

Зміст

До 70-річчя від дня народження проф. Маслової Наталії Федорівни.....	5
До 70-річчя від дня народження проф. Гризодуба Олександра Івановича.....	7
<u>Міжнародні конгреси, семінари, виставки</u>	
<i>Воловик Н. В., Леонтьєв Д. А., Леонтьєв Д. Д.</i>	
III Міжнародна конференція з академічних і промислових інновацій у фармації, медицині та біології Innporharm 3, 22-23 жовтня 2018 р., Гоа, Індія.....	9
<i>Котова Е. Е., Котов С. А.</i>	
IX Міжнародна фармацевтична конференція «Наука і практика 2018», 7-11 листопада 2018 р., м. Каунас, Литва	12
<u>До введення у дію Державної Фармакопеї України</u>	
<i>Тимченко О. В., Котов А. Г.</i>	
Огляд законодавчих змін у сфері забезпечення якості дієтичних добавок в Україні.....	15
<u>Стандартизація лікарських засобів і валідація методик контролю якості</u>	
<i>Леонтьєв Д. А., Гризодуб О. І., Іванов Л. В., Бевз О. В., Ващенко О. В., Воловик Н. В.</i>	
Застосування математичної моделі для опису термограм з метою визначення часу закінчення висушування: перспективи використання для атестації стандартних зразків	25
<u>Фармакологічні дослідження</u>	
<i>Нікітіна Н. С., Маслова Н. Ф., Леонтьєва Т. Л., Котляр В. О.</i>	
Вивчення нешкідливості препарату «Метфогран», капсули кишковорозчинні.....	33
<i>Цубанова Н. А., Бердник О. Г.</i>	
Гістологічні дослідження впливу комплексної антидіабетичної композиції на стан печінки в щурів на тлі експериментального діабету	40
<u>Дискусійний форум</u>	
<i>Сур С. В.</i>	
Роль і функції Державної Фармакопеї України у фармацевтичному секторі України на сучасному етапі. Нові можливі напрями співпраці з українськими фармацевтичними компаніями	51
<u>Виправлення та доповнення</u>	
Кількісне визначення й однорідність дозованих одиниць: ефекти неоднорідності та забезпечення якості	59

-
- Рецензенти: к. фарм. н., ст. н. с. Дмитрієва М. В.; д. фарм. н., професор Георгіянц В. А.;
д. х. н., професор Гризодуб О. І.; д. фарм. н., ст. н. с. Леонтьєв Д. А.;
 - д. б. н., професор Маслова Н. Ф.; к. е. н. Останіна Н. В.; к. фарм. н. Ханін Д. А.;
 - д. фарм. н., професор Штриголь С. Ю.
 - Випуск підготували: Воловик Н. В., Саматов Р. С., Боярська В. О., Лук'янова І. С., Лук'янова О. С.
 - Рекомендовано до друку вченою радою ДП «Державний науковий центр лікарських засобів
і медичної продукції», протокол № 6 від 11.12.2018.
 - Підписано до друку 24.12.18. Тираж 500 прим.

Содержание

К 70-летию со дня рождения Масловой Натальи Федоровны.....	5
К 70-летию со дня рождения Гризодуба Александра Ивановича	7
<u>Международные конгрессы, семинары, выставки</u>	
<i>Воловик Н. В., Леонтьев Д. А., Леонтьев Д. Д.</i>	
3-я Международная конференция по академическим и промышленным инновациям в фармации, медицине и биологии «Innopharm 3», 22-23 октября 2018 г., Гоа, Индия.....	9
<i>Котова Э. Э., Котов С. А.</i>	
IX международная фармацевтическая конференция «Наука и практика 2018», 7-11 ноября 2018 г., г. Каунас, Литва.....	12
<u>К введению в действие Государственной Фармакопеи Украины</u>	
<i>Тимченко О. В., Котов А. Г.</i>	
Обзор законодательных изменений в области обеспечения качества диетических добавок в Украине.....	15
<u>Стандартизация лекарственных средств и валидация методик контроля качества</u>	
<i>Леонтьев Д. А., Гризодуб А. И., Иванов Л. В., Бевз Е. В., Ващенко О. В., Воловик Н. В.</i>	
Применение математической модели для описания термограмм с целью определения времени окончания высушивания: перспективы использования для аттестации стандартных образцов.....	25
<u>Фармакологические исследования</u>	
<i>Никитина Н. С., Маслова Н. Ф., Леонтьева Т. А., Котляр В. А.</i>	
Изучение безвредности препарата «Метфогран», капсулы кишечнорастворимые.....	33
<i>Цубанова Н. А., Бердник О. Г.</i>	
Гистологическое исследование влияния комплексной антидиабетической композиции на состояние печени у крыс на фоне экспериментального диабета.....	40
<u>Дискуссионный форум</u>	
<i>Сур С. В.</i>	
Роль и функции Государственной Фармакопеи Украины в фармацевтическом секторе Украины на современном этапе. Новые возможные направления сотрудничества с украинскими фармацевтическими компаниями	51
<u>Исправления и дополнения</u>	
Количественное определение и однородность дозированных единиц: эффекты неоднородности и обеспечение качества.....	59

До 70-річчя від дня народження проф. Маслової Наталії Федорівни



9 грудня 2018 року провідний фармаколог України професор Маслово Наталія Федорівна відзначила ювілей.

Наталія Федорівна закінчила Харківський державний університет ім. О. М. Горького (зараз — Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна) в 1972 році і з цього року працює в Державному підприємстві «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції» (ДП «ДНЦЛЗ»). Пройшла шлях лаборанта, наукового співробітника, старшого наукового співробітника, з 1992 р. і до сьогодні — вчений секретар; за сумісництвом була завідувачем лабораторії ферментних препаратів та інгібіторів (1994-2000 рр.), завідувачем лабораторії біохімічної фармакології (2000-2011 рр.), в. о. директора (1998-1999 рр.).

У 1985 році захистила кандидатську дисертацію, в 1994-му — докторську, 2000-го стала професором.

За час роботи в ДП «ДНЦЛЗ» проф. Маслово Н. Ф. зробила вагомий внесок у розвиток фармацевтичної галузі та медичної науки (фармакології) України. За її участю формувалися наукові програми з фундаментальних і прикладних досліджень, представлені в МОЗ України та затверджені Кабінетом Міністрів України, а також готувалися пропозиції щодо розробки технології імпортозамінних і оригінальних препаратів, які були подані на хіміко-фармацевтичні заводи. Проф. Маслово Н. Ф. була членом Ко-

ординаційної ради відділення хімії НАН України, яке визначало перспективну тематику з фундаментальних досліджень зі створення вітчизняних конкурентоспроможних лікарських засобів.

Під керівництвом проф. Маслової Н.Ф. в ДП «ДНЦЛЗ» сформовані такі наукові напрями роботи з фармакології.

Фундаментальний і прикладний напрям з вивчення залежності дії ферментів та інгібіторів залежно від структури, активності й природи походження. За її участю проводилося доклінічне вивчення препаратів на їх основі в різних лікарських формах (таблетки, мазі, розчини для ін'єкцій).

У результаті розвитку зазначеного напрямку видано методичні рекомендації «Експериментальне (доклінічне) вивчення нових ферментних препаратів, що поліпшують процеси травлення» (Київ, 2002), «Доклінічне вивчення інгібіторів протеаз» (Київ, 2007), якими керуються фахівці України під час доклінічного вивчення ферментних препаратів та інгібіторів.

За зазначеним напрямом за її участю вивчено і впроваджено у серійне виробництво 14 ферментних препаратів (з них оригінальні «Нігедаза», таблетки, «Орнізім-Д», гранули, — Дослідний завод «ДНЦЛЗ», та ін.; генерики «Панкреатин-ЗТ», таблетки, — ФК «Здоров'я»; «Панкреатин 8000», таблетки, «Панкреазим», таблетки, «Креазим 10 000», таблетки, «Креазим 20 000», таблетки, — ПрАТ «Технолог»; «Панкреатин форте», таблетки, «Панкреатин для дітей», таблетки, «Сомілаза», таблетки, «Солізім», таблетки, — ПАТ «Вітаміни»; «Мезим», таблетки, — ПрАТ «Індар»; інгібітори на основі контрикалу «Апротинін 10 000», розчин для ін'єкцій, «Апротинін 20 000», розчин для ін'єкцій — ПрАТ «Індар»; та ін.).

Другий напрям — фармакологічне вивчення препаратів, що впливають на травну систему (засоби для застосування в стоматології, препарати для лікування кислотозалежних захворювань, засоби, що застосовуються у разі функціональних шлунково-кишкових розладів, засоби проти нудоти, засоби, що застосовуються у разі захворювань печінки і жовчовивідних шляхів, проносні засоби, антидіарейні й антидіабетичні препарати).

У підсумку видані методичні рекомендації «Доклінічне вивчення БАР, що мають антидіарейну дію» (Київ, 2002). За зазначеним напрямом вивчено і впроваджено у виробництво по-

над 70 препаратів-генериків («Дента», гель, — ПрАТ Фармацевтична Фабрика «Віола»; «Анре», таблетки, — АТ «Стома»; «Но-Х-Ша», таблетки, — ПрАТ «Лекхім-Харків»; «Метоклопрамід», таблетки, «Ондансетрон» — НВЦ «Борщагівський ХФЗ») і ряд нових препаратів («Гастро-Норм», «Альма-Гал» — ПАТ «Галичфарм»; «Полідеканіт», гранули, — ФК «Здоров'я»; й ін.). Як член Форумарного комітету проф. Маслова Н.Ф. брала участь у підготовці Державного формуляра лікарських засобів, була співавтором 9 випусків розділу «Гастроентерологія».

Протягом більше як 25 років вона є членом науково-експертної ради Державного експертного центру МОЗ України (ДЕЦ МОЗ України), а також заступником голови консультативно-експертної комісії з гастроентерології ДЕЦ МОЗ України.

Третій напрям — фармакологічне вивчення препаратів, що впливають на нирки і сечовивідну систему (засоби, що застосовуються в урології), і препарати, що застосовуються у разі доброякісної гіпертрофії передміхурової залози.

У підсумку в співавторстві було видано методичні рекомендації «Методи експериментального моделювання ураження нирок для фармакологічних досліджень» (Київ, 2009); впроваджено у виробництво понад 20 препаратів-генериків («Уролесан», краплі, — ПАТ «Галичфарм»; «Фітолізин», паста, — ПАТ «Фармак»; «Омікс», таблетки, — ПрАТ «Технолог») і ряд нових препаратів («Уронефрон», краплі, «Уронефрон», гель, «Уронефрон», таблетки, — ПАТ «Фармак»; «Квертин», таблетки, «Корвітин», ліофілізований порошок для ін'єкцій, — НВЦ «Борщагівський ХФЗ»; «Простатилен», супозиторії, «Простатилен-Цинк», супозиторії, — ПрАТ «Лекхім-Харків»; «Тиквеол», супозиторії, — ВАТ «Монфарм»; й ін.).

Четвертий напрям — фармакологічне вивчення препаратів, які мають антианемічну дію. Вперше в Україні під керівництвом проф. Маслової Н. Ф. проводилось доклінічне вивчення нових координаційних сполук 3-валентного заліза і було впроваджено у виробництво пре-

парати на їх основі («Ферролек-Здоров'я» — ФК «Здоров'я»; «Феррамін-Віта» — ПАТ «Галичфарм»), препарат для педіатрії «Ферумбо» — НВЦ «Борщагівський ХФЗ», також було доклінічно вивчено та впроваджено ряд генериків («Феррофол» — Дослідний завод «ДНЦЛЗ»; «Феростат» — ПАТ «Лубнифарм»).

Крім зазначених напрямів, проф. Маслова Н. Ф. працювала над фармакологічним вивченням препаратів різних фармакотерапевтичних груп (препарати, які впливають на серцево-судинну систему («Кардуктал» (триметазидин), таблетки, — ПрАТ «Технолог»; «Мілдронат», капсули, — ЧАО «ФФ «Дарниця»), засоби, що діють на респіраторну систему («Бромгексин», таблетки, — НВЦ «Борщагівський ХФЗ»), та ін.).

За участю проф. Маслової Н. Ф. впроваджено у виробництво понад 160 препаратів-генериків і більше 30 нових оригінальних препаратів. Загалом опубліковано 307 статей і тез, 4 монографії (у співавторстві) та 4 видання методичних рекомендацій, 22 охоронних документи України та РФ. Під її керівництвом було захищено 6 кандидатських дисертацій.

Проф. Маслова Н. Ф. є членом спецради Д 64.605.03 при Національному фармацевтичному університеті, була членом спецради Д 64.817.01 при ДП «ДНЦЛЗ» (спеціальність 15.00.03 «стандартизація і організація виробництва лікарських засобів»).

Проф. Маслова Н. Ф. є членом редколегій журналів «Фармаком», «Фармацевтичний журнал», «Український фармацевтичний журнал», є членом Проблемної комісії з фармації при НФаУ.

За свою професійну діяльність проф. Маслова Н. Ф. нагороджена Почесною грамотою МОЗ України (2002, 2013 рр.), Подякою Кабінету Міністрів України (2006 р.), а також грамотами від керівництва заводів.

Наталія Федорівна відома не лише як провідний фахівець у галузі фармакології, а й як талановитий вчений та організатор. Принципова, компетентна у роботі, вона користується заслуженою повагою серед колег.

Колектив ДП «ДНЦЛЗ», ДП «Фармакопейний центр» і редакція журналу «Фармаком» щиро вітають Наталію Федорівну з ювілеєм і бажають міцного здоров'я, творчого натхнення і довгих років плідної роботи.

До 70-річчя від дня народження проф. Гризодуба Олександра Івановича



27 грудня 2018 р. виповнилось 70 років доктору хімічних наук, професору Гризодубу Олександру Івановичу.

Відразу після закінчення (з відзнакою) Харківського державного університету за фахом «Хімія, хімічна метрологія» (1971 р.) Олександр Іванович розпочав свою трудову діяльність у Державному підприємстві «Державний науковий центр лікарських засобів» (ДП «ДНЦЛЗ»), у стінах якого пройшов шлях від молодшого наукового співробітника до завідувача лабораторії хроматографічних методів аналізу ДП «ДНЦЛЗ» (1994 р.). Гризодуб О. І. є одним з ініціаторів створення Державного підприємства «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» (ДП «Фармакопейний центр»), де плідно працює з моменту його заснування (1992 р.), спочатку на посаді заступника директора з наукової роботи, пізніше — на посаді директора (з 2005 р.). Створення такого центру в період набуття Україною незалежності дозволило налагодити ефективну систему стандартизації та реєстрації лікарських засобів та вивести фармацевтичний сектор України на чільні позиції серед країн СНД. Під керівництвом Олександра Івановича ДП «Фармакопейний центр» залишається про-

відною установою України зі стандартизації та контролю якості лікарських засобів.

Проф. Гризодуб О. І. стояв у витоків розробки вітчизняних вимог зі стандартизації та контролю якості лікарських засобів, з командою однодумців розробив наукову концепцію Державної Фармакопеї України (ДФУ), теоретичне підґрунтя системи атестації фармакопейних стандартних зразків ДФУ, програми професійного тестування лабораторій, а також валідації фармакопейних методик з практичним застосуванням. Ці напрями під керівництвом проф. Гризодуба О. І. набули подальшого розвитку.

Гризодуб О. І. є беззмінним науковим керівником Державної Фармакопеї України — конституції якості лікарських засобів, ексклюзивним розробником якої є ДП «Фармакопейний центр». Безпосередньо під його науковим керівництвом створено першу на пострадянському просторі національну фармакопею (2001 р.), гармонізовану з Європейською Фармакопеєю. ДФУ користується повагою вітчизняної та світової фармацевтичної спільноти і має величезний науковий потенціал, що відображається, зокрема, у наявності багатьох національних текстів ДФУ. Гризодуб О. І. є автором таких найважливіших національних текстів ДФУ, як «Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту», «Валідація аналітичних методик та випробувань», а також національних доповнень до загальних монографій на фізико-хімічні методи аналізу. Наразі випущено вже два видання ДФУ із доповненнями, що загалом становить 11 томів.

Унікальна система фармакопейних стандартних зразків ДФУ поєднує традиційний фармакопейний підхід із сучасними потребами регуляторних органів. ДП «Фармакопейний центр» є ексклюзивним провайдером програми професійного тестування лабораторій, аналогів якої немає у світі. Ці напрями відображені в монографії проф. Гризодуба О. І. «Стандартизовані процедури валідації методик контролю якості лікарських засобів» (2016 р.).

Під керівництвом Гризодуба О. І. ДП «Фармакопейний центр» активно співпрацює з фармакопейними органами, установами з реєстрації та контролю якості лікарських засобів у країнах СНД і ЄС, а Державна Фармакопея України набуває міжнародного визнання: досвід створення ДФУ врахований під час розробки фармакопей Казахстану та Білорусі.

Проф. Гризодуб О. І. є послідовним прихильником розвитку та укріплення міжнародних зв'язків між фармакопеями світу, а також світовою фармацевтичною спільнотою. Олександр Іванович — один з ініціаторів та організаторів вступу України до Європейської Фармакопеї, спочатку як спостерігача (1998 р.), а згодом повноправного члена (2013 р.), що є одним із найважливіших етапів курсу на інтеграцію України з Європейським Союзом. Це дало змогу гармонізувати зміст та наблизити стиль та побудову ДФУ до Європейської Фармакопеї, що значно спрощує доступ національних фармвиробників до світового фармацевтичного ринку. Під керівництвом Олександра Івановича налагоджено взаємодію та підписано договори про співробітництво з фармакопеями США (2010 р.) та Великої Британії (2013 р.), а сам Гризодуб О. І. як представник ДП «Фармакопейний центр» є делегатом Конвенції Фармакопеї США з правом голосу (з 2010 р.). Також Олександр Іванович — дійсний член Міжнародної федерації фармацевтів (FIP) та багаторазовий учасник її конгресів.

Гризодуб О. І. є автором 214 наукових статей, 118 тез, 15 авторських свідоцтв і патентів, 10 монографій. Він неодноразово представляв вітчизняну хімічну та фармацевтичну науку на міжнародних конгресах, симпозіумах, з'їздах, конференціях. Кандидат хімічних наук (1982 р.): «Линейные зависимости в тонкослойной хроматографии и их применение к оптимизации условий разделения в бинарных подвижных фазах»; доктор хімічних наук (1990 р.): «Оптимизация хроматографического и спектрофотометрического контроля качества многокомпонентных лекарственных средств на основе метода сравнения»; професор (1996 р.).

Гризодуб О. І. — провідний фахівець України з питань фармацевтичного аналізу, стандартизації і контролю якості ліків і розвитку ДФУ. Основними науковими напрямками досліджень проф. Гризодуба О. І. є теоретичні дослідження залежності хроматографічного утримування від складу багатокомпонентних рухомих фаз,

застосування методу стандарту в багатокомпонентному спектрофотометричному аналізі, кількісне урахування апріорної інформації під час контролю якості багатокомпонентних систем, теоретичні аспекти атестації стандартних зразків, теоретичні аспекти проведення та оцінювання результатів програм професійного тестування, стандартизовані процедури валідації методик аналізу, метрологічні аспекти фармакопейного аналізу тощо.

Олександр Іванович є засновником наукової школи метрології, яка знайшла широке визнання серед спеціалістів фармацевтичного сектора як в Україні, так і за її межами.

Проф. Гризодуб О. І. був науковим керівником з питань якості в Державній програмі розвитку генеричних препаратів в Україні, яка заклала підвалини вітчизняної фармацевтичної промисловості і дозволила їй перейти на європейський шлях розвитку. Він сам є співавтором специфікацій на понад 100 генеричних препаратів.

Олександр Іванович багато уваги та часу приділяє вихованню кадрів для фармації, опікується молодими вченими. Він 26 разів був головою державних екзаменаційних комісій у Національному фармацевтичному університеті та Національному університеті ім. В. Н. Каразіна. Проф. Гризодуб О. І. — член трьох спецрад із захисту дисертаційних робіт (з 1991 р.). Він 46 разів був офіційним опонентом з кандидатських і 13 разів — з докторських дисертацій. Під його науковим керівництвом було захищено 6 кандидатських і 5 докторських дисертацій.

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

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

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

Міжнародні конгреси, семінари, виставки

Воловик Н. В., Леонтьєв Д. А., Леонтьєв Д. Д.

III Міжнародна конференція з академічних і промислових інновацій у фармації, медицині та біології Innopharm 3, 22-23 жовтня 2018 р., Гоа, Індія

З 22 по 23 жовтня 2018 р. на Гоа, Індія, проходила III Міжнародна конференція з академічних і промислових інновацій у фармації, медицині та біології Innopharm 3. Захід був організований під егідою Innovare Academic Sciences (IAS) у співпраці з Paramita Health Care Society за підтримки наукових журналів Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research (AJPCR) та International Journal of Applied Pharmaceutics (IJAP).

Напрями конференції включали, але не обмежувалися такими темами: розробка нових лікарських засобів, доставка ліків, регуляторні питання, дослідження в галузі фармакології, фармацевтичної хімії, біотехнології тощо.

Конференція зібрала понад 600 учасників з 28 штатів Індії та 11 країн світу, які представили 105 усних та 259 стендових доповідей.

Від ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» делегатами стали заступник директора з наукової роботи, начальник відділу валідації та стандартних зразків, д. фарм. н. Леонтьєв Дмитро Анатолійович, заступник начальника відділу валідації та стандартних зразків, к. фарм. н. Воловик Наталя Валеріївна та науковий співробітник сектора інструментальних методів аналізу Леонтьєв Денис Дмитрович.

Леонтьєв Д. А. представив стендову доповідь, присвячену валідації методики спектро-

фотометричного визначення дезлоратадину в таблетках відповідно до концепції невизначеності (співавтори: аспірант НФаУ, інженер департаменту досліджень і розробок ПАТ НВЦ «Борщівський хіміко-фармацевтичний завод» Петрус В. В., к. фарм. н. Воловик Н. В., д. х. н., проф. Гризодуб О. І.). Воловик Н. В. виступила з усною доповіддю щодо розробки процедури кваліфікації персоналу за допомогою спектрофотометричної методики (співавтори: д. фарм. н., ст. н. с. Леонтьєв Д. А., к. фарм. н. Денисенко Н. В., д. х. н., проф. Гризодуб О. І.). Леонтьєв Д. Д. зробив стендову доповідь щодо ідентифікації харчового барвника FCF у таблетках (співавтори: д. фарм. н., ст. н. с. Котов А. А., д. фарм. н., ст. н. с. Леонтьєв Д. А., д. х. н., проф. Гризодуб О. І., к. фарм. н. Воловик Н. В.).

Усі учасники отримали сертифікати. Леонтьєв Д. А. був нагороджений пам'ятним кубком за найкращу стендову доповідь у номінації «Хімія» (1-е місце). Організатори подякували делегатам від ДП «Державний науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» за участь у роботі конференції та урочисто вручили їм пам'ятну дошку та інші сувеніри.

Автори вдячні організаторам конференції за дозвіл на використання фотоматеріалів конференції.



Урочисте привітання почесних гостей конференції



Делегати від ДП «Державний науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»



Церемонія нагородження

Котова Е. Е., Котов С. А.

Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», Україна, Харків

IX Міжнародна фармацевтична конференція «Наука і практика 2018», 7-11 листопада 2018 р., м. Каунас, Литва

З 7 по 11 листопада 2018 р. у м. Каунас, Литва, відбулась IX Міжнародна фармацевтична конференція «Наука і практика 2018».

Співробітники ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» — завідувач сектора експериментальної підтримки розробки монографій на лікарську рослинну сировину, к. фарм. н. Котова Єліна Едуардівна та старший лаборант науково-технічного відділу Котов Семен Андрійович у складі делегації Національного фармацевтичного університету (НФаУ) взяли участь у роботі конференції. Вони презентували результати своїх

наукових досліджень та обговорили перспективи спільних наукових проектів і досліджень із прибалтійськими науковцями.

Котов С. А. зробив доповідь на постерній сесії на тему «Розробка методики ідентифікації елементарних сесквітерпенових лактонів методом ТШХ» (співавтори — завідувач кафедри ботаніки НФаУ, д. фарм. н., проф. Гонтова Т. М., к. фарм. н. Котова Е. Е.).

Делегація взяла участь у роботі спільного круглого столу з науковцями Литовського університету наук про здоров'я та цільових груп за напрямками наукових інтересів.



Візит делегації до Університету Вітовта Великого



Представники делегації та співробітники Литовського університету наук про здоров'я за круглим столом



Доповідь Котова С. А.



Професор кафедри ботаніки НФаУ Гонтова Т. М., зав. сектора експериментальної підтримки розробки монографій на лікарську рослинну сировину Котова Е. Е. разом з аспірантами Гордей К., Яременко М., Колісник Т. і старшим лаборантом Котовим С.

До введення у дію Державної Фармакопеї України

УДК 664.658

Тимченко О. В., Котов А. Г.

Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», Харків, Україна

Огляд законодавчих змін у сфері забезпечення якості дієтичних добавок в Україні

Широка популярність дієтичних добавок зумовлює актуальність проблем забезпечення їх якості та безпечності. Гармонізація законодавства України та Європейського Союзу (ЄС) у сфері харчових продуктів призвела до регуляторних змін у процедурах надходження цих продуктів на ринок України та їх обігу загалом. Для виявлення законодавчо не врегульованих питань у цій галузі зроблено огляд регуляторних змін у сфері обігу дієтичних добавок в Україні. Виявлено невідповідність у визначенні терміна «дієтична добавка» у законодавстві України та ЄС, а також невизначеності переліку речовин, які можуть бути включені до складу дієтичних добавок. Виявлено наявність правил використання вітамінів і мінеральних речовин у складі дієтичних добавок та відсутність відповідного регулювання щодо інших можливих компонентів. Виявлено відсутність чинного регламентуючого документа щодо вмісту забруднювачів хімічної природи та мікробіологічної чистоти дієтичних добавок в Україні. Виявлено порушення законодавства України шляхом зазначення, що дієтичні добавки виявляють лікувальні властивості. Встановлено потребу у валідованих методиках ідентифікації та кількісного визначення компонентів дієтичних добавок та можливість використання для цього Державної Фармакопеї України (ДФУ) під час виробництва та контролю їх якості. Запропоновано у разі включення до складу дієтичних добавок лікарської рослинної сировини для контролю їх якості використовувати відповідні статті та монографії ДФУ. Запропоновано використання статей ДФУ для визначення вмісту забруднювачів хімічної природи та мікробіологічної чистоти дієтичних добавок. Визначено низку законодавчих змін, які можуть сприяти покращенню якості дієтичних добавок: корекція визначення терміна «дієтична добавка»; визначення переліку та дозування біологічно активних речовин, відмінних від вітамінів і мінералів, дозволених або заборонених до включення до складу дієтичних добавок; відновлення процедур експертизи документації на дієтичні добавки, зокрема у разі оцінки складу та дозувань; розробка нових методів ідентифікації та кількісного визначення компонентів дієтичних добавок; перегляд статті «Дієтичні добавки», наведеної у ДФУ 2.0.

UDC 664.658

Summary

Tymchenko O. V., Kotov A. G.

Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines, Kharkiv, Ukraine

A review of the legislative changes in the field of quality assurance of food supplements in Ukraine

The vast popularity of food supplements raises issues of ensuring their quality and safety. The harmonization of the legislation of Ukraine and the European Union has led to regulatory changes in the procedures for entry and turnover of food products in the Ukrainian market. Regulatory changes pertinent to the food supplements turnover in Ukraine have been reviewed to find out legally unresolved issues. The discrepancy between the definitions of the term «food supplement» used in the legislation of Ukraine and the European Union as well as ambiguity about the list of substances allowed to be included in a food supplement composition has been found. There are regulations for the use of vitamins and minerals in the food supplements, but not for the use of other possible ingredients. An absence of a valid normative document regulating the content of impurities of chemical nature and the microbiological purity of food supplements in Ukraine as well as a violation of the Ukrainian law forbidding to attribute therapeutic properties to food supplements. The need for validated methods for identification and quantification of food supplements components has been shown. The requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine are suitable for quality control of the medicinal plant materials included in a food supplement composition. Its analytical procedures for identification and quantification of biologically active substances can be used for quality control of food supplements. For determination of chemical impurities and microbiological purity, corresponding articles and monographs of the State Pharmacopoeia of Ukraine can be used. A number of legislative initiatives should be introduced to improve the food supplements quality, such as: amendment to the term «food supplement»; determination of the list and doses of biologically active substances, other than vitamins and minerals, permitted or prohibited for the use in food supplements; renewal of procedures for the examination of documentation on food supplements, in particular, when assessing the composition and doses; development of new methods for the identification and quantification of the food supplements components; revision of the article «Food supplements» described in the State Pharmacopoeia of Ukraine 2.0.

Keywords: food supplements, quality, legislation of Ukraine, State Pharmacopoeia of Ukraine.

УДК 664.658

Тимченко О. В., Котов А. Г.

Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств», Харьков, Украина

Обзор законодательных изменений в области обеспечения качества диетических добавок в Украине

Широкая популярность диетических добавок обуславливает актуальность проблем обеспечения их качества и безопасности. Гармонизация законодательства Украины и Европейского Союза (ЕС) в сфере пищевых продуктов привела к регуляторным изменениям в процедурах выхода этих продуктов на рынок Украины и их обращения в целом. Для выявления законодательно неурегулированных вопросов в этой области проведен обзор регуляторных изменений в сфере

обращения диетических добавок в Украине. Выявлено несоответствие в определении термина «диетическая добавка» в законодательстве Украины и ЕС, а также неопределенность перечня веществ, которые могут быть включены в состав диетических добавок. Выявлено наличие правил использования витаминов и минеральных веществ в составе диетических добавок и отсутствие соответствующего регулирования в отношении других возможных компонентов. Установлено отсутствие действующего регламентирующего документа по содержанию примесей химической природы и микробиологической чистоте диетических добавок в Украине. Выявлены нарушения законодательства Украины путем указания, что диетические добавки проявляют лечебные свойства. Установлена потребность в валидизированных методиках идентификации и количественного определения компонентов диетических добавок и возможность использования для этого Государственной Фармакопеи Украины (ГФУ) при производстве и контроле их качества. Предложено включение в состав диетических добавок лекарственного растительного сырья для контроля их качества использовать соответствующие статьи и монографии ГФУ. Предложено использование статей ГФУ для определения содержания примесей химической природы и микробиологической чистоты диетических добавок. Определен ряд законодательных изменений, которые могут способствовать улучшению качества диетических добавок: коррекция определения термина «диетическая добавка»; определение перечня и дозирования биологически активных веществ, отличных от витаминов и минералов, разрешенных или запрещенных к включению в состав диетических добавок; восстановление процедур экспертизы документации на диетические добавки, в частности при оценке состава и дозировок; разработка новых методов идентификации и количественного определения компонентов диетических добавок; пересмотр статьи «Диетические добавки», приведенной в ГФУ 2.0.

Ключевые слова: диетические добавки, качество, законодательство Украины, Государственная Фармакопея Украины.

Прагнення підтримки оптимального функціонального стану організму людини шляхом покращення якості харчування призвело до широкої популярності таких спеціальних харчових продуктів, як дієтичні добавки (ДД), що зумовлює високу актуальність проблеми забезпечення їх якості та безпечності. В Україні, як і у Європейському Союзі (ЄС) [1, 2] та США [3], ДД являють собою різновид продуктів харчування, а обіг ДД регулюється законодавством у сфері харчових продуктів.

У 2014 р. у межах міжнародно-технічного співробітництва в Україні розпочато Програму всеохоплюючої інституціональної розбудови CIB (Comprehensive Institution Building Programme) у сфері харчових продуктів в Україні та відкрито проект ЄС «Вдосконалення системи контролю безпечності харчових продуктів в Україні», головною метою якого є вдосконалення системи контролю безпечності харчових продуктів в Україні за принципом «від лану до столу» шляхом гармонізації законодавства України, інституціональної інфраструктури та системи державного контролю України з регуляторною та законодавчою політикою і практиками ЄС [4].

Наявні роботи останніх років, присвячені проблемам обігу ДД в Україні, висвітлюють питання їх ефективності та безпечності [5], основні етапи обігу ДД певних категорій [6], результати маркетингових досліджень ринку ДД [7, 8].

Метою цієї роботи був огляд регуляторних змін у сфері обігу ДД в Україні, викликаних гармонізацією національного законодавства України і ЄС, та виявлення питань, що потребують законодавчого врегулювання.

Головні законодавчі акти у сфері обігу та контролю якості дієтичних добавок. Наразі, як і протягом багатьох років, головним законодавчим актом України у сфері спеціальних хар-

чових продуктів, зокрема ДД, є Закон України № 771/97-ВР «Про основні принципи та вимоги до безпечності та якості харчових продуктів» [9], у який у 2014 р. були внесені суттєві зміни Законом України № 1602-VII від 22.07.2014 «Про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо харчових продуктів» [10]. Метою законодавчих нововведень, які, згідно із Законом України № 1602-VII, вступили в дію у 2015 р., була гармонізація законодавства у сфері харчових продуктів в Україні та ЄС.

Зокрема, законодавчі нововведення передбачали:

- створення єдиного контролюючого органу у сфері безпечності харчових продуктів — Державної служби України з питань безпечності харчових продуктів та захисту споживачів (Держпродспоживслужба [11]);
- покладання відповідальності на всіх етапах обігу харчових продуктів на операторів ринку (згідно з дійсним Законом України № 771/97-ВР «оператори ринку харчових продуктів» — усі учасники ланцюга від виробництва до роздрібної торгівлі);
- уточнення видів правопорушень і адекватності міри покарання;
- відміну низки дозвільних документів і процедур, що відсутні в ЄС;
- відміну державної реєстрації, зокрема ДД;
- впровадження системи аналізу небезпечних факторів та контролю в критичних точках НАССР (Hazard Analysis and Critical Control Points) на підприємствах — операторах ринку харчових продуктів.

Крім зазначених законів України [9, 10], залишаються чинними «Гігієнічні вимоги до дієтичних добавок», які були затверджені Наказом Міністерства охорони здоров'я України (МОЗУ) від 19.12.2013 № 1114 [12].

Існує також Закон України № 2042-VIII від 18.05.2017 «Про державний контроль за додержанням законодавства про харчові продукти, корми, побічні продукти тваринного походження, здоров'я та благополуччя тварин», що встановлює вимоги до державного контролю в сфері харчових продуктів [13].

Виконавчі органи у сфері обігу дієтичних добавок. До прийняття зазначених нововведень головним регулятором сфери обігу спеціальних харчових продуктів, зокрема ДД, було МОЗУ і Санітарно-епідеміологічна служба (СЕС). Наразі таким органом затверджено Кабінет Міністрів України (КМУ) та новий компетентний орган — Держпродспоживслужбу, яка була створена на базі ветеринарної та фітосанітарної служби, інспекції із захисту прав споживачів та СЕС [9, 10, 13].

Держпродспоживслужбі як центральному органу виконавчої влади, що формує та забезпечує реалізацію державної політики у сфері безпечності та якості харчових продуктів, надано значних повноважень (Закон України № 1602-VII; стаття 8), зокрема:

- організацію та здійснення державного контролю у сфері безпечності якості харчових продуктів;
- видачу документів дозвільного характеру, передбачених цим законом;
- здійснення державного контролю за впровадженням постійно діючих процедур, заснованих на принципах системи аналізу небезпечних факторів та контролю у критичних точках (система HACCP);
- уповноваження лабораторій та референс-лабораторій на проведення досліджень (випробувань) об'єктів санітарних заходів для цілей державного контролю тощо.
- здійснення інших повноважень, передбачених цим законом.

Під час здійснення державного контролю безпечності та окремих показників якості харчових продуктів, зокрема і ДД, мають використовуватися методики відбору зразків та їх досліджень (випробувань), що встановлені національними стандартами України. У разі обґрунтування неможливості застосування таких стандартів або їх відсутності застосовуються методики відбору зразків та їх досліджень (випробувань), що встановлені відповідними міжнародними організаціями або законодавством ЄС. У разі відсутності зазначених методик використовуються інші методики, що розроблені та валідовані відповідно до вимог національних стандартів України або документів відповідних міжнарод-

них організацій чи ЄС [9, 10]. Так, наприклад, до Державної Фармакопеї України (ДФУ 2.0, Т. 3, с. 723) введено статтю «Дієтичні добавки» (має рекомендаційний та інформаційний характер), де зазначено, що «для характеристики дієтичних добавок можуть використовуватися відповідні тексти, статті й монографії Фармакопеї» та/або «залежно від складу та форми дієтичних добавок проводять відповідні випробування, необхідні для підтвердження безпеки та якості, згідно з чинними нормативними документами або відповідними загальними статтями і монографіями Фармакопеї».

Переліки референс-методик відбору зразків та їх досліджень (випробувань), що повинні застосовуватися в арбітражних дослідженнях, затверджуються центральним органом виконавчої влади, що формує та забезпечує реалізацію державної політики у сфері безпечності та якості харчових продуктів. У разі відсутності зазначених переліків або відсутності в цих переліках певної референс-методики застосовуються референс-методики, що затверджені відповідними міжнародними організаціями, або, якщо їх не існує, референс-методики, що застосовуються в ЄС [9, 10]. Наприклад, Настава з виробництва безпечних ДД в ЄС (2014) [14, 15] та документ «Якість рослинних препаратів. Специфічні рекомендації для виробництва рослинних препаратів, включаючи екстракти як дієтичні добавки» (2016) [28] охоплюють аспекти якості під час виробництва ДД, що містять рослинні компоненти, а також рекомендують Європейську Фармакопею (Ph. Eur.) як можливе джерело довідкової інформації при стандартизації таких процедур виробництва ДД, як відбір проб і їх підготовка, ідентифікація компонентів рослинної сировини та мікробіологічна оцінка їх якості, процес виробництва екстрактів з рослинної сировини [14, 15]. ДФУ повністю гармонізована з Ph. Eur., тому також може бути використана в Україні з цією метою.

Національним стандартом аналітичних методів ідентифікації та кількісного визначення біологічно активних речовин, які застосовуються під час виробництва та контролю якості лікарських засобів, є ДФУ; її накопичена база стандартизованих методів контролю якості продуктів, які виробляються у формах, описаних у ДФУ (таблетках, капсулах, драже, порошках, рідинах тощо), може бути використана і під час виробництва та контролю якості ДД.

Визначення терміна «Дієтична добавка». Визначення терміна «дієтична добавка» в Україні [9], країнах ЄС [1, 2] та США [3] мають певні розбіжності. В Україні «*дієтична добавка*»,

згідно з новітнім законодавством, визначається як *«харчовий продукт, що споживається у невеликих визначених кількостях додатково до звичайного харчового раціону, який є концентрованим джерелом поживних речовин, у тому числі білків, жирів, вуглеводів, вітамінів, мінеральних речовин (цей перелік не є виключним), і виготовлений у вигляді таблеток, капсул, граже, порошків, рідин або інших формах»* [9].

На відміну від України в країнах ЄС термін «дієтична добавка» («food supplement») має таке визначення: *«концентроване джерело поживних речовин або інших речовин з поживним або фізіологічним ефектом, метою споживання якого є доповнення нормальної дієти, у вигляді як одного компонента, так і в комбінації, виготовлене у дозованій формі, як то капсули, пастилки, таблетки, пігулки та інші подібні форми; саше, ампули, флакони та інші подібні форми упаковки рідин та порошків, що передбачені для споживання у визначених невеликих кількостях»* [2].

Отже, попри намагання гармонізувати законодавства у сфері харчових продуктів в Україні та країнах ЄС, наразі в Україні «дієтична добавка» визначена виключно як концентроване джерело поживних речовин, тоді як в ЄС у ДД можуть бути присутні компоненти з іншим, відмінним від поживного, фізіологічним ефектом.

У листопаді 2015 р. Міжнародною громадською організацією «Асоціація виробників, розробників і операторів ринку спеціальних продуктів та лікувально-профілактичних засобів» [16] була проведена конференція «Новини законодавства у сфері виробництва та обігу спеціальних харчових продуктів» (Київ, 04.11.2015) [17], яка мала на меті розгляд значних змін, що були внесені в регулювання сфери спеціальних харчових продуктів (ДД, харчових продуктів для спеціальних медичних цілей і харчових продуктів для контролю ваги) Законом України № 1602-VII.

На конференції було зазначено, що наразі існує визначення ДД не є прийнятним для операторів ринку, оскільки найчастіше ДД містять у своєму складі продукти рослинного (лікарські та пряно-ароматичні трави) або тваринного походження (продукти бджільництва тощо). Однак такі продукти не включені у визначення ДД, що може призвести до неможливості віднесення ДД, виготовлених з використанням такої продукції, до цієї категорії. Отже, дефініція терміна «дієтична добавка» наразі потребує конкретизації [17].

Із ухваленням закону № 1602-VII поняття «спеціальні харчові продукти» випало з-під регулювання закону № 771/97, що наразі є проблемою для операторів ринку цих продуктів. Тобто таким продуктам було надано статус загальних продовольчих продуктів, у зв'язку з чим вони перестали підлягати експертизі та державній реєстрації у системі закладів МОЗУ. Очевидно, що застосування харчових продуктів спеціального призначення, зокрема і ДД, має здійснюватися під контролем МОЗУ, а не самовільно. У зв'язку з цим, на думку учасників конференції, головним завданням операторів ринку є повернення державної реєстрації таких продуктів [17].

Склад та дозування дієтичних добавок. Наразі існують певні розбіжності у переліку компонентів, що можуть бути включені до складу ДД. Так, згідно з визначенням терміна «дієтична добавка», цей різновид харчових продуктів може містити такі поживні речовини, як білки, жири, вуглеводи, вітаміни та мінеральні речовини, а також інші поживні речовини, перелік яких у законі № 771/97-ВР відсутній [9]. Згідно з документом «Гігієнічні вимоги до дієтичних добавок», ДД «можуть містити широкий спектр поживних речовин та інших інгредієнтів, у тому числі вітаміни, мінерали, амінокислоти, незамінні жирні кислоти, клітковину, різноманітні рослини та екстракти трав» [12]. Незважаючи на певну різницю у визначенні терміна «дієтична добавка», невизначеність переліку компонентів, які можуть бути включені до ДД, зберігається.

Отже, наразі жодним документом чітко не зазначена можливість наявності у складі ДД рослинної сировини, тваринних матеріалів, продуктів бджільництва, живих мікроорганізмів та/або їхніх метаболітів тощо. Це унеможливає віднесення продуктів з такими компонентами до категорії ДД, створюючи складності операторам ринку, та ще раз доводить, що термін «дієтична добавка» потребує конкретизації у законодавстві.

На конференції «Новини законодавства у сфері виробництва та обігу спеціальних харчових продуктів» [17] також була зазначена необхідність конкретизації переліку речовин, що можуть входити до складу ДД поряд з білками, жирами, вуглеводами, вітамінами та мінеральними речовинами.

Перелік вітамінів та мінеральних речовин, які можуть входити до складу ДД, чітко визначений у Додатку 1 «Гігієнічних вимог до дієтичних добавок», а їх хімічні форми — у Додатку 2. Цьому переліку повністю відповідають Додат-

ки 1 та 2 статті «Дієтичні добавки» ДФУ. Згідно з «Гігієнічними вимогами до дієтичних добавок» мінімальний вміст кожного вітаміну та/або мінеральної речовини в рекомендованій щоденній кількості (порції) ДД має становити не менше 15 % від рекомендованої щоденної кількості споживання (добової потреби) вітаміну та/або мінеральної речовини [12].

Максимальний вміст окремих речовин, що характеризують продукт або які вказують на їх походження, має бути науково обґрунтованим та встановлюватися на підставі:

- 1) максимально безпечних рівнів, встановлених шляхом наукової оцінки ризику на підставі наукових даних з урахуванням, якщо це необхідно, різного ступеня чутливості у різних груп споживачів;
- 2) надходження поживних речовин з інших джерел харчування;
- 3) норм фізіологічних потреб населення в основних харчових речовинах.

Чинні «Гігієнічні вимоги до дієтичних добавок» містять норми, які не можуть бути реалізовані внаслідок ліквідації Національної комісії України з Кодексу Аліментаріус (постанова КМУ від 8 вересня 2015 р. № 692).

Варто нагадати, що Codex Alimentarius — це збірник харчових міжнародних стандартів, схвалених Міжнародною комісією FAO/WHO (FAO/WHO). Україна є членом Кодексу Аліментаріус з 2004 р. Кодекс містить стандарти на всі основні види харчових продуктів, а також включає положення щодо гігієни харчових продуктів, харчових добавок, залишків пестицидів, контамінантів, маркування і представлення продуктів, методів їх аналізу та відбору проб [18].

Зміни та доповнення до Додатків 1 та 2 «Гігієнічних вимог...» вносилися, зокрема, за рекомендації Національної комісії з Кодексу Аліментаріус, яка розглядає зазначені питання на підставі:

- 1) представленої інформації про внесення відповідних змін та доповнень до законодавства ЄС;
- 2) наукового обґрунтування та підготовленого звіту (дос'є) відповідно до рекомендацій (методичних документів) відповідних міжнародних організацій.

Отже, ліквідація Національної комісії з Кодексу Аліментаріус робить неможливим гармонізацію законодавства України та ЄС у частині змін у переліку вітамінів та мінеральних речовин, що можуть бути включені до складу ДД.

Крім того, згідно з «Гігієнічними вимогами до дієтичних добавок» оператор ринку під час

реєстрації ДД мав науково обґрунтувати максимальний вміст окремих поживних або інших речовин, зважаючи на вищезазначені дані. Також, згідно з «Гігієнічними вимогами до дієтичних добавок», під час реєстрації ДД будь-яке перевищення вмісту кожної поживної речовини в рекомендованій щоденній кількості ДД мало бути обґрунтоване, але не мало досягати терапевтичної дози та/або триразового значення норми. Наразі за відсутності процедури реєстрації ДД якісний склад ДД та кількісний вміст компонентів ДД залишився поза аналізом спеціалістів.

Залишається неврегульованим питання включення до складу ДД речовин, які раніше у ДД не використовувалися. Згідно з «Гігієнічними вимогами...» [12], якщо законодавством України, Комісією з Кодексу Аліментаріус не встановлені вимоги до критеріїв якості, мінімального та максимального вмісту поживної речовини, така речовина може додаватися до складу ДД лише після її затвердження «в установленому законодавством порядку». Проте наразі цей порядок не конкретизовано.

Згідно з минулою редакцією закону № 771/97-ВР допустимі добові дози споживання ДД мали бути рекомендовані Національною комісією України з Кодексу Аліментаріус та затверджувалися головним державним санітарним лікарем України. Наразі посада головного санітарного лікаря України ліквідована, а уповноважені з рекомендацій та затвердження добових доз споживання ДД не визначені.

На сьогодні серед чинних законодавчих актів, які можуть бути використані при обґрунтуванні складу ДД, варто зазначити оновлені у 2017 р. «Норми фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах і енергії» (Наказ МОЗУ № 1073 від 03.09.2017 р.) [29]. Зазначений документ, поряд із нормами споживання вітамінів, мінералів, білків, жирів та вуглеводів, містить також і норми добового споживання мінорних та біологічно активних речовин їжі із встановленою фізіологічною дією на організм (для дорослого населення): інозиту, L-карнітину, коензиму Q10, холіну, флавоноїдів, глюкозаміну тощо.

Державна реєстрація дієтичних добавок. Закон № 1602-VII скасував державну реєстрацію спеціальних харчових продуктів, зокрема і ДД, а також видачу висновків Державної санітарно-епідеміологічної експертизи [10]. Наразі в переліку наявних реєстрів Держпродспоживслужби реєстр ДД відсутній, але за певними електронними адресами можна отримати реєстри ДД, зареєстрованих в Україні, станом з 2002 по 2012 рік [19].

Постанова Кабінету Міністрів України від 7 серпня 2013 р. № 767 «Про затвердження Порядку віднесення харчових продуктів до категорії харчових продуктів для спеціального дієтичного споживання, функціональних харчових продуктів і дієтичних добавок та їх державної реєстрації» (Офіційний вісник України, 2013 р., № 84, ст. 3110) втратила чинність на підставі постанови Кабінету Міністрів України від 28 січня 2015 р. № 42 «Деякі питання дерегуляції господарської діяльності».

Сертифікація харчових продуктів наразі також не є обов'язковою, окрім випадків, коли законом № 771-97 передбачено видачу міжнародного сертифіката.

Підтвердження ефективності, якості та безпечності дієтичних добавок. Чинне законодавство не вимагає від виробника ДД проведення досліджень ефективності (ані доклінічних, ані клінічних), що є логічним з того погляду, що ДД не мають виявляти лікувального ефекту.

Про ефективність ДД, які є вітамінно-мінеральними комплексами, подібними за складом до композицій, що є лікарськими засобами, можна опосередковано судити за результатами клінічних досліджень останніх (за умов дотримання кількісного та якісного складу компонентів). За наявності у складі ДД лікарських рослин або матеріалів тваринного походження стандартизація складу ДД значно ускладнюється [5].

Щодо якості та безпечності ДД, то донедавна чи не єдиним документом, що їх підтверджував, був Висновок санітарно-гігієнічної експертизи, який містив інформацію про відповідність продукту встановленим медичним критеріям безпеки за результатами ідентифікації, розгляду наданих документів, а також за результатами випробувань, а саме: за мінімальними специфікаціями якості (вмісту діючих речовин відповідно до рецептур виробника), за рівнем вмісту важких металів, залишкових кількостей пестицидів, вмісту афлатоксинів, а також мікробіологічних досліджень.

Однією з ключових новацій, внесених до чинного законодавства, є те, що наразі єдиним документом, що має супроводжувати спеціальні харчові продукти (зокрема, і ДД) в обігу є товарно-транспортна накладна. На конференції «Новини законодавства у сфері виробництва та обігу спеціальних харчових продуктів» [17] було зазначено, що у операторів ринку це нововведення викликало найбільше проблем.

Наслідком новацій стали певні ускладнення під час реалізації ДД у зв'язку з неготовністю деяких операторів ринку до нових норматив-

них вимог, зокрема до відповідальності, яка вимагає більш ретельного підходу до визначення якості та безпечності продуктів. Зокрема, можна зазначити неготовність торгових та аптечних мереж брати на реалізацію ДД, у яких відсутні документи, що підтверджують їх якість та безпечність (санітарно-гігієнічні висновки) [17, 20].

У цих нових умовах спеціалізовані організації, що раніше здійснювали санітарно-епідеміологічну експертизу, запропонували ринку проведення випробувань та підготовку звіту про віднесення продукту до категорії «Дієтична добавка». Звіт надається за результатами аналізу складу продукту, показників його якості, матеріалів попередніх наукових досліджень, а також відповідності критеріям безпеки. Звіт містить також проект тексту для маркування продукту. Проте такий документ не передбачений законодавством.

Водночас компанії, які встигли отримати санітарно-гігієнічні висновки СЕС до вступу в дію законодавчих змін, можуть ввозити та реалізовувати продукцію на їх підставі протягом періоду чинності цих документів (3 роки) [20].

Згідно з «Гігієнічними вимогами до дієтичних добавок», критерії якості для поживних речовин, що використовуються для виробництва ДД, зокрема визначених Додатком 2, мають відповідати вимогам законодавства України або нормативам, встановленим Комісією з Кодексу Аліментаріус, проте останнє не може бути реалізоване внаслідок відсутності такої комісії.

Очевидно, що однією з найважливіших ланок забезпечення якості й безпечності ДД є підтвердження якісного та кількісного складу компонентів. Ідентифікація та кількісне визначення компонентів ДД мають проводитися за валідованими методиками, які мають міститися у Технічних умовах — документі, затвердженому оператором ринку, в якому визначені технічні вимоги до харчових продуктів та/або процесів їх виробництва [9]. Отже, для контролю якості ДД також можуть використовуватися аналітичні методи ідентифікації та кількісного визначення біологічно активних речовин, описані у ДФУ (див. вище).

Окремо постає питання оцінки мікробіологічної чистоти та вмісту забруднювачів хімічної природи у ДД, які в Україні протягом тривалого часу були регламентовані нормативним документом тимчасової дії — ГН 4.4.8.073-2001 «Тимчасові гігієнічні нормативи вмісту контамінантів хімічної і біологічної природи у біологічно активних добавках» [21]. Так само у частині регламентації проведення мікробіологічних

досліджень [21] посилалися на СанПіН 42-123-4940-88 «Микробиологические нормативы и методы анализа продуктов детского, лечебного и диетического питания и их компонентов», затверджені ще за часів СРСР розпорядженням заступника головного державного санітарного лікаря СРСР № 42-123-4940-88 від 21.12.1988. Проте наразі легітимність застосування «Тимчасових гігієнічних нормативів ...» [21] є дискусійною, бо цей документ вводився тимчасово, на термін 5 років. Дія СанПіН 42-123-4940-88 в Україні також скасована розпорядженням КМУ від 20.01.2016 р. № 94-р «Про визнання такими, що втратили чинність, та такими, що не застосовуються на території України, актів санітарного законодавства».

Затверджені у 2013 р. «Гігієнічні вимоги до дієтичних добавок» [12], як і закони № 771/97-ВР [9] та № 1602-VII [10], не містять конкретних вимог до вмісту забруднювачів хімічної природи та вимог до мікробіологічної чистоти ДД. Діючі Державні санітарні норми «Медичні вимоги до якості та безпечності харчових продуктів та продовольчої сировини», затверджені Наказом МОЗУ від 29.12.2012 № 1140, втрачають чинність 01.03.2019 (згідно з Наказом МОЗУ від 18.08.2014 № 576).

У 2013 р. були введені в дію Державні гігієнічні правила і норми (ДГПіН) «Регламент максимальних рівнів окремих забруднюючих речовин у харчових продуктах» (Наказ МОЗУ від 13.05.2013 № 368) [22], які припинили дію низки пунктів документа, що був затверджений ще за часів СРСР, — «Медико-биологические требования и санитарные нормы качества продовольственного сырья и пищевых продуктов» (Наказ МОЗ СРСР № 5061-89 від 01.08.1989 р.), зокрема щодо допустимого вмісту в харчових продуктах мікотоксинів, свинцю, кадмію, ртуті. Проте [22] не містить вимог до мікробіологічної чистоти як продуктів харчування загалом, так і ДД зокрема.

Отже, аналіз законодавства щодо вимог до мікробіологічної чистоти та вмісту забруднювачів хімічної природи у ДД свідчить про відсутність відповідного дійсного регламентуючого документа. У цих умовах оператори ринку також можуть керуватися відповідними вимогами ДФУ, яка містить вичерпну інформацію з цих питань та регламентує зазначені дослідження для різних лікарських форм, відповідних передбачуваному застосуванню, у вигляді яких виготовляються ДД (таблетки, капсули, драже, порошки, рідини тощо).

Одним з критеріїв якості ДД є надання достовірної інформації споживачеві шляхом мар-

кування та етикетування продукту. Згідно з Законом України № 771/97-ВР, ДД не можуть мати лікувальної дії, а для їх маркування заборонено використовувати вислови щодо можливої лікувальної дії, втамування болю, а також листи подяки, визнання, поради, якщо вони пов'язані з лікуванням чи полегшенням умов перебігу захворювань, а також посилання на таку інформацію (стаття 39 розділу VI) [9].

Також у маркуванні можуть бути зазначені певні речовини та їх кількість без зазначення властивостей, які харчовий продукт має завдяки цим речовинам. Водночас оператор ринку (виробник) повинен мати докази щодо вмісту цих речовин, якими, зокрема, можуть бути результати досліджень (випробувань), що належать оператору ринку, іншим суб'єктам, або дані постачальників інгредієнтів.

