

ОПТИМІЗАЦІЯ ТА СТАНДАРТИЗАЦІЯ ВИРОБНИЦТВА ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ ЕХІНАЦЕЇ ПУРПУРОВОЇ

Баула О.П., Бессарабов В.І., Нікітіна О.О., Данюк І.І.

Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра промислової фармації,
м Київ, Україна, e-mail: baulapharma@gmail.com

У статті представлені підходи до впровадження заходів по оптимізації та стандартизації виробництва лікарських засобів у рідких формах для орального застосування на основі Ехінацеї пурпурової. Показано, що застосування ультразвукового обладнання на стадії екстрагування біологічно активних речовин із Ехінацеї пурпурової корені призводить до інтенсифікації процесу, поліпшення технологічних параметрів та забезпечує сталість якісних та кількісних показників готового лікарського засобу. Розроблена стратегія контролю виробництва лікарських рослинних засобів на основі Ехінацеї пурпурової, яка охоплює контроль за культивуванням, збиранням та транспортуванням лікарської рослинної сировини, відповідністю вихідної сировини фармакопейним вимогам, умовами виробництва, параметрами технологічного процесу, показниками якості готового лікарського засобу.

Ключові слова: лікарська рослинна сировина, лікарський рослинний засіб, екстрагування, Ехінацея пурпура, технологічний процес, стратегія контролю

OPTIMIZATION AND STANDARDIZATION OF THE PRODUCTION OF HERBAL MEDICINAL PRODUCTS BASED ON ECHINACEA PURPUREA

Baula O.P.¹, Bessarabov V.I.¹, Nikitina O.O.¹, Danuk I.I.¹

¹Kyiv National University of Technologies and Design, Department of Industrial Pharmacy, Kyiv, Ukraine, e-mail: baulapharma@gmail.com

The article presents approaches to the implementation of measures to optimize and standardize the production of medicinal products in liquid dosage forms for oral use on the basis of Echinacea purpurea. It was shown that the use of ultrasound equipment at the stage of extraction of biologically active substances from Echinacea purpurea root leads to intensification of the process, improvement of technological parameters and ensures the constancy of qualitative and quantitative indicators of the finished herbal medicinal product. The control strategy has been developed for the production of herbal medicinal products based on Echinacea purpurea, which includes monitoring cultivation, collection, transportation of herbal medicinal substances, compliance of raw materials with pharmacopoeial requirements, production condition, technological process parameters and indicator of the finished medicinal product.

Key words: herbal medicinal substance, herbal medicinal products, extraction, Echinacea purpurea, technological process, control strategy

На фармацевтичному ринку України сегмент продукції, до складу якої входить лікарська рослинна сировина (ЛРС), має стійку тенденцію до зростання на рівні 10%. За даними аналітичної компанії «Global Industry Analysts, Inc» світовий ринок обсягів продажів біологічно активних добавок і лікарських засобів рослинного походження пересягнув межу у 100 млрд. дол. США [1]. Зростаюча прихильність населення до

лікування лікарськими рослинними засобами (ЛРЗ) як в Україні, так і у світі пояснюється встановленими фармакологічними властивостями та помірними ризиками розвитку побічних реакцій. Більшість ЛРЗ мають тривалий історичний шлях у лікувальній практиці як препарати з доведеною ефективністю та встановленим рівнем безпеки і відносяться відповідно до нормативних вимог [2] до типів лікарських засобів з добре вивченим медичним застосуванням або до традиційних лікарських засобів. На підставі тривалого використання такі ЛРЗ мають достатню доказову базу щодо їх фармакологічної дії, способу застосування, дозувань, побічних реакцій і не потребують проведення додаткових токсикологічних, фармакологічних досліджень та клінічних випробувань при отриманні дозволу на медичне застосування. Для лікарських засобів на основі лікарської рослинної сировини (ЛРС) основна відповідальність за ефективність, безпеку та якість покладається на науково обгрунтовану фармацевтичну розробку з впровадженням заходів по оптимізації технологічного процесу та стандартизації ЛРЗ, якісну організацію виробництва відповідно до вимог належної виробничої практики, правильно розроблену та впроваджену ефективну систему забезпечення якості від вихідної сировини до готового препарату на основі управління ризиками для якості [3].

