

Зміст

Проблеми. Пошуки. Рішення

<i>Георгієвський В.П., Шакіна Т.М., Хомякова Л.Г., Компанієць Є.І., Долейко Н.В., Соловйов С.Б., Бусигін Ю.П.</i>	
Про заміну пропелентів у медичних аерозолях	6
<i>Губін Ю.І., Георгієвський В.П., Олександров О.М., Маслова Н.Ф., Діхтярьов С.І., Улесов О.В.</i>	
Світовий досвід реєстрації гомеопатичних препаратів, засобів традиційної медицини та використання його в Україні	10

Фітохімічні дослідження

<i>Сластья Є.А., Работягов В.Д., Литвиненко В.І.</i>	
Sideritis L. Криму: хімічний склад та застосування	25
<i>Комісаренко С.М.</i>	
Амінокислоти Aesculus Hippocastanum L.	29

Синтез та вивчення фармакологічних властивостей

<i>Мерзликін С.І., Черних В.П., Болотов В.В., Бонгар В.С., Гладких О.І.</i>	
Синтез та цукрознижуюча активність N-алкіламідів та N-алкілімідів (±)-1,2,2-триметилциклопентан 1,3-дикарбонової кислоти	32

Одержання лікарських і допоміжних речовин

<i>Зайцев О.І.</i>	
Оптимізація технології отримання синтетичних цеолітів для створення лікарських засобів комплексної дії.	36

Стандартизація лікарських засобів

<i>Кучеренко Л.І., Вронська Л.В., Лебединець Л.О., Георгієвський Г.В., Моряк З.Б.</i>	
Кількісне визначення пірацетаму методом газової хроматографії	40
<i>Янченко П.С., Комісаренко А.М., Георгієвський Г.В.</i>	
Метод визначення ліпазотропної активності речовин	44

Готові лікарські засоби

<i>Коваленко В.М., Вікторов О.П., Ковальова А.М., Комісаренко А.М., Горєв І.В., Георгієвський Г.В.</i>	
Таблетовані лікарські форми корглікону і строфантину-Г та їх дослідження	47
<i>Ошовський А. І., Геращенко І. І., Вільцанюк О. О.</i>	
Виготовлення і доклінічне вивчення біорозчинних капсул із заданими властивостями	54

Фармакологічні дослідження

<i>Федулова І.В., Гладкова Л.В., Бабіюглу Д.І.</i>	
Пошук нових протиалергічних лікарських засобів. І. Аналіз групи лікарських препаратів антигістамінної дії	57
<i>Козарь В.В., Горбач Т.В., Топчій І.І.</i>	
Експериментальне обґрунтування застосування глюкозаміну гідрохлориду в терапії гломерулонефриту. Повідомлення 4. Вплив на енергетичний обмін та біосинтетичні процеси при аутоімунному гломерулонефриті у щурів	67
<i>Мінухін В.В.</i>	
Вміст циклічних нуклеотидів у плазмі мишей, імунізованих синьогнійним анатоксином, який включений у фосфатідилетаноламінові ліпосоми. Повідомлення 1	70

Маркетингові дослідження

<i>Немченко А.С., Гала Л.О.</i>	
Формування асортименту дитячих безрецептурних анальгетиків на підприємствах фармацевтичної галузі	74
<i>Півень О.П.</i>	
Перспективи розвитку вітчизняного виробництва антибіотиків цефалоспоринового ряду	80

У Державному науковому центрі лікарських засобів (м. Харків)

<i>Столпер Ю.М., Ляпунов М.О., Безугла О.П., Ситнік О.Ю., Зінченко О.А.</i>	
Розробка вагінальних супозиторіїв антимікробної дії на нових гідрофільних основах	84

Содержание

Проблемы. Поиски. Решения.

Георгиевский В.П., Шакина Т.Н., Хомякова Л.Г., Компанец Е.И.,
Долейко Н.В., Соловьев Ю.П., Бусыгин С.Б.

О замене пропеллентов в медицинских аэрозолях 6

Губин Ю.И., Георгиевский В.П., Александров А.Н.,
Маслова Н.Ф., Дихтярев С.И., Улесов А.В.

Мировой опыт регистрации гомеопатических препаратов,
средств традиционной медицины и использование его в Украине. 10

Фитохимические исследования

Сластья Е.А., Работягов В.Д., Литвиненко В.И.

Железницы Крыма (*Sideritis L.*): химический состав и применение 25

Комиссаренко С.Н.

Аминокислоты *Aesculus Hippocastanum L.* 29

Синтез и изучение фармакологических свойств

Мерзликин С.И., Черных В.П., Болотов В.В., Бонгарь В.С., Гладких А.И.

Синтез и сахароснижающая активность N-алкиламидов и N-алкилимидов
(±)-1,2,2-триметилциклопентан 1,3-дикарбоновой кислоты 32

Получение лекарственных и вспомогательных веществ

Зайцев А.И.

Оптимизация технологии получения синтетических цеолитов для создания
лекарственных средств комплексного действия 36

Стандартизация лекарственных средств

Кучеренко Л.И., Вронская Л.В., Лебединец Л.А., Георгиевский Г.В., Моряк З.Б.

Количественное определение пираретама методом газовой хроматографии 40

Янченко П.С., Комиссаренко А.Н., Георгиевский Г.В.

Метод определения липазотропной активности веществ 44

Готовые лекарственные средства

Коваленко В.Н., Викторов А.П., Ковалева А.М.,
Комиссаренко А.Н., Горев И.В., Георгиевский Г.В.

Таблетированные лекарственные формы коргликона и строфантина-Г и их исследования 47

Ошовский А.И., Геращенко И.И., Вильцанюк А.А.

Изготовление и доклиническое изучение биорастворимых капсул
с заданными свойствами 54

Фармакологические исследования

Федулова И.В., Глазкова Л.В., Бабиоглу Д.И.

Поиск новых противоаллергических лекарственных средств.

I. Анализ группы лекарственных препаратов антигистаминного действия 57

Козарь В.В., Горбач Т.В., Топчий В.В.

Экспериментальное обоснование применения глюкозамина гидрохлорида
в терапии гломерулонефрита. Сообщение 4. Влияние на энергетический
обмен и биосинтетические процессы при аутоиммунном гломерулонефрите у крыс 67

Минухин В.В.

Содержание циклических нуклеотидов в плазме мышей, иммунизированных
синегнойным анатоксином, включенным в фосфатидилэтаноламиновые
липосомы. Сообщение 1 70

Маркетинговые исследования

Немченко А.С., Галя Л.А.

Формирование ассортимента детских безрецептурных анальгетиков
на предприятиях фармацевтической отрасли 74

Пивень Е.П.

Перспективы развития отечественного производства антибиотиков
цефалоспоринового ряда 80

В Государственном научном центре лекарственных средств (г. Харьков)

Столпер Ю.М., Ляпунов Н.А., Безуглая Е.П., Сытник О.Ю., Зинченко А.А.

Разработка вагинальных суппозиторий антимикробного действия на новых
гидрофильных основах 84



Шановні колеги!

Вітаємо Вас із виходом у світ Першого видання Державної Фармакопеї України!

Сподіваємося, що введення в дію цього правового акту сприятиме подальшому розвитку вітчизняної фармацевтичної промисловості, належному контролю якості лікарських засобів, що потрапляють на ринок України, та переходу медичного забезпечення українського народу на світовий рівень.

Відповідно до Указу Президента № 615/98 від 11.06.98 р. та Постанови Кабінету Міністрів № 244 від 19.03.1997 р. Україна взяла курс на інтеграцію до Європейського співтовариства. Важливим етапом у цьому напрямку є створення Державної Фармакопеї України, яка має законодавчий характер і встановлює загальні вимоги до якості та безпеки лікарських засобів.

Державна Фармакопея України підготовлена Державним підприємством "Науково-експертний фармакопейний центр". Це перша фармакопея незалежної України. Вона гармонізована з Європейською Фармакопеею, але містить національні вимоги, які враховують сучасний стан фармацевтичного виробництва в Україні.

Вимоги Державної Фармакопеї України обов'язкові для всіх підприємств і установ України (незалежно від їх форми власності), що виробляють, зберігають, контролюють, реалізують та застосовують лікарські засоби.

Презентація Першого видання Державної Фармакопеї України відбулася 20 вересня 2001 року в Києві, в конференц-залі МОЗ України.

В урочистому засіданні на честь видання Державної Фармакопеї України брали участь народні депутати України, видатні вчені, керівники організацій, підприємств, установ, науково-дослідних інститутів, вищих учбових закладів, представники іноземних фармацевтичних фірм.

Свідомством високої оцінки розробленого документа стала присутність на презентації і виступ Президента Національної академії наук України Б. Є. Патона.

Урочисте засідання відкрив Міністр охорони здоров'я України В. Ф. Москаленко, який високо оцінив Державну Фармакопею України – національну фармацевтичну конституцію. Міністр підкреслив велику увагу до галузі Президента України Л.Д. Кучми та Уряду і навів конкретні показники потужного розвитку фармацевтичної промисловості й охорони здоров'я. Із 127 діючих Державних національних програм 37 стосуються галузі охорони здоров'я. Сьогодні фармацевтичні підприємства України виробляють лікарські препарати більше 1500 найменувань, 60 % ліків на ринку України – вітчизняні ліки. Все це - свідчення неупинного розвитку фармацевтичної галузі й взагалі охорони здоров'я в Україні.

Із словами привітання на засіданні виступив Президент Національної академії наук Б. Є. Патон. Видання Державної Фармакопеї України він назвав величезною подією, а фармакопею – Держстандартом, який сприятиме виходу фармацевтичної галузі України на світовий рівень. Академік Б.Є. Патон щиро привітав розробників Фармакопеї на чолі із В.П. Георгієвським і запевнив присутніх, що установи Національної академії наук будуть активно співпрацювати з Науково-експертним фармакопейним центром та Державним науковим центром лікарських засобів МОЗ і НАН України.

Перше видання Державної фармакопеї України представив директор Науково-експертного фармакопейного центру, директор Державного наукового центру лікарських засобів МОЗ і НАН України, Голова Бюро Редакційної колегії Державної Фармакопеї України, академік МІА, доктор фарм. наук, професор В. П. Георгієвський. Він ознайомив присутніх із концепцією побудови Фармакопеї України, її структурою, змістом, від імені розробників висловив подяку іноземним колегам із Європейської Фармакопеї, Фармакопеї США, Російського державного фармакопейного комітету, Фармакопейного комітету Білорусі. Зазначивши, що у створенні Фармакопеї брали участь представники 57 підприємств, організацій та установ із 10 регіонів України, В.П.Георгієвський щиро подякував їх, і, в першу чергу, співробітників Науково-експертного фармакопейного центру за багатоденну працю та висловив впевненість у подальшому плідному співробітництві при створенні наступних видань Державної Фармакопеї України.

Від імені депутатського корпусу Перший заступник Голови Комісії Верховної Ради України з питань охорони здоров'я, материнства та дитинства, народний депутат України А.М. Новик поздоровив присутніх із цією значною подією і побажав, щоб ліки українських виробників були найякіснішими у світі.



Неординарність події, що сталася, відмітив Перший заступник Головного державного інспектора України з контролю якості лікарських засобів В. Г. Варченко. Україна – перша серед країн СНД розробила Державну Фармакопею. Українська фармацевтична галузь йшла до цієї події протягом 10 років. Попри усі сумніви й скептичні настрої, Державна Фармакопея України створена, а фармацевтична галузь України набуває потужного розвитку.

Голова ДАК "Ліки України", доктор мед. наук, народний депутат України О.М. Білов високо оцінив вихід Державної Фармакопеї, особливо відзначивши заслуги у цьому Науково-експертного фармакопейного центру, який очолює В.П. Георгієвський. Народний депутат зазначив, що Фармакопея – це символ, це прапор, це конституція фармацевтичної промисловості України. Цей документ буде достойно представляти Україну на міжнародному рівні. Національна частина Державної Фармакопеї втілює багаторічний досвід передових фармацевтичних підприємств України, таких як ЗАТ "Фармацевтична фірма "Дарниця", ВАТ "Фармак", ВАТ "Київмедпрепарат", ВАТ "ФФ "Здоров'я", ХДФП "Здоров'я народу" та ін. і провідних вітчизняних вчених. Високий рівень вимог, який установлює до якості ліків Фармакопея, сприятиме підвищенню рівня безпеки населення України та рівня його довіри до лікарських засобів.

Важливим підґрунтям стратегії інтеграції України до Європейського Співтовариства назвав Державну Фармакопею України, яка гармонізована з Європейською Фармакопеею, Заступник Голови Державного Департаменту з контролю за якістю, безпекою та виробництвом лікарських засобів і виробів медичного призначення О.І. Євтушенко. ДФУ є базовим документом, гарантом якості лікарських засобів і забезпечить єдиний підхід до здійснення контролю якості активних фармацевтичних субстанцій, готових лікарських форм і засобів. О.І. Євтушенко також висловив сподівання, що у недалекому майбутньому Державна Фармакопея України буде визнана країнами ЄС.

Такі події, як підкреслив Генеральний директор ЗАТ "Фармацевтична фірма "Дарниця" В.А. Загорій, виховують почуття патріотизму, гідності, гордості, бо документ створений на рівні фармакопей передових країн Європи.

Проректор із науково-дослідної роботи Національної фармацевтичної академії України О.І. Тихонов висловив щире подяку Міністерству охорони здоров'я України, особисто Міністру В.Ф. Москаленку за підтримку і сприяння процесу створення Державної Фармакопеї України. Тепер вищі учбові заклади України отримали Державний стандарт, закон, за яким можна готувати фахівців, бо майбутні спеціалісти фармацевтичної галузі вже сьогодні повинні знати вимоги до якості лікарських засобів. Якість лікарських засобів – це здоров'я нації.

Розробників Державної Фармакопеї України, працівників усієї фармацевтичної галузі від імені Міжнародної асоціації фармацевтичних компаній-виробників в Україні привітав Генеральний директор представництва компанії "Pfizer" в Україні В.В. Страшний. Видання Державної Фармакопеї України він назвав проривом і підкреслив, що для науки немає кордонів, є якість, ефективність та безпека лікарських препаратів.

Далі відбулася прес-конференція, на якій були присутні кореспонденти 17 газет і журналів та 10 радіопрограм та телевізійних каналів.

Проблеми. Пошуки. Рішення.

УДК 616.31 – 089.5 : 615.451.35

Георгиевский В.П., Шакина Т.Н., Хомякова Л.Г., Компанец Е.И.,
Долейко Н.В., Соловьев Ю.П., Бусыгин С.Б.
Государственный научный центр лекарственных средств
ООО «Микрофарм», г. Харьков

О замене пропеллентов в медицинских аэрозолях

В статье дан анализ выполнения Украиной Международного соглашения по охране окружающей среды – Венской конвенции об охране озонового слоя. Обоснована важность проведения мероприятий по замене озоноразрушающих веществ (ОРВ), входящих в состав медицинских аэрозолей. Дана оценка потенциальных возможностей конверсии ОРВ в фармацевтической промышленности Украины и определены основные направления работ по их замене в медицинских аэрозолях.

Международными соглашениями по охране окружающей среды – Венской конвенцией об охране озонового слоя (1985 г.) и Монреальским протоколом (1987 г.) – предписаны жесткие условия по предотвращению угрозы разрушения озонового слоя Земли. День принятия Монреальского протокола (16 сентября 1987 г.) по инициативе Международной организации по защите окружающей среды при ООН (ЮНЕП) объявлен как День защиты озонового слоя.

Украина ратифицировала Лондонскую поправку к Монреальскому протоколу 6 февраля 1997 года, чем обязала себя выполнять условия по сокращению использования озоноразрушающих веществ (ОРВ). Согласно Лондонской поправке Монреальского протокола определен список ОРВ, поэтапное производство и использование которых должно было быть приостановлено к 2000 году.

Постановлением Кабинета Министров Украины № 1274 от 17 октября 1996 года определена программа постепенного сокращения использования ОРВ в Украине [1]. В Постановлении рассмотрены вопросы конверсии хлорфторпроизводных пропеллентов в медицинских аэрозольных препаратах, указаны конкретные предприятия (АО «Стома», ООО «Микрофарм» и др.) и средства, которые планируется выделить им для начала проведения работ. Относительно предложенных в программе альтернативных заменителей озоноразрушающих пропеллентов (например, пропан-бутановых смесей), как показало время, было принято поспешное решение, т.к. пропан-бутановые смеси в силу своих физико-химических свойств, токсикологических показателей, безопасности производства и применения не могут заменить применяе-

мые ныне в медицинских аэрозолях пропелленты.

В Постановлении Кабинета Министров Украины № 1911 от 28 декабря 2000 года приведен перечень веществ, определяемых как ОРВ. К ним отнесены применяемые в технологии медицинских аэрозолей дихлордифторметан (хладон 12) и трихлорфторметан (хладон 11) [2].

В Постановлении Кабинета Министров Украины № 318 от 4 апреля 2001 года уточнен список ОРВ, в который дополнительно включен также 1,1,2,2-дихлортетрафторэтан (хладон 114), который применяется в технологии суспензионных аэрозольных препаратов [3]. Однако, в указанных выше документах конкретных мер по замене озоноразрушающих пропеллентов в медицинских аэрозолях не приводится.

Из данных анализа работы зарубежных фирм – производителей аэрозольных препаратов медицинского назначения, следует, что мероприятия по конверсии на озонобезопасные технологии уже начаты. Несмотря на то, что ведущими фирмами Европы по производству антиастматических аэрозольных препаратов «Boehringer Ingelheim» и «GlaxoWellcome» в качестве пропеллентов до настоящего времени используют хлорсодержащие вещества, т.е. хладоны 11, 12 и 114 и их смеси, ими ведется активная работа по замене ОРВ на озонобезопасные. В Украине зарегистрированы аэрозольные препараты для применения в пульмонологии «Беротек 100 AP» фирмы «Boehringer Ingelheim» и «Вентолин», фирмы «GlaxoWellcome», Франция, в которых уже произведена замена смесей хлорсодержащих пропеллентов – ОРВ - на альтернативные.

Европейским Советом (Постановление Совета ЕС № 594/ 91 с поправками) намечен план мероприятий по снятию с производства веществ, истощающих озоновый слой, который включает ограничение и запрещение производства, экспорта и поставок ОРВ и продуктов их содержащих. Предписывается также постепенное сокращение использования ОРВ в фармацевтических препаратах. Руководящий документ при выполнении указанных работ (Директива 75/318/ЕЕС с поправками) подготовлен с целью оказания помощи фирмам-производителям в составлении досье на препараты, в которых произведена замена пропеллента или пропеллент исключен. Наряду с терапевтической эквивалентностью и эффективностью рассматриваются вопросы безвредности, соответствия качества и стабильности. Особое внимание в этом документе обращено на препараты для лечения бронхиальной астмы и других хронических обструктивных заболеваний дыхательных путей. В связи с тем, что в настоящее время ассортимент альтернативных пропеллентов ничтожно мал, подчеркивается необходимость содействия в разработке препаратов данной направленности действия.

По сравнению с другими государствами - бывшими республиками СССР Украина владеет гораздо большим потенциалом в области производства медицинских аэрозолей, и рынок России в данном случае представляет значительный экономический интерес. Однако в свете решений Монреальского протокола Российский Фармакологический комитет отказывается в регистрации импортных аэрозольных препаратов, содержащих ОРВ.

В Украине также запрещен ввоз аэрозолей, где в качестве пропеллентов используются ОРВ. В сложившейся ситуации прежде всего страдают больные, которым эти препараты прописываются по жизненным показаниям. В данном случае отечественная медицина, в целом, не выполняет своей главной функции - сохранения здоровья нации, а это уже политический вопрос.

Следует отметить, что, согласно условиям Монреальского протокола, срок использования ОРВ в Украине продлен до 1 января 2002 года (Решения X/27 конференции Сторон Монреальского протокола).

До настоящего времени в медицинских аэрозолях, производимых в Украине, использовались пропелленты только российского производства, и на них имеется соответству-

ющая нормативно-техническая документация. Однако, в соответствии с Постановлением Правительства России (№ 1368 от 9.12.1999 года) вывоз ОРВ за пределы страны запрещен. Оценивая же качество пропеллентов других производителей, следует обратить внимание на тот факт, что по ряду показателей качества они непригодны для применения в производстве лекарственных средств и требуют строгого контроля со стороны соответствующих государственных служб.

Из вышеуказанного следует, что вопрос пересмотра условий применения ОРВ в производстве препаратов медицинского назначения необходимо решать незамедлительно. Прежде всего, на наш взгляд, необходимо принять Программу, которая бы определила порядок и сроки проведения плановых мероприятий по замене озоноразрушающих пропеллентов.

Несвоевременное принятие решений по вопросу замены ОРВ в медицинских аэрозолях на альтернативные озонобезопасные, а также не получение Украиной квоты для определенной группы препаратов, приведет к тому, что в стране с 2002 года производство медицинских аэрозолей будет приостановлено.

Особенно болезненно отсутствие отечественных аэрозольных препаратов отразится на больных, которым они назначаются как жизненно необходимые, т.е. другой путь доставки лекарственного вещества в организм либо неэффективен, либо невозможен. К таким больным следует отнести страдающих бронхиальной астмой (препараты «Аэрозоль Сальбутамол», «Беровент», Астмовент» производства ООО «Микрофарм», ОЗ ГНЦАС), ишемической болезнью сердца (препараты «Нитроглицерин- аэрозоль», «Аэрозоль изосорбида динитрата» производства АО «Стома») и т.д.

Аэрозольные препараты также являются одними из наиболее эффективных средств при лечении простудных заболеваний верхних дыхательных путей, в ЛОР - практике, стоматологии, гинекологии, проктологии, при лечении ожогов и инфицированных ран. Целесообразность их применения доказана многолетней практикой и по достоинству оценена врачами и больными (препараты «Каметон», «Камфомен», «Олазол», «Ливиан», «Пропосол» и т.д.).

Все вышесказанное объясняет важность проведения мероприятий по замене хладонов

11, 12 и 114 в аэрозолях медицинского назначения на альтернативные, а также создания новых медицинских препаратов с учетом вышеуказанных требований.

Учитывая опыт зарубежных фармацевтических фирм, можно определить основные направления работ по замене ОРВ в аэрозолях. Анализ номенклатуры зарубежных аэрозольных препаратов показал, что из состава большинства аэрозолей, используемых для наружного применения, в стоматологии, отоларингологии, хирургии и т.д. исключен пропеллент, и в качестве распыляющего элемента использован механический насос. В России на АО «Ай Си Эн Октябрь» производят замену хлорпроизводных пропеллентов на смесь пропана и бутана, на АО «Алтайвитамины» часть продукции планируется производить с использованием пропан-бутановых смесей, а часть — с механическими насосами.

В Украине производство механических насосов отсутствует. Они производятся целым рядом зарубежных фирм («Coster», Италия, «Pfeiffer», Германия, «Sofab», Франция). Их применение обеспечивает точную дозу выдаваемого содержимого, а также однородность дозирования при производстве дозированных препаратов для купирования приступов стенокардии (фирма «Mask»), назальных аэрозолей (фирмы «Norton», «Boehringer Ingelheim», «Asta medica» и др.).

Украинское производство аэрозольных препаратов, сконцентрированное в основном в г. Харькове (АО «Стома», ООО «Микрофарм», ОЗ ГНЦАС), отличается широкой номенклатурой и разнообразием упаковки.

Отечественные фирмы-производители аэрозолей делают первые шаги по переводу препаратов на механический насос. Следует обратить внимание, что для сохранения необходимых технологических параметров аэрозольной лекарственной формы зачастую недостаточно проведения замены клапана нажимного действия, работающего под давлением, на механический насос. Физические процессы, протекающие в момент распыления содержимого баллона, зависят не только от конструктивных особенностей клапано-распылительной системы, но и от физико-химических характеристик содержимого баллона и природы пропеллента. Поэтому иногда требуется не только усовершенствование распылительной системы аэрозолей,

но и проведение корректировки состава препарата.

Изменение состава препарата в связи с исключением пропеллента, как правило, влечет за собой внесение изменений в Аналитическую Нормативную Документацию (АНД) на препарат, необходимость проведения дополнительных исследований по изучению его эффективности, безвредности и стабильности в процессе хранения, в том числе и в новой упаковке. Все это подтверждает, что перевод ряда фармацевтических аэрозолей на беспропеллентную упаковку далеко не самый легкий путь проведения конверсии ОРВ и требует дополнительного изучения каждого препарата.

Значительно сложнее провести конверсию пропеллентов (хладонов 11, 12 и 114) в аэрозольных препаратах для лечения бронхиальной астмы. Из состава таких препаратов для ингаляций нельзя исключать пропеллент, т.к. доставка лекарственного вещества в глубокие отделы дыхательной системы возможна только при наличии пропеллента. Одним из основных требований Европейской Фармакопеи, предъявляемых к препаратам для ингаляций, является доставка частиц аэрозоля в нижнюю часть дыхательного тракта. Количество действующего компонента, которое после распыления попадает в нижнюю камеру импинджерного устройства, регламентируется не менее 35 % от среднего количества, полученного при одном нажатии [4,5]. Эти требования к препаратам для ингаляций будут введены в Государственную Фармакопею Украины.

Государственный научный центр лекарственных средств (ГНЦАС) является головной организацией в области разработки технологии и нормативно-технической документации на лекарственные препараты, проведения полного комплекса доклинических исследований. На базе ГНЦАС существует единственная в отрасли специализированная лаборатория по созданию медицинских аэрозолей, поэтому именно Центр владеет научно-исследовательским потенциалом для проведения работ по программе замены пропеллентов — ОРВ на альтернативные. Следует отметить, что часть экспериментальных работ может осуществляться на базе ООО «Микрофарм», где в настоящее время организовано производство аэрозольных препаратов для применения в пульмонологии.

Учитывая актуальность тематики по проведению конверсии ОРВ на озонобезопасные технологии, с целью выполнения экологической программы, а также сохранения и расширения производства медицинских аэрозолей в Украине, данная тема представлена для включения в Государственную программу № 1538 «Комплексная программа развития медицинской промышленности Украины на 1997-2003 гг».

Выводы

Обоснована важность проблемы конверсии ОРВ на озонобезопасные технологии в производстве медицинских аэрозолей в свете выполнения Украиной условий Монреальского протокола.

Приведены данные анализа работы зарубежных фирм и отечественных производителей по проведению замены ОРВ в медицинских аэрозолях.

Обозначены первоочередные мероприятия по конверсии ОРВ в аэрозольных препаратах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Постанова Кабінету Міністрів України від 17 жовтня 1996 р № 1274 «Програма припинення в Україні виробництва та використання озоноруйнуючих речовин».
2. Постанова Кабінету Міністрів України від 28 грудня 2000 р. № 1911 «Про перелік товарів, експорт та імпорт яких підлягає квотуванню і ліцензуванню у 2001 р.».
3. Постанова Кабінету Міністрів України від 4 квітня 2001 р. № 318 «Про внесення змін до постанови Кабінету Міністрів України від 28 грудня 2000 р № 1911».
4. European Pharmacopoeia 1997. Third edition / Council of Europe. Strassbourg 1997. - 1799 p.

Резюме

Георгієвський В.П., Шакіна Т.М., Хомякова Л.Г., Компанець Є.І., Долейко Н.В., Соловйов С.Б., Бусыгин Ю.П.

Про заміну пропелентів у медичних аерозолях

У статті наведений аналіз виконання Україною Міжнародної угоди з охорони навколишнього середовища – Віденської конвенції про охорону озонного шару. Обґрунтована важливість проведення заходів із заміни озоноруйнуючих речовин (ОРВ), які входять до

складу медичних аерозолів. Дана оцінка потенційних можливостей конверсії ОРВ у фармацевтичній промисловості й визначені основні напрямки робіт із їх заміни у медичних аерозолях.

Summary

Georgiyevskiy V.P., Shakina T.N., Khomyakova L.G., Kompaneets E.I., Doleyko N.V., Solovyev Yu.P., Busygin S.B.

About the propellant replacement in medicinal aerosols

In this article the analysis of realization of the International Agreement on the Environment Preservation - the Vienna Convention on the Protection of Ozone Layer by the Ukraine is given. The significance of the measures on replacement of ozone-depleting substances (ODS) in the medicinal aerosols taking is substantiated. The evaluation of the potential capabilities of conversion in the pharmaceutical industry is given.