Наразі зміст етикетки ДД, як і текст її реклами, є відповідальністю виробника, чинним законодавством скасовано затвердження тексту для етикетування ДД та погодження тексту реклами ДД [23]. Попри це, численні ДД, що реалізуються у торговельних та аптечних мережах, на упаковці містять інформацію щодо їх лікувального ефекту, що є прямим порушенням законодавства України.

Також порушенням закону є розповсюдження інформації, зокрема у комерційних довідкових виданнях та наукових статтях, щодо віднесення ДД до певних категорій за їх фармакотерапевтичними властивостями, зокрема «згідно класифікації АТС» [6-8, 24]. У цьому зв'язку варто нагадати, що класифікаційна система АТС (Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system) була прийнята Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) як міжнародний стандарт методології, призначений для проведення статистичних досліджень у сфері споживання лікарських засобів у різних країнах [24, 25], і ця система не застосовується до продуктів, які не мають терапевтичного ефекту. Наведена у ряді робіт [6-8] «класифікація ДД за класифікацією АТС» не містить притаманних цій системі 7-значних АТС-кодів, тобто така інформація є недостовірною.

Система НАССР. Згідно з прийнятими змінами у законодавстві оператори ринку на всіх стадіях виробництва та обігу (від приймання сировини до реалізації продукту) повинні впровадити постійно діючі процедури, що базуються на принципах системи НАССР (Hazard Analysis and Critical Control Points) — упереджувальної системи, що ідентифікує, оцінює та контролює небезпечні фактори, важливі для безпеки харчових продуктів (мікробіологічні, токсиколо-

гічні, механічні, фізичні тощо), забезпечуючи управління процесами так, щоб мати змогу запобігти негативному впливу цих факторів. За разом сертифікація постійно діючих процедур, заснованих на принципах системи НАССР, не є обов'язковою [9, 10].

Концепція НАССР та рекомендації щодо її застосування були вперше викладені у стандарті Комісії Кодексу Аліментаріус САС/RCP 1-1969 (Rev. 4-2003) «Рекомендована міжнародна збірка правил гігієни харчових продуктів» [26].

Основу системи НАССР становлять 7 принципів (або етапів розробки плану НАССР), послідовна реалізація яких дозволяє розробити, запровадити та успішно управляти якістю та безпекою продукції на виробництві.

Визначення небезпечних факторів і аналіз небезпек. Ідентифікація небезпечних факторів і оцінка ризиків, які пов'язані з виробництвом продуктів харчування, починаючи з отримання сировини до кінцевого споживання, включаючи всі стадії життєвого циклу продукції (обробку, переробку, зберігання та реалізацію), з метою виявлення умов виникнення потенційного ризику (ризиків) і встановлення необхідних заходів для їх контролю.

Визначення критичних контрольних точок (ККТ). Ідентифікація етапів, операцій і процедур виробництва харчових продуктів, що охоплюють поставку сировини, підбір інгредієнтів, переробку, зберігання, транспортування, складування і реалізацію, які можуть контролюватися організацією для усунення небезпечного фактора та/або зниження ризику до прийняттого рівня.

Визначення критичних меж. Встановлення в документах і дотримання граничних значень параметрів для підтвердження того, що ККТ знаходяться під контролем.

Створення системи моніторингу для ККТ. Розробка системи моніторингу, що дозволяє забезпечити контроль ККТ на основі планованих заходів або спостережень.

Визначення необхідних заходів для усунення невідповідностей, якщо результати моніторингу свідчать про порушення критичних меж або відсутність контролю в ККТ. Розробка коригувальних дій і застосування їх у разі негативних результатів моніторингу.

Встановлення процедур верифікації системи НАССР для підтвердження її функціонування. Розробка процедур перевірки, які мають регулярно проводитися для забезпечення результативного функціонування системи НАССР.

Фіксування результатів функціонування системи НАССР. Документування всіх проце-

дур системи, форм і способів реєстрації даних, що належать до системи НАССР.

Проте у ЄС існує низка спеціальних настанов щодо забезпечення якості виробництва ДД. Так, міжнародною організацією Food supplements Europe (FSE; <http://www.foodsupplementseurope.org/>) підготовлено настанову «GMP для виробників дієтичних добавок» (2014) [27], а Європейською асоціацією виробників продуктів здоров'я ЕНРМ (European Federation of Associations of Health Product Manufacturers; <https://www.ehrpm.org/>) — «Настанову з виробництва безпечних ДД у ЄС» (2007 р.) [14], друге видання якої (2014) [15] доповнене аспектами якості при виробництві ДД з рослинними компонентами. Україна мала би наслідувати цей підхід, особливо у сфері виробництва ДД з рослинними компонентами.

Міжнародна організація зі стандартизації (ISO) намагалась врахувати особливості виробництва харчової продукції шляхом розробки стандарту ISO 15161 (2001 р.), який містить рекомендації щодо застосування вимог стандарту ISO 9001 у харчовій промисловості. У ньому зроблено спробу об'єднати принципи НАССР із загальною ідеологією системи управління якістю та її принципами. Однак, будучи рекомендаційним, стандарт ISO 15161 не виконав завдання щодо взаємного визнання результатів сертифікації систем менеджменту, що включає реалізацію виробниками харчової продукції принципів НАССР.

Надалі ISO розробила і опублікувала стандарт ISO 22000:2005 «Системи менеджменту безпеки харчової продукції. Вимоги». Цей стандарт узагальнює накопичений досвід впровадження систем управління якістю та НАССР у різних країнах у межах існуючого спектра національних стандартів і встановлює вимоги до системи менеджменту безпеки продукції у всьому харчовому ланцюжку, починаючи від організацій, традиційно задіяних в харчовому ланцюжку (вирощування — реалізація), до організацій, продукція яких пов'язана з виробництвом харчової продукції (наприклад, виробники миючих засобів, інгредієнтів, устаткування, які будуть контактувати з продуктом під час його виробництва).

В основу стандарту ISO 22000:2005 покладено 8 основних принципів системи менеджменту якості, водночас повністю повторюється і структура стандарту ISO 9001. Принципи системи менеджменту якості доповнені основними принципами системи НАССР і елементами таких систем, як GMP (належна виробнича прак-

тика), GHP (належна гігієнічна практика), GLP (належна лабораторна практика) та ін.

В Україні існує Національний стандарт ДСТУ ISO 22000:2007 «Системи управління безпечністю харчових продуктів», ідентичний стандарту ISO 22000:2005.

Упродовж 2015-2016 рр. проектом ЄС [4] було організовано загальний навчальний курс з проведення аудитів для 500 представників Держпродспоживслужби, з них 318 інспекторів отримали кваліфікацію аудитора НАССР. У 2017 р. для інспекторів, які показали найкращі результати, був організований курс поглибленого вивчення системи НАССР і 60 інспекторів Держпродспоживслужби отримали кваліфікацію провідного аудитора НАССР. Це дозволяє сподіватися на подальший розвиток ефективної системи якісного контролю обігу ДД.

Висновки

Аналіз новітнього законодавства України у сфері обігу ДД виявив потребу у певних законодавчих змінах, які б дозволили не тільки зберегти, але й суттєво покращити якість цих продуктів. Серед першочергових змін варто зазначити: корекцію визначення терміна «дієтична добавка»; визначення переліку та дозування речовин, відмінних від вітамінів і мінералів, дозволених та/або заборонених до включення до складу ДД; відновлення процедур експертизи документів на ДД, тому що зараз як склад, так і дозування таких продуктів залишилися практично без оцінки спеціалістів; розробку нових методик ідентифікації та кількісного визначення компонентів, що входять до складу ДД, із використанням наявних статей та монографій ДФУ; перегляд існуючої статті «Дієтичні добавки» у ДФУ 2.0, що має рекомендаційний та інформаційний характер, для гармонізації з вимогами як ЄС, так і України.

ЛІТЕРАТУРА

1. Baraniak B., Kujawski R., Ozarowski M. Law regulations concerning food supplements, dietetic food and novel food containing herbal substances // *Herba Pol.* — 2016. — Vol. 62, № 4. — P. 97-106.
2. Directive 2002/46/EC of the European Parliament and of the Council of 10 June 2002 on the approximation of the laws of the Member States relating to food supplements // *Official Journal of the European Communities* (12.07.2002). — L183. — P. 51-57. — [Електронний ресурс]. — Режим доступу: https://www.fsai.ie/uploadedFiles/Consol2002_46.pdf, вільний. — Загол. з екрана (дата звернення 07.06.2018).
3. Brown A. An overview of herb and dietary supplement efficacy, safety and government regulations in the United States with suggested improvements. Part 1 of 5 series // *Food and Chemical Toxicology.* — 2017. — Vol. 107. — P. 449-471.
4. Проект ЄС «Вдосконалення системи контролю безпечності харчових продуктів в Україні» [Електронний ресурс]. — Режим доступу: http://consumer.gov.ua/Pictures/Files/Editor/document/Brief%20Info%20for%20SSFSCP%20Website_

UKR.pdf, вільний. — Загол. з екрана (дата звернення 24.06.2018).

5. Супрун Э. Лекарства и биологически активные добавки: современный взгляд на оценку соотношения эффективности/безопасность // *Здоров'я України.* — 2018. — № 3 (424). — С. 22-25.
6. Малініна Н., Євтушенко О. Порядок обігу дієтичних добавок, які вміщують у своєму складі харчові добавки, на фармацевтичному ринку України // *Traektoriā Nauki. Path of Science.* — 2017. — Vol. 3, № 5. — [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://pathofscience.org/index.php/ps/article/view/329>, вільний. — Загол. з екрана (дата звернення 01.11.2018).
7. Darzuli N., Denys A., Hroshovyi T. Marketing research of the market of drugs and dietary supplements used for treatment of inflammatory diseases of the urinary system // *Фармацевтичний часопис.* — 2017. — № 4. — P. 50-56.
8. Дарзулі Н., Грошовий Т. Маркетингові дослідження ринку дієтичних добавок для лікування запальних захворювань сечовивідної системи / Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження: Матеріали І Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. (5 квітня 2018 р., м. Харків). — Харків: НФаУ, 2018. — [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://nuph.edu.ua/wp-content/uploads/2015/02/Матеріали-конференції.pdf>, вільний. — Загол. з екрана (дата звернення 01.11.2018).
9. Закон України № 771/97-ВР «Про основні принципи та вимоги до безпечності та якості харчових продуктів» // *Відомості Верховної Ради України.* — 1998. — № 19. — С. 98. — [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/771/97-%D0%B2%D1%80>, вільний. — Загол. з екрана (дата звернення 24.06.2018).
10. Закон України №1602-VII «Про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо харчових продуктів» // *Відомості Верховної Ради.* — 2014. — № 41-42. — С. 20-24. — [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/1602-18>, вільний. — Загол. з екрана (дата звернення 24.06.2018).
11. Офіційний сайт Держпродспоживслужби [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.consumer.gov.ua>, вільний. — Загол. з екрана (дата звернення 24.06.2018).
12. Міністерство охорони здоров'я України. Наказ № 1114 від 19.12.2013 «Про затвердження Гігієнічних вимог до дієтичних добавок» [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z2231-13>, вільний. — Загол. з екрана (дата звернення 28.06.2018).
13. Закон України № 2042-19 «Про державний контроль за дотриманням законодавства про харчові продукти, корми, побічні продукти тваринного походження, здоров'я та благополуччя тварин» // *Відомості Верховної Ради.* — 2017. — № 31. — С. 343. — [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/2042-19>, вільний. — Загол. з екрана (дата звернення 18.07.2018).
14. European Federation of Associations of Health Product Manufacturers (EHPM). Quality guide for food supplements. Guidance for the manufacture of safe and consistent supplements across the EU [Електронний ресурс]. — Режим доступу: http://www.bezpecnostpotravin.cz/UserFiles/File/Publikace/EHPM_quality.pdf, вільний. — Загол. з екрана (дата звернення 19.06.2018).
15. Quality guide. European Federation of Associations of Health Product Manufacturers [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <https://www.ehpm.org/attachments/article/117/EHPM%20Quality%20Guide%20101214.pdf>, вільний. — Загол. з екрана (дата звернення 01.08.2018).
16. Міжнародна громадська організація «Асоціація виробників, розробників і операторів ринку спеціальних продуктів та лікувально-профілактичних засобів» [Електронний ресурс]. — Режим доступу: [23](http://shp.aksomed.</div><div data-bbox=)

- kiev.ua/index.php?option=com_content&task=view&id=7&Itemid=1, вільний. — Загол. з екрана (дата звернення 22.06.2018).
17. Регулювання галузі дієтичних добавок: які наслідки її реформування? [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <https://www.apteka.ua/article/351328>, вільний. — Загол. з екрана (дата звернення 22.06.2018).
18. Codex Alimentarius [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/en/>, вільний. — Загол. з екрана (дата звернення 20.11.2018).
19. ТОВ «Кратія». Державний реєстр БАД України [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <https://cratia.ua/uk/geiestrasiya-harchovih-ta-diietichnih-domishok-bad/gosudarstvennyu-reestr-bad-ukrainy.html>, вільний. — Загол. з екрана (дата звернення 20.06.2018).
20. ТОВ «Кратія» [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <https://cratia.ua>, вільний. — Загол. з екрана (дата звернення 20.06.2018).
21. Останіна Н., Очеретяна Н., Кузнецова О. Реєстрація дієтичних добавок в Україні // Фармацевтичний журнал. — 2013. — № 2. — С. 96-104.
22. Державні гігієнічні правила і норми (ДГПіН) «Регламент максимальних рівнів окремих забруднюючих речовин у харчових продуктах» (Наказ МОЗУ № 368 від 13.05.2013).
23. Огляд змін, передбачених Законом України № 1602-VII «Про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо харчових продуктів» [Електронний ресурс]. — Режим доступу: http://tadaktu.org.ua/uploads/file/-/280915_01.pdf, вільний. — Загол. з екрана (дата звернення 15.06.2018).
24. Компендиум. Лекарственные препараты. Классификация диетических добавок к пище [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <https://compendium.com.ua/bad/>, вільний. — Загол. з екрана (дата звернення 03.12.2018).
25. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2018. [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <https://www.who.int/filearchive/publications/guidelines.pdf>, вільний. — Загол. з екрана (дата звернення 07.11.2018).
26. Codex Alimentarius International Food Standards [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.codexalimentarius.org>, вільний. — Загол. з екрана (дата звернення 29.09.2018).
27. Good Manufacturing Practice for Manufacturers of Food Supplements. 2014. [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.foodsupplementseurope.org/sites/0023/uploads/content/publications/good-manufacturing-practice-for-manufacturers-of-food-supplements.pdf?1407341246>, вільний. — Загол. з екрана (дата звернення 25.11.2018).
28. Quality of Botanical Preparations. Specific Recommendations for the Manufacturing of Botanical Preparations, Including Extracts as Food Supplements. 2016 [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.foodsupplementseurope.org/sites/0023/uploads/content/publications/qualityofbotanicalpreparations.pdf?1418124068>, вільний. — Загол. з екрана (дата звернення 25.11.2018).
29. Наказ МОЗ України від 03.09.2017 № 1073 «Про затвердження Норм фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах і енергії» [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1206-17>, вільний. — Загол. з екрана (дата звернення 25.11.2018).

Тимченко Ольга Володимирівна. Ст. н. с. відділу ДФУ ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». К. фарм. н. (2016).

Tymchenko Olga Vladimirovna. Senior Researcher of the Department of the State Pharmacopoeia at Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines. Ph. D. in Pharmacy (2016).

Тимченко Ольга Владимировна. Ст. науч. сотр. отдела ГФУ ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств». К. фарм. н. (2016).

Котов Андрій Георгійович. Начальник відділу ДФУ ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Ст. н. с. (2004), д. фарм. н. (2014).

Kotov Andrey Georgievich. Head of the Department of the State Pharmacopoeia at Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines. Senior Researcher (2004), Sc. D. (2014).

Котов Андрей Георгиевич. Начальник отдела ГФУ ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств». Ст. науч. сотр. (2004), д. фарм. н. (2014).

Стандартизація лікарських засобів і валідація методик контролю якості

УДК 510.598:543.573:53.089.68

Леонтьев Д. А., Гризодуб А. И., Иванов Л. В., Бевз Е. В., Ващенко О. В., Воловик Н. В.
Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств», Харьков, Украина
Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина
НТУ «Харьковский политехнический институт», Харьков, Украина
Институт скинтилляционных материалов НАНУ, Харьков, Украина

Применение математической модели для описания термограмм с целью определения времени окончания высушивания: перспективы использования для аттестации стандартных образцов

Термогравиметрический анализ (ТГА) применяется для аттестации фармакопейных стандартных образцов (ФСО), что предъявляет высокие метрологические требования к результатам анализа. Важнейшим фактором, влияющим на корректность результатов анализа методом ТГА, является время высушивания. На основе математической модели возможно разработать статистически обоснованную процедуру определения окончания высушивания. Насколько нам известно, ранее описание термограмм с использованием математической модели для установления окончания времени высушивания не проводилось. Целью данной работы является описание термограмм математической моделью, разработка статистически обоснованной процедуры определения времени окончания высушивания и экспериментальная проверка разработанного подхода. Для проведения исследований использовали следующие фармацевтические субстанции: метилцеллюлозу (Aldrich), дексаметазона натрия фосфат (ФСО ГФУ), фенипвериния бромид (ФСО ГФУ) и кальция оксалат моногидрат, полученный по методу Каха. Термогравиметрический анализ проводили с помощью термоаналитической установки Mettler TA 3000. Для описания термограммы предлагается уравнение, представляющее комбинацию гиперболы и прямой. Для нахождения эмпирических коэффициентов использовали нелинейный метод наименьших квадратов. Коэффициенты значимы для всех исследованных соединений. Величины обобщенного индекса корреляции во всех случаях выше 0.9 и значимы на уровне выше 0.999. Однако, начиная с некоторого времени, вклад гиперболического члена становится незначимым по сравнению с линейным членом. Поэтому для конечной части термограммы предложено использовать предельную форму уравнения. Окончанием высушивания предложено считать время, когда угловой коэффициент линейного участка становится статистически незначимым по отношению к нулю. Предложенный подход работает робастно для исследованных фармацевтических субстанций. Для использованного рабочего места интервал для линейного участка термограммы из числа точек от 60 до 90 позволял корректно детектировать окончание высушивания. Ширину интервала, который используется для детектирования временкончания высушивания, целесообразно верифицировать для каждого рабочего места.

Ключевые слова: летучие вещества, термогравиметрический анализ, время высушивания, математическая модель.

UDC 510.598: 543.573: 53.089.68

Leontiev D. A., Gryzodub O. I., Ivanov L. V., Bevz O. V., Vashchenko O. V., Volovyk N. V.
Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines, Kharkiv, Ukraine
National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine
National Technical University «Kharkiv Polytechnic Institute», Kharkiv, Ukraine
Institute for Scintillation Materials of NAS of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

The use of a mathematical model to describe thermograms to determine the drying end time: prospects for use in reference standards certification

Thermogravimetric analysis (TGA) is used for certification of reference standards (RS), which imposes high metrological requirements on the analysis results. The drying time is a crucial factor affecting the correctness of TGA analysis results. With the use of a mathematical model, a statistically valid procedure for determining the drying end can be developed. To the best of our knowledge, thermograms have not been yet described by a mathematical model to establish the drying end time. The objective of this work is to describe thermograms by a mathematical model, develop a statistically sound procedure for determining the drying end time and experimentally test the developed approach. The pharmaceutical substances of methylcellulose (Aldrich), dexamethasone sodium phosphate (RS of the State Pharmacopoeia of Ukraine), fempiverinium bromide (RS of the State Pharmacopoeia of Ukraine) and calcium oxalate monohydrate (CaHA) were used for the study. Thermogravimetric analysis was performed on a Mettler TA 3000. We propose an equation that represents a combination of a hyperbola and a straight line to describe a thermogram. A nonlinear least squares method was used to find empirical coefficients. The coefficients were significant for all studied substances. The generalised correlation index values exceeded 0.9 in all cases and were significant when greater than 0.999. However, starting from a particular time, the contribution of the hyperbolic term became negligible compared with the linear term. Therefore, for the final part of the thermogram, we propose to use the limiting form of the equation. We consider the time when the slope of the linear part becomes statistically insignificant to be the drying end. The proposed approach was proven robust for the studied pharmaceutical substances. For the used workplace, the interval of 60 to 90 points of the linear

part of the thermogram allowed us to detect the end of drying correctly. The width of the interval used to determine the drying end time is advisable to verify for each workplace.

Keywords: volatile impurities, thermogravimetric analysis, drying time, mathematical model.

УДК 510.598: 543.573: 53.089.68

Леонтьев Д. А., Гризодуб О. І., Иванов Л. В., Бевз О. В., Ващенко О. В., Воловик Н. В.

Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», Харків, Україна

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

НТУ «Харківський політехнічний інститут», Харків, Україна

Інститут сцинтиляційних матеріалів НАНУ, Харків, Україна

Застосування математичної моделі для опису термограм з метою визначення часу закінчення висушування: перспективи використання для атестації стандартних зразків

Термогравіметричний аналіз (ТГА) застосовується для атестації фармакопейних стандартних зразків (ФСЗ), що висуває високі метрологічні вимоги до результатів аналізу. Найважливішим фактором, що впливає на коректність результатів аналізу методом ТГА, є час висушування. На основі математичної моделі можливо розробити статистично обґрунтовану процедуру визначення закінчення висушування. Наскільки нам відомо, раніше опис термограм з використанням математичної моделі для встановлення закінчення часу висушування не проводився. Метою цієї роботи є опис термограм математичною моделлю, розробка статистично обґрунтованої процедури визначення часу закінчення висушування і експериментальна перевірка розробленого підходу. Для проведення досліджень використовували такі фармацевтичні субстанції: метилцелюлозу (Aldrich), дексаметазону натрію фосфат (ФСЗ ДФУ), фенпіверинію бромід (ФСЗ ДФУ) і кальцію оксалат моногідрат, отриманий методом Каха. Термогравіметричний аналіз проводили за допомогою термоаналітичної установки Mettler TA 3000. Для опису термограми пропонується рівняння, що є комбінацією гіперболи і прямої. Для знаходження емпіричних коефіцієнтів використовували нелінійний метод найменших квадратів. Коефіцієнти значущі для всіх досліджених сполук. Величини узагальненого індексу кореляції в усіх випадках вище 0.9 і значущі на рівні, вищому за 0.999. Однак, починаючи з деякого часу, внесок гіперболічного члена стає незначущим порівнюючи з лінійним членом. Тому для кінцевої частини термограми запропоновано використовувати граничну форму рівняння. Закінченням висушування запропоновано вважати час, коли кутовий коефіцієнт лінійної частини стає статистично незначущим відносно нуля. Запропонований підхід є робастним для досліджених фармацевтичних субстанцій. Для використаного робочого місця інтервал для лінійної частини термограми з числа точок від 60 до 90 дозволяв коректно детектувати закінчення висушування. Ширину інтервалу, який використовується для детектування часу закінчення висушування, доцільно верифікувати для кожного робочого місця.

Ключові слова: леткі речовини, термогравіметричний аналіз, час висушування, математична модель.

Введение

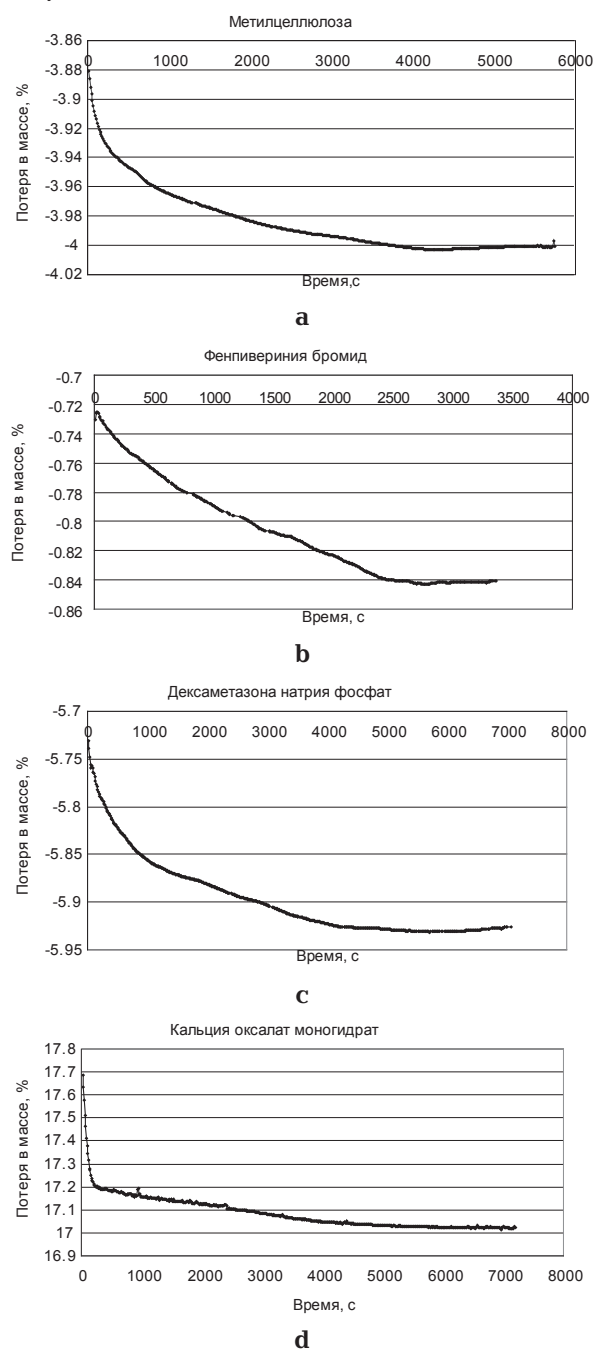
Термогравіметрический анализ (ТГА) является важным методом анализа, который в фармацевтическом анализе применяют, в частности, для количественного определения содержания летучих веществ (ЛВ). Спецификой ТГА по сравнению с другими методами анализа является возможность использования очень маленьких навесок. Поэтому его часто используют для контроля качества лекарственных средств, содержащих очень дорогие субстанции или в других обоснованных случаях. Так, в соответствии с монографиями Европейской Фармакопеи (ЕФ) на субстанции, ТГА применяют для анализа субстанций Vinblastine sulfate, Vincristine sulfate, Glycerol monostearate, Calcipotriol monohydrate, Magnesium stearate [1], а в соответствии с монографиями Фармакопеи США — для анализа субстанций Azithromycin, Amiloride Hydrochloride, Doxercalciferol, Risedronate sodium, Fingolimod hydrochloride [2]. Также метод ТГА применяют для аттестации стандартных образцов (СО), например для изучения однородности на уровне небольших навесок СО, которые используют в методике анализа (в случае когда ЛВ являются маркером для неоднородности) [3], а также для присвоения аттестованного значения СО (X_{Att}) [4]. Использование ТГА для аттестации СО приводит к высоким метрологическим требованиям

к результатам анализа. От корректности определения содержания ЛВ зависит и само значение X_{Att} и его неопределенность (Δ_{RS}).

Для того чтобы на основании результатов количественных анализов принимать решения с достаточной надежностью о соответствии лекарственного средства (ЛС) спецификациям или использовать результаты определения содержания ЛВ для присвоения аттестованного значения СО, необходимо контролировать неопределенность результатов анализа [5]. В случае рутинного анализа в лаборатории фармацевтического предприятия гарантом приемлемой неопределенности является процедура валидации аналитической методики для определенного объекта анализа. Валидация, в свою очередь, опирается на использование хорошо охарактеризованных СО, для которых известно X_{Att} (принимается как истинное значение содержания) [6], с учетом того, что неопределенность для X_{Att} (Δ_{RS}) должна быть незначима по отношению к решаемой задаче [7].

