювати дію седативних, снодійних препаратів, спазмолітиків, гіпотензивних препаратів центральної дії, транквілізаторів, нейролептиків, алкоголю та впливати на швидкість реакції.

Ключові слова: фармацевтичне право, фармацевтичний ринок, обіг, комбіновані безрецептурні лікарські засоби, протоколи провізора, асортимент, судова фармація.

У сучасних умовах нераціональне застосування комбінованих лікарських засобів (КЛЗ) із контрольованими активними фармацевтичними інгредієнтами (АФІ) різних класифікаційно-правових груп (КПГ) продовжує неухильно зростати. Як свідчить судово-фармацевтична практика, особи з адиктивними розладами здоров'я, в основному, спочатку звертаються до аптечного закладу з метою придбання КЛЗ, а якщо придбані КЛЗ не допомагають і хвороба прогресує, то звертаються до лікаря. Така ситуація лише спричиняє загострення захворювання, розвиток інших коморбідних розладів здоров'я внаслідок побічної дії КЛЗ та зростання загальної захворюваності населення [1, 2].

При цьому особливу увагу привертає нераціональне застосування КЛЗ із наркотичними, психотропними, сильнодіючими, отруйними АФІ та прекурсорами. Раніше судово-фармацевтичним аспектам даної проблеми були присвячені наукові праці В.О. Шаповалової, В.В. Шаповалова, А.О. Гудзенка та ін. [3-11]. З'ясовано, що основними споживачами зазначеної категорії КЛЗ є наркозалежні особи, які потребують відповідної фармакотерапії [12-16].

Для фармакотерапії пацієнтів із наркотичною залежністю В.В. Шаповаловим відібрано

перспективні комбінації психоактивних речовин різних КПГ, а також обґрунтовано концепцію інтегрованого підходу до створення КЛЗ широкого спектру дії (динальгін, дифенал, парсикол) [10].

У свою чергу, А.О. Гудзенко доведено застосування КЛЗ у поєднанні з іншими психоактивними речовинами (алкоголь, героїн). Автором запропоновано переліки ЛЗ для фармацевтичного забезпечення пацієнтів з наркопатологією, в яких майже 29 % становлять КЛЗ переважно рецептурної номенклатурно-правової групи (80 %) [3].

Проте для пересічних громадян є актуальним знання особливостей обігу і застосування КЛЗ, що відпускаються саме без рецепта лікаря, їхня безпечність та доступність [17-19].

Мета

Дослідити особливості обігу на фармацевтичному ринку України комбінованих безрецептурних лікарських засобів (КБЛЗ) заспокійливої дії шляхом вивчення їх асортименту за торговими назвами, складом АФІ, виробниками, лікарськими формами, термінами перебування в обігу на фармацевтичному ринку України, а також режиму контролю за класифікаційно-правовою

ознакою, АТС-кодами клініко-фармакологічних груп та профілем безпеки при вживанні пацієнтами відповідно до протоколів провізора з позиції фармацевтичного права та судової фармації.

Матеріали та методи дослідження

Матеріалом дослідження виступали дані наукової літератури; чинні нормативно-правові документи України, протоколи провізора, електронні ресурси мережі Інтернет, інструкції для медичного застосування КБЛЗ. Аналіз ринку КБЛЗ заспокійливої дії відбувався на підставі вивчення термінів реєстрації та перереєстрації цих ліків, асортименту, складу, лікарської форми та виробників. Профіль безпеки досліджуваних КБЛЗ визначався на підставі з'ясування режиму їх контролю, зокрема клініко-фармакологічної крупі, класифікаційно-правової групи та номенклатурно-правової групи [20]. У ході дослідження використовувалися нормативно-правовий, документальний, порівняльний і системний методи аналізу.

Результати дослідження та їх обговорення

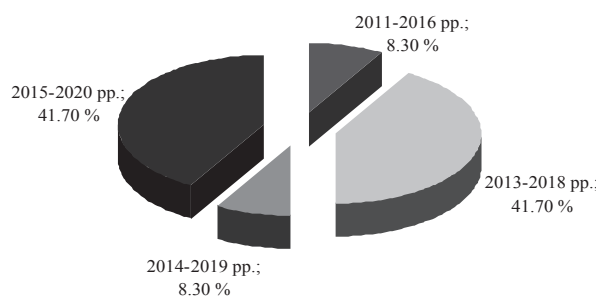
Слід зазначити, що правила відпуску КБЛЗ з аптек та їх структурних підрозділів регламентуються наказом МОЗ України від 19.07.2005 р. № 360 «Про затвердження Правил виписування рецептів та вимог-замовлень на лікарські засоби і виробі медичного призначення, Порядку відпуску лікарських засобів і виробів медичного призначення з аптек та їх структурних підрозділів, Інструкції про порядок зберігання, обліку та знищення рецептурних бланків та вимог-замовлень», а також наказом МОЗ України № 283 від 18.05.2015 р. «Про затвердження Переліку лікарських засобів, дозволених до

застосування в Україні, які відпускаються без рецептів з аптек та їх структурних підрозділів», в якому міститься перелік безрецептурних ЛЗ [21-23].

Окремої уваги заслуговує наказ МОЗ України від 11.10.2013 р. № 875 «Про затвердження протоколів провізора (фармацевта)», де для спеціаліста фармації викладені основні принципи здійснення фармацевтичної опіки відвідувачів аптеки [24]. Відповідно до цього наказу досліджувані КБЛЗ заспокійливої дії увійшли до протоколів провізора, що представлені у Табл. 1.

Проведений аналіз КБЛЗ заспокійливої дії показав, що станом на 01.01.2016 р. в обігу на фармацевтичному ринку України зареєстровано 12 торгових назв ЛЗ [25]. Найбільшу частку становлять КБЛЗ з терміном дії реєстраційного посвідчення на 2013 – 2018 рр. та 2015 – 2020 рр. — однаково по 41.70 % (Рис. 1).

Рисунок 1



Розподіл комбінованих безрецептурних лікарських засобів заспокійливої дії залежно від терміну реєстрації та перереєстрації

Характеристика КБЛЗ за МНН, торговою назвою, складом, лікарською формою, виробником та АТС-кодом наведена у Табл. 2.

Таблиця 1

Наявність комбінованих безрецептурних лікарських засобів заспокійливої дії у протоколах провізора

Активні фармацевтичні інгредієнти	Протоколи провізора
1. Ментол + красавка + конвалія + валеріана. 2. Ментол + красавка + конвалія + валеріана + натрію бромід. 3. Гвайфенезин + валеріана лікарська + меліса лікарська + звіробій + глід звичайний + пасифлора + хміль звичайний + бузина чорна. 4. Валеріана + м'ята перцева + бобівник трилистяний + хміль. 5. Валеріана + меліса + м'ята перцева.	1.1.8. Протокол провізора (фармацевта) при відпуску безрецептурних лікарських засобів «Симптоматичне лікування стресу».
	1.1.9. Протокол провізора (фармацевта) при відпуску безрецептурних лікарських засобів «Сприяння відмові від тютюнокуріння».
	1.1.12. Протокол провізора (фармацевта) при відпуску безрецептурних лікарських засобів «Формування домашньої аптечки першої допомоги».
	1.1.15. Протокол провізора (фармацевта) при відпуску безрецептурних лікарських засобів «Формування аптечки першої допомоги для службових приміщень».
	1.1.14. Протокол провізора (фармацевта) при відпуску безрецептурних лікарських засобів «Формування аптечки першої допомоги для подорожей».
1. Ментол + красавка + конвалія + валеріана. 2. Ментол + красавка + конвалія + валеріана + натрію бромід.	