Георгієвський Віктор Петрович. Директор ГНЦЛС. Директор Научно-експертного фармакопейного центра, Председатель Бюро Редакционной коллегии Государственной Фармакопеи Украины. Гл. редактор журналу «Фармаком». Доктор фарм. наук. Професор. Академик Международной инженерной академии, Инженерной академии Украины и Нью-Йоркской Академии наук. Засл. деятель науки и техники Украины.

Шакіна Татяна Николаевна. Окончила Харьковский фарминститут (1985). Зав. лабораторией медицинских аэрозолей ГНЦЛС (1999). Канд. фарм наук (1992).

Хомякова Людмила Геннадьевна. Окончила Харьковский фарминститут (1985). Мл. научный сотрудник лаборатории мед. аэрозолей ГНЦЛС.

Компанец Евгений Иванович (р. 1956). Окончил Харьковский фарминститут (1983). Мл. научный сотрудник лаборатории мед. аэрозолей ГНЦЛС.

Долейко Наталия Викторовна. Окончила Харьковский госуниверситет (1990). И.о. научного сотрудника лаборатории стандартизации ГНЦЛС.

Бусыгин Сергей Борисович (р.1962). Окончил Харьковский институт радиоелектроники (1984). Директор ООО «Микрофарм».

Соловьев Юрий Павлович (р.1962). Окончил Луганский машиностроительный институт (1987). Главный инженер ООО «Микрофарм».

УДК 615.015.32+615.322]:661.12.(088.2)

Губин Ю.И., Георгиевский В.П., Александров А.Н.,
Маслова Н.Ф., Дихтярев С.И., Улесов А.В.
Государственный научный центр лекарственных средств
Украинский НИИ экологических проблем

Мировой опыт регистрации гомеопатических препаратов, средств традиционной медицины и использование его в Украине.

Представлен анализ подходов к регистрации гомеопатических средств, фитопрепаратов и комбинированных лекарственных средств (ЛС) на их основе. Приведены примеры различных подходов к решению этой проблемы в государствах-членах ЕС и некоторых других странах. Отмечено, что для Украины наиболее рациональным в отношении регистрации будет подход, максимально интегрированный с позицией государств – членом ЕС, и предусматривающий введение в Украине упрощенной процедуры регистрации некоторых ЛС. Такой подход позволит создать законодательную базу для разработки и производства широкого спектра гомеопатических и фитохимических ЛС при обеспечении гарантии безопасности препаратов. Предложены критерии обоснованного выбора упрощенной процедуры, обеспечивающие безопасность ЛС.

Состояние проблемы

В последние годы возрос интерес к лечебным препаратам на растительной основе и гомеопатическим препаратам [1]. Еще 100 лет назад именно они составляли основу всего фармацевтического производства. Но по ряду причин к середине XX века природные продукты были оттеснены на периферию фармацевтической промышленности антибиотиками, сульфаниламидами, а затем и множеством других синтетических и полусинтетических лекарственных средств (ЛС). И вот, на рубеже тысячелетий мировая фармация вновь решает задачу: какое место должны занять фитопрепараты и гомеопатические препараты в современной медицине? Фармацевтическая промышленность развитых стран первой отреагировала на поворот общественного сознания в этом вопросе выпуском большого количества растительных, гомеопатических ЛС и их комбинаций.

Например, во Франции около 30 % населения пользуется гомеопатическими средствами, в Германии 25 % врачей прописывают гомеопатические препараты, а в Англии - 45 % [2]. Европа с годовым объемом продаж \$ 5.6 млрд является мировым лидером в производстве и реализации фитопрепаратов. Мировой рынок фитопрепаратов составляет около 12 млрд долларов США (по данным IMS, 1997 г.). Ведущую роль на рынке фитопрепаратов играет Германия (44 % Европейского рынка), причем, в основном за счет новых научных разработок в области фитомедицины [3].

Так или иначе, широкая номенклатура препаратов из природных продуктов находит путь на рынок в большинстве государств -

членов Европейского Союза (ЕС). Мы не должны забывать, что люди хотят иметь доступ к широкому ассортименту препаратов из лекарственных растений и, в том числе, гомеопатических препаратов. Основная задача контролирующих органов должна состоять в обеспечении максимальной безопасности лекарственных средств при облегчении процедуры поступления на фармацевтический рынок новых гомеопатических и растительных ЛС. Это означает соблюдение баланса между правом индивидуума выбирать (важный приоритет для многих политических движений) и его персональной безопасностью [4].

Постановка задачи

Представленная работа рассматривает проблему регистрации (лицензирования) гомеопатических препаратов в Украине. В большинстве стран гомеопатические препараты и ЛС из растений (herbal and homeopathic medicinal products), как препараты традиционной медицины, проходят процедуру регистрации с использованием общих подходов [5]. Поэтому мы частично освещаем некоторые вопросы регистрации ЛС из растений и других природных компонентов в различных странах, как неотъемлемую составляющую данной проблемы. В тезисном виде эта проблема рассматривалась в [6].

Желание некоторых специалистов видеть отдельное законодательство исключительно для гомеопатических препаратов в противовес другим средствам традиционной медицины, на наш взгляд, недостаточно обосновано. В этом отношении мы считаем целесообраз-

ным следовать положениям Директив Совета ЕЕС [5,7,8,9,10,11,12,13].

К 2001 г. в Украине было зарегистрировано около 65 гомеопатических препаратов, представленных фирмами Германии, Австрии, России и Украины, причем значительная часть из них представляет собой комбинированные фито-гомеопатические композиции. Отечественные производители гомеопатических препаратов представлены двумя украинскими фирмами (25 препаратов), ряд препаратов выпускается специализированными аптеками (около 500 наименований) [14]. В то же время, Минздравом РФ зарегистрировано свыше 1500 наименований простых (однокомпонентных) гомеопатических средств и свыше 200 комплексных гомеопатических препаратов российских и зарубежных фирм [15].

Существенным недостатком аптечного производства можно считать продолжающееся использование в большинстве гомеопатических аптек (или в соответствующих отделах обычных аптек) Украины устаревшего руководства В. Швабе «Гомеопатические лекарственные средства», переизданного в 1967 году [16]. Поэтому настоятельной необходимостью является выход гомеопатической фармации на современный мировой уровень промышленного производства гомеопатических препаратов. В среднем на один зарегистрированный отечественный препарат приходится 3 гомеопатических препарата импортного производства [17].

Этот феномен требует понимания и объяснения. Прежде всего, это необходимо сделать для построения разумной национальной политики Украины в отношении регламентации новых разработок, организации производства и торговли эффективными ЛС на основе природных продуктов растительного, микробиологического, животного и минерального происхождения.

Такая политика должна обеспечить, с одной стороны, максимальную безопасность ЛС на основе природных компонентов, и, с другой стороны, минимизировать (неоправданные во многих случаях) затраты на проведение дорогостоящих (но, возможно, избыточных) испытаний, согласований, разрешений или экспертиз. Это приведет к перераспределению финансовых ресурсов в пользу разработки новых, конкурентоспособных ЛС.

Результатом взвешенного подхода в разрешительной системе относительно растительных и гомеопатических ЛС станет ускорение процесса интеграции Украины в мировую систему фармацевтического производства, поддержка и защита отечественных разработчиков и производителей эффективных и дешевых ЛС, и, в конечном итоге, повышение здоровья и благосостояния населения Украины.

Рассматривая различные подходы к формированию законодательной базы Украины в отношении гомеопатических средств, мы пришли к выводу, что оптимальным шагом является изучение и применение мирового опыта регистрации таких препаратов, и в особенности опыта стран - членов ЕС. Использование в Украине наиболее взвешенных норм даст возможность в кратчайшие сроки привести наше законодательство в соответствие с Европейским законодательством и избежать большого количества ошибок.

Объект исследования

ЛС из растений и гомеопатические препараты используются в большинстве развитых стран мира и во всех государствах - членах ЕС, хотя их доля на фармацевтическом рынке различна. Они представлены следующими основными группами:

- патентованные ЛС с эффективностью, доказанной в клинических исследованиях, или с полным библиографическим описанием (в соответствии со Статьей 4.8 а (II) Директивы Совета 65/65/ЕЕС);

- средства с более или менее упрощенной процедурой доказательства эффективности согласно национальным традициям использования, включая национальные и Гомеопатические Фармакопеи.

Эти группы препаратов имеются на рынках большинства государств. Главным различием между государствами - членами ЕС являются детали классификации индивидуальных препаратов из растений и особенности требований для получения торговой лицензии [5]. Важным моментом являются терминологические и понятийные различия в разных странах.

«Традиционные» лекарственные средства («фитомедицинские» и гомеопатические препараты)

Понятие «традиционное средство» нуждается в разъяснении. Если в Украине и России «традиционным» считается средство, исполь-

зуемое официальной, современной медицинской, а в категорию «нетрадиционных» или «альтернативных» методов и средств попадают средства «народной медицины», гомеопатия и гомеопатические лекарственные средства, препараты восточной медицины, то в странах Европы эти препараты относятся к группе «традиционных лекарственных средств». То есть, понимание термина «традиционное средство» вне стран СНГ противоположно - это препарат, имеющий продолжительную историю активного применения в определенном, достаточно обширном регионе (не менее 15-20 лет) [5]. В дальнейшем, мы будем пользоваться европейской трактовкой термина.

ЛС из растений классифицируются как лекарственные средства, если они предполагают терапевтическое или профилактическое применение. Растительные препараты не рассматриваются как ЛС, если для них не приводится подобных рекомендаций, такое понимание соответствует формулировкам руководства EU Guideline «Quality of Herbal Remedies» (ныне документа «Quality of Herbal Medicinal Products») [5] и документов [8,12].

Средства, не классифицируемые как лекарственные, принадлежат в большинстве случаев к продовольственным или косметическим средствам. При этом подобные композиции нередко содержат растения с известными фармакологическими свойствами. Например, чеснок служит традиционным пищевым продуктом в большинстве стран, а в Бельгии стручки сенны продаются в качестве пищевого продукта. Однако и тот, и другой продукт, а также извлечения и препараты, приготовленные на их основе, могут служить ЛС.

Кроме того, имеются определенные категории нелекарственных средств, например, так называемые терапевтические дополнительные средства («therapeutic supplement products») в Австрии. Регистрация подобных средств регулируется национальным законодательством, в котором предусмотрены случаи, когда необходимо уведомление компетентных разрешительных органов. С другой стороны, в Великобритании, Ирландии и Испании существуют продукты, определяемые как ЛС, которые подпадают под действие определенных условий [5] и освобождены от требований регистрации.

Термин «гомеопатический препарат» подразумевает использование производителем

особой гомеопатической традиции в процессе приготовления препарата. Назначение подобных препаратов также существенно отличается от методики, принятой при назначении в ортодоксальной, т.е. «аллопатической» медицине. Имеются некоторые различия в подходе к лекарственным препаратам различных гомеопатических школ в разных странах, а также в пределах одного государства, например, в Украине. В целом, назначение гомеопатического препарата производится, в первую очередь, с учетом индивидуальных особенностей пациента и конкретных проблем со здоровьем, в то время, как в современной «классической» медицине утвердился подход, при котором препарат назначают больному для лечения определенной болезни.

Гомеопатические препараты и комбинированные средства

Особую группу составляют комбинации гомеопатических и фитохимических компонентов, которые широко используются в Европе и реже - в США. Принадлежность препаратов к этой группе определяется согласно существующим руководствам [5]. Комбинации растительных (в терапевтических дозах) и гомеопатических компонентов практикуются в Германии и других странах. Оценка подобных сочетаний в разрешительных системах проводится по довольно строгим критериям, обычно по «полной» процедуре исследований. Нередко используются комбинации фитокомпонентов и витаминов. В одних случаях подобные комбинации расценивают, как продовольственные продукты или пищевые добавки, в других - требуется полное досье на препарат.

23 апреля 1996 года Совет ЕС принял иную процедуру, рекомендуемую Комиссии по работе с Государствами - членами ЕС рассмотреть положение по изготовлению фитопрепаратов, продаваемых без рецепта [9]. В документе от 16 апреля 1996 года, Европейский парламент представил запрос Временной комиссии по растительным (фитохимическим) препаратам с предложением по усовершенствованию маркетинга растительных и гомеопатических лекарственных средств и созданию определенного подхода для оценки традиционных ЛС [10]. Кроме того, процедура взаимного признания, в соответствии с Директивой Совета 75/319/ЕЕС [7] обязательна с 1 января 1998 года. Для разъяснения своей позиции Европейская Комиссия выпу-

стила предложения по изучению лекарственных средств из растений в фармацевтическом секторе [11].

Учитывая определение лекарственного средства: «Лекарственный препарат -любое вещество или комбинация веществ, предназначенные для лечения или профилактики заболеваний человека или животных, а также любое вещество или комбинация веществ, которые могут вводиться человеку или животным с диагностической целью или для восстановления, коррекции или изменения физиологических функций», установленное в Директиве Совета 65/65/ЕЕС [8] к фитопрепаратам, приходим к заключению, что эти препараты не рассматриваются как ЛС, если они предназначены для использования их в качестве продуктов питания, косметических средств и т.д. и не имеют рекомендации как профилактические лекарственные средства, диагностические средства или средства восстановления, исправления или изменения физиологических функций. Препараты, которые не являются ЛС, не требуют получения торговой лицензии.

Гомеопатические препараты, охваченные рекомендациями в соответствии с Директивой Совета 92/73/ЕЕС, могут не рассматриваться как ЛС, или, так же, как и фитопрепараты, могут быть подвергнуты упрощенной процедуре регистрации [12].

Основными документами, регулирующими процедуру регистрации растительных и гомеопатических ЛС в странах ЕС, являются следующие:

- Директива Совета 65/65/ЕЕС о сближении законодательных положений, правил и административных мер в отношении лекарственных препаратов [8]. (Переводы на русский язык этого и некоторых других документов имеются в работах [7,18]). В этом документе определены основные критерии лекарственного средства. Директива также устанавливает, что доказательство качества, безопасности и эффективности - предварительное условие получения торговой лицензии на ЛС.

- Директива Совета 75/318/ЕЕС о сближении законодательных актов государств ЕС в отношении аналитических, фармакологических, токсикологических и клинических норм и протоколов по испытанию лекарственных препаратов.

- Директива Совета 92/73/ЕЕС о расширении сферы применения Директив 65/65/ЕЕС и

75/319/ЕЕС о сближении условий, законодательных положений, правил и административных мер в отношении ЛС устанавливает дополнительные условия относительно гомеопатических препаратов [12].

В настоящее время государства - члены ЕС имеют разные подходы к принятию требований этих Директив, и во многих случаях имеется возможность использования упрощенного доказательства эффективности ЛС вместо доказательства, требуемого для полной процедуры исследований (то есть, включая библиографические или клинические данные).

Ниже отмечены некоторые расхождения в подходах разных стран к описанию и применению соответствующих прикладных процедур.

Роль Европейской Фармакопеи в выработке унифицированных требований к природным ЛС

С момента создания в 1964 году деятельность некоторых рабочих групп Европейской Фармакопейной Комиссии посвящена созданию монографий на лекарственные растения. К 2000 г. были изданы в Европейской Фармакопее или приняты для публикации Европейской Фармакопейной Комиссией 83 монографии [19]. В настоящее время находится в работе 82 монографии и утверждены для разработки еще 56 новых монографий [5]. Большинство национальных фармакопей используют методы Европейской Фармакопеи при составлении национальных монографий. Национальные органы здравоохранения также используют критерии, установленные Европейской Фармакопейной Комиссией, при создании национальных монографий на лекарственные растения, например Технический Руководящий принцип (Technical Guide). Существует возможность передачи таких национальных монографий в Европейскую Фармакопею.

Гомеопатические препараты с 1997 года также описаны в Европейской Фармакопее. В ней даны основные понятия, термины и определения [20].

«Гомеопатические препараты изготовлены из субстанций, продуктов или препаратов называемых матричными заготовками (stocks, первоначальное разведение, Ø), в соответствии с гомеопатической производственной процедурой. Гомеопатическая заготовка обычно обозначается латинским назва-

нием разведения, сопровождается обозначением степени разведения.

Сырье для производства гомеопатических препаратов имеет растительное, химическое, минеральное или животное происхождение.

Сырье животного происхождения не должно содержать никаких патогенных агентов. Сырье растительного или животного происхождения может использоваться в свежем или высушенном состоянии. Допускается хранение свежего материала в замороженном виде (deep-frozen).

Если это оправдано и в случае необходимости для транспортирования или хранения, свежий материал может сохраняться в спирте, обеспечивающем сохранность материала, включая спирт, используемый для получения приготовлений.

Сырье должно отвечать всем требованиям монографий Европейской Фармакопеи.

Растворители - вспомогательные вещества, используемые для приготовления некоторых матричных заготовок или для процесса потенцирования, например, вода очищенная, спирт соответствующей концентрации, глицерин или лактоза.

Растворители должны отвечать всем требованиям монографий Европейской Фармакопеи.

Первоначальное разведение (матричные заготовки, stocks)- вещества, продукты или матричные заготовки, используемые как исходные материалы для производства гомеопатических ЛС.

Первоначальное разведение - это матричная настойка или глицериновый экстракт (для сырья растительного или животного происхождения) или непосредственно само вещество (для сырья химического или минерального происхождения).

Матричные настойки - жидкие извлечения, полученные действием подходящего растворителя на сырье растительного или животного происхождения. Они могут также быть получены из соков растения.

Матричные настойки обозначаются символами «ТМ» или «Ø».

Глицериновые экстракты - жидкие извлечения, полученные из сырья растительного или животного происхождения с использованием глицерина или смеси глицерина и/или спирта подходящей концентрации, или раствора хлористого натрия подходящей концентрации.

Потенции - растворы и тритурации, полученные из матричных заготовок методом потенцирования в соответствии с гомеопатической производственной процедурой: для жидкой формы это означает последовательные растворения и встряхивания; для твердой формы это означает последовательные соответствующие тритурации.

Шаги потенцирования обычно следующие:

- 1 часть матричной заготовки плюс 9 частей растворителя; обозначаются как «D» или «DH» или «X» (десятичное разбавление),

- 1 часть матричной заготовки плюс 99 частей растворителя; обозначаются как «C» или «CH» (сотенное разбавление).

Количество шагов потенцирования определяет степень разведения; например, «D3» или «3 DH» или «3X» означает три десятичных шага потенцирования, и «C3» или «3 CH», или «3C» означает три сотенных шага потенцирования.

Лекарственная форма (dosage forms) гомеопатического препарата должна соответствовать всем требованиям статьи на соответствующую лекарственную форму и всем испытаниям, которые описаны для данной лекарственной формы в Европейской Фармакопее» [20].

Использование библиографических данных

Согласно Статьи 4.8 а) ii) Директивы Совета 65/65/ЕЕС от заявителя не должно требоваться обеспечения результатов фармакологических, токсикологических испытаний или результатов клинических испытаний, если он может продемонстрировать необходимые сведения детальными ссылками на издания в научной литературе, представленными в соответствии со вторым абзацем статьи 1 Директивы 75/318/ЕЕС, в которых компонент или компоненты лекарственного средства имеют хорошо установленное медицинское применение, с признанной эффективностью и приемлемым уровнем безопасности» [8].

Поэтому, в принципе, библиографические данные могут использоваться для доказательства безопасности и эффективности ЛС в регистрационном досье. Другие причины освобождения от проведения фармакологических, токсикологических и клинических испытаний отражены в Статье 4.8 а) i) («Разрешение на основании представленной информации») и Статье 4.8 а) iii) («Препараты - гене-

рики- generic applications») Директивы Совета 65/65/ЕЕС и Директивы Совета 92/73/ЕЕС для гомеопатических ЛС.

Особенности национальных законодательств некоторых стран в отношении гомеопатических и комбинированных лекарственных препаратов

В государствах - членах ЕС фитопрепараты, в основном, рассматриваются как ЛС. Несколько отличается подход Португалии, где, в соответствии с Португальским законом 1993 года о «продуктах здоровья» (health products), средства косметики, ЛС из растений, диетические продукты с терапевтическим использованием, гомеопатические препараты не относятся к категории ЛС, за исключением официально разрешенных к применению (authorised) ЛС, прошедших полную процедуру регистрации.

Рассмотрим особенности подходов к фитопрепаратам, гомеопатическим средствам и комбинациям фито- и гомеопатических компонентов в некоторых странах.

Австрия

Австрийский Закон о ЛС [21] в основном не проводит различий между ЛС, произведенными из химических веществ, растений или других природных продуктов. Процедура регистрации фитопрепаратов проводится по единым для всех ЛС правилам. Согласно Австрийскому Закону о ЛС, растительные и гомеопатические лекарственные препараты принадлежат к категории ЛС.

Однако некоторые продукты из растений не рассматриваются как ЛС. Это:

- пищевые продукты;
- косметические средства;
- терапевтические средства-приложения («Therapie-Ergänzungsmittel»). К таким средствам принадлежат, например: антропософические препараты, цветочные настои Баха или другие препараты, основанные на гомеопатической традиции потенцирования, описанные в секции 1 № 9, §3, Австрийского закона о ЛС.

Дания

Согласно Датскому документу Министерства здравоохранения № 790 от 21 сентября 1992 г. [22] естественные средства, охваченные разрешительной системой, определены следующим образом:

Под понятием «естественные средства» понимают ЛС, в которых активное вещество состоит исключительно из природных веществ, в концентрации, которая не превышает их содержание в природных объектах.

Такое понятие применяется к природным средствам, предназначенным для перорального, наружного применения или для воздействия на слизистые оболочки.

Обязательное требование для таких ЛС заключается в том, что все активные вещества должны являться природными и не содержать каких-либо синтетических или «химических» веществ. Однако, последние могут быть включены в препарат, как вспомогательные вещества.

Естественные средства, главным образом ЛС из растений, используются, в основном, для лечения заболеваний, которые не требуют консультации врача.

Италия

Законодательная позиция относительно гомеопатических препаратов определилась с момента введения Законодательного Декрета («Decreto legislativo») от 17 марта 1995 года № 185 (G.U. 117 от 22 мая 1995 года) [23] и была изменена в соответствии с Законом («Legge») от 8 октября 1997 года № 347 (G.U. № 241 от 15 октября 1997 года) [24]. Закон воспроизводит точные термины Директивы 92/73/ЕЕС и не выделяет комбинаций фито- и гомеопрепаратов.

Нидерланды

На рынке Нидерландов имеются различные комбинированные ЛС. Они попадают в категорию пищевых продуктов и поэтому не лицензируются, пока нет заявлений об их лекарственном применении.

Гомеопатические ЛС регистрируются в соответствии с Директивой 92/73/ЕЕС, комбинированные ЛС, содержащие компоненты, которые не изготовлены в соответствии с Гомеопатической Фармакопеей, подвергаются полной процедуре регистрации [5].

Финляндия

В этой стране зарегистрирован 131 фитопрепарат. Дополнительно зарегистрировано 140 «антропософических» средств и одно гомеопатическое [5]. (Антропософические средства производятся в соответствии с концепцией Р. Штайнера (Швейцария), по духу близкой к вариации гомеопатического метода).

В Финляндии растительные ЛС, согласно национального законодательства [25], применяются, в основном, по следующим показаниям:

- слабовыраженные проявления насморка, головной боли, кашля;
- недостаточность периферического кровообращения;
- в качестве пищевых добавок, с коэнзимом Q10 (убихинон);
- для оказания нормализующего эффекта на функцию мочевого пузыря;
- для оказания мягкого диуретического действия;
- умеренный седативный эффект при нарушениях сна;
- нормализация сердечной деятельности;
- стабилизация микрофлоры кишечника.

Помимо растительных ЛС в Финляндии существует целый ряд продуктов, которые не имеют рекомендаций «для медицинского применения». В эту категорию попадают «продукты здоровья», пищевые добавки, некоторые специальные продукты [5].

США

Согласно Федеральному законодательству в отношении пищевых продуктов, ЛС и косметических средств, (Federal Food, Drug and Cosmetic Act-FDCA) гомеопатические ЛС, описанные в Гомеопатической Фармакопее США, определяются как лекарственные препараты. При этом при регистрации таких препаратов не требуется представления данных по безопасности и эффективности.

Согласно принятым в США нормам, гомеопатические ЛС не должны содержать негомепатических активных ингредиентов и поэтому редко входят в состав комбинированных ЛС [5].

Канада

Особенностью национального законодательства является выделение гомеопатических ЛС в отдельную группу [5]. Согласно Директиве [26], термин «homeopathic preparation» (гомеопатический препарат) применяется к любому лекарственному средству, состоящему из одного или более компонентов, описанных в Гомеопатической Фармакопее Соединенных Штатов (Homeopathic Pharmacopoeia of the United States - HPUS), Французской Фармакопее (Pharmacopée française - Ph. F.) или Немецкой Гомеопатической Фармакопее (Homeopathische Arzneibuch - HAB). Кроме того, гомеопатический препарат должен

быть приготовлен в соответствии с предписанными процедурами и предложен для продажи в форме и в дозировке, определенной в одном из этих руководств. При маркировке гомеопатических ЛС обязательно указание «гомеопатическое средство». Кроме того, на этикетке должно быть указано, что препарат используется по указанию врача.

Гомеопатический препарат может быть представлен для регистрации как:

- средство для применения под стандартной маркировкой гомеопатического ЛС (under the Labelling Standard for Homeopathic Preparations), которая не содержит указания терапевтического действия.

- «средство народной медицины, предназначенное для...» (Policy Issues). Основные признаки таких ЛС - использование многокомпонентных низких гомеопатических разведений [27, 28]. Этот подход определяет терапевтическое действие, основываясь на сведениях гомеопатической практики. В состав такого препарата должно входить не менее двух компонентов в концентрации не более, чем разбавление 8СН.

Гомеопатические препараты, которые не отвечают критериям, определенным в Директиве [26], рассматриваются как «новые ЛС» и должны быть подчинены требованиям изложенным в разделе 8, Food and Drug Regulations [29].

Оман

Оман интересен как государство, имеющее широкий спектр регламентируемых ЛС. На рынке находятся следующие группы традиционных лекарств:

- китайские ЛС из растений, доступные через Китайские клиники;
- индийские растительные ЛС, доступные через Аюрведические (Ayurvedic) клиники;
- традиционные гомеопатические лекарства, доступные через гомеопатические клиники;
- традиционные средства для лечения болезней в отдаленных или сельских районах [30].

Норвегия

В Норвегии применяется упрощенная процедура регистрации растительных ЛС. По упрощенной процедуре могут быть зарегистрированы безрецептурные ЛС, за исключением глазных, ушных капель и мазей, инъекционных ЛС, препаратов отпускаемых по ре-

цепту врача и сильнодействующих веществ из лекарственных растений.

Требования по безопасности и эффективности ЛС в этой стране базируются на документе ВОЗ [31]. Документация относительно эффективности может состоять из компиляции научных публикаций. Это означает резюме всех библиографических ссылок на соответствующие компоненты, их лекарственное, профилактическое и традиционное использование, если не доступна клиническая документация, например, на рандомизированные контролируемые клинические испытания.

Используются четыре категории документации для оценки эффективности и безопасности ЛС:

1. Традиционное использование, которое зарегистрировано в одной из ссылок приложения списка.

2. Природные средства, дополнительно содержащие витамины и/или минералы, для которых должны быть учтены максимальные дозы.

3. Природные средства, которые не входят в категории 1 или 2 и для которых должно быть представлено полное токсикологическое и клиническое досье.

4. Комбинированные препараты, которые должны иметь документацию, установленную для категории 1.

В фиточаях, содержание активных компонентов не должно превышать 70 % по весу, а для других компонентов (например, ароматизаторов) - 30 %. В ЛС в форме таблеток, капсул или настоек, обычно используется до пяти активных компонентов [30].

Португалия

Лекарственные препараты из растений включены в Португальское законодательство о предметах ухода за больными в 1993 году. К ним относятся, например, средства косметики, лекарственные растения, диетические препараты с терапевтическими показаниями и гомеопатические препараты [5].

Россия

В России регистрация гомеопатических препаратов регулируется следующими законодательными актами:

Федеральным законом от 22 июня 1998 г. № 86-ФЗ «О лекарственных средствах», в котором указано, что государственную регистрацию лекарственных средств, включая регистрацию гомеопатических лекарственных средств осуществляет Федеральный орган

контроля качества лекарственных средств (Ст. 10, п. 2). Кроме того, там же указано, что «лекарственные средства, зарегистрированные как гомеопатические, имеют надпись: «Гомеопатические»» (Ст. 16 п.4.).

