

## Зміст

**До запровадження Державної Фармакопеї України***Соловійов О.С.*

Роль Державної Фармакопеї у загальній системі забезпечення населення України лікарськими засобами та контролі їх якості ..... 5

*Гризодуб О.І., Євтіфеєва О.А., Проскуріна К.І.*

Особливості фармакопейних підходів щодо кількісного визначення лікарської рослинної сировини та сумарних фітопрепаратів ..... 7

*Котов А.Г.*

Дослідження з розробки та введення монографій на лікарську рослинну сировину і настоек на її основі до Державної Фармакопеї України ..... 31

*Чікалова С.О., Гризодуб О.І.*

Критерії прийнятності результатів контролю якості субстанцій при використанні методу титрування ..... 41

**До видання Державної Фармакопеї України 2-го видання***Тихонова С.О., Тихонов О.І., Гризодуб О.І., Юр'єва Г.Б.,**Гайдукова О.О., Товмасьєн Е.К., Скрипник-Тихонов Р.І.*

Пропозиції щодо розробки проектів загальних статей Державної Фармакопеї України «Пілюлі для гомеопатичних лікарських засобів» і «Пілюлі гомеопатичні насичені» ..... 55

**Фітохімічні дослідження***Кошовий О.М.*

Терпеноїдний склад листя евкаліпта з різних регіонів світу ..... 61

*Упир Т.В., Комісаренко М.А., Ковальова А.М., Кошовий О.М.*Ізопреноїдний склад спиртового екстракту пагонів *Ledum palustre* L. .... 67**Готові лікарські засоби***Ляпунов М.О., Пуртов О.В., Дунай О.В.*

Оптимізація властивостей розчинів катіонних антисептиків для зовнішнього застосування як лікарської форми ..... 70

*Мазур І.А., Бєленічев І.Ф., Кучеренко Л.І., Георгієвський Г.В.,**Бухтіярова Н.В., Павлюк І.В., Стеблюк В.С.*

Підходи щодо розробки та створення метаболітотропних препаратів — похідних 1,2,4-триазолу ..... 78

**Стандартизація лікарських засобів***Зінченко О.А.*

Визначення сквалену в рослинних оліях методом газової хроматографії ..... 82

*Зінченко О.А., Боброва М.Є., Андрющенко Т.Л., Зінченко І.О.*

Визначення концентрації амлодипіну методом спектрофлуориметрії у середовищах розчинення при контролі якості таблеток за показником «Розчинення» ..... 93

- 
- Рецензенти: чл.-кор. НАНУ, д.фарм.н., професор Георгієвський В.П.; к.фарм.н. Котов А.Г.; д.б.н., професор Маслова Н.Ф.; д.фарм.н. Півень О.П.; к.мед.н. Чайка Л.О.
  - Випуск підготували: Саматов Р.С., Тихоненко Т.М., Вовк О.Г., Тихоненко Н.І.
  - Рекомендовано до друку Вченою радою ДП «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції», протокол № 5 від 17.09.2012
  - Підписано до друку 20.09.12. Тираж 500 прим.
-

Мазур И.А., Беленичев И.Ф., Кучеренко Л.И., Бухтиярова Н.В., Георгиевский Г.В., Павлюк И.В., Стеблюк В.С.

Запорожский государственный медицинский университет  
НПО «Фарматрон»

### Подходы к разработке и созданию метаболитотропных препаратов – производных 1,2,4-триазола

На основании экспериментальных данных и результатов клинического применения тиотриазолина и его комбинированных лекарственных форм выявлены структурные фрагменты молекул, определяющих наличие и силу противоишемической, антиоксидантной, нейропротекторной, кардиопротекторной и энерготропной активности, что позволило на НПО «Фарматрон» синтезировать новое соединение на основе 1,2,4-триазола под рабочим названием «Лизиний». Лизиний относится к классу метаболитотропных препаратов и проявляет свойства кардиопротектора с выраженным влиянием на эндотелий сосудов миокарда. Разработаны лекарственные формы Лизиния (раствор для инъекций и пероральные лекарственные формы).