Таблиця 2

Асортимент комбінованих безрецептурних лікарських засобів заспокійливої дії, що знаходяться в обігу на фармацевтичному ринку України [12, 25]

№	Міжнародна непатентована назва	Торгова назва та термін дії реєстраційного посвідчення	Якісний і кількісний склад активних фармацевтичних інгредієнтів	Лікарська форма	Виробник
1	Ментол + красавка + конвалія + валеріана	Краплі Зелена (02.09.2013-02.09.2018)	1 флакон містить красавки настойки (1:10) – 5 мл; конвалії настойки (1:10) – 10 мл; валеріани настойки (1:5) – 10 мл; ментолу – 0.2 г	Краплі по 25 мл у флаконах	ВАТ «Тернопільська фармацевтична фабрика», м. Тернопіль / ТОВ «Тернофарм», м. Тернопіль, Україна
2		Валокормід (27.12.2013-27.12.2018)	1 мл препарату містить валеріани настойки – 0.33 мл, конвалії настойки – 0.33 мл, беладонни (красавки) настойки – 0.17 мл, натрію броміду – 0.13 г, ментолу – 0.0083 г	Краплі по 30 мл у флаконах	ВАТ «Тернопільська фармацевтична фабрика», м. Тернопіль / ТОВ «Тернофарм», м. Тернопіль, Україна
3	Ментол + красавка + конвалія + валеріана + натрію бромід	Валокормід (27.12.2013-27.12.2018)	1 мл препарату містить: валеріани настойки (<i>Valerianae rhizome cum radicibus</i>) (1:5) (екстрагент – етанол 70 %) – 0.33 мл, конвалії настойки (<i>Convallariae herba</i>) (1:10) (екстрагент – етанол 70 %) – 0.33 мл, красавки настойки (<i>Belladonnae folium aut herba</i>) (1:10) (екстрагент – етанол 40 %) – 0.17 мл, натрію броміду – 0.13 г, ментолу – 0.0083 г	Краплі оральні по 25 мл у флаконах-крапельницях або у флаконах № 1 у паках або без пачки	ТОВ «Тернофарм», м. Тернопіль, Україна
4		Валокормід (12.11.2013-12.11.2018)	1 мл препарату містить: валеріани настойки (1:5) – 0.333 мл, конвалії настойки (1:10) – 0.333 мл, красавки (беладони) настойки (1:10) – 0.167 мл, натрію броміду – 133 мг, ментолу – 8.3 мг	Краплі по 30 мл у флаконах, по 25 мл у флаконах-крапельницях	ВАТ «Фітофарм», м. Бахмут, Донецька обл., Україна
5		Валокормід (21.06.2013-21.06.2018)	25 мл препарату містить: валеріани настойки (1:5) – 8.33 мл, конвалії настойки (1:10) – 8.33 мл, красавки настойки (1:10) – 4.17 мл, натрію броміду – 3.33 г, ментолу рацемічного – 0.208 г	Краплі оральні по 25 мл у флаконах	ТОВ ДКП «Фармацевтична фабрика», м. Житомир, Україна
6	Гвайфенезин + валеріана лікарська + меліса лікарська + звіробій + глід звичайний + пасифлора + хміль звичайний + бузина чорна	Ново-Пасит (22.08.2014-22.08.2019)	1 мл розчину містить: екстракту для Ново-Паситу рідкого (<i>Hyperici herba</i> (трава звіробою), <i>Passiflorae herba</i> (трава пасифлори), <i>Valerianae radix</i> (корінь валеріани), <i>Crataegi folium cum flore</i> (листя та квітки глоду), <i>Lupuli flos</i> (шишки хмелю), <i>Melissae herba</i> (трава меліси), <i>Sambusi flos</i> (квітки бузини)) (1:13, екстрагент – вода) – 0.0775 г, гвайфенезину – 0.04 г	Розчин для внутрішнього застосування по 100 мл у флаконах	«ТЕВА Чех Індастріз с.р.о.», Чеська Республіка
7		Ново-Пасит (30.04.2015-30.04.2020)	1 таблетка містить: екстракту Ново-Паситу сухого (квітки бузини (<i>Sambusi flos</i>), листя та квітки глоду (<i>Crataegi folium cum flore</i>), трава звіробою (<i>Hyperici herba</i>), трава меліси (<i>Melissae herba</i>), трава пасифлори (<i>Passiflorae herba</i>), шишки хмелю (<i>Lupuli flos</i>), корінь валеріани (<i>Valerianae radix</i>)) – 157.5 мг; гвайфенезину – 200 мг	Таблетки, вкриті оболонкою, № 10×1, № 10×3 у блистерах; № 30 у флаконах	«ТЕВА Чех Індастріз с.р.о.», Чеська Республіка

8	Валеріана + м'ята перцева + бобівник трилистий + хміль	Тривалумен (30.04.2015-30.04.2020)	1 капсула містить тривалумену (екстракт сухий (екстрагент – вода) суміші валеріани коренів, м'яти перцевої листя, бобівника трилистого листя, хмелю супліддя у співвідношенні (1:2:2:1)), у перерахунку на суху речовину – 356 мг	Капсули, по 10 капсул у блістері, по 2 блістери у пачці; по 30 капсул у контейнерах; по 30 капсул у контейнері та пачці	ЗАТ НВЦ «Борщівський ХФЗ», м. Київ, Україна
9		Персен (18.02.2015-18.02.2020)	1 таблетка містить екстракту валеріани (коренів) водно-етанольного сухого (<i>Valeriana officinalis L., radix, extractum hydroalcoholic siccum</i>) (4-7:1) (екстрагент – етанол 70 % (об/об)) – 35 мг; екстракту листя меліси сухого (<i>Melissa officinalis L., folium, extractum siccum</i>) (3-6:1) (екстрагент – етанол 50 % (об/об)) – 17.5 мг; екстракту листя м'яти перцевої сухого (<i>Mentha piperita L., folium, extractum siccum</i>) (3-6:1) (екстрагент – етанол 40 % (об/об)) – 17.5 мг	Таблетки, вкриті оболонкою, № 40 (10×4) у блістерах	«Лек фармацевтична компанія д.д.», Словенія
10	Валеріана + меліса + м'ята перцева	Персен Форте (18.02.2015-18.02.2020)	1 капсула містить екстракту валеріани (коренів) водно-етанольного сухого (<i>Valeriana officinalis L., radix, extractum hydroalcoholic siccum</i>) (4-7:1) (екстрагент – етанол 70 % (об/об)) – 87.5 мг; екстракту листя меліси сухого (<i>Melissa officinalis L., folium, extractum siccum</i>) (3-6:1) (екстрагент – етанол 50 % (об/об)) – 17.5 мг; екстракту листя м'яти перцевої сухого (<i>Mentha piperita L., folium, extractum siccum</i>) (3-6:1) (екстрагент – етанол 40 % (об/об)) – 17.5 мг	Капсули тверді № 20 (10×2) у блістерах	«Лек фармацевтична компанія д.д.», Словенія
11		Седасен (08.07.2015-08.07.2020)	1 капсула містить 50 мг валеріани екстракту сухого (<i>Valeriana officinalis L.</i>) (3-8:1) (екстрагент – етанол 80 %); 25 мг м'яти перцевої екстракту сухого (<i>Mentha piperita L.</i>) (4-6:1) (екстрагент – етанол 50 %); 25 мг м'яти лимонної (меліси) екстракту сухого (<i>Melissa officinalis L.</i>) (6-8:1) (екстрагент – етанол 70 %)	Капсули, по 40 капсул у контейнері № 1	Спільне українсько-іспанське підприємство «Сперко Україна», Україна
12		Седасен Форте (09.08.2011-09.08.2016)	1 капсула містить валеріани екстракту сухого (<i>Extractum Valerianae siccum</i>) – 125 мг, м'яти перцевої екстракту сухого (<i>Extractum Menthae piperitae siccum</i>) – 25 мг, меліси (м'яти лимонної) екстракту сухого (<i>Extractum Melissaе siccum</i>) – 25 мг	Капсули № 20 (20×1), № 40 (40×1) у контейнерах в пачці; № 10 (10×1), № 20 (10×2), № 30 (10×3) у блістерах в пачці	Спільне українсько-іспанське підприємство «Сперко Україна», Україна

