



Технический Комитет по
Стандартизации ТК 450
«Лекарственные Средства»

ВОПРОСЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ





Дорогие друзья, уважаемые коллеги!

Научно-практический журнал «Вопросы обеспечения качества лекарственных средств» издается с 2013 года периодичностью 4 номера в год. Несмотря на сложный период, связанный с распространением коронавирусной инфекции, нам удалось сохранить высокий уровень публикационной активности и отбора качественных материалов для включения в периодическое издание. Мы входим в перечень ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, отражены в РИНЦ, а также поэтапно продвигаемся к индексированию в известных международных базах данных. Начиная с 2019 года выпускается англоязычная версия журнала для выхода в международное научное пространство. Приглашаем к сотрудничеству всех заинтересованных лиц для продуктивного взаимодействия и наполнения контента издания.

С уважением,

Главный редактор, профессор

А.А. Маркарян

Зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)

ISSN №2309-6039

ПИ № ФС 77-53661

от 10 апреля 2013 года

© **НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ «ВОПРОСЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ»**

Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук в соответствии с письмом Минобрнауки от 01.12.2015 № 13-6518.

Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного согласия редакции

Адрес редакции: 115088 Москва, ул. Шарикоподшипниковская, д. 9. РООИ «Здоровье человека»

Корректор:

Дидевич Алексей Владимирович

Верстка:

Ермакова Екатерина Владимировна

Тел.: 8 (495) 674-65-22

8 (926) 917 61 71

E-mail: journal@humanhealth.ru

www.humanhealth.ru

Индекс в каталоге Агентства «Роспечать» (Издания органов научно-технической информации) по России: 57958

Издательство

РООИ «Здоровье человека»

E-mail: izdat@humanhealth.ru

Полиграфическое сопровождение:

типография

«Московский печатный двор»

Тел.: (495) 7816411, (495) 5455812,

www.printyard.ru

Тираж 3000 экз.

Заказ №2602-22

ВОПРОСЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

JOURNAL OF PHARMACEUTICALS QUALITY ASSURANCE ISSUE

Научно-практический журнал
Центральное рецензируемое издание
Выходит ежеквартально с августа 2013 года
A Quarterly Edition. Published since August 2013

Главный редактор



А.А. Маркарян,
д-р фарм. наук, профессор

Заместители главного редактора



И.В. Маев, д-р мед. наук,
профессор, академик РАН



Е.И. Саканян,
д-р фарм. наук, профессор

Ответственный секретарь – К.А. Красильникова, канд. фарм. наук

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Арзамасцев Е.В., д.м.н.,
профессор (Москва)

Вольская Е.А., к.и.н. (Москва)

Глазкова Т.Ю., к.т.н., доцент
(Москва)

Даргаева Т.Д., д.ф.н., профессор
(Москва)

Дурнев А.Д., д.м.н., профессор,
чл.-кор. РАН (Москва)

Евдокимова О.В., д.ф.н.
(Москва)

Заборовский А.В., д.м.н.
(Москва)

Косова И.В., д.ф.н.,
профессор (Москва)

Лоскутова Е.Е., д.ф.н.,
профессор (Москва)

Лякина М.Н., д.ф.н. (Москва)

Максимкина Е.А., д.ф.н.,
профессор (Москва)

Сайбель О.Л., к.ф.н. (Москва)

Сокольская Т.А., д.ф.н.,
профессор (Москва)

Солонина А.В., д.ф.н.,
профессор (Пермь)

Цындымеев А.Г., к.ф.н. (Москва)

Щекин Д.А. (Москва)

Эйгель М.Я., к.э.н. (Москва)

Ягудина Р.И., д.ф.н., профессор
(Москва)



СОДЕРЖАНИЕ

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

И КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

ПОДХОДЫ К СТАНДАРТИЗАЦИИ ТРАВЫ ТОПИНАМБУРА	4
О.Л. Сайбель, Е.А. Коняева, А.И. Радимич, Т.Д. Даргаева	

РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЦЕЛЕКОКСИБА В ТАБЛЕТКАХ МЕТОДОМ УФ-СПЕКТРОФОТОМЕТРИИ	13
А. Алходри, Е.Ю. Александрова, С.Н. Суслина	

УПРАВЛЕНИЕ И ЭКОНОМИКА ФАРМАЦИИ

УНИЧТОЖЕНИЕ НЕИСПОЛЬЗОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ: ОПЫТ ЗАРУБЕЖНЫХ СТРАН И ВОЗМОЖНОСТЬ ЕГО ИНТЕГРАЦИИ В РОССИЙСКУЮ ПРАКТИКУ	21
И.А. Занина, Е.И. Гайтерова, М.Д. Мишина, А.А. Яричина	

ИЗУЧЕНИЕ КОМПЕТЕНЦИЙ ПЕРСОНАЛА АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ В СИСТЕМЕ ФАРМАКОНАДЗОРА	27
А.В. Солонина, Е.Ю. Курганова	

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

ИЗУЧЕНИЕ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ СТАБИЛЬНОСТИ И ВЫБОР КОНСЕРВАНТА ДЛЯ СИРОПА НА ОСНОВЕ ЖИДКОГО КОМБИНИРОВАННОГО ЭКСТРАКТА ПЛОДОВ ШИПОВНИКА И ПЛОДОВ ЗИЗИФУСА	32
--	-----------

Е.Б. Никифорова, Н.М. Бат,
О.А. Качанова, Е.А. Шарпило,
А.Г. Нечаева, К.В. Горьковенко

ПРИМЕНЕНИЕ ОБОБЩЕННОЙ ФУНКЦИИ ЖЕЛАТЕЛЬНОСТИ ХАРРИНГТОНА ДЛЯ ПОДБОРА НАПОЛНИТЕЛЕЙ ТАБЛЕТОК ГК-2, ДИСПЕРГИРУЕМЫХ В ПОЛОСТИ РТА	38
---	-----------

С.В.Тишков, В.В. Буева,
Е.В. Блынская, К.В. Алексеев,
В.К. Алексеев

CONTENTS

PHARMACEUTICAL ANALYSIS

AND QUALITY CONTROL OF PHARMACEUTICALS

ON THE ISSUE OF STANDARDIZATION OF JERUSALEM ARTICHOKE GRASS 4

**O.L. Saybel, E.A. Konyaeva,
A.I. Radimich, T.D. Dargayeva**

DEVELOPMENT AND VALIDATION OF METHOD DETERMINATION OF CELECOXIB CONTENT IN TABLETS BY UV-SPECTROPHOTOMETRY METHOD 13

**A. Alkhodri, E.Yu. Alexandrova,
S.N. Suslina**

PHARMACY MANAGEMENT AND ECONOMICS

DISPOSAL OF UNUSUAL MEDICINES: THE EXPERIENCE OF FOREIGN COUNTRIES AND THE POSSIBILITY OF ITS INTEGRATION INTO RUSSIAN PRACTICE 21

**I.A. Zanina, E.I. Gaiterova,
M.D. Mishina, A.A. Yarichina**

STUDY OF COMPETENCIES OF PERSONNEL OF PHARMACY ORGANIZATIONS IN THE PHARMACOVIGILANCE SYSTEM 27

A.V. Soloninina, E.Yu. Kurganova

FORMULATION OF MEDICINES

STUDY OF MICROBIOLOGICAL STABILITY AND SELECTION OF SYRUP PRESERVATIVE BASED ON LIQUID COMBINED EXTRACT OF ROSE AND ZIZIFUS FRUITS 32

**E.B. Nikiforova, N.M. Bat,
O.A. Kachanova, E.A. Sharpilo,
A.G. Nechaeva, K.V. Gorkovenko**

APPLICATION OF THE GENERALIZED HARRINGTON DESIRE FUNCTION FOR THE SELECTION OF FILLERS FOR GK-2 TABLETS DISPERSED IN THE ORAL CAVITY 38

**S.V. Tishkov, V.V. Bueva,
E.V. Blynskaya, K.V. Alekseev,
V.K. Alekseev**

УДК 633.88:615.07

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2022.59.69.001>

ПОДХОДЫ К СТАНДАРТИЗАЦИИ ТРАВЫ ТОПИНАМБУРА

О.Л. Сайбель, канд. фарм. наук, руководитель Центра химии и фармацевтической технологии ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва, olster@mail.ru

Е.А. Коняева, старший научный сотрудник отдела химии природных соединений ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва, lepcon64@mail.ru

А.И. Радимич, старший научный сотрудник отдела химии природных соединений ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва, vilarnii.radimich@mail.ru

Т.Д. Даргаева, доктор фарм. наук, профессор, главный научный сотрудник отдела химии природных соединений ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва, dargaeva_td@mail.ru

Приведены результаты изучения нового вида лекарственного растительного сырья – топинамбура травы, предложенной в качестве сырья для производства лекарственных средств. Установлены критерии подлинности (морфологические и анатомо-диагностические признаки, тонкослойная хроматография) и показатели качества (номенклатура числовых показателей) данного вида сырья. Разработана методика количественного определения содержания действующих веществ. Предложенные критерии качества включены в проект фармакопейной статьи.

Ключевые слова: топинамбур, трава, фенольные соединения, хлорогеновая кислота

В настоящее время разработка новых лекарственных средств остается одним из приоритетных направлений государственной политики в области лекарственного обеспечения Российской Федерации. Среди источников получения фармацевтических субстанций особое место занимает лекарственное

растительное сырье. Являясь веществом природного происхождения, вторичные метаболиты растений обладают выраженной фармакологической активностью при минимальном проявлении побочных реакций, что позволяет разрабатывать на их основе эффективные и безопасные препараты.

Создание нового лекарственного средства представляет собой многоэтапный последовательный процесс, включающий теоретическое обоснование выбора объекта исследования, изучение химического состава растительного сырья, биологический скрининг, разработку рациональных технологий получения субстанции, оценку ее эффективности и безопасности, а также решение вопросов стандартизации от сырья до препарата.

В качестве сырья для получения лекарственных средств используют различные части растений дикорастущих и культивируемых видов. Вместе с тем с позиции рационального природопользования особого внимания заслуживает возможность использования вторичного сырья пищевых растений.

Перспективным в этом отношении объектом является топинамбур (подсолнечник клубненосный, земляная груша) – *Helianthus tuberosus* L. – однолетнее (по некоторым данным, многолетнее) травянистое клубненосное растение семейства астровые (Asteraceae). Данное растение достигает высоты 1–5 м, характеризуется прямым олиственным, густо опушенным стеблем, яйцевидными листьями и желтыми соцветиями – корзинками.

Среди растений рода *Helianthus*, насчитывающего более ста видов, только два имеют производственное значение: подсолнечник (*H. annuus* L.) и топинамбур (*H. tuberosus* L.).

Родина топинамбура – Северная Америка. В России данная культура выращивается с XIX века, со временем она распространилась от северо-запада европейской части до Сахалина. В настоящее время топинамбур культивируется в промышленных масштабах в южных районах страны для получения клубней и в центральных, северо-западных нечерноземных зонах – для получения надземной части; активно выращивается на личных приусадебных участках [8,9].

Широкая распространенность топинамбура обусловлена возможностью его использования в качестве кормовой, пищевой и технической культуры [9,11].

Основным сырьем топинамбура являются клубни, которые используются в животноводстве в виде кормовых добавок, в пищевой промышленности – как пищевые добавки к хлебобулочным, кондитерским, молочным и другим продуктам; наряду с этим могут служить сырьем для получения биотоплива [10]. Лечебно-профилактические средства на основе инулина топинамбура в виде различных биологически активных добавок рекомендуются к использованию для больных сахарным диабетом [4], а также рассматриваются в качестве средств, увеличивающих рост лакто- и бифидобактерий [2,3], субстанций гипогликемического [12], гепатопротек-

торного [1,5], иммуностимулирующего [7] действия.

При выращивании клубней трава топинамбура, имеющая значительную биомассу, является отходом производства и, как правило, утилизируется. Однако данные литературы и результаты наших исследований показали, что надземная часть этого растения содержит комплекс биологически активных веществ фенольного характера, представленный гидроксикоричными кислотами и флавоноидами. Данное обстоятельство определяет актуальность оценки возможности использования вторичного сырья (травы) топинамбура для получения фармацевтических субстанций.

В соответствии с требованиями Государственной фармакопеи РФ XIV издания качество лекарственного растительного сырья оценивается по следующим показателям: подлинность (внешние признаки, микроскопические признаки), определение основных групп биологически активных веществ (качественные реакции, тонкослойная хроматография, УФ-спектр), номенклатура показателей качества, количественное определение [6].

В связи с этим **целью** настоящей работы являлось установление критериев подлинности и показателей, позволяющих осуществлять контроль качества травы топинамбура.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования служила высушенная трава топинамбура, заготовленная с 2018-го по 2021 год в Московской (Чеховский и Пушкинский районы) и Тверской (п. Сахарово) областях в фазу конца вегетации перед уборкой клубней.

Морфолого-анатомическое исследование проводили согласно общим фармакопейным статьям Государственной фармакопеи РФ XIV издания: ОФС.1.5.1.0002.15 «Травы»,

ОФС.1.5.3.0003.15 «Техника микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов». Микропрепараты изучали с помощью биологического микроскопа «Альтами БИО 2 LED» (Россия).

Подтверждение наличия хлорогеновой кислоты в сырье проводили методом хроматографии в тонком слое сорбента (ТСХ) на пластинках Kieselgel 60 (Merk, Германия) в системе растворителей «н-бутанол, насыщенный водой – муравьиная кислота» (100:1).

Приготовление подвижной фазы: 100 мл н-бутанола помещали в делительную воронку вместимостью 250 мл, добавляли 50 мл воды очищенной и встряхивали в течение 5 мин. Делительную воронку оставляли на 30 мин. до полного разделения фаз, затем нижний слой (водный) сливали, а в верхний (бутанольный) добавляли 1 мл муравьиной кислоты, перемешивали (срок годности системы – 30 суток).

Приготовление раствора стандартного образца (СО) хлорогеновой кислоты (CAS №327-97-9) для ТСХ: около 0,025 г СО хлорогеновой кислоты помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяли в спирте этиловом 70% и доводили до метки этим же растворителем (срок годности раствора – 14 суток).

Количественное определение суммы фенольных соединений в сырье осуществляли методом прямой спектрофотометрии по разработанной и валидированной нами методике.

Приготовление раствора СО хлорогеновой кислоты (CAS № 327-97-9) для количественного определения: около 0,0200 г (точная навеска) СО хлорогеновой кислоты помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл и растворяли в 40 мл спирта этилового 70%, объем раствора доводили тем же растворителем до метки, перемешивали. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещали 1 мл полученного раствора

и доводили его объем до метки спиртом этиловым 70%, перемешивали. Раствор использовали свежеприготовленным.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При макроскопическом исследовании опытных партий сырья выявлены морфологические признаки травы топинамбура. Установлено, что сырье представляет собой верхние части олиственных стеблей длиной до 50 см или их куски с листьями и цветками, отдельные листья, стебли, цветки. Стебли прямые, в верхней части ветвистые, округлые, продольно-бороздчатые, шершавые от коротких волосков. Листья супротивные, верхние очередные, черешковые, крупно пильчато-зубчатые, сердцевидно-яйцевидные, удлинено-яйцевидные или ланцетные, с тремя продольными жилками, с обеих сторон шершаво-коротковолосистые. Корзинки относительно мелкие, 2–5 см в диаметре (иногда больше); обертка двухрядная, листочки обертки ланцетные с отогнутой верхушкой, шероховатые или коротковолосистые; прицветники пленчатые трехзубчатые, на верхушке волосистые; краевые цветки язычковые, срединные – трубчатые обоюполюе. Цвет стеблей светло-зеленый, иногда с фиолетовым и черным оттенком; листьев с верхней стороны зеленый, с нижней – более светлый; листочков обертки зеленый; цветков желтый.

При микроскопическом изучении выявлены анатомические признаки травы топинамбура. При рассмотрении листа с поверхности (рис. 1, фрагменты 1–8) видны клетки верхнего эпидермиса со слабоизвилистыми и извилистыми стенками, нижнего – с извилистыми и сильноизвилистыми стенками, стенки клеток имеют четковидные утолщения, кутикула продольно-складчатая; клетки у верхушки и основания листа вытянуты и имеют более прямые стенки. Устьица с обеих сторон листа,

овально-округлые, окружены 3–6 клетками эпидермиса (аномоцитный тип). По всей поверхности листа простые многоклеточные гусеницеобразные тонкостенные волоски, часто обломанные, простые 1–3 (5) – клеточные волоски с тонкими стенками и заостренной конечной клеткой, особенно много вдоль жилок. По краю и жилкам листа расположены простые 1–3-клеточные толстостенные остроконусовидные волоски с бородавчатой поверхностью, у места их прикрепления клетки эпидермиса нередко образуют розетку; волоски часто обламываются, оставляя обломки оснований (с местами их прикрепления) или большие места прикрепления (особенно на крупных жилках). У оснований таких волосков лежат несколько клеток эпидермиса, слегка приподнимающихся над поверхностью листа. Волоски по краю листа и жилкам слегка прижаты к поверхности. На обеих сторонах листа встречаются эфирномасличные железки, состоящие из 8 (реже 6) выделительных клеток, расположенных в 2 ряда и 4 (реже 3) яруса, нередко деформированные. Вдоль жилок проходят секреторные ходы с красновато-коричневым содержимым.

Клетки эпидермиса стебля (рис. 1, фрагмент 9) вытянутые по его длине, с прямыми четковидноутолщенными стенками и продольно-складчатой кутикулой, редко встречаются устьица аномоцитного типа. Волоски такие же, как на листе. Для стебля также характерны крупные простые многоклеточные волоски с сильноутолщенными стенками и очень большим основанием, чаще обломанные; после их опадения на поверхности остаются места прикрепления, нередко полуразрушенные и разрушенные.