В России также имеются следующие нормативные документы, регулирующие разработку, производство и реализацию гомеопатических препаратов:

- Приказ МЗ и МП РФ (Министерство здравоохранения и медицинской промышленности Российской Федерации) от 29 ноября 1995 года № 335 «Об использовании метода гомеопатии в практическом здравоохранении».

- Приказ МЗ и МП РФ от 23 июля 1996 года № 297 «О порядке выпуска гомеопатических лекарственных средств на основании Временных технических условий и регламента производства».

- Методические указания МЗ и МП РФ от 8 апреля 1994 года. «О порядке доклинического и клинического изучения препаратов природного происхождения и гомеопатических лекарственных средств».

На основании деятельности комиссии Фармакологического Государственного комитета РФ «По продуктам природного происхождения и гомеопатическим средствам» предлагается следующий порядок оценки активности гомеопатических препаратов.

Для известных однокомпонентных препаратов, которые используются в медицинской практике уже многие десятилетия и назначаются врачом в соответствии с традиционно сложившимися показаниями, описанными в *Materia Medica* [32], изучение специфической активности не проводится.

Для новых гомеопатических препаратов, представляющих собой новые однокомпонентные препараты, оригинальные многокомпонентные препараты, а также известные многокомпонентные гомеопатические препараты в эксперименте предлагается использовать 1-2 основные методики, подтверждающие заявляемую специфическую активность препарата.

При воспроизводстве известных, в том числе импортных, гомеопатических препаратов должна быть документально подтверждена идентичность качественного и количественного состава лекарственной формы воспроизводимого лекарственного средства препарату сравнения и представлена литератур-

ная справка, отражающая все аспекты заявляемой активности препарата сравнения.

Изучение безопасности не проводится, если исходное гомеопатическое сырье и ингредиенты препарата не содержат веществ с высокой вероятностью развития острого или хронического токсического действия, или гомеопатическое средство зарегистрировано в стране изготовителя или других странах (для зарубежных препаратов), имеются публикации об эффективности лечебного действия и отсутствии побочных эффектов. При оценке безопасности новых оригинальных многокомпонентных гомеопатических ЛС проводится изучение алергизирующих и местно-раздражающих свойств в соответствии с действующими методическими указаниями, в т.ч. «Методическими указаниями по оценке алергенных свойств фармакологических средств».

Широкое распространение в России получили биологически активные добавки (БАД). БАД определяются как «концентраты природных биологически активных веществ, предназначенных для непосредственного приема с пищей или введения в состав пищевых продуктов». БАД разделяются на две большие группы: БАД-нутрицевтики, являющиеся источниками аминокислот, липидов, витаминов, микро- и макроэлементов, и БАД-парафармацевтики, являющиеся источником физиологически активных веществ и применяемые для профилактики, вспомогательной терапии и поддержки в физиологических границах функциональной активности органов и систем.

Суточная доза парафармацевтика или, в случае композиции, суточная доза действующего начала не должна превышать терапевтическую дозу, определенную при применении этого вещества в качестве лекарственных средств, при этом суточная доза БАД разбивается на два и более приемов.

В отличие от лекарственных средств парафармацевтики подвергаются только так называемой гигиенической оценке. Экспериментальные данные об эффективности и безопасности всей композиции парафармацевтика, как правило, не приводятся, и, в лучшем случае, на основании литературных данных дается описание фармакологической активности отдельных ингредиентов.

Тем не менее, все растения, входящие в состав парафармацевтика, должны быть проверены по отечественной и международной

нормативной документации в плане разрешения их применения в пищевой промышленности, а также в составе лекарственных чаев и сборов в соответствии с требованиями российской аналитической и др. документации, зарубежных Фармакопей, Методических указаний о порядке доклинического и клинического изучения препаратов природного происхождения и гомеопатических лекарственных средств [34, 35, 36].

Качество и безопасность пищевых продуктов регулируется отдельным законодательным актом [37].

Украина

В настоящее время в Украине фитопрепараты регистрируются согласно общим требованиям к ЛС в соответствии с документом: «Порядок проведения експертизи матеріалів на лікарські засоби, що подаються на Державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних документів протягом дії реєстраційного посвідчення» (Затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 19 вересня 2000 р. № 220) [38]. В п. 1.1. декларується, що документ розроблений «із урахуванням вимог Директиви Європейського Економічного Співтовариства (далі - ЕЕС) 65/65 ЕЕС, зі змінами та доповненнями, унесеніми Директивами 83/570 ЕЕС, 87/21 ЕЕС, 89/341 ЕЕС, Директив 75/318 ЄЕС, 75/319 ЄЕС та Постанов Ради Європейського Співтовариства 2309/93 ЕЕС, 541/95 ЕЕС, 542/95 ЕЕС».

Рассмотрим соответствие этого документа указанным Директивам. Так, в отношении гомеопатических препаратов указывается:

«п. 1.2. Порядок поширюється на діючі речовини (субстанції) та допоміжні речовини, готові лікарські засоби (за винятком імунобіологічних препаратів та лікувальних косметичних засобів), гомеопатичні засоби, радіоактивні лікарські засоби, дезінфекційні засоби, що безпосередньо контактують з організмом пацієнта або медичного персоналу, діагностичні засоби, лікарські домішки до харчових продуктів».

В перечне терминов, приведенном в этом документе, нет определения гомеопатических препаратов и «лікарських домішок до харчових продуктів», что допускает произвольное толкование этих терминов. Не проведено четкое различие между понятиями «лекарственное средство», «профилактическое

кое средство» и «средство косметического назначения».

В Законе «О лекарственных средствах» сказано, что «Лекарственные средства - это субстанции или их смеси естественного, синтетического или биотехнологического происхождения, которые используются для предотвращения беременности, для профилактики, диагностики и лечения болезней человека или предназначены для изменения физиологического состояния и функций организма. Лекарственные средства включают: активные вещества (субстанции), готовые лекарственные средства (лекарственные препараты, наркотики, медикаменты); гомеопатические средства, средства, которые применяются для выявления патогенных организмов или паразитов, косметические препараты медицинского назначения, диетические препараты». Это определение часто приводит к недоумениям, что же относится к лекарственным средствам, а что нет. Ведь и профилактические средства, и пищевые добавки, и косметические средства могут использоваться с профилактической и/или диагностической целью [13].

Рассматриваемый документ не учитывает существующей в Европе упрощенной процедуры регистрации и других специфических подходов к гомеопатическим и фитохимическим ЛС, которые подробно рассмотрены и описаны в вышеназванных Директивах ЕЕС. Так, нарушается требование Директивы 92/73/ЕЕС. Определение специфической фармакологической активности «истинных» гомеопатических препаратов (с большими разведениями) на животных не представляется возможным. Это же относится и к общей фармакологической активности. Для специфических гомеопатических препаратов, включающих комбинации с фитоконпонентами в малых разведениях (т. е. в концентрациях, близких к концентрациям в галеновых препаратах), согласно Директивы 92/73/ЕЕС, прохождение полной процедуры регистрации необходимо, если только нет возможности использовать современные данные относительно аналогичных «некомбинированных» фитопрепаратов (без гомеопатических компонентов), имеющиеся в научной библиографии, в монографиях ESCOP, и др.

В Директивах ЕЕС указывается, что при наличии «библиографически доказанной гомеопатической эффективности» и низких концентраций действующих веществ (потен-

ции выше С2) в проведении клинических испытаний нет необходимости. Для комбинированных и «новых» гомеопатических препаратов, если таковые исследования будут законодательно признаны необходимыми в Украине, клинические исследования следует проводить в специализированных клиниках с участием врачей - гомеопатов.

Обсуждение материалов

Наш краткий обзор особенностей процедуры регистрации ЛС на основе природных компонентов - фитохимических и гомеопатических препаратов - в разных странах показывает, что в этом вопросе в национальных законодательствах имеются различия. Однако, хотя эти различия в подходах на стадиях разработки, регистрации, рекламирования, реализации и постпродажного контроля, все еще сохраняются в разных странах, стремление к интеграции приводит к постепенному сближению национальных позиций.

Примером подобного процесса является формирование и дополнение Европейской Фармакопеи [20], которая фактически уже сегодня стала эталоном для переработки или создания национальных фармакопей в разных странах, в том числе и в Украине. Документы ЕС относительно статуса гомеопатических препаратов [8, 9, 10, 11, 12, 39] также отражают тенденцию к интеграции.

Таким образом, гомеопатические ЛС, а также фитопрепараты (настойки, экстракты, ароматерапевтические препараты на основе эфирных масел, фиточаи и др.), созданные на основе «традиционных» растений, целесообразно подвергать в Украине упрощенной процедуре регистрации в соответствии с принятым в европейских странах подходом.

При подготовке документов для регистрации таких ЛС следует использовать (как и в странах ЕС) монографии Европейского научного союза по фитотерапии «European Scientific Cooperative on Phytotherapy» (ESCOP) (или другого аналогичного по уровню библиографического источника). Эти документы обязательно должны отражать все имеющиеся на текущий момент сведения о составе и физиологической активности компонентов субстанции, об известных случаях аллергии, непереносимости, о возможной токсичности.

Лекарственные растения или иные природные субстанции, входящие в состав ЛС, для которых рекомендуется применять упрощенную процедуру регистрации на основании досье, как правило, постоянно доступны

населению данного региона, давно и широко используются, в том числе, как лекарственное средство. Разумеется, в подобных продуктах не должны присутствовать известные активные компоненты в опасных концентрациях, а также растительные или животные субстанции из видов, недостаточно изученных в развитых странах, и/или не имеющих длительной традиции применения в народной медицине [5,40].

Примером растения, препараты которого не рекомендуется подвергать упрощенной процедуре регистрации, является мать-и-мачеха. В последнее время появились данные о ее токсических эффектах [41], и, следовательно, препараты из этого растения должны либо пройти «полную процедуру» с рандомизированным выявлением соотношения польза/вред для заявленного использования препарата в том или ином качестве, либо этот препарат должен производиться и применяться в соответствии с безопасными уровнями доз согласно гомеопатическим предписаниям.

Гомеопатические ЛС. К сожалению, в области гомеопатии формирование общего документа, подобного Европейской Фармакопее, пока еще не завершено, что связано, в частности, с наличием разных гомеопатических школ и течений. На наш взгляд, это не должно мешать процессам создания новых гомеопатических препаратов, обладающих гарантированной безопасностью. Пока мы имеем только национальные гомеопатические фармакопеи (Немецкая, Французская, Британская и др.), которые, тем не менее, все более сближаются по многим позициям с соответствующими национальными фармакопеями «ортодоксального» направления, в том числе, Европейской Фармакопеей.

Следует признать, что современной наукой недостаточно изучены причины терапевтической эффективности гомеопатических ЛС. Однако неспособность науки объяснить механизмы действия гомеопатических препаратов не должна препятствовать их эффективному использованию, особенно с учетом их минимальной токсичности. Вопросы исследования механизмов действия гомеопатических препаратов в разных концентрационных диапазонах рассматриваются, в частности, в опубликованных работах, например в [42, 43, 44], и не являются предметом данного сообщения. Здесь мы акцентируем внимание на положительной стороне гомеопатии -

минимизации отрицательных эффектов терапии, связанной прежде всего с длительным использованием динамизированных препаратов в высоких разведениях, особенно при условии прописывания и применения согласно «индивидуальной типологии» человека.

Подчеркнем, что во многих индустриально развитых странах отношения между «ортодоксальной терапией» и гомеопатией давно не носят антагонистического характера, а являются комплементарными, т. е. взаимодополняющими. Хороший врач, понимающий это, не упустит возможность использовать в интересах больного соответствующее - оптимальное в данных условиях средство.

Поэтому мы полагаем, что в Украине упрощенная процедура регистрации гомеопатических ЛС и фитопрепаратов целесообразна при соблюдении главного условия - безвредности препарата. Сходная позиция и у международных организаций. Так, в ст. 7 п. 1 Директивы 92/73/ЕЕС [12] отмечено, что упрощенная процедура для регистрации гомеопатических препаратов обоснована, если в ЛС использовано достаточное разведение, чтобы гарантировать безопасность ЛС; в частности, лекарственный препарат не может содержать более чем одну часть матричной настойки в 10000 частях ЛС или же не более чем 0.01 минимальной дозы, используемой в аллопатии, по отношению к действующему началу, присутствие которого в аллопатическом лекарственном препарате требует обязательного представления врачебного предписания.

Сегодня не следует ставить во главу угла вопрос о доказательстве степени эффективности гомеопатических средств прежде всего потому, что методики испытаний «аллопатических» ЛС, используемые в настоящее время (в т.ч. изучение хронической токсичности и специфической фармакологической активности), не охватывают особенностей использования гомеопатического метода, в том числе, не учитывают характерного для гомеопатической терапии длительного курса лечения, наследственные и психосоматические особенности пациентов и др. факторы.

Полезно напомнить, что значительная часть снятых с производства «эффективных» (но и весьма опасных) препаратов проходила стандартную проверку эффективности и безопасности. Но лишь на довольно короткий срок (5-10 лет, а иногда и менее 1-2 лет) сохраняется иллюзия преобладания пользы

препарата над его вредом. Общеизвестна история с талидомидом, легко привести еще десятки случаев, когда бывший «активный» препарат изымается из обращения именно в связи с ростом числа случаев тяжелых осложнений, аллергии, токсических проявлений. Самый свежий пример - снятие с производства и изъятие из обращения препарата «Липобай», созданного на известном концерне «Байер». Нередко в небытие уходят целые группы препаратов, вместе с концепцией их применения, признаваемой не только неэффективной, но и опасной для больного [45]. Ничего подобного мы не встречаем в гомеопатической практике, где обычно не ищут немедленного, «демонстративного» результата, а последовательно работают над улучшением здоровья и самочувствия пациента.

Поэтому кажущаяся недостаточной для некоторых представителей ортодоксальной фармакологии активность гомеопатических препаратов не может служить основанием для ограничения их применения: вспомним еще раз о доказанной длительным периодом практического применения безопасности и эффективности гомеопатических препаратов для конкретных людей. Не будем забывать и о том, что по-прежнему у ряда фармакологов встречается ожидание немедленного фармакологического эффекта, противоположного по действию характеру «болезненных проявлений». В свое время, следуя подобной логике, активно создавали, испытывали, производили и назначали эффективные жаропонижающие средства. Но сегодня аллопатический эффект уже не является самоцелью. Растет стремление к оптимальности лечения, обеспечению максимума здоровья с минимальным риском, пусть даже терапия будет более длительной, например, как это издавна было принято в гомеопатии.

Современная фармакология, вплотную подойдя к «регуляторному» уровню воздействия, все дальше уходит от увлечения большими дозами половых гормонов или простагландинов, стремясь корректировать и усиливать естественные защитные силы организма, а не подменять их по принципу «заместительной терапии».

Выводы

На наш взгляд, экспертиза материалов ЛС на природной основе, т.е. не содержащих каких-либо ксенобиотиков в терапевтических концентрациях, в Украине может быть про-

ведена по «упрощенной процедуре» при соблюдении одного из следующих условий:

1. Если имеется зарегистрированный препарат на основе аналогичного приготовления из того же растения, и концентрация соответствующих компонентов в новом заявляемом гомеопатическом или фитопрепарате не превышает концентраций в известном препарате, зарегистрированном в странах ЕС, США, Японии и некоторых других, включенных в официальный перечень.

2. В случаях, если нет «аллопатического» аналога, но существует прецедент длительного эффективного применения гомеопатического (либо фитохимического) препарата, а также отсутствуют библиографические данные о потенциальной опасности компонентов заявляемого средства (в документах, имеющих законодательный уровень монографий ESCOP, статей Европейской Фармакопеи и др.).

3. Если по отдельным компонентам простых или комбинированных препаратов отсутствуют какие-либо данные согласно п. 1, 2, при условии, что:

- концентрация этих компонентов в гомеопатическом препарате не превышает второго сотенного разведения (2СН, или С2);
- препарат не содержит более чем одну часть матричной настойки в 10000 частях ЛС;
- ЛС не содержит более 0.01 минимальной дозы используемого в «аллопатии» действующего начала, присутствие которого в аллопатическом препарате требует обязательного врачебного предписания.

При этом для гомеопатических препаратов рекомендуется обязательное указание на этикетке и листке-вкладыше слов «гомеопатический препарат» или «комбинированный гомеопатический препарат».

В этих случаях применение упрощенной процедуры регистрации является не только допустимым, но и желательным. В остальных случаях для гомеопатических средств следует применять полную процедуру регистрации, за исключением данных по доказательству их терапевтической эффективности.

Заметим, что ограничение вторым сотенным разведением выбрано не случайно, и представляет собой требование, предлагаемое в документе ЕС (1/10000 матричной настойки, или «Ø») [12]. Относительно анализа более высоких разведений заметим, что современные аналитические методы, применяемые в фармации, не позволяют определять

активные вещества или примеси в разведениях (потенциях) порядка 6СН, т.е. при концентрациях ниже 10^{-10} %. В некоторых случаях (после предварительного концентрирования) с помощью современных методов (хромато-масс-спектрометрия, полярография, кинетические и некоторые др. методы) в испытуемых образцах могут быть определены токсины и супертоксины типа нитрофенов, хлорпарафинов, галогендиоксинов с чувствительностью порядка 1-10 пг $[(1-10) \times 10^{-12}$ г]. Но анализ веществ в концентрациях ниже 1-20 нг/л $[(1-20) \times 10^{-9}$ г/л] представляет собой сложную и дорогостоящую процедуру. Однако, упомянутые ксенобиотики и супертоксины не используются в качестве активных начал гомеопатических средств, поэтому гораздо меньше оснований контролировать подобные примеси или токсины в природных продуктах, чем в синтетических и галеновых препаратах. Природные микотоксины, например, патулин, стеригматоцистин и др., которые потенциально могут существовать в некондиционном природном сырье, регистрируются при уровнях 1 млрд⁻¹ (10^{-12} г/кг), что много ниже опасного уровня. Но некачественное сырье в фармации не применяют! Кроме того, матричные настойки не содержат 100%-ное вещество, а имеют, как правило, достаточно высокие исходные разведения.

Утверждение о несовместимости гомеопатических компонентов в комбинированных препаратах с аллопатическими компонентами, эфирными маслами и т.п., выдвигаемое некоторыми школами гомеопатии, не является обязательным с фармакологической точки зрения и должно определяться прежде всего безопасностью применения. Проблема же вариаций уровня эффективности подобных комбинированных приготовлений должна остаться в компетенции гомеопатических союзов и практических гомеопатов, использующих ту или иную методику гомеопатической диагностики и терапии.

Такая политика позволит стимулировать производство эффективных и безопасных препаратов, обеспечив тем самым и улучшение уровня фармакологического обеспечения населения Украины. Кроме того, она облегчит интеграцию украинских производителей в Европейский Общий Рынок, сориентировав их на восприятие тенденций и требований современного мирового фармацевтического и медицинского сообщества. Еще один довод в пользу принятия подобной кон-

цепции состоит в том, что она позволит повысить конкурентоспособность отечественных производителей на внутреннем рынке Украины и облегчит их выход на внешние рынки.

Предложения по использованию упрощенной процедуры лицензирования для гомеопатических ЛС и фитопрепаратов

Применительно к препаратам, которые удовлетворяют изложенным выше требованиям, целесообразно использовать упрощенную процедуру регистрации. При этом гомеопатические препараты должны быть предназначены для выпуска и использования в качестве именно гомеопатического средства, с соответствующей надписью на этикетке и/или в листовке - вкладыше.

Упрощенная процедура регистрации гомеопатических ЛС должна проводиться в соответствии с требованиями Статьи 8 Директивы 92/73/ЕЕС:

«Заявление для специальной, упрощенной процедуры регистрации ЛС, могут охватывать ряд лекарственных препаратов, производных того же самого гомеопатического продукта или продуктов. С заявлением должны быть поданы документы (в качестве Приложения), которые подтверждают, в частности, качество лекарственного препарата и воспроизводимость технологии (от серии к серии):

- научное или другое название, приведенное в фармакопее для гомеопатического вещества или веществ, с указанием различных методов контроля лекарственных форм и степени разведения, которое будет зарегистрировано;
- досье, описывающее, каким образом гомеопатическое вещество или вещества получены и анализируются, описание его/их гомеопатических свойств, на основе адекватной библиографии;
- технология производства и методы контроля для каждой лекарственной формы с описанием метода растворения и потенцирования;
- лицензия на производство ЛС;
- копии регистрационных документов, полученных для этого ЛС в других странах;
- макеты графического оформления упаковки и другая информация с указанием, наряду с традиционным латинским названием, разведения и концентрации компонентов в процентах;

- данные о сроках годности лекарственного препарата» [12].

ЛИТЕРАТУРА

1. Георгиевский В.П., Дихтярев С.И., Губин Ю.И. и др. Фитомедицинская отрасль в Украине. Состояние и перспективы развития // Фармаком - 1999. - № 3-4. - С. 39-43.
2. Мустафаев Н. С. Международное возрождение гомеопатии // Вестник биофизической медицины. - 1992. - № 1. - С. 4-10.
3. Bionorica: Preparing the Way for Modern Phytotherapeutics.- 1999.- Bionorica AG // www.bionorica.de - 10.09.2001.
4. The European Phytojournal. Issue 1. // www.ex.ac.uk/phytonet/phytojournal. - 02.06.2000.
5. Herbal medicinal products in the European Union. Study carried out on behalf of the European Commission. The Association of the European Self-Medication Industry. - Brussels, Belgium, 1998. - 118 p.
6. Губин Ю.И., Александров А.Н., Маслова Н.Ф. и др. Рациональные требования к гомеопатическим и лекарственным средствам на основе природных компонентов // Провизор. - № 16. - С. 25-26.
7. Належна виробнича практика лікарських засобів / Під ред.: М.О. Ляпунова, В.А. Загорія, В.П. Георгієвського, О.П. Безуглої. - К.: Морион, 1999. - 896 с.
8. Council Directive 65/65/EEC, of 26 January 1965, on the approximation of provisions laid down by law, regulation or administrative action relating to medicinal products // Official Journal of the European Communities. - Luxembourg, 09.02.1965. - P. 369.
9. The review of the situation of manufacturers of non-prescription herbal products in the Member States // Official Journal of the European Communities. - Luxembourg, 08.05.1996. - P. 136.
10. Proposition on improvements in the marketing of herbal and homeopathic medicinal products and creation of a specific agency for the evaluation of traditional medicinal products // Official Journal of the European Communities. - Luxembourg, 13.05.1996. - P. 141.
11. Study on herbal medicinal products in the pharmaceutical sector // Official Journal of the European Communities. - Luxembourg, 09.11.1996. - P. 335.
12. Council Directive 92/73/EEC, of 22 September 1992, widening the scope of Directives 65/65/EEC and 75/319/EEC on the approximation of provisions laid down by Law, Regulation or Administrative Action relating to medicinal products and laying down additional provisions on homeopathic medicinal products // Official Journal of the European Communities. - Luxembourg, 13.10.1992. - P. 8.
13. Описание и сравнительный анализ нормативно-правовой базы производства лекарственных средств в Украине и Европейском Союзе // Провизор. - 2000. - № 16-18.
14. Толочко В.М., Должникова О.Н. Изучение номенклатуры гомеопатических препаратов на фармацевтическом рынке Украины // Провизор. - 2001 - № 11. - С. 13-14.
15. Песонина С. П., Васильев Ю. В. Гомеопатия: история и современность // Фармацевтические производители. -2001. - № 3(17). - www.farosplus.ru/index.htm? / first.htm. - 10.09.2001.
16. Швабе В. Гомеопатические лекарственные средства: Пер. с нем. / Под ред. В. И. Рыбака. - М.:Б.и., 1967. - 373 с.
17. Листопад А. Гомеопатические препараты на фармацевтическом рынке Украины // Провизор. - 2000 - № 4. - С. 27-31.
18. Ліцензування в Європейському Союзі: фармацевтичний сектор / Редактори-укладачі В.О. Усенко, А.А. Спасокукоцький. - Київ, Морион Лтд, 1998. - 384 с.
19. ESCOP Monographs on The Medicinal Uses of Plant Drugs. - London. - 1996-1999.
20. European Pharmacopoeia. Third Edition. Supplement 1998. - Council of Europe, Strasbourg, 1998. - 1780 p.
21. Arzneimittelgesetz. Osterreich in der Fassung. - 1996. - Vom 31. - VO 379/96.
22. Bekendtgørelse om naturlaegemidler. Sundhedsministeriet. - 21.09.1992.- nr. 790.
23. Attuazione della Direttiva 92/73/CEE in materia di medicinali homeopatici. - D.L.vo. 185/95 (pubblicato sulla G.U. No. 117 del 22 maggio 1995).
24. Disposizioni in materia di commercializzazione di medicinali homeopatici. - L. 347/97 (pubblicata sulla G.U. No. 241 del 15 ottobre 1997).
25. Marketing Authorisation for a Herbal Remedy. Administrative Regulation 9/93. National Agency for Medicines. - 30.11.1993. - Medicines Law.
26. Homeopathic Preparations: Application for Drug Identification Numbers. Drugs Directorate Guideline.- Health Protection Branch, Canada. - 1990.
27. Policy Issues: Indications for Use. Multi-ingredient Low Dilution Homeopathic Preparations. Bureau of Pharmaceutical Assessment, Therapeutic Products Programme. - Washington. - March, 1997.
28. Guideline for Low Dilution Multi-ingredient Homeopathic Products with Indications for Use. Bureau of Pharmaceutical Assessment, Therapeutic Products Programme. - Washington. - March, 1997.
29. Food and Drugs Act (R.S. 1985, c. F-27) // http://laws.justice.gc.ca/en/F-27/C.R.C.-c.870/118018.html.
30. Regulatory Situation of Herbal Medicines. A Worldwide Review.- WHO/TRM/98.1. - 40 p.
31. Guidelines for the Assessment of Herbal Medicines.- Geneva, 1991. - 120 p.
32. The encyclopedia of pure materia medica / by T. F. Allen. - N.Y, 1874. - 387 p.
33. Homeopathic materia medica / by W. Boericke. -San Francisco, 1927. - 543 p.
34. Методические указания РФ. Определение безопасности и эффективности биологически активных добавок к пище. М. - 1999. - 58 с.
35. Булаев В.М., Патудин А.В. Некоторые методологические аспекты оценки эффективности и безопасности препаратов природного происхождения и гомеопатических средств // Тезисы докладов II Российского национального конгресса «Человек и лекарство». - М., 1995. - С. 318.
36. Кукес В.Г., Булаев В.М., Дегтярева Е.А. и др. Некоторые методологические подходы к разработке новых методических указаний по доклиническому изучению новых гомеопатических препаратов // Материалы IV Международного съезда «Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения». - Великий Новгород, 29 июня - 1 июля 2000 г. - С.-Пб., 2000. - С. 40-44.
37. Федеральный закон РФ от 2 января 2000 г. N 29-ФЗ О качестве и безопасности пищевых продуктов // Ежемесячный альманах «Документы». - 2000- № 02 // www.econews.ru/Archive/SD02-00.html.
38. Порядок проведения экспертизы матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних документів протягом дії реєстраційного посвідчення. Затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України від 19 вересня 2000 року.

ресня 2000 р. N 220. Зареєстровано в Міністерстві юстиції України 5 жовтня 2000 р. за № 685/4906.

39. Костинская Н.Е. Проблемы гармонизации рынка гомеопатических средств в странах Европы // Провизор. - 2001. - № 10. - С.9.

40. Киселева Т.Л., Чаузова А.В., Карпеев А.А., Вандышев В.В. Некоторые особенности использования сильнодействующих и токсичных видов лекарственного растительного сырья в современной медицинской практике // Медико-фармацевтический Вестник. - 1996. - № 7-8 - С. 25-27.

41. Астахова А.В. Лекарственные травы и БАД // Безопасность лекарств. Экспресс-информация. - 2000. - №1. - С. 83-95.

42. Вавилова Н. М. Гомеопатическая фармакодинамика.- Ростов-на-Дону, 1994. - Т.1. - 264 с.

43. Омелянец С. Н. Энерго-информационный перенос лекарственных свойств препаратов // Вестник физиотерапии и курортологии. - 1999. - № 1. - С. 74-79.