До типу традиційних лікарських засобів можуть бути віднесені ЛРЗ на основі Ехінацеї пурпурової (*Echinacea purpurea* (L.) Moench), які застосовуються у медичній практиці як в Україні, так і у світі понад 30 років. З літературних джерел відомо, що до хімічного складу Ехінацеї пурпурової входить 256 біологічно активних речовин та вторинних метаболітів різних класів, що забезпечують широкий спектр фармакологічної дії препаратів на її основі [4]. Згідно даних Державного реєстру лікарських засобів України [5] ЛРЗ, до складу яких входять активні речовини Ехінацеї пурпурової, належать до різних фармако-терапевтичних груп, а саме: препарати, що стимулюють процеси імунітету, рецептори слизових оболонок, шкіри та підшкірних тканин, тонізують центральну нервову систему, мають протизапальну, антибактеріальну та противірусну дію. Препарати Ехінацеї пурпурової сприяють підвищенню фагоцитарної активності нейтрофілів та макрофагів, стимулюють синтез інтерлейкіну-1 і трансформацію В-лімфоцитів у плазматичні клітини, покращують функції Т-хелперів, нормалізують процеси обміну речовин в організмі. Механізми фармакологічної дії препаратів ехінацеї визначаються комплексом унікальних

біологічно активних речовин, склад якого безпосередньо залежить від умов культивування, збирання та технологій обробки ЛРС.

Для промислового виробництва готових лікарських засобів у якості ЛРС використовують як наземну частину рослини (траву), так і кореневища з коренями Ехінацеї пурпурової, з яких отримують біологічно активні речовини за екстракційною технологією з застосуванням таких методів, як мацерація, ремацерація, перколяція або за технологією отримання соку зі свіжої сировини. Проведений інформаційних пошук свідчить, що найбільш застосованою ЛРС для виробництва екстракційних препаратів у рідких лікарських формах для орального застосування є кореневища з коренями Ехінацеї пурпурової [5]. Ця ЛРС містить унікальний комплекс біологічно активних речовин, до якого входять полісахариди (гетероксилани, арабінорамногалактани, інулін), фенольний глікозид ехінакозид, з яким саме пов'язують імуностимулюючу дію, фенольні кислоти (цикорієву, кофейну та хлорогенову). В сировині присутні бетаїн, фітомеланін, флавоноїди, жирні та ефірні олії, глікозиди, фітостерини, смоли, макроелементи (магній, калій, залізо), мікроелемент алюміній. Останнім часом доведено наявність алкалоїдів піролізидинового типу будови (тусілягін та ізотусілягін).

Актуальним завданням при розробці технології виробництва готових лікарських засобів на основі Ехінацеї пурпурової корені є впровадження заходів по оптимізації та стандартизації щодо вихідної сировини, процесу екстрагування, стратегії контролю на усіх етапах виробництва, які мають забезпечувати сталість складу активних речовин і переконливо гарантувати, що кожна одиниця препарату у кожній промисловій серії буде мати належну якість і відповідати встановленим фармакологічним властивостям, відповідному рівню безпеки.

Мета дослідження: Метою дослідження стала розробка технології виробництва лікарського засобу на основі Ехінацеї пурпурової корені (*Echinaceae purpureae radix*) у формі настойки для орального застосування з впровадженням науково обґрунтованих підходів до оптимізації та стандартизації для отримання препаратів належної якості з доведеною ефективністю та відповідного рівня безпеки.

Матеріал і методи дослідження. В дослідженні використовували ЛРС, що являла собою висушені кореневища з коренями Ехінацеї пурпурової. Також були проведені дослідження щодо технологічного процесу виробництва настойки та

стратегії контролю. Для розробки підходів до оптимізації та стандартизації технології виробництва лікарських засобів у рідкій формі для орального застосування на основі Ехінацеї пурпурової корені застосовувались технологічні, хімічні, фізико-хімічні, фармако-технологічні методи, а також методи системного підходу, бібліографічний, інформаційний пошук, узагальнення та аналізу. У процесі досліджень були задіяні фармакопейні та нормативні вимоги до якості ЛРС та готового ЛРЗ, правила належної практика культивування та збирання вихідної сировини рослинного походження, належної виробничої практики та підходи щодо управління ризиками для якості.