Структура наружного листочка обертки (рис. 1, фрагменты 10а, 10б) похожа на таковую листа. Волоски такие же, как на листе (простые гусеницеобразные и 1–3-клеточные толстостенные остроконусовидные с бородавчатой поверхностью). По краю густо расположены

простые многоклеточные бородавчатые волоски, часто обломанные.

При рассмотрении прицветника (рис. 1, фрагменты 11а, 11б, 12) с внутренней и наружной стороны видны клетки эпидермиса, стенки которых от основания до его верхушки изменяются от прямых до извилистых, с внутренней – клетки длинные вытянутые. Устьица аномоцитного типа встречаются с наружной стороны прицветника и сосредоточены главным образом в верхней его части. От основания к верхушке проходят секреторные ходы с красновато-коричневым содержимым. Простые многоклеточные волоски с заостренной конечной клеткой и гусеницеобразные волоски расположены на верхушке прицветника, а также по центральной (более толстой) его части с наружной стороны.

Эпидермис внутренней стороны трубчатого цветка (рис. 1, фрагменты 13–15) состоит из вытянутых клеток, стенки которых у основания почти прямые, от середины и до верхушки извилистые, у самой верхушки клетки образуют сосочковидные выросты; с наружной стороны стенки клеток более прямые, сосочковидные выросты наблюдаются только по краю верхушки, встречаются устьица аномоцитного типа; кутикула продольно-складчатая. Волоски и железки такие же, как на листе, наибольшее скопление волосков наблюдается у основания и ближе к верхушке трубчатого цветка. Вдоль жилок проходят секреторные ходы с красновато-коричневым содержимым. Пыльца округлая и округло-трех-, четырехгранная, шиповатая, трех- и четырехпоровая.

При рассмотрении язычковых цветков с поверхности (рис. 1, фрагменты 16–18) видны с внутренней стороны сосочковидные выросты (особенно у верхушки лепестка), у основания клетки со слабоизвилистыми стенками, часто сосочковидные выросты содержат капли масла желтого цвета. С наружной стороны лепестка клетки вытянуты по длине, стенки их изменяются от основания к его верхушке

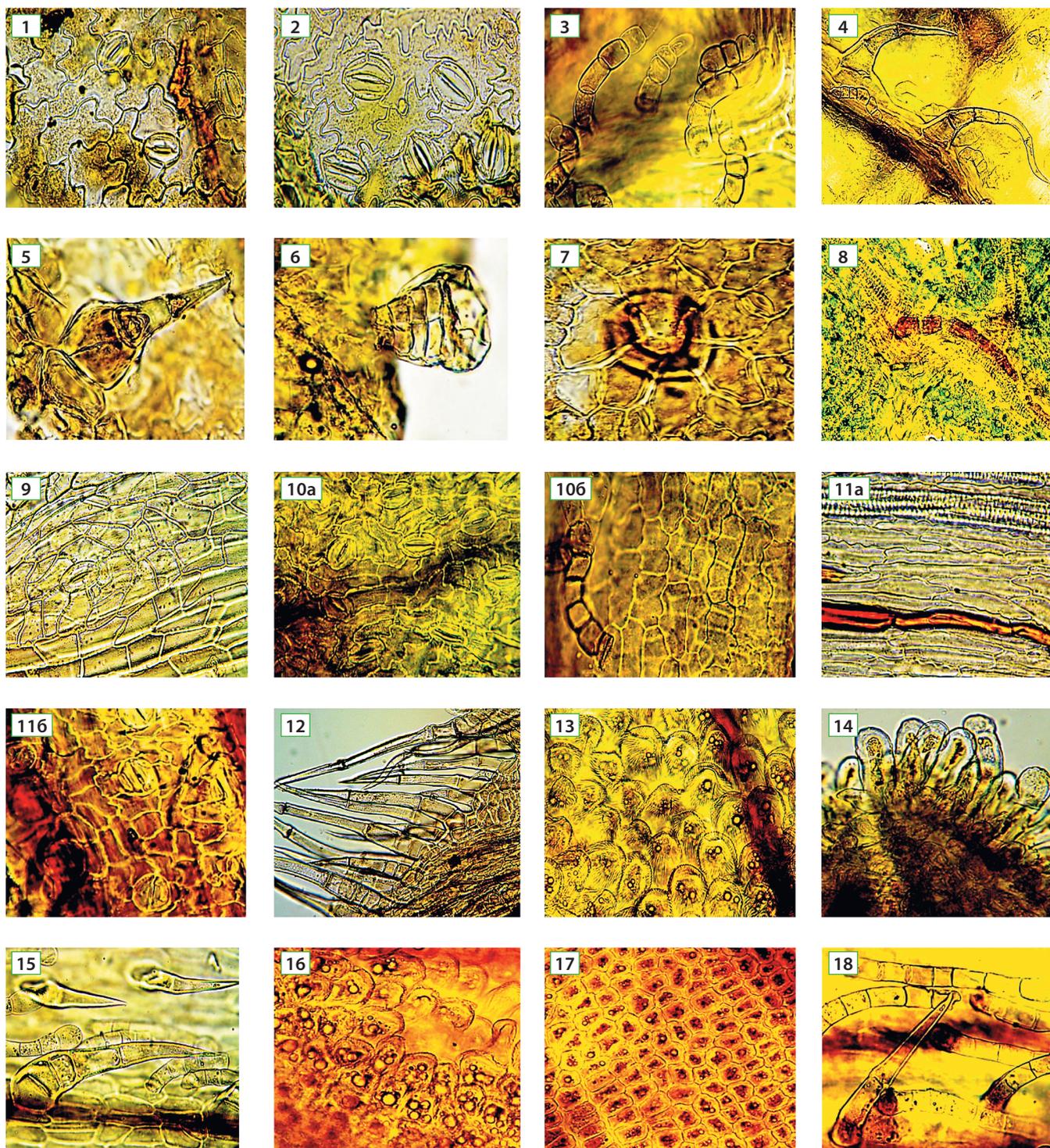


РИС. 1. Диагностические признаки анатомического строения травы топинамбура:
 1 – верхний эпидермис листа (400х), 2 – нижний эпидермис листа (400х), 3 – гусеницеобразные волоски (400х), 4 – простые волоски с тонкими стенками и заостренной конечной клеткой (200х), 5 – простые толстостенные остроконусовидные волоски (400х), 6 – эфирномасличная железа (400х), 7 – розетка (400х), 8 – секреторные ходы (400х), 9 – эпидермис стебля (400х), 10 – эпидермис наружного листочка обертки (400х): а – наружная сторона, б – внутренняя сторона, 11 – эпидермис прицветника (400х): а – внутренняя сторона, б – наружная сторона, 12 – простые многоклеточные волоски по краю верхушки прицветника (200х), 13 – внутренний эпидермис венчика трубчатого цветка (400х), 14 – сосочковидные выросты по краю верхушки (400х), 15 – простые многоклеточные волоски (200х), 16 – сосочковидные выросты (400х), 17 – эпидермис наружной стороны (400х), 18 – волоски на поверхности лепестка (400х)

от прямых до сильноизвилистых, кутикула продольно-морщинистая, устьица аномоцитного типа. На поверхности лепестка встречаются простые многоклеточные, гусеницеобразные волоски и железки такого же строения, как на листе, особенно много волосков у основания лепестка. По краю лепестка и жилкам волоски грубее, слегка согнутые по направлению к поверхности. По краю лепестка и вдоль жилок проходят секреторные ходы с красновато-коричневым содержимым.

Для подтверждения подлинности травы топинамбура также предложена тонкослойная хроматография (ТСХ) с СО хлорогеновой кислоты.

На хроматограмме (рис. 2) после обработки парами аммиака при просмотре в УФ-свете с длиной волны 365 нм должна обнаруживаться зона адсорбции с R_f около 0,37 зеленой флуоресценции, соответствующая аналогичной зоне СО хлорогеновой кислоты. Допускается наличие других зон с R_f около 0,47 синей флуоресценции, R_f около 0,52 желто-зеленой флуоресценции, R_f около 0,58 синей флуоресценции, R_f около 0,63 желто-зеленой флуоресценции, R_f около 0,71 голубой флуоресценции и R_f около 0,76 красно-оранжевой флуоресценции.

При фармакогностическом изучении опытных партий травы топинамбура для сырья топинамбура определена номенклатура числовых показателей и установлены их нормы: влажность – не более 14%; зола общая – не более 8%; зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте, – не более 1%; стебли диаметром более 5 мм – не более 40%; органическая примесь – не более 1%; минеральная примесь – не более 1%.

Ранее проведенные нами исследования методом высокоэффективной хромато-масс-спектрометрии (ВЭЖХ-УФ-МС/МС) позволили идентифицировать в траве топинамбура 18 соединений, среди которых хлорогеновая, неохлорогеновая, изохлорогеновая А,

изохлорогеновая В, изохлорогеновая С, кофейная, ферулоилхинная кислоты, изомеры кофеилхинной, кумароилхинной кислот, рутин, изокверцетин, кверцетин-глюкоронид, лютеолин/кемпферол-глюкуронид, изорамнетин-глюкуронид.

В связи с этим для определения содержания биологически активных веществ в траве топинамбура нами предложено оценивать содержание суммы фенольных соединений, используя при этом метод прямой спектрофотометрии.

При изучении УФ-спектра водно-спиртового извлечения установлено, что в диапазоне



РИС. 2. ТСХ хроматограмма водно-спиртового извлечения из травы топинамбура: 1 – испытуемый раствор, 2 – СО хлорогеновой кислоты

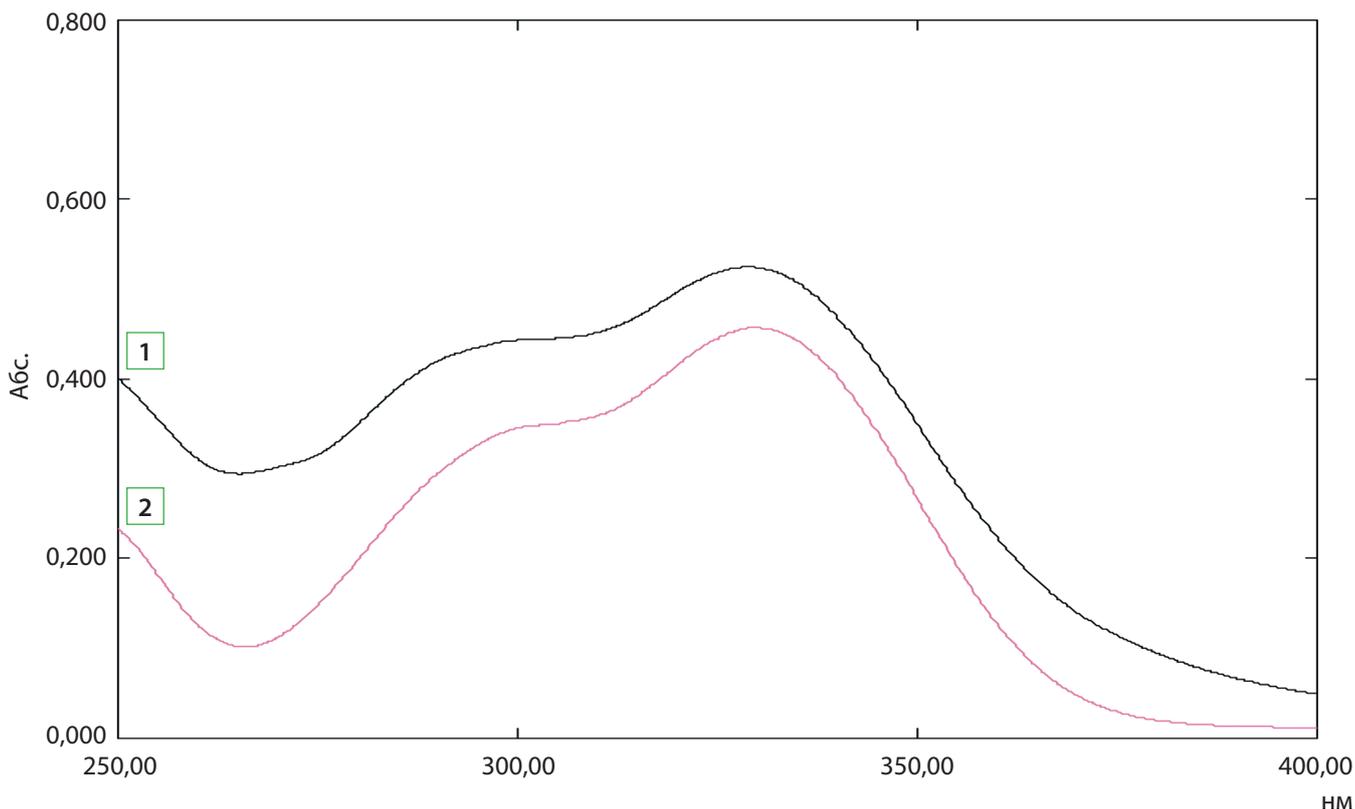


РИС. 3. *УФ-спектры водно-спиртового извлечения из травы топинамбура (1) и раствора хлорогеновой кислоты (2)*

длин волн 200–400 нм наблюдается максимум поглощения при длине волны 327 ± 2 нм (рис. 3), соответствующий аналогичному максимуму хлорогеновой кислоты. Данное вещество является одним из доминирующих соединений среди метаболитов фенольного характера, идентифицированных в траве топинамбура. Содержание в исследуемых образцах сырья хлорогеновой кислоты составило от $1,67 \pm 0,05$ до $2,08 \pm 0,06\%$.

Таким образом, в качестве аналитической предложено выбрать длину волны 327 ± 2 нм и проводить определение суммы фенольных соединений в пересчете на хлорогеновую кислоту.

В соответствии с современными требованиями методика валидирована по показателям: специфичность (максимум поглощения испытуемого раствора и СО хлорогеновой кислоты составляет 327 ± 2 нм); линейность (коэффициент корреляции 0,993), правильность (диапазон процента восстановления – от 97,1%

до 103,2%), сходимость (относительное стандартное отклонение (RSD) составляет 4,2%); воспроизводимость (совпадение результатов между двумя аналитиками 98%); аналитический диапазон (от 5 до 12% суммы фенольных соединений в сырье).

Результаты проведенной валидации позволили считать ее пригодной для количественного определения суммы фенольных соединений в траве топинамбура.

Анализ образцов опытных партий позволил установить норму по этому показателю не менее 4%.

ВЫВОДЫ

В результате проведенных исследований были установлены морфологические и анатомо-диагностические признаки сырья, разработана методика подтверждения подлинности методом ТСХ со стандартным образцом

хлорогеновой кислоты, определена номенклатура числовых показателей и их норм. Для количественной оценки биологически активных веществ разработана и валидирована методика определения суммы фенольных соединений в пересчете на хлорогеновую кислоту.

Проведенные исследования являются неотъемлемым этапом разработки лекарственного средства на основе вторичного сырья – травы топинамбура. Полученные данные позволили разработать и оформить нормативный документ – проект фармакопейной статьи «Топинамбура трава» с целью обеспечения контроля качества сырья, используемого для производства лекарственных средств.

Работа выполнена согласно плану научно-исследовательской работы ФГБНУ ВИЛАР по теме «Фитохимическое обоснование ресурсосберегающих технологий переработки лекарственного растительного сырья и рационального использования биологически активных веществ растительного происхождения» (FGUU-2022-0011).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Han-Sup Kim. Hypoglycemic and hepatoprotective effects of Jerusalem artichoke extracts on streptozotocin-induced diabetic rats / Han-Sup Kim, Gi Dong Han // *Food Sci. Biotechnol.* – 2013. – V. 22(4). – P. 1121–1124. DOI: 10.1007/s10068-013-0192-8.
2. Elaheh Mansouri, Ali Mohamadi Sani, Elnaz Milani, Ladan Nourbakhsh. Prebiotic effect of Jerusalem artichoke (*Helianthus tuberosus*) fructans on the growth performance of *Bifidobacterium bifidum* and *Escherichia coli* // *Asian Pacific Journal of Tropical Disease.* – 2016. – V. 6(5). – P. 385–389.
3. Elaheh Mansouri, Ali Mohamadi Sani, Elnaz Milani, Ladan Nourbakhsh. Prebiotic effectiveness of inulin extracted from Jerusalem artichoke (*Helianthus tuberosus*) // *BioTechnology an Indian Journal (BTAIJ).* – 2015. – V. 11(12). – P. 476–482.
4. Srinameb B.O., Nuchadomrong S., Jogloy S., Patanothai A., Srijaranai S. Preparation of Inulin Powder from Jerusalem Artichoke (*Helianthus tuberosus* L.) Tuber // *Plant Foods Hum. Nutr.* – 2015. – V. 70(2). – P. 221–226. DOI: 10.1007/s11130-015-0480-y.
5. Гепатозащитные свойства густого экстракта клубней топинамбура «Интерес» (ГЭКТИ) и «Сарват» (ГЭКТС), культивируемых в Республике Таджикистан, при токсическом гепатите / Шахсуфбекова О.М. [и др.]. // *Universum: Медицина и фармакология: электрон. научный журн.* – 2016. – №8. – Т. 30 [Электронный ресурс]. – URL: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/3525>.
6. Государственная фармакопея РФ XIV издания. Федеральная электронная медицинская библиотека Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2018. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://femb.ru/feml>.
7. Зеленков В.Н. Иммунобиологическая активность препарата ТОПИКС в экспериментах *in vivo* / В.Н. Зеленков, В.С. Кожевников, Е.Ю. Ермолович, О.П. Колесникова [и др.] // *Топинамбур и топинсолнечник – проблемы возделывания и использования. Тезисы докладов 5-й Международной межотраслевой конференции.* – Тверь, 1993. – С. 47–48.
8. Зеленков В.Н. Топинамбур: агробиологический портрет и перспективы инновационного применения. Монография – М.: РГАУ-МСХА, 2012. – 161 с.
9. Кочнев Н.К., Калиничева М.В. Топинамбур – биоэнергетическая культура XXI века. – М.: Типография АРЕС, 2002. – 75 с.
10. Сайбель О.Л., Даргаева Т.Д., Зеленков В.Н. Топинамбур (*Helianthus tuberosus* L.) – перспективный источник сырья для получения профилактических и лечебных средств //

- Бутлеровские сообщения. – 2017. – Т. 51. – №8. – С. 58–64.
11. Титок В. Топинамбур – культура многофункционального назначения / В. Титок, А. Веевник, М. Ярошевич // Наука и инновации, 2014. – №5. – С. 26–28.
12. Шахсуфбекова О.М. Изучение сахароснижающих свойства Диатона и водно-спиртового экстракта клубней топинамбура «Сарват» (ВСЭКТС) на фоне толерантности к глюкозе (ТТГ) / О.М. Шахсуфбекова, Д.А. Азонов // Universum: Медицина и фармакология: электрон. научный журнал. – 2016. – №12(34). [Электронный ресурс]. – URL: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/4032>.

