

ФАРМАКОМ

науково-практичний журнал

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

• наука

• технологія

• якість

• стандартизація

3
2010

Зміст

До запровадження Державної Фармакопеї України

Товмасян Є.К., Гризодуб О.І., Крупа Н.О., Матвієнко Т.М., Юдіна І.І., Георгієвський В.П.
Монографії на готові лікарські засоби Державної Фармакопеї України..... 5

Фітохімічні дослідження

Котова Е.Е., Котов А.Г., Леонтьєв Д.Д.	
Застосування методу ВЕТШ для визначення кількісного вмісту сесквитерпеноїдів у коренях і кореневищах <i>Inula helenium L.</i>	15
Полова Н.В., Литвиненко В.І., Бовтєнко В.О.	
До питання стандартизації настойки плодів стручкового перцю	20
Коміссаренко М.Ф., Коміссаренко М.А., Буняєва О.С.	
Прості фурокумарини та бензофuranові гліказиди деяких видів роду псоралея	24
Кошовий О.М.	
Дослідження фенольних сполук спиртового екстракту з листя <i>Eucalyptus viminalis</i> Labill.	27
Криворучко О.В., Канаан Х.М., Ковалев В.М.	
Хромато-мас-спектрометричний аналіз компонентного складу бурих водоростей <i>Padina pavonica</i> (L.) Gaill. і <i>Fucus vesiculosus</i> L.....	32
Ільїна Т.В., Ковальова А.М., Горяча О.В.	
Хроматографічне дослідження фенілпропаноїдів трави <i>Galium carpaticum</i> Klok.....	36

Готові лікарські засоби

Андрюкова Л.М., Фетисова О.Г., Сиденко Л.М.	
Оцінка величин дози препаратів-генериків українського виробництва та референтних препаратів – етап фармацевтичної розробки очних крапель.....	40

Стандартизація лікарських засобів і валідація методик контролю якості

Губаревич І.Г., Нікішина Л.Є., Комарова Ю.А., Леонтьєв Д.А., Гризодуб О.І.	
Розробка методики та нормування вмісту супровідних домішок у новій субстанції фенсукусциналі	45
Котов А.Г., Котова Е.Е., Хохленкова Н.В., Ярних Т.Г., Буряк М.В., Вовк О.Г.	
Порівняльний аналіз нормативної документації на сировину дуба кора.....	57

Технологія лікарських засобів

Алмакасева Л.Г., Шевченко І.В., Алмакасев М.С.	
Дослідження з розробки складу та технології ін'єкційного лікарського засобу на основі байкаліну й амінокислоти.....	61
Зборовська Т.В., Безчасник О.М., Губін Ю.І., Коваленко С.М.	
Технологія створення рідких лікарських засобів для орального застосування на основі солей цинку для застосування у педіатрії.....	65

-
- Рецензенти: д.фарм.н. Алмакасева Л.Г.; чл.-кор. НАНУ, д.фарм.н., професор Георгієвський В.П.; д.фарм.н., професор Загорій В.А.; к.фарм.н. Котов А.Г.; к.х.н. Куликов А.Ю.; д.х.н., професор Литвиненко В.І.; д.б.н., професор Маслова Н.Ф.; к.мед.н. Чайка Л.О.
 - Випуск підготували: Саматов Р.С., Тихоненко Т.М., Тихоненко Н.І.
 - Рекомендовано до друку Вченою радою ДП «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції», протокол № 4 від 19.07.10.
 - Підписано до друку 15.09.10. Тираж 500 прим.
-

17. Аргинин в медицинской практике (Обзор литературы) / Ю.М. Степанов, И.И. Кононов, А.И. Журбина, А.Ю. Филиппова // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – № 4. – С. 121-127.

Резюме

Алмакаева Л.Г., Шевченко И.В., Алмакаев М.С.

Исследование по разработке состава и технологии инъекционного лекарственного средства на основе байкалина и аминокислоты

Обоснован состав и разработана технология лекарственного средства для парентерального применения на основе нерастворимого в воде флавоноида байкалина, основанная на процессе получения растворимой соли из исходных реагентов. Изучены оптимальные технологические параметры солеобразования и приготовления раствора препарата.