44. Попова Т. Д. Materia medica - М., 1992. - 282 с.

45. Яблунчанский Н.И., Васильева Л.Г., Волянский Ю.Л. Принцип оптимальности болезни. - Харьков: Основа, 1992. - 92 с.

Резюме

Губин Ю.І., Георгієвський В.П., Олександров О.М., Маслова Н.Ф., Діхтярьов С.І., Улесов О.В.

Світовий досвід реєстрації гомеопатичних препаратів, засобів традиційної медицини та використання його в Україні

Поданий аналіз підходів до реєстрації гомеопатичних засобів, фітопрепаратів та комбінованих лікарських засобів (ЛЗ) на їх основі. Наведені приклади підходів до цієї проблеми у державах ЄС та деяких інших країнах. Зазначено, що для України найбільш раціональним буде підхід, максимально інтегрований із позицією держав-членів ЄС, що передбачає введення в Україні спрощеної процедури реєстрації деяких ЛЗ. Такий підхід дозволить створити законодавчу базу для розробки і виробництва широкого спектру гомеопатичних та фітохімічних ЛЗ при забезпеченні гарантії безпеки препаратів. Запропоновані критерії для обґрунтованого вибору спрощеної процедури, що забезпечує безпеку ЛЗ.

Summary

Gubin Yu.I., Georgiyevskiy V.P., Alexandrov A.N., Maslova N.F., Dikhtyarev S.I., Ulesov A.V.

The world experience of registration of homeopaths, natural-based medicines and use of one in Ukraine.

The analysis of the approaches to registration of homeopathic remedies, phyto- and combined drugs is present-

ed. The examples of various approaches to this problem in EU Member States and some other countries are given. It is noted, that the most rational for Ukraine will be the position integrated with that of EU Member States as much as possible and providing the implementation of simplified registration procedure for some drugs. Such approach will permit to establish the legislative basis for the development and industrial production of the wide range of homeopathic and phytochemical drugs along with the ensuring of drug safety guarantee. The criteria for the proven choice of the simplified registration procedure ensuring the drug safety are discussed.

Губин Юрий Иванович (р. 1958). Окончил Харьковский государственный университет (1985). Канд. фарм. наук. Зав. лабораторией изысканий растительных препаратов ГНЦЛС.

Георгиевский Виктор Петрович. Директор ГНЦЛС. Директор Научно-экспертного фармакопейного центра, Председатель Бюро Редакционной коллегии Государственной Фармакопеи Украины. Гл. редактор журнала «Фармаком». Доктор фарм. наук. Профессор. Академик Международной инженерной академии, Инженерной академии Украины и Нью-Йоркской Академии наук. Засл. деятель науки и техники Украины.

Александров Александр Николаевич (р. 1952). Окончил Харьковский государственный университет (1974). Старший научный сотрудник Украинского НИИ экологических проблем.

Маслова Наталья Фегоровна. Окончила Харьковский государственный университет (1971). Ученый секретарь ГНЦЛС (1991). Зав. лабораторией биохимической фармакологии (1994). Доктор биологических наук (1994). Профессор (2000).

Дихтярев Сергей Иванович. Окончил Харьковский фармацевтический институт (1973). С 1975 г. работает в ГНЦЛС. Зам. директора по научной работе (1990). Зав. лабораторией фитодериватных препаратов. Доктор фарм. наук (1992). Член Редакционного Совета ГФУ.

Улесов Алексей Васильевич (р. 1960). Окончил Томский государственный университет (1982). Канд. фарм. наук (1994). Старший научный сотрудник ГНЦЛС.

Фітохімічні дослідження

УДК: 582.949.27:581.19.(004.14)

Сластья Е.А., Работягов В.Д., Литвиненко В.И.
Никитский Ботанический сад
Государственный научный центр лекарственных средств

Железницы Крыма (*Sideritis L.*): химический состав и применение

Многолетние виды железницы (*Sideritis L.*, Lamiaceae) предложены для использования в научной медицине. Обобщены сведения о применении их в народной медицине, а также фармакологические свойства близкородственных зарубежных видов. Уточнен химический состав сырья. Идентифицированы фенольные соединения водно-спиртового экстракта железницы. Представлены результаты анализа экстрактов пяти видов *Sideritis* методом обращенно-фазовой ВЭЖХ.

Многолетние виды железницы – представители секции *Empedoclea* (Rafin.) Benth. рода *Sideritis L.* семейства *Lamiaceae* Lindl. – произрастают в горном Крыму и северном Закавказье. Это полукустарники с деревянистым корнем и беловатыми, густо-войлочными стеблями и стеблевыми листьями. Растения имеют соцветия в форме ложного колоса, состоящего из ложных мутовок, в которых пара желто-зеленых сердцевидных прицветника оборачивают, собранные по шесть, желтые цветки. По размеру и форме прицветников, строению колоса и опушению чашечки различают 11 таксонов. Нами проводится таксономическая ревизия крымско-кавказских представителей рода *Sideritis*.

Надземная часть железницы используется в Крыму в качестве травяного чая, за что она получила свое народное название – татар-чай. Местные жители отмечают высокие тонизирующие свойства такого чая, способность эффективно утолять жажду, восстанавливать силы и усиливать потенцию [1,2]. В народной медицине железницы используют для лечения расстройств желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), язвы желудка и воспаления мочевыводящих путей [3,4]. В Болгарии и Греции близкородственные виды железницы используют для лечения простудного кашля, бронхита, астмы и стенокардии [5,6]. В Малой Азии железницы используют для лечения лихорадки [7]. Благодаря антиспазматической активности экстракты проявляют противосудорожное, противоревматическое, противокашлевое, диуретическое и ветрогонное действие [8]. В эксперименте на мышах водные экстракты некоторых турецких видов *Sideritis* проявляют антидепрессивную, антистрессовую активность и стимулируют нервную систему [9]. Некоторые европейские

виды железницы применяют для создания фармацевтических препаратов противовоспалительного действия. Преимущество этих препаратов перед широко распространенными искусственными антипиретиками состоит в их способности не только не вызывать язвенных процессов, но и, напротив, способствовать их лечению [10-12]. В Испании препараты на основе железницы рекомендованы для терапии аллергических заболеваний и сахарного диабета.

Неограниченный сбор цветущих побегов железницы в ее естественных местах произрастания приводит к плохому возобновлению популяций и уменьшению природных ресурсов. В связи с этим проведено исследование возможности интродукции железниц в различных почвенно-климатических условиях. Установлено, что железницы могут выращиваться в культуре на всей территории Украины. В Никитском Ботаническом саду возделывается опытный участок железниц и отрабатываются агротехнические условия выращивания.

Изучение химического состава железниц актуально в связи с перспективностью их использования в пищевой и фармацевтической промышленности. Химический состав железниц не был изучен в достаточной мере. Ранее, в основном качественными реакциями, были обнаружены следующие группы природных компонентов: эфирное масло, смолы, иридоиды, дубильные вещества, флавоноиды, катехины, сапонины и алкалоиды [13,14]. Выяснено, что в траве железниц не содержится сердечных гликозидов и антрахиноновых гликозидов. Перепроверка сведений [14] не выявила сапонинов и алкалоидов, не обнаружено также галловой кислоты и эпигаллокатехина. Гликозиды флавоноидов, выделенные И.М.

Дефер [15,16], были неверно идентифицированы.

В ходе хемотаксономического исследования мы провели анализ 35 образцов растений различных популяций железницы, а также трех зарубежных видов той же секции. Анализ проводили на хроматографе "Милихром-1" с использованием колонки 2*64 мм, за-

полненной сорбентом с обращенной фазой (Нуклеосил С18, 5 мкл). Элюирование проводили в режиме ступенчатого градиента. Для его создания были приготовлены растворы: А - 0.03 М $\text{KH}_2\text{PO}_4 + \text{H}_3\text{PO}_4$ до pH 2.4; В - смесь MeOH – CH_3CN (1:1). Градиент строили послойным наложением растворов с увеличивающимся на 5 % содержанием ком-

Таблица 1

Состав суммы фенольных соединений 70 % этанольных экстрактов железниц (три основных крымских таксона, северокавказский и малоазиатский представители рода *Sideritis* L.)

Химический состав, %	<i>S. taurica</i> Steph. Ж. крымская (окр. Инкермана)	<i>S. catillaris</i> Juz. Ж. блондцевидная (г. Роман-Кош)	<i>S. conferta</i> Juz. Ж. скученная (г. Кара-Даг)	<i>S. euxina</i> Juz. – Ж. черноморская (Новороссийск)	<i>S. perfoliata</i> L. Ж. прозеннолистная (Турция, интрод.)
Сумма полифенолов в сухом сырье	4.5±0.2	3.5±0.2	4.1±0.2	3.9±0.2	3.6±0.2
Хлорогеновая кислота	4.62	4.67	4.91	4.02	4.51
Неохлорогеновая кислота	2.46	1.89	2.26	0.75	0.39
Кофейная кислота	0.80	0.93	0.27	0.17	0.39
p-Кумаровая кислота	4.74	2.86	5.45	0.35	0.78
Актеозид (1)	11.68	9.20	8.94	7.66	5.22
Изоскутеллареин-7-О-[β-D-аллопиранозил-(1→2)-β-D-гликопиранозид] (2)	2.88	5.31	4.06	4.90	11.02
4'-Метоксигиполаетин-7-О-[β-D-аллопиранозил-(1→2)-β-D-гликопиранозид] (4)	3.34	4.26	3.06	4.70	8.13
Апигенин-7-О-β-D-гликопиранозид	3.55	2.62	2.39	3.79	7.97
Изоскутеллареин-7-О-[6'''-О-ацетил-β-D-аллопиранозил-(1→2)-β-D-гликопиранозид] (5)	9.90	20.34	33.35	16.06	20.86
4'-Метоксигиполаетин-7-О-[6'''-О-ацетил-β-D-аллопиранозил-(1→2)-β-D-гликопиранозид] (7)	7.76	8.43	0.27	6.11	0.21
4'-Метоксиизоскутеллареин-7-О-[β-D-аллопиранозил-(1→2)-β-D-гликопиранозид] (3)	3.03	1.87	1.10	0.09	0.78
4'-Метоксиизоскутеллареин-7-О-[6'''-О-ацетил-β-D-аллопиранозил-(1→2)-β-D-гликопиранозид] (6)	13.76	5.36	2.77	3.28	3.09
Апигенин-7-О-[4''-О-p-Кумароил-β-D-гликопиранозид] (8)	7.77	9.56	11.43	20.78	10.23
Всего идентифицировано от суммы:	76.30	77.29	80.25	72.66	73.58

понента В: от 5 % до 15 % по 100 мл, от 20 % до 45 % по 200 мкл и от 50 % до 100 % по 100 мкл. Подвижная фаза подавалась со скоростью 30 мкл/мин, детектирование при длине волны 310 нм и чувствительности 3.2 А. Идентификацию компонентов проводили по УФ-спектрам и методом добавок. Образцы готовили настаиванием измельченного методом вальцевания сырья на 70 % спирте этиловом в отношении (1: 5) в течение трех суток. В Табл. 1 представлен состав экстрактов четырех основных таксонов *Sideritis*.

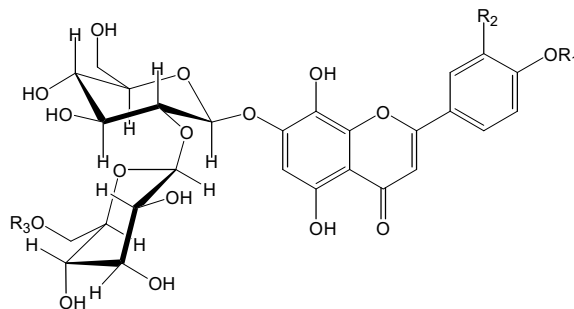
Основные компоненты были выделены препаративно. Идентификацию проводили по УФ-, ИК-, ПМР- и C^{13} -ЯМР-спектрам. Высушенную на воздухе и измельченную вальцеванием надземную часть железницы последовательно экстрагировали гексаном, хлороформом, ацетоном и метанолом. В гексановом экстракте идентифицированы дитерпеноиды: сидерол, сидеридиол, сидероксол, эпоксисидеридиол, сидеритриол и зуботриол. Сумму флавоноидов и производных кофейной кислоты, содержащуюся в ацетоновом и метанольном экстрактах, разделяли хроматографией на полиамидном сорбенте. Вначале колонку с нанесенным на капрон экстрактом промывали 10 % раствором NaCl, отделяя производные кофейной кислоты. Помимо хлорогеновой, неохлорогеновой и кофейной кислот обнаружено несколько гликозидов ацилированных кофейной кислотой. После их кислотного гидролиза получают β -(3,4-дигидроксифенил)-этанол (УФ в MeOH, 280 нм), кофейная кислота, глюкоза и рамноза. Основной компонент суммы фенолпропаноидных гликозидов железниц идентифицирован как актеозид (1), выделенный ранее из *S. perfoliata* [17].

Колоночной хроматографией на капроне в системе хлороформ – метанол с постепенным возрастанием доли метанола выделены ацилированные гликозиды флавоноидов (5-7).

Реакцией веществ (5-7) с NaOMe в безводном метаноле получены гликозиды (2-4), в аналогичных условиях из 7-О-(4"-О-р-кумароил- β -D-гликозида)-апигенина (8) получен апигенин-7-О- β -D-гликозид. Все описанные соединения входят в состав изученных экстрактов.

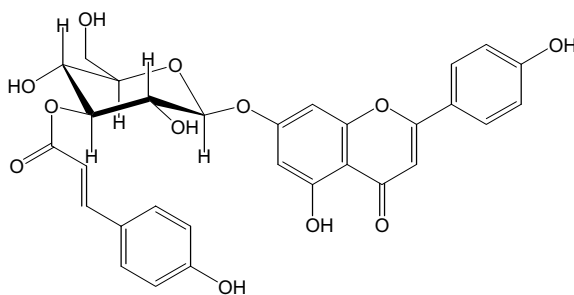
В экстракте *S. euxina* Juz. из окрестностей Новороссийска содержится апигенин-7-О-(6"-р-кумароил- β -D-гликозид) с УФ-спектром идентичным (8), но большим временем удерживания.

Оба соединения были выделены ранее из *S. syriaca* L. [18].



(1)

N	R1	R2	R3
2	H	H	H
3	Me	H	H
4	Me	OH	H
5	H	H	Ac
6	Me	H	Ac
7	Me	OH	Ac



(8)

Соединения с иным типом сочленения, в котором апигенин ацилирован р-кумаровой кислотой в положении 7 при этом остаток D-глюкозы присоединен по гидроксилу р-кумаровой кислоты, были выделены из греческого вида *S. raeseri* Boiss. [19]. В наших объектах их не обнаружено. Также не найдено 4'-метоксигиполаетин-7-О-(6'''-О-ацетил-софорозида), идентифицированного в итальянской *S. syriaca* L. [18], и дважды ацилированных по 6''- и 6'''- аллопиранозил-глюкопиранозидов типа (2-4), найденных в болгарской *S. scardica* Griseb. [5,6]. Следует отметить, что все обнаруженные компоненты не являются специфическими веществами рода *Sideritis* L., они обнаружены в родах *Stachys*, *Galeopsis*, в некоторых видах *Teucrium* и *Ajuga* [20].

Приведенные выше результаты свидетельствуют в пользу применения железниц в пищевой и фармацевтической промышленности. Железница дополняет арсенал лекарственных растений используемых в создании

препаратов противовоспалительного, антиаллергического и адаптогенного действия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Работягов В.Д., Сластия Е.А. Железница крымская — лекарственное растение с противовоспалительной активностью // Информационный листок КРЦНТЭИ, Симферополь, 1999. - 2 с.
2. Ефремов А.П., Шретер А.И. Травник для мужчин. — М.: 1996. - С. 91.
3. Азизова У.Я. Материалы к изучению народных лекарственных растений Крыма. — М.: 1940. - 24 с.
4. Мазенев Н.И. Народные способы лечения болезней. — М., 1994. - С. 256.
5. Abdel Sattar A., Bankova V., Spassov S., Duddeck H. Flavonoid glycosides from *Sideritis* species // *Fitoterapia*. - 1993. - Vol. 64, № 3. - P. 278-279
6. Abdel Sattar A., Bankova V., Popov S. Acylated flavonoid glycosides from *Sideritis scardica* // *Fitoterapia*. - 1995. - Vol. 66, № 2. - P. 190.
7. Baser K.H.C., Honda G., Miki W. Herb Drugs and Herbalists in Turkey // *Studia Culturae Islamicae* 27, Institute for the Study of Languages and Cultures of Asia and Africa, Tokyo. - 1986. - P. 54.
8. Ezer N., Usluer G., Gunes I., Erol K. Antibacterial activity of some *Sideritis* species // *Fitoterapia*. - 1994. - Vol. 65, № 6. - P. 549-551.
9. Ozturk Y., Aydin S., Ozturk N., Baser K.H.C. Effects of extracts from certain *Sideritis* species on swimming performance in mice // *Phytoter. Res.*, 1996. - № 10. - P. 70-73.
10. Zarzuelo A., Carcia E., Jimenez J., Ocete M.A., Utrilla P., Socorro O. Anti-inflammatory and anti-ulcerative activity of various species of the genus *Sideritis* from the Alpujarra region of Spain // *Fitoterapia*. - 1993. - Vol. 64, № 1. - P. 26-30
11. Barberan F.A.T., Tomas F., Ferreres F. Isoscutellarein-7-O-[allosyl (1-2)glucoside] from *Sideritis leucantha* // *Journal of Natural Products*. - 1985. - Vol.48, № 1. - P. 28-32.
12. Куцык Р.В., Зузук Б.М., Куровец Л.М. Лекарственные растения и перспективы антиаллергической терапии // *Провизор*. - 1988. - № 8. - С. 37-42.
13. Глаголева Н.Г., Фефер М.И. До питання про видову різноманітність роду Залізниця (*Sideritis* L.), секції *Empredoclea* (Rafin.) Benth. Кримської флори // *Український ботанічний журнал*. - 1971. - Т. 28, № 3. - С. 313-318.
14. Щербанівський Л.Р., Туркіна Н.В., Колесникова І.О. Залізниця кримська як продуцент біологічно активних речовин // *Растительные ресурсы Украины их изучение и рациональное использование*. - К., 1973. - С. 148-150
15. Фефер І.М. Флавоноїди залізниці мисочковидної // *Фармац. журн.* — 1970. - № 4. - С. 86.
16. Фефер І.М. Порівняльна характеристика флавоноїдного складу залізниць кримської, маршала та айпетрінської // *Фармац. журн.* — 1971. - № 2. - С. 108.
17. Ezer N., Sakar M.K., Rodriguez B., Torre C. Flavonoid glycosides and a phenylpropanoid glycoside from *Sideritis perfoliata* L. // *Int. J. Pharmacognosy*. - 1992. - Vol. 30, № 1. - P.61-65.
18. Venturella P., Bellino A., Marino M.L. Three acylated flavone glycosides from *Sideritis syriaca* L. // *Phytochemistry*. - 1995. - Vol.38, № 2. - P.527-530.
19. Gabrieli C., Kokkalou E. A glucosylated acylflavone from *Sideritis raeseri* // *Phytochemistry*. - 1990. - Vol. 29, № 2. - P. 681-683.
20. Gil M.I., Tomas-Barberan F.A., Ferreres F., Tomas-Lorente F. Distribution on flavonoid 7-(2"-allosyl)-glucosides in members of the subfamily Lamiodeae. // *Lamiales newsletter*, Royal botanic gardens Kew, 1992. - № 1. - P. 14.

Резюме

Сластия Е.А., Работягов В.Д., Литвиненко В.І.

Sideritis L. Криму: хімічний склад та застосування

Багаторічні види *Sideritis* L., Lamiaceae запропоновані до застосування у науковій медицині. Узагальнено дані про застосування їх у народній медицині, а також фармакологічні властивості споріднених іноземних видів. Уточнено хімічний склад сировини. Ідентифіковано фенольні сполуки водно-спиртового екстракту *Sideritis* L.. Наведено результати аналізу екстрактів п'яти видів *Sideritis* методом обернено-фазової ВЕРХ.

Summary

Slastya E.A., Rabotyagov V.D., Litvinenko V.I.

Crimea Sideritis (Sideritis L.): chemical composition and use

The perennial species of *Sideritis* (*Sideritis* L., Lamiaceae) are proposed to use in scientific medicine. The data on use of ones in the folk medicine as well as the pharmacological properties of closely-related foreign species are summarized. The chemical composition of raw materials is specified. The data of 5 *Sideritis* species extract analysis by the reversed phase HPLC method are presented.

Сластия Евгений Анатоліевич (р.1975).

Окончил химический факультет Донецкого государственного университета. Аспирант Никитского Ботанического сада — национального научного центра (1997).

Работягов Валерий Дмитриевич (р. 1940).

Окончил Курганский сельскохозяйственный институт. Доктор биол. наук. Зав. Отделом технических и лекарственных культур Никитского Ботанического сада — национального научного центра.

Литвиненко Василий Иванович (р. 1932.).

Окончил Харьковский фармацевтический институт (1959). Доктор хим. наук (1990). Профессор. Академик ИА Украины (2000). Зав. лабораторией фенольных препаратов ГНЦАС (1980).

УДК 615.01:582.772.4

Комиссаренко С.Н.

Государственный научный центр лекарственных средств

Аминокислоты *Aesculus Hippocastanum* L.

С помощью аминокислотного анализатора LKB 4151 «Альфа Плюс» (Швеция) впервые определен общий аминокислотный состав коры, цветков, семян и околоплодников каштана конского, а также свободных аминокислот семян. Установлено, что исследуемые органы содержат не менее 16 аминокислот. Из них валин, лейцин, изолейцин, треонин, метионин, лизин, фенилаланин, гистидин и аргинин относятся к незаменимым аминокислотам.

Некоторые аминокислоты, их соли и смеси, а также продукты кислотного, щелочного и ферментативного гидролиза белков все шире используются в качестве высокоэффективных и малотоксичных лекарственных средств для профилактики и лечения различных заболеваний. Препараты, содержащие аминокислоты, применяются при преждевременном старении, врожденных и приобретенных нарушениях обмена веществ, отрицательных воздействиях на организм ионизирующего излучения, остром и хроническом отравлении различными веществами [1].

Известно, что для организма человека особое значение имеют незаменимые аминокислоты, которые не синтезируются в организме: валин, лейцин, изолейцин, гистидин, треонин, метионин, триптофан, лизин, фенилаланин, аргинин и др.

Ранее сообщалось о выделении из семян *Aesculus hippocastanum* L. (каштана конского) оксикоричных кислот [2], кумаринов, флавоноидов, тритерпеновых гликозидов [3,4,5], липидов [6] и меланина [7].

Исследования же аминокислотного состава различных органов каштана конского не проводились, поэтому целью работы было изучение качественного и количественного состава аминокислот в различных органах каштана конского (*Aesculus hippocastanum* L.).

Объекты и методы исследования

Объектами исследования были кора ветвей, цветки, семена и околоплодники каштана конского на содержание в них связанных и свободных аминокислот.

Полный аминокислотный анализ проведен на анализаторе LKB 4151 «Альфа Плюс» (Швеция) на колонке, заполненной ионообменной смолой марки DCSA в соответствии с прилагаемой инструкцией.

Для выполнения аминокислотного анализа, исследуемый объект предварительно выдерживали в сушильном шкафу при темпера-

туре 100 °С в течение 2-3 час. Затем около 0.1 г (точная навеска) высушенных для анализа образцов помещали в стеклянные ампулы (стекло Пирекс), заливали 200-кратным количеством 6 М раствора кислоты хлористоводородной, откачивали воздух, запаивали и проводили гидролиз при температуре 80 °С в течение 20 час. Затем ампулу вскрывали, избыток кислоты хлористоводородной отгоняли при температуре 100 °С и дальнейшую нейтрализацию проб проводили в эксикаторе над гидроокисью натрия в течение 2-х суток. После этого пробу разбавляли 10 мл цитратного буферного раствора рН 2.2, тщательно перемешивали и фильтровали. Фильтрат, содержащий смесь аминокислот, вводили в колонку, заполненную ионообменной смолой. Затем через колонку с помощью насоса пропускали цитратные буферные растворы с различными значениями рН и различной ионной силой, что обеспечивало разделение аминокислот [8].

Выходящий из колонки элюат смешивался с нингидриновым реагентом в реакторе при температуре 135 °С. В реакторе происходила реакция между нингидрином и присутствующими в элюате аминокислотами с образованием окрашенных соединений. Количество образующегося окрашенного соединения прямо пропорционально количеству аминокислоты в элюате. Из реакционного сосуда смесь элюата с нингидрином поступала в фотометр, где измерялась интенсивность поглощения окрашенного соединения.

УФ-спектр поглощения получали при длине волны 440 нм для пролина и при длине волны 570 нм для других аминокислот. Выходной сигнал фотометра поступал на двухканальный самописец, регистрирующий концентрации аминокислот на ленточной диаграмме в виде серии пиков. Время удерживания пика, определяемое по диаграмме, характеризует каждую индивидуальную аминокислоту. Площадь пика соответствует количеству присутствующей аминокислоты.

Электрический сигнал самописца также поступал на интегратор, который автоматически вычислял площадь каждого пика. Для калибровки аминокислотного анализатора через катионит пропускали стандартную смесь аминокислот.

Полученные результаты анализа аминокислотного состава коры, цветков, семян и околоплодников каштана конского представлены в Табл.

Свободные аминокислоты семян

500 мг (точная навеска) сухих измельченных семян трижды извлекали 70 % этиловым спиртом по 20 мл. Полученные извлечения объединяли, центрифугировали и упаривали на водяной бане при температуре 80 °С до сухого остатка. Дальнейшее определение сво-

бодных аминокислот проводили как описано выше. Полученные результаты представлены в Табл.

Результаты и их обсуждение

Проведенными исследованиями было установлено, что в коре, цветках, семенах и околоплодниках каштана конского содержится не менее 16 аминокислот (Табл.), из них 9 относятся к незаменимым аминокислотам.

Наиболее богатыми по содержанию аминокислот являются семена, в которых аспарагиновая кислота составляет 0.991 %, глутаминовая кислота - 1.545 %, пролин - 1.175 %, аланин - 1.158 %, лейцин - 0.830 %, аргинин - 1,097 %. серин - 0.712 % по отношению к сухому сырью. В коре осеннего сбора глутами-

Таблица

Качественный и количественный состав аминокислот в некоторых органах *Aesculus hippocastanum* L.

№	Название обнаруженных аминокислот	Формула	Общее содержание аминокислот в органах (% на сухой вес)				Свободные аминокислоты семян (% на сухой вес)
			цветки	кора	семена	околоплодник	
1	кислота аспарагиновая	C ₄ H ₇ O ₂ N ₂	1.158	0.476	0.991	0.216	0.242
2	треонин	C ₄ H ₉ O ₄ N	0.314	0.302	0.578	0.137	0.090
3	серин	C ₃ H ₇ O ₃ N	0.720	0.432	0.712	0.323	0.130
4	кислота глутаминовая	C ₅ H ₉ O ₂ N	1.775	1.115	1.542	0.938	0.340
5	пролин	C ₅ H ₉ O ₂ N	0.426	0.184	1.175	–	0.044
6	глицин	C ₂ H ₅ O ₂ N	0.541	0.511	0.319	0.226	0.050
7	аланин	C ₄ H ₈ O ₃ N ₂	0.693	0.690	1.158	0.350	0.124
8	валин	C ₅ H ₁₁ O ₂ N	0.538	0.576	0.531	0.296	0.042
9	метионин	C ₅ H ₁₁ O ₂ NS	0.185	0.223	0.537	–	0.030
10	изолейцин	C ₆ H ₁₃ O ₂ N	0.442	0.583	0.221	0.230	0.020
11	лейцин	C ₆ H ₁₃ O ₂ N	0.895	0.456	0.830	0.310	0.030
12	тирозин	C ₉ H ₁₁ O ₃ N	0.449	0.405	0.249	0.199	0.072
13	фенилаланин	C ₉ H ₁₁ O ₂ N	0.587	0.554	0.300	0.179	0.026
14	гистидин	C ₆ H ₉ O ₂ N ₃	0.317	0.244	0.154	0.287	0.020
15	лизин	C ₆ H ₁₄ O ₂ N ₂	0.399	0.421	0.456	0.417	0.032
16	аргинин	C ₆ H ₁₄ O ₂ N	0.644	0.591	1.097	0.195	0.336

новая кислота достигает лишь 1.115 %. Околоплодники осеннего сбора бедны аминокислотами и, в отличие от семян, они не содержат пролина и метионина. Лишь содержание глутаминовой кислоты, в отличие от других аминокислот, достигает 0.938 % (Табл.).