ON THE ISSUE OF STANDARDIZATION OF JERUSALEM ARTICHOKE GRASS

O.L. Saybel, E.A. Konyaeva, A.I. Radimich, T.D. Dargayeva

All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (VILAR), Moscow, Russia

The results of the study of a new type of medicinal plant raw material - Jerusalem artichoke grass, proposed as a raw material for the production of medicines. The criteria of authenticity (morphological and anatomical diagnostic signs, thin-layer chromatography) and quality (nomenclature of numerical indicators) of this type of raw materials are established. A method of quantitative determination of the content of active substances has been developed. The proposed quality criteria are included in the draft pharmacopoeial article.

Keywords: Jerusalem artichoke, grass, phenolic compounds, chlorogenic acid

УДК 615.072:543.867

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2022.41.82.002>

РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЦЕЛЕКОКСИБА В ТАБЛЕТКАХ МЕТОДОМ УФ-СПЕКТРОФОТОМЕТРИИ

А. Алходри, аспирант кафедры общей фармацевтической и биомедицинской технологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия; компания LEM pharma, Хама, Сирия, Ahmedalkhodri@gmail.com

Е.Ю. Александрова, канд. фарм. наук, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия, alexandrova_ey@pfur.ru

С.Н. Суслина, доктор фарм. наук, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия, suslina_sn@pfur.ru

Разработана и валидирована методика количественного определения целекоксиба в таблетках с помощью УФ-спектрофотометрии. Проведенная нами валидация показала, что методика спектрофотометрического определения целекоксиба пригодна, не затратна для оценки количественного содержания в составах твердых дозированных лекарственных форм и соответствует заложенным критериям приемлемости.

Ключевые слова: целекоксиб, валидация, таблетки, УФ-спектрофотометрия

Количественная УФ-спектрофотометрия считается надежным и доступным методом определения содержания лекарственного средства (ЛС) в составе лекарственных форм, а также для оценки фармацевтической доступности с использованием теста «Растворение» в соответствии с фармакопейными требованиями. Однако значительная доля лекарственных средств последних поколений, в т. ч. целекоксиб, стандартизованы с использованием более дорогих методов, таких как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), что ограничивает возможности проведения

исследований по созданию новых лекарственных форм.

Целекоксиб – эффективное средство, применяемое для контроля хронической боли, в т. ч. у взрослых пациентов с остеоартритом (ОА) и ревматоидным артритом (РА), с 31 декабря 1998 г. [1]. Целекоксиб – первый селективный ингибитор циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) последнего поколения нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) – коксибов, в 375 раз более эффективен в ингибировании ЦОГ-2, чем ЦОГ-1 [2], назначается от 200 до 800 мг/день [3], использование целекоксиба позволяет значительно сократить послеоперационное употребление опиоидов [4]. Повышение доступности лечения целекоксибом возможно за счет создания таблеток, в том числе пролонгированного высвобождения, что будет актуально для пациентов в разных странах [5,6]. Ранее были разработаны составы гранул целекоксиба, из которых получены таблетки прямого и пролонгированного высвобождения [7].

Целекоксиб (4-[5-(4-метилфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил] бензолсульфонамид) (рис. 1), молекулярная формула $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$, – белый аморфный порошок,

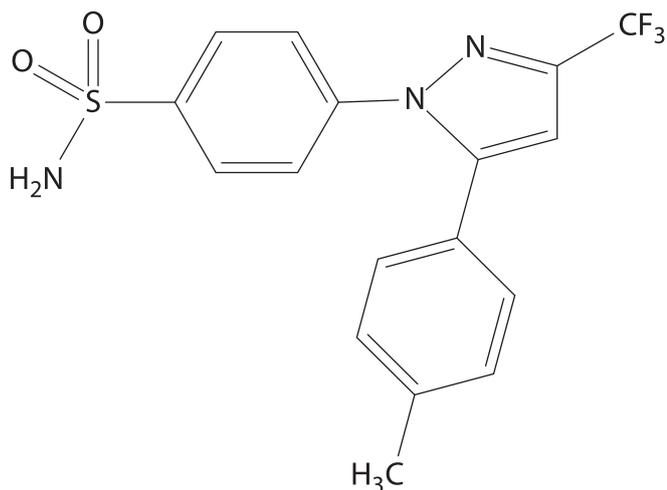


РИС. 1. Структура целекоксиба

практически нерастворимый в воде, очень мало растворимый в кислой среде и легко растворимый в безводном этаноле. Регистрационный номер CAS 169590-42-5, молекулярная масса 381,38 г/моль. Согласно требованиям Американской фармакопеи (USP) 39, NF 34, vol. 2, Celecoxib/Official Monographs, для идентификации целекоксиба используют инфракрасную спектроскопию, количественное определение проводят с помощью ВЭЖХ на основе калибровки с критериями приемлемости в диапазоне от 98% до 102% (безводное вещество), примесей допускается не более 0,5% [8].

Использование методики ВЭЖХ для количественного определения целекоксиба ограничивает возможности экспериментальных исследований по совершенствованию состава и технологии новых препаратов целекоксиба с пролонгированным высвобождением.

Цель исследования – разработка и валидация методики количественного определения целекоксиба в таблетках с помощью УФ-спектрофотометрии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для разработки и валидации методики использовали фармацевтическую субстанцию

Celecoxib® (ChempFine Chemicals, Индия), CAS 169590-42-5, чистота на основе сертификата анализа производителя 100% w/w, и экспериментальные образцы таблеток целекоксиба 200 мг, полученные в условиях опытно-промышленного производства фармацевтической компании LEM pharma (Хама, Сирия). Измерения оптической плотности проводили с помощью спектрофотометра Shimadzu UV1800 [2UV/33] (Япония). Исследования проведены на базе лаборатории LEM pharma с использованием сертифицированного оборудования и валидированных в Сирийской Арабской Республике методик, регламентированных соответствующими разделами USP 41, NF 36 [8,9].

Поскольку количество активного вещества (200 мг) превышает 25% от веса состава (600 мг), количественное содержание целекоксиба определяется по методике калибровки на основе отклонения веса в соответствии с USP 41, NF 36, vol. 4 «Uniformity of Dosage Units, 905» [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для разработки методики количественного определения целекоксиба методом УФ-СФМ определено, что спектр поглощения целекоксиба имеет максимальное значение в диапазоне длин волн от 200 до 400 нм при 252 ± 3 нм (рис. 2, 3).

В этой связи предложено проводить определение количественного содержания целекоксиба в таблетках при длине волны 252 ± 3 нм.

Методика количественного определения целекоксиба

Навеску из 20 измельченных таблеток, эквивалентную средней массе, помещают в мерную колбу 100 мл, растворяют в этаноле 95% и доводят объем раствора этанолом до метки. Отбирают 1 мл полученного

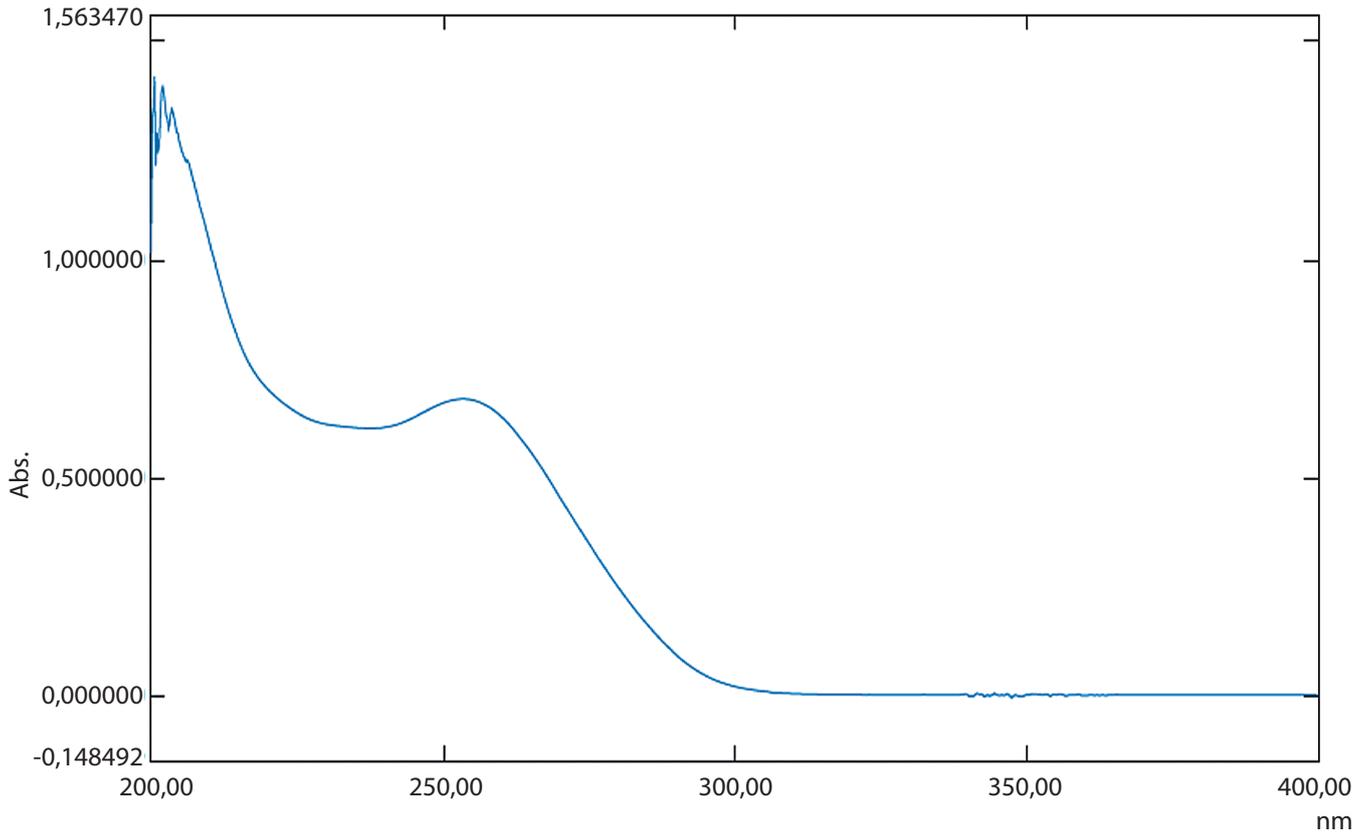


РИС. 2. *Спектр поглощения раствора стандартного образца целекоксиба*

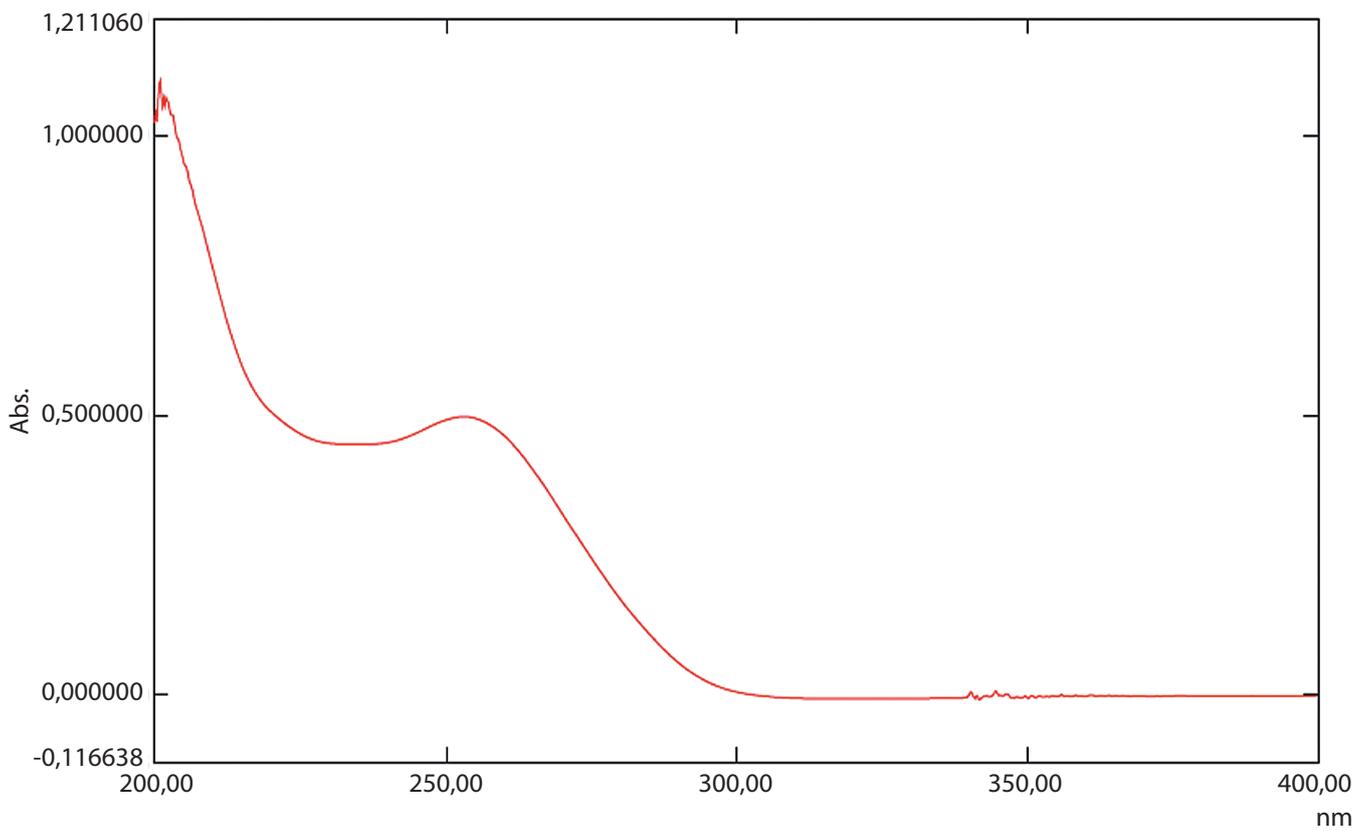


РИС. 3. *Спектр поглощения раствора таблеток целекоксиба*

раствора после фильтрования, помещают в мерную колбу 50 мл и доводят объем раствора этанолом 95% до метки. Аликвоту 1 мл полученного раствора переносят в мерную колбу 25 мл и доводят объем раствора этанолом 95% до 5 мл. Абсорбцию этого образца измеряют на спектрофотометре при длине волны 252 ± 3 нм в кюветах с толщиной поглощающего слоя 1 см.

Приготовление раствора рабочего стандартного образца целекоксиба

200 мг целекоксиба растворяют в 100 мл этанола 95% и доводят объем раствора этанолом до метки (2 мг/мл). Отбирают 1 мл полученного раствора после фильтрования, помещают в мерную колбу 50 мл и доводят объем раствора этанолом 95% до метки (0,04 мг/мл). Аликвоту 1 мл полученного раствора переносят в мерную колбу 25 мл и доводят объем раствора этанолом 95% до 5 мл (0,008 мг/мл). Абсорбцию этого образца измеряют на спектрофотометре при длине волны 252 ± 3 нм. Раствор этанола 95% и коэффициент разведения были одинаковыми как для образца, так и для стандарта.

Количественное содержание (А) целекоксиба рассчитывали по формуле:

$$A\% = (\text{абсорбция образца} \times \text{концентрация стандарта} \times 100) / (\text{абсорбция стандарта} \times \text{концентрация образца}).$$

Методика оценивалась по валидационным характеристикам: специфичность, линейность, сходимость, точность и воспроизводимость в соответствии с USP 39, NF 34, vol. 1 «Validation of compendial procedures, 1225» [8,10]. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Excel.

Специфичность (Specificity) предложенной методики подтверждается тем, что при длине волны 252 ± 3 нм наблюдаются аналогичные

максимумы поглощения в экспериментальных образцах таблеток целекоксиба 200 мг.

Определение линейности (Linearity) проводилось на 4 уровнях концентраций стандартных образцов целекоксиба в диапазоне 0–0,008: 0,008, 0,006, 0,004, 0,002 мг/мл. Оптическая плотность полученных растворов при длине волны 252 ± 3 нм в кюветах с толщиной поглощающего слоя 1 см составила 0,6785, 0,5075, 0,3372, 0,1692 соответственно. На основе стандартной серии с помощью программы Excel получили следующую формулу:

$$Y = 84,855X - 0,004,$$

где Y – абсорбция раствора целекоксиба, X – концентрация раствора целекоксиба.