Начало нынешнего тысячелетия ознаменовалось значительным распространением сердечно-сосудистых заболеваний, занявших 1-2 место в структуре смертности населения промышленно развитых стран [1, 2]. Лидирующее место среди причин развития сердечной недостаточности занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС) и одно из ее грозных проявлений – инфаркт миокарда. Кроме того, ежегодно в мире около 6 млн человек переносят инсульт, 4.7 млн из них умирает [2]. Поэтому разработка средств для лечения патологий сердечно-сосудистой и центральной нервной систем (ЦНС) является актуальной проблемой фармации и медицины. С учетом растущей стоимости медицинской помощи и сопутствующих социальных проблем актуальна разработка и внедрение новых подходов, методов, схем терапии, способствующих реальному повышению клинической эффективности проводимой терапии. Важным элементом решения данной комплексной проблемы является создание новых высокоэффективных и безопасных лекарственных препаратов, применение которых приводит к снижению смертности, улучшению качества и продолжительности жизни. Многолетние исследования среди производных 1,2,4-триазола, проводимые на НПО «Фарматрон», позволили более чем из 10 000 соединений выявить одно, ставшее впоследствии препаратом «Тиотриазолин» [3, 4]. Он обладает широким спектром фармакологического действия: антиоксидантным, мембраностабилизирующим, противоишемическим, антиаритмическим, иммуномодулирующим, противовоспалительным, гепатопротекторным, кардиопротекторным [3, 5, 6, 7]. Тиотриазолин занял достойное место в арсенале метаболитотропных средств, и используется в виде различных лекарственных форм – таблеток, инъекционных растворов, мазей, суппозиториях, глазных капель [5].

В настоящее время, учитывая роль оксидативного стресса в механизмах повреждения клетки при большинстве заболеваний человека, практически обязательным является включение антиоксидантов в комплекс медикаментозного лечения с целью потенцирования действия средств базовой терапии. Кроме того, учитывая ряд серьезных побочных эффектов базовых средств, связанных с нарушением тонких звеньев метаболизма органов и тканей, назначение в комплексную терапию антиоксидантов может повысить безопасность предлагаемого медикаментозного лечения. В этой связи одним из перспективных подходов к созданию лекарственных средств, разрабатываемых на НПО «Фарматрон», является сочетание в молекулярном комплексе действующих веществ с совместимыми по физико-химическим и фармакологическим характеристикам антиоксидантами или метаболитами, и получение препарата на основе фиксированных комбинаций. Подобный подход обеспечивает защиту базового препарата от быстрого метаболизма в организме, улучшает его транспорт через биологические мембраны и снижает его токсичность, а также определяет его более высокую, по сравнению с применением в виде отдельных компонентов комплексного лечения, терапевтическую эффективность и позволяет пролонгировать эффект действующего вещества за счет повышения аффинности к рецептору органа-мишени. Результатом этого направления явилось создание двух комбинированных препаратов – тиоцетама и тиодарона [6, 1, 2]. На основе фиксированной комбинации тиотриазолина и пирацетама был создан эффективный ноотропный и нейропротекторный препарат «Тиоцетам», широко применяемый в неврологической, геронтологической, педиатрической и психиатрической практике. Тио-

цетам удачно сочетает в своем действии ноотропное, мнотропное, антигипоксическое действия пирацетама с антиоксидантным, противоишемическим, адаптогенным эффектом тиотриазолина. Удачным примером создания антиангинальных препаратов на основе фиксированных комбинаций с антиоксидантами является препарат «Тиодарон», в котором в качестве антиоксидантного компонента выбран тиотриазолин, а в качестве основного базового средства – антиаритмический и антиангинальный препарат амиодарон.