Summary

Almakaeva L.G., Shevchenko I.V., Almakaev M.S.

Study and development of the composition and technology of the drug for injection at the base of baikalin and aminoacid

For the drug for injection at the basis of insoluble in water baikalin, the composition was based and the technology (obtaining of insoluble salt from starting materials) was developed. Optimum technology parameters of the salt obtaining and the manufacturing of drug solution were studied.

Алмакаева Людмила Григоровна. Зав. лабораторії парентеральних та оральних рідких лікарських засобів (від 1996). Д.фарм.н. (2008).

Шевченко Ірина Василівна. Ст.н.співр. лабораторії парентеральних та оральних рідких лікарських засобів. К.фарм.н. (2002). Ст. наук. співр. (2006).

Алмакаев Максим Сергійович (н. 1980). В.о. наук. співр. лабораторії парентеральних та оральних рідких лікарських засобів. К.фарм.н (2009).

УДК 615.451.2:661.122.

Зборовська Т.В., Безчаснюк О.М., Губін Ю.І., Коваленко С.М.
Національний фармацевтичний університет

Технологія створення рідких лікарських засобів для орального застосування на основі солей цинку для застосування у педіатрії

Розроблено склади рідких лікарських засобів для орального застосування на основі цинку ацетату та цинку сульфату гентагідрату для дітей. Вивчені показники якості запропонованих препаратів. Розроблено технологію виробництва лікарських препаратів на основі солей цинку для застосування у педіатрії.

Поширення такого захворювання як діарея набуває катастрофічного розмаху. Діарея може бути як самостійною хворобою, так і наслідком ряду різних захворювань. Вона спричиняє дискомфорт і навіть може привести до летальних наслідків. Тому Всесвітньою організацією охорони здоров'я було розроблено рекомендації щодо створення лікарських засобів для лікування діареї різної етіології. Дані рекомендації направлені на лікування діареї у дітей [8, 10, 11].

Метою даної роботи є розробка складу та технології рідких лікарських засобів для дітей, що виявляють антидіарейний фармакологічний ефект.

Дитячі лікарські форми мають виявляти високу біодоступність, фармако-терапевтичну ефективність і мінімальну побічну дію [13, 14, 15]. Для немовлят характерне швидке проникнення лікарських препаратів в органи тканини, підвищена проникність і незрілість внутрішніх органів, що може викликати подразнення та запалення слизової оболонки органів травлення. Сmak і запах лікарських засобів для дітей має дуже важливе значення. Усі лікарські форми

для немовлят і дітей до 1 року, незалежно від їх застосування, мають виготовлятися в асептических умовах, а розчини для орального та зовнішнього застосування мають бути ю стерильними, тобто піддаватися стерилізації або стерилізуючій фільтрації [6].

Існує декілька препаратів, що містять цинк, для лікування діареї у дітей у вигляді розчинів і таблеток для приготування розчинів.

Препарат Zinconia випускають у вигляді сиропу на основі цинку ацетату (у 5 мл сиропу міститься близько 20 мг елементарного цинку). Препарат Baby Zinc (ACME Group) у вигляді ароматизованих розчинних таблеток, що містять 20 мг цинку, випускається в Індії та Бангладеш [8, 10].

У Національному фармацевтичному університеті проведено дослідження з розробки вітчизняної дитячої лікарської форми у вигляді розчину для орального застосування, що містить цинк. У рамках досліджень проведено вивчення технологічних та органолептических властивостей різних солей цинку, підсолоджувачів та ароматизаторів, у залежності від їх концентрацій.

Експериментальна частина

Нами раніше розроблено технологію та склад таблеток диспергованих, що містять цинк та виявляють антидіарейний фармакологічний ефект. У роботі над розчином для орального застосування використовувалися такі самі діючі речовини [1, 7, 9].