Выводы

Установлен состав связанных и свободных аминокислот коры, цветков, семян и околоплодников каштана конского. Исследуемые органы содержат не менее 16 аминокислот, из которых 9 являются незаменимыми.

ЛИТЕРАТУРА

1. Западнюк В.И., Купраш Л.П., Заика М.У., Безверхая И.С. Аминокислоты в медицине. - Киев: Здоров'я, 1982. - 200 с.
2. Комиссаренко С.М., Деркач А.И. Алантоїн та хлорогенова кислота з насіння гіркокаштану звичайного (*Aesculus Hippocastanum*) // Фармацевтичний журнал. - 2000. - № 6. - С. 83-85.
3. Деркач А.И., Котов А.Г., Комиссаренко С.Н. Изучение некоторых биологически активных веществ семян *Aesculus Hippocastanum* L. // Фармаком. - 1999. - № 5. - С. 17-21.
4. Деркач А.И., Котов А.Г., Комиссаренко А.Н., Черменева Г.В., Зинченко А.А., Комиссаренко С.Н. *Aesculus Hippocastanum* - источник биологически активных веществ: Мат. междунар. науч.-практ. конф. - Симферополь, 1996. - С. 289-290.
5. Комиссаренко Н.Ф., Деркач А.И., Комиссаренко А.Н., Черменева Г.В., Спиридонов В.Н. Кумарины *Aesculus hippocastanum* L. // Растит. ресурсы. - 1994. - Т. 29, вып. 3. - С. 53-59.

6. Комиссаренко Н.Ф., Зинченко А.А., Комиссаренко А.Н., Черменева Г.В. Липиды семян *Aesculus hippocastanum* L. // Фармаком. - 1995. - № 4 - С. 33-34.
7. Комиссаренко Н.Ф., Черменева Г.В., Комиссаренко С.Н., Спиридонов В.Н. Меланины семян *Aesculus hippocastanum* L. // Растит. ресурсы. - 1997. - Т. 33, вып. 2 - С. 56-58.
8. Черонис Н.Д. Ма Т.С. Под ред. В.А. Климова. Микро- и полумикрометоды органического анализа. - М.: Химия, 1973. - 576 с.

Резюме

Комиссаренко С.М.

Амінокислоти *Aesculus Hippocastanum* L.

За допомогою амінокислотного аналізатора ЛКВ 4151 «Альфа Плюс» (Швеція) уперше визначений загальний амінокислотний склад кори, квіток, насіння та оплодня гіркокаштану звичайного, а також вільних амінокислот насіння. Встановлено, що органи, які досліджувалися, містять не менше 16 амінокислот. Из них валін, лейцин, ізолейцин, треонін, метіонін, лізин, гістидин, фенілаланін та аргінін відносяться до незамінних амінокислот.

Summary

Komissarenko S.

Amino acids of *Aesculus Hippocastanum* L.

The total amino acid composition of pericarps, flowers, seeds and bark of horse chest-nut as well as free amino acid seeds was first determined with the help of the amino acid analyzer LKB 4151 «Alpha-Plus» (Sweden). It was found that the organs being investigated contain at least 16 amino acids. Among them valine, leucine, isoleucine, threonine, methionine, lysine, phenyl alanine, histidine and arginine are the essential amino acids.

Комиссаренко Сергей Николаевич (р.1967). Окончил Харьковский фармацевтический институт (1989). Младший научный сотрудник сектора детских лекарственных форм ГНЦЛС.

Синтез та вивчення фармакологічних властивостей

УДК 615.015.668.53:547.298

Мерзликин С.И., Черных В.П., Болотов В.В., Бондарь В.С., Гладких А.И.

Национальная фармацевтическая академия Украины

Украинский НИИ фармакотерапии эндокринных заболеваний

Синтез и сахароснижающая активность N-алкиламидов и N-алкилимидов (±)-1,2,2-триметилциклопентан 1,3-дикарбоновой кислоты

Взаимодействием ангидрида (±)-1,2,2-триметилциклопентан 1,3-дикарбоновой кислоты с алифатическими аминами осуществлен синтез α-N-алкиламидов указанной кислоты, которые под действием хлористого ацетила в указанной кислоте были превращены в соответствующие N-алкилимиды. Последние при щелочном гидролизе превращены в соответствующие β-N-алкиламиды указанной кислоты. Проведен фармакологический скрининг синтезированных соединений на сахароснижающую активность. Обсуждена зависимость гипогликемического эффекта от структуры.

Сахарный диабет является одной из наиболее важных медико-социальных проблем. На инсулиннезависимый сахарный диабет (ИНСД) приходится около 85-90 % всех случаев заболевания. Применение пероральных сахароснижающих средств - основа в лечении больных ИНСД. Однако, у 20 % больных, которые принимают пероральные производные сульфонилмочевины, возникают гипогликемические реакции, что является одним из наиболее серьезных ограничений их использования. Приблизительно у 25-35 % пациентов наблюдают первичную сульфамидную резистентность, приводящую к снижению эффективности сульфамидов до 50% у больных, принимавших их на протяжении пяти и более лет [1].

Известно, что нормализующее влияние на углеводный обмен и модуляцию иммунной

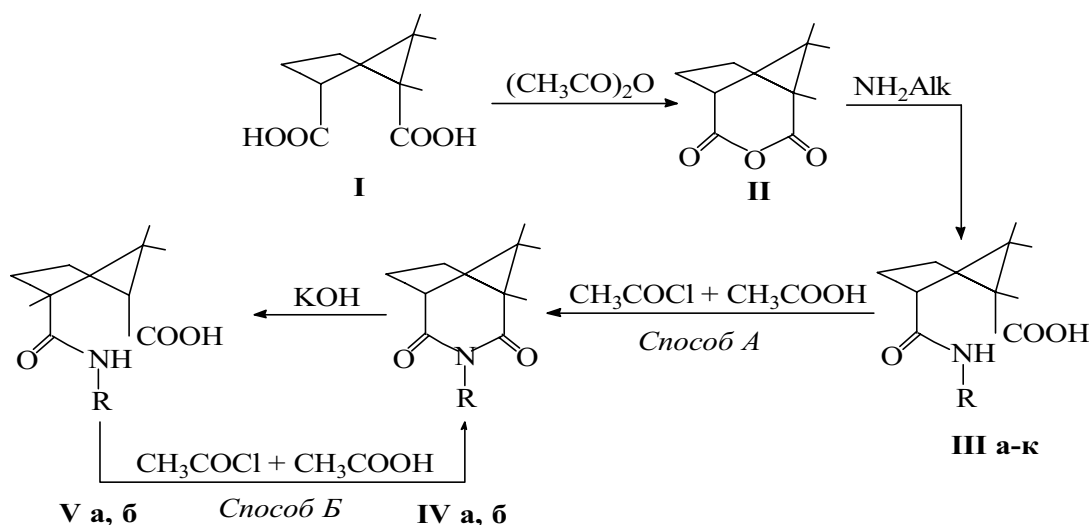
системы способны оказывать дикарбоновые кислоты и их производные [2], на основе которых создан ряд препаратов, обладающих различной фармакологической активностью [3, 4].

Представлялось интересным осуществить синтез не описанных в литературе производных (±)-1,2,2-триметилциклопентан 1,3-дикарбоновой кислоты и изучить их биологическую активность.

Объекты и методы синтеза

Синтез N-алкиламидов и N-алкилимидов (±)-1,2,2-триметилциклопентан 1,3-дикарбоновой кислоты осуществлен по Схеме.

В качестве исходных продуктов использовали алкиламины и ангидрид (±)-1,2,2-триметилциклопентан 1,3-дикарбоновой кислоты (II), который получали кипячением в течение трех часов кислоты I с двойным количеством



по весу уксусного ангидрида. Синтез (±)-α-алкилами́дов 1,2,2-триметилциклопентан 1,3-дикарбоновой кислоты (III а-к) осуществляли реакцией взаимодействия ангидрида II с двойным количеством по весу первичных алифатических аминов или с эквимолярными количествами этих аминов в присутствии органических оснований – пиридин, триэтиламин. Процесс протекал при комнатной температуре в течение 10-30 мин с выходом до 60 %. Для предотвращения циклизации образующихся амидов III в имиды IV реакцию проводили в среде низкокипящего растворителя - ацетона. Целевой продукт выделяли подкислением реакционной среды разведенной кислотой соляной (1:1) до pH 2-3.

Синтез (±)-N-алкилими́дов 1,2,2-триметилциклопентан 1,3-дикарбоновой кислоты (IV а,б) осуществляли при нагревании соединений III а,б на водяной бане в течение 4 час (способ А) с ацетилхлоридом в среде ледяной уксусной кислоты. При этом выход конечно-

го продукта составлял до 40 % (Табл.1). Структуру полученных имидов IV а,б доказывали их встречным синтезом - циклизацией β-N-алкилами́дов V а,б в аналогичных условиях (способ Б). Проба смешения веществ, полученных способами А и Б, не давала депрессии температуры плавления.

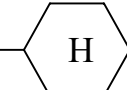
Синтез (±)-β-алкилами́дов 1,2,2-триметилциклопентан 1,3-дикарбоновой кислоты (V а,б) проводили при нагревании соединений IV а,б на водяной бане в среде 10 % водного раствора КОН в течение 4 час. Выход конечных продуктов составлял до 33 %.

Синтезированные соединения являются белыми кристаллическими веществами, не растворимыми в воде. Они растворяются в органических растворителях (ацетон, хлороформ).

Чистоту полученных соединений подтверждали методом тонкослойной хроматографии, а структуру доказывали данными эле-

Таблица 1

N-Алкилами́ды и N-алкилими́ды (±)-1,2,2-триметилциклопентан 1,3-дикарбоновой кислоты

Соединение	R*	Выход, %		T _{пл.} , °C	Найдено, %			Брутто-формула	Значение R _f , ** Системы растворителей		
		Способ А	Способ Б		С	Н	N		1	2	3
III а	-(CH ₂) ₂ OH	51		133-135	59.11	8.52	5.65	C ₁₂ H ₂₁ NO ₄	0.19	0.31	0.28
III б	-(CH ₂) ₂ Ph	52		162-163	71.14	8.31	4.60	C ₁₈ H ₂₅ NO ₃	0.56	0.68	-
III в	-C ₃ H ₇ -изо	49		192-193	64.69	9.51	5.81	C ₁₃ H ₂₃ NO ₃	0.47	0.70	-
III г	-CH ₃	50		192-194	61.85	8.91	6.39	C ₁₁ H ₁₉ NO ₃	0.35	0.54	-
III д	-(CH ₂) ₃ OH	48		161-163	60.59	8.92	5.48	C ₁₃ H ₂₃ NO ₄	0.21	0.38	0.34
III ж	-C ₄ H ₉ -трет	51		225-227	65.78	9.80	5.41	C ₁₄ H ₂₅ NO ₃	0.58	0.29	-
III з	-CH ₂ Ph	50		177-179	70.51	8.11	4.75	C ₁₇ H ₂₃ NO ₃	0.57	0.41	-
III и	-C ₄ H ₉	58		128-130	65.82	9.82	5.39	C ₁₄ H ₂₅ NO ₃	0.51	0.56	0.40
III к		54		224-226	68.21	9.59	4.80	C ₁₆ H ₂₇ NO ₃	0.56	0.64	0.54
IV а	-C ₄ H ₉	40	32	44-46	70.75	9.70	5.81	C ₁₄ H ₂₃ NO ₂	0.62	0.54	-
IV б	-CH ₃	49	31	40-42	67.58	8.65	7.02	C ₁₁ H ₁₇ NO ₂	0.46	0.38	-
V а	-C ₄ H ₉	31		160-162	70.71	9.69	5.84	C ₁₄ H ₂₃ NO ₂	0.51	0.30	-
V б	-CH ₃	33		177-178	61.88	8.91	6.48	C ₁₁ H ₁₉ NO ₃	0.35	0.41	-

Примечания: * - значение R приведено на схеме.

** - значение R_f в системах: хлороформ-ацетон (2:1); хлороформ-этанол-гексан (1:1:1); четыреххлористый углерод-ацетон (6:4).

ментного анализа (Табл. 1) и ИК-спектроскопии.

ИК-спектры соединений III а-к и V а, б характеризуются интенсивными полосами поглощения в области 1690-1630 см^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$, I-амидная полоса) и 1560-1515 см^{-1} (δ_{NH} , II-амидная полоса), колебаниями карбоксильной группы $\nu_{\text{C=O}}$ в области 1730-1680 см^{-1} и ν_{NH} в области 3340-3200 см^{-1} . ИК-спектры соединений IV а,б характеризуются наличием полос, см^{-1} : 1700-1680 ($\nu^{\text{as}}_{\text{C=O}}$) и 1740-1725 ($\nu^{\text{s}}_{\text{C=O}}$).

Исследования острой токсичности полученных веществ показали, что по классификации К.К. Сидорова [5] они являются практически нетоксичными (Табл.2).

В результате фармакологического скрининга соединений III а-и, IV а,б и V а,б (Табл.2) на сахароснижающую активность установлено наличие у них гипогликемической активности, но более низкой по сравнению с глибенкламидом. Наименее активными являются N-алкилимиды IV а,б, активность α - и β -алкиламидов III а-и Vа,б зависит от природы алкильного радикала и мало зависит от положения карбоксамидной группы. Наибольшую активность проявляли соедине-

ния, содержащие 2-оксиэтильный и 3-оксипропильный радикалы.

Методики синтеза и физико-химические исследования

α -N-(β -оксиэтил)амид (\pm)-1,2,2-триметилциклопентан 1,3-дикарбоновой кислоты (III а, Табл. 1). 1.82 г (0.01 моль) ангидрида (\pm)-1,2,2-триметилциклопентан 1,3-дикарбоновой кислоты (II) растворяют в 10 мл ацетона и прибавляют 1.19 мл (0.02 моль) β -оксиэтиламина. Выдерживают в течение 1 час. К реакционной массе прибавляют равный объем воды и подкисляют до pH 4 разведенной HCl (1:1). Выпавший осадок отфильтровывают, сушат и кристаллизуют из метанола.

Соединения III б-и (Табл. 1) получали аналогично.

N-метилимид (\pm)-1,2,2-триметилциклопентан 1,3-дикарбоновой кислоты (IV б, Табл. 1).

Способ А. К 2.13 г (0.01 моль) α -метиламида (\pm)-1,2,2-триметилциклопентан 1,3-дикарбоновой кислоты (III г) прибавляют 4 мл ледяной уксусной кислоты и 2 мл ацетилхлорида. Смесь нагревают на водяной бане с обратным холодильником в течение 4 час. Раствор охлаждают до комнатной температуры и раз-

Таблица 2

Острая токсичность и гипогликемическая активность N-алкиламидов и N-алкилимидов (\pm)-1,2,2-триметилциклопентан 1,3-дикарбоновой кислоты

Соединение	Острая токсичность LD ₅₀ (мыши)		Гипогликемическая активность				
			Доза, мг/кг	n	% снижения уровня глюкозы в крови		
	внутри- желудочно	внутри- брюшинно			3 час	6 час	9 час
Контроль				5		12.5	10.3
Глибенкламид			5	5	48.2*	44.2*	54.1*
III а	9100	1900	5	5	24.9	31.5	36.5
III б	10000	2500	5	5	15.6	29.3	32.1
III в	9000	2000	5	5	21.4	28.5	32.2
III г	9200	2000	5	5	19.5	27.3	24.3
III д	2000	2100	5	5	34.0	34.7*	37.3*
III ж	8000	1600	5	5	22.1	25.2	28.2
III з	9100	2000	5	5	20.4	29.1	32.2
III и	8500	2200	5	5	22.1	28.3	30.4
III к	10000	2300	5	5	18.4	24.3	28.5
IV а	8000	1600	5	5	9.2	13.4	10.5
IV б	8100	1700	5	5	7.3	12.5	13.4
V а	9000	2000	5	5	17.6	28.5	32.6
V б	9100	2100	5	5	20.1	27.4	30.2

Примечание. * - достоверно по сравнению с контролем.

бавляют водой (1:3). Выпавший осадок отфильтровывают, сушат и кристаллизуют из метанола.

Способ Б. Смесь 2.13 г (0.01 моль) β -метиламида (\pm)-1,2,2-триметилциклопентан 1,3-дикарбоновой кислоты (V б), 4 мл ледяной уксусной кислоты и 2 мл ацетилхлорида нагревают на водяной бане с обратным холодильником в течение 4 час. Раствор охлаждают и разбавляют водой (1:3). Выпавший осадок отфильтровывают, сушат и кристаллизуют из метанола.

β -бутиламид (\pm)-1,2,2-триметилциклопентан 1,3-дикарбоновой кислоты (V а, Табл. 1). 1.95 г (0.01 моль) N-бутилимида (\pm)-1,2,2-триметилциклопентан 1,3-дикарбоновой кислоты (IV а) и 11.2 мл (0.02 моля) 10 % водного раствора КОН нагревают на водяной бане в течение 4 час. Раствор охлаждают, подкисляют разведенной (1:1) HCl до pH 4. Выпавший осадок отфильтровывают, сушат и кристаллизуют из метанола.

Аналогично получают соединение V б.

Чистоту веществ контролировали методом тонкослойной хроматографии на пластинках «Silufol UV-254» в различных системах растворителей (Табл. 1).

ИК-спектры измерены на спектрофотометре «Specord-M-80» в таблетках KBr (концентрация вещества составляла 1 %).

Фармакологические исследования

Исследование острой токсичности веществ проводили на интактных мышах обоего пола массой 16-22 г по методу Прозоровского [6] с определением дозы, вызывавшей гибель 50 % животных (LD_{50}). Соединения вводили в виде 3-5 % тонкой водной суспензии, стабилизированной твином-80, однократно внутрижелудочно и внутрибрюшинно в объеме не более 1 мл. Оценку первичной фармакологической реакции проводили по данным поведенческих реакций, нервно-мышечной возбудимости и вегетативным эффектам. Количество выживших и погибших животных отмечали через каждые 24 час.

Оценку сахароснижающего действия испытываемых веществ проводили по уровню глюкозы в крови крыс обоего пола линии Вистар с помощью анализатора глюкозы «Эксан-Г» спустя 3,6 и 9 час после перорального введения вещества в дозе 5 мг/кг массы тела

животного. Препаратом сравнения служил глибенкламид в аналогичных дозах.

Выводы

1. Осуществлен синтез α - и β -N-алкиламидов и N-алкилимидов (\pm)-1,2,2-триметилциклопентан 1,3-дикарбоновой кислоты и изучены их физико-химические свойства.

2. Проведен фармакологический скрининг синтезированных соединений на сахароснижающую активность и высказаны соображения о влиянии структуры изученных веществ на гипогликемический эффект.

ЛИТЕРАТУРА

1. Єфімов А.С., Сергієнко О.О. Діабетичні макроангіопатії. — Київ: Здоров'я, 1994. — 128 с.
2. Черных В.Ф. Перспективы поиска новых гипогликемических средств среди производных дикарбоновых кислот и продуктов их циклизации: Автореф. дис. ...докт. мед. наук. — Москва, 1993. — 59 с.
3. Negwer M. Organisch-Chemische Arzneimittel und ihre Synonyme: In 3 Bd. (Eine intern. Übersicht). — Berlin: Akademie, 1978. — Bd. I. — 624 S.; Bd. 2 — S. 625-1273.
4. Полтораки В.В., Горбенко Н.І. // Клінічна фармація. — 1999. — Т.3, №2. — С. 31-34.
5. Сидоров К.К. // Токсикология новых промышленных веществ. — М., 1979. — Вып. 13. — С. 47-51.
6. Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. — М.: Медицина, 1974. — 114 с.

Резюме

Мерзликін С.І., Черних В.П., Болотов В.В., Бондар В.С., Гладких О.І.

Синтез та цукрознижуюча активність N-алкіламідів та N-алкілімідів (\pm)-1,2,2-триметилциклопентан 1,3-дикарбонової кислоти

Взаємодією ангідриду (\pm)-1,2,2-триметилциклопентан 1,3-дикарбонової кислоти з аліфатичними амінами проведено синтез α -N-алкіламідів зазначеної кислоти, які під дією хлористого ацетилу зазначеної кислоти були перетворені у відповідні N-алкіліміди. Останні при лужному гідролізі перетворені у відповідні β -N-алкіламідів зазначеної кислоти. Проведено фармакологічний скринінг синтезованих сполук на цукрознижуючу активність. Обговорена залежність гіпоглікемічного ефекту від структури.

Summary

Merzlikin S.I., Chernykh V.P., Bolotov V.V., Bondar V.S., Gladkikh A.I.

Synthesis and sugar-lowering activity of N-alkylamides and N-alkylimides of (\pm)-1,2,2-trimethylcyclopentan 1,3-dicarboxylic acid

By interaction of anhydride of (\pm)-1,2,2-trimethylcyclopentan 1,3-dicarboxylic acid with aliphatic amines the synthesis of α -N-alkylamides of this acid has been carried out. These α -N-alkylamides were converted into the corresponding β -N-alkylamides of the mentioned acid. Pharmacological screening of the synthesized compounds on sugar-lowering activity has been carried out. The hypoglycemic effect dependence on the structure has been discussed.

Черных Валентин Петрович (р.1940). Окончил Харьковский фармацевтический институт. Ректор НФАУ (1980). Зав. кафедрой органической химии НФАУ (1979). Доктор фарм. наук (1977). Доктор хим. наук (1990). Профессор (1981). Чл.-корр. НАН Украины (1997).

Болотов Валерий Васильевич (р.1942). Окончил Харьковский фармацевтический институт (1964). Зав. кафедрой аналитической химии НФАУ (1998). Доктор хим. наук (1987). Профессор (1988).

Бонгарь Владимир Степанович (р.1941). Окончил Харьковский фармацевтический институт (1970). Зав. кафедрой токсикологической химии НФАУ (1998). Доктор фарм. наук (1997).

Мерзликин Сергей Иванович (р. 1958). Окончил Харьковский фармацевтический институт (1986). Кандидат хим. наук (1991).

Гладких Александр Иванович (р.1955). Окончил Харьковский медицинский институт (1979). Главный научный сотрудник УкрНИИФЭЗ (1996). Кандидат мед. наук (1992).

Одержання лікарських і допоміжних речовин

УДК.549.67.0001

Зайцев О.І.

Національна фармацевтична академія України

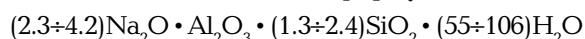
Оптимізація технології отримання синтетичних цеолітів для створення лікарських засобів комплексної дії.

Побудована статистична математична модель катіонообмінної здатності синтезованих цеолітів NaA, проведений її аналіз та отримані оптимальні технологічні умови: тривалість кристалізації - 3.5 год; температура кристалізації - 74.5 °С; мольні співвідношення вихідного розчину $\frac{Na_2O}{Al_2O_3} - 2.78$; $\frac{SiO_2}{Al_2O_3} - 1.7$; $\frac{H_2O}{Al_2O_3} - 77$. Експериментальна перевірка розрахованого оптимуму підтвердила отримання адекватної статистичної математичної моделі.

При створенні лікарських засобів комплексної дії, таких як біологічна активна речовина (БАР) цеоліт, важливе значення має іонообмінна здатність синтетичних цеолітів. Максимальна іонообмінна здатність цеолітів дозволяє утримувати більше іонів БАР, зменшити їх токсичність та забезпечити пролонговане вивільнення [1].

Дослідження процесу синтезу показали, що цеоліт NaA із достатньо високою катіонообмінною здатністю (КОЗ) (130÷170 мг CaO/г цеоліту) може бути отриманий [2,3]:

- у широкому інтервалі хімічних складів реакційної суміші, деякі з яких можна представити у вигляді молекулярних співвідношень компонентів такою формулою:



- при температурі кристалізації 75 ± 5 °С
- при тривалості процесу кристалізації 1.5÷4.5 год.

Вплив цих факторів на кінетику кристалізації і КОЗ цеоліту неоднозначний, і тому для виявлення найбільш суттєвих факторів необхідно отримати математичну модель синтезу цеоліту.

Науковою основою для раціонального дослідження є системний підхід. Системний підхід у технологічних системах передбачає сукупність методологічних принципів та пропозицій, які дозволяють розглядати систему як єдине ціле відповідно діяльності всіх її підсистем. Він припускає вивчення кожного елементу системи в його зв'язку та у взаємодії з іншими елементами, дозволяє спостерігати зміни, які виникли в системі, виявляти специфічні системні властивості, висувати обгрунтовані пропозиції відносно закономірностей розвитку систем та визначати оптимальний режим функціонування [4,5].

Одним із способів системного підходу є математичне планування дослідів. Суть планованого дослідів полягає в тому, що при його проведенні експеримент за певним планом керується математичними методами, кожним із яких можна змінити стратегію дослідів.

На математичній мові задача пошуку максимальних значень КОЗ формулюється так, що можна отримати деяке представлення функції відгуку Y (КОЗ) у вигляді:

$$Y = f(X_1; X_2; X_3; X_4; \dots; X_k) \quad (1),$$

Таблиця 1
Незалежні фактори та інтервали їх варіювання

Позначення фактору	Фактор	Інтервал варіювання фактору	
		min	max
X ₁	Тривалість процесу кристалізації, год	1.5	4.5
X ₂	Температура кристалізації, °C	60	90
X ₃	Мольне співвідношення $\frac{Na_2O}{Al_2O_3}$	2.5	3.5
X ₄	Мольне співвідношення $\frac{SiO_2}{Al_2O_3}$	1.3	2.3
X ₅	Мольне співвідношення $\frac{H_2O}{Al_2O_3}$	55	95

Таблиця 2
Умови проведення планового досліджу

№ п/п	Значення незалежних факторів					Значення відгуку Y
	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	
1	0.2081	75	3	1.8	75	56.2
2	1.5	60	2.5	2.3	55	65.4
3	1.5	60	3.5	1.3	95	65.2
4	1.5	90	2.5	1.3	55	72
5	1.5	90	3.5	2.3	55	43
6	1.5	90	2.5	2.3	95	47.1
7	1.5	90	3.5	1.3	95	65.2
8	3	47	3	1.8	75	120.1
9	3	75	2.1	1.8	75	146
10	3	75	3.9	1.8	75	90.5
11	3	75	3	0.87	75	130
12	3	75	3	2.73	75	96
13	3	75	3	1.8	37.7	125
14	3	75	3	1.8	112.2	136.0
15	3	75	3	1.8	75	158
16	3	75	3	1.8	75	155
17	3	102.9	3	1.8	75	120
18	4.5	60	3.5	2.3	95	88
19	4.5	90	2.5	1.3	95	106.2
20	1.5	90	3.5	2.3	55	84.1
21	4.5	90	2.5	2.3	95	99.1
22	4.5	90	3.5	1.3	55	102.1
23	4.5	90	2.5	1.3	55	113
24	5.8	75	3	1.8	75	128

де X_1, X_2, \dots - незалежні фактори, які можуть впливати на відгук Y (КОЗ).

Опис залежності функції відгуку від незалежних факторів має вигляд аналітичного виразу:

$$Y = b_0 + \sum_{i=1}^k b_i X_i + \sum_{i=1}^k b_{ii} X_i^2 + \sum_{i=1}^k b_{ij} X_i X_j \quad (2)$$

де b_0, b_i, b_{ii}, b_{ij} — теоретичні коефіцієнти регресії.

Експериментальна частина

Із метою встановлення оптимальних умов синтезу цеоліту з найбільшими значеннями КОЗ були вибрані п'ять незалежних факторів (Табл. 1).

Катіонообмінну здатність за кальцієм визначали відповідно до ТУ 6-18-30-80.

Для розробки плану експерименту був застосований стандартний математичний пакет STATGRAPHICS. До складу системи STATGRAPHICS входить модуль Design of Experiment (DOE), який дозволяє провести статистичний аналіз даних найбільш коректним способом. Модуль DOE повністю автоматизує весь цикл планування експерименту. Він пропонує досліднику ряд оптимальних планів, автоматично проводить усі розрахунки на кожному етапі, пропонує табличну та графічну інформацію з виконаних розрахунків.