Многочисленные экспериментальные данные и результаты клинического применения тиотриазолина и его комбинированных лекарственных форм позволили выявить структурные фрагменты молекул, определяющих наличие и силу противоишемической, антиоксидантной, нейропротекторной, кардиопротекторной энерготропной активности. Анализ взаимосвязи «структура-активность» позволил определить перспективные направления создания новых биологически активных соединений на основе 1,2,4-триазола.

Целью настоящей работы явилось обобщение данных, на основе которых сформированы подходы к созданию нового оригинального метаболитотропного препарата – производного 1,2,4-триазола с выраженным влиянием на эндотелий сосудов миокарда.

*Материалы и методы*

При проведении химической модификации молекулы препарата-лидера Тиотриазолина на-

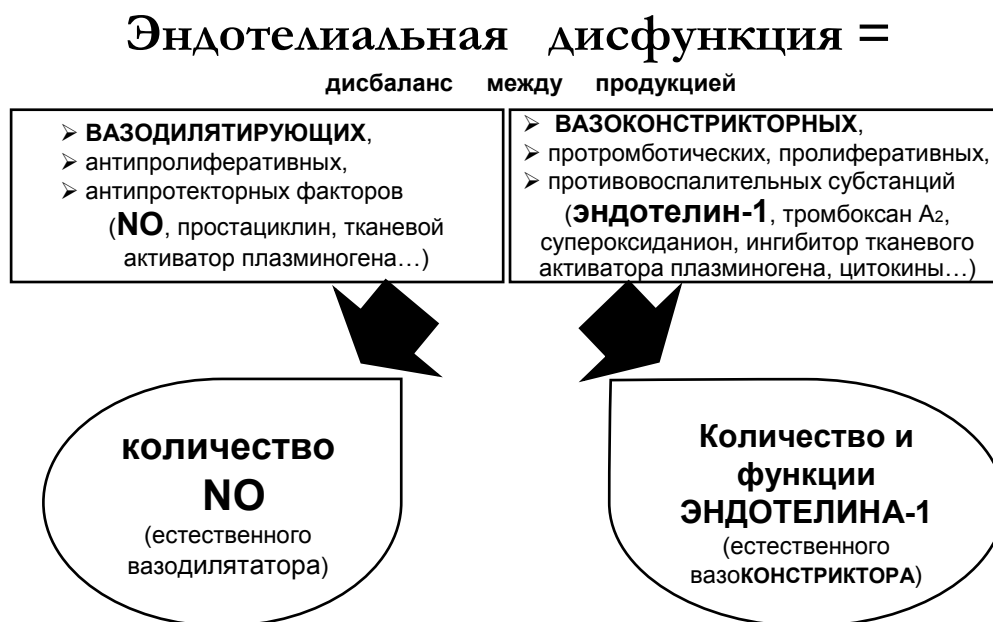
ми были получены новые препараты катионно-анионного действия. Наиболее активным явилось соединение, сочетающее в своей молекуле структурные фрагменты 3-метил-1,2,4-триазолил-5-тиоацета и L-лизина, проявляющего свойства депрессанта ЦНС с нейропротекторным действием, осуществляемым через усиление аффинности ГАМК-бензодиазепин-рецепторного комплекса. На основе этого соединения был создан новый оригинальный препарат «Лизиний» ((S)-2,6-диаминогексановой кислоты 3-метил-1,2,4-триазолил-5-тиоацетат) в виде раствора для инъекций и пероральных лекарственных форм [8, 9, 10].

*Результаты исследований и их обсуждение*

С помощью современных физико-химических методов (рентгеноструктурный анализ, масс-спектрометрия, ЯМР-, ИК- спектроскопия, высокоэффективная жидкостная хроматография, газожидкостная хроматография) установлено химическое строение лизиния. [11, 12, 13], также изучены его химические и физико-химические свойства, определены критические показатели качества, разработаны метододики контроля качества (МКК) и регламент производства [3].

