

НПЗЗ. Показано, что натрия диклофенак является наиболее популярным среди этой группы по силе противовоспалительного и анальгезирующего действия, количеством лекарственных форм и степенью риска осложнений со стороны ЖКТ. Определена стратегия разработки лекарственного препарата на основе натрия диклофенака с использованием метода прямого прессования.

Ключевые слова: аспекты, лекарственные препараты, диклофенак.

Biopharmaceutical aspects of the drug with sodium diclofenac

L.A. Bobritskaya, M.A. Arakelyan

Summary. The analysis of the pharmacological agents of non-steroidal anti-inflammatory drugs. It is shown that diclofenac sodium is the most popular among this group of anti-inflammatory and analgesic effect of action, the number of dosage forms and risk of complications from gastro-intestinal tract. Defined a strategy for developing the drug diclofenac sodium based on the method of direct pressing.

Key words: aspects, drug, diclofenac.

КВАЛИФИКАЦИЯ ПОЛЯРИМЕТРИЧЕСКОГО ОБОРУДОВАНИЯ ДЛЯ АНАЛИЗА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Валиев А.Х.¹, Георгиянц В.А.², Здорик А.А.²

¹ Таджикский национальный университет, г. Душанбе

² Национальный фармацевтический
университет, г. Харьков

Резюме. В статье приведен анализ требований современных фармакопей к условиям проведения поляриметрического анализа и квалификации поляриметрического оборудования. Проведена работа по сравнению стоимостных и технических характеристик поляриметров с механической шкалой и современных электронных поляриметров, приведена оценка соответствия изученных приборов требованиям ГФУ.

Ключевые слова: фармацевтический анализ, метод поляриметрии, квалификация аналитического оборудования.

ВСТУПЛЕНИЕ

Поляриметрический метод анализа широко используется в фармацевтическом анализе – метод позволяет идентифицировать оптически активные лекарственные вещества установить их чистоту, определить концентрацию растворов. Стерические факторы играют важную роль в

ФАРМАЦЕВТИЧНА ХІМІЯ ТА ФАРМАКОГНОЗІЯ

оказании фармакологического эффекта, особенно связанного с рецепторным механизмом, прямое или косвенное подтверждение оптической изомерии является ключевым при установлении параметров качества оптически активных лекарственных веществ. Измерение угла вращения или удельного оптического вращения используется фармакопеями для идентификации более чем 200 активных фармацевтических ингредиентов [1-5], среди них: углеводы, гормоны, алкалоиды, антибиотики, аминокислоты, ферменты и т.д. Перспективным является и использование поляриметрического метода для анализа лекарственных препаратов, изготовленных в условиях аптеки. Одним из преимуществ этого метода является отсутствие пробоподготовки и, соответственно, меньшая суммарная погрешность по сравнению с другими методами.

Задачей современного фармацевтического анализа является постоянное получение надежных и достоверных данных. С целью обеспечения надежности и подтверждения истинности результатов анализа в международной практике используют четыре важнейших процедуры: квалификацию оборудования, валидацию аналитических методик, проверку системы и контроль качества контрольных образцов. Общепринятой практикой является квалификация аналитического оборудования для фармацевтических целей, т.е. экспериментальное подтверждение пригодности используемого оборудования для его целевого назначения в соответствии с требованиями фармакопеи [5].

Цель работы состоит в изучении статей современных фармакопей стран мира по определению угла оптического и удельного вращения; оценке технических характеристик поляриметрического оборудования, которое может использоваться в фармацевтическом анализе лекарственных средств, а также определение соответствия поляриметров требованиям фармакопеи.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для осуществления поставленной цели было проведено информационно-аналитическое исследование по изучению основных функциональных и эксплуатационных характеристик поляриметров и требований современных фармакопей к определению оптического вращения и квалификации оборудования – Европейской, Британской, Международной фармакопей, фармакопеи Украины, России, республики Беларусь, Японии, Китая, Индии, США [3-12]. С целью оценки пригодности поляриметров различных типов для фармацевтического анализа нами были проанализированы предложения фирм-производителей, поставляющих на рынок Украины и Таджикистана аналитическое оборудование.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ

В изложенных нормах и требованиях современных фармакопей к поляриметрическому анализу указаны основные факторы (табл. 1), которые непосредственно влияют на результаты анализа (природа вещества и

ФАРМАЦЕВТИЧНА ХІМІЯ ТА ФАРМАКОГНОЗІЯ

растворителя, толщина слоя – 1 дм, концентрация раствора, температура прибора и образцов – 20-25°C, длина волны света – 589.3, 546.1 нм); описаны термины, используемые в фармакопейном анализе – угол оптического вращения и удельное оптическое вращение для жидкостей и веществ в растворе, указаны требования к точности проведения анализа 0,05-0,01° [3-12] и в некоторых статьях описана методология проведения поверки прибора [10]. Стандартными условиями измерения угла оптического вращения согласно ГФУ считается температура 20±0.5°C, длина волны D-линии спектра натрия ($\lambda=589,3$ нм) и толщина слоя в 1 дм, точность определения угла вращения составляет 0,01°. Для растворов удельное оптическое вращение пересчитывается на содержания 1 г вещества в 1 мл раствора.