Однако данная ситуация не всегда может быть реализована в фармацевтическом секторе. Например, возможна ситуация, когда контрольные лаборатории выполняют анализ впервые и больше не выполняют его никогда. При этом они должны представить надежный результат в ограниченный период времени. Следовательно-

Рисунок 1



Типичные термограммы исследованных образцов:

a — метилцеллюлозы, *b* — фенпивериния бромида, *c* — дексаметазона натрия фосфата, *d* — кальция оксалата моногидрата.

но, для таких задач валидация в полном объеме принципиально не может быть реализована. В таком случае краеугольным звеном обеспечения корректности результатов анализа является использование СО, предназначенных для конкретной аналитической задачи [8]. Отметим, что такая ситуация фактически приводит

к изменению концепции обеспечения качества результатов анализа: основной упор делается на контроль качества результатов непосредственно в процессе анализа, а не на этапе предшествующей выполнению анализа валидации. Например, это может быть использование двух испытываемых образцов, использование метода добавок и т. д. — т. е. использование в каждом анализе процедур контроля качества, которые в рутинном анализе должны использоваться 1 раз на 20 анализов или реже [9]. Отметим, что при этом существенно возрастает роль контроля неопределенности результатов анализа.

При аттестации СО классическая модель обеспечения качества результатов анализа путем валидации также не может быть реализована. Ситуация осложняется тем, что в подавляющем большинстве случаев отсутствует СО, предназначенный для этой задачи, т. к. он находится в процессе аттестации.

Поэтому в случае применения ТГА для аттестации СО, а также в случае выполнения любого единичного испытания (в противоположность рутинному) необходимо максимально использовать процедуры обеспечения качества результатов анализа непосредственно в процессе анализа. Для ТГА важнейшим фактором, влияющим на корректность результатов анализа, является время высушивания — собственно, определение времени окончания высушивания (ОВ). Даже небольшой дрейф в течение длительного времени может привести к значительной суммарной потере в массе. Однако необоснованно длительное время высушивания может привести к изменениям в характеристиках оборудования или образца и, как следствие, к некорректности получаемых результатов. С другой стороны, недостаточно длительное высушивание может приводить к занижению результата определения ЛВ.

Задача корректного определения времени ОВ может быть решена путем описания термограммы математической моделью. На основе математической модели возможно разработать статистически обоснованную процедуру определения ОВ.

Насколько нам известно, ранее описание термограмм с использованием математической модели с целью установления ОВ не выполнялось.

Таким образом, целью нашей работы является описание термограмм подходящей математической моделью, разработка статистически обоснованной процедуры определения времени ОВ и экспериментальная проверка разработанного подхода.

Материалы и методы

Для проведения исследований были выбраны следующие объекты: метилцеллюлоза (Aldrich, с. 06922DU), дексаметазона натрия фосфат (ФСО ГФУ, с. 4), фенпивериния бромид (ФСО ГФУ, с. 6) и кальция оксалат моногидрат, полученный в лабораторных условиях по методу Каха [10]. Термогравиметрический анализ проводили с помощью термоаналитической установки Mettler TA 3000.

Результаты и их обсуждение

Результаты потери в массе при высушивании представлены в процентах от исходной массы образца. Время высушивания приведено в секундах.

Зависимости потери в массе исследованных образцов от времени нагрева (кривые ТГА, или термограммы) представлены на Рис. 1.

1. Математическое описание экспериментальных термограмм

Из приведенных термограмм можно видеть, что процессы, протекающие в определенном веществе при потере ЛВ, имеют очень разную кинетику. Эта кинетика определяется многими факторами, например тем, в какой форме находятся летучие примеси (на примере воды) [10]: кристаллизационная вода (энергия связи зависит от кристаллической модификации), окклюзионная вода, гигроскопическая вода. Также на кинетику высвобождения должны влиять физические свойства образца, такие как степень дисперсности, площадь поверхности и т. д. Действительно, для различных серий исследованных веществ, в частности фенпивериния бромида и дексаметазона натрия фосфата, нами

были получены данные, показывающие, что ОВ достигается при существенно различных температурах или разные серии образцов одних и тех же веществ проявляют различные характеристики по однородности содержания ЛВ.

Термограмма отражает суперпозицию всех физических процессов удаления ЛВ. При определении содержания ЛВ для практических целей контроля качества лекарственных средств в подавляющем большинстве случаев не имеется достаточной информации об испытуемом образце, чтобы основывать математическое описание термограммы на физической модели протекающих процессов. Мы также можем не принимать во внимание природу ЛВ, которая обуславливает физический механизм процесса. Все это делает невозможным и ненужным интегрирование математического описания с физической моделью процесса.

С другой стороны, одновременное протекание нескольких процессов делает термограммы достаточно схожими, независимо от природы исследуемого образца. Поэтому потенциально возможно описание термограммы единой математической моделью. Необходимо отметить, что с точки зрения определения ОВ интерес представляет не вся термограмма, а лишь ее завершающая часть.

Процесс высушивания протекает вначале быстро, затем замедляется и при отсутствии артефактов (например, пиролиз или испарение основного вещества) выходит на прямую линию, параллельную оси X. Поэтому для описания термограммы целесообразно использовать комбинацию гиперболы и прямой:

Таблица 1

Результаты обработки экспериментальных данных с помощью нелинейного метода наименьших квадратов

Наименование параметра	Метилцеллюлоза	Фенпивериния бромид	Дексаметазона натрия фосфат	Кальция оксалат моногидрат
Диапазон величин Y, %	-3.8808; -4.0004	-0.7203; -0.8405	-5.7310; -5.9265	-0.3998; -4.1502
Диапазон величин X, с	12; 5772	7; 3360	12; 7080	12; 7200
Количество точек	476	437	558	600
A	-3.9553	-0.7525	-5.842	-3.313
s_a	0.00091	0.00086	0.0015	0.011
B	1.621	0.413	2.617	50.74
s_b	0.093	0.049	0.167	1.24
K	-1.05×10^{-5}	-3.25×10^{-5}	-1.64×10^{-5}	-1.43×10^{-4}
s_k	2.7×10^{-7}	4.2×10^{-7}	3.7×10^{-7}	2.5×10^{-6}
Остаточное s_0	0.0092	0.0083	0.0167	0.123
Индекс корреляции R_c	0.917	0.971	0.916	0.958

Примечания:

s_a, s_b, s_k — стандартные отклонения коэффициентов уравнения (1);

s_0 — остаточное отклонение.

$$Y = a + \frac{b}{X} + k \times X. \quad (1)$$

Здесь a, b, k — некоторые эмпирические коэффициенты, которые находят с использованием нелинейного метода наименьших квадратов [11]. Результаты описания экспериментальных данных (Рис. 1) уравнением (1) для исследуемых соединений представлены в Табл. 1.

Как видно из Табл. 1, зависимость потери в массе образца (Y) от времени (X) достаточно хорошо описывается соотношением (1). При этом все коэффициенты уравнения (1) значимы для всех исследованных соединений. Величины обобщенного индекса корреляции R_c во всех случаях выше 0.9 и значимы на уровне выше 0.999 [12].

Данное уравнение, в принципе, может быть использовано для нахождения времени окончания высушивания (X_{end}).

Указанный подход, однако, имеет серьезный недостаток. При нахождении коэффициентов уравнения (1) очень большую роль играют начальные точки с малым временем высушивания, которые имеют очень большую неопределенность и не представляют интереса для нахождения X_{end} . И, наоборот, наиболее важные конечные точки с большим временем высушивания мало влияют на нахождение коэффициентов уравнения (1). Поэтому для нахождения X_{end} целесообразно использовать предельную форму данного уравнения.

2. Предельная форма уравнения (1)

Начиная с некоторой величины X_{crit} , вклад гиперболического члена b/X становится незначимым по сравнению с линейным членом $k \times X$. Если считать, что гиперболический член должен быть незначимым на уровне систематической погрешности, то, в соответствии с рекомендациями ГФУ [12], это означает, что:

$$\frac{|b|}{X_{crit}} \leq 0.10 \times |k| \times X_{crit}. \quad (2)$$

Из соотношения (2) можно получить требования к X_{crit} :

$$X_{crit} \geq \sqrt{\frac{|b|}{|k| \times 0.10}} = \sqrt{\frac{10 \times |b|}{|k|}}. \quad (3)$$

Величины X_{crit} , рассчитанные по соотношению (3), представлены в Табл. 2. Как видно из Табл. 2, они достаточно сильно различаются для исследованных соединений — от 356 с (для фенпивериния бромида) до 1884 с (для кальция оксалата моногидрата). Столь раннее детектирование незначимости гиперболического члена

для фенпивериния бромида объясняется тем, что на участке, соответствующем окончанию высушивания, термограмма фактически представлена комбинацией двух прямых линий: сначала — линией с большим углом наклона и затем — линией, параллельной оси X .

При $X \geq X_{crit}$ для аппроксимации экспериментальной кривой (1) можно использовать прямую:

$$Y = a_1 + k_1 \times X, \quad X \geq X_{crit}. \quad (4)$$

3. Процедура определения времени окончания высушивания

При $X_1 > X_{crit}$ для каждого временного интервала $[X_1, X_n]$, состоящего из n точек, параметры прямой (4) различаются. Сдвигая этот интервал $\Delta X = X_n - X_1$ по оси времени X , мы получаем набор величин k_1 . По мере роста времени X абсолютное значение величины k_1 уменьшается, стремясь к нулю. Окончанием высушивания можно считать такое время X_{end} , когда коэффициент k_1 становится статистически незначимо отличающимся от нуля, т. е.:

$$|k_1(X_{end})| < t_{0.95, n-1} \times s_{k_1}, \text{ или } |k_1(X_{end})| < \Delta_{k_1}. \quad (5)$$

Здесь $t_{0.95, n-1}$ — односторонний коэффициент Стьюдента для односторонней вероятности 0.95 и числа степеней свободы $(n - 1)$.

В данном случае используется односторонний коэффициент Стьюдента, поскольку коэффициент k_1 может отклоняться от нуля как в большую, так и в меньшую сторону, но не в обе стороны одновременно. Использование в данном случае двустороннего коэффициента Стьюдента соответствует уровню надежности 97.5 %, а не 95 % [5].

За X_{end} принимают середину конечного интервала оптимизации $[X_1, X_n]$, т. е.:

$$X_{end} = X_1 + \Delta X / 2, \quad \Delta X = X_n - X_1 = n \times \Delta t. \quad (6)$$

Здесь Δt — интервал времени между точками. Поскольку Δt фиксировано, то число точек n и ширина интервала ΔX эквивалентны.

Неопределенность потери в массе Y_{end} на конечном этапе процесса оптимизации можно оценить по соотношению:

$$\Delta Y = k_1 (X_{end} = X_n) \times \Delta X. \quad (7)$$

В качестве минимального числа точек было выбрано $n = 30$, при котором метрологические характеристики уже близки к генеральным значениям. Для оптимизации предложенной процедуры расчеты проводились также для $n = 60, 90$ и 120 .

Для разного числа точек угловой коэффициент k_1 и его доверительный интервал для прямой (4), рассчитанные для интервала, когда неравенство (5) выполнилось (т. е. когда было

определено время ОВ), представлены в Табл. 2 (расчеты проводили, начиная от времени высушивания $X > X_{crit}$). Неопределенность определения ЛВ (ΔY , уравнение 7), потеря в массе Y_{end} для разного числа точек n , а также сопоставление результатов расчета времени ОВ и конечной потери в массе при высушивании для различного числа точек прямой (4) представлены в Табл. 3.

4. Обсуждение результатов

Из Табл. 2 и 3 видно, что для метилцеллюлозы, фенпивериния бромид и дексаметазона натрия фосфата ширина интервала (т. е. количество точек n) не влияет на конечное значение потери в массе при высушивании Y_{end} (отметим,

что именно она представляет интерес): найденные величины Y_{end} в рамках неопределенности ΔY_{end} не отличаются друг от друга.

В случае же кальция оксалата моногидрата ситуация другая. Данная термограмма «проблемная» — имеет сложную структуру данных вблизи ОВ. По-видимому, это происходит из-за присутствия примесной структуры, для которой высвобождение связанной воды особенно затруднено. Поэтому после фазы «быстрой» потери массы дальнейшая потеря массы для образца кальция оксалата моногидрата происходит линейно, с весьма небольшим отрицательным углом наклона и в течение длительного времени. Затем, при достижении ОВ, процесс мож-

Таблица 2

Результаты расчетов времени ОВ в соответствии с уравнением (4) для различного числа точек

Объект анализа	Метилцеллюлоза	Фенпивериния бромид	Дексаметазона натрия фосфат	Кальция оксалата моногидрат
X_{crit} с	1243	356	1263	1884
Диапазон величин X , с	12; 5772	7; 3360	12; 7080	12; 720
$n = 30$				
X_{end} с	4320	2758	5784	Детектируется некорректно
k_I	$-5.1e^{-07}$	$-1.19e^{-06}$	$-2.1e^{-07}$	—
Δ_{kI}	$6.3e^{-07}$	$2.4e^{-06}$	$2.9e^{-07}$	—
$n = 60$				
X_{end} с	4332	2800	5820	6216
k_I	$-3.9e^{-07}$	$-1.05e^{-06}$	$-2.2e^{-07}$	$-1.19e^{-05}$
Δ_{kI}	$4.9e^{-07}$	$1.41e^{-06}$	$3.4e^{-07}$	$1.30e^{-05}$
$n = 90$				
X_{end} с	4380	2849	5796	6264
k_I	$-3.8e^{-07}$	$-6.7e^{-07}$	$-2.0e^{-07}$	$-8.4e^{-06}$
Δ_{kI}	$4.1e^{-07}$	$8.0e^{-07}$	$2.9e^{-07}$	$8.8e^{-06}$
$n = 120$				
X_{end} с	4428	2898	5772	Не определяется
k_I	$-3.5e^{-07}$	$-4.7e^{-07}$	$-2.7e^{-07}$	—
Δ_{kI}	$3.7e^{-07}$	$2.8e^{-07}$	$2.8e^{-07}$	—

Таблица 3

Сопоставление времени окончания высушивания и конечной потери в массе для разного числа точек прямой (4)

n	Метилцеллюлоза		Фенпивериния бромид		Дексаметазона натрия фосфат		Кальция оксалат моногидрат	
	X_{end} с	Y_{end} %	X_{end} с	Y_{end} %	X_{end} с	Y_{end} %	X_{end} с	Y_{end} %
30	4320	-4.00303	2758	-0.84289	5784	-5.93107	—	—
ΔY_{end}		0.00019		0.00043		0.00007		
60	4332	-4.00307	2800	-0.84269	5820	-5.93107	6216	-4.14461
ΔY_{end}		0.00028		0.00076		0.00016		0.0086
90	4380	-4.00309	2849	-0.84195	5796	-5.93107	6264	-4.15024
ΔY_{end}		0.00042		0.00072		0.00021		0.0091
120	4428	-4.00286	2898	-0.84171	5772	-5.93115	Нет	—
ΔY_{end}		0.00051		0.00067		0.00039		—

но описать прямой, параллельной оси X . Из-за большого уровня шума ОВ для 30 точек детектируется некорректно: сначала для $X = 2232$, при повторном старте процедуры с этой точки для $X = 4272$ и при старте с этой точки время ОВ не детектируется. Для 120 точек время ОВ не детектируется вообще. Число точек 60 и 90 дает корректные и практически одинаковые результаты (величины Y_{end} , в рамках неопределенности ΔY_{end} , не отличаются друг от друга). Необходимо отметить, что используемый в процедуре интервал фактически выступает в роли фильтра, который сглаживает шум. Расширение интервала усиливает сглаживание. Поэтому для термограммы с кальция оксалатом моногидратом интервал в 30 точек недостаточен для эффективного сглаживания шума. Интервал в 60-90 точек работает корректно. Для интервала 120 точек, возможно, в конце процесса высушивания просто не хватает данных для корректного детектирования ОВ (для $n = 120$ диапазон времен составляет в конце термограммы 5760-7200 с).

Таким образом, на основании экспериментальных данных можно рекомендовать число точек $n = 60$.

По-видимому, ширину интервала, который используется для детектирования времени окончания высушивания, необходимо верифицировать для каждого рабочего места, т. к. он определяется характеристиками прибора, его состоянием и другими условиями (например, стабильностью напряжения в сети).

Алгоритм процедуры определения окончания высушивания можно сформулировать следующим образом:

Описывают экспериментальную термограмму с помощью функции (1).

По соотношению (3) находят критическое время X_{crit} .

Задавая число точек $n = 60$, для набора интервалов $[X_1, X_n]$ ($X_1 \geq X_{crit}$) находят параметры прямой (4).

По соотношению (5) находят время ОВ X_{end} .

Выводы

Впервые предложена математическая модель описания участка термограммы, соответствующего окончанию высушивания.

Впервые предложена статистически обоснованная процедура определения времени окончания высушивания, которая опирается на математическую модель описания участка термограммы, соответствующего окончанию высушивания.

Для четырех образцов органической природы показано, что предложенный подход определения времени окончания высушивания работает робастно, в том числе для осложненных случаев.

Ширину интервала, который используется для детектирования времени окончания высушивания, целесообразно верифицировать для каждого рабочего места, т. к. данный интервал определяется характеристиками прибора, его состоянием и другими условиями (например, стабильностью напряжения в сети).

Для термоаналитической установки Mettler TA 3000 в лаборатории Института сцинтилляционных материалов НАНУ использование интервала из $n = 60 \div 90$ точек дало корректные результаты для всех случаев, и может быть рекомендовано как значение, используемое по умолчанию.

ЛИТЕРАТУРА

1. European Pharmacopoeia. 9th ed, Vol. 6. — European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). — Council of Europe, 67075 Strasbourg Cedex, France 2018. — 4016 p.
2. USP 41 — NF 36. — The United States Pharmacopoeia and National Formulary 2018. — United States Pharmacopoeial Convention Inc., USA, November 2017. — 8200 p.
3. Леонтьев Д.А. Изучение возможности применения термogravиметрического анализа для определения летучих примесей для аттестации стандартных образцов / Д.А. Леонтьев, Н.В. Воловик, Е.В. Бевз и др. // ScienceRise: Pharmaceutical Science. — 2016. — С. 10–15.
4. Nogueira R. Determination of Volatiles in Pharmaceutical Certified Reference Materials / R. Nogueira, S.M. Queiroz, G.B. Silva et al. // J. Braz. Chem. Soc. — 2012. — P. 1636–1646.
5. Silva R.B., Williams A. (Eds). Eurachem/CITAC Guide: Setting and Using Target Uncertainty in Chemical Measurement, (1st ed., 2015). Available from: www.eurachem.org.
6. Technical Guide for the Elaboration of Monographs. European Pharmacopoeia. European Directorate for the Quality of Medicines. — 7th ed. — Strasbourg, France: [s.n.], 2015. — 67 p.
7. Леонтьев Д.А. Перегляд національної частини Загального тексту Державної Фармакопеї України «5.12. Стандарти зразки» / Д.А. Леонтьев, О.І.Гриздуб, Н.В. Воловик // Фармаком. — 2016. — № 4. — С. 16–20.
8. General document PA/PH/OMCL (13) 82 2R validation of analytical procedures, European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare, OMCL Network of the Council of Europe, Strasbourg, February 2014. Available from: <http://www.edqm.eu>.
9. Assuring the quality of test results. ORA LABORATORY PROCEDURE. Food and Drug Administration. Document No ORA — LAB 5.9. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/scienceresearch/fieldscience/laboratorymanual/ucm092168.pdf>
10. Sandell E.B. Studies in Coprecipitation. III. The Water Content of Calcium Oxalate Monohydrate / E.B. Sandell, I.M. Kolthoff // J. Phys. Chem. — 1933. — № 37 (2). — P. 153–170.
11. Gill P.E. Nonlinear least squares and nonlinearly constrained optimization / P.E. Gill, W. Murray // Numerical Analysis. Lecture Notes in Mathematics. — Springer, Berlin, Heidelberg, 1976. — Vol. 506. — P. 134-147.
12. Гриздуб А.И. Пересмотр общего текста 5.3.N.1. Статистический анализ результатов химического эксперимента для включения в Дополнение 2 Государственной Фармакопеи Украины 2-го издания / А.И. Гриздуб, Д.А. Леонтьев,

М.В. Дмитриева, Н.В. Воловик // Фармаком. — 2018. — № 1. — С. 9–15.

Леонтьев Дмитрий Анатольевич. Д. фарм. н. (2016). Начальник отдела валидации и стандартных образцов ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств». Профессор кафедры фармацевтической химии Национального фармацевтического университета. ORCID iD: 0000-0003-1129-8749.

Leontiev Dmytro Anatoliiovych. PhD in Pharmacy (2016), Head of the Department of Validation and Reference Standards at Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines. Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry at National University of Pharmacy. ORCID iD: 0000-0003-1129-8749.

Леонтьев Дмитро Анатолійович. Д. фарм. н. (2016). Начальник відділу валидації та стандартних зразків ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Професор кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету. ORCID iD: 0000-0003-1129-8749.

Гризодуб Александр Иванович. Д. х. н. (1990), профессор (1996). Гл. науч. сотр., директор ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств». ORCID iD: 0000-0002-6029-7825.

Gryzodub Oleksandr Ivanovych. PhD in Chemistry (1990), Full Professor (1996). Chief Scientific Officer, Director at Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines. ORCID iD: 0000-0002-6029-7825.

Гризодуб Олександр Іванович. Д. х. н. (1990), професор (1996). Головний н. с., директор ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». ORCID iD: 0000-0002-6029-7825.

Иванов Лев Вадимович. Старший преподаватель кафедры программной инженерии и информационных технологий управления НТУ «ХПИ». ORCID iD: 0000-0002-8178-2248.

Ivanov Lev Vadimovich. Senior lecturer of the Department of Software Engineering and Management Information Technologies at National Technical University «Kharkiv Polytechnic Institute». ORCID iD: 0000-0002-8178-2248.

Иванов Лев Вадимович. Старший викладач кафедри програмної інженерії та інформаційних

технологій управління НТУ «ХПИ». ID ORCID iD: 0000-0002-8178-2248.

Без Елена Валерьевна. Мл. науч. сотр. отдела валидации и стандартных образцов ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств». Ассистент кафедры медицинской химии Национального фармацевтического университета. ORCID iD: 0000-0002-7695-3612.

Bezv Olena Valeriivna. Junior Research Fellow of the Department of Validation and Reference Standards at Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines. Assistant of the Department of Medicinal Chemistry at National University of Pharmacy. ORCID iD: 0000-0002-7695-3612.

Без Олена Валеріївна. Мол. н. с. відділу валидації та стандартних зразків ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Асистент кафедри медичної хімії Національного фармацевтичного університету. ORCID iD: 0000-0002-7695-3612.

Ващенко Ольга Валерьевна. К. ф.-м. н. (2001), ст. науч. сотр. Института сцинтилляционных материалов НАНУ. ORCID iD: 0000-0002-7447-9080.

Vashchenko Olga Valeriivna. PhD in Physics and Mathematics (2001). Senior Research Fellow at Institute for Scintillation Materials of NAS of Ukraine. ORCID iD: 0000-0002-7447-9080.

Ващенко Ольга Валеріївна. К. ф.-м. н. (2001), ст. н. с. Інституту сцинтиляційних матеріалів НАНУ. ORCID iD: 0000-0002-7447-9080.

Воловик Наталья Валерьевна. К. фарм. н. (2008). Зам. начальника отдела валидации и стандартных образцов ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств». ORCID iD: 0000-0002-9660-8162.

Volovyk Natalia Valeriivna. PhD in Pharmacy (2008). Deputy Head of the Department of Validation and Reference Standards at Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines. ORCID iD: 0000-0002-9660-8162.

Воловик Наталя Валеріївна. К. фарм. н. (2008). Заст. начальника відділу валидації та стандартних зразків ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». ORCID iD: 0000-0002-9660-8162.

Фармакологічні дослідження

УДК 615.252.349.7:615.453.4

Нікітіна Н. С., Маслова Н. Ф., Леонтьєва Т. Л., Котляр В. О.

Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції», Харків, Україна

Вивчення нешкідливості препарату «Метфогран», капсули кишковорозчинні

Одним із найбільш ефективних препаратів, що широко застосовується для лікування цукрового діабету (ЦД) 2-го типу, є метформін. Завдяки високому профілю безпечності метформін став препаратом першої лінії терапії ЦД 2-го типу і сьогодні входить до переліку життєво важливих препаратів ВООЗ. Метформін зазвичай добре переноситься пацієнтами, вкрай рідко викликаючи побічні дії. Однак аналіз літератури за клінічними даними свідчить, що дуже рідкісним, але тяжким метаболічним ускладненням, яке може бути спровоковане гострим погіршенням функції нирок, серцево-легеневим захворюванням або сепсисом, є лактоацидоз. З огляду на зазначене особливо актуальним і важливим є ретельне дослідження безпечності генеричних препаратів, що відтворені на основі субстанції метформіну. Метою роботи є порівняльне дослідження нешкідливості (гострої токсичності та показників субхронічної токсичності) препарату «Метфогран», капсули кишковорозчинні, 350 мг, виробництва ЗАТ «Технолог», Україна, та препарату «Глюкофаж XR», таблетки пролонгованої дії, 500 мг, виробництва «Мерк Санте с.а.с.», Франція. У результаті проведених досліджень встановлено, що препарат «Метфогран» (діюча речовина — метформін), капсули кишковорозчинні, 350 мг, як і препарат порівняння «Глюкофаж XR», можна віднести до практично нетоксичних лікарських засобів. Результати вивчення субхронічної токсичності показали, що препарат «Метфогран», капсули кишковорозчинні та препарат порівняння у разі внутрішньошлункового введення щурам протягом 2 місяців у дозах 65 мг/кг і 325 мг/кг (за діючою речовиною) не викликають загибелі тварин, не чинять токсичного впливу на загальний стан, поведінку, споживання їжі та води, динаміку маси тіла експериментальних тварин, не впливають на показники, що характеризують функціональний стан печінки та нирок тварин усіх експериментальних груп.

Ключові слова: «Метфогран», капсули кишковорозчинні, гостра токсичність, субхронічна токсичність, щури.

UDC 615.252.349.7:615.453.4

Summary

Nikitina N. S., Maslova N. F., Leontyeva T. L., Kotlyar V. O.

State Enterprise «State Scientific Centre for Drugs and Medical Products», Kharkiv, Ukraine

An investigation of the safety of Metfogran, gastro-resistant capsules

Metformin is one of the most effective drugs widely used for the treatment of diabetes mellitus type II. Due to its high safety profile, metformin has been chosen as a first-line drug for type II diabetes mellitus, and today it is included in the WHO model list of essential medicines. Metformin is usually well tolerated by patients, rarely causing adverse effects. However, an analysis of the literature of clinical data reveals that it may cause lactic acidosis, which is an infrequent but severe metabolic complication that may primarily be induced by acute impairment of renal function, cardiopulmonary disease or sepsis. In view of the above, the thorough investigation of the safety of generic drugs containing metformin is particularly relevant and important. The aim of the work is to conduct a comparative investigation of the safety (acute toxicity and subchronic toxicity) of the drug Metfogran, gastro-resistant capsules, 350 mg, manufactured by PJSC «Technolog», Ukraine, and the drug Glucophage XR, prolonged-release tablets, 500 mg, manufactured by «Merck Sante, s.a.s.», France. The result of the research has shown that the drug Metfogran and the reference drug Glucophage XR can be considered as non-toxic medicines. The results of the subchronic toxicity study have revealed that neither the drug Metfogran, gastro-resistant capsules, nor the reference drug Glucophage XR, prolonged-release tablets, cause the death of animals when administered to the rats intragastrically at the doses of 65 and 325 mg/kg of the active ingredient for 2 months; the studied drugs do not have a toxic effect on overall condition, behaviour, food intake and body weight of experimental animals and do not affect the indicators characterizing the functional state of the liver and kidneys of animals of all experimental groups.

Keywords: Metfogran, gastro-resistant capsules, acute and subchronic toxicity, rats.

УДК 615.252.349.7:615.453.4

Резюме

Никитина Н. С., Маслова Н. Ф., Леонтьєва Т. Л., Котляр В. А.