При аналізі складу наведених у Табл. 2 ліків з'ясовано, що всі вони містять рослинні компоненти, зокрема: валеріану — 100 % ЛЗ; мелісу — 50 % ЛЗ; м'яту перцеву, конвалію, красавку — однаково по 41.6 % ЛЗ; хміль — 25 % ЛЗ та інші, представлені на Рис. 2.

Дослідження КБЛЗ за лікарською формою (Рис. 3) показало, що фармацевтичний ринок України, в основному, представлений краплями (41.70 %) та капсулами (33.30 %), меншість становлять КБЛЗ у вигляді таблеток (16.70 %) та оральних розчинів (8.30 %).

Асортимент КБАЗ заспокійливої дії представлений як вітчизняними виробниками, що становлять 66.6 %, так і іноземними виробниками (з Чеської Республіки та Словенії) — однаково по 16.7 % (Рис. 4).

Отже, на підставі наведеного вище можна зробити висновок, що в обігу на фармацевтичному ринку України знаходяться КБАЗ заспокійливої дії на основі валеріани лікарської переважно у вигляді крапель вітчизняного виробництва.

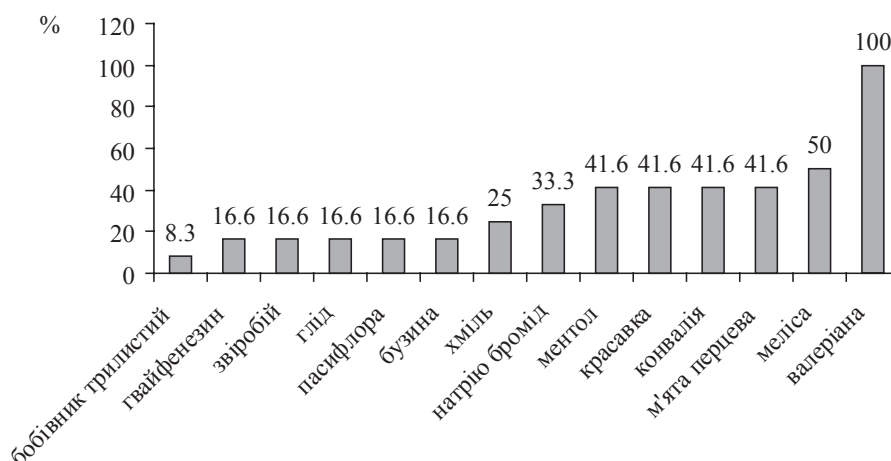
Структура режиму контролю КБАЗ заспокійливої дії представлена у Табл. 3.

При визначенні режиму контролю досліджуваної категорії ЛЗ (Табл. 3) з'ясовано, що за клініко-фармакологічною групою більшість (91.7 %) становлять снодійні та седативні засоби, а за профілем безпеки дії на організм пацієнта всі КБАЗ належать до загальної класифікаційно-правової групи. Крім того, КБАЗ, що вивчаються,

містяться в переліку ЛЗ, дозволених до застосування в Україні, які відпускаються без рецептів з аптек та їх структурних підрозділів, тобто відносяться до безрецептурної номенклатурно-правової групи [21]. Такий режим контролю КБАЗ свідчить про їх доступність для пацієнтів. Проте, на нашу думку, перше призначення КБАЗ заспокійливої дії має робити лікар, оскільки ці засоби мають певні особливості при їх вживанні, що зазначені в інструкціях для медичного застосування (Рис. 5).

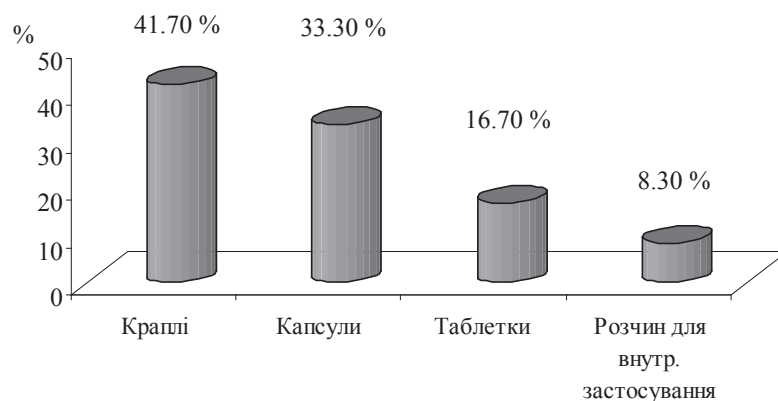
На підставі аналізу інструкцій для медичного застосування КБАЗ заспокійливої дії за розділами «Протипоказання до застосування», «Належні заходи безпеки при застосуванні», «Особливі застереження», «Застосування у дітей», «Застосування у період вагітності або годування груддю» з'ясовано наявність протипоказань до вживання жінкам під час вагітності та лактації, дітям до 3 років, а також жінкам, які лікують-

Рисунок 2



Розподіл складових компонентів комбінованих безрецептурних лікарських засобів заспокійливої дії