Проведенные исследования показали, что зависимость носит линейный характер, коэффициент корреляции (R^2) составил 0,9998, что соответствует критерию приемлемости (R^2 не ниже 0,995) (рис. 4).

Сходимость (Precision). Критерий сходимости характеризует прецизионность методики

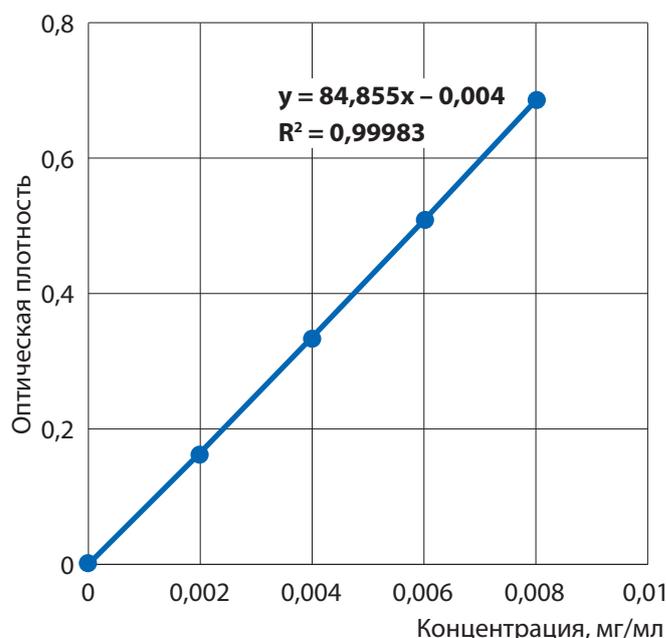


РИС. 4. График зависимости оптической плотности целекоксиба от ее концентрации

при ее выполнении в одних и тех же условиях одним и тем же аналитиком в течение небольшого промежутка времени. В течение одного дня брали 3 образца таблеток и проводили 3 измерения нормируемого содержания целекоксиба для каждого образца с помощью спектрофотометра Shimadzu UV1800 [2UV/33] (Япония). Критерии приемлемости и их оценки: относительное стандартное отклонение (S_r , %) при оценке сходимости полученных результатов определения актуального содержания целекоксиба в составе должно быть $\leq 5\%$ (табл. 1).

Как видно из табл. 1, полученные значения свидетельствуют о прецизионности методики по сходимости.

Точность (Accuracy). Методика количественного определения целекоксиба должна обеспечивать требуемую точность оценки показателей. Для определения точности

методики использовали 10 параллельных образцов таблеток целекоксиба и проводили количественное определение по разработанной методике. Критерии приемлемости и их оценки: относительное стандартное отклонение (S_r , %) при оценке точности полученных результатов определения содержания целекоксиба в образцах таблеток должно быть $\leq 5\%$, а процент содержания целекоксиба в каждом образце – в диапазоне 80–120% (табл. 2).

Как указано в табл. 2, полученные результаты удовлетворяют требованиям по точности.

Воспроизводимость (Robustness) результатов анализов отражает близость результатов измерений, выполняемых в различных условиях по данной методике – например, на различных устройствах. Для определения воспроизводимости нашей методики проводили анализ количественного

Таблица 1

**МАТЕМАТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА РЕЗУЛЬТАТОВ ИЗМЕРЕНИЙ
И ИСПЫТАНИЯ СХОДИМОСТИ МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЦЕЛЕКОКСИБА**

№ образца	1			2			3		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Измерения для того же образца x_i									
Содержание целекоксиба, %	100,05	101,4	100,17	98,9	102,01	101,51	100,75	100,97	100,22
\bar{X} – среднее содержание целекоксиба, %	100,54			100,8			100,64		
$(x_i - \bar{X})^2$	0,24	0,739	0,136	3,61	1,466	0,504	0,012	0,108	0,176
Стандартное отклонение, S	$\sqrt{\frac{1,115}{2}} = 0,746$			$\sqrt{\frac{5,58}{2}} = 1,67$			$\sqrt{\frac{0,296}{2}} = 0,384$		
Относительное стандартное отклонение, S_r , %	0,745	0,735	0,744	1,68	1,63	1,64	0,381	0,38	0,383
Приемлемость результатов	удовлетворяет требованиям								

Таблица 2

**МАТЕМАТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА РЕЗУЛЬТАТОВ ИЗМЕРЕНИЙ
И ИСПЫТАНИЯ ТОЧНОСТИ МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЦЕЛЕКОКСИБА**

№ образца x_i	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Содержание целекоксиба, %	98,11	105,67	101,47	102,31	100,46	100,96	101,97	100,29	100,96	97,6
\bar{X} – среднее содержание целекоксиба, %	100,98									
$(x_i - \bar{X})^2$	8,23	21,99	0,24	1,76	0,27	0,0004	0,98	0,47	0,0004	11,42
Стандартное отклонение, S	$\sqrt{\frac{45,36}{9}} = 2,244$									
Относительное стандартное отклонение, S_r , %	2,287	2,123	2,211	2,193	2,233	2,222	2,2	2,237	2,222	2,299
Приемлемость результатов	удовлетворяет требованиям									

Таблица 3

**МАТЕМАТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА РЕЗУЛЬТАТОВ ИЗМЕРЕНИЙ
И ИСПЫТАНИЯ ВОСПРОИЗВОДИМОСТИ МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЦЕЛЕКОКСИБА**

№ образца x_i	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Содержание целекоксиба (Shimadzu UV-1800), %	98,11	105,67	101,47	102,31	100,46	100,96	101,97	100,29	100,96	97,6
Содержание целекоксиба (Jasco V-530), %	98,57	104,99	101,5	102,66	99,89	101,11	101,51	100,12	101,13	98,1
\bar{X} – среднее содержание целекоксиба на двух устройствах, %	98,34	105,33	101,48	102,48	100,17	101,03	101,74	100,2	101,04	97,85
Стандартное отклонение, S	0,325	0,48	0,021	0,247	0,403	0,106	0,325	0,12	0,12	0,353
Относительное стандартное отклонение, S_r , %	0,33	0,455	0,02	0,241	0,402	0,104	0,319	0,119	0,118	0,36
Приемлемость результатов	удовлетворяет требованиям									

определения на десяти образцах таблеток целекоксиба на двухразных спектрофотометрах Shimadzu UV-1800 и Jasco V-530, рассчитывали результаты и проводили их статистическую обработку (табл. 3). Критерии приемлемости и их оценки: относительное стандартное отклонение (Sr, %) при оценке воспроизводимости полученных результатов определения содержания целекоксиба должно быть $\leq 2\%$.

Полученные результаты относительного стандартного отклонения (Sr, %) всех образцов не превышают 2%, что позволяет считать внутрилабораторную воспроизводимость результатов приемлемой.

ВЫВОДЫ

Разработана и валидирована методика количественного определения целекоксиба методом спектрофотометрии. При определении количества целекоксиба в этом составе установлено, что содержание действующего вещества варьируется от 97,6% до 105,67%, что удовлетворяет фармакопейным требованиям. Проведенная валидация показала, что методика количественного определения целекоксиба в таблетках с помощью спектрофотометрии пригодна и соответствует заложенным критериям приемлемости.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Gong L., Thorn C.F., Bertagnolli M.M., Grosser T., Altman R.B. & Klein T.E. Celecoxib pathways: pharmacokinetics and pharmacodynamics // *Pharmacogenetics and genomics*. 2012; 22(4): 310. DOI: 10.1097/FPC.0b013e32834f94cb.
- Walker C. Are all oral COX-2 selective inhibitors the same? A consideration of celecoxib, etoricoxib, and diclofenac // *International journal of rheumatology*. 2018.
- Бахети А. и др. Пероральная композиция целекоксиба для лечения боли: заяв. пат. 2017144574А РФ. – 2019.
- Montrose D.C., Zhou X.K., McNally E. M., Sue E., Yantiss R.K., Gross S.S. & Dannenberg A.J. Celecoxib alters the intestinal microbiota and metabolome in association with reducing polyp burden // *Cancer Prevention Research*. 2016; 9(9): 721–731. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-16-0095.
- Lange B., Sohns M., Tempero J. & Elling C. Efficacy and safety of tapentadol prolonged release formulation in the treatment of elderly patients with moderate-to-severe chronic osteoarthritis knee pain: a pooled analysis of two double-blind, randomized, placebo-, and active-controlled trials // *Current medical research and opinion*. 2018; 34 (12): 2113–2123. DOI:10.1080/03007995.2018.1520085.
- Алходри А. Особенности и анализ современных проблем применения нестероидных противовоспалительных препаратов в арабских странах / Ахмед Алходри, А.Н. Ибрагимова, С.Н. Суслина // *Фармация*. – Том 70. – №4. – 2021. – С. 32–36.
- Алходри А.И. Получение таблеток с модифицированным высвобождением целекоксиба / А.И. Алходри, С.Н. Суслина // *Сборник научных трудов по итогам Международной научно-практической конференции «Разработка лекарственных средств – традиции и перспективы»*. – Томск. – 2021. – С. 12. https://drive.google.com/file/d/1-3vkZQgfkVInqm04VxjR1Rq5nUbeA_Dk/view.
- USP 39, NF 34. Vol. 2. Celecoxib/Official Monographs, 2016. The United States Pharmacopeial Convention, USA.
- USP 41, NF 36 (2018). The United States Pharmacopeial Convention, USA.
- Руководство по валидации методик анализа лекарственных средств / Под ред. Н.В. Юргеля, А.Л. Младенцева, А.В. Бурдейна и др. Разработчики В.Л. Багирова, А.И. Гризодуб, Т.Х. Чибилев и др. – М., 2007. – 48 с.

DEVELOPMENT AND VALIDATION OF METHOD DETERMINATION OF CELECOXIB CONTENT IN TABLETS BY UV-SPECTROPHOTOMETRY METHOD

A. Alkhodri^{1,2}, E.Yu. Alexandrova¹, S.N. Suslina¹

¹ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

² LEM pharma, Medical company, Hama, Syria

A method for the quantitative determination of celecoxib content in tablets using UV spectrophotometry has been developed and validated. Our validation has shown that the method for the quantitative determination of celecoxib in the solid formulations is suitable, not expensive and corresponds to the established eligibility criteria.

Keywords: celecoxib, validation, tablets, spectrophotometry

УДК 615.12

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2022.33.78.003>

УНИЧТОЖЕНИЕ НЕИСПОЛЬЗОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ: ОПЫТ ЗАРУБЕЖНЫХ СТРАН И ВОЗМОЖНОСТЬ ЕГО ИНТЕГРАЦИИ В РОССИЙСКУЮ ПРАКТИКУ

И.А. Занина, канд. фарм.наук, доцент, доцент кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», г. Воронеж, irin-zanina@yandex.ru

Е.И. Гайтерова, студент 4 курса фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», г. Воронеж

М.Д. Мишина, студент 4 курса фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», г. Воронеж

А.А. Яричина, студент 4 курса фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», г. Воронеж

В работе исследована проблема возможной минимизации риска загрязнения окружающей среды неиспользованными после приобретения лекарственными препаратами. Проведен анализ зарубежных практик утилизации фармацевтических отходов в бытовых условиях. Результаты анкетирования 277 респондентов позволили установить особенности утилизации ненужных лекарственных препаратов в домашних условиях, готовность конечных потребителей проявить экологическую ответственность и участвовать в программах возврата лекарственных отходов в аптеку. Авторами предложена гипотеза о необходимости формирования системного подхода к сбору непригодных к использованию лекарственных препаратов. Сформулированы основные направления для реализации данного направления функционирования лекарственной экосистемы.

Ключевые слова: лекарственный препарат, утилизация, аптечная организация, возврат

В современных рыночных условиях сфера обращения лекарственных средств все чаще

отождествляется с лекарственной экосистемой, под которой понимается динамичная система взаимосвязанных цифровых технологий, интегрированных во все этапы обращения лекарственных средств (ЛС). Законодательно установлено, что обращение ЛС включает в себя процессы от разработки, проведения доклинических и клинических исследований до применения и уничтожения ЛС [1].

Основываясь на базовых принципах, определяющих термин «экосистема» как функциональное единство живых организмов и среды их обитания, можно выделить следующие компоненты лекарственной экосистемы: ЛС – информационные технологии – человек – среда обитания.

Одной из наименее решенных проблем в развитии лекарственной экосистемы в направлении социального инжиниринга является уничтожение неизрасходованных и непригодных к применению лекарственных препаратов (ЛП) после их приобретения.

Объем фармацевтического рынка России по итогам 2020 года составил 6,17 миллиарда упаковок. По официальным данным Роспотребнадзора, в нашей стране ежегодно

образуется около одного миллиона тонн медицинских отходов класса Г, включая неиспользованные ЛП, с тенденцией к масштабированию. Фармацевтическое загрязнение окружающей среды тесно связано с увеличением потребления медикаментов, вызванным ростом заболеваемости, демографическим старением, распространением хронических заболеваний, расширением номенклатуры лекарственных препаратов [2,3].

Отсутствие надлежащей практики утилизации неиспользованных ЛП на бытовом уровне представляет угрозу для окружающей среды. Масштабные исследования конца прошлого века определили загрязнение сточных вод фармацевтическими субстанциями как новую экологическую проблему. Особую опасность представляет неправильная утилизация антимикробных препаратов, которая способствует возникновению резистентности микроорганизмов. Наиболее остро эта проблема проявилась в период пандемии коронавирусной инфекции, когда многие приобретали антибиотики впрок.

Пагубное влияние просроченных лекарств на экологию и необходимость фармрозницы взять ответственность за непригодные после приобретения ЛП обсуждались на законодательном уровне [4]. Однако правовые нормы, регламентирующие возможные способы уничтожения лекарственных отходов в бытовых условиях, до сих пор отсутствуют. Исключение составляют лишь неиспользованные наркотические ЛП, подлежащие возврату в медицинскую организацию.

Между тем проблема загрязнения окружающей среды бытовыми фармацевтическими отходами достаточно изучена и решена в зарубежной практике, что убедительно подтверждается многочисленными исследованиями и публикациями в этой области.

Так, в США за исполнением норм по защите окружающей среды от лекарственных отходов с 1970 года следит Агентство

по охране окружающей среды (United States Environmental Protection Agency, EPA). Агентством разработаны рекомендации по утилизации лекарственных отходов в домашних условиях, а также программа возврата неиспользованных лекарственных препаратов в аптеку или медицинское учреждение [5].

В Германии отсутствуют единые требования к уничтожению фармацевтических продуктов в бытовых условиях. Однако для защиты окружающей среды в долгосрочной перспективе и во исполнение положений Директивы 2004/27/ЕС действуют различные системы сбора неиспользованных и просроченных ЛС. Например, компания JO-BA GmbH совместно с медицинскими и фармацевтическими специалистами разработала целую концепцию сбора и утилизации непригодных лекарств: специальные компактные контейнеры устанавливаются на входе в аптечные или медицинские организации и служат для сбора неликвидных лекарств, которые затем передаются в специальную организацию для уничтожения [6].

В Австралии утвержден национальный проект возврата и утилизации нежелательных лекарств (National Return and Disposal of Unwanted Medicines Project, RUM), обеспечивающий безопасную для здоровья населения и для окружающей среды систему утилизации непригодных лекарств через государственные аптеки [7].

Внедрение современных механизмов сокращения экологических рисков от загрязнения окружающей среды лекарственными отходами требует исследования предпочтений потребителей при выборе способов утилизации непригодных ЛП.

Целью настоящей работы явилось исследование особенностей утилизации лекарственных отходов класса Г в бытовых условиях и перспектив внедрения системы возврата непригодных ЛП для их последующего уничтожения.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

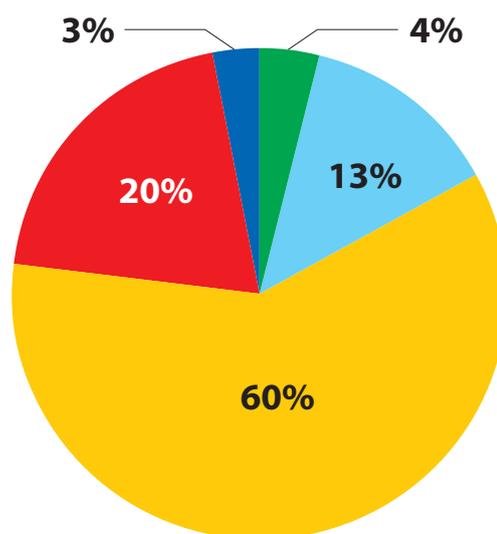
В процессе исследования применялись теоретические методы исследования (формализация, логический анализ) и эмпирические методы познания (анкетирование, сравнительный анализ). Изучить отношение потребителей к проблеме уничтожения непригодных ЛП представилось возможным благодаря заочному анонимному онлайн-опросу 277 респондентов. Анкетирование проводилось среди различных групп населения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Поэтапный анализ результатов анкетирования установил, что в опросе участвовали преимущественно респонденты женского пола (80%). Самой многочисленной среди опрошенных оказалась возрастная группа от 18 до 30 лет – 73%, а малочисленной – старше 51 года, на долю которой пришлось 9% анкет.

При анкетировании выяснилось, что 48% респондентов, как правило, приобретают ЛП реже, чем раз в месяц, 20% – несколько раз в месяц, 28% – раз в месяц, 4% – раз в неделю. При этом 93% опрошенных покупают ЛП по мере необходимости, а 7% формируют запас, совершая покупки ЛП впрок. Большинство участников анкетирования (36%) в домашней аптечке хранит 10–20 ЛП. Анализ частоты проводимых ревизий домашних аптечек выявил, что респонденты преимущественно просматривают домашний запас ЛП раз в полгода (рис. 1).

