

УДК 615.014.47

## ЭМПИРИЧЕСКИЙ РАСЧЕТ СОСТАВА ЖИРНЫХ КИСЛОТ И ГЛИЦЕРИНОВ В ОЦЕНКЕ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

А.Н. Фетисова, В.А. Попков, А.Н. Кузьменко

*(Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова; e-mail: earnesthauer@mtu-net.ru)*

**На основании эмпирических показателей состава и качества лекарственных средств, изготовленных из масличного растительного сырья, разработана последовательность расчета состава жирных кислот и глицеринов, которая может быть использована для скрининговой оценки потенциальных фальсификаций и выявления недоброкачественной продукции.**

Увеличение доли фальсифицированных лекарственных средств представляет собой проблему, связанную, во-первых, с угрозой здоровью населения, во-вторых, с многомиллионными потерями для государственной казны и частных производителей, включая недополученную прибыль, расходы на борьбу с контрафактной продукцией и защиту прав в области интеллектуальной собственности. По данным независимых исследований, доля фальсифицированных лекарственных средств на российском рынке фармацевтической и парафармацевтической продукции составляет 12% [1].

В разработке мероприятий по противодействию фальсификации лекарственных средств и биологически активных добавок (БАД) принимают участие различные международные организации, особенно активно в данном направлении действует ВОЗ [2]. В соответствии с определением ВОЗ под фальсифицированным лекарственным средством понимается «фармацевтический продукт, который преднамеренно и обманным образом снабжен ложной маркировкой в отношении его подлинности и/или источника происхождения. Фальсификация может относиться как к фирменным, так и к воспроизведенным препаратам (генерикам); к фальсифицированным продуктам относятся изделия с надлежащими ингредиентами или с неправильными ингредиентами, не содержащие активных ингредиентов, с несоответствующим количеством активного ингредиента или лекарственного средства в поддельной упаковке» [3]. Значительное количество фальсифицированной и недоброкачественной продукции выявляется среди лекарственных препаратов и БАД природного происхождения, в частности изготовленных из жиромасличного лекарственного растительного сырья (ЛРС). Основными видами фальсификаций указанных лекарственных средств

природного происхождения является либо продукция, содержащая иные активные ингредиенты, не соответствующие указанным на этикетке, либо продукция, содержащая активные ингредиенты, источник происхождения которых отличается от источника, указанного на этикетке.

### Анализ

Вышеперечисленные факторы, а также большое количество образцов, требующих проверки, при сравнительно высокой стоимости фармакопейных анализов обуславливают необходимость изменений в системе контроля качества лекарственных средств. В связи с этим ВОЗ рекомендует использовать упрощенные тесты – так называемые методы скрининговой оценки. Методы скрининговой оценки потенциальных фальсификаций, не заменяя фармакопейные методы проверки, позволяют достаточно быстро и с меньшими затратами выявлять фальсифицированные лекарственные средства или БАД.

Если масличное ЛРС имеет неспецифичный состав ацилглицеринов жирных кислот и характеризуется отсутствием каких-либо специфичных сопутствующих веществ, обнаружение в препарате или БАД примеси других жирных масел, которые имеют сходный состав ацилглицеринов жирных кислот, является трудоемкой задачей, не всегда приводящей к однозначным решениям.

Особую сложность представляет обнаружение примеси масла семян подсолнечника в препаратах и БАД масло семян тыквы и масла зародышей пшеницы даже с использованием хроматографических методов идентификации жирных кислот, так как жирнокислотный состав ацилглицеринов указанных масел представлен в основном неспецифичными жирными кислотами:  $C_{16:0}$ ,  $C_{18:0}$ ,  $C_{18:1}$ ,  $C_{18:2}$ .

В настоящем исследовании на основании эмпирических показателей состава и качества (ПСК) препаратов и БАД, изготовленных из масличного ЛРС, разработана последовательность расчета состава жирных кислот и глицеринов, которая может быть использована для скрининговой оценки потенциальных фальсификаций и выявления недоброкачественной продукции среди указанной группы лекарственных средств.