Доклинические исследования препарата проведены согласно требованиям GLP, с участием ряда НИИ и вузов Украины. Выявлен широкий спектр биологического действия Лизиния. Препарат проявляет выраженные эндотелиопротекторные, кардиопротекторные, энерготропные, антиоксидантные, противоишемические, нейропротекторные и противовоспалительные

Рисунок 1



Механизм возникновения эндотелиальной дисфункции

свойства, он снижает экспрессию провоспалительного цитокина — IL-1 b, стимулирует клеточный иммунитет.

Кардиопротекторные свойства препарата направлены на повышение выживаемости кардиомиоцитов в период острой ишемии миокарда, улучшение показателей ЭКГ. Лизиний улучшает показатели кардиогемодинамики в условиях острой ишемии миокарда: нормализует систолическое артериальное давление, уменьшает проявления ишемической дисфункции левого желудочка — повышает давление в левом желудочке, увеличивает рабочие и систолические индексы сердца, снижает общее периферическое сопротивление сосудов. При стенокардии и инфаркте миокарда Лизиний улучшает энергетический метаболизм миокарда, интенсифицируя аэробные реакции образования АТФ, активирует компенсаторный малат-аспартатный шунт образования АТФ. Препарат активирует глутатионовое звено тиол-дисульфидной системы, снижает образование активных форм кислорода, снижает накопление маркеров оксидативного и нитрозирующего стресса.

Механизм терапевтического действия Лизиния обусловлен уникальным сочетанием кардиопротекторной и эндотелиопротекторной активности, что отличает его от других метаболитотропных препаратов. Эндотелиопротекторное действие препарата при гипертонической болезни и стенокардии обусловлено его способностью повышать плотность эндотелиоцитов сосудов миокарда и экспрессию васкулоэндотелиального фактора, а также регулировать образование NO, уменьшать образование пероксинитрита и гомоцистеина, повышать ак-

тивность супероксиддисмутазы и NO-синтазы, увеличивать сохранность восстановленных тиольных групп и L-аргинина (Рис. 1). При атеросклерозе, гипертонической болезни препарат повышает биодоступность NO, способен улучшать его транспортировку к клеткам-мишеням. Нейропротекторные свойства обусловлены превращением L-лизина (фрагмента Лизиния) в пипекоевую кислоту, которая усиливает аффинность ГАМК-бензодиазепинового рецепторного комплекса, и за счет этого снижает проявления глутаматной эксайтотоксичности. Лизиний повышает выживаемость нейронов сенсорной зоны коры, повышает содержание в них РНК, снижает количество нейронов с признаками апоптоза и нейродегенерации в условиях ишемического и геморрагического инсультов, нормализует функционирование компенсаторного ГАМК-шунта, повышает уровень АТФ в тканях мозга [14, 15].

Профилактическое назначение Лизиния повышает толерантность к физическим нагрузкам, нормализует энергетический метаболизм миокарда, уменьшает степень ишемического повреждения сердца в условиях острой физической гипоксии (Рис. 2). По силе терапевтического действия Лизиний превосходит референс-препараты — милдронат, пираретам и триметазидин [7, 8].

Лизиний рекомендуется к применению в качестве противоишемического и антиоксидантного средства с выраженным влиянием на эндотелий сосудов миокарда и головного мозга и метаболизм при сердечно-сосудистых заболеваниях с целью коррекции эндотелиальной дисфункции и энергетического метаболизма

Рисунок 2



Механизм противоишемического действия лизиния

миокарда. Лизиний применяется в комплексной терапии ишемической болезни сердца (стенокардия, инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность и дисгормональная кардиопатия), атеросклероза, артериальной гипертензии, дилатационной кардиомиопатии, ожирении, сахарном диабете, гипергомоцистеинемии. Кроме того, препарат может назначаться при пониженной работоспособности, физическом перенапряжении, синдроме абстиненции при хроническом алкоголизме (в комбинации со специфической терапией алкоголизма), в комплексной нейропротекторной терапии черепно-мозговых травм, мозговых инсультов, алкогольной энцефалопатии, токсическом и инфекционном поражении мозга.