Согласно полученным данным, в 53% случаев респонденты выбрасывают в среднем 1–2 упаковки ЛП при ревизии аптечки, в 36% – от 3 до 5, в 7% – от 6 до 10, в 3% – от 11 до 15 и в 1% случаев – более 15 упаковок соответственно. Интересно, что 90% опрошенных указали, что выбрасывают ненужные ЛП



- Чаше одного раза в месяц
- Один раз в 2–3 месяца
- Один раз в полгода
- Реже одного раза в год
- Другой вариант ответа

РИС. 1. Периодичность проверки ЛП в домашней аптечке

вместе с другими бытовыми отходами в мусорный контейнер, остальные 10% отделяют жидкие неиспользованные лекарства и выливают в канализацию, а твердые выбрасывают. При этом в анкете на основе содержательного анализа зарубежных рекомендаций по уничтожению лекарственных отходов в бытовых условиях были предложены и другие варианты, например:

- собираю в отдельную тару;
- сжигаю;
- смешиваю с нежелательными веществами (кофейная гуща, использованное растительное масло и др.).

Анализ экологической ответственности и осведомленности потребителей о вреде лекарственных отходов для окружающей среды установил, что 62% опрошенных дали утвердительный ответ, а 38% никогда не задумывались о данной проблеме. В то же время 94% респондентов согласились с необходимостью



РИС. 2. Предпочтения респондентов за участие в программе утилизации непригодных к применению ЛП

стью отдельно утилизировать бытовые отходы и непригодные лекарственные препараты и выразили готовность сдавать ненужные лекарства в специально предназначенные для этих целей места, а 6% проявили безразличие.

С целью исследования возможных стимулов для участия граждан в программах сбора неиспользованных и непригодных ЛП респондентам были предложены различные варианты условий возврата лекарственных отходов в аптечные организации. Наиболее востребованным (44%) оказалось предложение о начислении баллов за участие в подобной акции для оплаты последующих покупок. Второе по популярности предпочтение респондентов – обмен непригодных ЛП на скидочные купоны (рис. 2). Следует отметить, что лишь 3% участвовавших в опросе выразили желание сдавать ненужные ЛП

безвозмездно, чтобы улучшить экологическую ситуацию.

ВЫВОДЫ

Обзор зарубежной практики выявил достаточно многообразный опыт применения различных подходов к минимизации риска загрязнения окружающей среды лекарственными отходами, образующимися на послепродажном этапе обращения лекарственных средств. Несмотря на внимание российских органов власти к проблеме масштабного загрязнения окружающей среды бытовыми лекарственными отходами, в отечественной практике до сих пор отсутствуют системные меры по утилизации непригодных к использованию ЛП, а функционирование лекарственной экосистемы не предполагает применение надлежащей практики утилизации лекарственных отходов в бытовых условиях.

В работе установлено, что потребители лекарственных препаратов в большинстве случаев обеспокоены негативным влиянием фармацевтических отходов на окружающую среду и готовы участвовать в программах возврата непригодных к использованию ЛП в оборудованные места сбора. Таким образом, представляется целесообразным создание единых подходов к сбору и утилизации неиспользованных конечными потребителями ЛП с возможностью интегрирования такой практики в лекарственную экосистему, что будет гарантировать соблюдение как экономических, так и экологических интересов участников фармацевтического рынка. В этой связи нами предложено реализовать следующие мероприятия:

- разработать рекомендации для граждан по сортировке лекарственных отходов и предупреждению их утилизации с бытовым мусором или в канализации;
- нормативно закрепить необходимость информирования потребителей при покупке

- ЛП в аптеке о возможных способах утилизации их оставшейся неиспользованной части;
- оборудовать в соответствии с санитарно-эпидемиологическими требованиями места сбора лекарственных отходов в аптечных организациях;
 - согласовать дополнительные условия договора с организацией по уничтожению отходов класса Г;
 - разработать аптечную программу по стимулированию активности потребителей по возврату неиспользованных ЛП;
 - предусмотреть возможность локации на интернет-сервисах картографии аптек, участвующих в программе возврата неиспользованных ЛП.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Федеральный закон от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». – Опубликовано в «Российской газете» от 14.04.2010 №78.
2. Фармацевтический рынок России: итоги 2020 года. – Режим доступа: https://dsm.ru/docs/analytics/2020_Report_rus.pdf.
3. Felicity T. Фармацевтические отходы в окружающей среде: взгляд с позиций культуры // Панорама общественного здравоохранения. – 2017. – №3(1). – С. 133–139.
4. Коберник О. Сергей Калашников предлагает организовать пункты сбора просроченных лекарств // Фармацевтический вестник. – 2017. – Режим доступа: <https://pharmvestnik.ru/content/news/sergej-kalashnikov-20-11-17.html>.
5. *Collecting and Disposing of Unwanted Medicines. What to do with Unwanted or Expired Medicines.* – URL: <https://www.epa.gov/hwgenerators/collecting-and-disposing-unwanted-medicines>.
6. *Die JO-BA GmbH hat ein ganzheitliches Konzept zur Sammlung und Entsorgung von alten Medikamenten entwickelt und kooperiert dabei mit regionalen Ärzten und Apotheken // Recycling magazine, 2017.* URL: <https://www.recyclingmagazin.de/2017/07/12/gefaehrliche-wirkstoffe-zuverlaessig-vernichten>.
7. Bettington E., Spinks J., Kelly F., Gallardo-Godoy A., Nghiem S., Wheeler A.J. When is a medicine unwanted, how is it disposed, and how might safe disposal be promoted? Insights from the Australian population. *Aust Health Rev.* 2018 Dec; 42(6): 709–717. DOI: 10.1071/AH16296. PMID: 29253357.
8. Nepal S., Giri A., Bhandari R., Chand S., Nepal S., Aryal S., Khanal P., Moktan J.B., Shastry C.S. Poor and Unsatisfactory Disposal of Expired and Unused Pharmaceuticals: A Global Issue // *Curr. Drug Saf.* 2020; 15(3): 167–172. DOI: 10.2174/1574886315666200626164001. PMID: 32589562.
9. Шугалей И.В., Илюшин М.А., Судариков А.М. Расширение фармацевтического рынка как дестабилизирующий экологический фактор // Известия Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета). – 2018. – №43 (69). – С. 81-86.

DISPOSAL OF UNUSUAL MEDICINES: THE EXPERIENCE OF FOREIGN COUNTRIES AND THE POSSIBILITY OF ITS INTEGRATION INTO RUSSIAN PRACTICE

I.A. Zanina, E.I. Gaiterova, M.D. Mishina, A.A. Yarichina
Voronezh State University, Voronezh, Russia

The paper investigates the problem of possible minimization of the risk of environmental pollution by unused medicines after purchase. The analysis of foreign practices for the disposal of pharmaceutical waste in a domestic environment has been carried out. The results of the questioning of 277 respondents made it possible to establish the peculiarities of disposing of unnecessary medicinal products at home, the willingness of end consumers to show environmental responsibility and participate in programs for the return of unusual medicines to the pharmacy. The authors proposed a hypothesis about the need to form a systematic approach to the collection of medicines unusable for use. The main directions for the implementation of this direction of the functioning of the pharmaceutical ecosystem have been formulated.

Keywords: medicine, disposal, pharmacy, return

УДК 615.12:614.2

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2022.72.37.005>

ИЗУЧЕНИЕ КОМПЕТЕНЦИЙ ПЕРСОНАЛА АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ В СИСТЕМЕ ФАРМАКОНАДЗОРА

А.В. Солонина, доктор фарм. наук, профессор, зав. кафедрой управления и экономики фармации, ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России, г. Пермь, soloninina@mail.ru

Е.Ю. Курганова, аспирант, ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России, уполномоченное лицо по фармаконадзору АО «Медисорб», г. Пермь, e.kurganova@medisorb.ru

Изучали информированность персонала аптечных организаций по вопросам фармаконадзора при осуществлении фармацевтической деятельности. Результаты изучения показали недостаточный уровень знаний нормативных документов, нарушения правил сбора, регистрации и репортирования сообщений по безопасности и эффективности в регуляторные органы. Установлено, что недостаточно внимания уделяется вопросам фармаконадзора при обучении специалистов по программам и основного фармацевтического образования и повышения квалификации специалистов. Представлены предложения повышения информированности сотрудников на рабочих местах.

Ключевые слова: фармаконадзор в аптечных организациях, повышение квалификации, безопасность лекарственных средств

Регулирующие органы Российской Федерации в сфере здравоохранения уделяют особое внимание контролю безопасности и эффективности применения лекарственных средств [1,4]. Согласно Правилам надлежащей практики фармаконадзора (GVP), непрерывный мониторинг профиля безопасности и соотношения «польза – риск» зарегистриро-

ванных лекарственных препаратов является одним из критических процессов в фармаконадзоре [3].

Ответственность за систему фармаконадзора по обеспечению получения и обработки информации о фактах и обстоятельствах, представляющих угрозу жизни или здоровью человека при применении лекарственных препаратов на всех этапах жизненного цикла ЛС, возлагается на держателя регистрационного удостоверения (ДРУ) [2,3]. В целях обеспечения возможности сбора достаточного количества сообщений о нежелательных реакциях и их последующей научно обоснованной оценки в системе фармаконадзора необходимо развивать взаимодействие между ДРУ и субъектами обращения ЛС. Одну из важных ролей в цепочке сбора и передачи спонтанных сообщений из реальной практики играют аптечные организации (АО) [5]. Роль АО в мониторинге ЛС является очень значимой, т. к. фармацевтические работники находятся в непосредственном контакте с пациентами и могут получить от них важные сведения о случаях возникновения нежелательных реакций вследствие приема ЛП либо их неэффективности и передать эти сведения для принятия решения о дальнейшем применении ЛП.

Целью нашего исследования явилось изучение информированности фармацевтических работников по вопросам фармаконадзора в аптечных организациях при осуществлении фармацевтической деятельности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучение проводилось методом анкетирования по специально разработанной анкете в формате Google Формы. В анкетировании приняли участие 68 человек с профилем образования «фармация». Анкета была представлена четырьмя взаимосвязанными блоками.

Первый блок анкеты содержит общие сведения о респонденте: возраст, должность, стаж работы, квалификационная категория и др. Второй блок состоит из вопросов, касающихся информированности по теме фармаконадзора (знание нормативных правовых актов, условия и порядок сбора сообщений по безопасности и эффективности, оценка уровня компетенции). Третий блок представлен вопросами, которые позволяют определить проблемы организации фармаконадзора в АО. Четвертый блок посвящен возможным способам повышения компетенций специалистов по вопросам фармаконадзора.

Распределение респондентов по стажу работы в аптечной организации показало, что подавляющая часть (70,8%) респондентов имеют опыт работы от 1 года до 5 лет, 13,9% – от 5 до 10 лет, 12,3% – менее 1 года, 1,5% – от 10 до 15 лет, 1,5% – более 15 лет.

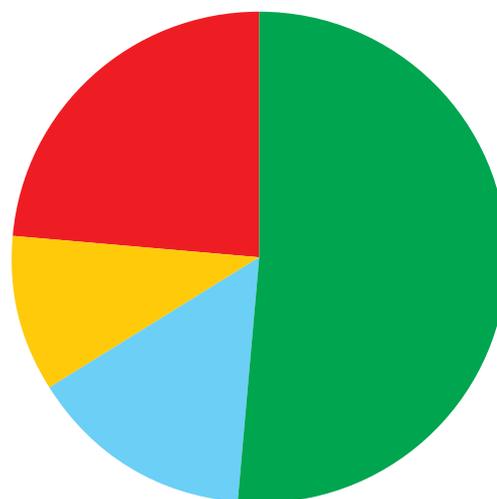
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты изучения знаний нормативных документов в сфере мониторинга ЛС показали недостаточный уровень информированности практически у всех опрошиваемых (89,7%). В ходе анализа выявлено, что в про-

цессе осуществления профессиональной деятельности фармацевтическим работникам приходится обсуждать с покупателями вопросы безопасности и эффективности лекарственных средств, что подтвердили 89,7%. Более половины опрошенных респондентов (51,5%) получают в неделю от населения не более одного сообщения по безопасности и эффективности ЛП, 14,7% получают в неделю от 2 до 5 сообщений от населения, 10,3% получают более 5 сообщений в неделю, а 23,5% респондентов никогда не получали таких сообщений (рис. 1).

Несмотря на то что фармацевтическим работникам приходится обсуждать вопросы безопасности и эффективности ЛС с потребителями, лишь 8,8% ответили, что заполняли форму передачи сообщений по безопасности и эффективности лекарственных средств.

Детальный анализ мнения специалистов о причинах отсутствия мотивации по регистрации спонтанных сообщений показал



- Не более 1 сообщения в неделю
- От 2 до 5 сообщений в неделю
- Более 5 сообщений в неделю
- Вообще никогда не получали подобных сообщений

РИС. 1. Обсуждение с потребителями вопросов безопасности и эффективности ЛС

следующие результаты: 86,8% отмечают недостаточные знания по фармаконадзору, 85,3% обосновывают отказ регистрации спонтанных сообщений отсутствием опыта в заполнении карты-извещения, 60,3% опрошиваемых сообщили о высокой нагрузке и отсутствии времени на рабочем месте на оформление карты-извещения, 47,1% отметили, что не изучали материал о фармаконадзоре на курсах повышения квалификации. Все это является нарушением ФЗ №61 от 12.04.2010 «Об обращении лекарственных средств», согласно которому все субъекты обращения ЛС в порядке, установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти, обязаны сообщать в уполномоченный федеральный орган о побочных действиях, нежелательных реакциях, серьезных нежелательных реакциях, непредвиденных нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов, об индивидуальной непереносимости, отсутствии эффективности ЛС, а также об иных фактах и обстоятельствах, представляющих угрозу жизни и здоровью человека при применении ЛС [6].

На следующем этапе анкетирования проводилось изучение мнения фармацевтических работников об имеющихся барьерах при организации фармаконадзора в аптечных организациях. В ходе анкетирования респонденты могли выбрать несколько вариантов ответа. В результате установлено, что более половины опрошенных считают, что основными барьерами в организации фармаконадзора в АО являются отсутствие необходимых знаний по вопросам организации фармаконадзора, отсутствие методических рекомендаций/пособий по организации работы, организационная неподготовленность аптечной организации (54,4%, 52,9% и 52,9% соответственно).

В качестве барьеров респонденты также отметили недостаточную квалификацию работников по фармаконадзору в контролирующих

органах (44,1%), отсутствие бесплатных специализированных интернет-ресурсов по вопросам фармаконадзора (38,2%), отсутствие специальной методической помощи (35,3%), а также недостаточный уровень преподавания вопросов по фармаконадзору в образовательных организациях (35,3%) и отсутствие нормативных правовых и рекомендательных документов по организации фармаконадзора в аптеках (29,4%).

На следующем этапе нами проведено изучение ситуации с получением знаний по фармаконадзору в процессе повышения квалификации и внутреннего обучения сотрудников АО.

Исследованием установлено, что 60,3% опрошенных уже повышали квалификацию по своей специальности, всего чуть более половины – 53,7% – респондентов из прошедших ранее повышение квалификации ответили, что на курсах затрагивались вопросы фармаконадзора. В процессе анкетирования респондентам было предложено провести

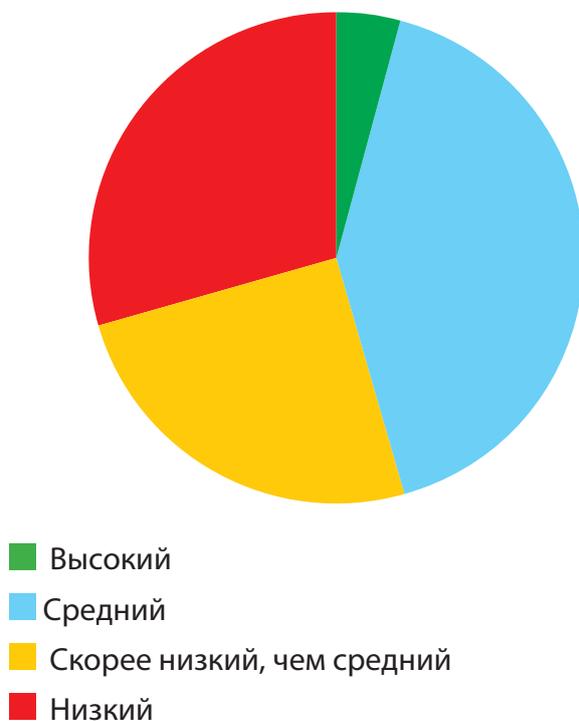


РИС. 2. Самооценка уровня компетенций по фармаконадзору

самооценку уровня своей компетентности по фармаконадзору. Лишь 4,4% респондентов оценили свой уровень компетентности как высокий, 41,2% – как средний, 25% – скорее низкий, чем средний, 29,4% считают уровень своей компетентности по вопросам фармаконадзора низким (рис. 2).

При изучении размещенных в свободном доступе учебно-тематических планов некоторых образовательных организаций нами установлено, что, как правило, тематика программ повышения квалификации специалистов не включает в себя подробную информацию по мониторингу, регистрации и передаче данных по безопасности и эффективности в аптечных организациях. Данные результаты свидетельствуют о необходимости включения блока вопросов, касающихся фармаконадзора, для роста компетентности специалистов на курсах повышения квалификации.