Технологія роботи в системі STATGRAPHICS по плануванню експерименту передбачає такі етапи:

а) завдання параметрів плану експерименту: тип плану, кількість змінних відгуків, кількість експериментальних факторів, значення верхнього та нижнього рівня факторів;

б) вибір із переліку потрібного варіанта плану експерименту;

в) наведення отриманих експериментальних даних у вигляді таблиці;

г) аналіз експериментальних даних (таблиці дисперсійного аналізу, при необхідності таблиці дисперсійного аналізу з додатковим тестом lack-of-fit, графіків, ефектів нормального розподілу вірогідностей та карти Парето);

д) виведення на екран та аналіз графіків поверхні відгуку та контурних графіків поверхні відгуку.

Умови кожного дослідження та визначена іонообмінна здатність (КОЗ) синтезованих цеолітів наведена в Табл. 2.

Результати та їх обговорення

В результаті математичної обробки в системі STATGRAPHICS планованого експери-

менту одержане регресійне рівняння залежності КОЗ (Y) від факторів X_1, X_2, X_3, X_4, X_5 , їх взаємодій $X_1 X_2, X_1 X_3, X_1 X_4, X_1 X_5, X_2 X_3, X_2 X_4, X_2 X_5, X_3 X_4, X_3 X_5, X_4 X_5$ та $X_1^2, X_2^2, X_3^2, X_4^2, X_5^2$ у вигляді:

$$Y = -1376 + 55.1664 \cdot X_1 + 11.8859 \cdot X_2 + 342.796 \cdot X_3 + 256.641 \cdot X_4 + 7.96237 \cdot X_5 - 10.1761 \cdot X_1^2 - 0.0397773 \cdot X_1 X_2 + 2.82464 \cdot X_1 X_3 + 9.72153 \cdot X_1 X_4 - 0.066151 \cdot X_1 X_5 - 0.0658373 \cdot X_2^2 + 0.264605 \cdot X_2 X_3 - 0.436851 \cdot X_2 X_4 - 0.0243038 \cdot X_2 X_5 - 61.2745 \cdot X_3^2 - 3.57996 \cdot X_3 X_4 - 0.327638 \cdot X_3 X_5 - 67.3364 \cdot X_4^2 - 0.211848 \cdot X_4 X_5 - 0.0298165 \cdot X_5^2 \quad (3)$$

Графічні інтерпретації залежності Y (КОЗ) від комбінації двох факторів показані на Рис. 1 - Рис. 4.

Рисунок 1

Залежність експериментальної поверхні відгуку Y від факторів X_1 (тривалість процесу кристалізації) та X_2 (температура кристалізації)

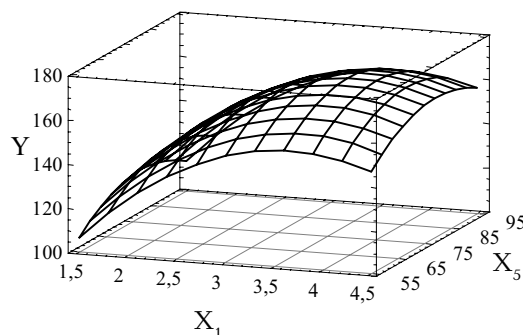
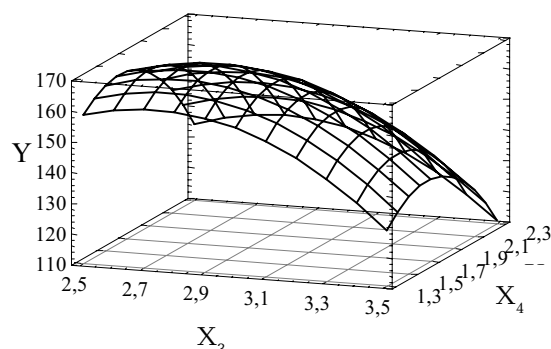


Рисунок 2

Залежність експериментальної поверхні відгуку Y від факторів X_3 (співвідношення $\frac{Na_2O}{Al_2O_3}$) та X_4 (співвідношення $\frac{SiO_2}{Al_2O_3}$)



Таблиця 3

Умови та одержані результати дослідів із перевірки адекватності математичної моделі

Серія	Умови дослідів					КОЗ, мг СаО/г цеоліту		Погрішність КОЗ, %
	X_1 , год	X_2 , °C	X_3	X_4	X_5	синтезованих цеолітів	розрахункова	
№1	3.6	76	2.8	1.6	78	164	170.2	+3.5
№2	3.4	76	2.7	1.8	80	167	170	+1.7
№3	3.3	74	2.7	1.7	74	177	170	-4
№4	3.5	75	2.9	1.65	76	168	170.2	+1.2
№5	3.6	74	2.8	1.7	80	173.6	171	-1.5
середні показники	3.48	75	2.78	1.69	77.6	169.9	170.3	0.18

Рисунок 3

Залежність експериментальної поверхні відгуку Y від факторів X_4 (співвідношення $\frac{SiO_2}{Al_2O_3}$) та X_5 (співвідношення $\frac{H_2O}{Al_2O_3}$)

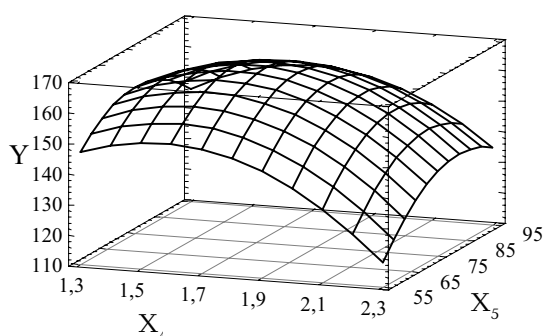
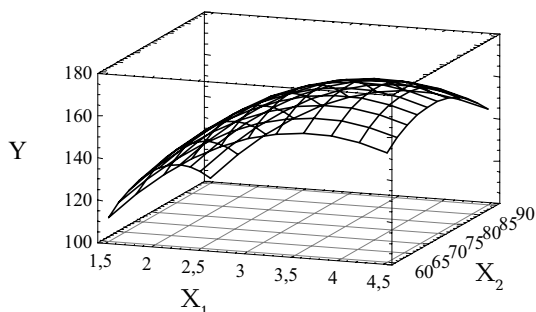


Рисунок 4

Залежність експериментальної поверхні відгуку Y від факторів X_1 (тривалість процесу кристалізації) та X_3 (співвідношення $\frac{H_2O}{Al_2O_3}$)



Із графіків видно, що статистична математична модель має чіткий максимум, який при переборі відповідних факторів у заданому

діапазоні відповідає таким умовам проведення синтезу цеоліту:

- тривалість кристалізації – 3.52 год;
- температура кристалізації – 74.5 °C;
- співвідношення $\frac{Na_2O}{Al_2O_3}$ – 2.78;
- співвідношення $\frac{SiO_2}{Al_2O_3}$ – 1.7;
- співвідношення $\frac{H_2O}{Al_2O_3}$ – 77.

Із метою перевірки адекватності отриманої статистичної математичної моделі були проведені дослідів із синтезу цеоліту за оптимальних умов (5 серій) із порівнянням значення КОЗ цеолітів із розрахунковими за (3).

Умови та отримані результати дослідів зведені в Табл. 3.

Висновки

1. Отримана статистична математична модель залежності катіонообмінної здатності синтезованих цеолітів від умов проведення синтезу.

2. Оптимальними умовами синтезу цеоліту з метою одержання максимальних значень КОЗ є: тривалість кристалізації – 3.5 год.; температура кристалізації 74.5 °C та мольні співвідношення реакційної суміші $\frac{Na_2O}{Al_2O_3}$ - 2.78; $\frac{SiO_2}{Al_2O_3}$ – 1.7; $\frac{H_2O}{Al_2O_3}$ – 77.

3. Отримана статистична математична модель адекватно описує ($\pm 4\%$) властивість (КОЗ) синтезованих цеолітів.

ЛІТЕРАТУРА

1. В.І. Чуєшов, В.О. Заболотний, О.В. Супрун, Є.В. Гладох, Л.О. Бобрицька. Перспективи створення та розвитку твердих лікарських форм пролонгованої дії // Вісник фармації. - №2 (18). - 1998. - С. 58-65.

2. Брек Д. Цеолитовые молекулярные сита. - М.: Мир, 1976. - 460 с.
3. О.І. Зайцев, В.І. Молчанов, В.І. Жуковін, О.В. Жуковіна. Фізико-хімічні аспекти отримання алюмосілікатів для створення лікарських засобів комплексної дії // Фармаком. - № 1. - 2001. - С. 33-36.
4. В.І. Барабашук, Б.П. Креденцер, В.І. Мирошніченко. Планирование эксперимента в технике. - К.: Техніка, 1984. - 200 с.
5. М.С. Винарский, М.В. Лурье. Планирование эксперимента в технологических исследованиях. - К.: Техника, 1975. - 168 с.

Резюме

Зайцев А.І.

Оптимизация технологии получения синтетических цеолитов для создания лекарственных средств комплексного действия

Построена статистическая математическая модель катионообменной способности синтезированных цеолитов NaA, проведен ее анализ и получены оптимальные технологические условия: длительность кристаллизации — 3.5 час; температура кристаллизации — 74.5 С; молярные соотношения исходного раствора $\frac{Na_2O}{Al_2O_3}$ - 2.78; $\frac{SiO_2}{Al_2O_3}$ - 1.7; $\frac{H_2O}{Al_2O_3}$ - 77.

Експериментальна перевірка розрахованого оптимума підтвердила отримання адекватної статистичної математическої моделі.

Summary

Zaitsev A.I.

Technological optimization of obtaining of synthetic zeolites for the creation of pharmaceuticals with complex effect.

A statistical mathematical model of the cation exchange capacity of the synthesized zeolites NaA was built, its analysis was made, and the optimal technological conditions were determined: the crystallization duration 3.5 hours; crystallization temperature 74.5 C; molar correlations of the output fission $\frac{Na_2O}{Al_2O_3}$ - 2.78; $\frac{SiO_2}{Al_2O_3}$ - 1.7; $\frac{H_2O}{Al_2O_3}$ - 77.

An experimental check of the calculated optimum confirmed the obtaining of the adequate statistical mathematical model.

Зайцев Олександр Іванович (н. 1961). Закінчив Харківський політехнічний інститут (1983). Зав. каф. інженерних та інформаційних технологій НФАУ (1992). Кандидат технічних наук (1987). Доктор (1991).

Стандартизація лікарських засобів

УДК 543:615.214.3

Кучеренко Л.І., Вронська Л.В., Лебединець Л.О., Георгієвський Г.В., Моряк З.Б.

НВТ "Фарматрон", м. Запоріжжя

АТ "Галичфарм", м. Львів

Державний науковий центр лікарських засобів

Кількісне визначення пірацетаму методом газової хроматографії

Досліджені умови газохроматографічного визначення пірацетаму: вибрані розчинник і внутрішній стандарт, підібрані два способи програмування температури колонки. Розроблена методика кількісного визначення пірацетаму методом газової хроматографії в Таблетках пірацетаму 0.2 г. Пропонована методика має високі метрологічні характеристики, не потребує тривалої пробопідготовки і забезпечує селективне визначення вмісту N-карбамідометилбутиролактаму.

Пірацетам — N-карбамідометилбутиролактан — відомий як перший представник ноотропних препаратів. Пірацетам використовується в медицині для покращення інтелектуальної функції у дітей із затримкою розумового розвитку, для послаблення психоорганічного синдрому за вікових змін мозку у людей похилого віку, для покращення динаміки відновлення пам'яті у хворих із травматичними або цереброваскулярними порушеннями [1, 2].

Фармацевтична промисловість випускає пірацетам у вигляді ін'єкційного розчину, таблеток і капсул. Аналіз вмісту пірацетаму в субстанції і лікарських формах прийнято проводити різними методами: за вмістом загаль-

ного азоту або методом високоефективної рідинної хроматографії.

У відповідності із першим методом визначається вміст азоту і проводиться перерахунок на N-карбамідометилбутиролактан. Цей метод громіздкий та не досить чутливий.

Другий метод, з аналітичної точки зору, є досить оптимальним, він дозволяє одночасно проводити кількісне визначення пірацетаму, виявлення супровідних домішок у препараті та їх нормування. Проте високоефективна рідинна хроматографія ще не є достатньо поширеною в контрольно-аналітичних лабораторіях.

Значно поширенішою є газова хроматографія. Останніми роками все ширшого прак-

тичного застосування набуває, зокрема, капілярна газова хроматографія. Вдалий вибір фази та практично необмежені можливості програмування температурного режиму колонки у сучасних приладах, вибір відповідного детектора дозволяє проводити визначення пірацетаму методом газової хроматографії. Спроби таких досліджень були зроблені авторами [3].

У представлений роботі запропоновано газохроматографічну методику кількісного визначення пірацетаму в таблетках.

Експериментальна частина

У роботі використовували субстанцію пірацетаму, яка відповідає вимогам [4]. Речовини, які застосовували як внутрішній стандарт, мали кваліфікацію "ч.д.а", "х.ч." і "стандарт для газової хроматографії"; спирт етиловий - із вмістом етанолу 96%.

Випробування проводили на газовому хроматографі Star 3400 (фірма "Varian", США) із полуменево-іонізаційним детектором та капілярною кварцевою колонкою розміром 30 м * 0.53 мм і нерухомою фазою: дифенілсилоксан - диметилсилоксан (5:95), (товщина шару 3 мкм).

При розробці методики першим постало питання вибору розчинника. Пірацетам легко розчинний у воді, розчинний в етанолі, мало розчинний у хлороформі, практично нерозчинний в ефірі [4]. З урахуванням вимог, які висуває газова хроматографія до розчинника, і умов задовільного вивільнення пірацетаму з твердих лікарських форм (таблетки) було обрано 50% розчин етанолу у воді.

При виборі температурного режиму хроматографування керувалися вимогами оптимального розділення. Для визначення температурного режиму колонки, що забезпечує максимальні коефіцієнти розділення, була проведена серія досліджень. Кращі критерії розділення і високу ефективність по відношенню до пірацетаму колонка має при такому режимі програмування температури (температурний режим 1): початкова температура колонки 145°C, затримка при цій температурі протягом 2 хв, а потім підвищення температури до 220°C зі швидкістю 15°C/хв, затримка протягом 7 хв, далі підвищення температури до 250°C зі швидкістю 10°C/хв і затримка при температурі 250°C протягом 10 хв. Час утримування при такому режимі програмування температури для пірацетаму складає 8.666 хв, а для етанолу - 1.078 хв; ефективність колонки за пірацетамом 2100 т.т.

Можливий інший температурний режим (температурний режим 2): початкова температура колонки 70°C витримується протягом 3 хв, а далі підвищується до 150°C зі швидкістю 10°C/хв, витримується при цій температурі протягом 2 хв, потім піднімається до 250°C зі швидкістю 15°C/хв і затримка при цій температурі протягом 3 хв. Ефективність колонки в цьому випадку по відношенню до пірацетаму становить 21000 т.т., а час утримування пірацетаму і спирту етилового становить 18.086 і 0.952 хв, відповідно. Як бачимо, вища ефективність колонки в другому випадку супроводжується зростанням тривалості хроматографування.

Для кількісного визначення пірацетаму використали метод внутрішнього стандарту.

Таблиця 1
Газохроматографічні характеристики речовин - внутрішніх стандартів

Речовина	Час утримування, хв	Коефіцієнт розділення по відношенню до:	
		спирту етилового	пірацетаму
кислота ацетатна	1.135	0.5	38.0
бутанол – 1	2.009	5.3	36.0
бутанол – 2	1.515	1.9	37.3
триетиламін	2.316	9.3	35.3
кислота ізовалеріанова	5.149	16.0	29.0
кислота валеріанова	5.345	20.1	28.5
формаїд	10.907	45.5	16.0
кислота капронова	11.720	32.0	19.3

Вибираючи речовини для внутрішнього стандарту, ми виходили із загальноприйнятих вимог до речовин – внутрішніх стандартів. Таким чином було випробувано 8 речовин, які широко поширені в лабораторіях і можуть вибиратися як внутрішній стандарт. Результати досліджень речовин-внутрішніх стандартів у режимі 2 наведено в Табл. 1.

У температурному режимі 1 не можуть застосовуватися, як внутрішні стандарти, кислота ацетатна, бутанол-1, бутанол-2, триетиламін, кислота ізовалеріанова, кислота валеріанова та формамід, оскільки часи їх утримування є дуже близькими до часу утримування пірацетаму. Кислота капронова може застосовуватися як внутрішній стандарт у температурних режимах 1 і 2. З огляду на вищу ефективність колонки і кращі коефіцієнти розділення пірацетаму і кислоти капронової в температурному режимі 2, для розробки методики кількісного визначення пірацетаму нами використано температурний режим 2.

Оскільки таблетка містить також допоміжні речовини, то у вибраних хроматографічних умовах були проаналізовані розчини або витяжки на 50 % розчині спирту етилового компонентів таблетки: магнію карбонату основного, крохмалю кукурудзяного і картопляного, лактози, стеарату кальцію, ПЕО 4000. Усі випробовувані речовини не заважають визначенню пірацетаму, оскільки не дають хроматографічних піків ні власних, ні супровідних домішок.

Отже, для кількісного визначення пірацетаму обрано температурний режим 2 із використанням кислоти капронової як речовини-внутрішнього стандарту.

Методика кількісного визначення

Близько 0.45 г (точна наважка) порошку розтертих таблеток поміщають у мірну колбу місткістю 10 мл, додають 7 мл 50 % розчину етанолу і струшують протягом 10-15 хв; доводять об'єм розчину цим же спиртом до позначки і перемішують. Розчин фільтрують через паперовий фільтр "біла стрічка", відкидаючи перші 3 мл фільтрату.

5.0 мл одержаного фільтрату поміщають у мірну колбу місткістю 10 мл, додають 1 мл розчину кислоти капронової (внутрішній стандарт), доводять об'єм розчину 50 % розчином етанолу до позначки і перемішують.

По 1 мкл випробовуваного розчину і розчину стандартного зразка (СЗ) пірацетаму поперемінно хроматографують на газовому хроматографі, одержуючи не менше 5 хрома-

тограм для кожного з розчинів за температурного режиму колонки 2 (температура детектора - 250°C, температура інжектора - 210°C, швидкість газу-носія (гелій) - 1.5 мл/хв). Послідовність виходу піків на хроматограмі: спирт етиловий, кислота капронова, пірацетам.

Примітки: 1. Приготування розчину СЗ пірацетаму. 0.2 г (точна наважка) пірацетаму поміщають у мірну колбу місткістю 10 мл, додають 5 мл 50 % розчину етанолу, перемішують до розчинення і доводять об'єм розчину 50 % розчином етанолу до позначки. 5.0 мл отриманого розчину переносять у мірну колбу місткістю 10 мл, додають 1.0 мл розчину кислоти капронової (внутрішній стандарт) і доводять об'єм розчину 50 % розчином етанолу до позначки.

2. Приготування розчину кислоти капронової (внутрішній стандарт). Близько 0.3 г (точна наважка) кислоти капронової поміщають у мірну колбу місткістю 10 мл, додають 5 мл 50 % розчину етанолу, перемішують та доводять об'єм розчину цим же спиртом до позначки.

Відтворюваність і правильність методики перевірено методом введено-знайдено; результати визначення вмісту пірацетаму в модельних розчинах наведені в Табл. 2.

Таблиця 2

Результати визначення вмісту пірацетаму в модельних розчинах

Введено, г	Знайдено, г	ε, %
0.1057	0.1073	1.51
0.1003	0.1014	1.10
0.1105	0.1094	1.00
0.1000	0.1014	1.40
0.1203	0.1184	1.58

Вміст пірацетаму (X) у препараті, у грамах, рахуючи на середню масу однієї таблетки, обчислювали за формулою:

$$X = \frac{V \cdot m_0 \cdot b}{V_0 \cdot m}$$

де V-середнє значення відношення площ піків пірацетаму до площ піків кислоти капронової (внутрішній стандарт), розраховане із хроматограм випробовуваного розчину;

V_0 -середнє значення відношення площ піків пірацетаму до площ піків кислоти кап-

ронової (внутрішній стандарт), розраховане із хроматограм розчину СЗ пірацетаму;

m - маса наважки пірацетаму, у грамах;

m_0 - маса наважки порошку розтертих таблеток, у грамах;

b - середня маса однієї таблетки, у грамах.

Результати аналізу Таблеток пірацетаму 0.2 г, виробництва АТ "Галичфарм", наведені в Табл. 3.

Таблиця 3

Результати визначення вмісту пірацетаму в таблетках пірацетаму 0.2 г

Маса наважки порошку розтертих таблеток, г	Знайдений вміст пірацетаму, г	Метрологічні характеристики
0.4536	0.195	—
0.4503	0.196	$\bar{X} = 0.199$
0.4485	0.202	$S = 3.54 \cdot 10^{-3}$
0.4509	0.199	$\Delta x = 4.37 \cdot 10^{-3}$
0.4562	0.203	$\epsilon = 2.20 \%$

Висновки

1. Досліджено умови газохроматографічного визначення вмісту пірацетаму: вибрані розчинник і внутрішній стандарт, підібрано два способи програмування температури колонки.

2. Розроблено методіку кількісного визначення пірацетаму методом газової хроматографії в Таблетках пірацетаму 0.2 г. Запропонована методика має високі метрологічні характеристики, не вимагає тривалої пробопідготовки та забезпечує селективне визначення вмісту N-карбамідометилбутиролактаму.

ЛІТЕРАТУРА

1. Машковский М.Д., Рощина Л.Ф., Полежаева А.И., Арутюнян Г.С., Зайцева К.А., Медведев Б.А. // Химико-фарм. журн. — 1977. — № 8. — С.132-138.
 2. Попова Р.Я., Гудашева Т.А., Трофимов С.С., Островская Р.У., Сколдинов А.П. // Химико-фарм. журн. — 1983. — № 12. — С.1439-1445.

3. Холодов Л.Е., Каденаці И.Б., Глезер М.Г. // Химико-фарм. журн. — 1983. — № 9. — С.1038-1041.

4. Пірацетам // ФС 42-1943-82.

Резюме

Кучеренко Л.И., Вронская Л.В., Лебединец Л.А., Георгиевский Г.В., Моряк З.Б.

Количественное определение пирацетама методом газовой хроматографии

Исследованы условия газохроматографического определения пирацетама: выбраны растворитель и внутренний стандарт, подобраны два способа программирования температуры колонки. Разработана методика количественного определения пирацетама методом газовой хроматографии в Таблетках пирацетама 0.2 г. Предложенная методика имеет высокие метрологические характеристики, не требует продолжительной пробоподготовки и обеспечивает селективное определение содержания N-карбамидометилбутиролактама.

Summary

Kucherenko L.I., Vronskaya L.V., Lebedinets L.A., Georgievsky G.V., Moryak Z.B.

Assay of pyracetam by gas chromatography

The conditions of gas chromatography assay of pyracetam were investigated: solvent and in-house standard were chosen and two methods of column temperature programming were selected.

The procedure of pyracetam assay by gas chromatography method for pyracetam tablets with 0.2 g strength was developed. The procedure proposed possess the high metrological characteristics, don't need in long-term sample preparing and enable the selective determination of N-carbamide-methyl-butylactam.

Кучеренко Людмила Іванівна. Закінчила Запорізький медичний університет (1991). Провізор.

Вронська Людмила Вікторівна. Закінчила Львівський політехнічний інститут. Кандидат хім. наук. Провідний хімік АТ "Галичфарм".

Георгієвський Геннадій Вікторович (н.1969). Закінчив Харківський фармінститут (1992). Канд. фарм. наук. Ст. науковий співробітник відділу Державної фармакопеї України Науково-експертного фармакопейного центру. Зав. Лабораторією фізико-хімічних процесів ДНЦЛЗ (2001).

Моряк Зінаїда Броніславівна. Закінчила Запорізький медичний інститут. Канд. фарм. наук (1983). Ст. науковий співробітник НВО "Фарматрон".

УДК 577.152.311

Янченко П.С., Комісаренко А.М., Георгієвський Г.В.

Національна фармацевтична академія України

Державний науковий центр лікарських засобів

Метод визначення ліпазотропної активності речовин

Запропонований метод визначення ліпазотропної активності речовин, який полягає в безупинному титруванні середовища ліполітичної реакції з підтримкою певного значення рН за допомогою потенціометра. Метод характеризується відтворюваністю та точністю, а також універсальністю та простотою виконання.

Останнім часом фармацевтичною галуззю створюються препарати 3-го покоління, які чинять селективний вплив на ферменти та рецептори. Але препарати 1-го та 2-го поколінь також виявляють фізіологічну активність на молекулярному рівні, що відкриває нові перспективи до їх застосування. Це обумовлює актуальність визначення ліпазотропної активності існуючих препаратів із метою вивчення нових ефектів їх дії, встановлення залежності структура — дія, а для комплексних препаратів на основі лікарської рослинної сировини — також із метою вивчення можливих ланок механізму дії цих препаратів. Спрямований пошук нових класів речовин (як синтетичних, так і природних біологічно активних), що мають ліпазотропну активність, також перспективна задача фармації.

Таким чином, метою роботи є розробка нових методів визначення ліпазотропної активності (здатності та ступеню впливу речовини на ліпазу), які б мали велику функціональність (наприклад, можливість проводити кінетичні дослідження, визначати інгібіторні константи сполук тощо), що є досить актуальним завданням.

Метод розроблений на основі рН-статкування [1] і полягає в підтриманні певного значення рН у системі фермент — субстрат протягом 5 — 10 хв та порівнянні значення швидкостей ферментативної реакції (пропорційних швидкості витрачання титранту) в досліджуваній та контрольній пробах.

Для демонстрації методу нами була визначена ліпазотропна активність гідрофільних субстанцій ципрофлоксацину гідрохлориду та кислоти аскорбінової, для яких уже була встановлена відповідно інгібуюча [4] та активуюча [3] активність. Як модельний об'єкт ліпази нами використано препарат панкреатин, що відповідає вимогам НТД [2].

Методика визначенні ліпазотропної активності

Приготування субстрату. Суміш 16 мл оливкової олії, 14 мл водного розчину полівінілового спирту та 0.15 мл твіну-80 перемішують на мішалці зі швидкістю 1000 об/хв протягом 10 хв. Для приготування субстрату 7 мл отриманої емульсії розводять водою очищеною до 100 мл. Перед використанням термостатують при температурі 37 °С протягом не менше 10 хв до стабілізації температури.

Приготування суспензії ферментної субстанції. В охолоджену до температури (5 ± 2) °С ступку (№ 1 — 2) поміщають відповідну точну наважку ферменту і додають 1 мл 0.1 М трис — буферного розчину рН (7.4 — 9.0) (можливе застосування інших буферних систем із указаним значенням рН) і температурою не вище (5 ± 2) °С. Обережно, рівномірними односторонніми рухами вміст ступки розтирають товчачиком протягом 2 хв до одержання однорідної суспензії. За допомогою охолодженої до температури (5 ± 2) °С води очищеної суспензію кількісно переносять у мірну колбу місткістю 50 мл і доводять об'єм розчину цією ж водою до позначки. Розчин зберігають при температурі не вище 4 °С.

Обладнання. Необхідне для проведення дослідження обладнання складається із склянки для титрування місткістю не менше 50 мл, потенціометра із електронною шкалою рН із ціною поділки не менше 0.02, або аналогічного широкошкального, із магнітною мішалкою, із можливістю підтримки температури реакційного середовища (37 ± 0.5) °С та каломельного електроду. Мікробюретка з ціною поділки не більше 0.01 мл (бажано 0.005 мл).

Хід визначення. У склянку для визначення поміщають 30 мл субстрату — емульсії оливкової олії із температурою (37 ± 0.5) °С та додають розчин випробовуваної речовини (випробовуваний розчин) або відповід-

ну кількість розчинника (контрольний розчин), і доводять рН середовища до 9.2, повільно, при постійному перемішуванні, додаючи 0.1 М розчин натрію гідроксиду. Потім додають 1.0 мл суспензії модельного ферменту (перед додаванням суспензію ретельно збовтують) і вичікують доки рН реакційного середовища досягне 9.0. Потім вмикають хронометр і додають 0.1 М розчин натрію гідроксиду з мікробюретки по краплях так, щоб рН реакційного середовища підтримувалося на рівні 9.0. Визначають об'єм 0.1 М розчину натрію гідроксиду, витраченого за певний час (5 – 10 хв). Розраховують швидкість використання розчину натрію гідроксиду $V_{\text{досл}}$ у мл/хв.