Рисунок 3



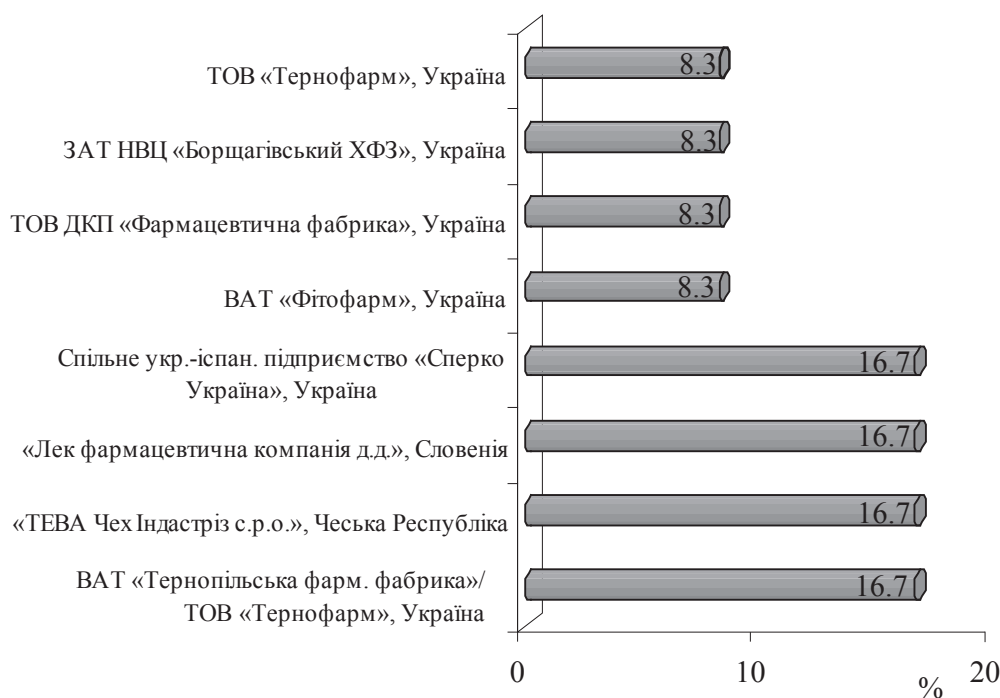
Розподіл комбінованих безрецептурних лікарських засобів заспокійливої дії залежно від виду лікарської форми

Таблиця 3

Структура режиму контролю комбінованих безрецептурних лікарських засобів заспокійливої дії

№	Міжнародна непатентована назва	АТС-код, клініко-фармакологічна група (%)	Класифікаційно-правова група (%)	Номенклатурно-правова група (%)
1.	Ментол + красавка + конвалія + валеріана + натрію бромід	N05C M50 – снодійні та седативні засоби (91.70 %)	Загальна (100 %)	Безрецептурна (100 %)
2.	Гвайфенезин + валеріана лікарська + меліса лікарська + звіробій + глід звичайний + пасифлора + хміль звичайний + бузина чорна			
3.	Валеріана + м'ята перцева + бобівник трилистий + хміль			
4.	Валеріана + меліса + м'ята перцева			
5.	Ментол + красавка + конвалія + валеріана	C01EX – комбіновані кардіологічні препарати (8.30 %)		

Рисунок 4



Структура ринку комбінованих безрецептурних лікарських засобів заспокійливої дії за виробниками

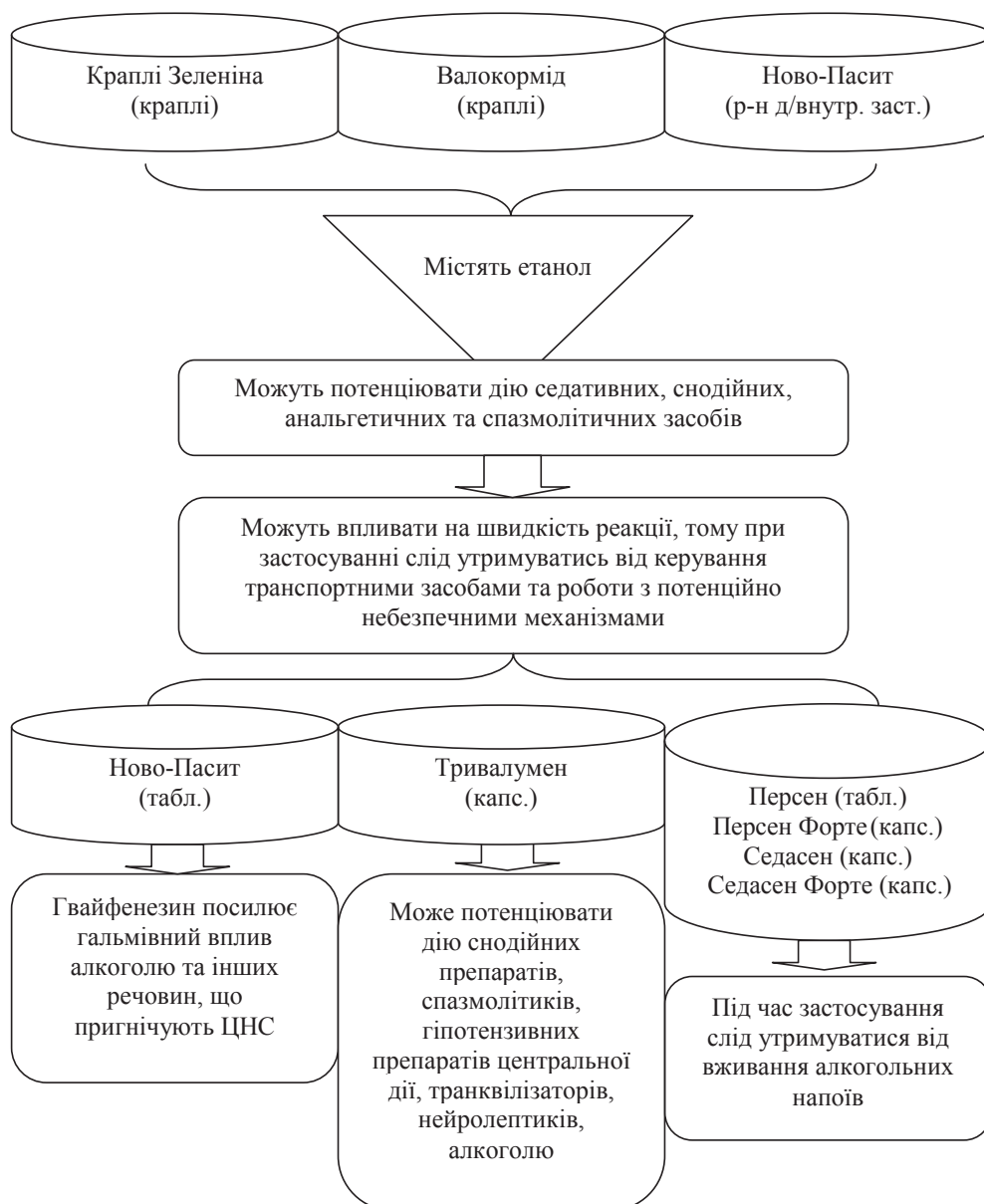
ся від алкогольної залежності, оскільки спиртовмісні КБЛЗ (краплі Зеленіна, валокормід, ново-пасит) можуть посилювати дію алкоголю. Тому, в окремих випадках питання доцільності призначення КБЛЗ заспокійливої дії має вирішувати лікар.

Висновки

На засадах фармацевтичного права та судової фармації досліджено особливості обігу КБЛЗ заспокійливої дії на фармацевтичному ринку України. Встановлено, що в обігу на фармацевтичному ринку України серед досліджуваних

ЛЗ переважно знаходяться ЛЗ на основі валеріани лікарської у вигляді крапель вітчизняного виробництва. При вивченні режиму контролю КБЛЗ з'ясовано, що за клініко-фармакологічною ознакою більшість ЛЗ — 91.7 % — становлять снодійні та седативні засоби (N05CM50); за класифікаційно-правовою ознакою всі ЛЗ належать до загальної групи, а за номенклатурно-правовою ознакою — до безрецептурної групи. Такий режим контролю КБЛЗ заспокійливої дії свідчить про їх доступність для пацієнтів. Проте, незважаючи на вільний доступ КБЛЗ, необхідно враховувати певні особливості їх застосування.