Изучение общетоксического действия и специфической токсичности раствора для инъекций и пероральных лекарственных форм Лизиния показало их низкую токсичность. Так, LD<sub>50</sub> лекарственных форм Лизиния при различных путях введения трем видам животных находится в пределах от 7000 мг/кг до 22000 мг/кг, что относит данный препарат к V классу токсичности. В результате исследования также не выявлено побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой, нервной и пищеварительной систем, кровотечения и иммунитета [7, 8].

#### Выводы

1. На НПО «Фарматрон» разработан высокоэффективный метаболитотропный кардиопротектор с выраженным влиянием на эндотелий сосудов миокарда и головного мозга (Лизиний) и установлены некоторые звенья эндотелиопротекторного и кардиопротекторного действия.

2. «Лизиний по силе эндотелиопротекторного, кардиопротекторного, энерготропного, антиоксидантного, противоишемического, нейропротекторного и противовоспалительного действия превосходит референс-препараты — милдронат, пирацетам и триметазидин.

3. Разработанный препарат Лизиний и лекарственные формы на его основе - раствор для инъекций и пероральные лекарственные формы относятся к V классу токсичности.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Метаболические кардиопротекторы: фармакологические свойства и их применение / В.А. Визир, Н.А. Волошин, И.А. Мазур, И.Ф. Беленичев. - Запорожье, 2006. - 34 с.
2. Рациональная нейропротекция / И.Ф. Беленичев, В.И. Черный, Ю.М. Колесник, Л.И. Кучеренко. - Донецк: Издательский дом Заславского, 2008. - 264 с.
3. Мазур И.А. Тиотриазолин / И.А. Мазур, Н.А. Волошин, И.С. Чекман. - Запорожье-Львов: Наутилус, 2005. - 156 с.
4. Effect of spin trapping compound PBN and Thiotriazoline on the outcome from experimental middle cerebral artery occlusion / Ihor Belenichev, Ivan Mazur, Nina Buhtiyarova, Lyudmyla Kucherenko // Molecular Pharmacology. — 2010. - Vol. 1. — Is. 3. - P. 90-95.