Із метою теоретичного обґрунтування складу та технології розчину для орального застосування вивчено дію підсолоджуваців для маскування неприємного металевого смаку цинку, кислоти лимонної для створення необхідного pH середовища та корекції смаку розчину [5, 15].

pH розчину має бути у межах від 2.5 до 4.5 відповідно до рекомендацій ВООЗ щодо створення розчину для орального застосування, що містить цинк [11]. Тому нами експериментально визначалася така кількість лимонної кислоти, щоб розчин мав необхідний pH та був кислосолодким на смак.

Залежність pH препарату від вмісту кислоти лимонної в його складі представлена в Табл. 1.

Як видно із Табл. 1 оптимальна концентрація кислоти лимонної складає 0.3%.

В якості підсолоджувача досліджувалася глюкоза, оскільки вона входить до складу ре-

гідратаційних розчинів, що, відповідно до рекомендацій ВООЗ, застосовуються разом із солями цинку при лікуванні діареї [10].

Таблиця 1

Залежність pH розчину для орального застосування від концентрації кислоти лимонної

Вміст кислоти лимонної у препараті, у відсотках	pH препарату
0.1	близько 4.5
0.2	близько 4.0
0.3	близько 3.4
0.4	близько 2.9
0.5	близько 2.5

Проводилися дослідження із розробки складу препарату на основі інших підсолоджуваців, таких як сахароза, фруктоза, сорбіт і неогесперидин, але з'ясовано, що дані речовини не мають суттєвих переваг порівняно із глюкозою.

Зважаючи на результати проведених досліджень, було прийнято рішення використовувати глюкозу 40 % як підсолоджувач, який у такій концентрації є гіпертонічним розчином і застосовується при тяжких інфекційних захворюваннях, що супроводжуються інтоксикацією (отруєннях продуктами життєдіяльності мікроорганізмів) [3]. У розчині для орального за-

Таблиця 2
Склад розроблених препаратів на один контейнер

Розчин оральний (склад 1)		Розчин оральний (склад 2)	
інгредієнт	вміст	інгредієнт	вміст
діючі речовини			
цинку ацетат дигідрат, у перерахунку на цинк	0.0336 г 0.0100 г	цинку сульфат гептагідрат, у перерахунку на цинк	0.04384 г 0.0100 г
допоміжні речовини			
сахароза	0.8000 г	глюкоза	2.0000 г
ароматизатор харчовий, полуниця	0.0040 г	кислота лимонна	0.0150 г
вода очищена	до 5.0000 мл	вода очищена	до 5.0000 мл

Таблиця 3

Показники якості розроблених препаратів

Показник якості	Склад 1		Склад 2	
	вимоги МКЯ	одержані результати	вимоги МКЯ	одержані результати
відносна густина	від 1.065 до 1.095	1.077	від 1.455 до 1.165	1.153
pH	від 6.3 до 7.0 потенціометрично	6.8	від 2.5 до 4.5 (потенціометрично)	3.7
кут оптичного обертання	від + 12.0° до + 15.2°	13.7°	від + 52.5° до + 53.3°	53.1°
кількісне визначення (кислота лимонна)	-	-	від 0.0135 г до 0.0165 г (неводне титрування)	0.0154
кількісне визначення (цинк)	від 0.0090 г до 0.0110 г	0.0098	від 0.0090 г до 0.0110 г (комплексометричне титрування)	0.0105

стосування, що містить цинку ацетат дигідрат, як підсолоджувач використовували сахарозу 16 %. Обидва розчини мають приятний смак і належні органолептичні властивості.

В якості ароматизатора в розчині оральному (склад 1) застосовувався харчовий ароматизатор полуниця фірми «Esarom» (Австрія).

Вибрані нами склади розчинів для орального застосування представлено в Табл. 2.

Результати досліджень та їх обговорення

Після отримання технологічних зразків дані препарати було проаналізовано відповідно до вимог [2, 4, 12] та розроблених нами методів контролю якості (МКЯ). Результати аналізу підтверджують якість одержаних складів і можливість використання їх у фармацевтичному виробництві. Одержані результати наведено в Табл. 3.

Експериментально доведено стабільність представлених зразків у процесі зберігання в лабораторних умовах протягом 2 років і 3 міс. (Табл. 4 і Табл. 5).