Рисунок 5



Особливості застосування КБЛЗ заспокійливої дії [2, 12, 25]

На підставі аналізу інструкцій для медичного застосування з'ясовано, що КБЛЗ заспокійливої дії можуть потенціювати дію седативних, снодійних препаратів, спазмолітиків, гіпотензивних препаратів центральної дії, транквілізаторів, нейролептиків, алкоголю; можуть впливати на швидкість реакції; такі спиртовмісні КБЛЗ, як краплі Зеленіна, валокормід і ново-пасит протипоказано вживати дітям до 3 років, вагітним, жінкам під час лактації і жінкам, які лікуються від алкогольної залежності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Судебно-фармацевтическое изучение рисков, связанных с доступностью для населения лекарственных средств и экстермпоральной рецептуры / В.В. Шаповалов, В.А. Ша-

повалова, В.В. Шаповалов (мл.) и др. // Научные ведомости Белгородского государственного университета (Медицина. Фармация). – 2015. – № 16 (213), вып. 31. – С. 210-218.

2. Фармацевтичне право в безпечному самолікуванні. Лікарські засоби, які відпускаються без рецепта лікаря / В.О. Шаповалова, В.В. Шаповалов, М.М. Халін та ін.; за ред. В.В. Шаповалова. – Харків: Скорпіон, 2010. – 1200 с.

3. Гудзенко А.О. Організаційно-правове дослідження контрольно-дозвільного обігу комбінованих лікарських засобів: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук: спец. 15.00.01 «Технологія ліків та організація фармацевтичної справи» / А.О. Гудзенко. – Київ, 2008. – 22 с.

4. Комар Л.О. Окремі аспекти обігу комбінованих лікарських засобів з позиції судової фармації / Л.О. Комар, В.О. Шаповалова, В.В. Шаповалов // Актуальні питання боротьби з інфекційними захворюваннями: наук.-практ. конф. за

участю міжнародних спеціалістів, 14-15 травня 2015 р.: тези доп. — Харків, 2015. — С. 25.

5. Організаційно-правові особливості порядку обігу окремих класифікаційно-правових груп контрольованих лікарських засобів в Україні на засадах фармацевтичного права / В.В. Шаповалов (мол.), Л.О. Комар, В.О. Шаповалова, В.В. Шаповалов // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. — 2015. — № 1-2 (26-27). — С. 61-68.

6. Судебно-фармацевтическая характеристика правонарушений в сфере оборота средств и веществ различных классификационно-правовых групп / В.В. Шаповалов (мл.), В.В. Шаповалов, С.И. Зброжек и др. // Фармация Казахстана. — 2015. — № 3 (166). — С. 46-50.

7. Судебно-фармацевтические риски доступности для пациентов оборота комбинированных лекарственных средств [Электронный ресурс] / В.В. Шаповалов (мл.), Л.А. Комар, В.А. Шаповалова, В.В. Шаповалов // Человек и лекарство: XXII Рос. нац. конгр., 6-10 апр. 2015 г. — М., 2015. — С. 284.

8. Шаповалов В.В. Аналіз асортименту кодеїнівмісних лікарських засобів на фармацевтичному ринку України / В.В. Шаповалов, Л.О. Комар // Український вісник психоневрології. — 2015. — Т. 23, Вип. 3 (84), додаток. — С. 46-51.

9. Шаповалов В.В. Організаційно-правові дослідження обігу контрольованих лікарських засобів, що вміщують декстропропоксифен [Електронний ресурс] / В.В. Шаповалов, Л.О. Комар // Аналіз Мечниковського інституту. — 2016. — № 1. — С. 56-60. — Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/ami_2016_1_7.

10. Шаповалов В.В. Організаційно-правові підходи до розробки комбінованих лікарських засобів на основі психоактивних речовин для попередження і лікування наркоманії: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора фарм. наук: спец. 15.00.01 «Технологія ліків та організація фармацевтичної справи» / В.В. Шаповалов. — Київ, 2005. — 44 с.

11. Шаповалов В.В. Судово-фармацевтичне вивчення особливостей обігу контрольованих лікарських засобів із кодеїном на основі фармацевтичного та медичного права / В.В. Шаповалов, В.О. Шаповалова, Л.О. Комар // Український вісник психоневрології. — 2015. — Т. 23, Вип. 4 (85). — С. 131-133.

12. Лекарственные средства в неврологии, психиатрии и наркологии / В.А. Шаповалова, П.В. Волошин, А.В. Стефанов и др. — Харьков: Факт, 2003. — 784 с.

13. Радіонова В.О. Вивчення асортименту снодійних та седативних лікарських засобів, які застосовуються у жінок з адиктивними розладами здоров'я / В.О. Радіонова // Український вісник психоневрології. — 2015. — Т. 23, вип. 3 (84), додаток. — С. 67-72.

14. Шаповалов В.В. Судебно-фармацевтическое изучение уровня борьбы с современной наркотической угрозой для России и Украины / В.В. Шаповалов // Научные ведомости Белгородского государственного университета (Серия: Философия. Социология. Право). — 2014. — № 2 (173), Вып. 27. — С. 144-156.

15. Шаповалов В.В. Судово-фармацевтичне вивчення проблеми зловживання та відпрацювання правових принципів скорочення попиту на психоактивні речовини різних класифікаційно-правових груп / В.В. Шаповалов // Фармацевтичний журнал. — 2014. — № 2. — С. 39-47.

16. Шаповалов В.В. Фармакоекономічне оцінювання розробленого способу фармакокорекції алкогольної абстинентного синдрому у структурі алкогольної залежності / В.В. Шаповалов, І.К. Сосін, Л.О. Комар // Український вісник психоневрології. — 2015. — Т. 23, Вип. 3 (84). — С. 99-102.

17. Вивчення асортименту безрецептурних лікарських засобів, що знаходяться в обігу на фармацевтичному ринку України, для фармакотерапії стресу у жінок / Шаповалова В.О., Шаповалов В.В., Радіонова В.О., Москален-

ко Д.В. // Инновационные подходы к развитию медицины, фармацевтики и эколого-биологических исследований: монография SWorld. — Одесса: Куприенко С.В., 2015. — Р. 3. — С. 63-78.

18. Клинико-фармацевтическая безопасность безрецептурных противоязвенных лекарственных средств с позиции доказательной медицины и фармации / В.А. Шаповалова, В.В. Шаповалов, Н.Н. Рязанцева, Л.А. Комар // Фармация Казахстана. — 2015. — № 1 (164). — С. 32-39.

19. Шаповалов В.В. Медичне і фармацевтичне право, як інструмент поновлення прав пацієнтів адвокатами Ради адвокатів Харківської області у судово-фармацевтичних дослідженнях лікарських і фармацевтичних помилок при здійсненні обігу лікарських засобів [Електронний ресурс] / В.В. Шаповалов, О.В. Рогожнікова, Л.О. Комар // Время. — 05.02.2015. — № 189 (17534). — Режим доступу: <http://timeua.info/pr/050215/89101.html>.