Результати дослідження. На основі проведеного інформаційного пошуку, аналізу літературних даних та проведених експериментальних досліджень щодо складу, лікарської форми, технологічного процесу, специфікацій якості лікарських засобів на основі кореневищ з коренями Ехінацеї пурпурової були розроблені заходи по оптимізації та стандартизації, які мають забезпечити виробництво препаратів належної якості, встановленої ефективності та безпеки. Було встановлено, що основні підходи до впровадження заходів по оптимізації та стандартизації виробництва лікарських засобів на основі Ехінацеї пурпурової мають бути спрямовані на:

- належну практику культивування та збирання сировини Ехінацеї пурпурової;
- надійність транспортування зібраної ЛРС до виробника готового лікарського засобу;
- відповідність Ехінацеї пурпурової корені монографії Державної фармакопеї України (ДФУ) [6];
- обґрунтованість складу та лікарської форми ;
- валідність процесу екстрагування комплексу діючих речовин Ехінацеї пурпурової корені та виробництва готового лікарського засобу;
- обґрунтованість специфікацій якості готового лікарського засобу при випуску та для терміну зберігання.

Впровадження стандартизованого підходу до виробництва лікарського засобу на основі Ехінацеї пурпурової розпочинали з використання ЛРС, вирощування якої мало здійснюватись відповідно до вимог нормативного документу СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2012 «Настанова. Лікарські засоби. Належна практика культивування та збирання вихідної сировини рослинного походження» [7]. Для забезпечення якості ЛРЗ визначалось географічне походження ЛРС та умови за яких вона зростала. Були розроблені вимоги

до ґрунту для вирощування Ехінацеї пурпурової, який не має бути забруднений стічними водами, важкими металами, відходами виробництва, засобами захисту рослин тощо. Під час вирощування має здійснюватись належний догляд за рослинами та їх захист. Збір ЛРС має проводитись вручну у період цвітіння за найсприятливіших погодних умов. Зібрана ЛРС має бути розміщена у контейнерах з полімерного матеріалу, що мінімізує вплив на сировину зовнішніх факторів. Затверджені постачальники ЛРС мають своєчасно, з дотриманням умов транспортування доставити ЛРС на склад сировини виробника готового лікарського засобу.

При розробці технології було запропоновано використовувати висушені підземні частини Ехінацеї пурпурової, які являть собою кореневища до 15 см завдовжки, червонувато-коричневого кольору із численними основами стебел коренями, що спіралью скручені з дрібно сітчастою поверхнею від світло-коричневого до темно-коричневого кольору. Контроль параметрів та характеристик Ехінацеї пурпурової корені мають здійснюватись під час вхідного контролю на виробництві готового лікарського засобу за специфікацією, показники та допустимі межі якої розроблені відповідно до вимог національної монографії ДФУ «Ехінацеї пурпурової корені^N» [6].

Вибір лікарської форми та оптимізацію складу проводили на підставі маркетингових досліджень вітчизняного фармацевтичного ринку, аналізу інформації з Державного реєстру лікарських засобів України [5] з урахуванням загальних вимог ДФУ [8] та нормативного документу щодо фармацевтичної розробки лікарських засобів [9]. З метою розробки препарату, який відповідає умовам його віднесення до традиційних лікарських засобів, була обрана лікарська форма настоянка, як загальноприйнята для рідких препаратів орального застосування з ЛРС. До складу препарату входять діючі речовини, що отримані під час екстрагування кореневищ з коренями Ехінацеї пурпурової та 40% етиловий спирт, який використовувався як екстрагент.