### Методика

В качестве базовых объектов были выбраны БАД масло семян тыквы [4], тыквин [5], витадиол [6], масло зародышей пшеницы [7], препарат тыквел [8], имеющие неспецифичный состав ацил-глицеринов жирных кислот и характеризующиеся отсутствием каких-либо специфичных сопутствующих веществ. Исследование проведено на пяти сериях каждого из объектов.

Для расчета состава жирных кислот и глицеринов были определены следующие ПСК объектов исследования: число омыления, кислотное число, содержание неомыляемых веществ и содержание свободных жирных кислот. Число омыления и кислотное число определяли в соответствии с методиками Государственной Фармакопеи XI издания. При определении кислотного числа использовали потенциометрический контроль конечной точки титрования [9]. Содержание неомыляемых веществ определяли в соответствии с методикой Международной Фармакопеи [10]. Содержание свободных жирных кислот в объектах исследования определяли по методике, предложенной Б.Н. Тютюнниковым [11]. Кроме того, был проведен расчет содержания свободных жирных кислот в объектах исследования на основании двух эмпирических ПСК – числа омыления и кислотного числа. Результаты определения основных ПСК объектов исследования представлены в настоящей работе с указанием рассчитанного доверительного интервала ( $f = 5$ ;  $P = 0,95$ ) [12].

Расчет состава жирных кислот и глицеринов выполняется на основании трех эмпирических ПСК лекарственных средств, изготовленных из масличного ЛРС, а именно числа омыления, кислотного числа и содержания неомыляемых веществ.

1. Средняя относительная молекулярная масса ацилглицеринов (ММГ), изготовленных из масличного ЛРС, рассчитывается по формуле:

$$\text{ММГ} = (3 \cdot 56110) / \text{ЧО},$$

где 3 – коэффициент пересчета на триацилглицерины (ТАГ), 56110 – относительная молекулярная масса гидроксида калия, ЧО – число омыления образца.

2. Средняя относительная молекулярная масса жирных кислот (ММЖК) рассчитывается по формуле:

$$\text{ММЖК} = (\text{ММГ} - 38) / 3,$$

где ММГ – средняя относительная молекулярная масса ацилглицеринов, 38 – относительная молекулярная масса углеводородной части глицерина, 3 – коэффициент пересчета на ТАГ.

3. Содержание свободных жирных кислот (СЖК), лекарственных средств, изготовленных из масличного ЛРС, рассчитывается по формуле:

$$\text{СЖК} = (100 \cdot \text{ММЖК} \cdot \text{КЧ}) / 56110,$$

где ММЖК – средняя относительная молекулярная масса жирных кислот, КЧ – кислотное число образца, 56110 – относительная молекулярная масса гидроксида калия.

4. Содержание ацилглицеринов (САГ, %) в лекарственных средствах, изготовленных из масличного ЛРС, рассчитывается по формуле

$$\text{САГ} = (100 - \text{СЖК} - \text{СНВ}),$$

где СЖК – содержание свободных жирных кислот (%), СНВ – содержание неомыляемых веществ в образце (%).

### Результаты и их обсуждение

В результате исследования были определены значения числа омыления, кислотного числа, содержания неомыляемых веществ и содержания свободных жирных кислот в лекарственных средствах, изготовленных из масличного ЛРС, представленные в табл. 1.