20. Удосконалення обігу лікарських засобів на засадах судово-фармацевтичного критерію «режим контролю»: інформаційний лист про нововведення / В.О. Шаповалова, В.В. Шаповалов (мол.), В.В. Шаповалов, С.І. Зброжек, Л.О. Комар, І.К. Сосін, О.О. Рищенко. — Уст.-розробн.: ХМАПО МОЗ України, Укрмедпатентінформ МОЗ України. — К.: Укрмедпатентінформ МОЗ України, 2015. — № 109-2015, вип. 4. — 4 с.

21. Наказ МОЗ України від 18.05.2015 р. № 283 «Про затвердження Переліку лікарських засобів, дозволених до застосування в Україні, які відпускаються без рецептів з аптек та їх структурних підрозділів» [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/z0653-15>.

22. Наказ МОЗ України від 19.07.2005 р. № 360 «Про затвердження Правил виписування рецептів та вимог-замовлень на лікарські засоби та виробу медичного призначення, Порядку відпуску лікарських засобів і виробів медичного призначення з аптек та їх структурних підрозділів, Інструкції про порядок зберігання, обліку та знищення рецептурних бланків та вимог-замовлень» // Український вісник психоневрології. — 2009. — Т. 17. — Вип. 2 (додаток). — С. 212-222.

23. Надлежа аптечная практика: стандарты качества аптечных услуг (Спільна настанова МФФ/ВООЗ з НАП) [Електронний ресурс]. — Режим доступу: http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/897_009.

24. Наказ МОЗ України від 11.10.2013 р. № 875 «Про затвердження протоколів провізора (фармацевта)» [Електронний ресурс]. — Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20131011_0875.html.

25. Нормативно-директивні документи МОЗ України [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua/liki.php/>.

УДК 615.21]:342.951:615

Резюме

Шаповалов В.В., Комар Л.А., Шаповалова В.А., Шаповалов В.В.

Харьковская медицинская академия последипломного образования
 Департамент здравоохранения Харьковской областной
 государственной администрации

Исследование особенностей оборота комбинированных безрецептурных лекарственных средств успокаивающего действия

Проведен анализ рынка комбинированных безрецептурных лекарственных средств успокаивающего действия путем изучения сроков регистрации и перерегистрации этих лекарств, ассортимента, состава, лекарственной формы и производителей. Установлено, что в обороте на фармацевтическом рынке Украины среди исследуемых лекарственных средств преимущественно находятся ле-

карственные средства на основе валерианы лекарственной в виде капель отечественного производства. На основе фармацевтического права и судебной фармации определен режим контроля комбинированных безрецептурных лекарственных средств успокаивающего действия, который свидетельствует об их доступности для пациентов. При этом определены особенности их применения для пациента, в частности комбинированные безрецептурные лекарственные средства успокаивающего действия могут усиливать действие седативных, снотворных препаратов, спазмолитиков, гипотензивных препаратов центрального действия, транквилизаторов, нейролептиков, алкоголя и влиять на скорость реакции.

Ключевые слова: фармацевтическое право, фармацевтический рынок, оборот, комбинированные безрецептурные лекарственные средства, протоколы провизора, судебная фармация.

UDC 615.21]:342.951:615

Summary

Shapovalov V.V., Komar L.O.,

Shapovalova V.O., Shapovalov V.V.

Kharkiv medical academy of postgraduate education

Department of healthcare of Kharkiv state regional administration

Study of the particularities of the circulation of combined OTC medicines with calming action

In modern terms the irrational use of combined medicines with controlled active pharmaceutical ingredients of different legal and classification groups continues to grow steadily. Aim of the research was to study the characteristics of circulation on the pharmaceutical market of Ukraine of combined OTC medicines with calming action. The study found that circulation on the pharmaceutical market of Ukraine are mainly based medicines with valerian drops as domestic production. In study the control regime of combined OTC medicines found that for clinical and pharmacological basis of most drugs — 91.7 % are hypnotic and sedatives (N05CM50); for the classification and legal grounds all medicines related to the total group, and the nomenclature and legal grounds — to the OTC. This mode

control combined OTC medicines with calming action indicates their availability to patients. However, despite the free access to combined OTC medicines, they should be tailored to suit their application, including combined OTC drugs with calming action may potentiate the action of sedatives, sleeping pills, antispasmodic, antihypertensive medications central action, tranquilizers, antipsychotics, alcohol; can affect the rate of reaction. Alcohol-containing medicines zelenin drops, valokormid and neo-passit not be used for children under 3 years old, pregnant women, women who are being treated for alcohol dependence.

Keywords: pharmaceutical law, pharmaceutical market, circulation, combined OTC medicines, protocols of the pharmacist, forensic pharmacy.

Шановалов Валентин Валерійович. Доцент кафедри медичного та фармацевтичного права, загальної і клінічної фармації Харківської медичної академії післядипломної освіти. К.фарм.н. (2009). Доктор філософії (2010). Доцент.

Комар Лілія Олександрівна. Провідний фахівець відділу експертизи якості матеріалів для клінічних випробувань Департаменту фармацевтичної діяльності Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».

Шановалова Вікторія Олексіївна. Завідувачка кафедри медичного та фармацевтичного права, загальної і клінічної фармації Харківської медичної академії післядипломної освіти. Д.фарм.н. (1996). Професор.

Шановалов Валерій Володимирович. Начальник відділу фармації Департаменту охорони здоров'я Харківської обласної державної адміністрації. Д.фарм.н. (2002). Професор.

До відома авторів журналу «Фармаком»

ВИМОГИ ДО ПУБЛІКАЦІЙ**ЗАГАЛЬНІ ВИМОГИ**

1. Редакція журналу приймає до розгляду аналітичні статті з актуальних питань розвитку науки та інноваційної діяльності у фармацевтичній галузі як в Україні, так і у світі.
2. У журналі також друкуються інформаційні повідомлення про ювілейні дати, пам'ятні та видатні події у сфері фармації.
3. Статті піддаються науковому рецензуванню, за результатами якого ухвалюється рішення про доцільність публікації роботи. Також за результатами наукового рецензування статті можуть бути повернені авторам на доопрацювання. Відправлені авторам на доопрацювання і виправлення статті слід повернути до редакції не пізніше ніж за 7 днів після отримання.
4. Відхилені статті не повертаються і повторно не розглядаються.
5. Редакція залишає за собою право редакційної правки статей, яка не спотворює їхнього змісту.
6. Матеріали статей та коректура авторам не повертаються.
7. Публікація матеріалів у науково-практичному журналі «Фармаком» платна. Вартість розміщення статті — 46 грн / 1 стор. у Word. Якщо публікація термінова, оплата здійснюється за подвійним тарифом.
8. Оплата здійснюється після рецензування статей і їх схвалення до друку, про що авторів повідомляють додатково.
9. Робота подається українською, російською або англійською мовою, в 2 примірниках, підписаних усіма авторами, а також в електронному варіанті електронною поштою або на електронному носії.
10. До статті має додаватися заява автора (за наявності співавторів — спільна, за підписами усіх співавторів) про те, що стаття є власною розробкою автора (авторів), ніде раніше не друкувалася і не знаходиться на розгляді в інших виданнях), і експертний висновок про можливість публікації у відкритій пресі.
11. Відповідальність за достовірність інформації в публікаціях несуть автори.
12. Оригінали статей і рецензій зберігаються в редакції протягом 1 року після виходу відповідного номера.