5. Мазур И.А. Метаболитотропные препараты / И.А. Мазур, И.С. Чекман, И.Ф. Беленичев. - Запорожье, 2007. - 309 с.
6. Тиотриазолин, тиодарон в лечении сердечно-сосудистой патологии / И.А. Мазур, Н.А. Волошин, В.А. Визир, И.Ф. Беленичев. - Запорожье: Печатный мир, 2011. - 303 с.
7. Influence of Antioxidants on Delayed Mechanisms of Neuron Injury in Ischemia Conditions / Ihor Belenichev, Ivan Mazur, Nina Buhtiyarova, Lyudmyla Kucherenko, Sergey Pavlov: 2<sup>nd</sup> Internathional Conference on Druge Discovery and Therapy. Dubai, 1-4 Feb. 2010. - Dubai, 2010. — P. 21.
8. Пат. 2370492 РФ, МПК С07D 249/12 (2006.01), А61К 31/41 (2006.01). Лизиний (3-метил-1,2,4-триазолил-5-тиоацетат), проявляющий нейропротективное, ноотропное, кардиопротективное, эндотелиотропное, противоишемическое, антиоксидантное, противовоспалительное и противовоспалительное действие, обладающий низкой токсичностью: Пат. 2370492 РФ, МПК С07D 249/12 (2006.01), А61К 31/41 (2006.01) И.А. Мазур, И.Ф. Беленичев, Ю.М. Колесник, А.В. Абрамов, Л.И. Кучеренко, Н.А. Волошин, И.С. Чекман, В.И. Мамчур, Н.А. Горчакова, Г.В. Георгиевский, Т.А. Грошовый; ООО «НПО Фарматрон». - № 2007121014/04; Заявл. 04.06.07; Опубл. 20.10.09.
9. Пат. 86668 Украины, МПК С07D 249/08 (2006.01), А61К 31/4196 (2006.01), А61Р 9/00, А61Р 9/10 (2006.01), А61Р 25/28 (2006.01). Лизиний (3-метил-1,2,4-триазолил-5-тиоацетат): Пат. 86668 Украины, МПК С07D 249/08 (2006.01), А61К 31/4196 (2006.01), А61Р 9/00, А61Р 9/10 (2006.01), А61Р 25/28 (2006.01) I.A. Mazur, I.F. Belenichev, Yu.M. Kolesnik, A.V. Abramov, L.I. Kucherenko, M.A. Voloshin, I.S. Chekman, V.I. Mamchur, N.O. Gorchakova, G.V. Georgievskiy, T.A. Groshoviy; TOB «HBO Farmatron». — № a200705865; Заявл. 25.10.07; Опубл. 12.05.09, Бюл. № 9.
10. Экспрессия васкулоэндотелиального фактора роста и характеристика эндотелиоцитов сосудов головного мозга животных с церебральной ишемией: фармакологические эффекты нового метаболитотропного препарата «Лизиний» / И.Ф. Беленичев, И.А. Мазур, Л.И. Кучеренко, Н.В. Бухтиярова // Патология. - 2011. - Т. 8, № 2. - С. 89-95.
11. Георгиевский Г.В. Будова та критичні показники якості препарату лизиній / Г.В. Георгиевський, І.А. Мазур // Фармаком. — 2011. - № 4. - С. 40-48.
12. Георгиевский Г.В. Методики оценки критических показателей качества в фармацевтической разработке субстанции D,L-лизиния-3-метил-1,2,4-триазолил-5-тиоацетата и 0.25 % раствора для инъекций / Г.В. Георгиевский // Фармацевтический журнал — 2012. - № 2.
13. Георгиевский Г.В. Хроматографические методы анализа в синтезе и контроле качества новых отечественных препаратов — производных 1,2,4-триазола / Г.В. Георгиевский: Річна сесія наукової ради з проблем «Аналітична хімія» НАНУ. — Гурзуф, 2012. - С. 89.
14. Беленічев І.Ф. Ефекти нового ендотеліопротектора «Лізиній» на систему глутатіону та NO-синтазу активність у головному мозку за умов гострої церебральної ішемії / І.Ф. Беленічев, І.А. Мазур, Л.І. Кучеренко // Фармакологія та лікарська токсикологія. - 2011. - № 3 (22). - С. 40-45.
15. Состояние энергетического метаболизма при церебральной ишемии и его модуляция производными L-лизина / А.А. Егоров, И.Ф. Беленичев, И.А. Мазур, Г.В. Георгиевский, М.А. Егоров // Український науково-методичний молодіжний журнал. - Спеціальний випуск. — 2011. - № 4. — С. 49-50.

#### Резюме

Мазур І.А., Беленічев І.Ф., Кучеренко Л.І., Георгиевський Г.В., Бухтиярова Н.В., Павлюк І.В., Стеблюк В.С.

#### Підходи щодо розробки та створення метаболитотропних препаратів – похідних 1,2,4-триазолу

На підставі експериментальних даних і результатів клінічного застосування тиотриазоліну та його комбінованих лікарських форм виявлено структурні фрагменти молекули, що визначають наявність і силу протиішемічної, антиок-

сидантної, нейропротекторної, кардіопротекторної й енергетичної активності, що дозволило на НВО «Фарматрон» синтезувати нову сполуку на основі 1,2,4-триазолу під робочою назвою «Лізиній». Лізиній відноситься до класу метаболітотропних препаратів і виявляє властивості кардіопротектора із вираженим впливом на ендотелій судин міокарда. Розроблено лікарські форми Лізинію (розчин для ін'єкцій і пероральні лікарські форми).