Розробка технологічного процесу виробництва лікарського засобу у формі настоянка з Ехінацеї пурпурової корені здійснювалась з застосуванням підходів до оптимізації та інтенсифікації. На стадії отримання екстракту з ЛРС був задіяний метод протитечійного екстрагування з використанням батареї з 4 перколяторів, який полягав у тому, що найбільш виснажену ЛРС екстрагували свіжоприготовленим 40% етиловим спиртом, а концентровану витяжку збирали з перколятора зі щойно завантаженої

сировини. Як відомо, протитечійний принцип подачі ЛРС та екстрагента забезпечує безперервне перемішування не лише рідкої, але й твердої фази, сприяє досягненню високої різниці концентрацій, конвективній дифузії речовин у шарі екстрагента і створенню ефективної поверхні екстракції, що значно інтенсифікує процес екстрагування [10]. Крім того, для додаткової інтенсифікації та оптимізації параметрів стадії екстрагування було запропоновано задіяти локальні ультразвукові установки з потужністю опромінювання 2,4 кВт. Ультразвукову обробку проводили у три етапи по 3 години на кожному етапі при температурі 20 ± 5 °С. Застосування ультразвукових коливань на стадії екстрагування сприяло прискоренню просочення сировини і розчиненню вмісту клітин, виникненню турбулентних та вихрових потоків у прилеглому дифузійному шарі екстрагента. За рахунок застосування ультразвукових установок час проведення стадії екстрагування діючих речовин з кореневищ з коренями Ехінацеї пурпурової скоротився у 8 разів при досягненні відповідного якісного та кількісного складу біологічно активних речовин. Отримані на стадії екстрагування витяжки відстоюють протягом 72 годин при температурі 9 ± 1 °С і фільтрують. Фасують лікарський засіб Ехінацеї, настойка, по 30 мл у флакони із закупорюванням пробками-крапельницями та подальшим пакуванням у картонні коробки разом з інструкцією для медичного застосування. Було визначено, що критичними стадіями технологічного процесу є стадії екстрагування та наповнення флаконів, які мають проходити валідацію. Також, запропонована стратегія контролю передбачає контроль на усіх етапах виробництва, включаючи підготовку приміщень та обладнання відповідно до вимог належної виробничої практики [11], параметри технологічного процесу (час перемішування, відстоювання, об'єм зливів, температуру, потужність опромінювання), показники якості нерозфасованої продукції та готового лікарського засобу.

Розробка основних підходів до формування специфікацій якості для нерозфасованої продукції та готового лікарського засобу при випуску і для терміну придатності здійснювалась з дотриманням вимог ДФУ [8] з урахуванням рекомендацій керівництв щодо специфікацій для ЛРЗ, прийнятих у Європейському Союзі [12]. Перелік показників якості та допустимі межі у специфікаціях були розроблені на підставі особливостей ЛРС, лікарської форми, складу препарату, технологічного процесу. Якісний склад біологічно активних речовин у нерозфасованій продукції і

готовому препараті визначали за ідентифікацією пентозанів, поліфенольних сполук, полісахаридів, інуліну, кофейної та цикорієвої кислот, шляхом проведення якісних реакцій та тонкошарової хроматографії. Кількісний вміст активних речовин у отриманій настойці оцінювали методом УФ-спертофотометрії, визначаючи суму фруктозанів, яких у перерахунку на фруктозу має бути не менше 0,05%. Крім показників ідентифікації та кількісного вмісту до специфікації були включені показники щодо характеристики зовнішнього вигляду настойки, вмісту етанолу, якого має бути не менше 41%, домішок метанолу і 2-пропанолу, яких має бути не більше 0,05% (об/об) кожної, важких металів, регламентація яких до 10 ppm, сухого залишку, який має бути не менше 0,5%, об'єм вмісту флакону, що складає не менше 30 мл, мікробіологічної чистоти, яка відповідає допустимим межах загального числа життєздатних аеробних мікроорганізмів та відсутність окремих видів мікроорганізмів відповідно до вимог статті 5.1.8. «Мікробіологічна чистота готових рослинних лікарських засобів для орального застосування та екстрактів, що використовуються для їх виготовлення» ДФУ [8]. У специфікації для терміну зберігання готового лікарського засобу за показником щодо характеристики зовнішнього вигляду настойки вказується, що у процесі зберігання допускається утворення осаду.