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

Изучение безвредности препарата «Метфогран», капсулы кишечнорастворимые

Одним из препаратов который успешно применяется для лечения сахарного диабета (СД) 2-го типа, является метформин. Благодаря высокому профилю безопасности метформин стал препаратом первой линии терапии СД 2-го типа и сегодня входит в перечень жизненно важных препаратов ВОЗ. Метформин обычно хорошо переносится пациентами, крайне редко вызывая побочные действия. Однако анализ литературы по клиническим данным свидетельствует, что очень редким, но тяжелым метаболіческим осложнением, которое может быть спровоцировано острым ухудшением функции почек, сердечно-легочным заболеванием или сепсисом, является лактоацидоз. Учитывая указанное, особенно актуальным и важным является тщательное исследование безопасности генерических препаратов, воспроизведенных на основе субстанции метформина. Целью работы является сравнительное исследование безвредности (острой токсичности и показателей субхронической токсичности) препарата «Метфогран», капсулы кишечнорастворимые, 350 мг,

производства ЗАО «Технолог», Украина, и препарата «Глюкофаж XR», таблетки пролонгированного действия, 500 мг, производства «Мерк Санте с.а.с.», Франция. В результате проведенных исследований установлено, что «Метфогран», капсулы кишечнорастворимые, 350 мг, как и препарат сравнения «Глюкофаж XR», можно отнести к практически нетоксичным лекарственным средствам. Результаты изучения субхронической токсичности показали, что «Метфогран», капсулы кишечнорастворимые, и препарат сравнения при внутрижелудочном введении крысам в течение 2 месяцев в дозах 65 мг/кг и 325 мг/кг (по действующему веществу) не вызывают гибели животных, не оказывают токсического влияния на общее состояние, поведение, потребление пищи, не оказывают токсического влияния на динамику массы тела экспериментальных животных, не влияют на показатели, характеризующие функциональное состояние печени и почек животных всех экспериментальных групп.

Ключевые слова: «Метфогран», капсулы кишечнорастворимые, острая и субхроническая токсичность, крысы.

Цукровий діабет (ЦД) є однією з глобальних медико-соціальних і економічних проблем [1]. Швидке зростання захворюваності дозволило експертам ВООЗ стверджувати, що сьогодні це єдине неінфекційне захворювання, поширеність якого має характер епідемії [2]. Згідно зі статистикою кожні десять секунд у світі виявляється ЦД і кожен третій помирає від його ускладнень [3], а загальні показники смертності перевищують відповідні показники інфекційних захворювань, включно зі СНІДом, і призводять до значних економічних втрат.

За даними Асоціації ендокринологів України, у 2016 р. зареєстровано понад 1.4 млн хворих на ЦД, з яких майже 90 % припадає на ЦД 2-го типу. За даними Міжнародної діабетичної федерації (IDF), епідемія ЦД вийшла з-під контролю і Україна належить до числа країн з надзвичайно високими темпами поширення ЦД [4].

Лікування цукрового діабету — надзвичайно складна проблема. Одним з препаратів, що успішно застосовується для лікування ЦД 2-го типу, є метформін. Завдяки високому профілю безпеки метформін став препаратом першої лінії терапії ЦД 2-го типу [5, 6] і сьогодні входить до переліку життєво важливих препаратів ВООЗ [7].

Метформін зазвичай добре переноситься пацієнтами, вкрай рідко викликаючи побічні дії. Якщо такі все ж є, то, як правило, вони викликані або індивідуальною непереносимістю препарату, або взаємодією з іншими лікарськими засобами, або перевищенням дозування. Найчастішими небажаними реакціями на початку лікування є нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту. Дуже рідкісним, але тяжким метаболічним ускладненням, що може виникнути як результат кумуляції метформіну, є лактоацидоз, який характеризується ацидозною задишкою, болем у животі та гіпотермією, надалі можливий розвиток коми. Також лактоацидоз може проявлятися у вигляді м'язових судом і тяжкої астенії. Для цього ускладнення можливий високий рівень летальності у разі відсутності невідкладного лікування [8].

З огляду на зазначене особливо актуальним і важливим є ретельне дослідження безпечності

генеричних препаратів, розроблених на основі субстанції метформіну.

В Україні ПрАТ «Технолог» відтворив технологію препарату «Метфогран», капсули кишковорозчинні, який є генеричним відносно препарату «Глюкофаж XR», таблетки пролонгованої дії, 500 мг, виробництва «Мерк Санте с.а.с.», Франція.

Метою роботи є порівняльне дослідження нешкідливості (гострої токсичності і показників субхронічної токсичності) препарату «Метфогран», капсули кишковорозчинні, 350 мг, виробництва ПрАТ «Технолог» та препарату «Глюкофаж XR», таблетки пролонгованої дії, 500 мг, виробництва «Мерк Санте с.а.с.», Франція.

Матеріали та методи дослідження

Гостру токсичність препарату вивчали на щурах лінії Вістар масою 250-300 г. Усього в експерименті використано 30 щурів.

Дослідження субхронічної токсичності проводили на щурах лінії Вістар з вихідною масою тіла 180-220 г. Тварин було розподілено на групи по 7 самців та 7 самок у кожній групі. Усього в експерименті використано 70 щурів.

Тварини були отримані з розплідника лабораторних тварин ПП «Далі-2001» (Київ). У період карантину та під час експерименту тварин утримували у віварії за температури повітря 18-20 °С, вологості 50-60 %, природного світлового режиму «день-ніч», у стандартних клітках, на стандартному харчовому раціоні [9].

Під час вивчення гострої токсичності досліджуваний препарат щурам вводили внутрішньошлунково одноразово в дозах 5.0 г/кг та 6.0 г/кг за лікарською формою (3.07 г/кг та 3.68 г/кг за діючою речовиною відповідно) з метою визначення LD_{50} [10]. Препарат порівняння вводили в дозі, еквівалентній за діючою речовиною (3.07 г/кг), що становить 6.26 г/кг за лікарською формою. Спостереження за тваринами проводили протягом 2 тижнів.

Критеріями висновку щодо токсичності слугували клінічна картина інтоксикації, виживаність тварин, споживання їжі та води, динаміка маси тіла тварин (вихідні дані, 3, 7, 14 дів).

На 14-у добу після введення препарату щурів, що вижили, піддавали евтаназії методом щадної декапітації. Під час розтину за Roe [11] було проведено макроскопічну оцінку стану внутрішніх органів.

Під час вивчення субхронічної токсичності досліджуваній препарат та препарат порівняння вводили щурам один раз на день протягом 2 місяців у дозах 65 мг/кг і 325 мг/кг за діючою речовиною (середня терапевтична доза з урахуванням коефіцієнта видової чутливості та доза, що у 5 разів її перевищує) [12]. Контрольним тваринам внутрішньошлунково вводили воду.

У статті представлені дані субхронічної токсичності (відповідні біохімічні показники крові та сечі, які характеризують стан печінки та нирок, що можуть бути мішенню побічної дії препарату).

Оцінку токсичного впливу препаратів на організм експериментальних тварин проводили за такими параметрами: клінічні спостереження, виживаність тварин, споживання їжі та води, динаміка маси тіла, біохімічні показники крові, клінічний аналіз сечі, біохімічні показники сечі.

Оцінку впливу препаратів на функціональний стан печінки та різні метаболічні процеси проводили за біохімічними показниками крові з використанням діагностичних наборів «Філісіт-Діагностика», Україна. Вміст загального білка в сироватці крові визначали біуретовим методом, показник тимолової проби — за методом осадкових проб, вміст альбуміну — за реакцією з бромкрезоловим зеленим, активність аланіна аспартатамінотрансферази (АлАТ і АсАТ) визначали за методом Райтмана — Френкеля, вміст загального холестерину і глюкози в сироватці крові визначали ферментативними методами, визначення сечовини в сироватці крові проводили діацетилмонооксимним методом [13]. Досліджувані показники у щурів вивчали наприкінці експерименту.

Для оцінки впливу препаратів на функціональний стан нирок щурів наприкінці досліду визначали добовий спонтанний діурез, питому густину сечі. За допомогою діагностичних смужок PHAN (фірма PLIVA — Lachema a.s.) визначали рН сечі, білок сечі, проводили визначення глюкози в сечі, яке засноване на ферментативній (глюкозооксидаза/пероксидаза) реакції, визначення сечовини в сечі діацетилмонооксимним методом [13].

Тварин піддавали евтаназії наприкінці експерименту для проведення макроскопії та вивчення морфоструктури внутрішніх органів.

Відповідно до положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей, виведення щурів з експерименту проведено методом щадної декапітації.

Фіксовані в 10 % розчині нейтрального формаліну шматочки органів проводили через спирти зростаючої концентрації, заливали в целоїдин-парафін. Зрізи товщиною 6-7 мкм фарбували гематоксиліном та еозином [11].

Світлооптичне дослідження мікропрепаратів проведено з використанням мікроскопа Magnum-TPL і цифрової камери для мікроскопа SIGETA. Для перегляду, збереження та обробки статичних зображень камери для мікроскопа використовували програмне забезпечення TourView.

Усі отримані дані обробляли методом варіаційної статистики. У цьому звіті прийнятий рівень значущості $p \leq 0.05$. Для отримання статистичних висновків під час порівняння вибірок відносних перемінних, після того як однофакторний дисперсійний аналіз (або критерій Крускала — Уолліса для даних, які не підлягають нормальному закону розподілу) виявляють відмінності між експериментальними групами, застосовували критерій Стьюдента для множинних порівнянь або критерій Ньюмена — Кейлса [10, 14].

Результати дослідження

Після одноразового введення досліджуваного препарату в дозах 5.0 г/кг та 6.0 г/кг були зауважені такі прояви інтоксикації: зниження рухової активності, пригнічений стан, слабка реакція на зовнішні подразники. Через 2-2.5 год зафіксовано загибель 3 самців та 1 самки (доза 5.0 г/кг), а також 4 самців та 2 самок (доза 6.0 г/кг). Через 3-3.5 год стан тварин, що вижили, нормалізувався.

Після одноразового введення препарату порівняння в дозі 6.26 г/кг прояви інтоксикації були виражені слабо: тварини були дещо пригнічені, рухова активність знижена. Наступної доби стан тварин нормалізувався. Протягом 14 діб загибель тварин не зафіксована.

На підставі результатів вивчення гострої токсичності (Табл. 1) досліджуваного препарату «Метфогран», капсули кишковорозчинні, 350 мг, у разі внутрішньошлункового введення щурам встановлено LD_{50} , яка дорівнює 5.50 (4.30÷6.70) г/кг за лікарською формою (приблизно 3.38 г/кг за діючою речовиною). Для препарату порівняння «Глюкофаж XR», таблетки пролонгованої дії, 500 мг, у разі внутріш-

ньошлункового введення щурам LD_{50} становить більше 5.0 г/кг за лікарською формою.

Отже, досліджуваний препарат «Метфогран», капсули кишковорозчинні, 350 мг, та препарат порівняння «Глюкофаж XR», таблетки пролонгованої дії, 500 мг, можна віднести до практично нетоксичних речовин (LD_{50} від 5 г/кг до 15 г/кг) згідно з загальноприйнятою класифікацією [10].

Макроскопічне дослідження загиблих щурів показало: під час зовнішнього огляду трупів тварин видимих патологічних ознак виявлено не було. Під час розтину черевної порожнини загиблих щурів зафіксовано, що кишечник наповнений рідким вмістом, селезінка деяких тварин була світлого кольору. Під час розтину шлунка спостерігались гіперемія та ін'єкції судин, складчастість не порушена.

Патоморфологічне дослідження проведене через 14 днів після введення препаратів. Після евтаназії тварини були ретельно обстежені на предмет видимих патологічних ознак. За даними розтину, відхилень від норми виявлено не було. Шерсть блискуча, охайна, лімфатичні вузли не збільшені. Видимі слизові оболонки

блискучі, блідо-рожеві, гладкі. Усі макроскопічно досліджені органи (серце, легені, тимус, шлунок, печінка, нирки, надниркові залози, підшлункова залоза, селезінка, статеві залози, головний мозок) мали звичайні розміри, колір і консистенцію.

Під час вивчення субхронічної токсичності спостереження протягом всього експерименту не виявили токсичного впливу препаратів на тварин: їх загальний стан і поведінка не відрізнялись від таких у тварин контрольної групи. Щоденний огляд кон'юнктиви очей, носових отворів, ротової порожнини, шкіри вух ознак подразнення і запалення не виявив. Споживання їжі та води у тварин дослідних груп не мало відмінностей порівнюючи з контрольними щурами.

Протягом експерименту загибелі контрольних тварин і тварин, що отримували препарат порівняння та досліджуваний препарат, не спостерігалось.

Аналіз даних, наведених у Табл. 2, показав, що введення препаратів не чинило впливу на динаміку маси тіла тварин. Протягом експе-

Таблиця 1

Параметри токсичності препаратів

Зразок	Шлях введення	Доза, г/кг	Кількість тварин загиблих/загальна		Летальність, %	LD_{50} , г/кг
			самці	самки		
Препарат порівняння	Внутрішньо-шлунковий	6.26	0/5	0/5	0	> 5.0
Досліджуваний препарат	Внутрішньо-шлунковий	5.0	3/5	1/5	40	5.50
		6.0	4/5	2/5	60	(4.40 ÷ 6.70)

Таблиця 2

Маса тіла (г) щурів у разі субхронічного впливу препаратів

Період спостереження	Контроль	Препарат порівняння, 1-а доза	Препарат порівняння, 2-а доза	Досліджуваний препарат, 1-а доза	Досліджуваний препарат, 2-а доза
Самці					
Вихідні дані	192.9 ± 4.34	194.3 ± 5.05	194.3 ± 5.05	193.6 ± 5.08	192.9 ± 5.22
1 тиждень	217.9 ± 4.861	209.3 ± 8.62	201.4 ± 6.24	208.6 ± 1.801	211.4 ± 5.741
2 тижні	245.7 ± 4.001	235.7 ± 8.891	229.3 ± 7.191	234.3 ± 2.021	228.6 ± 8.071
3 тижні	260.0 ± 4.361	247.9 ± 9.381	249.3 ± 9.721	249.3 ± 5.051	242.9 ± 9.121
1 місяць	282.9 ± 7.781	267.1 ± 10.511	265.7 ± 9.411	265.0 ± 5.121	264.3 ± 8.411
2 місяці	310.7 ± 7.671	296.4 ± 10.901	292.1 ± 10.681	294.3 ± 3.691	290.7 ± 6.941
Самки					
Вихідні дані	207.1 ± 7.06	207.1 ± 7.06	206.4 ± 7.13	205.0 ± 7.17	205.0 ± 7.15
1 тиждень	217.1 ± 6.44	217.1 ± 7.93	217.1 ± 8.44	216.4 ± 6.34	216.4 ± 5.42
2 тижні	227.1 ± 6.16	228.6 ± 4.591	225.0 ± 7.56	227.1 ± 4.861	223.6 ± 5.53
3 тижні	230.7 ± 5.611	229.3 ± 5.921	229.3 ± 7.82	230.0 ± 6.641	228.6 ± 5.641
1 місяць	241.4 ± 5.641	237.1 ± 5.651	235.0 ± 8.161	239.3 ± 6.761	234.3 ± 5.051
2 місяці	257.1 ± 4.211	252.1 ± 5.961	249.3 ± 6.941	251.4 ± 6.701	248.6 ± 6.881

Примітка: ¹ — $p \leq 0.05$ відносно вихідних даних.

рименту тварини усіх груп мали статистично вірогідне збільшення маси тіла порівнюючи з вихідними даними.

Результати біохімічних досліджень, які представлені в Табл. 3, свідчать, що всі досліджувані параметри: вміст загального білка, альбуміну, показник тимолової проби, активність аланіна та аспартатамінотрансферази, а також концентрація глюкози та холестерину в сироватці

крові щурів усіх експериментальних груп відповідали нормальним величинам [15]. Зазначене свідчить, що досліджуваний препарат та препарат порівняння у разі застосування протягом 2 місяців у дозах 65 мг/кг і 325 мг/кг (за діючою речовиною) у щурів самців і самок не чинять негативного впливу на стан печінки; концентрація глюкози в сироватці крові також не зазнає негативних коливань.

Таблиця 3

Біохімічні показники сироватки крові щурів після субхронічного впливу препаратів

Показники	Контроль	Препарат порівняння, 1-а доза	Препарат порівняння, 2-а доза	Досліджуваний препарат, 1-а доза	Досліджуваний препарат, 2-а доза
Самці					
Загальний білок, г/л	65.19 ± 1.48	66.52 ± 1.71	64.47 ± 1.71	66.99 ± 2.60	69.57 ± 1.29
Альбумін, г/л	36.45 ± 1.70	38.24 ± 2.15	38.33 ± 1.18	35.35 ± 1.32	37.34 ± 1.88
Тимолова проба, од.	1.22 ± 0.17	0.89 ± 0.12	1.40 ± 0.08	1.38 ± 0.19	1.02 ± 0.15
АлАТ, мккат/л	0.56 ± 0.06	0.52 ± 0.03	0.54 ± 0.02	0.50 ± 0.04	0.53 ± 0.02
АсАТ, мккат/л	0.80 ± 0.07	0.76 ± 0.04	0.68 ± 0.03	0.69 ± 0.02	0.70 ± 0.04
Глюкоза, ммоль/л	6.94 ± 0.28	6.96 ± 0.20	6.78 ± 0.31	6.49 ± 0.33	6.10 ± 0.36
Холестерин, ммоль/л	1.85 ± 0.20	1.67 ± 0.23	1.66 ± 0.06	1.61 ± 0.12	1.66 ± 0.38
Самки					
Загальний білок, г/л	74.59 ± 2.09	75.46 ± 3.32	72.80 ± 3.51	69.41 ± 3.00	73.84 ± 2.48
Альбумін, г/л	36.89 ± 1.76	38.84 ± 2.18	40.07 ± 1.27	36.97 ± 2.27	38.04 ± 0.79
Тимолова проба, од.	1.01 ± 0.21	1.04 ± 0.15	1.21 ± 0.46	0.87 ± 0.25	1.10 ± 0.36
АлАТ, мккат/л	0.60 ± 0.05	0.52 ± 0.02	0.53 ± 0.02	0.53 ± 0.02	0.54 ± 0.05
АсАТ, мккат/л	0.65 ± 0.04	0.65 ± 0.06	0.65 ± 0.02	0.68 ± 0.02	0.70 ± 0.07
Глюкоза, ммоль/л	6.19 ± 0.34	6.30 ± 0.37	6.50 ± 0.19	6.14 ± 0.39	6.55 ± 0.27
Холестерин, ммоль/л	1.97 ± 0.20	2.13 ± 0.50	1.71 ± 0.11	2.19 ± 0.23	2.00 ± 0.25

Таблиця 4

Показники функціонального стану нирок щурів після субхронічного впливу препаратів

Показники	Контроль	Препарат порівняння, 1-а доза	Препарат порівняння, 2-а доза	Досліджуваний препарат, 1-а доза	Досліджуваний препарат, 2-а доза
Самці					
Кількість сечі, мл	2.64 ± 0.51	2.50 ± 0.56	2.60 ± 0.29	2.78 ± 0.36	2.72 ± 0.42
рН	6.40 ± 0.19	6.40 ± 0.19	6.30 ± 0.12	6.40 ± 0.19	6.20 ± 0.12
Питома густина	1.038 ± 0.005	1.039 ± 0.005	1.039 ± 0.004	1.038 ± 0.003	1.039 ± 0.003
Сечовина крові, ммоль/л	6.15 ± 0.70	5.15 ± 0.56	6.74 ± 0.86	5.60 ± 0.71	6.66 ± 0.84
Сечовина сечі, ммоль/л	623.3 ± 74.88	627.0 ± 60.30	680.8 ± 26.25	621.2 ± 34.93	665.1 ± 38.42
Самки					
Кількість сечі, мл	3.10 ± 0.16	2.74 ± 0.38	3.26 ± 0.35	2.80 ± 0.20	2.90 ± 0.14
рН	6.30 ± 0.30	6.40 ± 0.40	6.40 ± 0.19	6.60 ± 0.29	6.40 ± 0.29
Питома густина	1.036 ± 0.003	1.037 ± 0.003	1.037 ± 0.004	1.038 ± 0.003	1.039 ± 0.003
Сечовина крові, ммоль/л	6.15 ± 0.53	5.22 ± 0.33	6.24 ± 0.86	5.25 ± 0.73	6.18 ± 0.48
Сечовина сечі, ммоль/л	702.6 ± 50.45	727.3 ± 30.99	728.8 ± 43.32	791.0 ± 34.84	772.8 ± 66.55

Дані, представлені в Табл. 4, свідчать, що тривале застосування досліджуваного препарату та препарату порівняння в дозах 65 мг/кг і 325 мг/кг не призводить до зміни основних показників, які характеризують функціональний стан нирок щурів дослідних груп: кількість сечі, рН, питома густина та вміст сечовини в сечі та сироватці крові відповідали аналогічним показникам контрольної групи тварин. Зазначене свідчить, що препарат «Метфогран» та препарат порівняння не чинять токсичного впливу на функцію нирок у разі тривалого застосування.

За всіма дослідженими параметрами препарат «Метфогран» не відрізняється від препарату порівняння в еквівалентних дозах.

Макроскопічне та мікроскопічне дослідження щурів показало, що препарат «Метфогран», капсули кишковорозчинні та препарат порівняння у разі внутрішньошлункового введення щурам протягом 2 місяців у дозах 65 мг/кг і 325 мг/кг (за діючою речовиною) не чинять гепатотоксичної та нефротоксичної дії на організм експериментальних тварин, не викликають видимих порушень у морфологічному стані центрального (тимус) і периферичного (селезінка) органів імунної системи; не викликають перебудови в ендокринних органах і пов'язаних з цим змін характеру гормонального синтезу.

Висновки

1. Результати вивчення гострої токсичності показали, що препарат «Метфогран», капсули кишковорозчинні, 350 мг, виробництва ПрАТ «Технолог» можна віднести до практично нетоксичних речовин (LD_{50} від 5 г/кг до 15 г/кг) згідно з загальноприйнятою класифікацією. За показниками гострої токсичності препарат «Метфогран», капсули кишковорозчинні, 350 мг, в еквівалентній дозі не відрізняється від препарату порівняння «Глюкофаж XR», таблетки пролонгованої дії, 500 мг, виробництва «Мерк Санте с.а.с.», Франція.

2. Результати вивчення деяких показників субхронічної токсичності показали, що препарат «Метфогран», капсули кишковорозчинні та препарат порівняння у разі внутрішньошлункового введення щурам протягом 2 місяців у дозах 65 мг/кг і 325 мг/кг (за діючою речовиною) не викликають загибелі тварин, не впливають на показники, що характеризують функціональний стан печінки та нирок (органів-мішеней побічної дії препарату) тварин усіх експериментальних груп, не чинять гепатотоксичної та нефротоксичної дії на організм експериментальних тва-

рин, не викликають видимих порушень у морфологічному стані центрального (тимус) і периферичного (селезінка) органів імунної системи. Зазначене свідчить про сприятливий профіль безпечності препарату «Метфогран» у разі тривалого введення у дозах 65 мг/кг і 325 мг/кг за діючою речовиною.

ЛІТЕРАТУРА

1. Всемирный день диабета — 2013 год в Украине: курс на диабетологическое просвещение и профилактику // Український медичний часопис. — 2013. — № 6 (98). — С. 20—21.
2. Паньків В.І., Чернявська І.В. Вибір методу профілактики цукрового діабету 2-го типу: патогенетичний підхід з використанням воглібозу // Міжнародний ендокринологічний журнал. — 2014. — № 7. — С. 45—49.
3. Кіхтяк О.П. Механізми розвитку інсулінорезистентності та її мішені // Український медичний часопис. — 2013. — 5 (97). — С. 99—102.
4. International Diabetes Federation (IDF) highlights growing global impact of diabetes in 7th edition of the Diabetes Atlas / B.M. Kozak, M.Y. Tjota, K.L. Close // Journal of Diabetes. — 2015. — P. 144.
5. Мамедов М.Н. Метформин — единственный препарат для одновременной профилактики осложненной сахарного диабета и сердечнососудистых заболеваний / М.Н. Мамедов, М.Н. Ковригина, Е.А. Поддубская // Кардиология и ангиология. — 2011. — № 1. — С. 60—62.
6. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) // The Lancet. — 1998. — V. 352, (12, September). — P. 854-865. US National Library of Medicine [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9742977>, вільний. — Загол. з екрана.
7. Прайор Р., Кабрейро Ф. Метформин: новые горизонты применения // Здоров'я України. — 2016. — № 6 (Червень). — С. 30—35.
8. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Глюкофаж [Електронний ресурс] / Державний реєстр лікарських засобів України. — Режим доступу: <http://www.drll.com.ua/mht>, вільний. — Загол. з екрана.
9. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте / И.П. Западнюк, В.И. Западнюк, Е.А. Захария, Б.В. Западнюк. — К., 1983. — 383 с.
10. OECD GUIDELINE FOR TESTING OF CHEMICALS (Acute Oral Toxicity — Acute Toxic Class Method). — 2001. — 14 с.
11. Меркулов Г.А. Курс патологистологической техники. — М.: Медицина, 1969. — 423 с.
12. Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев Р.С. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности // Докл. АН СССР. — 1979. — Т. 247. — № 6. — С. 1513-1516.
13. Камышников В.С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика / справочник: в 2 т. — 2-е изд. — Минск: ООО Интерпрессервис. — 2003. — 495 с. (Т. 1). — 423 с. (Т. 2).
14. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в биологических исследованиях с использованием Excel. — К.: Морион. — 2000. — 320 с.
15. Проблема нормы в токсикологии (Современные представления и методические подходы, основные параметры и константы) / И.М. Трахтенберг, Р.Е. Сова, В.О. Шефтель и др. // Под ред. проф. И.М. Трахтенберга. — М.: Медицина. — 1991. — 204 с.

Нікітіна Наталія Сергіївна. К. б. н. (1992), ст. н. с. (1995). Зав. лабораторії лікарської і промислової токсикології ДП «ДНЦЛЗ».

Nikitina Natalia Sergiivna. PhD in Biology (1992), Senior Research Fellow (1995). Head of the Laboratory of Medicinal and Industrial Toxicology at State Enterprise «State Scientific Centre for Drugs and Medical Products».

Никитина Наталья Сергеевна. К. б. н. (1992), ст. науч. сотр. (1995). Зав. лаборатории лекарственной и промышленной токсикологии ГП «ГНЦАС».

Маслова Наталія Федорівна. Д. б. н. (1994), професор (2000). Учений секретар ДП «ДНЦЛЗ». ORCID iD 0000-0001-8094-7998.

Maslova Natalia Fedorivna. PhD in Biology (1994), Full Professor (2000). Academic Secretary at State Enterprise «State Scientific Centre for Drugs and Medical Products». ORCID iD 0000-0001-8094-7998.

Маслова Наталья Федоровна. Д. б. н. (1994), профессор (2000). Ученый секретарь ГП «ГНЦАС». ORCID iD 0000-0001-8094-7998.

Леонтьева Тетяна Леонідівна. Ст. н. с. лабораторії лікарської і промислової токсикології ДП «ДНЦЛЗ».

Leontieva Tetiana Leonidivna. Senior Research Fellow of the Laboratory of Medicinal and Industrial Toxicology at State Enterprise «State Scientific Centre for Drugs and Medical Products».

Леонтьева Татьяна Леонидовна. Ст. науч. сотр. лаборатории лекарственной и промышленной токсикологии ГП «ГНЦАС».

Котляр Валентина Олександрівна. Ст. н. с. лабораторії лікарської і промислової токсикології ДП «ДНЦЛЗ».

Kotliar Valentyna Oleksandrivna. Senior Research Fellow of the Laboratory of Medicinal and Industrial Toxicology at State Enterprise «State Scientific Centre for Drugs and Medical Products».