Аналогічно визначають швидкість використання розчину натрію гідроксиду у контрольному досліді $V_{\text{контр}}$.

Розрахунок ліпазотропної активності речовин. Ліпазотропну активність випробовуваної речовини розраховують за такою методикою.

Випагок 1. Якщо $V_{\text{досл}} < V_{\text{контр}}$, речовина є інгібітором ліпази і ступінь інгибування (А), у відсотках, обчислюють за формулою:

$$A = 100 - \frac{V_{\text{досл}}}{V_{\text{контр}}} \times 100$$

де $V_{\text{досл}}$ - швидкість використання розчину натрію гідроксиду в досліді з випробовуваною речовиною, у мл/хв;

$V_{\text{контр}}$ - швидкість використання розчину натрію гідроксиду в контрольному досліді, у мл/хв.

Таким чином, речовина інгибує (гальмує) дію ліпази (модельного ферменту) на А відсотків.

Випагок 2. Якщо $V_{\text{досл}} > V_{\text{контр}}$, речовина визначається як активатор ліпази і ступінь активування (А), у відсотках, обчислюють за формулою:

$$A = \frac{V_{\text{досл}}}{V_{\text{контр}}} \times 100 - 100$$

де $V_{\text{досл}}$ - швидкість використання розчину натрію гідроксиду в досліді з випробовуваною речовиною, у мл/хв;

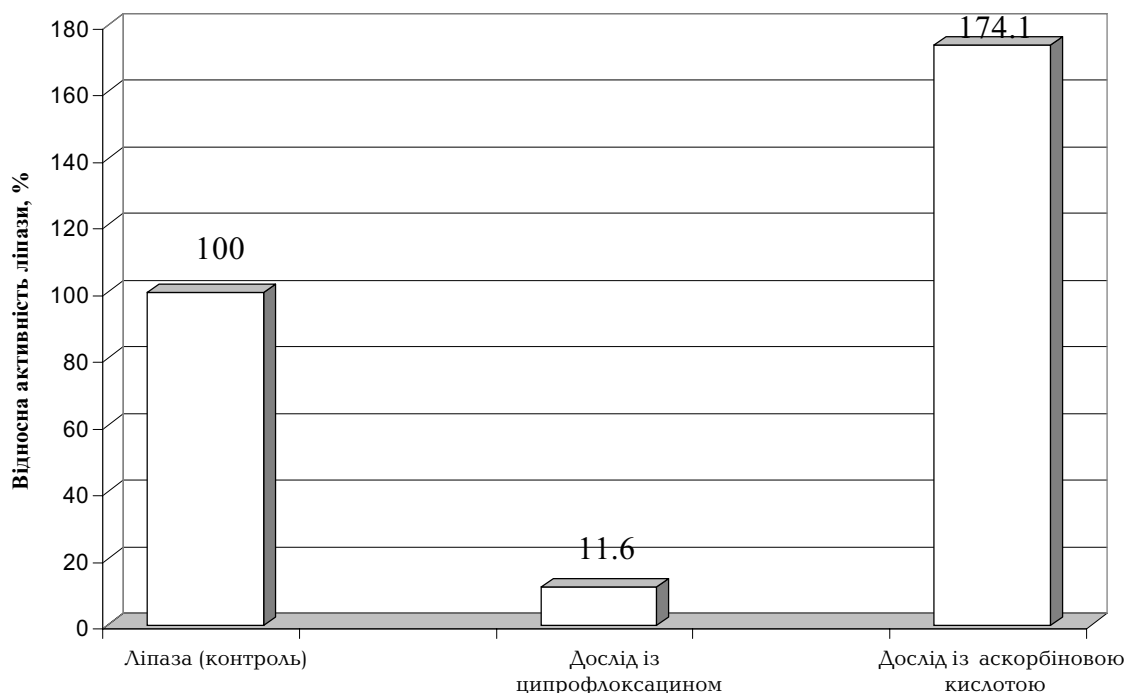
$V_{\text{контр}}$ - швидкість використання розчину натрію гідроксиду в контрольному досліді, у мл/хв.

Таким чином, речовина активує (прискорює) дію ліпази (модельного ферменту) на А відсотків.

Випагок 3. Якщо значення $V_{\text{досл}}$ та $V_{\text{контр}}$ статистично не розрізняються, вважається, що речовина не має ліпазотропної активності й розрахунок не проводять.

Рисунок 1

Відносна активність ліпази в контрольному досліді та досліді із випробовуваними речовинами



Таблиця 1

Ліпазотропна активність ципрофлоксацину та кислоти аскорбінової

Речовина	Досліджувана концентрація в середовищі, мг/мл	Ліпазотропна активність речовини, %			Напрямок впливу	Ліпазотропна активність речовини (P=95%)
		Дослід				
		1	2	3		
Ципрофлоксацин	0.04	88.9	87.1	89.2	Інгібітор	88.4 ± 0.95
Кислота аскорбінова	0.1	74.0	75.6	72.5	Активатор	74.1 ± 1.35

Ліпазотропну активність речовини розраховують, використовуючи середнє значення якнайменше трьох паралельних визначень.

Отримані дані визначення ліпазотропної активності за даним методом наведені у Табл. 1. та Рис. 1. У Табл. 2 надані метрологічні характеристики методу.

Таблиця 2

Метрологічні характеристики розробленого методу визначення ліпазотропної активності (при P = 95%, f = 2)

Речовина	X _{ср}	ΔX	S ²	S	ε, %
Ципрофлоксацин	88.4	0.95	1.221	1.105	1.1
Кислота аскорбінова	74.1	1.35	2.469	1.571	1.8

Обговорення результатів

Таким чином встановлено, що ципрофлоксацин інгібує панкреатичну ліпазу, кислота аскорбінова, навпаки, є активатором цього ферменту, що повністю збігається з відомими даними.

Метод швидкий, не потребує специфічного обладнання, досить простий у виконанні, придатний для проведення кінетичних досліджень.

Висновки

Розроблений метод визначення ліпазотропної активності речовин, що полягає в титруванні середовища ліполітичної реакції з підтримкою певного значення рН, що контролюється за допомогою потенціометра.

Відносна похибка методу не перевищує 2 %.

За допомогою розробленого методу була встановлена інгібуюча активність ципрофлоксацину та активуюча активність кислоти аскорбінової, що збігається з відомими літературними даними.

ЛІТЕРАТУРА

1. Брокергоф Х., Дженсен Р. Липолитические ферменты: Пер. с англ. — М.: Мир, 1978. — 396 с.
2. ВФС 42 — 2299 — 94. Панкреатин медицинский. — 8 с.
3. Лейтес Ф.Л. Гистохимия липолитических ферментов в норме и при патологии липоидного обмена. — М.: Медицина, 1967. — 247 с.
4. Комісаренко А.М., Ковальова А.М., Янченко П.С., Чалый О.Г. Пошук речовин із ліпазотропною активністю та дослідження ліпази // Природные биологически активные вещества и их синтетические аналоги: Тез. докл. науч.-практ. семинара НАН Украины. — Гурзуф, 2000. — С. 61 — 65.

Резюме

Янченко П.С., Комиссаренко А.Н., Георгиевский Г.В.

Метод определения липазотропной активности веществ

Предложен метод определения липазотропной активности веществ, который заключается в непрерывном титровании среды липолитической реакции с поддержанием определённого значения рН с помощью потенциометра. Метод характеризуется воспроизводимостью и точностью, а также универсальностью и простотой исполнения.

Summary

Yanchenko P.S., Komissarenko A.N., Georgiyevskiy V.P.

Method of determination of lipasetrophic activity of substances

The method of the substance lipasetrophic activity determining which consists in the continuous titration of lipolytic reaction medium with the maintaining of the defined рН value using a potentiometer has been proposed. The method is characterized by repeatability and precision, as well as the universality and the simplicity of performance.

Янченко Павло Сергійович (н. 1978). Закінчив Національну фармацевтичну академію України (2000).

Комісаренко Андрій Миколайович (н. 1962). Закінчив Харківський фармацевтичний інститут (1984). Доктор фарм. наук (2000). Доцент кафедри фармакогнозії НФАУ.

Георгієвський Геннадій Вікторович (н. 1969). Закінчив Харківський фармацевтичний інститут (1992). Канд. фарм. наук (1995). Ст. науковий співробітник відділу Державної фармакопеї України Науково-експертного фармакопейного центру. Зав. лабораторією фізико-хімічних процесів ДНЦЛЗ (2001).

Готові лікарські засоби

УДК 615.221;615.453.6

Коваленко В.М., Вікторов О.П., Ковальова А.М.,
Комісаренко А.М., Горев І.В., Георгієвський Г.В.
Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеско АМН України
Національна фармацевтична академія України
Державний науковий центр лікарських засобів

Таблетовані лікарські форми корглікону і строфантину-Г та їх дослідження

Проведені клінічні випробування оригінальних препаратів Коргліккон, таблетки по 0.0006 г і Строфантин-Г, таблетки по 0.00025 г, що показали їх високу кардіотонічну ефективність, яка проявляється у зниженні інтенсивності або зникненні клінічних ознак хронічної серцевої недостатності (ХСН). Препарати добре переносяться хворими і не викликають негативних змін лабораторних показників крові та сечі, не впливають на зсілість крові.

Препарати конвалії і строфанту займають важливе місце в номенклатурі лікарських засобів для лікування гострої та хронічної серцевої недостатності (ХСН), кардіосклерозу і при пороках серця [12].

Коргліккон отримують із конвалії звичайної — *Convallaria majalis* L. та її різновидів: конвалії закавказької *Convallaria transcaucasica* Utkin ex Grossh і конвалії далекосхідної *Convallaria majalis* L. (*C. keiskei* Mig.). Препарат містить очищену суму кардіотонічних глікозидів, основними з яких є конвалозид, конвалотоксин, конвалатоксол, локундйозид і дезглюкохейротоксин, аглікони представлені строфантидином. Глікозиди виявляють кардіотонічну дію, викликають діуретичний ефект. Дезглюкохейротоксин має виражену седативну дію. Замісники глікозидів у положенні С-10 представлені альдегідною і спиртовою групами, які спричиняють високий ступінь активності й відсутність кумуляції.

Строфантин-Г (уабайн, "стрільна отрута"), індивідуальний серцевий глікозид, отримують із насіння *Strophanthus gratus* (Wallr. et Nool) Franch родини Аросупасеае. У насінні строфанту привабливого сума глікозидів складає 4-8 %, у якій 90-95 % припадає на частку строфантину-Г. Строфантин-Г має первинну спиртову групу при С-10 і є монозидом,

цукровий залишок якого представлений L-рамнозою.

Коргліккон застосовується у вигляді парентеральної лікарської форми (0.06 % розчин в ампулах по 1 мл) для внутрішньовенних ін'єкцій. Строфантин-Г (уабайн) використовується як стандарт для біологічної оцінки сировини і препаратів, які містять глікозиди строфанту. До цього часу помилково вважалося, що глікозиди строфанту, потрапляючи у шлунково-кишковий тракт людини, значно зменшують кардіотонічну активність або інактивуються внаслідок окиснення альдегідних (-СОН) і спиртових (-СН₂ОН) груп при С-10 положенні до карбоксильної групи, перетворюючись у карденолід- або буфадієнолідкарбонові кислоти. Але сучасними дослідженнями встановлено, що ці глікозиди, навпаки, можуть утворювати відновлені продукти, які зберігають високу кардіотонічну активність [3,4,12,13].

Крім корглікону, промисловість виробляє настойку конвалії, яка містить серцеві глікозиди, флавоноїди і застосовується при серцевих неврозах та порушеннях серцевої діяльності. Флавоноїдний препарат із конвалії далекосхідної, очищений від серцевих глікозидів, — Конвафлавін (таблетки по 0.02 г) виявляє спазмолітичну і жовчогінну дію й зас-

тосовується при гострих і хронічних захворюваннях печінки і жовчних шляхів.

У народній медицині препарати конвалії застосовують при серцевій недостатності, серцевих і ниркових набряках (як сечогінний засіб), хворобах щитовидної залози, епілепсії, стресових станах, виснаженнях нервової системи, депресії, порушенні сну, гіпертонічній хворобі [10].

Було доведено, що під час зберігання у субстанціях корглікону і строфантину проходять хімічні перетворення, які призводять до втрати ними кардіотонічної активності.

Тому нами запропоновані нові лікарські форми корглікону і строфантину-Г – таблетки покриті оболонкою, яка захищає діючі речовини від небажаного впливу зовнішнього середовища, що викликає хімічні перетворення діючої речовини. Нами також розроблені методи стандартизації цих препаратів [13].

Корглікони і строфантини-Г застосовуються у комплексній терапії ХСН. Біологічна активність основного інгредієнта корглікону – конвалотоксину в півтора рази більша за активність К-строфантину-β і в 4 рази більша за активність аглікону строфантинину. Активність убаїну вдвічі вища за активність конвалотоксину і у 6 разів – строфантинину [11].

Враховуючи взаємозв'язок між порушенням ліпідного обміну і серцево-судинними захворюваннями, раніше нами були вивчені ліпазотропні властивості деяких карденолідів. У результаті дослідження виявлено, що серцеві глікозиди виявляють інгібуючу дію на ферментативну активність ліпази. Установлено, що строфантин-глікозиди інгібують активність ліпази, у тому числі конвалотоксин пригнічує дію ліпази на 55.56 %, убаїн (строфантин-Г) інактивує ліпазу. Формула строфантину-Г відрізняється від формули конвалотоксину наявністю двох гідроксильних груп у положеннях С-1 та С-11, а також спиртовим (замість альдегідного) радикалом у положенні С-10 [8].

У терапевтичних дозах препаратам, як і іншим серцевим глікозидам, притаманний позитивний іотропний ефект. Він полягає у взаємодії ненасиченого лактонного кільця із сульфгідрильними групами Na^+ -, K^+ -АТФази, пригніченні АТФази і, відповідно, натрієвого насосу; підвищенні концентрації внутрішньоклітинного кальцію, посиленні взаємодії останнього із тропоніном, внаслідок

чого спостерігається зростання скоротливої здатності міофібрил. Вищезазначені препарати поліпшують енергозабезпечення міокарду шляхом інтенсифікації поєднаних процесів розпаду та аеробного рефосфорилування АТФ [1,3,7,9]. Результати проведених доклінічних випробувань корглікону і строфантину-Г у формі таблеток засвідчили їх високу кардіотонічну активність [5,6].

Метою нашого дослідження стало визначення клінічної ефективності та безпечності Таблеток корглікону 0.0006 г і Таблеток строфантину-Г 0.00025 г у хворих із ХСН I і II А клінічних стадій.

Клінічний контингент та методи дослідження

У дослідженні корглікону брали участь 45 хворих, у тому числі 27 чоловіків і 18 жінок із ХСН I та II А клінічних стадій за класифікацією М.Д. Стражеско та В.Х. Василенка: 30 – основна група і 15 – група порівняння; у дослідженні строфантину-Г – 45 хворих, у тому числі 29 чоловіків і 16 жінок: 30 – основна група і 15 – група порівняння. У дослідженні корглікону і строфантину-Г брали участь, відповідно, 16 і 20 хворих, у яких серцева недостатність (СН) виникла на ґрунті ішемічної хвороби серця (ІХС), стала наслідком артеріальної гіпертензії, у 11 і 8 хворих, мало місце поєднання останньої з ІХС у 12 і 9 хворих, діагностована дилатаційна кардіоміопатія у 6 і 9 випадках; інфаркт міокарду в минулому перенесли 18 і 15 обстежених хворих, відповідно. За вихідними клініко-гемодинамічними показниками основні групи та групи порівняння були співставними.

Критеріями відбору учасників випробувань були: вік пацієнтів від 18 до 75 років; наявність клінічних симптомів серцевої недостатності I – II А стадій за класифікацією М.Д. Стражеско - В.Х. Василенка; величина фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) серця – 45 % та менше; постійне (щонайменше, протягом останнього місяця) підтримуюче лікування інгібітором ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) або інгібітором АПФ у поєднанні з діуретиком (фуросемідом) [2, 7].

Оцінку динаміки клініко-функціонального стану хворих проводили за загальноприйнятими критеріями Нью-Йоркської Асоціації серця [14].

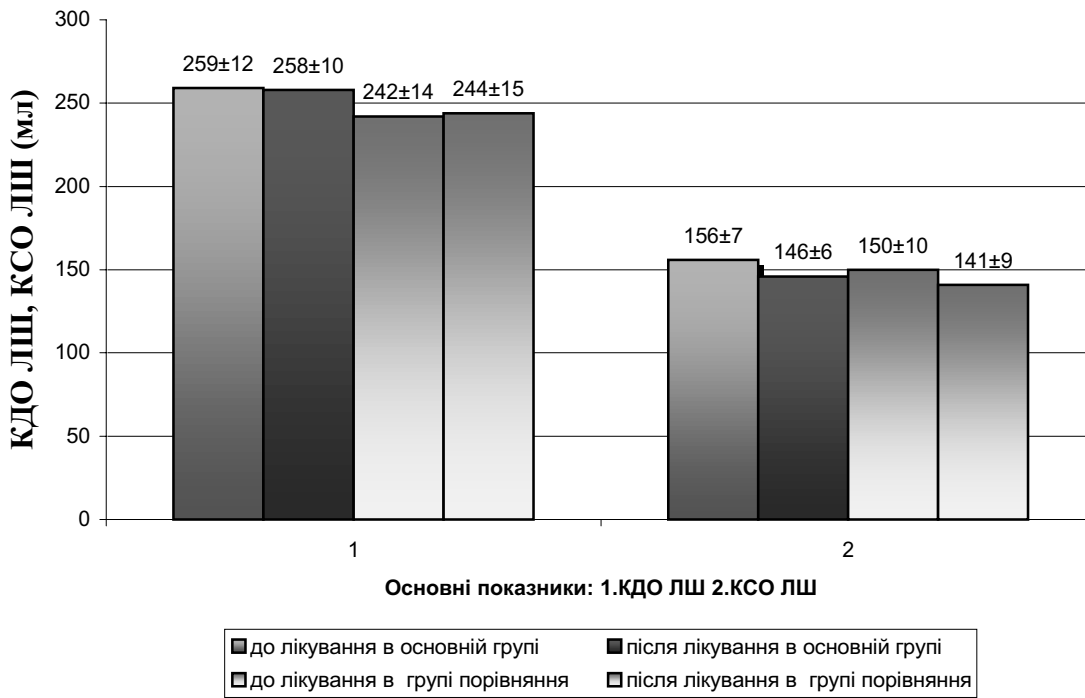
Толерантність до фізичного навантаження оцінювали за допомогою тесту із 6-ти хвилинною ходьбою [15].

Стан систолічної функції ЛШ здійснювали на спектральному ехокардіографі "Mark-IV" за стандартною методикою з визначенням кінцево-діастолічного (КДО) і кінцево-сistolічного (КСО) об'ємів ЛШ та його ФВ. Електрокардіографічне дослідження у 12 загальноприйнятих відведеннях проводили на апараті Mingograf-34.

Біохімічні показники крові, загальний аналіз крові і сечі визначались лабораторними методами. Пацієнтам обох груп проводили електрокардіографічне дослідження та тест із 6-ти хвилинною ходою. Пацієнтам основних груп призначали корглікони по 1 табл. (0.0006 г) 2 рази на день і строфантин-Г по 1 табл. (0.00025 г) 2 рази на день, пацієнтам груп порівняння - дігосин 0.000125 г 2 рази на

Рисунок 1

Ехокардіологічні показники систолічної функції лівого шлуночка до та після лікування хворих на ХСН коргліконом (основна група) і дігосином (група порівняння)



Таблиця 1

Ехокардіографічні показники систолічної функції лівого шлуночка та частота серцевих скорочень (ЧСС) за даними ЕКГ до (I) та після (II) 2-х тижневого лікування хворих на ХСН основних груп та груп порівняння: (А) коргліконом, (Б) строфантином-Г, (В) дігосином

Група	Показники							
	КДО ЛШ, мл		КСО ЛШ, мл		ФВ ЛШ, %		ЧСС, скор/хв	
	I	II	I	II	I	II	I	II
А.Основна (n=27)	259±12	258±10	156±7	146±6*	38±3	40±4*	91±4	86±5
Б.Порівняння (n=13)	242±14	244±15	150±10	141±9*	39±5	42±7*	88±7	73±8*
В. Основна (n=26)	233±10	232±12	146±5	141±4*	36±2	39±4*	86±6	85±5
Б. Порівняння (n=13)	248±16	249±15	155±9	147±9*	37±4	41±5*	92±6	81±4*

Примітка. * - зміни у порівнянні з попереднім етапом дослідження (до лікування) — достовірні (p < 0.05)

день. Тривалість періоду спостереження становила 14 діб. Протягом зазначеного терміну дози корглікону, строфантину-Г в основних групах і дігосину в групі порівняння, а також дози інгібіторів АПФ і діуретиків, які становили супутню терапію, не коригувалися. Повторні клініко-інструментальні дослідження проводилися на 14 день лікування.

Ефективність препаратів оцінювалася за динамікою суб'єктивних скарг (задишка, серцебиття) при фізичному навантаженні, толе-

рантністю до фізичного навантаження, показниками систолічної функції ЛШ (КСО, ФВ).

Критеріями ефективності корглікону і строфантину-Г були: зростання дистанції ходи протягом 6-ти хв не менше, ніж на 10 %; зростання ФВ ЛШ, зменшення КСО ЛШ; перехід у нижчий (клінічно легший) функціональний клас [14,15].

Переносимість препарату оцінювалася за трьохбальною шкалою (1 – незадовільно,

Рисунок 2

Ехокардіографічні показники систолічної функції лівого шлуночка до та після лікування основної групи строфантин-Г (1) і групи порівняння дігосином (2)

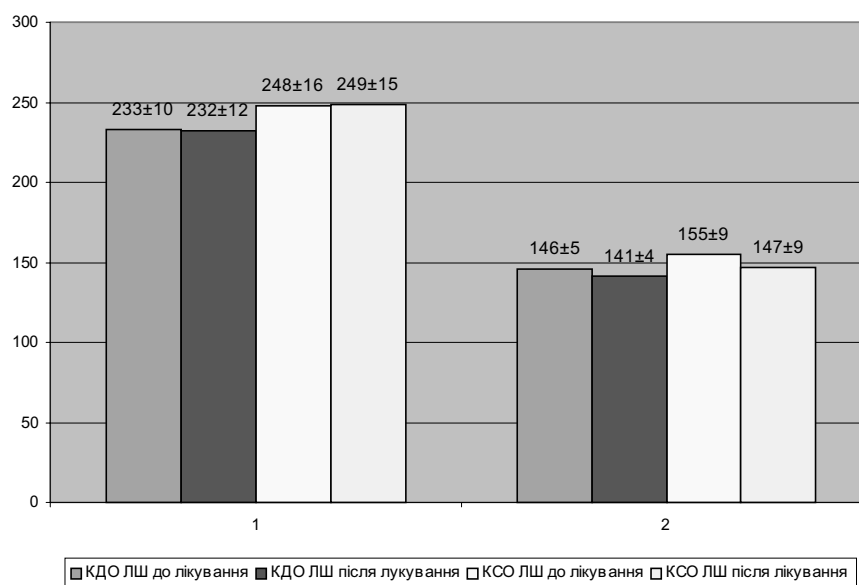
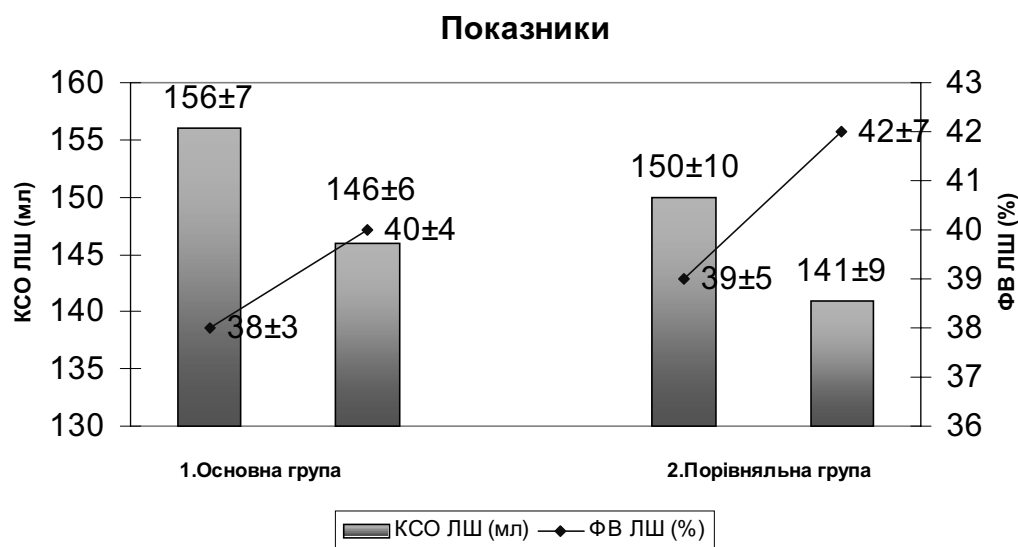


Рисунок 3

Зміни показників гемодинаміки у хворих на ХСН при лікуванні коргліконом у порівнянні з дігосином



2 - задовільно, 3 - добре) на підставі суб'єктивних симптомів та скарг, а також об'єктивних результатів дослідження.

Результати та їх обговорення

У зв'язку з появою явищ можливої глікозидної інтоксикації було припинено лікування 3-х пацієнтів (у випадку дослідження корглікону) і 4-х пацієнтів (у випадку дослідження строфантину-Г) із основних і по 2 пацієнти із груп порівняння.

На фоні лікування коргліконом і строфантин-Г зазнали змін показники гемодинаміки хворих (Табл. 1., Рис. 1, 2). Виявлено статистично достовірне зростання фракцій викиду ЛШ, яке було досягнуто за рахунок зменшення його КСО (Рис. 3, 4). Величина КДО ЛШ достовірно не змінювалася. Подібні зміни спостерігалися і при лікуванні дігосином.

Досліджувані препарати, на відміну від дігосину, не зменшували частоту серцевих скорочень (Табл. 1).

Вивчення динаміки клінічного та функціонального стану хворих основних та груп порівняння після двотижневого лікування виявило співставний сприятливий вплив досліджуваних та референтного препаратів на толерантність до фізичного навантаження за даними тесту з 6-ти хвилинною ходою.

В обох дослідженнях дистанція 6-ти хвилинної ходи зростала у співставній мірі, зміни були статистично достовірними (Табл. 2).

Таблиця 2
Дистанції 6-ти хвилинної ходи та функціональний клас пацієнтів із ХСН основних груп та груп порівняння до та після 2-х тижневого лікування: (А) коргліконом, (В) строфантин-Г і (Б) дігосином

Групи	Показники			
	Дистанція 6-ти хв. ходи (м)		Функціональний клас, ум.од.	
	до лікування	2 тижні лікування	до лікування	2 тижні лікування
А. Основна (n=27)	357 ± 10	434 ± 8*	2.44 ± 0.04	2.40 ± 0.06
Б. Порівняння (n=13)	344 ± 12	422 ± 11	2.45 ± 0.08	2.38 ± 0.08
В. Основна (n=26)	386 ± 11	447 ± 9	2.37 ± 0.03	2.26 ± 0.04
Б. Порівняння (n=13)	362 ± 15	418 ± 14	2.4 ± 0.06	2.32 ± 0.07

Примітка. * - зміни у порівнянні з попереднім етапом дослідження (до лікування) – достовірні (p < 0.05)

Середній функціональний клас не змінився у всіх групах, проте тенденції до зниження спостерігаються (Рис. 5 і 6).

Аналіз клінічних випробувань корглікону і строфантину-Г показав, що препарати підвищують толерантність до фізичного навантаження у 61 % і 65 % хворих (Табл. 3).