Технологія виробництва зазначених препаратів стандартна та може бути запроваджена на

вітчизняних фармацевтичних підприємствах. Нами було розроблено технологічну схему виробництва рідких лікарських засобів для орального застосування (Рисунок).

Після закінчення технологічних та аналітичних експериментів напрацьовані зразки передано на подальші фармакологічні дослідження.

Висновки

Проведено роботи із розробки складів і технології виробництва дитячих лікарських засобів антидіарейної дії, що містять різні солі цинку.

Досліджено деякі показники МКЯ на рідкі лікарські засоби для орального застосування та розроблено методи контролю їх якості.

Вивчено стабільність протягом 2 років і 3 міс. лікарських засобів у формі розчину для орального застосування, що містять цинк.

Отримані результати досліджень будуть враховані при формуванні документації для реєстрації в Україні даних лікарських засобів.

ЛІТЕРАТУРА

- Губін Ю.І. Перспективи створення дитячих лікарських форм на основі солей цинку. Ю.І. Губін, Т.В. Зборовська, С.М. Коваленко // Вісник фармації. – 2009. – № 4 (60). – С. 50-53.

Таблиця 4

Дослідження стабільності розчину для орального застосування (склад 1) у процесі зберігання при температурі $(25\pm2)^\circ\text{C}$ та відносній вологості $(60\pm5)\%$

Показники якості	Вимоги МКЯ	Вихідні показники	6 міс.	12 міс.	24 міс.	27 міс.
опис	Прозорий розчин рожево-червоного кольору, солодкий на смак з ароматом полуниці (візуально)	відповідає вимогам				
ідентифікація	Реакція (b) на цинк (ДФУ, 2.3.1)	відповідає вимогам				
прозорість	Розчин має бути прозорим (ДФУ 2.2.1)	відповідає вимогам				
відносна густина	Від 1.065 до 1.095 (ДФУ 2.2.5, метод 1)	1.070	1.070	1.080	1.080	1.084
pH розчину	Від 6.3 до 7.0 (ДФУ 2.2.3)	6.80	6.80	6.84	6.85	6.83
кут оптичного обертання	Від + 12.0° до + 15.2° (ДФУ 2.2.7)	+ 13.82	+ 13.82	+ 13.84	+ 13.82	+ 13.83
однорідність дозованих одиниць	Маса двох індивідуальних доз може відрізнятися від середнього значення для 20 доз в межах, що не перевищують $\pm 10\%$. Жодна індивідуальна маса дози при цьому не повинна відрізнятися від середньої маси більше, ніж на 10 % (ДФУ, 2.9.27)	відповідає вимогам				
кількісне визначення	Вміст цинку в одному контейнері має бути від 0.0090 г до 0.0110 г, рахуючи на середину масу вмісту одного контейнера (ДФУ, 2.5.11)	0.0098	0.0098	0.0098	0.0097	0.0097

2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Х.: PIPEF, 2001. — 556 с.

3. Компендіум 2008. Лікарські препарати: В 2-х т. / За ред. В.М. Коваленко, О.П. Вікторова. — — К.: Моріон, 2008. — Т. 1. — 1128 с.; Т. 2. — 1126 с.

4. Лікарські засоби. Технологічний процес. Документація: Настанова 42-01-2003. — К.: МОЗ України, 2003. — 42 с.