СТРУКТУРА І ЗМІСТ СТАТТІ

1. УДК (на початку статті в лівому верхньому куті).
2. Назва статті мовою статті (рядковими літерами жирним шрифтом).
3. Прізвище І.Б., Прізвище І.Б. мовою статті.
4. Назва організації або установи, де працює(ють) автор(и), мовою статті.
5. Резюме мовою статті (80-150 слів). У резюме слід відобразити мету статті, постановку проблеми, основні висновки. При складанні резюме рекомендується дотримуватися вимог ДСТУ 7.9-95.
6. Ключові слова (5-7 слів).
7. Основний текст статті. Рекомендується структурувати роботу за допомогою підзаголовків. Стаття може містити такі елементи:

- *Вступ* (слово «Вступ» писати не обов'язково): містить постановку проблеми в загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями; аналіз останніх досліджень і публікацій, на яких засноване розв'язання даної проблеми і на які спирається автор, виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, котрим і присвячується означена стаття; формулювання цілей статті (постановку задачі);
 - *Матеріали і методи досліджень*: викладають основний матеріал дослідження;
 - *Результати досліджень і їх обговорення*: наводять обґрунтування отриманих наукових результатів. У даному розділі слід уникати прямого повторення даних з таблиць. Обговорення результатів необхідно обмежити розглядом лише найважливіших встановлених фактів з урахуванням попередніх даних щодо досліджуваного питання. Інакше кажучи, більша частина обговорення має бути присвячена інтерпретації результатів.
 - *Висновки*: наводять висновки з даного дослідження і перспективи подальших розробок у даному напрямку.
8. Література: список використаних джерел інформації, оформлений згідно з ДСТУ ГОСТ 7.1:2006. Список літератури надається в порядку цитування джерел у статті. У тексті посилання на використані джерела нумеруються в порядку появи і позначаються в квадратних дужках [1, 2, 3-10].
 9. Переклад на англійську та російську мову заголовка статті, П.І.Б. авторів, назв організацій і ключових слів.
 10. Розширене резюме англійською мовою (150-300 слів).
 11. Відомості про авторів мовою статті, що містять:
 - П.І.Б. усіх авторів (повністю, без скорочень);
 - назву посади, наукове звання (із зазначенням року), науковий ступінь (із зазначенням року);
 - місце роботи;
 - робочу адресу, контактні телефон та e-mail для листування (дані не публікуються в журналі).

ВИМОГИ ДО ОФОРМЛЕННЯ ТЕКСТУ

1. Формат сторінки — А4, книжкова.
2. Шрифт — Times New Roman.
3. Розмір шрифту — 14.
4. Інтервал — 2.0.
5. Вирівнювання — по ширині.
6. Поля документа — 2.5 мм.
7. Обсяг — не більше 15 сторінок (без урахування резюме).
8. Усі сторінки тексту мають бути пронумеровані.
9. Скорочення і умовні позначення, крім загальноновживаних у наукових і технічних текстах, застосовують у виняткових випадках або дають їх визначення при першому вживанні.
10. Усі вимірювання подаються в системі одиниць СІ.
11. Усі аббревіатури мають бути розшифровані при першому згадуванні.
12. У числах, які представляють собою десяткові дробі, цілі числа від дробової частини слід відокремлювати точкою.

13. Комп'ютерний набір статті має виконуватися в текстовому редакторі MS Word 97, під час написання в іншій версії — у форматі «rtf».
14. Формули мають бути набрані в редакторі формул, вбудованому в MS Word (Microsoft Equation).

Звертаємо увагу авторів, що при використанні ними формату «docx» деякі символи можуть бути втрачені при редакційній обробці.

ОФОРМЛЕННЯ МАЛЮНКІВ/ТАБЛИЦЬ

1. Ілюстрації мають бути виконані на професійному рівні, відповідати основному змісту статті й мають бути підписані.
2. Малюнки/таблиці наводяться в тексті статті, без обтікання.
3. Посилання на таблиці і малюнки наводяться в тексті статті як (Табл. 1, Рис. 1).
4. Графіки, діаграми та ін. рекомендується будувати в табличному редакторі Excel 97. Якщо є ілюстративний матеріал, створений за допомогою інших програм, зображення необхідно подавати у векторному форматі WMF.
5. На графіку мають бути позначені експериментальні точки.
6. Фотографії, файли з растровими зображеннями мають бути високої якості, не повинні мати дефектів (подряпини, плями, погана різкість, муар тощо). Формати файлів— «tiff», «bmp».
7. Криві, виконані на різних самописцях, мають бути роздруковані на білих аркушах без сітки.
8. Структурні хімічні формули обов'язково мають бути набрані в спеціалізованих програмах типу ChemWin і надані у векторному форматі «wmf».
9. Різні види ілюстративного матеріалу не мають дублювати один одного.

Зверніть увагу! Друкована версія журналу виходить у чорно-білому виконанні, авторам слід це враховувати при кольоровому оформленні графіків і малюнків.

При невиконанні зазначених вимог статті розглядатися не будуть.

Приклад заяви

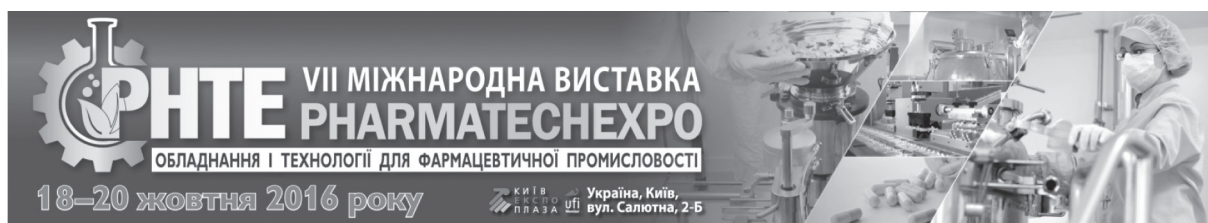
Головному редактору журналу «Фармаком»
члену-кор. НАН України, д.фарм.н., професору
Георгієвському В.П.

ЗАЯВА

Цим засвідчую, що стаття, надана для публікації у науково-практичному журналі «Фармаком» (далі — «Фармаком») на тему «___», (___ стор.) є моєю власною розробкою, раніше не публікувалась і не друкувалась в інших наукових виданнях, не знаходиться на розгляді в інших журналах. Я ознайомився(лася) з вимогами до подання й оформлення наукових статей до журналу та даю згоду на публікацію статті у наступному номері «Фармакома».

«___» _____ 20__ р.

П.І.Б.



VII Міжнародна виставка обладнання та технологій для фармацевтичної промисловості

18-20 жовтня 2016 року

ВЦ «КиївЕкспоПлаза», Київ, Україна

Організатор — Компанія LMT

www.pharmatechexpo.com.ua

Цифри і факти виставки

- 2432 м² виставкової площі
- 120 компаній-учасниць
- 13 країн: Україна, Великобританія, Німеччина, Іспанія, Італія, Канада, Китай, Латвія, Польща, США, Фінляндія, Швейцарія, Японія
- 1826 зареєстрованих фахівців з усіх регіонів України та зарубіжжя
- 6 науково-практичних заходів

Пост-реліз

VII Міжнародна виставка обладнання та технологій для фармацевтичної промисловості PHARMATEchExpo завоювала довіру лідерів ринку

З 18 по 20 жовтня 2016 року у ВЦ «КиївЕкспоПлаза» відбулася VII Міжнародна виставка PHARMATEchExpo – єдина в Україні виставка, яка щорічно збирає провідних зарубіжних і вітчизняних виробників і дистрибуторів обладнання та технологій для підприємств фармацевтичної промисловості.