ВЫВОДЫ

Полученные анкетные данные позволяют сделать вывод, что у сотрудников аптечных организаций существует ряд факторов недостаточной профессиональной компетентности: недостаток знаний, отсутствие мотивации, отсутствие времени на рабочем месте, отсутствие дополнительного профессионального обучения. Причинами и следствием этого являются недостаточная организационная подготовленность персонала к сбору и репортированию информации о выявленных побочных реакциях ЛП, слабое взаимодействие с другими субъектами обращения ЛС, отсутствие необходимых знаний по вопросам организации ФН, отсутствие методических рекомендаций/пособий по организации работы по фармаконадзору.

Подводя итоги исследования, можно отметить, что фармацевтические работники не обладают достаточной профессиональной

компетентностью для сбора и репортирования сообщений по безопасности и эффективности. Существует необходимость непрерывного обучения сотрудников аптечного звена организации деятельности по мониторингу эффективности и безопасности лекарственных препаратов, направленной на выявление, оценку и предотвращение нежелательных последствий применения лекарственных препаратов, на всех этапах фармацевтического образования: обучение при получении фармацевтического образования и перманентное повышение квалификации в течение всей работы в аптечной организации. С целью актуализации полученных знаний по фармаконадзору целесообразно осуществлять также внутрикорпоративное обучение и аттестацию фармацевтических работников в соответствии с Правилами надлежащей аптечной практики. Повышению информированности на рабочих местах может служить организация курсов, семинаров, круглых столов, конференций, а также разработка рекомендаций по организации работы персонала аптечных организаций в системе фармаконадзора.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Крашенинников А.Е., Сафиуллин Р.С. *Практика формирования у фармацевтических работников дополнительных профессиональных компетенций в сфере фармаконадзора // Современная организация лекарственного обеспечения, 2018, №4. – С. 16–19.*
2. *Приказ Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 15.02.2017 №1071 «Об утверждении порядка осуществления фармаконадзора».*
3. *Решение №87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза» от 03.11.2016.*

4. Романов Б.К., Крашенинников А.Е. Типологизация проблем в российской системе фармаконадзора // Сеченовский вестник, 2018, №3. – С. 59–63.
5. Сафиуллин Р.С., Крашенинников А.Е. Роль фармацевтов в совершенствовании системы фармаконадзора в России // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств, 2018, №3(21). – С. 58–61.
6. Федеральный закон от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

STUDY OF COMPETENCIES OF PERSONNEL OF PHARMACY ORGANIZATIONS IN THE PHARMACOVIGILANCE SYSTEM

A.V. Soloninina¹, E.Yu. Kurganova^{1,2}

¹ Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia

² JSC «Medisorb», Perm, Russia

We studied the awareness of the staff of pharmacy organizations on pharmacovigilance issues in the implementation of pharmaceutical activities. The results of the study showed an insufficient level of knowledge of regulatory documents, violations of the rules for collecting, registering and reporting safety and efficiency messages to regulatory authorities. It has been established that insufficient attention is paid to the issues of pharmacovigilance when training specialists in programs and basic pharmaceutical education and professional development of specialists. Proposals for raising awareness of employees in the workplace are presented.

Keywords: pharmacovigilance in pharmacy organizations, professional development, drug safety

УДК 615.322:579.61

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2022.66.48.004>

ИЗУЧЕНИЕ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ СТАБИЛЬНОСТИ И ВЫБОР КОНСЕРВАНТА ДЛЯ СИРОПА НА ОСНОВЕ ЖИДКОГО КОМБИНИРОВАННОГО ЭКСТРАКТА ПЛОДОВ ШИПОВНИКА И ПЛОДОВ ЗИЗИФУСА

Е.Б. Никифорова, канд. фарм. наук, доцент, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар, elenanik94@mail.ru

Н.М. Бат, доктор фарм. наук, профессор, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар, batnm@mail.ru

О.А. Качанова, канд. биол. наук, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар, kachanova_1005@gmail.com

Е.А. Шарпило, ординатор кафедры фармации, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар, kate.sharpilo@mail.ru

А.Г. Нечаева, ординатор кафедры фармации, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар, anna.ovsyanyikova@gmail.com

К.В. Горьковенко, ординатор кафедры фармации, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар, gorkovenkokv@yandex.ru

На сегодняшний день важнейшее значение приобретает профилактика различных инфекционных патологий. Значимую роль в этой связи играют лекарственные средства иммуноотропной направленности, часть которых имеет растительное происхождение. В частности, известной иммуноотропной активностью обладают плоды шиповника, перспективными в этом отношении являются плоды зизифуса. Цель данной работы – изучение микробиологической чистоты и выбор консерванта для сиропа на основе жидкого комбинированного экстракта плодов шиповника и плодов зизифуса. Исследования проводились с использованием фармакопейных методик определения микробиологической чистоты, эффективности антимикробных консервантов, стабильности и сроков годности лекарственных средств. Выявлено, что разрабатываемый сироп нуждается в добавлении консерванта. Установлено, что введение в со-

став сиропа калия сорбата в концентрации 0,1% обеспечивает его микробиологическую чистоту на протяжении 12 месяцев хранения.

Ключевые слова: сироп, жидкий комбинированный экстракт, плоды шиповника, плоды зизифуса, микробиологическая чистота, калия сорбат

Качество жизни людей и прежде всего состояние их здоровья является одним из основных маркеров уровня развития современного общества. При этом важнейшее значение приобретает профилактика заболеваний, в частности, связанных с возникновением и распространением инфекционных патологий. Значимую роль в этой связи играют лекарственные средства иммуноотропной направленности [1]. Анализ современного рынка лекарственных препаратов, оказывающих положительное влияние на состояние иммунной

системы организма, показывает, что значительная их часть представлена растительными лекарственными средствами [2].

Широко известным источником укрепления защитных сил организма являются плоды шиповника. Биологически активные вещества данного растительного сырья ускоряют регенерацию тканей, положительно влияют на проницаемость сосудов, усиливают фагоцитарную способность лейкоцитов, повышают сопротивляемость организма к инфекциям [3,4].

Перспективным растительным сырьем с иммуностропными свойствами являются плоды зизифуса, применяемые в качестве тонизирующего средства, для профилактики и лечения заболеваний органов дыхания и др. [5,6].

С целью рационального использования и синергетического взаимодействия ценных фармакотерапевтических свойств плодов шиповника и зизифуса ранее был предложен предварительный состав лекарственного средства на основе жидкого комбинированного экстракта (ЖКЭ) из данных видов сырья в форме сиропа [7].

Дальнейшие исследования по разработке сиропа были направлены на оптимизацию его состава, прежде всего в отношении обеспечения микробиологической стабильности с целью обеспечения надлежащего качества данной лекарственной формы. Как известно, микробная контаминация на любом из этапов жизненного цикла лекарственного препарата может стать причиной существенного ухудшения качества, снижения срока годности и сделать небезопасным его применение. Решению данной проблемы способствует введение в состав лекарственных препаратов консервантов, обеспечивающих микробиологическую чистоту продукта на протяжении всего срока применения. При этом следует учитывать, что необходимость добавления и выбор консерванта должны быть тщательно обоснованы с учетом имеющихся научных данных по его безопасности и результатов изучения антимикробной

эффективности в составе разрабатываемого препарата [8,9].

Целью настоящего исследования являлось изучение микробиологической стабильности и выбор консерванта для сиропа на основе жидкого комбинированного экстракта плодов шиповника и плодов зизифуса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования являлся сироп плодов шиповника и плодов зизифуса следующего состава: ЖКЭ плодов шиповника и плодов зизифуса – 10 частей; сиропа сахарного – 90 частей. ЖКЭ получали путем экстрагирования смеси (1:1) плодов шиповника и плодов зизифуса 25% спиртом этиловым методом ускоренной дробной мацерации [10]. Микробиологическую чистоту сиропа исследовали в соответствии с указаниями ОФС.1.2.4.0002.18 «Микробиологическая чистота». Определение эффективности консерванта в составе сиропа осуществляли согласно ОФС.1.2.4.0011.15 «Определение эффективности антимикробных консервантов». Переконтроль показателей микробиологической чистоты сиропа осуществляли в соответствии с требованиями ОФС.1.1.0009.18 «Стабильность и сроки годности лекарственных средств» [11].

Испытания проводили в асептических условиях с применением тест-штаммов государственной коллекции патогенных микроорганизмов (ГКПМ) и Российской коллекции патогенных грибов (РКПГ): *Escherichia coli* (ГКПМ 240533), *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar *abony* (ГКПМ 100329), *Pseudomonas aeruginosa* (ГКПМ 190155), *Staphylococcus aureus* (ГКПМ 201108), *Candida albicans* (ГКПМ 303903 или ГКПМ 303901), *Aspergillus brasiliensis* (РКПГ106).

Для проведения исследований применяли следующие питательные среды: соево-казеиновый агар, или среду № 1 сухую для контроля

микробной загрязненности, – для выращивания бактерий, агар Сабуро с глюкозой, или среду № 2 сухую для контроля микробной загрязненности, – для выращивания дрожжевых и плесневых грибов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно требованиям ОФС.1.2.4.0002.18 «Микробиологическая чистота», сироп на основе ЖКЭ плодов шиповника и плодов зизифуса по микробиологической чистоте должен быть отнесен к категории ЗБ – препараты для приема внутрь из сырья природного происхождения (животного, растительного или минерального), уровень микробной загрязненности которого невозможно снизить в процессе предварительной обработки. Принадлежность к данной категории означает, что разработанный сироп должен соответствовать следующим нормам микробиологической чистоты: общее число аэробных микроорганизмов – не более 10^4 КОЕ в 1 г (мл); общее число дрожжевых и плесневых грибов – не более 10^2 КОЕ в 1 г (мл); энтеробактерий, устойчивых к желчи, – не более 10^2 КОЕ в 1 г (мл); отсутствие *Escherichia coli* в 1 г (мл); отсутствие

бактерий рода *Salmonella* spp. в 10 г (мл); отсутствие *Staphylococcus aureus* в 1 г (мл).

Изучение микробиологической чистоты разработанного сиропа на первом этапе проводили в отсутствие в его составе консерванта. Сироп упаковывали в стеклянные флаконы из оранжевого стекла, укупоривали пластмассовыми крышками и хранили в прохладном, защищенном от света месте. Переконтроль показателей его микробиологической чистоты осуществляли каждые три месяца. Результаты исследования представлены в табл. 1.

Данные табл. 1 свидетельствуют о том, что уже через 3 месяца хранения сиропа отмечалась его избыточная контаминация аэробными микроорганизмами, дрожжевыми и плесневыми грибами, что свидетельствовало о необходимости обеспечения микробиологической стабильности данной лекарственной формы путем введения консерванта в ее состав.

В роли консерванта разрабатываемого сиропа был апробирован калия сорбат. Данный консервант довольно часто используется в лекарственных средствах для внутреннего применения и пищевых продуктах, безопасен для здоровья человека, легко растворим в воде и характеризуется высокой угнетающей

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ЧИСТОТЫ СИРОПА С ЖКЭ ПЛОДОВ ШИПОВНИКА И ПЛОДОВ ЗИЗИФУСА

Показатель	Норматив	Срок хранения, мес.	
		свеж.	3 мес.
Общее число аэробных микроорганизмов	не более 10^4 КОЕ	соотв.	не соотв.
Общее число дрожжевых и плесневых грибов	не более 10^2 КОЕ	соотв.	не соотв.
Энтеробактерии, устойчивые к желчи	не более 10^2 КОЕ	соотв.	соотв.
<i>Escherichia coli</i>	отсутствуют	соотв.	соотв.
Бактерии рода <i>Salmonella</i> spp.	отсутствуют	соотв.	соотв.
<i>Staphylococcus aureus</i>	отсутствуют	соотв.	соотв.

Примечание: свеж. – свежеприготовленный сироп; соотв. – соответствует

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОНСЕРВИРОВАНИЯ СИРОПА С ЖКЭ ПЛОДОВ ШИПОВНИКА И ПЛОДОВ ЗИЗИФУСА

Показатель	Норматив	Срок хранения, мес.				
		свеж.	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.
Концентрация калия сорбата 0,05%						
Общее число аэробных микроорганизмов	не более 104 КОЕ	соотв.	соотв.	соотв.	не соотв.	не соотв.
Общее число дрожжевых и плесневых грибов	не более 102 КОЕ	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
Энтеробактерии, устойчивые к желчи	не более 102 КОЕ	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
<i>Escherichia coli</i>	отсутствуют	отсут.	отсут.	отсут.	отсут.	отсут.
Бактерии рода <i>Salmonella spp.</i>	отсутствуют	отсут.	отсут.	отсут.	отсут.	отсут.
<i>Staphylococcus aureus</i>	отсутствуют	отсут.	отсут.	отсут.	отсут.	отсут.
Концентрация калия сорбата 0,1%						
Общее число аэробных микроорганизмов	не более 104 КОЕ	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
Общее число дрожжевых и плесневых грибов	не более 102 КОЕ	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
Энтеробактерии, устойчивые к желчи	не более 102 КОЕ	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
<i>Escherichia coli</i>	отсутствуют	отсут.	отсут.	отсут.	отсут.	отсут.
Бактерии рода <i>Salmonella spp.</i>	отсутствуют	отсут.	отсут.	отсут.	отсут.	отсут.
<i>Staphylococcus aureus</i>	отсутствуют	отсут.	отсут.	отсут.	отсут.	отсут.
Концентрация калия сорбата 0,2%						
Общее число аэробных микроорганизмов	не более 104 КОЕ	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
Общее число дрожжевых и плесневых грибов	не более 102 КОЕ	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
Энтеробактерии, устойчивые к желчи	не более 102 КОЕ	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
<i>Escherichia coli</i>	отсутствуют	отсут.	отсут.	отсут.	отсут.	отсут.
Бактерии рода <i>Salmonella spp.</i>	отсутствуют	отсут.	отсут.	отсут.	отсут.	отсут.
<i>Staphylococcus aureus</i>	отсутствуют	отсут.	отсут.	отсут.	отсут.	отсут.

Примечание: свеж. – свежеприготовленный сироп; отсут. – отсутствует; соотв. – соответствует, не соотв. – не соответствует

способностью по отношению к аэробным бактериям, дрожжевым и плесневым грибам.

Калия сорбат добавляли в состав сиропа в концентрации 0,05%, 0,1% и 0,2%. Результаты исследования по определению эффективности консервирования сиропа различными концентрациями калия сорбата приведены в табл. 2.

Как видно из данных табл. 2, показатели микробиологической чистоты разрабатываемого сиропа в присутствии консерванта калия сорбата существенно улучшились. Даже в минимальной испытанной концентрации калия сорбата 0,05% сироп по микробиологическим показателям соответствовал требованиям нормативной документации на протяжении 6 месяцев хранения. Однако при переконтроле показателей через 9 месяцев хранения наблюдалась избыточная контаминация сиропа данного состава аэробной микрофлорой. В свою очередь, образцы сиропа с содержанием 0,1% и 0,2% калия сорбата сохраняли микробиологическую чистоту в течение всего периода испытаний на протяжении 1 года. В этой связи, основываясь на стремлении соблюсти баланс эффективности и безопасности консерванта, представлялось оправданным включить калия сорбат в состав сиропа с жидким экстрактом плодов шиповника и плодов зизифуса в концентрации 0,1%.

ВЫВОДЫ

Таким образом, проведены исследования по изучению микробиологической чистоты и выбору консерванта для сиропа с жидким экстрактом плодов шиповника и плодов зизифуса. Обоснована необходимость добавления консерванта для обеспечения микробиологической стабильности разработанного сиропа, так как показатели его контаминации аэробными бактериями и дрожжевыми грибами превышали установленные нормативы уже через 3 месяца хранения.

Установлено, что введение в состав сиропа калия сорбата в концентрации 0,1% обеспечивает соответствие показателей его микробиологической чистоты требованиям нормативной документации в течение 1 года хранения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Зайцев А. А., Акимкин В.Г., Тутельян А.В., Марьин Г.Г. Актуальные вопросы эпидемиологии, фармакотерапии и профилактики острых респираторных вирусных инфекций // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2018. – №11. – С. 53–57.
2. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (дата обращения: 02.12.2021).
3. Расулова Ф.Г., Собитова З.Ю. Шиповник и его лечебные свойства // Моя профессиональная карьера. – 2021. – Т. 1. – №22. – С. 64–69.
4. Kutakova N.A., Morozkova I.A., Vasiljeva N.N., Bashkina I.E., Aleksandrova Yu.V. Phenolic compounds in barberry and wild rose fruits / N.A. Kutakova, I.A. Morozkova, N.N. Vasiljeva, et al. // Lesnoy zhurnal (Russian Forestry Journal). – 2019. – №5(371). – P. 115–124. DOI: 10.17238/issn0536–1036.2019.5.115.
5. Сампиев А.М. Флавоноиды листьев зизифуса настоящего / А.М. Сампиев, Е.Б. Никифорова, А.И. Шевченко // Химико-фармацевтический журнал. – 2020. – Т. 54. – №8. – С. 13–17. DOI: 10.30906/0023-1134-2020-54-8-13-17.
6. Левон В.Ф., Карнатовская М.Ю. Содержание фенольных соединений и флавоноидов в листьях и побегах *Ziziphus jujube mill* // Бюллетень Государственного Никитского ботанического сада. – 2013. – №109. – С. 65–69.
7. Шарпило Е.А. Разработка компонентного состава сиропа иммуностропного действия // Материалы 82-й межрегиональной

- научно-практической конференции с международным участием студенческого научного общества им. профессора Н.П. Пятницкого (г. Краснодар, 13–14 мая 2021 г.). – 2021. – С. 403–404.
8. Домнина Ю.М., Суслов В.В., Грамматикова Н.Э., Кедик С.А. Оценка микробиологической чистоты назального спрея, содержащего налтрексон гидрохлорид // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2020. – №9 (4). – С. 15–20. DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-4-116-120.
 9. Анурова М.Н., Бахрушина Е.О., Демина Н.Б., Пантелеева Е.С. Обзор современных стабилизаторов микробиологической устойчивости // Химико-фармацевтический журнал. – 2019. – Т. 53. – №6. – С. 54–61. DOI: 10.30906/0023-1134-2019-53-6-54-61.
 10. Сампиев А.М., Никифорова Е.Б., Шевченко А.И. Разработка технологии получения суммарного фитопрепарата из листьев зизифуса настоящего // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2020. – Т. 22. – №5. – С. 83–87. DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-5-83-87.
 11. Государственная фармакопея РФ, XIV издание [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://femb.ru>.