Котляр Валентина Александровна. Ст. науч. сотр. лаборатории лекарственной и промышленной токсикологии ГП «ГНЦАС».

Цубанова Н. А., Бердник О. Г.
Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

Гістологічні дослідження впливу комплексної антидіабетичної композиції на стан печінки в щурів на тлі експериментального діабету

У цій роботі вивчали вплив нової антидіабетичної композиції (НАК) на гістоструктуру печінки в щурів за умов експериментального дексаметазонового діабету. Експериментальний цукровий діабет (ЦД) у щурів викликали введенням дексаметазону в дозі 150 мг/кг протягом 5 тижнів на тлі висококалорійної дієти. Щури були розподілені на групи: 1 — контрольна патологія (n = 10); 2 — група, що отримувала НАК у дозі 4.0 мг/кг (n = 10); 3 — група, що отримувала препарат порівняння глібенкламід у дозі 0.25 мг/кг (n = 10). Унаслідок довготривалого впливу діабетогенів — дексаметазону та високожирового навантаження — спостерігали в печінці щурів надмірні прояви напруги компенсаторних реакцій та їх «зрив». Морфофункціональне вираження цих ознак проявлялося в збільшенні розміру гепатоцитів із порушенням балкового рисунка, гіпертрофії, мономорфності ядер, нечіткості їх структури, зменшенні синтезу глікогену в гепатоцитах, появі ліпідозу, що характерно для розвитку неалкогольного стеатогепатозу різного генезу.

Експериментальний ЦД у щурів супроводжувався значним порушенням цілісності мембрани гепатоцитів, що верифіковано за збільшенням активності специфічного маркерного ферменту печінки АЛТ у щурів групи контрольної патології більше ніж у двічі. Введення досліджуваної композиції сприяло відновленню гепатоцитів та чинило виразну антицитолітичну дію — зменшення активності АЛТ у 1.4 рази відносно групи контрольної патології. Також слід відзначити, що нова антидіабетична композиція на основі глібенкламіду та метаболітотропних речовин вірогідно перевищувала ефективність препарату порівняння глібенкламіду (в 1.4 рази, $p < 0.01$).

Отже, було встановлено виражену антицитолітичну дію нової композиції, що вірогідно перевищує ефективність глібенкламіду за впливом на маркерний фермент пошкодження гепатоцитів аланінамінотрансферазу. За виразністю гепатопротекторної дії нова антидіабетична композиція на основі глібенкламіду та метаболітотропних речовин вірогідно перевищувала препарат порівняння.

Ключові слова: дексаметазоновий цукровий діабет, глібенкламід, печінка, гістологічні дослідження, нова антидіабетична композиція.

UDC 615.252.349.7:616.379-008.64:616.37:616-091.8

Summary

Tsubanova N. A., Berdnik O. G.
National University of Pharmacy of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

A histological investigation of the effect of a complex antidiabetic composition on the liver status of rats against a background of experimental diabetes

The work is devoted to the study of the effect of a new antidiabetic composition (NAC) containing glibenclamide and metabolism-affecting substances with proven antioxidant, membrane-protective and lipid-lowering effects on the histological structure of the liver of rats under experimental diabetes induced by dexamethasone. Experimental diabetes in rats was induced by administration of dexamethasone at a dose of 150 mg/kg delivered for 5 weeks against a background of a high-calorie diet. Rats were divided into the following groups: 1 — a control group (n = 10); 2 — a group receiving NAC at a dose of 4.0 mg/kg (n = 10); 3 — a group receiving the reference drug of glibenclamide at a dose of 0.25 mg/kg (n = 10). Due to the prolonged exposure to such diabetogenes as dexamethasone and high-fat load, an excessive stress response and its failure were observed in the liver of rats, which was manifested by an increase in the size of hepatocytes with the disruption of their beam-like structure, hypertrophy, monomorphism and indistinct structure of the nuclei, reduction of glycogen synthesis in hepatocytes, and the appearance of lipidosis.

Experimental diabetes in rats severely affected the hepatocyte membrane integrity, which was verified by a significant (of more than 2 times) increase in the activity of the specific liver enzyme ALT in rats of the control group. The introduction of the composition under study contributed to the restoration of hepatocytes and exerted a pronounced anti-cytolytic effect — a 1.4-fold decrease in the ALT activity in comparison to the control group. The effectiveness of the new antidiabetic composition was 1.4 times higher than that of the reference drug of glibenclamide ($p < 0.01$).

Keywords: dexamethasone-induced diabetes mellitus, glibenclamide, liver, histological examination, new antidiabetic composition.

УДК 615.252.349.7:616.379-008.64:616.37:616-091.8

Резюме

Цубанова Н. А., Бердник О. Г.
Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

Гістологічне дослідження впливу комплексної антидіабетичної композиції на стан печінки у щурів на фоні експериментального діабету

В даній роботі вивчали вплив нової антидіабетичної композиції (НАК) на гістоструктуру печінки у щурів в умовах експериментального дексаметазонового діабету. Експериментальний цукровий діабет (ЦД) у щурів викликали введенням дексаметазону в дозі 150 мг/кг в течение 5 тижнів на фоні висококалорійної дієти. Щури були розподілені на групи: 1 — контрольна патологія (n = 10); 2 — група, що отримувала НАК в дозі 4.0 мг/кг (n = 10); 3 — група, що отримувала препарат порівняння глібенкламід в дозі 0.25 мг/кг (n = 10). Внаслідок тривалого впливу діабетогенів — дексаметазону та високожирової навантаження — спостерігали в печінці щурів надмірні прояви напруги компенсаторних реакцій та їх «зрив». Морфофункціональне вираження цих ознак проявлялося в збільшенні розміру гепатоцитів із порушенням балкового рисунка, гіпертрофії, мономорфності ядер, нечіткості їх структури, зменшенні синтезу глікогену в гепатоцитах, появі ліпідозу, що характерно для розвитку неалкогольного стеатогепатозу різного генезу.

компенсаторних реакцій і їх «срив». Морфофункціональне проявлення цих ознак виражалося в збільшенні розміра гепатоцитів з порушенням балочного рисунка, гіпертрофії, мономорфності ядер, нечіткості їх структури, зменшенні синтезу глікогена в гепатоцитах, появленні ліпидоза, що характерно для розвитку неалкогольного стеатогепатоза різного генеза.

Експериментальний СД у крыс супроводжувався значительним порушенням цілостності мембрани гепатоцитів, верифікованим по збільшенню активності специфічного маркерного фермента печінки АЛАТ у крыс групи контрольної патології більше ніж в 2 рази. Введення досліджуваної композиції сприяло відновленню гепатоцитів і оказувало виражене антицитолітичне дієвство — зменшення активності АЛАТ в 1.4 рази відносно групи контрольної патології. Також нова антидіабетична композиція на основі глібенкламіду і метаболітотропних речовин достовірно перевищала ефективність препарату порівняння глібенкламіду (в 1.4 рази, $p < 0.01$).

Таким чином, було встановлено виражене антицитолітичне дієвство нової композиції, достовірно перевищує ефективність глібенкламіду по впливу на маркерний фермент пошкодження гепатоцитів аланінамінотрансферазу. По вираженості гепатопротекторного дієвства нова антидіабетична композиція на основі глібенкламіду і метаболітотропних речовин достовірно перевищала препарат порівняння.

Ключові слова: дексаметазоновий цукровий діабет, глібенкламід, печінка, гістологічні дослідження, нова антидіабетична композиція.

Вступ

Цукровий діабет (ЦД) став одним з найбільш поширених захворювань у всьому світі, причому частка дорослого населення з діабетом, за даними ВООЗ, становитиме 69 % до 2030 року [1]. Як метаболічне захворювання із тривалою гіперглікемією ЦД значно збільшує ризик розвитку мікросудинних і макросудинних захворювань та відповідно органних патологій [2]. Гіперглікемія на макросудинному рівні індукує та/або ускладнює патологію коронарних артерій і цереброваскулярні захворювання, а у разі порушень на мікросудинному рівні переважно уражаються очі, нирки та печінка. Діабетичне ураження є найбільш поширеною причиною захворювання печінки кінцевої стадії, а саме цирозу, і сприяє інвалідності та високій смертності у пацієнтів з діабетом. Патогенез діабетичного ураження печінки є багатofакторним, за цих обставин важливу роль відіграє довгострокова гіперглікемія [3].

Під час ЦД безперервний гіперглікемічний стан корелює із активацією процесів цитолізу, пероксидації з оксидативним стресом і мітохондріальним утворенням вільних радикалів. Усе зазначене вище призводить до дисфункції печінки [4]. За даними літератури, збільшення оксидази нікотинамід-аденіндинуклеотидфосфату (NADPH)-4 (Noh-4) пов'язане з підвищенням утворенням вільних радикалів, що вказує на потенційну важливість оксидази NADPH на основі Noh-4 в окислювальному пошкодженні та пояснює розвиток захворювань печінки у хворих на ЦД [5].

Також численні експериментальні та клінічні дані свідчать про провідну роль печінки в розвитку метаболічних ускладнень у хворих на діабет, а зміна її функціонального стану безпосередньо впливає на перебіг та компенсацію ЦД 2-го типу. Із прогресуванням хвороби ураження збільшуються й виявляються зміною функцій гепатоцитів, печінкового кровообігу,

структури органа. Діабетичні гепатопатії зустрічаються в 64-88 % хворих [6-9].

Доведеним фактом є те, що порушення обміну речовин у разі ЦД 2-го типу обов'язково супроводжується змінами функції печінки. Наслідком зниження чутливості гепатоцитів до інсуліну є зменшення глюконеогенезу та збільшення синтезу жирних кислот та ліпопротеїдів низької густини, що призводить до зростання атерогенності крові та розвитку (прогресування) метаболічних порушень [10-12].

Отже, оптимальна терапія ЦД, а особливо ЦД 2-го типу, має враховувати стан печінки та сприяти покращенню та відновленню її функціональної активності.

З огляду на зазначене, розробка й дослідження нових фармацевтичних композицій для лікування ЦД є актуальною задачею. У нашій попередній роботі [13] було показано, що нова антидіабетична композиція (НАК) на основі глібенкламіду та метаболітотропних речовин виявляє антиоксидантну, мембранопротекторну, гіполіпідемічну та захисну дію на клітини підшлункової залози, і, таким чином, може бути перспективним лікарським засобом для лікування ЦД 2-го типу. Тому доцільно було провести дослідження впливу цієї композиції на стан печінки щурів, хворих на ЦД.

Метою даної роботи стало вивчення впливу нової антидіабетичної композиції на основі глібенкламіду та метаболітотропних речовин на стан печінки в щурів за умов експериментального дексаметазонового діабету.

Матеріали та методи

Об'єктом дослідження була нова фармацевтична антидіабетична композиція на основі глібенкламіду та метаболітотропних речовин.

Дослідження проведені на білих безпородних щурах-самцях масою 115-150 г, які утримувалися згідно з правилами Good Laboratory Practices (GLP) у стандартних умовах віварію Централь-

ної науково-дослідної лабораторії (ЦНДЛ) Національного фармацевтичного університету (НФаУ). Усі процедури та евтаназію здійснювали зі збереженням принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та наукових цілей (Страсбург, 1986) [14].

Експериментальний цукровий діабет у щурів викликали введенням дексаметазону в дозі 150 мг/кг протягом 5 тижнів на тлі висококалорійної дієти [12]. Щури були розподілені на такі групи: 1) контрольна патологія ($n = 10$); 2) група, що отримувала НАК у дозі 4.0 мг/кг ($n = 10$); 3) група, що отримувала препарат порівняння глібенкламід (порошок (субстанція) для виробництва нестерильних лікарських форм, серії 14GL003, виробник та постачальник Cadila Pharmaceuticals Limited, Індія) у дозі 0.25 мг/кг ($n = 10$). Після відтворення модельної патології НАК та препарат порівняння вводили за допомогою внутрішньошлункового зонда у вигляді водного розчину в лікувальному режимі протягом 13 діб 1 раз на добу [15].

Після останнього введення досліджуваних препаратів (140-а доба лікування) тварин виводили з експерименту та брали кров і тканини печінки на аналіз. Додатково вивчали ступінь ушкодження печінки за показником маркерного ферменту цитолізу гепатоцитів аланінамінотрансферази (АлАТ), який визначали за допомогою стандартної тест-системи PLIVA-

Lachema Diagnostika за Райтманом та Френкелем [15, 16].

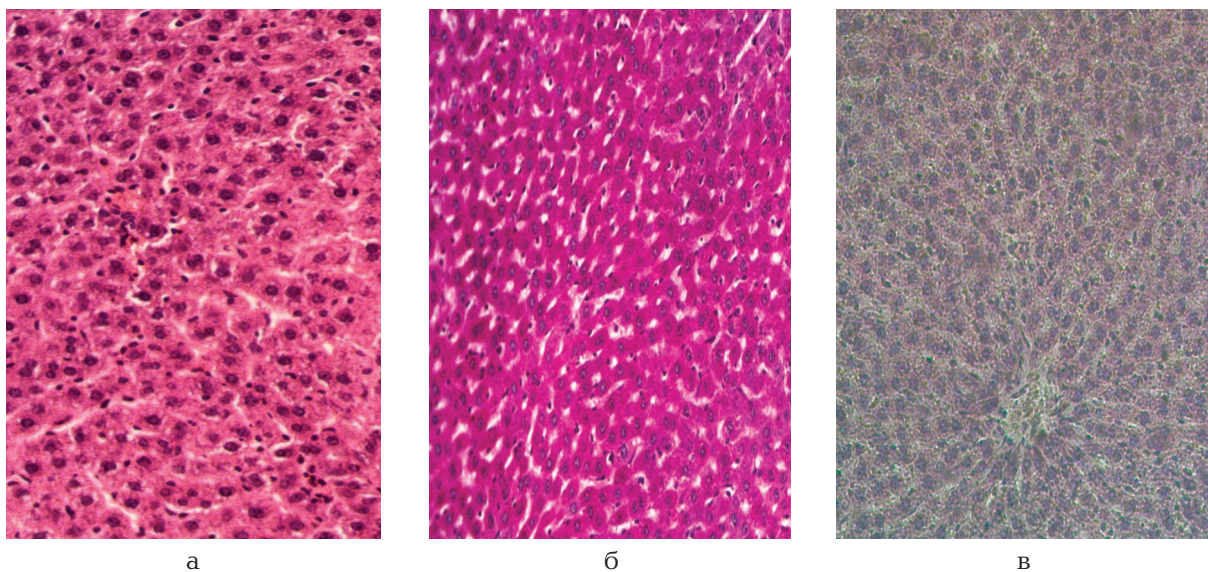
Морфологічні дослідження проведено за консультативної допомоги ст. н. співроб. Ю. Б. Ларяновської на базі ЦНДЛ НФаУ за стандартними методиками [17]. Мікропрепарати переглядали під світловим мікроскопом Granum. За допомогою цифрової відеокамери Granum ДСМ 310 отримували мікроскопічні зображення (фотографії), які згодом обробляли на комп'ютері Pentium 2.4 GHz за допомогою програми Tour View.

Статистичну обробку даних здійснювали з використанням програми STATISTICA 6, розраховуючи середнє значення, стандартну похибку середнього, довірчий інтервал (p) з використанням параметричного критерію t -Ст'юдента. Вірогідними вважали різниці з рівнем значущості більше 95 % ($p < 0.05$) [18].

Результати дослідження та їх обговорення

За результатами проведеного дослідження встановлено, що печінка інтактних щурів відповідала нормі. Гепатоцити із характерною формою та розміром, мали доволі чітку радіальну спрямованість. Виявилось, що цитоплазма рівномірно профарбована, оптично щільна, без видимих при застосуванні світлової мікроскопії включень. Ядра гепатоцитів виявилися нормохромними, центрально розташованими, й містили одне, іноді два ядерця. Стан ендотелію кровоносних судин у триадах та в інших судинах, епітелію жовчних протоків у межах

Рисунок 1



Печінка інтактного щура:

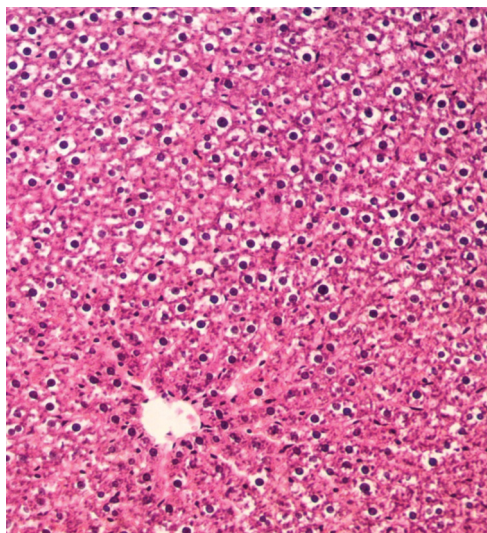
- а — незмінена гістологічна будова. Гематоксилін-еозин. $\times 250$;
 б — нормальне накопичення глікогену в гепатоцитах (ШПК-реакція, $\times 200$);
 в — відсутність жиру в цитоплазмі клітин (судан IV, $\times 250$).

норми. Внутрішньочасточкові синусоїдальні гемокапіляри були помірно розширені, містили незначну кількість лімфоїдних клітин. Зоряні ретикулоендотеліоцити (клітини Купфера) звичайні. Пул двоядерних клітин достатній (Рис. 1). За допомогою ШКК-реакції встановлено, що цитоплазма гепатоцитів була рівномірно та щільно заповнена дрібними гранулами глікогену;

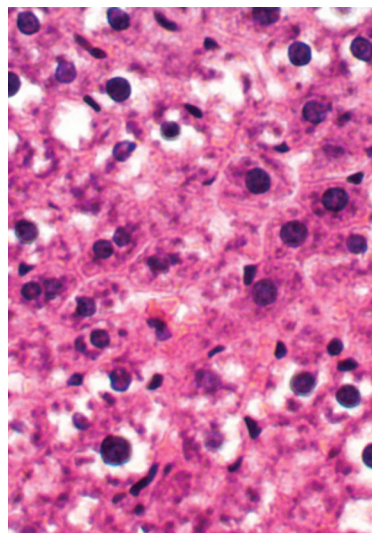
накопичення жиру у клітинах при фарбуванні суданом не було виявлено (Рис. 2).

Довготривалий вплив дексаметазону та гіперкалорійної дієти призвів до значних змін, що відбулися в печінці щурів. Здебільшого страждали перипортальні зони ацинусів, рідше зміни набували дифузного характеру. Зазначали порушення балкового рисунка. Гепатоцити дуже

Рисунок 2



а

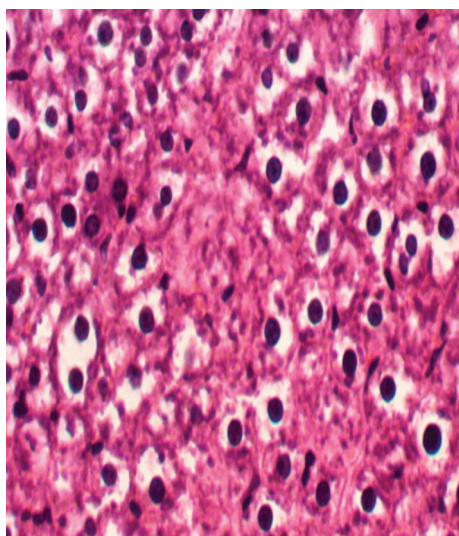


б

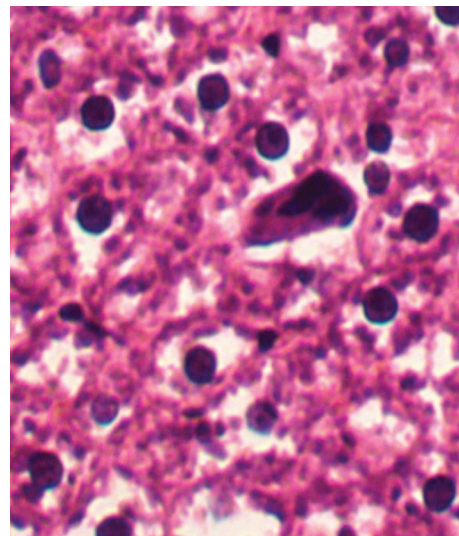
Печінка щура після довготривалого впливу дексаметазону та гіперкалорійної дієти:

- а — порушення балкового рисунка, гепатоцити з оптично пустою цитоплазмою, виразне звуження просвіту синусоїдальних капілярів. Гематоксилін-еозин. $\times 200$;
- б — виразне збільшення розміру дистрофічно змінених гепатоцитів та їх ядер порівнюючи з нормальними клітинами, зменшення двоядерних клітин. Гематоксилін-еозин. $\times 250$.

Рисунок 3



а

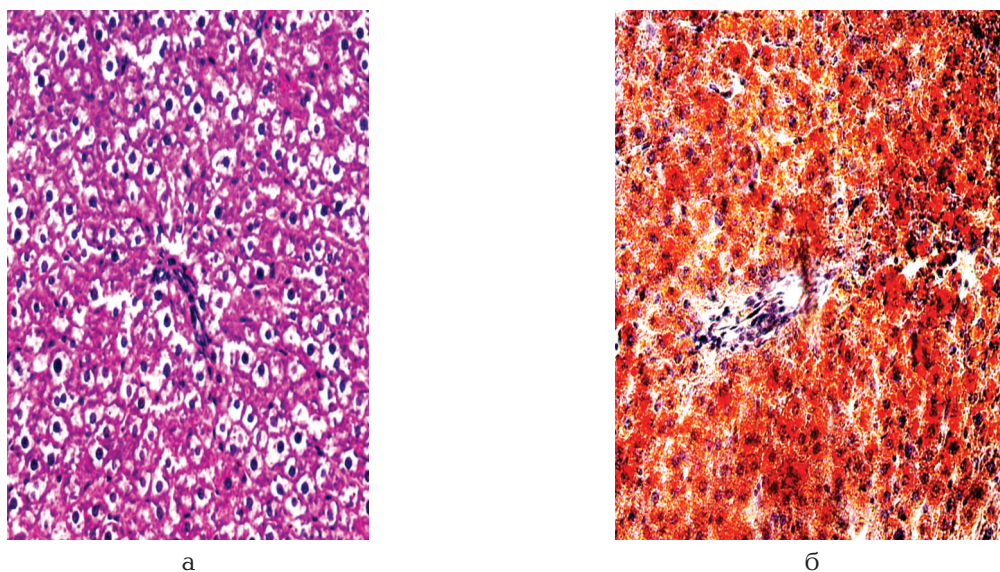


б

Печінка щура після довготривалого впливу дексаметазону та гіперкалорійної дієти:

- а — дрібна без'ядерна ділянка ($\times 250$);
- б — апоптозне тільце у просвіті синусоїда ($\times 400$). Гематоксилін-еозин.

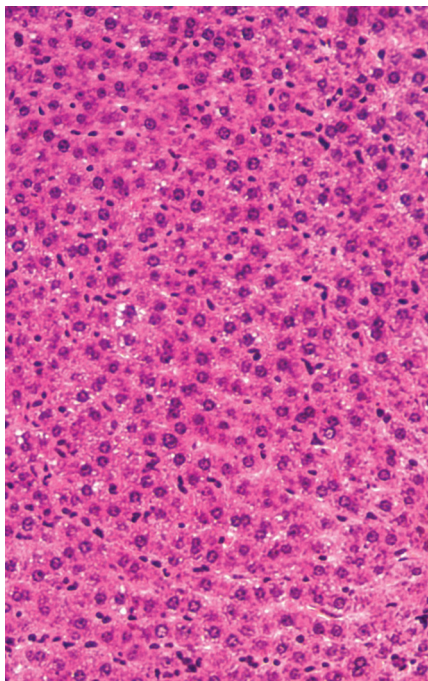
Рисунок 4



Печінка щура після довготривалого впливу дексаметазону та гіперкалорійної дієти:

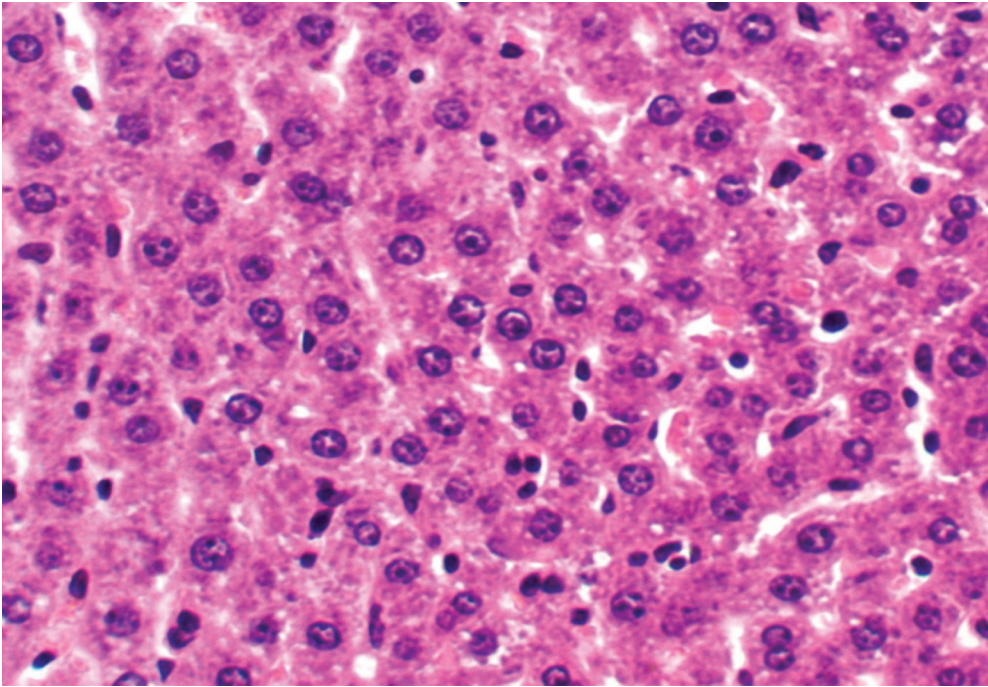
- а — виразне зниження ШПК-позитивної реакції у гепатоцитах (ШПК-реакція, $\times 200$);
б — накопичення жиру в клітинах (судан IV, $\times 250$).