Таблица 1

Требования фармакопей к поляриметрическому анализу

Фармакопея	t° C	λ , нм	Точность	Описание прибора, калибровка, особенности анализа
Украины ^[9] , Беларуси ^[11] , Европы ^[3] , Британии ^[6]	20±0.5	589,3	0,01°	Проверка шкалы с использованием кварцевых пластин, линейности - растворов сахарозы.
России ^[8]	20±0.5	589,3 546,1	± 0,02°	Проверка шкалы с использованием кварцевых пластин или растворов сахарозы. Определение времени проведения анализа, числа повторных измерений.
Международная ^[4]	20-25	589,3 546,1	0,05° 0,01°	Общие указания измерения оптического вращения, степень точности и воспроизводимости наблюдений, число повторных измерений.
Японии ^[7]	20	589,3	-	Общие указания измерения оптического вращения.
Китая ^[12]	20±0.5	589,3	0,01°	Общие указания измерения оптического вращения, степень точности и воспроизводимости наблюдений, число повторных измерений. Проверка шкалы с использованием кварцевых пластин.
Индии ^[10]	25	589,3	0,02°	Требования к поляриметрическим трубкам, температуре раствора и поляриметра, степени точности и воспроизводимости наблюдений, времени проведения анализа. Приведены параметры калибровки по раствору глюкозы.
США ^[5]	25±0.5	589,3	-	Измерения проводятся в соответствии с указанными условиями в конкретной монографии.

Указанные требования и нормы к поляриметрам в фармакопеях соответствуют первой стадии квалификации аналитического оборудования – квалификации проектирования (DQ), которая является документальным определением функциональных и эксплуатационных характеристик прибора, критериев отбора поставщиков, основанных на намеченной цели использования прибора [13].

Сначала нами было проанализировано поляриметрическое оборудо-

ФАРМАЦЕВТИЧНА ХІМІЯ ТА ФАРМАКОГНОЗІЯ

вание, которое сегодня можно встретить в аптеках и некоторых лабораториях по контролю качества – в основном это приборы с механической шкалой (табл. 2).

Таблица 2

Характеристики поляриметрического оборудования с механической шкалой

Технические параметры	П161-М портативный	Круговой СМ-3	Универсальный СУ-5	ИГП- 01
Оптическая шкала	МСШ	МСШ	МСШ	-
Диапазон измерения	$\pm 20^\circ$	от 0 до 360°	$-40\dots+130^\circ$	-
Погрешность	0.1°	0.04°	$\pm 0.05^\circ$	0,03 %
Чувствительность	0.1°	0.04°	0.05°	0,01 %
Вес, кг	0,6	8	8	2,5
Цена, \$	150	1 600	1 900	350

В соответствии с требованиями ГФУ, гармонизированной с Европейской фармакопеей, используемые в фармацевтическом анализе поляриметры должны обеспечивать точность до 0.01° . Цена деления поляриметров с механической шкалой равна $0,1^\circ$, а погрешность измерения показателя угла вращения составляет $0,1-0,05^\circ$, таким образом, ни один из приборов с механической шкалой не в состоянии обеспечить требуемую точность. Наиболее точные из приведенных приборов в таблице 2 дают ошибку, в 3 – 4 раза большую, чем та, которая регламентируется фармакопеей. При проведении поляриметрического определения на приборах с механической шкалой существенное влияние на неопределенность результата анализа оказывает субъективная оценка результатов, например, подтягивание результата анализа до известного значения. Соблюдение температурного режима измерения возложено на специалиста. То есть результаты поляриметрического анализа, полученные разными аналитиками в разные дни и в различных производственных аптеках, могут существенно отличаться. Очевидным достоинством перечисленного оборудования является его цена.

При последующем изучении поляриметрического оборудования мы обратили внимание на электронные автоматизированные приборы (табл. 3). Современные поляриметры значительно отличаются по своим техническим возможностям и, соответственно, по стоимости. Ведущие европейские и японские производители разработали поляриметрическое оборудование с автоматической установкой «оптического нуля», сенсорным дисплеем, передачей данных на персональный компьютер с последующей обработкой.