STUDY OF MICROBIOLOGICAL STABILITY AND SELECTION OF SYRUP PRESERVATIVE BASED ON LIQUID COMBINED EXTRACT OF ROSE AND ZIZIFUS FRUITS

E.B. Nikiforova, N.M. Bat, O.A. Kachanova, E.A. Sharpilo, A.G. Nechaeva, K.V. Gorkovenko
Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnodar, Russia

Today the prevention of various infectious pathologies is of great importance. In this regard a significant role is played by immunotropic drugs, some of which are of plant origin. In particular, rose hips have a known immunotropic activity, and ziziphus fruits are promising in this regard. The purpose of this work is to study the microbiological purity and the choice of a preservative for syrup based on a liquid combined extract of rose hips and ziziphus fruits. The studies were carried out using pharmacopoeial methods for determining microbiological purity, the effectiveness of antimicrobial preservatives, stability and shelf life of drugs. It was revealed that the developed syrup requires the introduction of a preservative. It was found that the introduction of potassium sorbate into the syrup at a concentration of 0.1% ensures its microbiological purity during 12 months of storage.

Keywords: syrup, liquid combined extract, rose hips, ziziphus fruits, microbiological purity, potassium sorbate

УДК 615.453.6

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2022.41.51.006>

ПРИМЕНЕНИЕ ОБОБЩЕННОЙ ФУНКЦИИ ЖЕЛАТЕЛЬНОСТИ ХАРРИНГТОНА ДЛЯ ПОДБОРА НАПОЛНИТЕЛЕЙ ТАБЛЕТОК ГК-2, ДИСПЕРГИРУЕМЫХ В ПОЛОСТИ РТА

С.В. Тишков, канд. фарм. наук, старший научный сотрудник, ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», г. Москва, sergey-tishkov@ya.ru

В.В. Буева, младший научный сотрудник, ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», г. Москва

Е.В. Блынская, доктор фарм. наук, заведующая лабораторией готовых лекарственных средств опытно-технологического отдела, ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», г. Москва

К.В. Алексеев, доктор фарм. наук, профессор главный научный сотрудник лаборатории готовых лекарственных форм, ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», г. Москва

В.К. Алексеев, младший научный сотрудник лаборатории готовых лекарственных форм, ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», г. Москва, conwieck@yandex.ru

Разработка новых ЛС для применения в терапии хронических нейродегенеративных заболеваний – актуальная задача, требующая создания различных лекарственных форм (ЛФ), в том числе таблеток, диспергируемых в полости рта. Данная статья посвящена разработке состава и технологии таблеток, диспергируемых в полости рта, с фармацевтической субстанцией (ФС), сконструированной и синтезированной в ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», – гексаметиленамидом бис-(N-моносукцинил-L-глутамил-L-лизин), имеющим шифр ГК-2. Для осуществления поставленных целей разработаны модельные составы с несколькими видами копроцессных наполнителей и скользящими вспомогательными веществами (ВВ) в различных соотношениях. Модельные составы оценивали по таким фармацевтико-технологическим показателям, как: степень сыпучести, насыпная масса, потеря в массе при высушивании, прочность таблеток на раздавливание, распадаемость, истираемость. Отбор рецептуры с наиболее оптимальными свойствами проводили, используя обобщенную функцию желательности

Харрингтона, которая позволила перевести значения различных технологических параметров в единую безразмерную шкалу.

Ключевые слова: таблетки, диспергируемые в полости рта, ОДТ, ГК-2, нейропротекторы, обобщенная функция желательности Харрингтона

ВВЕДЕНИЕ

Борьба с нейродегенеративными заболеваниями является одной из наиболее востребованных задач современной медицины и фармации, поскольку в настоящее время, с одной стороны, предсказано двукратное увеличение количества нейродегенеративных заболеваний к 2030 году [1], а с другой стороны, выявлена и достоверно подтверждена связь между высоким риском смертности от COVID-19 и наличием сопутствующих нейродегенеративных заболеваний [2].

Одним из путей решения данных задач является выявление новых молекулярных соединений с нейропротекторной активностью,

помогающих при нейродегенеративных заболеваниях, и создание наиболее оптимальных с точки зрения удобства пациентов лекарственных форм (ЛФ) с ними [3]. По этим причинам при создании ЛФ для новой фармацевтической субстанции (ФС) гексаметиленамида бис-(N-моносукцинил-L-глутамил-L-лизина), обладающей нейропротекторной активностью [4,5] и разработанной в ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», остановили свой выбор на таблетках, диспергируемых в полости рта. ФС сконструирована и синтезирована под руководством Т.А. Гудашевой в отделе химии ЛС и имеет шифр ГК-2.

ЛФ – таблетки, диспергируемые в полости рта (орально диспергируемые таблетки), выбраны исходя из нескольких предпосылок, заключающихся в том, что группа пациентов, для которых необходима нейропротекторная терапия, зачастую страдают дисфагией и нуждаются в постоянной амбулаторной терапии. В соответствии с данными потребностями, орально диспергируемые таблетки легки в обращении и, растворяясь в ротовой полости, не требуют усилий для проглатывания и дополнительного количества жидкости [6].

Таблетки, диспергируемые в полости рта, могут быть получены технологией прямого прессования, которая является наиболее технологичным и экономически выгодным способом производства таблеток. Данный способ обладает рядом преимуществ: высокой производительностью, значительным сокращением продолжительности технологического цикла и материального обеспечения процесса, возможностью уменьшения производственных площадей, снижением энерго- и трудозатрат. Кроме того, метод прямого прессования подходит для термолабильной, гидролитически неустойчивой пептидной субстанции ГК-2. Несмотря на все преимущества данной технологии, таблетирование прямым прессованием предполагает наличие ФС или ВВ, обладающих хорошей сыпучестью, прессуемостью

и низкой адгезионной способностью к рабочим поверхностям таблеточного пресса [7, 8].

Цель данного исследования заключается в разработке составов для прямого прессования с использованием различных типов копроцессных наполнителей, оценки их фармацевтико-технологических характеристик и отбора наиболее приемлемого состава с помощью обобщенной функции желательности Харрингтона.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Используемые материалы. Субстанция: ГК-2 – гексаметиленамид бис-(N-моносукцинил-L-глутамил-L-лизин) (ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», Россия), вспомогательные вещества: копроцессные наполнители – F-MELT® (Fuji Chemical Industries Co., Япония), PROSOLV® ODT (JRS Pharma, Германия), Ludiflash® (BASF, Германия), PEARLITOL® Flash (Roquette, Франция); смазывающее вещество – магния стеарат (Niticka Pharm. Specialities).

Используемое оборудование и методики. Получение таблеток – ручной гидравлический пресс ПРГ-50; методика определения сыпучести (ОФС.1.4.2.0016.15, ГФ XIV, том 2) – анализатор насыпной плотности (ERWEKA SVM 221), анализатор сыпучести GTB (ERWEKA, Германия); прочность таблеток на раздавливание (ОФС.1.4.1.0015.15, ГФ XIV, том 2) – анализатор прочности TBF 1000 CopleyScientific® (Великобритания); методика определения распадаемости (ОФС.1.4.2.0011.15, ГФ XIV, том 2) – тестер распадаемости PTZ-S (PharmaTest, Германия); потеря в массе при высушивании (ОФС.1.2.1.0010.15, ГФ XIV издание, том I) – анализатор влажности Sartorius MA-35 (Sartorius AG, Германия); истираемость таблеток (ОФС.1.4.2.0004.15, ГФ XIV издание, том II) – тестер истираемости таблеток PTF 30ERA (Pharma Test, Германия). В качестве метода математического анализа данных использовали метод обобщенной функции желательности Харрингтона [9,10].

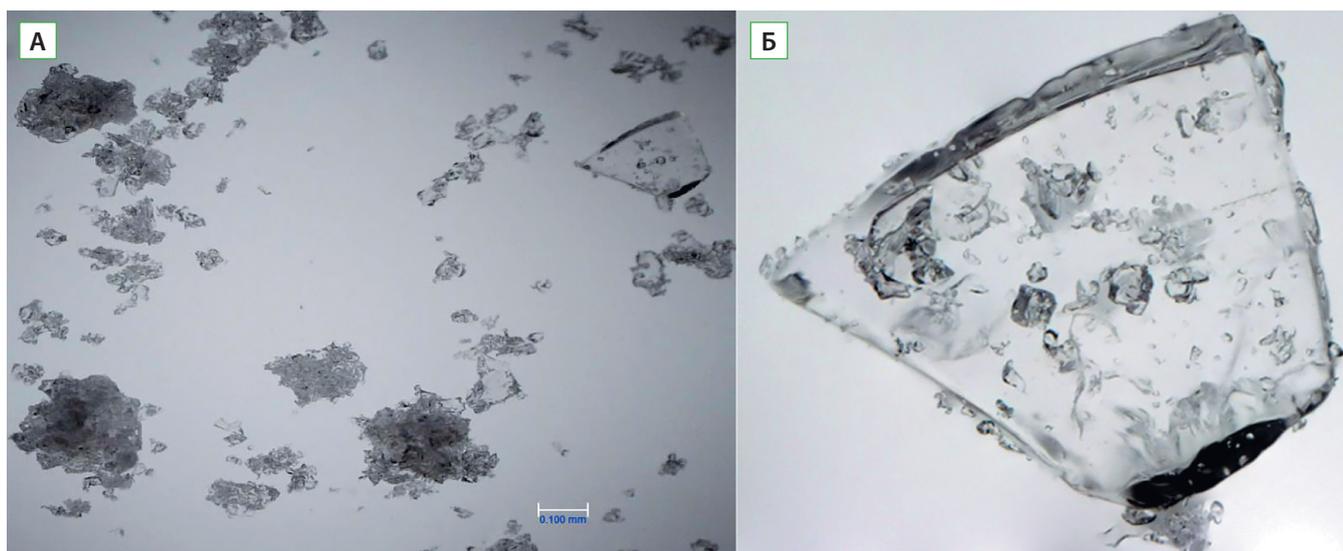


РИС. 1. Микрофотографии частиц ФС ГК-2: А) 27х; Б) 155х

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При разработке таблеток, диспергируемых в полости рта, наибольшее значение имеют следующие фармацевтико-технологические свойства ФС: степень сыпучести, насыпная плотность до и после уплотнения, фракционный состав. Изучение ФС ГК-2 проводили с применением методик, описанных в разделе «Материалы и методы».

ФС ГК-2 представляет собой бесцветные частицы анизометрической формы с аморфной структурой и представлена несколькими

фракциями мелких агрегированных частиц неправильной сферической формы размерами от 20 до 100 мкм и пластинчатыми частицами размером от 200 мкм с изрытой, часто пористой поверхностью, гладкими, иногда зазубренными краями (рис. 1).

Лазерной дифракцией удалось установить, что ФС обладает широким распределением частиц по размерам, притом что основная фракция имеет малую дисперсность (размер основной фракции – 352 нм) (рис. 2).

ФС ГК-2 обладает низкой степенью сыпучести, неудовлетворительными значениями на-

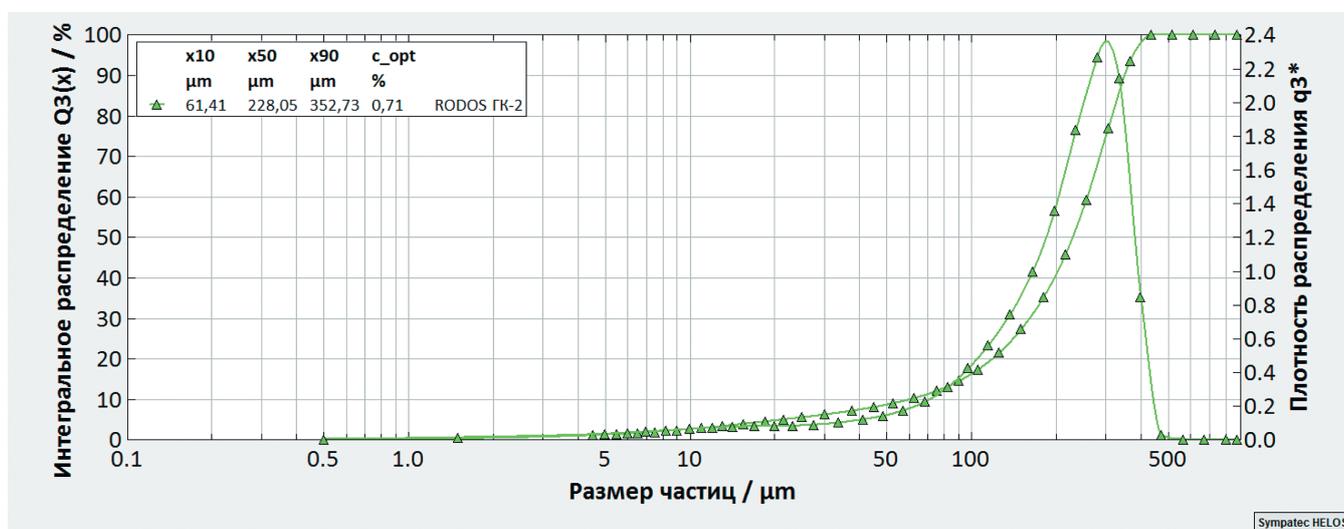


РИС. 2. Распределение среднего размера частиц ФС ГК-2

сыпной плотности до, после уплотнения, индексом Hausner's, характеризующим ее как тяжелую субстанцию с низкой текучестью (табл. 1).

Ввиду показанных технологических свойств ГК-2 предполагается добавление ВВ, улучшающих технологические свойства таблетлируемого материала и позволяющих получить таблетку, диспергируемую в полости рта, соответствующую необходимым требованиям.

Модельные таблеточные смеси (табл. 2) получали с использованием ВВ, предназначенных для получения таблеток ГК-2, указанных в разделе «Материалы и методы». Копроцессные ВВ представляют собой наполнители, предварительно смешанные и подготовленные с помощью технологических приемов для создания быстродиспергируемых систем, и характеризуются высоким коэффициентом водопоглощения и показателями прочности.

После получения таблеточных смесей проводили оценку по показателям: сыпучесть (г/с), насыпная плотность (г/см³) до и после уплотнения, потеря в массе при высушивании (табл. 3).

Таблица 1

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ФС ГК-2

Характеристики	Показатели
Потеря в массе при высушивании, %	1,90±0,05
Сыпучесть, г/с	1,050±0,002
Угол естественного откоса, °	70,00±0,67
Насыпная плотность, г/мл:	
– до уплотнения	0,429±0,004
– после уплотнения	0,878±0,007
Индекс прессуемости Carr's, %	45,08
Коэффициент Hausner's	1,525

Влияние факторов на технологические характеристики таблеток оценивали по следующим показателям: прочность на раздавливание (Н), распадаемость (с), истираемость (%) (табл. 3).