На основании определенных ПСК был рассчитан состав жирных кислот и глицеринов объектов исследования (табл. 2) в соответствии с описанной выше методикой расчета. Известно, что состав жирных кислот в липофильных фракциях масличного ЛРС постоянен. В то же время количественное содержание отдельных жирных кислот в разных образцах одной и той же липофильной фракции (жирного масла), полученной из конкретного ЛРС, может изменяться, но чаще всего в незначительных пределах. Различия в составе и количестве жирных кислот липофильных фракций растительного сырья отражаются на удельном расходе реагентов, затрачиваемых на соответствующие реакции. При получении доброкачествен-

Т а б л и ц а 1

Показатели состава и качества исследованных серий лекарственных средств, изготовленных из масличного ЛРС, имеющего неспецифичный состав ацилглицеринов жирных кислот

Объект / Показатель	Тыквеол	Тыквин	Масло семян тыквы	Витадиойл	Масло зародышей пшеницы
Число омыления	223,0±3,1	223,0±3,1	214,0±3,2	208,6±3,1	210,4±3,2
Кислотное число	1,05±0,02	0,39±0,01	0,62±0,01	1,16±0,02	3,21±0,05
Содержание неомыляемых веществ, %	0,77±0,01	0,65±0,01	0,75±0,01	0,62±0,01	0,55±0,01
Содержание свободных жирных кислот, %	0,450±0,007	0,170±0,003	0,280±0,005	0,530±0,008	1,450±0,032

Т а б л и ц а 2

Теоретический состав жирных кислот и глицеринов лекарственных средств, изготовленных из масличного ЛРС, имеющего неспецифичный состав ацилглицеринов жирных кислот

Объект / Показатель	Тыквеол	Тыквин	Масло семян тыквы	Витадиойл	Масло зародышей пшеницы
Средняя относительная молекулярная масса ацилглицеринов	755	755	787	807	800
Средняя относительная молекулярная масса жирных кислот	239	239	250	256	254
Содержание ацилглицеринов, %	99	99	99	99	98

ного лекарственного препарата из масличного ЛРС удельный расход реагентов, выраженный соответствующими показателями (число омыления, кислотное число, содержание неомыляемых веществ, содержание свободных жирных кислот), изменяется в сравнительно небольших постоянных пределах. Кроме того, значения числа омыления и кислотного числа непосредственно связаны с жирнокислотным составом лекарственных средств, изготовленных из масличного ЛРС. Следовательно, совокупность таких ПСК, как число омыления, кислотное число и содержание неомыляемых веществ, позволяет проводить идентификацию лекарственных средств, изготовленных из масличного ЛРС.

Проведенный на основании ПСК расчет состава жирных кислот и глицеринов показал идентичность препарата тыквеол и БАД тыквин по следующим показателям: средняя относительная молекулярная масса ацилглицеринов, средняя относительная молекулярная масса жирных кислот и содержание ацилглицеринов (табл. 2). Таким образом, на основании выполненного расчета состава жирных кислот и глицеринов препарат тыквеол и БАД тыквин могут быть идентифицированы как жирное масло семян

тыквы, что декларируется производителем в соответствующих стандартах качества [5, 8].

Результаты расчета состава жирных кислот и глицеринов БАД масло семян тыквы [4] позволяют допустить потенциальную фальсификацию, связанную с наличием в ней масла семян подсолнечника. Данное предположение согласуется с результатами предварительной скрининговой оценки исследованных серий БАД масло семян тыквы по показателю "описание". Согласно проведенной скрининговой оценке БАД масло семян тыквы исследованных серий представляет собой маслянистую жидкость зеленовато-коричневого цвета с характерным вкусом масла семян тыквы, имеющую специфический запах масла семян подсолнечника, что не соответствует требованиям стандарта качества данной БАД [4]. Известно, что средняя молекулярная масса жирных кислот масла семян подсолнечника составляет 283 [11]. Как показано в табл. 2, средняя относительная молекулярная масса ацилглицеринов БАД масло семян тыквы исследованных серий превышает соответствующий показатель для препарата тыквеол и БАД тыквин на 4,2%, а средняя молекулярная масса жирных кислот соответственно выше на 4,6%.