Рисунок 5



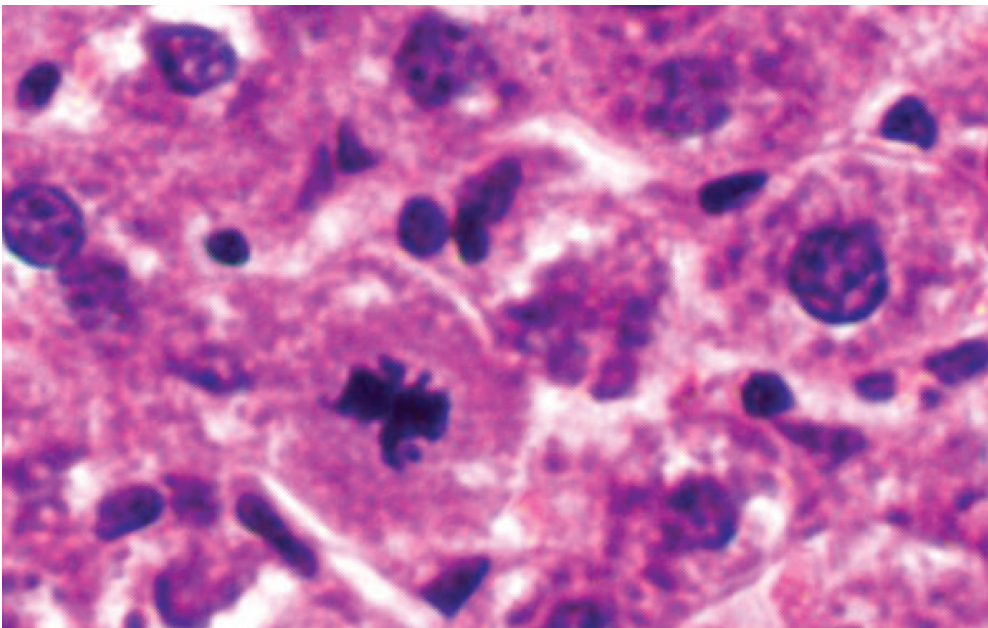
Препарат печінки щура. Введення антидіабетичної композиції на тлі дексаметазонового діабету. Гістологічна будова печінкової паренхіми наближена до норми. Дистрофія гепатоцитів невиразна. Гематоксилін-еозин. $\times 200$

Рисунок 6



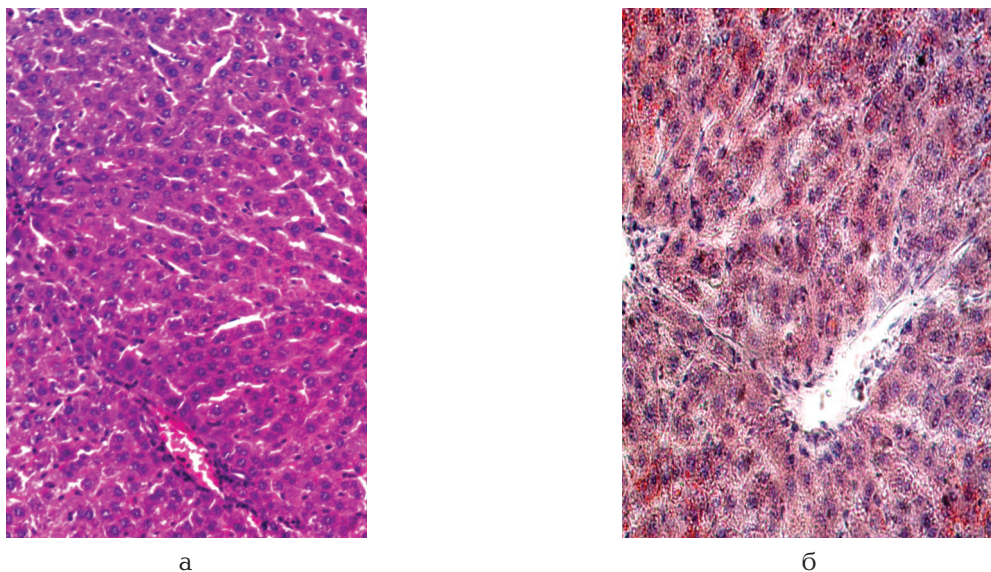
Препарат печінки щура. Введення антидіабетичної композиції на тлі дексаметазонового діабету. Чітка структура ядер гепатоцитів, анізонуклеоз, збільшення наявності двоядерних клітин. Гематоксилін-еозин. $\times 250$

Рисунок 7



Препарат печінки щура. Введення антидіабетичної композиції на тлі дексаметазонового діабету. Мітоз у гепатоциті. Гематоксилін-еозин. $\times 400$

Рисунок 8



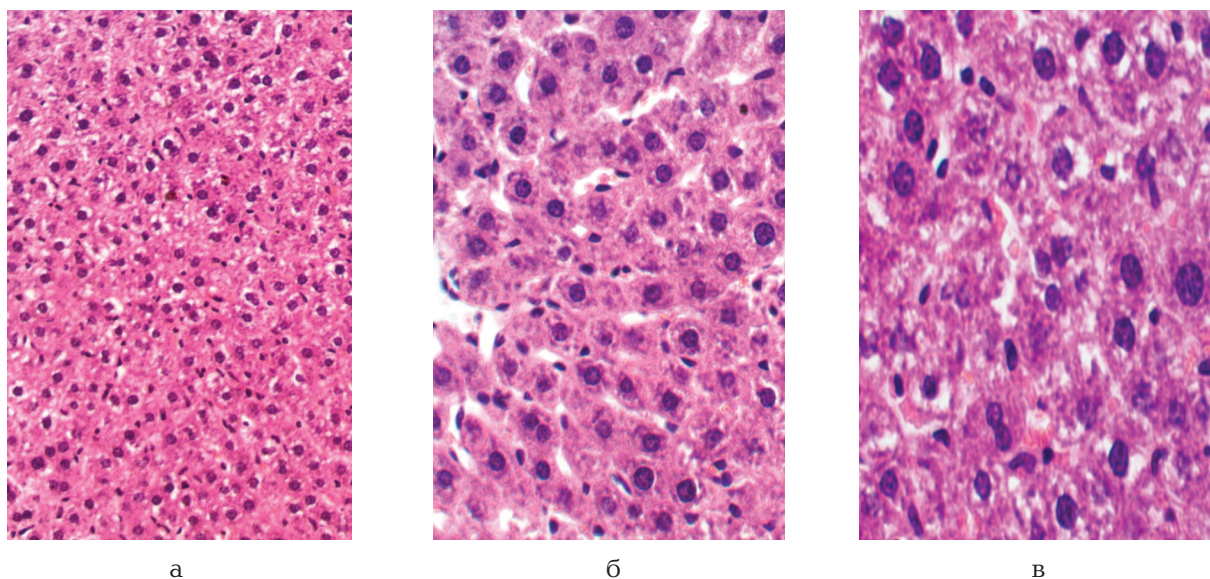
а

б

Препарат печінки щура. Введення антидіабетичної композиції на тлі дексаметазонового діабету:

- а — відновлення інтенсивності ШПК-реакції у гепатоцитах (ШПК-реакція);
 б — дуже дрібні жирові вакуолі в цитоплазмі частини клітин (судан IV). $\times 200$.

Рисунок 9



а

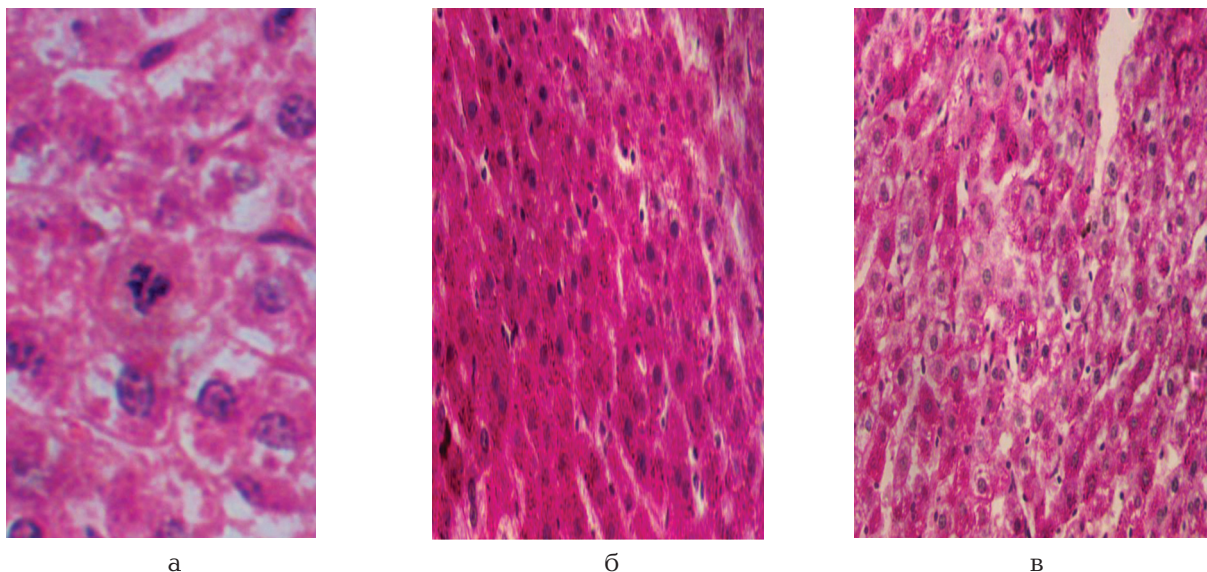
б

в

Препарат печінки щура. Введення глібенкламїду на тлі дексаметазонового діабету:

- а — дистрофія гепатоцитів перипортальних зон. Гематоксилін-еозин. $\times 200$;
 б — нормальні гепатоцити з широкою перинуклеарною базофільною зоною, збільшеними ядрами ($\times 200$);
 в — дрібна ділянка гепатолізу, виразний анізонуклеоз ($\times 250$). Гематоксилін-еозин.

Рисунок 10



а

б

в

Препарат печінки щура. Введення глібенкламіду на тлі дексаметазонового діабету:

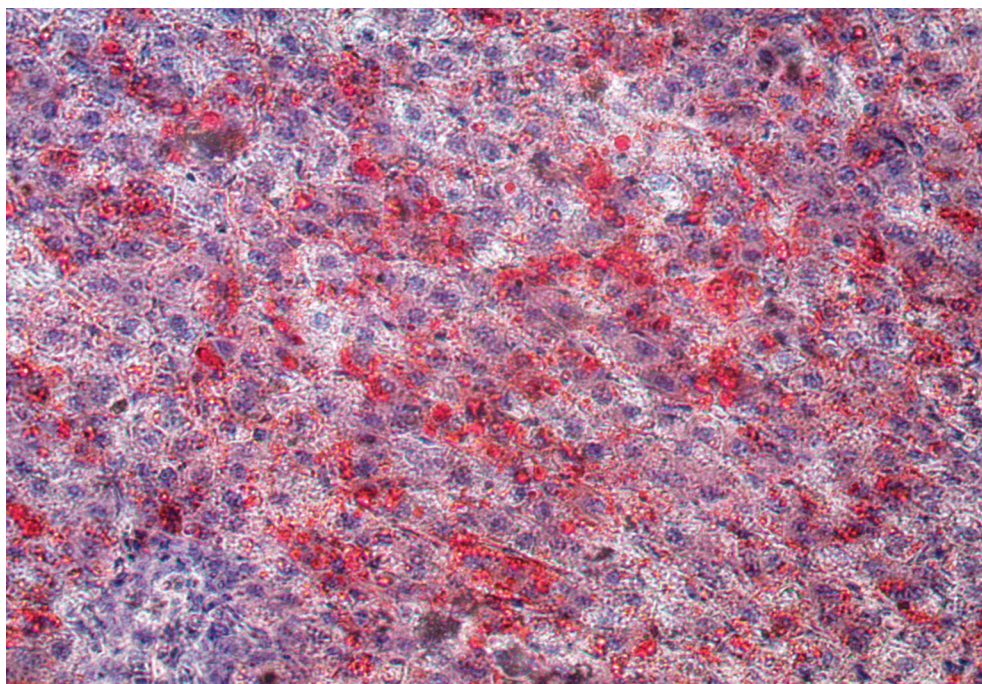
а — мітоз у гепатоциті. Гематоксилін-еозин. $\times 250$;

Колівання інтенсивності ШК-реакції у цитоплазмі гепатоцитів:

б — нормальна ШК-реакція, судан IV, $\times 200$;

в — знижена ШК-реакція. $\times 200$.

Рисунок 11



Печінка щура після отримання глібенкламіду на тлі діабетогенів. Доволі помітна жирова дистрофія клітин. Судан IV. $\times 200$

тісно прилягали один до одного, що призводило до звуження просвіту синусоїдальних капілярів (Рис. 2а). Самі клітини часто збільшені в розмірі. Ядра мономорфні, структура їх нечітка, розмір дуже часто у 2-3 рази більший, ніж у ядер нормальних гепатоцитів, ядерця не продивлялися. Цитоплазма клітин оптично пуста або з нечіткими залишками базофільної сітки (Рис. 2б). Місцями видно дрібні без'ядерні ділянки (гепатолізис). Іноді спостерігали поодинокі апоптозні тільця (Рис. 3). Наявність двоядерних клітин візуально помітно знижена. Фарбування на глікоген виявило виразне зниження інтенсивності ШПК-реакції (особливо у зонах порушення рисунка тканини), а фарбування суданом — накопичення у цитоплазмі гепатоцитів нейтрального жиру (Рис. 4).

За умов введення НАК на основі глібенкламіду та метаболітотропних речовин зареєстровано помітне гальмування проявів діабетогенної дії дексаметазону та гіперкалорійної дієти на стан печінки. Будова печінкових балок загалом збережена, наближена до типової, хоча у перипортальних зонах ще мала місце помірно варіабельна за інтенсивністю дистрофія гепатоцитів — переважно вакуолізація без пошкодження цілісності клітин (Рис. 5).

Самі гепатоцити здебільшого нормального розміру. Ядра клітин нормохромні, світлі, з чіткими крупними ядерцями, кількість яких іноді досягала 4. Виявлено чіткий анізонуклеоз (колювання ядер за розміром). Ознаки гепатолізису дуже рідкі, пул двоядерних клітин збільшений (Рис. 6), простежується поява гепатоцитів у стані поділу (Рис. 7). Покращена мікроциркуляція тканини.

Фарбування на глікоген виявило виразне відновлення інтенсивності ШПК-реакції, навіть у клітинах з дрібною вакуолізацією цитоплазми. Вакуолі дрібні, мали жирову природу, не порушували ані цілісності клітин, ані балкового рисунка (Рис. 8).

Введення препарату порівняння глібенкламіду за умов дексаметазонового діабету та висококалорійної дієти не чинило виразного гепатопротекторного впливу. Мала місце дистрофія гепатоцитів, хоча і меншої інтенсивності, ніж у контрольній патології, зі збереженням характерних зон локалізації порушень (перипортальних), нерідко з втратою балкового рисунка (Рис. 9а). Подекуди видно дрібні ділянки гепатолізису. Розмір гепатоцитів зменшений порівнюючи з контрольною патологією, синусоїдальні капіляри добре візуалізувалися. У цитоплазмі багатьох гепатоцитів чітко видно широку перинуклеарну базофільну зону — у клітинах активно проходить білковий синтез. Ядра багатьох клітин збільшені в розмірі, але структура їх чітка; кількість ядерців на ядро часто збільшена до 3-4 (Рис. 9б, в).

Наявність двоядерних гепатоцитів знижена, помітні поодинокі мітози у клітинах (Рис. 10а). Інтенсивність ШПК-реакції у цитоплазмі гепатоцитів коливалася від нормальної до зниженої (Рис. 10б,в), жирова дистрофія була ще доволі помітна (Рис. 11).

Отже, внаслідок довготривалого впливу діабетогенів — дексаметазону та високожирового навантаження — у печінці щурів спостерігали надмірні прояви напруги компенсаторних реакцій та їх «зрив». Морфофункціональне вираження цих ознак проявлялося у збільшенні розміру гепатоцитів з порушенням балкового рисунка, гіпертрофії, мономорфності ядер, нечіткості їх структури, зменшенні синтезу глікогену в гепатоцитах, появі ліпідозу, що характерно для розвитку неалкогольного стеатогепатозу різного генезу.

Результати вивчення антицитолітичної дії нової композиції за умов експериментального ЦД та висококалорійної дієти наведено у Таблиці.

Таблиця

Вплив НАК на активність аланінаміотрансферази (АлАТ) за умов експериментального ЦД та висококалорійної дієти (n = 10)

№	Умови досліджу	АлАТ	
		Гомогенат печінки, мккат/г	Сироватка крові, мккат/г
1	Інтактний контроль	1.05 ± 0.02	0.78 ± 0.02
2	Контрольна патологія	2.36 ± 0.04*	1.46 ± 0.03*
3	Антидіабетична композиція, 4.0 мг/кг	1.58 ± 0.03* ^{##}	1.06 ± 0.03* ^{##}
4	Глібенкламід, 0.25 мг/кг	2.21 ± 0.04*	1.35 ± 0.41*

Примітки.

Достовірні відмінності:

* з показниками інтактного контролю (p < 0.01);

з показниками контрольної патології (p < 0.01);

§ з показниками групи препарату порівняння глібенкламіду (p < 0.01).

Експериментальний ЦД у щурів супроводжується значним порушенням цілісності мембрани гепатоцитів, що верифіковано за збільшенням активності специфічного маркерного ферменту печінки АлАТ у щурів групи контрольної патології більше ніж у двічі.

Введення досліджуваної композиції сприяло відновленню гепатоцитів та чинило виразну антицитолітичну дію — зменшення активності АлАТ у 1.4 рази відносно групи контрольної патології. Також слід відзначити, що нова антидіабетична композиція на основі глібенкламиду та метаболітотропних речовин вірогідно перевищувала ефективність препарату порівняння глібенкламиду (в 1.4 рази, $p < 0.01$).

Незначна антицитолітична дія глібенкламиду має місце ймовірно завдяки тому, що відновлення гіперглікемічного стану дещо знижує активацію процесів цитолізу.

Висновки

Нова антидіабетична композиція на основі глібенкламиду та метаболітотропних речовин не тільки проявляє захисну дію, а й підвищує опір гепатоцитів дії діабетогенів, гальмуючи зміни вуглеводного та ліпідного обміну в них, знижуючи морфологічні ознаки функціональної напруги клітин, — вакуолізація без пошкодження цілісності клітин; самі гепатоцити здебільшого нормального розміру; ознаки гепатолізу дуже рідкі; простежується поява гепатоцитів у стані поділу; покращена мікроциркуляція тканини. На відміну від НАК введення препарату порівняння глібенкламиду не чинило виразного гепатопротекторного впливу. Мала місце дистрофія гепатоцитів з дрібними ділянками гепатолізу. Ядра багатьох клітин були збільшені в розмірі.

У результаті досліджень встановлено виражену антицитолітичну дію НАК, що вірогідно перевищує ефективність глібенкламиду за впливом на маркерний фермент пошкодження гепатоцитів аланінамінотрансферазу.

ЛІТЕРАТУРА

- Shaw J.E. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030 / J.E. Shaw, R.A. Sicree, P.Z. Zimmet // *Diabetes Res Clin Pract.* — 2010. — Vol. 87. — P. 4–14.
- Aalthira R., Jain V. Advances in management of type 1 diabetes mellitus / *World J. Diabetes.* — 2014. — Vol. 5. — P. 689–696.
- Persicarin isolated from *Oenanthe javanica* protects against diabetes-induced oxidative stress and inflammation in the liver of streptozotocin-induced type 1 diabetic mice / J.Y. Lee, M.Y. Kim, S.H. Shin et al. // *Exp. Ther. Med.* — 2017. — Vol. 13 (4). — P. 1194–1202.
- Baig N.A., Herrine S.K., Rubin R. Liver disease and diabetes mellitus / *Clin. Lab. Med.* — 2001. — Vol. 21. — P. 193–207.

- Lipidomics-Reshaping the Analysis and Perception of Type 2 Diabetes / D.F. Markgraf, H. Al-Hasani, S. Lehr // *Int. J. Mol. Sci.* — 2016. — Nov. 4. — P. 17 (11).
- Effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibitor on liver function tests in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus / Y. Seko, Y. Sumida, S. Tanaka, K. Mori, H. Taketani, H. Ishiba, T. Hara, A. Okajima // *Hepatol. Res.* — 2016. — Nov. 2.
- Effects of Melatonin, Aluminum Oxide, and Polymethylsiloxane Complex on the Expression of LYVE-1 in the Liver of Mice with Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus / S.V. Michurina, I.Y. Ishchenko, S.A. Arkhipov, V.V. Klimontov // *Bull. Exp. Biol. Med.* — 2016. — Dec. 162 (2). — P. 269–272.
- Anti-hyperglycemic Effect of Long-Term Bis(hinokitiolato) zinc Complex ([Zn(hkt)₂]) Ingestion on Insulin Resistance and Pancreatic Islet Cells Protection in Type 2 Diabetic KK-Ay Mice / Naito Y., Yoshikawa Y., Shintani M., Kamoshida S., Kajiwara N., Yasui H. // *Biol. Pharm. Bull.* — 2017. — Vol. 40 (3). — P. 318–326.
- Давидович Н.Я. Клініко-морфологічні зміни печінки у хворих на цукровий діабет і типу та їх корекція неоселеном і етимізолом : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.02 «внутрішні хвороби» [Електронний ресурс] / Давидович Наталя Ярославівна — Івано-Франківськ, 2001. — Режим доступу: https://www.br.com.ua/referats/dysertacii_ta_autoreferaty/116026.htm.
- Ameliorating effect of betanin, a natural chromoalkaloid by modulating hepatic carbohydrate metabolic enzyme activities and glycogen content in streptozotocin — nicotinamide induced experimental rats / I. Dhananjayan, S. Kathioli, S. Subramani, V. Veerasamy // *Biomed. Pharmacother.* — 2017. — Apr. 88. — P. 1069–1079.
- Compound K attenuates glucose intolerance and hepatic steatosis through AMPK-dependent pathways in type 2 diabetic OLETF rats / Y.C. Hwang, D.H. Oh, M.C. Choi, S.Y. Lee, K.J. Ahn, H.Y. Chung, S.J. Lim, S.H. Chung, I.K. Jeong // *Korean J. Intern. Med.* — 2017. — Feb. 1. — P. 208.
- Лавриненко О.В. Особливості порушення ліпідного обміну у хворих на жирову дистрофію печінки у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу і метаболічним синдромом [Електронний ресурс] / О.В. Лавриненко // *Международный эндокринологический журнал.* — 2009. — № 6(24). — Режим доступу: <http://www.mif-ua.com/archive/article/11085>.
- Цубанова Н.А. Вплив комплексної антидіабетичної композиції на гістоструктуру підшлункової залози щурів за умов дексаметазонового діабету / Н.А. Цубанова, О.Г. Бердник // *Клінічна фармація.* — 2017. — С. 53–59.
- Council of Europe. 1986. «European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes». In Strasbourg: Council of Europe, Obtainable London: HMSO.
- Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рек. / за ред. О.В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.
- Reitmann S., Frankel S.A. Calcimetric method for the determination of serum and glutamic pyruvic transaminases // *Am. Clin. Pathol.* — 1957. — V. 28, № 1. — P. 56–59.
- Хэм А., Кормак Д. Гистология: Пер. с англ. — М.: Мир, 1983. — Т. 5. — 296 с.
- Халафян А.А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных. — 3-е изд. / учебник. — М.: ООО «Бином-Пресс», 2007. — 512 с.

Цубанова Наталя Анатоліївна. Д. фарм. н. (2013), професор (2014) кафедри загальної фармації та безпеки ліків ІПКСФ Національного фармацевтичного університету України.

Tsubanova Natalia Anatoliivna. Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor of the Department of General Pharmacy and Drug Safety, Institute for

Advanced Training of Specialists in Pharmacy, National University of Pharmacy of Ukraine.

Цубанова Наталья Анатольевна. Д. фарм. н. (2013), профессор (2014) кафедры общей фармации и безопасности лекарств ИПКСФ Национального фармацевтического университета Украины.

Бердник Ольга Георгиевна. Асистент кафедри фармакоєкономіки Національного фармацевтичного університету України.

Berdnik Olga Georgiivna. Assistant of the Department of Pharmacoconomics of the National University of Pharmacy of Ukraine.

Бердник Ольга Георгиевна. Ассистент кафедры фармакоэкономики Национального фармацевтического университета Украины.

Дискусійний форум

УДК 615.07

Сур С. В.

ТОВ «АРТЕРІУМ ЛТД», Україна

Роль і функції Державної Фармакопеї України у фармацевтичному секторі України на сучасному етапі. Нові можливі напрями співпраці з українськими фармацевтичними компаніями

Фармакопеї є важливим елементом сучасних національних систем забезпечення якості лікарських засобів, вони забезпечують базовий рівень технічних умов для розробки, реєстрації, виробництва лікарських препаратів та суміжних продуктів. Державна Фармакопея України на сьогодні гармонізована з Європейською Фармакопесю, розвивається відповідно до тенденцій розвитку фармацевтичного сектору України, і її головними користувачами є українські фармацевтичні компанії. У статті запропонований ряд нових напрямів співробітництва, за якими ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» міг би надавати послуги українським компаніям для виконання ними стратегічних завдань зі зміцнення позицій на українському фармацевтичному ринку та збільшення експорту лікарських засобів, зокрема й на нові ринки з високими регуляторними вимогами.

Ключові слова: Фармакопеї, Державна Фармакопея України, лікарські засоби, українські фармацевтичні компанії.

UDC 615.07

Summary

Sur S. V.

Arterium Ltd., Ukraine

The role and functions of the State Pharmacopoeia of Ukraine in the pharmaceutical sector of Ukraine at the current stage. New possible areas of cooperation with Ukrainian pharmaceutical companies

Pharmacopoeias are a crucial component of modern national quality assurance systems for medicines; they provide a baseline level of technical requirements for the development, registration, and production of medicines and related products. Currently, the State Pharmacopoeia of Ukraine is harmonized with the European Pharmacopoeia; it develops according to the trends of the pharmaceutical sector of Ukraine, and its primary users are Ukrainian pharmaceutical companies. This work offers a number of new areas of cooperation between Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines and Ukrainian companies in terms of providing services to the latter to enable them to fulfil strategic tasks of strengthening their positions in the Ukrainian pharmaceutical market and increasing exports of medicines to new markets, including those with high regulatory requirements.

Keywords: Pharmacopoeias, State Pharmacopoeia of Ukraine, medicines, Ukrainian pharmaceutical companies.

УДК 615.07

Резюме

Сур С. В.

ООО «АРТЕРИУМ ЛТД», Украина

Роль и функции Государственной Фармакопеи Украины в фармацевтическом секторе Украины на современном этапе. Новые возможные направления сотрудничества с украинскими фармацевтическими компаниями

Фармакопеи являются важным элементом современных национальных систем обеспечения качества лекарственных средств, они обеспечивают базовый уровень технических условий для разработки, регистрации, производства лекарственных препаратов и смежных продуктов. Государственная Фармакопея Украины сегодня гармонизирована с Европейской Фармакопеей, развивается в соответствии с тенденциями развития фармацевтического сектора Украины, и ее главными пользователями являются украинские фармацевтические компании. В статье предложен ряд новых направлений сотрудничества, по которым ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств» мог бы предоставлять услуги украинским компаниям для выполнения ими стратегических задач по укреплению позиций на украинском фармацевтическом рынке и увеличению экспорта лекарственных средств, в т. ч. на новые рынки с высокими нормативными требованиями.

Ключевые слова: Фармакопеи, Государственная Фармакопея Украины, лекарственные средства, украинские фармацевтические компании.

Розвиток фармакопей і їх гармонізація

Історично перші європейські фармакопеї, разом з різними формами ліцензування аптекарів та аптек, починаючи з XV-XVI і до середини XIX сторіччя були ключовим елементом забезпечення якості лікарських засобів (ЛЗ) [1]. Протягом цього історичного періоду фармакопеї видавалися професійними організаціями і надавали інформацію щодо рецептури ліків та правил їх виготовлення в аптеках.

З розвитком промислового виробництва ліків у XIX-XX ст., їх виготовлення в аптеках почало зменшуватися, і на сьогодні такі ліки займають невелику нішу в обсязі фармацевтичного ринку. Відповідно, у фармакопеях цього періоду поступово зникали рецептурні прописи та опис процедур виробництва ліків в аптеках, і все більше почали викладатися вимоги до стандартизації різних лікарських форм, конкретних активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), допо-

міжних речовин та готових продуктів, а також методи контролю ліків. Протягом цього етапу фармакопеї у більшості країн отримали статус офіційних державних документів. У ході прискорення наукового, технологічного, інформаційного та соціального розвитку впровадження змін у фармакопеї розвинених країн стало відбуватися частіше і на регулярній основі (кілька разів на рік) [2].

У 1960-1970-х роках у розвинених країнах почалося формування і впровадження сучасної концепції забезпечення ефективності, безпеки та якості ЛЗ, і ця концепція складалася з кількох основних елементів [3]:

- система законодавчих документів, які регулюють дії всіх учасників протягом життєвого циклу ЛЗ;
- система реєстрації ЛЗ визначеним регуляторним органом (РО) на основі оцінки даних, викладених заявником у реєстраційному до-сьє ЛЗ (згідно з процедурами і критеріями, викладеними у відповідних нормативних документах);
- система ліцензування фармацевтичної діяльності у сферах виробництва, дистрибуції, роздрібною торгівлі та імпорту ЛЗ;
- система забезпечення якості виробництва ЛЗ (GMP) та інші пов'язані системи (GLP, GCP тощо), які включають офіційні тексти GxP, РО з офіційними повноваженнями та затверджені процедури інспектування;
- лабораторії, які в змозі здійснити контроль ЛЗ на відповідність вимогам специфікацій;
- система фармаконагляду за побічними реакціями ЛЗ з можливістю зупинення обігу та вилучення ЛЗ з ринку.