На следующем этапе фармацевтической разработки значения результатов изучения фармацевтико-технологических свойств,

Таблица 2

СОСТАВ МОДЕЛЬНЫХ СМЕСЕЙ И ТАБЛЕТОК ГК-2, ДИСПЕРГИРУЕМЫХ В ПОЛОСТИ РТА, ПОЛУЧЕННЫХ МЕТОДОМ ПРЯМОГО ПРЕССОВАНИЯ

Серия	ГК-2, мг	F-melt тип М®, мг	Ludiflash®, мг	Prosolv ODT G2®, мг	Pearlitol Flash®, мг	Магния стеарат, мг
1	5	94,5	–	–	–	0,5
2	5	94	–	–	–	1
3	5	93	–	–	–	2
4	5	–	94,5	–	–	0,5
5	5	–	94	–	–	1
6	5	–	93	–	–	2
7	5	–	–	94,5	–	0,5
8	5	–	–	94	–	1
9	5	–	–	93	–	2
10	5	–	–	–	94,5	0,5
11	5	–	–	–	94	1
12	5	–	–	–	93	2

Таблица 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПЫТАНИЯ ТАБЛЕТОЧНОЙ МАССЫ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ТАБЛЕТОК ГК-2, ДИСПЕРГИРУЕМЫХ В ПОЛОСТИ РТА

№	Фармацевтико-технологические свойства					
	Сыпучесть, г/с	Насыпная плотность, г/мл	Потеря в массе при высушивании, %	Прочность на раздавливание, Н	Распадаемость, с	Истираемость, %
1	9,40±0,72	0,586±0,009	2,51±0,06	72,74±5,95	68,2±32,7	99,980±0,001
2	9,72±0,41	0,582±0,018	2,70±0,18	60,98±6,01	93,4±2,7	99,970±0,002
3	8,82±0,61	0,556±0,009	2,19±0,45	65,74±4,85	116,4±9,9	99,910±0,005
4	7,18±0,29	0,580±0,012	0,89±0,14	36,51±1,94	370,2±18,2	99,570±0,022
5	10,21±0,45	0,602±0,016	0,90±0,05	47,57±2,52	1186,8±63,1	99,710±0,015
6	9,12±1,09	0,546±0,009	1,15±0,14	45,43±4,36	269±57,1	99,730±0,013
7	7,06±0,20	0,614±0,011	2,77±0,25	87,98±7,47	291±29,7	99,860±0,007
8	6,57±0,34	0,633±0,012	2,25±0,04	74,66±10,01	340,8±4,5	99,810±0,009
9	6,41±0,59	0,605±0,013	2,24±0,31	60,51±7,63	368,8±26,9	99,810±0,009
10	12,55±0,68	0,286±0,015	2,05±0,12	26,73±3,96	18,8±1,3	99,550±0,023
11	11,52±0,50	0,284±0,006	2,08±0,10	24,54±2,56	30,8±2,9	99,510±0,024
12	11,37±0,39	0,284±0,006	1,99±0,12	16,15±3,85	90,8±34,2	99,270±0,037

Таблица 4

ЗНАЧЕНИЯ ЧАСТНЫХ И ОБОБЩЕННЫХ ЖЕЛАТЕЛЬНОСТЕЙ СОСТАВОВ ТАБЛЕТОК ГК-2, ДИСПЕРГИРУЕМЫХ В ПОЛОСТИ РТА

№	d1	d2	d3	d4	d5	D
1	0,693	0,763	0,802	0,725	0,790	0,753
2	0,706	0,760	0,798	0,666	0,784	0,741
3	0,668	0,735	0,777	0,691	0,778	0,729
4	0,591	0,758	0,618	0,517	0,707	0,632
5	0,725	0,777	0,692	0,588	0,372	0,611
6	0,681	0,725	0,701	0,575	0,737	0,681
7	0,585	0,787	0,758	0,788	0,731	0,726
8	0,560	0,802	0,737	0,734	0,716	0,705
9	0,551	0,779	0,737	0,663	0,707	0,683
10	0,802	0,375	0,607	0,448	0,802	0,580
11	0,770	0,372	0,583	0,433	0,799	0,565
12	0,766	0,372	0,427	0,372	0,785	0,513

характеризующих модельные составы, изучали с помощью функции обобщенной желательности Харрингтона, которая объединяет все частные желательности в одну, оценивая влияние всех выбранных характеристик. Результаты представлены в табл. 4. Однако ввиду удовлетворительных для всех образцов значений потери в массе при высушивании для дальнейшего исследования данный показатель не использовали.

При отборе наиболее оптимального состава использовали следующие показатели, равноценно характеризующие модельные составы таблеток ГК-2, диспергируемых в полости рта, и рассчитывали для них частные желательности: d1 – сыпучесть, г/с; d2 – насыпная плотность до уплотнения, г/мл; d3 – истираемость, %; d4 – прочность на раздавливание, Н; d5 – распадаемость, с.

Желательные свойства для состава таблеток ГК-2, диспергируемых в полости рта: наиболее высокие значения сыпучести,

удовлетворительная насыпная плотность, наиболее высокие значения прочности на раздавливание и истираемости, наименьшее время распадаемости. После получения откликов по каждому из свойств и представления их в виде безразмерных величин (частных желательностей) по шкале желательности определяли состав со значением обобщенной желательности (D), максимально близким к 1: значения от 0,8 до 1,0 соответствуют отличному значению желательности.

Составу № 1 соответствует наибольшее значение, равное 0,753 (рис. 3), что позволяет сделать вывод о наибольшем соответствии его выбранным критериям.

Изучив технологические и физико-химические параметры модельных смесей и таблеток ГК-2, диспергируемых в полости рта, проанализировав их с помощью методов математического планирования: дисперсионного анализа и обобщенной желательности Харрингтона, для данных таблеток подобран

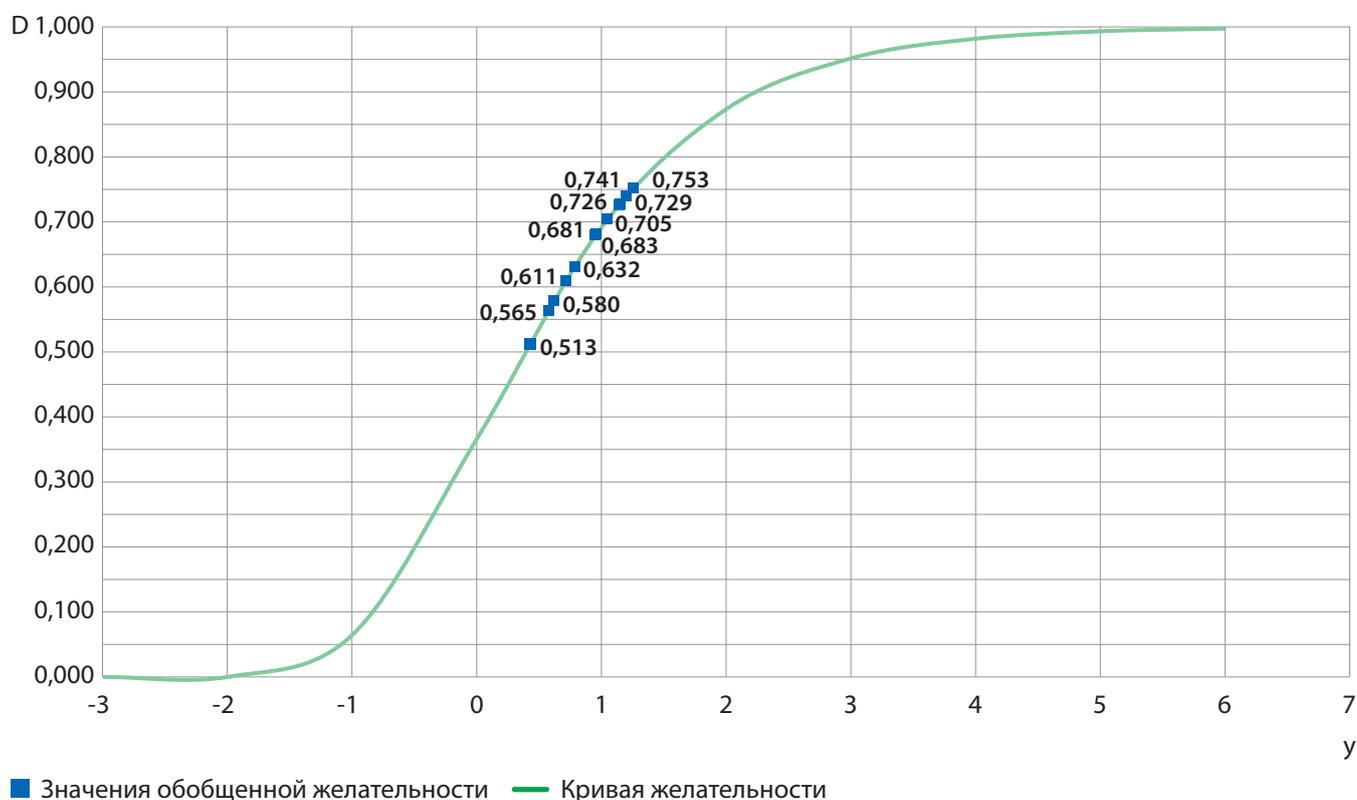


РИС 3. График функции желательности Харрингтона с точками, демонстрирующими положение модельных составов на кривой

оптимальный состав ГК-2. Наилучший состав соответствует № 1 в табл. 2 (ГК-2 0,005 г, F-melt тип М® 0,0945 г, магния стеарат 0,0005 г) с наиболее приемлемыми результатами физико-химических и технологических параметров, которые подходят для применения технологии прямого прессования.

ВЫВОДЫ

Для разработки состава и технологии таблеток ГК-2, диспергируемых в полости рта, изучены физико-химические и фармацевтико-технологические свойства субстанции ГК-2, разработаны модельные составы для получения ЛФ технологией прямого прессования и изучены их фармацевтико-технологические свойства. В результате математического анализа с применением метода обобщенной желательности Харрингтона отобран наиболее оптимальный и удовлетворяющий технологическим требованиям модельный состав следующего компонентного содержания: ГК-2 0,005 г, F-melt тип М® 0,0945 г, магния стеарат 0,0005 г, подходящий для получения таблеток ГК-2 методом прямого прессования и соответствующий требованиям ГФ XIV издания.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Dorsey E.R., Elbaz A., Nichols E. et al. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990-2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016 // *Lancet Neurol.* – 2018; 17: 939–953.
2. Yu Y., Travaglio M., Popovic R. et al. Alzheimer's and Parkinson's diseases predict different COVID-19 outcomes: a UK biobank study // *Geriatrics.* – 2021; 6 (1): 10.
3. Поварнина П.Ю., Воронцова О.Н., Гудашева Т.А. и др. Оригинальный дипептидный миметик фактора роста нервов ГК-2 восстанавливает нарушенные когнитивные функции в крысиных моделях болезни Альцгеймера // *Acta Naturae (русскаяязычная версия).* – 2013; 5(3): 48–52.
4. Поварнина П.Ю., Гудашева Т. А., Воронцова О.Н. и др. Нейропротекторные эффекты димерного дипептидного миметика фактора роста нервов ГК-2 на модели двусторонней необратимой перевязки сонных артерий у крыс // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 2012; 75(9): 15–20.
5. Середенин С.Б., Силачев Д.Н., Гудашева Т.А. и др. Исследование нейропротекторного действия дипептидного миметика фактора роста нервов ГК-2 при индукции экспериментальной фокальной ишемии в бассейне средней мозговой артерии // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* – 2011; 151(5): 518–519.
6. Блынская Е.В., Тишков С.В., Алексеев К.В. и др. Разработка состава и технологии таблеток-лиофилизатов ГК-2 // *Вопросы обеспечения качества лекарственных средств.* – 2019; 3: 18–25.
7. Блынская Е.В., Тишков С.В., Алексеев К.В., Минаев С.В. Создание лиофилизата ГК-2 для приготовления раствора для инъекций с применением полиолов // *Разработка и регистрация лекарственных средств.* – 2018.; 2(23): 26–31.
8. Blynskaya E., Tishkov S., Alekseev K. et al. Development and optimization of the lyophilized tablets containing a dipeptide mimetic of the Nerve Growth Factor using the desirability function and analysis of variance (ANOVA) // *International Journal of Pharmaceutical Research.* – 2020. Supp. Iss. 1: 925–940.
9. Abd Aziz N., As N.A., Noraziman S.N. Modified Desirability Function For Optimization of Multiple Responses // *Journal of Mathematics & Computing Science.* – 2018; 3 (1): 39–54.
10. Lewis G.A., Mathieu D., Phan-Tan-Luu R. *Pharmaceutical experimental design.* – CRC press, 1998.

APPLICATION OF THE GENERALIZED HARRINGTON DESIRE FUNCTION FOR THE SELECTION OF FILLERS FOR GK-2 TABLETS DISPERSED IN THE ORAL CAVITY

S.V. Tishkov, V.V. Bueva, E.V. Blynskaya, K.V. Alekseev, V.K. Alekseev

V.V. Zakusov Research Institute of Pharmacology, Moscow, Russia

The development of new drugs for use in the treatment of chronic neurodegenerative diseases is an urgent task that requires the creation of various dosage forms (DF), including tablets, dispersed in the oral cavity. This article is devoted to the development of the composition and technology of tablets dispersed in the oral cavity with a pharmaceutical substance designed and synthesized at the V.V. Zakusov Research Institute of Pharmacology hexamethyleneamide bis- (N-monosuccinyl-L-glutamyl-L-lysine) with the code GK-2. To achieve these goals, model formulations have been developed with several types of co-process fillers and sliding excipients in various ratios. Model compositions were evaluated according to such pharmaceutical and technological parameters as: degree of flowability, bulk density, loss in weight on drying, tablet crushing strength, disintegration, abrasion. The selection of the formulation with the most optimal properties was carried out using the generalized Harrington desirability function, which made it possible to translate the values of various technological parameters into a single dimensionless scale.

Keywords: oral dispersible tablets, ODT, GK-2, neuroprotective agents, Harrington's generalized desirability function

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ ПУБЛИКАЦИЙ

Редакция журнала «Вопросы обеспечения качества лекарственных средств» просит авторов при подготовке статей для публикации соблюдать следующие правила.

Редакционная этика. Представленные в работе данные должны быть оригинальными. Не допускается направление в редакцию работ, которые уже напечатаны в других изданиях или приняты для публикации другими редакциями.

Статья должна сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа, иметь визу научного руководителя, печать. Статья должна быть подписана всеми авторами (на последней странице), что дает право на ее публикацию и размещение на сайте издательства.

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать принятые работы. Датой поступления статьи считается время поступления окончательного (переработанного) варианта статьи.

Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена автором. Изложение должно быть ясным, без длинных введений и повторов.

1. Схема построения статьи. ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ: 1) название статьи; 2) инициалы и фамилии авторов; 3) полное название учреждения, в котором работает автор, с обязательным указанием статуса организации (аббревиатура перед названием) и ведомственной принадлежности; 4) город; 5) УДК.

После титульной страницы на английском языке должны быть представлены: название статьи; инициалы и фамилии авторов; полное название учреждения; реферат (не более 0,5 страницы машинописного текста) и ключевые слова (Keywords).

На отдельной странице указываются дополнительные данные о каждом авторе, необходимые для обработки журнала в Российском индексе научного цитирования: ФИО полностью на русском языке и в транслитерации, e-mail, почтовый адрес (с индексом), телефон для контактов с авторами статьи.

Далее оригинальные статьи должны содержать следующие разделы: РЕЗЮМЕ; КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА; КРАТКОЕ ВВЕДЕНИЕ, отражающее состояние вопроса к моменту написания статьи, цель и задачи настоящего исследования; МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ; РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ; ВЫВОДЫ (по пунктам) или ЗАКЛЮЧЕНИЕ; БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК.

2. Объем оригинальной статьи не должен превышать 10 страниц машинописного текста, лекции – 8–10, обзора литературы – 18–20, рецензий, хроники – 4–5, персоналий – 2–3. При подготовке обзорных статей просьба включать в список литературы преимущественно издания последних лет.
3. Материалы должны быть подготовлены в текстовом редакторе Microsoft Word (параметр «Текст DOC»); компьютерный набор должен быть выполнен без форматирования и переносов в текстовом формате ANSI, 14 кеглем, через 1,5 интервала между строками (двойной интервал машинописи).
4. Рисунки в виде графиков, диаграмм необходимо дополнить цифровыми данными в виде таблиц в программе Excel.
5. Рисунки в виде фотографий (гистограммы, эхограммы и др.) должны быть представлены отдельными файлами, а не вставленными в текст статьи. Формат файла для черно-белых рисунков BMP или GIF (расширение *.bmp, *.gif), для цветных рисунков и шкалы серого цвета – JPG (расширение *.jpg), разрешение 600 dpi (пиксели на дюйм);

- возможно использование сжатия ZIP, RAR или другого.
6. Подписи к рисункам располагаются после списка литературы. Каждый рисунок должен иметь общий заголовок, а затем объясняются все имеющиеся в нем цифровые и буквенные обозначения. В подписях к микрофотографиям необходимо указать метод окраски, увеличение.
 7. Таблицы должны быть пронумерованы (сверху справа), иметь название. Сокращения слов в таблицах не допускаются. Таблицы можно давать в тексте, не вынося на отдельные страницы.
 8. Все физические величины, приведенные в статье, должны быть выражены в единицах СИ. При подготовке статьи необходимо учесть правила использования символов, сокращений, условных обозначений и пр., рекомендованных комиссией по биохимической номенклатуре.
 9. Библиографический список должен включать не более 20 источников, для обзоров – не более 50. В список литературы не включают неопубликованные работы.
 10. Нумерацию источников литературы начинают с цифры 1. В тексте статьи ссылки даются в квадратных скобках в строгом соответствии с пристатейным списком литературы. Нумерация источников литературы определяется порядком их цитирования в тексте, а не по алфавиту.

ПРИМЕР ЦИТИРОВАНИЯ СТАТЕЙ ИЗ ЖУРНАЛОВ И ДРУГИХ ПЕРИОДИЧЕСКИХ ИЗДАНИЙ

1. Лоскутова Е.Е., Базаркина О.В. Тенденции и структура спроса на препараты из лекарственных растений // Российские аптеки. – 2003. – №4. – С. 38–40.

ПРИМЕР ЦИТИРОВАНИЯ КНИГ И ОТДЕЛЬНЫХ ГЛАВ

1. Аникин Б.А., Родкина Т.А. Логистика. – М.: Велби, Проспект, 2008. – 408 с.
2. Долгушин И.И., Бухарин О.В. Нейтрофилы и гомеостаз / Под. ред. Долгушина И.И. – Екатеринбург, Медицина, 2001. – 279 с.
3. Растительные ресурсы России. Дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность. Т. 2. СПб – М.: Товарищество научных изданий КМК, 2009. – 513 с.

ПРИМЕР ЦИТИРОВАНИЯ ДИССЕРТАЦИЙ И АВТОРЕФЕРАТОВ ДИССЕРТАЦИЙ

1. Орлов Ф.С. Анализ и стандартизация лекарственной формы с модифицированным высвобождением нового оригинального отечественного препарата дилепт: дис. ... канд. фарм. наук. – М.: ПМГМУ им. И.М. Сеченова, 2012. – 125 с.

Автор несет полную ответственность за точность данных, приведенных в пристатейном списке литературы.

В редакцию статья направляется по электронной почте на адрес: journal@humanhealth.ru

Статьи, оформление которых не соответствует правилам, возвращаются авторам без рассмотрения редколлегией.

ISSN 2309-6039



9 772309 603770 >