Таблиця 3

Технические характеристики электронных полириметров

Модель, производитель	P8000, KRÜSS Optronic	ADP 410 B+S LTD	Atago AP-300	Model D B+S LTD	SYP402 SYSBERY	WZZ-3, KARALTAI	JK-DAP-2S
Страна производитель	Германия	Великобритания	Япония	Великобритания	Китай	Китай	Китай
Угловая шкала, °	-90 – +90	-90 – +90	-10 – +35	0 – 360	-45 – +45	-45 – +45	-45 – +45
разрешение, °	0.001	0.01	0.01	0.05	0.001	0.001	0.001
точность, °	± 0.003	± 0.02	± 0.01	± 0.02	± 0.005	± 0.01	± 0.01
Сахарная шкала, °Z	± 259	-225...+225	-28 – +101	-30 - +130	-120 – +120	-120 – +120	-120 – +120
разрешение, °	0.01	0.01	0.01	0.1	0.03	0.01	0.01
точность, °	± 0.01	± 0.02	± 0.03	0.05	0.015	0.03	0.03
Длина волны, нм	-	589.3	589	589.3	589.3	589.44	589
Длина кюветы, мм	до 220	до 220	до 220	до 220	-	-	-
Возможность измерения мутных образцов	+	-	-	+	-	-	-
Термокомпенсация, °C	0 – 99.9	5 – 40	18 – 30	-	-	-	-
Цена, \$*	25 000	24 000	11 000	8 000	2 118	1 200	1 600

Примітка.* *стоимость указана приближительная на основании предложенной представителем производителя в Украине, России, Таджикистана.*

ФАРМАЦЕВТИЧНА ХІМІЯ ТА ФАРМАКОГНОЗІЯ

Современные цифровые поляриметры позволяют работать с мутными растворами или жидкостями, осуществлять температурную компенсацию в различном диапазоне температур, имеют возможность калибровки прибора пользователем, а так же уменьшено время измерения до 1-15 секунд независимо от угла образца, в комплектацию некоторых моделей входит термостат Пельтье, что позволяет получать более точные результаты. Следует отметить, что в современной спецификации к оборудованию, кроме точности указываются такие параметры как воспроизводимость, разрешающая способность, время измерения, температура, при которой происходит термокомпенсация, возможность выбора единиц измерения. Приборы комплектуются калибровочными кварцевыми пластинами, что упрощает процесс метрологической аттестации. Зарекомендовавшие себя фирмы, к примеру «KRÜSS Optronic», «B+S LTD», выпускаю поляриметры специально для секторов, которые регулируются требованиями GLP, вывод данных на таких приборах соответствует требованиям GLP и ICUMSA, конечно же, стоимость такого оборудования превышает 20 000 \$.

По нашему мнению, метод поляриметрии может использоваться в фармацевтическом анализе значительно чаще, способствовать этому может появление на рынке поляриметрического оборудования китайского производства (табл. 3), которое характеризуется с одной стороны достаточно высокой точностью измерений, соответствующей фармакопейным требованиям, а с другой стороны – недорогой ценой. Учитывая это, можно рекомендовать это оборудование для использования при фармацевтическом анализе на производстве фармацевтических препаратов, в лабораториях по контролю качества и в условиях производственных аптек.

ВЫВОД

В результате проведения информационно-аналитического исследования установлены основные требования современных фармакопей к определению оптического вращения и квалификации поляриметрического оборудования. Результаты исследования технических характеристик электронных поляриметров позволили определить их соответствие современным требованиям ГФУ и возможность использования в фармацевтическом анализе. Что касается возможности использования поляриметрического метода анализа для фармацевтических субстанций и ингредиентов в готовых лекарственных формах, как альтернативного, ответ на этот вопрос может быть дан только в результате валидации каждой отдельно взятой методики.

Литература

1. **Prasad L.** Polavarapu. Optical rotation: Recent advances in determining the absolute configuration / Prasad L. Polavarapu // *Chirality*. – 2002. – № 10. – P. 768–781.
2. *Practical Physical Pharmacy & Physical Pharmaceutics* / Dr. U. B. Hadkar. – Mumbai: Nirali Prakashan, 2008. – 105 p.
3. *European Pharmacopoeia 6th ed.* – Strasbourg: European Department

for the Quality of Medicines, 2008. – Vol. 1. – 1084 p.

4. The International Pharmacopoeia. – Режим доступа к сайту: <http://apps.who.int/phint/en/p/about/>.

5. The USP Pharmacists' Pharmacopoeia. – 2-nd ed. – Rockville, 2008. – 1519 p.

6. British Pharmacopoeia. – London. The Stationary Office. – 2009. – Vol. I-IV. – 10952. p.

7. The Japanese Pharmacopoeia Fifteenth Edition (JP XV). // Yakuji Nippo Ltd. 2007. – 1788p.

8. Государственная фармакопея российской федерации М.: «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2008. – 704 с.

9. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид., доп. 2. – Х.: PIPEГ, 2008. – 620 с.

10. Indian pharmacopoeia 2007. – New Delhi: NISCAIR, 2007. – Vol. I. – 620 p.

11. Государственная фармакопея республики Беларусь / УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»; под общ. ред. А. А. Шерякова. – 1-е изд., Т. 1. – Молодечно: Победа, 2006. – 1345 с.

12. Pharmacopoeia of the people's republic of China. – Beijing: PMPH, 2005. – Vol. I. – 975. p.

13. Laboratory equipment qualification / Kenneth W. Sigvardson, Joseph A. Manalo, Robert W. Roller et al // Pharmaceutical Technology. – 2001. – № 1. – P. 102–108.

Кваліфікація поляриметричного обладнання для аналізу лікарських засобів

Валієв А.Х., Георгіянець В.А., Здорик О.А.

Резюме. У статті наведено аналіз вимог сучасних фармакопей до умов проведення поляриметричного аналізу і кваліфікації поляриметричного обладнання. Проведена робота в порівнянні вартісних і технічних характеристик поляриметрів з механічною шкалою та сучасних електронних поляриметрів, приведено оцінку відповідності вивчених приладів вимогам ДФУ.

Ключові слова: фармацевтичний аналіз, метод поляриметрії, кваліфікація аналітичного обладнання.

Qualification of polarimetric equipment for analysis of medicines

A.Kh. Valiev, V.A. Georgiants, A.A. Zdoryk

Summary. The paper provides an analysis of requirements of modern pharmacopoeias to the conditions of polarimetric analysis and polarimetric equipment qualification. There was made comparison of cost and technical characteristics

ФАРМАЦЕВТИЧНА ХІМІЯ ТА ФАРМАКОГНОЗІЯ

of polarimeters with a mechanical scale and modern electronic polarimeters. Conformity assessment of the studied instruments to the requirements of SPU is presented.

Key words: *pharmaceutical analysis, polarimetry extemporaneous medicines, analytical equipment qualification.*

ВИВЧЕННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН МАТРИЧНОЇ НАСТОЙКИ RUTA GRAVEOLENS

**Ветютнева Н.О., Радченко А.П., Тодорова В.І., Пулипчук
Л.Б., Убогов С.Г., Голембіовська О.І.**

**Національна медична академія післядипломної
освіти імені П.Л.Шупика**

Резюме. *Методом тонкошарової хроматографії вивчено біологічно активні речовини гомеопатичних матричних настоек Ruta graveolens, одержаних із свіжої, свіжозамороженої та сухої сировини. Виявлені поліфенольні сполуки, у тому числі флавоноїди, гідроксикоричні кислоти та похідні кумаринів, а також алкалоїди (кокусагенін, фагарин) та хлорофіл.*

Ключові слова: *рута запашна, гомеопатична матрична настойка, біологічні активні речовини, метод тонкошарової хроматографії.*

ВСТУП

Рута запашна (*Ruta graveolens* L.), багаторічна рослина родини Рутових (*Rutaceae*) широко використовується у гомеопатичному методі лікування, вперше запроваджена в 1818 році основоположником гомеопатії С. Ганеманом для лікування очей, суглобів, кісної та хрящової тканини, надкiсницi. Практичні спостереження допомогли підтвердити дію *Ruta graveolens*, як засобу для відновлення капілярного кровообігу в тканинах, розсмоктування післяопераційних рубців і як болетамувальний засіб [1,6].

Трава рути запашної багата на біологічно активні речовини, у т.ч. алкалоїди (похідні хіноліну, фуροхіноліну, акридину), ефірні олії, фурукумарини, смоли, акроніцин, фенолкарбонові кислоти, похідні коричної кислоти, анісову та гравіоленову кислоти, жирні кислоти, флавоноїди і флавоноїдні глікозиди (1 - 2,2% рутину), смолисті речовини, гіркоти, дубильні речовини [6].

Метою роботи було вивчення за допомогою методу тонкошарової хроматографії якісного складу біологічно активних речовин гомеопатичних матричних настоек *Ruta graveolens*, отриманих із свіжої, свіжозамороженої, та висушеної рослинної сировини.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Гомеопатичні матричні настоек (ГМН) *Ruta graveolens*, виготовлені за відповідним способом гомеопатичної технології із свіжої, свіжозамороженої та висушеної сировини (трави), зібраної у період цвітіння у червні 2011 р., в