У всіх цих елементах — забезпечення ефективності, безпеки та якості ЛЗ (крім фармаконагляду) — фармакопеї відіграють важливу роль як офіційні збірки технічних вимог для стандартизації ЛЗ.

Важливим фактором розвитку світу у 1970-1990-х роках став процес глобалізації, формування світового ринку товарів та послуг. У цей період, за ініціативи асоціацій фармацевтичних виробників найбільших фармацевтичних ринків (США, ЄС та Японії), для полегшення виходу нових ЛЗ на інші ринки почався процес гармонізації вимог, правил та процедур для всіх етапів життєвого циклу ЛЗ — фармацевтичної розробки, доклінічних та клінічних досліджень (з 1990 р. у рамках ІСН [4]), виробництва (з 1970 р. у рамках РІС, реорганізованої у 1995 р. у РІС/С [5]), реєстрації та інших регуляторних

процедур (з 1980 р. у рамках ІСДРАС [6]), просування, продажу, фармаконагляду тощо.

Тенденція гармонізації та глобалізації спостерігається і в процесах розробки фармакопейних стандартів. Так, у цей період (у 1970-2000-х рр.) відбувається створення та розвиток міжнародних і регіональних фармакопей [2], а також випуск гармонізованих монографій фармакопей регіону ІСН — Європейської Фармакопеї (Eur. Ph.), Фармакопеї США (USP) та Фармакопеї Японії (JP). Водночас країни — члени ЄС поступово переходять на застосування Eur. Ph. замість національних фармакопей. У 2010-х рр., за ініціативою USP започатковано проведення міжнародних Фармакопейних форумів для глобальної гармонізації фармакопейних вимог та розробки і впровадження Належної Фармакопейної Практики (GPhP), розробленої ВООЗ та опублікованої у 2016 р. [7].

Державна Фармакопея України — від ГФ СРСР до Європейської Фармакопеї

У Радянському Союзі, в умовах планової (неринкової) економіки існувала система централізованого замовлення, виробництва, імпорту, оптової і роздрібною реалізації ЛЗ, елементами якої були державні підприємства і аптечні заклади. Асортимент зареєстрованих у СРСР ЛЗ був відносно невеликий, зокрема й імпортованих ЛЗ (переважно виробництва підприємств соціалістичних країн — Польщі, Угорщини, Болгарії, Чехословаччини тощо). Відповідно, в СРСР існувала своєрідна система державного контролю якості ЛЗ, яка відрізнялася від такої в інших країнах.

Розробка нових вітчизняних ЛЗ здійснювалася державними науковими і навчальними інститутами, державна реєстрація нових ЛЗ проводилася після успішних доклінічних та клінічних досліджень лабораторних зразків. Після реєстрації ЛЗ відповідні міністерства вирішували, на якому з фармацевтичних підприємств країни та у якій кількості будуть випускатися нові ЛЗ. Механізм ліцензування фармацевтичних підприємств і аптечних закладів в СРСР був відсутній (оскільки всі підприємства і аптеки були державними). Правила виробництва ЛЗ були визначені наказами відповідних міністерств, і вони принципово відрізнялися від перших редакцій правил GMP, ВООЗ, європейських країн, США та Японії.

Державна інспекція з контролю якості ЛЗ МОЗ СРСР (ДІКЯЛЗ СРСР) мала обмежені бюрократичні функції і повноваження, її штат становив 14 співробітників. Для планових та позапланових перевірок фармацевтичних під-

приємств формувалися тимчасові комісії із залученням співробітників наукових інститутів та інших підприємств (на відміну від штатних інспекторів в інспекторатах GMP зарубіжних країн, які мали чіткі процедури, права, відповідальність тощо).

В останні 25 років існування СРСР у країні використовували Державну фармакопею X видання (ГФ X), яка була введена ще в 1968 р. [9]. Перший том наступного, XI-го видання Державної Фармакопеї СРСР (ГФ XI) був опублікований лише через 19 років, у 1987 р. [10], а другий том — ще через три роки, у 1990 р. [11]. У ГФ XI, на відміну від ГФ X, не були включені монографії на АФІ та готову продукцію. У період між випусками ГФ у СРСР склалася практика видання МОЗ окремих фармакопейних статей (ФС) терміном на 5 років та тимчасових фармакопейних статей (ТФС) терміном на 3 роки на готові ЛЗ та АФІ вітчизняного виробництва. Вимоги ГФ, ФС та ТФС на окремі продукти були однаковими для всіх підприємств, які випускали такі продукти. Специфікації на готові ЛЗ іноземного виробництва часто спрощувалися під можливості радянських контрольно-аналітичних лабораторій, затверджувалися і застосовувалися під назвою Нормативних Документів (НД) з кодуванням, як і для ФС та ТФС (42-XXXX-рік).

Тираж ГФ XI становив 100 тис. примірників, вартість 1-го та 2-го томів — 1 крб. 40 коп. та 1 крб. 80 коп. відповідно [10, 11]. Основними користувачами ГФ XI були аптеки, оскільки наказами МОЗ та ГАПУ СРСР у переліку обов'язкових документів для всіх аптек першою була зазначена Державна фармакопея СРСР.

У разі виробництва перших п'яти промислових серій нових вітчизняних ЛЗ, крім обов'язкового контролю зразків готових ЛЗ в лабораторіях ВКЯ підприємств, додатково проводився так званий «попередній державний контроль» зразків готових ЛЗ за всіма показниками монографій ГФ, ФС або ТФС у московському Державному НДІ контролю якості ЛЗ МОЗ СРСР (ДНДІКЯЛЗ). У випадку позитивних результатів такого контролю ДІКЯЛЗ СРСР дозволяла реалізацію цих серій споживачам і переводила виробництво нових ЛЗ на так званий «вибірковий державний контроль» (контролювали зразки 1-3 серій на рік). Кожна серія зареєстрованих імпортованих ЛЗ перед надходженням до аптек також проходила лабораторний контроль зразків у ДНДІКЯЛЗ. Додатково, зразки кожної серії вітчизняних та імпортованих ЛЗ ще раз проходили контроль за окремими показниками ФС або ТФС (для виконання яких

були технічні можливості в місцевих лабораторіях) після надходження на республіканські та обласні аптечні бази/склади.

Після проголошення незалежності України в 1991 р. умови функціонування фармацевтичного сектора кардинально змінилися порівнюючи з колишнім СРСР. За короткий час, у 1991-1993 рр., система централізованого замовлення, виробництва, імпорту, оптової і роздрібною реалізації ЛЗ, елементами якої були державні підприємства і аптечні заклади, змінилася на децентралізовану систему, в якій все більшу роль стали відігравати суб'єкти з недержавною формою власності.

У зв'язку з цим виникла нагальна потреба реформування системи забезпечення якості лікарських засобів з урахуванням світового досвіду та нової ситуації, що склалася зокрема і на фармацевтичному ринку [8].

У 1992 р. наказами МОЗ України було створено національні регуляторні органи — Фармакопейний і Фармакологічний комітети та Державну інспекцію з контролю якості лікарських засобів. З моменту утворення до сьогодні Фармакопейний комітет (згодом — ДП «Науково-експертний фармакопейний центр», на сьогодні — ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», далі у тексті статті — Фармакопейний центр), пройшов складний і цікавий шлях трансформації від новоствореної організації з досвідом роботи з розробки ГФ, ФС та ТФС СРСР до видання Державної Фармакопеї України (ДФУ) і повноправного членства в Eur. Ph.

На першому етапі розвитку фармацевтичного ринку незалежної України у 1991-1993 рр. виник ряд питань стратегічного характеру, на які мали відповісти керівники новостворених національних регуляторних органів:

1. Як і в якому напрямі буде змінюватися система регулювання ЛЗ, зокрема в частині фармакопейних вимог?
2. Хто буде основним користувачем ДФУ?
3. Якою має бути оптимальна швидкість реформування регуляторних (зокрема фармакопейних) вимог, щоб стимулювати розвиток фармацевтичного ринку України?

Відповіді на ці питання були знайдені (хоча і не завжди одразу, інколи шляхом проб і помилок) і формалізовані у відповідних Законах України і підзаконних актах протягом 1990-х рр.

Зокрема, був досягнутий консенсус щодо необхідності створення в Україні нової системи забезпечення якості ЛЗ, гармонізованої з відповідною системою ЄС і з урахуванням рекомендацій ВООЗ. Це відповідало політичним

рішенням керівництва України, які пізніше були формалізовані Указом Президента України від 11.06.1998 № 615/98 «Про затвердження стратегії інтеграції України до Європейського Союзу» [12], Законом України від 18 березня 2004 р. № 1629-IV [13] та Угодою про асоціацію України та ЄС 2014 р. [14].

Основними елементами такої системи мали бути адекватна законодавча база, сучасні процедури реєстрації та вилучення з ринку ЛЗ, ліцензування різних видів фармацевтичної діяльності, впровадження вимог GMP до виробництва ЛЗ, процедури інспектування суб'єктів ринку, лабораторного контролю зразків ЛЗ та фармаконагляду. Відповідно, майбутня ДФУ мала бути гармонізована з Eur. Ph. та її вимоги мали використовуватися як мінімальний технічний рівень для розробки ЛЗ, виробництва в умовах GMP, реєстрації та контролю якості.

Основними користувачами відносно дорогих офіційних копій ДФУ стали українські фармацевтичні компанії та регулятори. В українських нормативних і ліцензійних вимогах відсутня вимога щодо наявності ДФУ в аптеках, інші численні користувачі (студенти) почали використовувати піратські копії. Тому надто оптимістичний тираж ДФУ першого випуску 2001 р. у 10 тис. примірників залишився частково нереалізованим, надалі доповнення ДФУ 1.1 у 2004 р. було опубліковано тиражем у 3 тис. копій, а всі інші випуски і доповнення — тиражами у 500-1000 копій.

Важливим питанням була і залишається оптимальна швидкість впровадження змін і нових вимог. Занадто швидко і різке впровадження нових вимог підвищує затрати на їх впровадження і ризики негативних результатів для всіх учасників фармацевтичного ринку у зв'язку із відсутністю досвіду і критичної маси знань для реалізації необхідних змін. Інша крайність — відсутність розуміння необхідності змін, бажань, компетенцій і політичної волі у керівників регуляторних органів для впровадження нових вимог, що також призводить до стагнації і незадоволеності учасників ринку. Озираючись назад, можна зробити висновок, що швидкість змін і впровадження сучасних регуляторних вимог у фармацевтичному секторі України за роки незалежності були досить повільними, що було пов'язано із загальним повільним і суперечливим розвитком нашої держави. Ці зміни були у рази повільнішими порівнюючи з темпами розвитку фармацевтичного сектора колишніх соціалістичних країн Східної Європи та країн Прибалтики, які стали членами ЄС у 1990-2000-х рр. Але, оскільки система регулю-

вання фармацевтичного сектора інших країн Співдружності Незалежних Держав (СНД) розвивалася ще повільніше, то Україна була і поки що залишається регіональним лідером реформ регуляторної системи, і це дає певні переваги українським компаніям на цих ринках.

На наш погляд, найважливішими здобутками Фармакопейного центру, які сприяли розвитку фармацевтичного ринку і українських компаній у період 1992-2018 рр., стали:

1. Створення перших українських генериків і насичення спустошеного фармацевтичного ринку у найскладніший період після розпаду СРСР, у 1992-1995 рр.

Незважаючи на неоднозначну з погляду сьогодні ситуацію «конфлікту інтересів», коли одні й ті ж керівники і співробітники ДНЦЛЗ (основного розробника ЛЗ в Україні і установи, що затверджувала технологічні регламенти фармацевтичних підприємств) були одночасно керівниками і співробітниками Фармакопейного центру та учасниками процесу реєстрації ЛЗ — були розроблені і дуже швидко впроваджені у виробництво на українських підприємствах десятки генеричних ЛЗ. Щоправда, в цей період розуміння, що таке «генеричний ЛЗ» було дуже спрощене і зводилося лише до відповідності вимогам специфікації на готовий ЛЗ. Поступово, при вивченні досвіду розвинених країн і рекомендацій ВООЗ, до спеціалістів регуляторних органів і підприємств приходило усвідомлення, що для створення генериків додатково слід враховувати питання вибору референтного ЛЗ, фармацевтичної розробки, біодоступності ЛЗ, виробництва в умовах GMP, підтвердження біоеквівалентності (зокрема й у клінічних дослідженнях) тощо.

У цей період стало зрозуміло, що радянська концепція створення єдиних ФС та ТФС, загальнообов'язкових для різних виробників ЛЗ, стала суперечити новим ринковим реаліям. Тому на той час важливим кроком стало впровадження під час реєстрації ЛЗ процедури затвердження різних специфікацій на готову продукцію різних виробників (названих Аналітично-нормативними документами (АНД), а згодом — Методами контролю якості (МКЯ)).

2. Створення концепції і початок роботи з підготовки виходу ДФУ, створення системи Фармакопейних стандартних зразків (ФСЗ) у 1995-2000 рр.

Виведення Фармакопейного центру з процедур державної реєстрації ЛЗ в Україні

(у частині експертизи розділів «Якість» реєстраційних досьє) зменшило надходження коштів, але дало можливість зосередитися на виконанні основної місії — розробки та випуску ДФУ. Крім того, ще одним напрямом науково-практичної роботи, важливим для українських і зарубіжних компаній, стали розроблення та атестація ФСЗ ДФУ.

У цей період важливим внеском у фундамент нової системи забезпечення якості стали наукові роботи керівників і співробітників Фармакопейного центру в напрямі розробки методології фармакопейних методів аналізу (особливо в частині їх валідації) і вимог до лікарських форм, а також їх активна участь і лідерська роль у тренінгах з актуальних питань впровадження GMP, фармрозробки ЛЗ, біоеквівалентності тощо.

3. Членство в Eur. Ph. — у 1998 р. Україна (представлена співробітниками Фармакопейного центру) отримала статус спостерігача в Eur. Ph., а з березня 2013 р. — повноправного члена Eur. Ph. Разом з набуттям Держлікслужбою членства у PIC/S з 2011 р., це стало дуже важливим фактором для підвищення загального рівня якості лікарських засобів в Україні та покращення експортних можливостей українських виробників ЛЗ.
4. Створення та розвиток Програми професійного тестування лабораторій з аналізу ЛЗ (ППТ) [15] — унікальної програми, яку не проводить жодна інша фармакопея. Первинно, вона була започаткована у 2001 р. Державною інспекцією з контролю якості ЛЗ з метою оцінювання компетенції лабораторій територіальних підрозділів Держінспекції. З 2003 р., починаючи з 3-го раунду ППТ, координатором цієї програми стає Фармакопейний центр, що підвищило науково-методологічний рівень програми, а результати щорічної участі у ППТ 30-60 лабораторій українських та іноземних регуляторних органів і виробників ЛЗ дали дуже цінну інформацію для розроблення нових монографій ДФУ, покращення рівня не тільки фахівців, окремих лабораторій, але й національної системи контролю якості в цілому.
5. Випуск ДФУ першого видання та додатків до нього (у 2001, 2004, 2008, 2009 і 2011 рр.) і другого видання та додатків (у 2014, 2015, 2016, 2017 і 2018 рр.). Концепція ДФУ змінювалася відповідно до розвитку фармацевтичного ринку України і регуляторних вимог до ЛЗ.

З 2015 р. для розроблення і реєстрації ЛЗ в Україні застосовується паритет вимог Eur. Ph.

та ДФУ [16], що впливає на зміну концепції ДФУ — від дублювання монографій Eur. Ph. українською мовою із затримкою у 3-7 років до створення національних монографій або національних розділів монографій Eur. Ph. на актуальні для України АФІ та готові ЛЗ.

Потреби українських фармацевтичних компаній, як основних користувачів ДФУ

На сьогодні українські компанії мають сильну позицію на українському фармацевтичному ринку — 6 українських компаній входять до ТОП-10 гравців ринку, ЛЗ локальних виробників займають близько 40 % ринку в грошах і близько 70 % — в упаковках. У середньому частка експорту у найбільших українських компаній зараз становить від 20 до 30 %, переважно в країни СНД з нестабільними ринками (як показала економічна криза 2014-2015 рр.) і регуляторними вимогами, які є рівними або нижчими, ніж в Україні.

У зв'язку з цим, у українських компаній на сьогодні є два стратегічних завдання:

- утримання лідерських позицій на фармацевтичному ринку України, яких вдалося досягти за останні 5 років, та
- збільшення експорту ЛЗ, зокрема й шляхом виходу на нові ринки з більш високими регуляторними вимогами, ніж є сьогодні в Україні.

На нашу думку, для досягнення зазначених вище завдань Фармакопейний центр міг би співпрацювати з українськими компаніями як своїми основним користувачами ДФУ, ФСЗ та ППТ у таких напрямах:

- Подальша розробка монографій ДФУ (зокрема й національних) для ветеринарних препаратів, а також для суміжних продуктів «аптечної корзини» (дієтичних добавок, виробів медичного призначення тощо), які також виробляються багатьма фармацевтичними компаніями. Водночас важливо виробити механізм погодження таких монографій з іншими профільними органами виконавчої влади (наприклад, сумісні накази МОЗ та Міністерства аграрної політики та продовольства для затвердження монографій на ветеринарні препарати).
- Розробка на замовлення українських компаній нових монографій ДФУ на «ендемичні» АФІ та готові ЛЗ, які відсутні в інших фармакопеях (як приклад — монографії на АФІ та готові ЛЗ морфолінію тіазотату в ДФУ 2.2 (2017 р.) та цитиколіну натрію в ДФУ 2.3 (2018 р.)).

- Розробка проектів програм з впровадження нових фармакопейних вимог (наприклад, монографії ДФУ 2.3 5.20 «Домішки елементів» і пов'язані монографії, які набули чинності з 01.07.2018). Впровадження цих вимог для кожної компанії потребуватиме проведення масштабної програми досліджень своїх існуючих та всіх нових продуктів на вміст домішок окремих елементів та побудови на основі результатів цих досліджень системи рутинного контролю домішок елементів в АФІ та готових ЛЗ. На наш погляд, Фармакопейний центр міг би на договірних засадах розробляти проекти таких програм для українських виробничих компаній.
- Важливим завданням для всіх українських компаній є своєчасне впровадження в реєстраційні досьє на свої ЛЗ нових фармакопейних вимог ДФУ та Eur. Ph. Тому ще одним новим напрямом послуг Фармакопейного центру могла б стати підготовка оглядів змін монографій у нових виданнях ДФУ та Eur. Ph. за запитами українських компаній відповідно до переліку ЛЗ, які ними виробляються та розробляються, в е-форматі, зручному для використання у внутрішніх системах управління змінами.
- Важливо оптимізувати порядок введення в дію нових видань ДФУ. На жаль, склалася погана традиція введення в дію нових видань ДФУ на кілька місяців раніше, ніж ці видання вийшли з типографії і стали фізично доступними для користувачів (наприклад, Доповнення 3 до другого видання ДФУ було введено в дію Наказом МОЗ з 01.07.2018, а фізично книга з цим доповненням вийшла з типографії на початку вересня 2018 р.). Тому було б доцільно впровадити практику Eur. Ph. та інших провідних фармакопей щодо регулярних випусків нових доповнень ДФУ, та **введення їх у дію не раніше 6 місяців з моменту фактичної появи у продажу**. Для монографій, впровадження яких потребує більш тривалого періоду і значних ресурсів (наприклад, монографії ДФУ 5.20 «Домішки елементів»), міг би встановлюватися довший перехідний період (до 3-х років).
- Для фармацевтичних компаній важливим є вилучення з системи державного післяреєстраційного контролю останнього рудимента радянської системи — використання лабораторіями Держлікслужби т. з. МКЯ — частин реєстраційних досьє зі специфікаціями та методиками аналізу готових ЛЗ. За прикладом інших країн слід впровадити практику контролю зразків у лабораторіях Держлік-

служби на відповідність вимогам ДФУ або інших провідних фармакопей та припинити використання для цих цілей частин конфіденційних реєстраційних досьє.

- З урахуванням впровадження в Україні вимог GMP та удосконалення процедур ліцензування і реєстрації ЛЗ, слід також вилучити з практики післяреєстраційного державного контролю оцінку «відтворюваності» методик, наведених у МКЯ, лабораторіями Держлікслужби, які не мають доступу до Реєстраційних досьє зі звітами з валідації аналітичних методик і для яких не проводився трансфер цих методик з лабораторій-розробників.

ЛІТЕРАТУРА

1. О.І. Гризодуб. ФАРМАКОПЕЯ / Фармацевтична енциклопедія <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/300/farmakopeya>.
2. INDEX OF WORLD PHARMACOPOEIAS and PHARMACOPOEIAL AUTHORITIES/ Working document QAS/11.453/Rev.10, January 2018 http://www.who.int/medicines/publications/pharmacopoeia/index-of-pharmacopoeias_17012018.pdf?ua=1&ua=1.
3. How to Develop and Implement a National Drug Policy, 2nd ed. Geneva: WHO, 2001, 85 p.
4. The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)/ <http://www.ich.org/home.html>.
5. The Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S) <https://www.picscheme.org/>.
6. The International Conference of Drug Regulatory Authorities (ICDRAs) http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/regulation_legislation/icdra/en/.
7. Good pharmacopoeial practices/WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations (Fiftieth report), WHO technical report series; no. 996, Annex 1 — WHO, 374 p.
8. В.Г. Варченко, С.В. Сур. Державній інспекції з контролю якості лікарських засобів МОЗ України — 10 років. Розвиток і сучасний етап діяльності // Вісник фармакології і фармації. - 2002. - № 9. - С.30-34.
9. Государственная фармакопея СССР. - 10-е изд. - М.: Медгиз, 1968. - 1079 с.
10. Государственная фармакопея СССР. Вып. 1. Общие методы анализа / МЗ СССР. - 11-е изд., доп. - М.: Медицина, 1987. - 335 с.
11. Государственная фармакопея СССР. Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. - 11-е изд., доп. - М.: Медицина, 1990. - 400 с.
12. Указ Президента України від 11.06.1998 № 615/98 «Про затвердження стратегії інтеграції України до Європейського Союзу» <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/615/98>.
13. Закон України від 18 березня 2004 р. № 1629-IV «Про Загальнодержавну програму адаптації законодавства України до законодавства Європейського Союзу». <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1629-15>.
14. Угода про асоціацію між Україною, з однієї сторони, та Європейським Союзом, Європейським співтовариством з атомної енергії і їхніми державами-членами, з іншої сторони. (Ратифіковано Законом України № 1678-VII від 16.09.2014) http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/984_011.
15. Сур С.В., Зволинская Н.Н. Программы профессионального тестирования как средство стандартизации работы лабораторий по контролю качества лекарственных средств / Аналитическая химия в создании, стандартизации и контро-

оле качества лекарственных средств. — Том III. — Харьков 2011. — С.1178-1219.

16. Наказ МОЗ України від 23.07.2015 № 460 «Про внесення змін до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення та затвердження Порядку перевірки матеріалів, доданих до заяви про державну реєстрацію окремих лікарських засобів, щодо їх обсягу» <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1210-15>.

Сур Сергій Володимирович. Директор із взаємодії з регуляторними органами корпорації «Артеріум», доцент (2003), д. фарм. н. (2005).

Sur Serhii Volodymyrovych. Director for Cooperation with Regulatory Bodies at Arterium Ltd. Associate Professor (2003), Ph. D. in Pharmacy (2005).

Сур Сергей Владимирович. Директор по взаимодействию с регуляторными органами корпорации «Артериум», доцент (2003), д. фарм. н. (2005).

Виправлення та доповнення

Корекція формули у статті:

Кількісне визначення й однорідність дозованих одиниць: ефекти неоднорідності та забезпечення якості

Леонтьев Д. А., Петрус В. В., Гризодуб О. І., Воловик Н. В.

Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», м. Харків

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», м. Київ

Корекція http://sphu.org/wp-content/uploads/2018/07/Farmacom_2_2018.pdf (Фармаком, № 2 (2018), с. 45-55).

Автори статті «Кількісне визначення й однорідність дозованих одиниць: ефекти неоднорідності та забезпечення якості» (Фармаком, № 2, 2018, с. 45-55; http://sphu.org/wp-content/uploads/2018/07/Farmacom_2_2018.pdf) під час перевірки зверстаної версії рукопису не помітили помилку, що виникла під час верстання. У формулі 12 рівень надійності помилково зазначений як «95 %» замість «99 %».

Формулу 12 слід читати як

$$RSD_{max} = 2 \% \times \sqrt{F(99 \% ; \nu_1 = N - 1 ; \nu_2 = \infty)}.$$

Ця зміна не впливає на результати розрахунків. Розрахунки за формулою 12 проведені для рівня надійності 99 %.

Скоригована версія статті разом з публікацією цього виправлення доступна на сайті ДП «Фармакопейний центр» з 21.12.2018 р. за посиланням: <http://sphu.org/zhurnal-farmacom-uk/zhurnal-farmacom-2-2018-uk>.

Corrigenda and Addenda

Formula Correction:

Assay and uniformity of dosage units: non-uniformity effects and quality assurance

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

Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines

National University of Pharmacy, Ukraine

PJSC SIC «Borshchahivskiy CPP», Ukraine

Correction of http://sphu.org/wp-content/uploads/2018/07/Farmacom_2_2018.pdf (Фармаком, № 2 (2018): 45-55).

The authors of «Assay and uniformity of dosage units: non-uniformity effects and quality assurance» (Фармаком, № 2 (2018): 45-55; http://sphu.org/wp-content/uploads/2018/07/Farmacom_2_2018.pdf), in the final stage of proofreading, did not notice an erratum that occurred during the layout. In Formula 12, the level of reliability is erroneously indicated as «95 %» instead of «99 %».

Formula 12 should read

$$RSD_{max} = 2 \% \times \sqrt{F(99 \% ; \nu_1 = N - 1 ; \nu_2 = \infty)}.$$

The change does not impact the calculation results. Calculations by Formula 12 were carried out for a level of reliability of 99 %.

The corrected article along with this publication notice will appear on the website of Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines on 21st December 2018 at <http://sphu.org/en/journal-pharmacom/farmacom-journal-number-2-2018>.

Исправления и дополнения

Коррекция формулы в статье:

Количественное определение и однородность дозированных единиц: эффекты неоднородности и обеспечение качества

Леонтьев Д. А., Петрус В. В., Гризодуб А. И., Воловик Н. В.

Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств», г. Харьков

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ», г. Киев

Коррекция http://sphu.org/wp-content/uploads/2018/07/Farmacom_2_2018.pdf (Фармаком, № 2 (2018), с. 45-55).

Авторы статьи «Количественное определение и однородность дозированных единиц: эффекты неоднородности и обеспечение качества» (Фармаком, № 2, 2018, с. 45-55; http://sphu.org/wp-content/uploads/2018/07/Farmacom_2_2018.pdf) во время проверки сверстанной версии рукописи не заметили опечатку, возникшую во время верстки. В формуле 12 уровень надежности ошибочно указан как «95 %» вместо «99 %».

Формулу 12 следует читать как

$$RSD_{max} = 2 \% \times \sqrt{F(99 \% ; \nu_1 = N - 1 ; \nu_2 = \infty)}.$$

Данное изменение не влияет на результаты расчетов. Расчеты по формуле 12 проведены для уровня надежности 99 %.

Откорректированная версия статьи вместе с публикацией настоящего исправления доступна на сайте ГП «Фармакопейный центр» с 21.12.2018 г. по ссылке: <http://sphu.org/ru/zhurnal-farmacom/zhurnal-farmacom-2-2018-ru>.