#### Summary

Mazur I.A., Belenichev I.F., Kucherenko L.I. Bukhtiyarova N.V., Georgievsky G.V., Pavlyuk I.V., Steblyuk V.S.

#### Approaches to the design and development of metabolitotropic drugs (derivatives of 1,2,4-triazole)

Based on experimental and clinical data for thiotriazoline and combined dosage forms the structural fragments of molecules, which could have an impact on the presence and the manifestation of anti-ischemic, anti-inflammatory, antioxidant, neuroprotective, cardioprotective, energotropic effects have been identified; this allowed the SPA «Farmatron» to synthesize a new substance based on 1,2, 4-triazole with the working name «Lyziniy» was found to be a metabolitotropic drugs, it demonstrated cardioprotective effects with the significant impact on the vascular endothelium of a myocardium. The lysine dosage forms (injection and oral dosage forms) have been developed.

**Мазур Иван Антонович.** Д.фарм.н. Профессор кафедры фармацевтической химии Запорожско-

го государственного медицинского университета (ЗГМУ).

**Беленичев Игорь Федорович.** Д.б.н. Профессор. Зав. кафедрой фармакологии и медицинской рецептуры ЗГМУ.

**Кучеренко Людмила Ивановна.** Д.фарм.н. Зав. кафедрой фармацевтической химии ЗГМУ.

**Бухтиярова Нина Викторовна.** К.мед.н. Доцент кафедры фармакологии и медицинской рецептуры ЗГМУ.

**Георгиевский Геннадий Викторович.** К.фарм.н. Ст. науч. сотр. Руководитель научного направления «Экстемпоральные лекарственные средства» отдела ГФУ Государственного предприятия «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств».

**Павлюк Иван Владимирович.** Ст. лейтенант МВД Украины. Эксперт-криминалист. Соискатель кафедры фармацевтической химии ЗГМУ.

**Стеблюк Виктор Сергеевич.** Студент 5 курса медицинского факультета ЗГМУ.

## Стандартизація лікарських засобів

УДК 543.544.32:664.34

Зинченко А.А.

Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств»

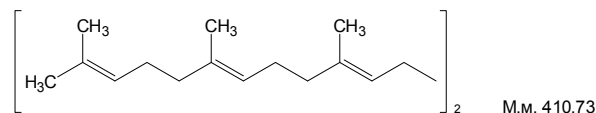
### Определение сквалена в растительных маслах методом газовой хроматографии

Разработаны три варианта газохроматографических методик качественного и количественного определения сквалена в растительных маслах без предварительного выделения неомыляемого остатка и изучены их метрологические характеристики. Показано, что наличие в растительных маслах таких высококипящих соединений, как триглицериды жирных кислот существенно влияет на метрологические характеристики методик и не позволяет проводить количественное определение на капиллярных колонках при обычной схеме подключения. Предложен вариант пневматической схемы с обратной продувкой начальной части хроматографической колонки, при котором влияние триглицеридов на метрологические характеристики методики минимизировано.

Сквален (2,6,10,15,19,23-гексаметил-тетракоза-2,6,10,14,18,22-гексаен) является одним из биологически активных компонентов целого ряда растительных масел. Эти масла применяют в фармацевтической, пищевой и косметической промышленности. Из растительных масел самое высокое содержание сквалена (до 9 %) имеют масла, полученные из семян семейства амарантовые (*Amaranthaceae*) [1]. Значительно в меньших концентрациях сквален присутствует в масле зародышей пшеницы, в масле аронии черноплодной, а также в оливковом и

арахисовом маслах.

Рисунок 1



Структурная формула сквалена

Сквален обладает антиоксидантной активностью и является предшественником других биологически активных веществ — стероидных соединений, простагландинов и других