Головною складовою заходу стала експозиція, присвячена останнім інноваціям і технологіям, які використовуються на всіх етапах від виробництва, контролю якості, упаковки, зберігання до транспортування фармацевтичних препаратів.

Програма виставки була насичена численними семінарами, конференціями, майстер-класами та презентаціями, які зібрали керівників, технологів, завідувачів лабораторій та інших фахівців фармацевтичних підприємств.

Організатор — Компанія LMT.

PHARMATEchExpo відбулася за офіційної підтримки Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я, Міністерства охорони здоров'я України, Державної служби України з лікарських засобів та контролю за наркотиками, Національної академії наук України, Національної академії медичних наук України.

Партнери: Bütler&PartnerLLC, «Михаил Курако», COMAS, KINEMATICA, HARKE Pharma GmbH, «Фарммаш», «ШИМЮкрейн», «Алсі» ЛТД, «МіксЛаб», «АЛТ Україна Лтд», «Укроргсинтез», «ЕСМ УКРАЇНА», «Сок Трейд», NETZSCH, Nabertherm, Waters Corporation, VWR, «Аналітек», Analytik Jena, «МАКРОЛАБ ЛТД», Cole-Parmer, Асоціація представників міжнародних фармацевтичних виробників України AIPM Ukraine, Асоціація «Виробники ліків України», ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів».

Генеральний інформаційний партнер – журнал «Фармацевтическая отрасль».

У цьому році збільшилася виставкова площа і кількість експонентів. Загальна виставкова площа становила **2432 м²**. У виставці взяли участь **120** компаній, які представили торговельні марки з **13** країн: України, Великобританії, Німеччини, Іспанії, Італії, Канади, Китаю, Латвії, Польщі, США, Фінляндії, Швейцарії, Японії.

Своє обладнання та послуги представили такі компанії, як OMAGS.r.l., ECI Packaging Ltd, «БВТ Україна», «КІТМЕД», «СИСТЕМА ЛТД», «Термодистиляція РВ», «СПЕКТРАН», «СИСТЕМИ ЧИСТОЇ ВОДИ», «АЛФЕЯ ЛТД», «Юнайтед Фільтрз», «Євроджет», «Домінанта», «ФІЛТ-ТЕК», SefarAG, «Ароніс Кодінг-Системи», «ЮВІГ», «ГЕНРІХ», «Глюдор», Enviroco Corporation, «БІОЛАБТЕХ ЛТД», «БМТ УА», «Технопролаб», «ХІМЛАБОРРЕАКТИВ» та багато інших.

Участь у PHARMATechEx взяли **22 нових учасника**. Уперше на виставці були представлені такі лідери галузі, як САМРАКPOLANDSp. zo.o., ІМА, MediBalt, RommelagAG, RusselFinex, «Маркезіні Груп Україна», ТК «АВРОРА», «Скайлайн Софтвр», «Інокспа Україна», «ХімМікс», «ЦТО КВАРЦ», НВП «Електрогазохім», «ЮНІБІТ-СЕРВІС», «Ульма Пекеджин Україна», «Олімп-2008», «ЛОГРУС», ПС «ФАРМПРОМ», «СК Трейдінг Груп», «Інтерпромтех», «Спектран», «Київська офсетна фабрика», «ГЛЮДОР».

Тематичні напрямки виставки охопили виробниче і невиробниче обладнання, технології «чистих приміщень», упаковку і пакувальне обладнання, лабораторно-аналітичне обладнання, комплексні рішення для фармацевтичних підприємств, технології виробництва косметичної продукції, сировину та інгредієнти, технології та обладнання для водоочищення та водопідготовки, послуги для компаній фармацевтичної промисловості, навчання та підготовку персоналу.

У рамках виставки традиційно відбулася **науково-практична програма «Дні фармацевтичної промисловості»**, присвячена останнім новинам і тенденціям розвитку фармацевтичної промисловості.

Уперше на майданчику виставки ГК «Віалек» провела професійний бліц-форум «Актуальні питання регуляторної відповідності фармацевтичних підприємств».

Організатором міжнародної конференції «Тенденції у сфері фармацевтичного виробництва і технологій в контексті розвитку української фармгалузі» виступив журнал «Фармацевтическая отрасль».

ТОВ «УКРМЕДСЕРТ» зібрало фахівців на семінарі «Атомно-абсорбційна і емісійна спектроскопія в аналізі лікарських засобів».

У рамках програми фахівці компанії «Стандарти Технології Розвиток» організували семінар «Передовий досвід впровадження системи менеджменту якості як частини інтегрованої системи менеджменту. Досвід світового лідера у виробництві медичних газів ПАТ "Лінде Газ Україна"».

ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» організував науково-практичну конференцію «Державна Фармакопея України. Фармакопейні аспекти стандартизації та забезпечення якості лікарських засобів».

Також відбувся семінар «Огляд основних змін нормативної документації підходів до валідації відповідно до вимог СТ-Н МОЗУ42-4.0:2016 і СТ-Н МОЗУ 42-3.5:2016», організований Державним навчальним центром Належної виробничої / дистриб'юторської практики (GMP/GDP Центр).

Професійна аудиторія відвідувачів виставки становила 1826 фахівців, серед яких керівники і представники таких відомих в Україні та за кордоном підприємств, як «Фармак», ФФ «Дарниця», НВЦ «Борщагівський ХФЗ», «Київський вітамінний завод», корпорація «Артеріум», «Дослідний завод "ДНЦЛЗ"», «Фітофарм», «Інфузія», «Індар», НВК «Інтерфармбіотек», «Інтерхім», «ФармаСтарт», «Фармекс Груп», «ПРО-ФАРМА»,

«ВалартінФарма», «Славія 2000», «Київмедпрепарат», «Фармхім», НВК «Екофарм», «Лекхім-Харків», «Санофі», «ФАРМСТАНДАРТ-БІОЛІК», «Юрія-Фарм», ФК «Здоров'я» та багато інших.

Таким чином, міжнародна виставка PHARMATEchExpo об'єднала експозиційну частину і насичену актуальну ділову програму, дозволила налагодити співпрацю і ознайомитися з новітнім обладнанням і технологіями для фармацевтичного виробництва. Успіх виставки підтверджують контракти, укладені безпосередньо на стендах компаній-учасниць, позитивні відгуки експонентів і їхню готовність взяти участь у роботі наступної виставки.

Організатори дякують партнерам, учасникам та фахівцям за активну підготовку і проведення заходу і запрошують стати частиною VIII Міжнародної виставки обладнання та технологій для фармацевтичної промисловості PHARMATEchExpo!

Дата проведення: 17-19 жовтня 2017 року.

Місце проведення: ВЦ «КиївЕкспоПлаза», Україна, Київ, вул. Салютна, 2-Б.

Детальна інформація:

Тел./Факс: + 380 (44) 206-10-99

marketing@pharmatechexpo.com.ua

www.pharmatechexpo.com.ua