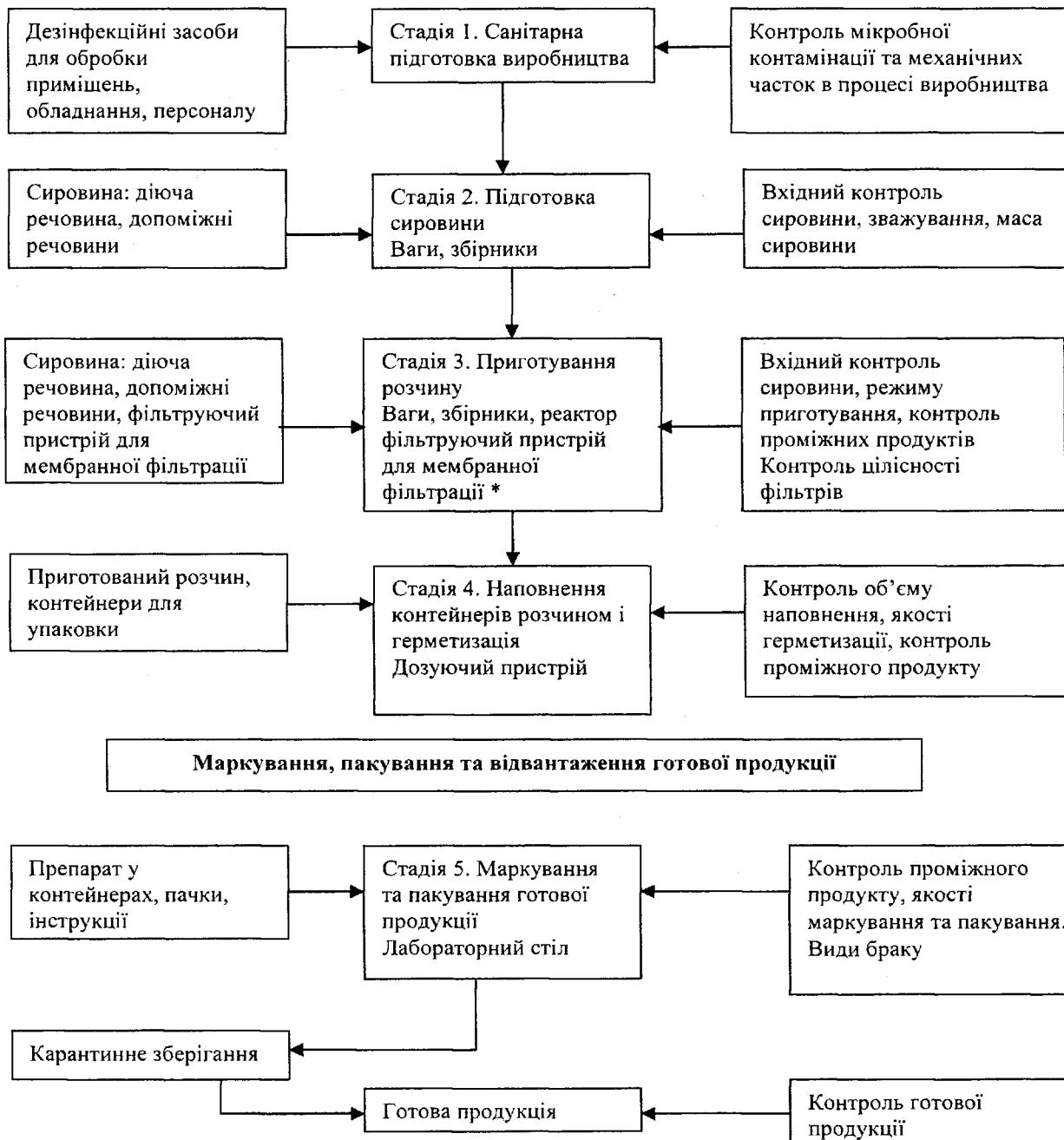
5. Перелік допоміжних речовин, дозволених для застосування у виробництві лікарських засобів, які (лікарські засоби) реєструються в Україні: Наказ МОЗ України від 15.01.2003 р. №8. — К., 2003. — 47 с.

6. Наказ Про затвердження правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптеки // Відомості Міністерства охорони здоров'я. — 2004. — № 626.

7. Технологія ліків промислового виробництва: Підруч. / В.І. Чусшов, Л.М. Хохлова, О.О. Аляпунова та ін. / За ред. В.І. Чусшова. — Х.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2003. — 720 с.

8. Bhatnagar S. Zinc in child health and disease / S. Bhatnagar, U.M. Natchu // Ind. J. of Pediatry. — 2004. — Vol. 13, №2. — P. 991-998.

Рисунок



Технологічна схема виробництва препаратів, що містять цинк

*Фільтруючий матеріал — мембрани фільтри виробництва фірми «Sartorius», Німеччина (фільтруючий матеріал — ацетилцелюлоза, діаметр пор 0.45 мкм).