Розроблена стратегія контролю передбачає, що контроль показників щодо ідентифікації активних речовин, кількісного визначення суми фруктозанів, вмісту етанолу та його домішок, може здійснюватись на нерозфасованій продукції, а показники по важким металам, сухому залишку, об'єму вмісту флакону, мікробіологічній чистоті мають перевірятись у готовому лікарському засобі.

Таким чином, запланований комплекс контрольних заходів, до яких увійшли контроль параметрів та характеристик ЛРС, допоміжної речовини, упаковки, умов функціонування приміщень та обладнання, контроль кожній стадії технологічного процесу виробництва, нерозфасованої продукції та готового лікарського засобу при випуску та протягом терміну придатності, становить стратегії контролю при виробництві лікарського засобу на основі Ехінацеї пурпурової корені у формі настойки для орального застосування, що забезпечить функціональні характеристики процесу та ефективність, безпеку та якість препарату.

Висновки.

1. Розроблені підходи до оптимізації та стандартизації технології виробництва лікарських засобів у рідкій формі для орального застосування на основі кореневищ з коренями Ехінацеї пурпурової гарантують отримання препарату належної якості з встановленою ефективністю та безпекою.

2. Застосування ультразвукових коливань на стадії екстрагування призвело до значної інтенсифікації процесу та отримання екстракту з відповідним вмістом біологічно активних речовин.

3. Запровадження ефективної стратегії контролю на усіх етапах виробництва лікарського засобу від умов культивування та збирання вихідної сировини рослинного походження до контролю готового лікарського засобу є надійною гарантією якості, ефективності та безпеки препарату.

Список літератури.

1. Global Industry Analysts, Inc. A Worldwide Business Strategy & Market Intelligence Source. [Електронний ресурс] // www.strategyr.com.
2. Наказ МОЗ України від 26.08.2005 р. №426 (у редакції наказу МОЗ України від 23.07.2015 р. №460) «Порядок проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення» [Електронний ресурс] – Режим доступу: [www/moz.gov.ua](http://www.moz.gov.ua).
3. Баула О.П., Деркач Т.М. Забезпечення якості лікарських засобів рослинного походження: аналіз та перспективи // Фармацевтичний часопис, 2017.- №2.- С.79-86.
4. Guarnerio CF, Fraccaroli M, Gonzo I, Pressi G, Dal Toso R, Guzzo F, Levi M. Metabolomic analysis reveals that the accumulation of specific secondary metabolites in *Echinacea angustifolia* cells cultured in vitro can be controlled by light // *Plant Cell Rep.* 2012. Vol. 31(2).- P. 361-367.
5. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс] // URL: www.drlz.kiev.ua.

6. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» - 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014.- Т.3.- с.318-320.
7. СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2012 «Настанова. Лікарські засоби. Належна практика культивування та збирання вихідної сировини рослинного походження» Київ. - МОЗ України. -2012.- 13 с.
8. Державна Фармакопея України: в 3 ч./ Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» - 2-е вид. – Харків, 2015. – Т.1. – 1128 с.
9. СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011. «Настанова. Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICH Q 10)». - Київ. - МОЗ України. – 2011.- 24 с.
10. Технологія ліків промислового виробництва : підручник для студ. вищ. навч. заклад.: в 2 –х ч. / В.І. Чуєшов, Є.В.Гладух, І.В.Сайко та ін..- 2-е вид., перероб. і доп.- Х.: НФаУ: Оригінал, 2012.-Ч.1.-694 с.
11. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016 «Настанова. Лікарські засоби. Належна виробнича практика». – К.: МОЗ України. – 2016.- 357 с.
12. ЕМА/НМРС/162241/2005 Rev.2 Guideline on specifications: test procedures and acceptance criteria for herbal substances, herbal preparation and herbal medicinal products/ tradition herbal medicinal products, 31 March 2011, 25 p. // [Електронний ресурс] – Режим доступу: - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/09/WC500113210.pdf