Согласно техническим условиям, БАД витадиойл представляет собой механическую смесь масла семян тыквы и масла зародышей пшеницы. При производстве данной БАД регламентируется содержание масла семян тыквы не более 80% и масла зародышей пшеницы не менее 20% по объему [6]. Масло семян тыквы и масло зародышей пшеницы имеют практически идентичный жирнокислотный состав. Кроме того, в указанных маслах отсутствуют какие-либо сопутствующие вещества, типичные только для одного из масел. Органолептические особенности в смесях жирных масел весьма трудно распознаваемы, в особенности если они неявно выражены и если одно из жирных масел находится в смеси в небольшом количестве. Однако сопоставление рассчитанного состава жирных кислот и глицеринов БАД витадиойл с препаратом, БАД масло семян тыквы и БАД масло зародышей пшеницы позволяет идентифицировать витадиойл как смесь соответствующих жирных масел (табл. 2).

Целесообразность увеличения количества проверок при выявлении фальсифицированной и недоброкачественной продукции среди препаратов и БАД,

изготовленных из масличного ЛРС, определяет необходимость снижения роста издержек. При этом издержки, связанные с проведением скрининговой оценки, следует соотносить с вероятностью проявления ятрогенной патологии, т.е. с возможностью возникновения более значимых медицинских, социальных и экономических проблем, обусловленных применением фальсифицированных или недоброкачественных препаратов и БАД. В данном аспекте расчет состава жирных кислот и глицеринов может рассматриваться в качестве метода скрининговой оценки потенциальных фальсификаций лекарственных средств, изготовленных на основе масличного ЛРС, имеющего неспецифичный состав ацилглицеринов жирных кислот. Расчет состава жирных кислот и глицеринов указанной группы лекарственных средств производится на основании трех эмпирических ПСК – числа омыления, кислотного числа и содержания неомыляемых веществ, и позволяет достоверно и объективно идентифицировать соответствующий препарат или БАД, т.е. выявить потенциальную фальсификацию или недоброкачественную продукцию.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Число фальсификатов на российском рынке лекарственных средств увеличивается (официальная хроника) // Экономический вестник фармации. 2002. № 5. С. 27.
2. Хабриев Р.У., Ягудина Р.И., Аладышева Ж.И. Проблема фальсификации лекарственных средств // Фармация. 2000. № 1. С. 18.
3. Counterfeit drugs report of a joint WHO/IFPMA Workshop. Geneva, World Health Organization, 1992 (unpublished document WHO/DMP/CFD/92).
4. ТУ 9141-002-334-44-04-76-97 БАД к пище масло семян тыквы.
5. ТУ 9141-001-34683967-2000 БАД к пище тыквин (масло семян тыквы).
6. ТУ 9141-001-104073978-00 БАД к пище витадиойл.
7. ТУ 9141-013-180622042-96 БАД к пище масло зародышей пшеницы.
8. ФС 42-3651-98 Тыквеол (масло семян тыквы).
9. Государственная Фармакопея СССР. Вып. 1. Общие методы анализа. 11-е изд. М., 1987.
10. Международная фармакопея. 3-е изд. ВОЗ. Женева, 1981. I. С. 159.
11. Тютюников Б.Н. Химия жиров. М., 1966. С. 527.
12. Fetisova A.N. Modern methods of identification of adulterated production among medicines containing fatty oils. // The IX International congress "Actual problems of creation of new medicinal preparations of natural origin" Phytopharm-2005. St. Petersburg (Russia), 2005. P. 313.

Поступила в редакцию 07.09.07

## EMPIRICAL ESTIMATION OF FATTY ACIDS AND GLYCEROLS COMPOSITION TO QUALITY RATING OF REMEDIES

A.N. Fetisova, V.A. Popkov, A.N. Kuzmenko

(Moscow medical academy named after I.M. Setchenov)

**On the base of composition and quantity indices of remedies produced from the oilplants the empirical estimation of fatty acids and glycerols composition was developed. The empirical estimation of fatty acids and glycerols composition can be used as screening test of the potential counterfeit and for the detection of the inferior products among remedies produced on the base of the oilplants.**