Таблиця 5

Дослідження стабільності розчину для орального застосування (склад 2) у процесі зберігання при температурі (25±2)°С та відносній вологості (60±5)%

Показники якості	Вимоги МКЯ	Вихідні показники	6 міс.	12 міс.	24 міс.	27 міс.
опис	Прозорий розчин жовтавого кольору, солодкий на смак (візуально)	відповідає вимогам				
ідентифікація	Реакція (b) на цинк (ДФУ, 2.3.1)	відповідає вимогам				
відносна густота	Від 1.135 до 1.165 (ДФУ 2.2.5, метод 1)	1.153	1.153	1.153	1.152	1.153
pH розчину	Від 2.5 до 4.5 (ДФУ 2.2.3)	3.70	3.70	3.74	3.76	3.9
кут оптичного обертання	Від +52.5° до +53.3° (ДФУ 2.2.7)	+ 53.11	+ 53.12	+ 53.11	+ 53.13	+ 53.15
однорідність дозованих одиниць	Маса двох індивідуальних доз може відрізнятися від середнього значення для 20 доз в межах, що не перевищують ± 10 %. Жодна індивідуальна маса дози при цьому не повинна відрізнятися від середньої маси більше, ніж на 10 % (ДФУ, 2.9.27)	відповідає вимогам				
кількісне визначення кислоти лимонної	Визначають неводним титруванням Від 0.0135 г до 0.0165 г (ДФУ 1.1, с. 373)	0.0154	0.0154	0.0154	0.0152	0.0152
кількісне визначення	Вміст цинку в одному контейнері має бути від 0.0090 г до 0.0110 г, рахуючи на середню масу вмісту одного контейнера (комплексометричне титрування ДФУ 2.5.11)	0.0097	0.0097	0.0096	0.0096	0.0095

9. European Pharmacopoeia. — 5th ed. — Strasbourg: Council of Europe, 2006. — 4369 р.

10. Implementing the new recommendations on the clinical management of diarrhea: guidelines for policy makers and programme managers. — Geneva: World Health Organization, 2006. — 36 р.

11. Production of Zinc Tablets and Zinc Oral Solutions. Guidelines for Programme Managers and Pharmaceutical Manufacturers. — Geneva: World Health Organization, 2007. — 28 р.

12. The United States Pharmacopoeia. - USP 30 – NF25. - Rockville, 2006. — 3502 р.

13. Детские лекарственные формы для лечения простудных и желудочно-кишечных заболеваний / В.Н. Спиридонов, Е.И. Прохватило, С.В. Гладченко и др. // Досягнення сучасної фармації та перспективи її розвитку у новому тисячолітті: Матеріали V національного з'їзду фармацевтів України. — Х., 1999. — С. 204-205.

14. Детские лекарственные формы на основе природных и синтетических субстанций / В.Н. Спиридонов, Г.В. Оболенцева, А. И. Кобзарь и др. // Досягнення сучасної фармації та перспективи її розвитку у новому тисячолітті: Матеріали V національного з'їзду фармацевтів України. — Х., 1999. — С. 203-204.

15. Спиридонов В.Н. Лекарства для детей / В.Н. Спиридонов, Г.В. Оболенцева // Технология и стандартизация ле-

карств: Сб. науч. трудов / Под ред. В. П. Георгиевского и Ф.А. Конева. — Х.: ООО «РИРЕГ», 1996. — С. 732-748.

Резюме

Зборовская Т.В., Безчастюк Е.М., Губин Ю.И., Коваленко С.Н.

Технология создания жидких лекарственных средств для орального применения на основе солей цинка для применения в педиатрии

Разработаны составы жидких лекарственных средств для орального применения на основе цинка ацетата дигидрат и цинка сульфата гептагидрат для детей. Изучены показатели качества предложенных препаратов. Разработана технология производства лекарственных препаратов на основе солей цинка для применения в педиатрии.

Summary

Zborovskaya T.V., Bezchastnyuk E.M., Gubin Yu.I., Kovalenko S.N.

Technology of the manufacturing of liquid preparations for oral use at the base of zinc salts for children

Compositions of liquid preparations for oral use at the basis of zinc acetate dehydrate and zinc sulfate heptahydratus for children have been developed. Quality indices of proposed preparations have been studied. The technology of manufac-

turing of pediatric preparations at the basis of zinc salts has been developed.

Зборовська Тетяна Володимирівна. Закінчила Національний фармацевтичний університет (2005). Аспірант (2007).

Безчастюк Олена Михайлівна. Закінчила Харківський державний університет ім.. О.М. Горького (1986). Зав. навчально-науковою технологічною лабораторією лікарських форм НФаУ (2008). К.фарм.н. (1996).

Губін Юрій Іванович (н. 1958). Закінчив Харківський державний університет ім. О.М. Горького (1985). Ст. наук. співр. лаб. контролю якості НФаУ (2009). К.фарм.н. (1996). Доцент (2000).

Коваленко Сергій Миколайович (н. 1959). Закінчив Харківський державний університет ім. О.М. Горького (1983). Зав. кафедри управління якістю НФаУ (2002). Проректор із наукової роботи НФаУ (2005). Д.х.н. (1993). Професор (1996).

Фармакологічні дослідження

УДК 615.27:547.814.5

Маслова Н.Ф., Крамаренко Е.А., Бомко Т.В., Шаломай А.С.

Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств и изделий медицинского назначения»

ЗАО «Научно-производственный центр «Борщаговский ХФЗ»»

Влияние Корвитина на некоторые показатели реологии и системы гемостаза у животных с экспериментальным сахарным диабетом

На модели сахарного диабета у экспериментальных животных Корвитин проявляет гемореологический и гипокоагуляционный эффекты. В результате отмечается восстановление реологического показателя (вязкости) крови и нормализация времени свертывания крови животных. Лечебно-профилактическое применение препарата ослабляет признаки гиперкоагуляции, что выражается в незначительной тенденции к удлинению показателей АЧТВ, тромбинового и протромбинового времени, снижению концентрации фибриногена, а также тенденции к повышению фибринолитической активности крови животных. Сравнительные исследования Корвитина и Ацелизина-КМП на модели сахарного диабета показало, что оба препарата в равной степени нормализуют время свертывания крови и проявляют одинаковую тенденцию к снижению повышенной концентрации фибриногена и увеличению сниженной фибринолитической активности крови при указанной экспериментальной патологии у животных. Достоверных различий в действии препаратов на модели сахарного диабета у крыс не установлено.

Известно, что при сахарном диабете по мере нарастания длительности и тяжести заболевания наблюдается гиперкоагуляция крови, связанная с усилением адгезивных и агрегационных свойств тромбоцитов, повышенным содержанием фибриногена, фибринстабилизирующего фактора, снижением антикоагулянтной активности, и угнетением фибринолиза вследствие повышения содержания в крови ингибиторов активации плазминогена и антиплазминов [1-4]. Кроме того, данные экспериментально-клинических работ, посвященные гемореологии крови при сахарном диабете, свидетельствуют о снижении параметров, характеризующих деформируемость эритроцитов. Установлено, что пониженная способность эритроцитов к деформации и их повышенная вязкость у больных сахарным диабетом являются следствием увеличения количества гликированного гемоглобина [2, 5-7].

В соответствии с данными литературы природные биофлавоноиды (дикверцетин в сочетании с аскорбиновой кислотой), благодаря

антиоксидантным свойствам, проявляют гемореологические эффекты у животных при экспериментальном аллоксановом диабете [8].

Целью данной работы явилось изучение влияния препарата Корвитин на некоторые реологические показатели и систему гемостаза у животных с экспериментальной моделью сахарного диабета сравнительно с препаратом Ацелизин-КМП.

Объекты и методы

Объектом изучения явился препарат «Корвитин, лиофилизованный порошок для инъекций во флаконах по 0.5 г» производства НПЦ «Борщаговский ХФЗ» (серия 1490508), действующим веществом которого является кверцетин.

В связи с тем, что планируется изучение влияния Корвитина на некоторые реологические показатели и системы гемостаза, в качестве препарата сравнения использовали препарат «Ацелизин-КМП, порошок для приготовления раствора для инъекций, 1 г во флаконах»,