Рисунок 4

Зміни показників гемодинаміки у хворих на ХСН при лікуванні строфантин-Г у порівнянні з дігосином

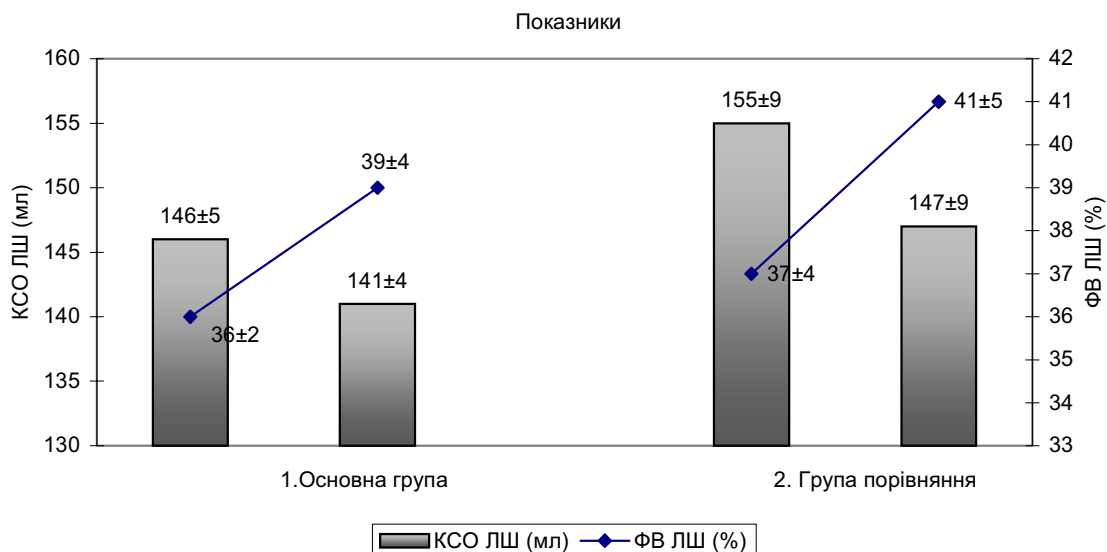


Рисунок 5

Довжина дистанції 6-ти хвилинної ходи та функціональний клас пацієнтів із ХСН до та після лікування коргліконом та дігосином

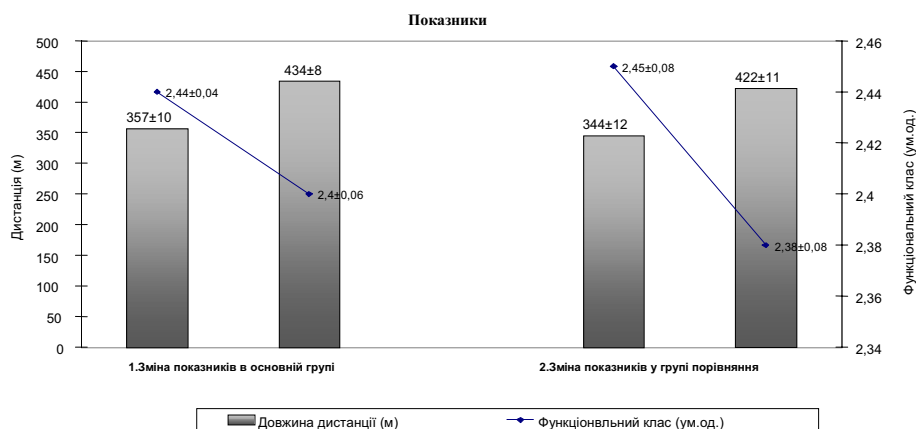


Рисунок 6

Довжина дистанції 6-ти хвилинної ходи та функціональний клас пацієнтів із ХСН основної групи та групи порівняння до та після двотижневого лікування строфантин-Г і дігосином

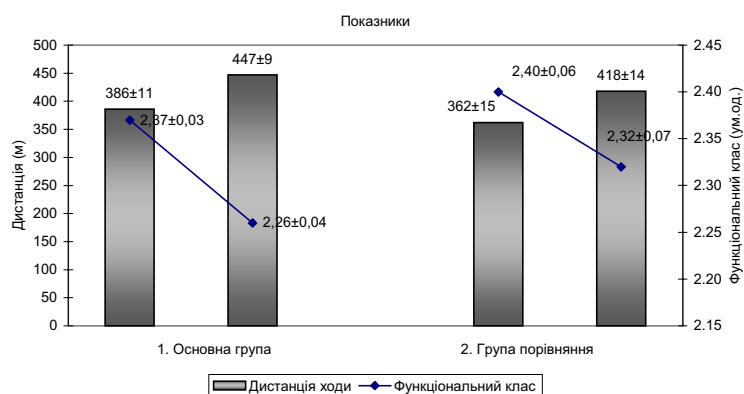
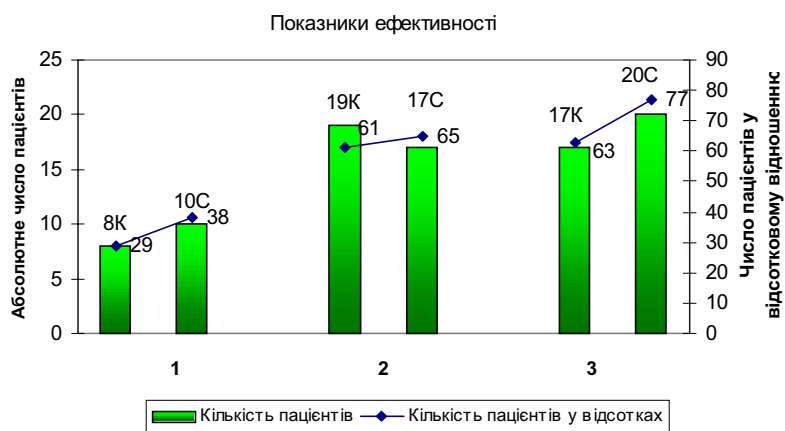


Рисунок 7

Клініко-гемодинамічна ефективність препаратів Корглікон, таблетки по 0.0006 г і Строфантин-Г, таблетки по 0.000025 г у хворих на ХСН



Примітки: 1. Перехід у нижчий функціональний клас

2. Зростання дистанції на $\geq 10\%$

3. Зростання ФВ ЛШ (63%). К – при лікуванні коргліконом, С – строфантин-Г

Таблиця 3

Клініко - гемодинамічна ефективність препаратів: (А) Коргликон, таблетки по 0.0006 г і (В) Строфантин-Г, таблетки по 0.00025 г у хворих на ХСН

Функціональний клас	Дистанція ходи протягом 6 хв	ФВ ЛШ
Перехід у нижчий ФК А. 8 пацієнтів (29%) В. 10 пацієнтів (38%)	Зростання більше ніж на 10% А. 19 пацієнтів (61 %) В. 17 (65%)	Зростання (63 %) А. 17 пацієнтів (63 %) В. 20 (77%)
Без змін А.19 пацієнтів (61%) В.16 (62%)	Невеликі зміни ($\pm 10\%$) А. 8 пацієнтів (29 %) В. 9 (35%)	Без змін А. 10 пацієнтів (27%) В. 6 (23 %)
Перехід у вищий ФК А= В = 0	Зменшення більше ніж на 10% А=В=0	Зниження А=В=0
Всього	А. 27 (100%) В. 26 (100%)	А. 27 (100%) В. 26 (100%)

Систолічна функція ЛШ підвищилася у 63 % і 77 % пацієнтів. Лікування коргликоном і строфантином-Г сприяло переходу 29 % і 38 % хворих, відповідно, у нижчий (клінічно легший) клас. Випадків погіршення клініко-функціонального стану пацієнтів не виявлено (Рис. 7).

Застосування таблетованих лікарських форм коргликону і строфантину-Г не супроводжувалося побічними ефектами у 90 % хворих. Терапевтичний курс не змінив середньогрупові значення показників клінічної гемограми та біохімічних констант крові. Не спостерігалися патологічні зміни загального клінічного аналізу сечі.

Отримані результати випробувань свідчать про добру клінічну переносимість досліджуваних таблетованих лікарських форм коргликону і строфантину-Г. Сумарні оцінки переносимості коргликону і строфантину, які становлять (2.3 ± 0.14) і (2.3 ± 0.12) балів, відповідно, у порівнянні з дігоксином (2.1 ± 0.16) свідчать про те, що препарати переносяться задовільно.

Таким чином, двотижневий терапевтичний курс хворих із початковою та помірною ХСН (І і ІІ А ступенів) таблетованими препаратами коргликону 0.0006 г (добова доза 0.0012 г) і строфантину-Г 0.00025 г (добова доза 0.0005 г) супроводжувався зростанням витривалості до фізичного навантаження та покращанням у хворих ехокардіографічних показників систолічної функції ЛШ серця. Лікування препаратами коргликону і строфантину-Г протягом двох тижнів не вплинуло на показники клінічної гемограми, загальні аналізи сечі та основні біохімічні показники крові пацієнтів. У 90 % хворих не було вияв-

лено побічної дії препаратів. Препарати коргликон, таблетки 0.0006 г (добова доза 0.0012 г) і строфантин-Г, таблетки 0.00025 г (добова доза 0.0005 г) можна рекомендувати для застосування в комплексному лікуванні хворих із початковою та помірною ХСН (І і ІІ А ступенів).

Висновки

Наведені хімічний склад і біологічні властивості сировини, субстанцій та препаратів конвалії та строфанту. Проведено клінічне вивчення таблетованих лікарських форм коргликону і строфантину-Г, які можуть бути рекомендовані для лікування серцевої недостатності.

Резюме

Коваленко В.Н., Викторов А.П., Ковалева А.М., Комиссаренко А.Н., Горев И.В., Георгиевский Г.В.

Таблетированные лекарственные формы коргликона и строфантина-Г и их исследования

Проведены клинические испытания оригинальных препаратов Коргликон, таблетки по 0.0006 г и Строфантин-Г, таблетки по 0.00025 г, которые показали их высокую кардиотоническую активность, проявляющуюся в снижении или исчезновении клинических признаков хронической сердечной недостаточности (ХСН). Препараты хорошо переносятся больными и не вызывают отрицательных изменений лабораторных показателей крови и мочи, не влияют на свертываемость крови.

Summary

Kovalenko V.N., Victorov A.P., Kovalyova A.M., Komissarenko A.N., Gorev I.V., Georgiyevskiy G.V.

Investigation of cardiotonic activity of Corglykon and Strophanthin-G in tablet dosage forms

Clinical investigations of new drugs Corglykon (tablets 0.0006 g) and Strophanthin-G (tablets 0.00025 g) were carried out and showed the high cardiotonic activity which manifests itself as a chronic heart failure intensity reduction or a total disappearance of clinical symptoms of one. The drugs are well tolerated by patients, cause no negative changes of blood and urine laboratory indices and have no effect on the blood coagulability.

Коваленко Володимир Миколайович. Директор Інституту кардіології ім. академіка М.Д. Стражеско АМН України. Доктор мед наук. Професор.

Вікторів Олексій Павлович. Завідувач відділу фармакологічного нагляду Інституту кардіології ім. академіка М.Д. Стражеско АМН України. Доктор мед наук. Професор.

Ковальова Алла Михайлівна. Закінчила Харківський фармацевтичний інститут. Кандидат фарм. наук. Доцент кафедри фармакогнозії національної фармацевтичної академії України.

Комісаренко Андрій Миколайович (н. 1962). Закінчив Харківський фармацевтичний інститут (1984). Доктор фарм. наук (2000). Доцент кафедри фармакогнозії Національної фармацевтичної академії України.

Горев Іван Вікторович (н. 1976). Закінчив Харківський фармацевтичний інститут. Інженер-технолог.

Георгієвський Геннадій Вікторович (н. 1969). Закінчив Харківський фармацевтичний інститут

(1992). Канд. фарм. наук (1995). Ст. науковий співробітник відділу Державної Фармакопеї України Науково-експертного фармакопейного центру. Зав. лабораторії фізико-хімічних процесів ДНЦЛЗ (2001).

УДК 615.453.4

Ошовський А. І., Геращенко І. І., Вільцанюк О. О.
Вінницький державний медичний університет ім. М.І. Пирогова
Інститут хімії поверхні НАН України

Виготовлення і доклінічне вивчення біорозчинних капсул із заданими властивостями

Як засіб профілактики післяопераційного перитоніту розроблена двошарова капсула із біорозчинного матеріалу, яка відрізняється програмованим вивільненням депонованих у ній протизапальних засобів. На лабораторній моделі вивчена кінетика вивільнення активних речовин із капсули. У досліджах на тваринах оцінена ефективність запропонованого методу профілактики перитоніту.

Розвиток перитоніту після операцій на органах черевної порожнини залишається найбільш розповсюдженим і загрозливим ускладненням в абдомінальній хірургії. Причиною перитоніту є, як правило, неспроможність кишкового шва та транслокація мікробів через зону анастомозу. Летальність при розвитку післяопераційного перитоніту сягає 25-50 %, а при проведенні релапаротомії з приводу неспроможності кишкового шва — 30.6 % [1].

Запропоновані різні способи профілактики перитоніту після операцій на кишечнику. Наприклад, перед накладанням анастомозу просвіт кишки промивають і залишають в ньому 3 % завись полісорбу [2]. Але при такому способі застосування сорбенту його дія буде короткочасною. Відомо про "обклеювання" зони анастомозу ззовні колагенвмісним матеріалом із депонованим антисептиком [3], але при цьому можливий розвиток спайкового процесу. Цікавою є пропозиція залишати у просвіті кишки розчинну паличку з полівінілового спирту, яка під час поступового, але нерегульованого розчинення віддає депоновані антисептики — фурацилін та резорцин [4]. Використання цього методу не дозволяє створити високу початкову концентрацію антисептиків у зоні анастомозу.

Мета дослідження — розробити достатньо надійний спосіб біологічного захисту анастомозу, який заснований на використанні двошарової капсули з регульованою кінетикою вивільнення депонованих в оболонці й усередині капсули лікарських речовин. Швидке

розчинення зовнішнього шару дозволить досягти терапевтичної концентрації антимікробного засобу у зоні анастомозу, яка буде підтримуватися під час поступового розчинення внутрішнього шару. Після порушення цілісності внутрішнього шару в зону анастомозу вивільняється суміш сорбенту з антимікробним засобом.

Матеріали та методи

Як прототип, вибрана кишковорозчинна капсула з глютоїдного желатину, яку можна виготовити у лабораторних умовах. Фізико-хімічна частина роботи містила підбір допоміжних речовин — наповнювачів, опрацювання методики формування двошарової оболонки капсули та визначення оптимального часу дублення внутрішньої оболонки у парах формаліну. Желатино — гліцеринову масу готували за стандартною методикою [5]. У масу вводили різні речовини — наповнювачі (аеросил, ПЕО 400, ПЕО 1500, полівінілпіролідон), антисептик етоній, ретельно перемішували та формували оболонки методом занурення. Оболонки висушували протягом 24 год, після чого піддавали дубленню у парах формаліну [6]. Оболонки заповнювали сумішшю гранульованого вуглецевого сорбенту та нітазолу і з'єднували термічним способом. Зовнішній шар формували шляхом повторного занурення капсули у желатино — гліцеринову масу із наповнювачем, але обробку формальдегідом не проводили.

Для вивчення впливу різних наповнювачів на розчинність матеріалу оболонок капсули зразки оболонок занурювали у модельний

розчин, який містив солі та ферменти, тобто близький до вмісту тонкого кишечника, поміщали у термостат із температурою 37 ° С і візуально фіксували час повного розчинення зразка. Для вивчення кінетики розчинення заповненої капсули її занурювали у таке саме середовище, через фіксовані проміжки часу відбирали із середовища проби та визначали концентрацію маркерної речовини – етонію аргентометричним методом [7].

Ефективність дії розробленого засобу вивчали на 21 безпородній собаці у 3 серіях дослідів. Перша серія була контрольною. У другій серії при накладанні міжкишкового анастомозу у просвіт кишечника вводили антимікробну паличку на основі 15 % полівінілового спирту, а у третій – розроблений засіб. Релапаротомію виконували через добу після операції. При ревізії черевної порожнини оцінювали макроскопічну картину, вивчали мікробну забрудненість у черевній порожнині і у зоні анастомозу за методикою О.О. Запорожця [8], визначали гістологічні зміни стінки кишки за лінією накладання швів.

Результати та їх обговорення

Вивчення впливу різних наповнювачів на властивості матеріалу, з якого мали формуватись оболонки капсули, показало, що дослідні

зразки із додаванням аеросилу крихкі, ПЕО 1500 – деформуються під час висушування, ПЕО 400 – час розчинення не відповідає умовам завдання. Речовиною, яка найбільше відповідає меті дослідження, є полівінілпіролідон (ПВП). Уведення ПВП до желатино – гліцеринового композиту уповільнює швидкість його розчинення, особливо після тривалої обробки формальдегідом (Табл. 1). Відомо також про дезінтоксикаційні властивості ПВП.

Таблиця 1
Вплив речовин – наповнювачів на швидкість розчинення желатино – гліцеринового композиту

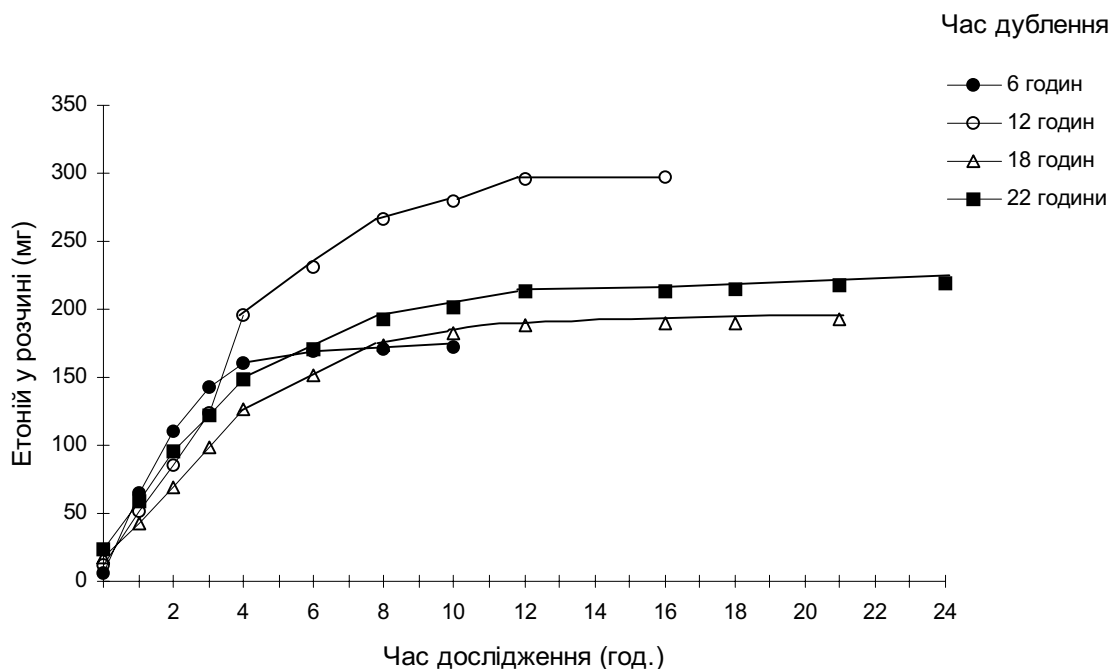
Наповнювач	Час дублення у парах формальдегіду, год.							
	0	2	3	4	6	12	18	22
Без наповнювача	1	2	2.5	3	3.5	5	7	-
ПЕО 400	1.5	2	2.5	3	4	6	8.5	-
ПВП (10 %)	1.5	2.5	3	3.5	4.5	6	12	16
ПВП (20 %)	2.5	3	3	4	11	16	21	24

Примітка. У таблиці наведений час повного розчинення композиту, год.

У подальшому проводили дослідження капсули, для виготовлення якої використовув-

Малюнок.

Кінетика вивільнення етонію з оболонок капсули в залежності від тривалості дублення у парах формаліну



Таблиця 2

Ефективність різних способів профілактики перитоніту після операцій на кишечнику із накладанням анастомозу.

№	Спосіб профілактики	Кількість бактерій у просвіті кишки до операції (КУО/ мл)	Кількість бактерій у просвіті кишки після операції (КУО/ мл)	Кількість бактерій у 1 мл змиву з очередини в зоні анастомозу після операції (КУО/ мл)
1	контроль	$6.0 \cdot 10^5 \pm 4.6 \cdot 10^5$	$6.4 \cdot 10^8 \pm 2.6 \cdot 10^8$	$2.1 \cdot 10^5 \pm 0.7 \cdot 10^5$
2	прототип	$7.6 \cdot 10^6 \pm 3.7 \cdot 10^6$	$1.8 \cdot 10^6 \pm 0.7 \cdot 10^6$	$1.6 \cdot 10^2 \pm 1.5 \cdot 10^2$
3	розроблений спосіб	$9.7 \cdot 10^6 \pm 4.0 \cdot 10^6$	$1.9 \cdot 10^3 \pm 0.8 \cdot 10^3$	-----

Примітка. КУО – колонієутворчих одиниці.

вали желатино – гліцеринову масу, до якої додавали ПВП (20 %) і етоній (2 %).

Вивчення кінетики розчинення заповненої капсули у модельному досліді показало, що вивільнення антимікробного засобу – етонію із шарів оболонки капсули відбувається з різною швидкістю: протягом перших 3-4 год розчиняється зовнішній шар оболонки - концентрація етонію у розчині швидко зростає. Потім зростання концентрації етонію у часі уповільнюється, що відповідає поступовому розчиненню внутрішнього шару.

Дослідження на тваринах показали, що за першу добу після накладення міжкишкового анастомозу у 1 серії дослідів у черевній порожнині відмічалася наявність значної кількості ексудату і поширений спайковий процес. Мікроскопічно у зоні анастомозу виражені явища мікроциркуляторних розладів, запалення тканин із деструктивними змінами слизової оболонки, у всіх шарах стінки та на серозній оболонці кишки виявлені бактерії. При мікробіологічному дослідженні встановлено, що у просвіті кишки розвиваються мікробні асоціації з анаеробних та аеробних бактерій.

У 2 серії дослідів у черевній порожнині кількість ексудату і виявлення спайкового процесу були меншими, але мікроскопічні порушення у зоні анастомозу були подібними до змін у 1 серії. Асоціації бактерій знаходили у всіх шарах кишкової стінки та на серозній оболонці.

У 3 серії дослідів кількість ексудату в черевній порожнині була незначною, і лише у 2 випадках зона анастомозу вкрита пасмами великого сальника. Макроскопічно виявлено, що через добу від капсули лишилися невеликі фрагменти, гранули сорбенту рівномірно

розподілилися на стінках привідного та відвідного відділів кишки. Гістологічно знайдена помірна запальна реакція тканин, незначна кількість бактерій у стінці кишки, переважно у підслизовому шарі, відсутність їх на серозній оболонці. При бактеріологічному дослідженні змивів із очередини у зоні анастомозу росту бактерій не виявлено (Табл. 2).

Висновки

1. У лабораторних умовах створена двошарова капсула із депонованими антимікробним засобом і сорбентом, яка призначена для інтраопераційного введення у порожнисті органи шлунково – кишкового тракту.

2. Для виготовлення оболонок капсули застосована методика отримання глютоїдної желатини із введенням до желатино – гліцеринової маси полівінілпіролідону, що надає матеріалу оптимальні структурні властивості. Для формування капсули не виключено застосування іншого біорозчинного матеріалу.

3. Вивчення *in vivo* показало перспективність запропонованого методу профілактики перитоніту після операцій на кишечнику.

ЛІТЕРАТУРА

1. Рычагов Г.П., Нехаев А.Н., Керезь П.И., Кремень В.Е. Релапаротомия в лечении послеоперационного распространённого перитонита // Хирургия. - 1997. - № 1. - С. 45-48.
2. Загниборода П.К., Терентьев Г.В. О возможности применения полисорба при оперативных вмешательствах на желудочно – кишечном тракте // Кремнезём в медицине и биологии: Сб. науч. трудов. – Киев – Ставрополь, 1993. – С. 149-154.
3. А. с. 1113105 А СССР, А 61 В 17/00 СССР, № 3544535/28-13. Способ укрепления анастомозов полых органов / В.И. Петров, И.А. Сычеников, О.Э. Луцевич и др. (СССР). - 3 с.

4. Кипель В.С. Обоснование профилактики инфицирования брюшины через кишечный шов: Автореф. Дис. ... канд. мед. наук. — Минск, 1986. — 28 с.
5. Технология лекарственных форм / Под ред. Л.И. Ивановой. - М.: Медицина, 1991. — Т. 2. — 544 с.
6. Муравьев И.А. Технология лекарств. — М.: Медицина, 1980. — Т. 1,2. — 704 с.
7. Погодина Л.И. Бихроматометрическое определение этония в лекарственных формах // Фармация. - 1979. - № 5. - С. 50 - 51.
8. Запорожец А.А., Егорова Т.Д. К определению величины инфицирования брюшины через физически герметичные швы соустьей толстой кишки // Докл. АН БССР. — 1973. - № 8. — С. 770-773.

Резюме

Ошовский А.И., Геращенко И.И., Вильцанюк А.А.

Изготовление и доклиническое изучение биорастворимых капсул с заданными свойствами

Как средство профилактики послеоперационного перитонита разработана двухслойная капсула из биорастворимого материала, которая отличается программированным высвобождением содержащихся в ней противовоспалительных средств. На лабораторной модели изучена кинетика высвобождения активных веществ из капсулы. В опытах на животных оценена эффективность предложенного метода профилактики перитонита.

Summary

Oshovskiy A.I., Geratshenko I.I., Viltanyuk O.O.

Preparation and pre-clinical study of biosoluble capsules with intended properties

The two-layer capsule from biosoluble material which is noted for the programmed release of anti-inflammatory agents it contains was developed as the prophylactic agent of postoperative peritonitis. The kinetics of active substance release from the capsule was studied on the laboratory model. The effectiveness of the proposed peritonitis prophylaxis method was estimated in experiments on animals.

Ошовський Ангрій Іванович. Закінчив лікувальний факультет Вінницького державного медичного інституту (ВДМІ) (1994). Клінічний ординатор кафедри госпітальної хірургії ВДМУ.

Геращенко Ігор Іванович. Закінчив хімічний факультет Московського державного університету. Провідний науковий співробітник Інституту хімії поверхні НАН України (1998). Доктор фарм. наук (1998).

Вильцанюк Олександр Опанасович. Закінчив лікувальний факультет ВДМІ (1974). Доцент кафедри загальної хірургії ВДМУ (1995). Кандидат мед. наук (1990).

Фармакологічні дослідження

УДК 615.218.3

Федулова И.В., Гладкова Л.В., Бабиоглу Д.И.
Запорожский государственный медицинский университет
Государственный научный центр лекарственных средств

**Поиск новых противоаллергических лекарственных средств.
I. Анализ группы лекарственных препаратов антигистаминного действия**

В статье дана краткая фармакологическая характеристика антигистаминных (блокирующих H₁-рецепторы) препаратов и стабилизаторов мембран тучных клеток. Проведен анализ рынка лекарственных препаратов данной группы, зарегистрированных в Украине, на основе прайс-листов журнала «Провизор». Обнаружено, что число предложенных лекарственных препаратов антигистаминного действия в три раза превышает количество предложенных препаратов стабилизаторов мембран тучных клеток. Установлено, что половина лекарственных препаратов производится в Украине, и отечественные лекарственные средства, даже из импортных субстанций, в два и более раза дешевле импортных. В статье дана характеристика химической структуры некоторых лекарственных препаратов и проведена связь между строением соединений и их действием. Авторами предложено новое направление поиска противоаллергических лекарственных средств среди производных ксантина, обладающих необходимыми для этого фармакологическими свойствами.

За последние десятилетия наблюдается неуклонный рост распространения аллергических заболеваний [2,16], что объясняется ухудшением состояния окружающей среды, увеличением числа инфекционных заболеваний и связанным с ним ростом потребления лекарственных препаратов. Так например, при обследовании населения Винницкой области, обнаружено увеличение частоты ал-

лергических заболеваний в 1.54 раза за период с 1981-1982 гг. по 1991-1992 гг. [15]. Причем наиболее часто встречающаяся патология — медикаментозная аллергия. Таким образом, аллергические заболевания — важная проблема современной медицины. И одним из путей решения этой проблемы является создание новых высокоэффективных проти-

Таблица 1
Блокаторы гистаминовых H₁ рецепторов

Препарат	Форма выпуска	Кол-во предложений	Мин. цена грн.	Макс. цена грн.	Сред. цена грн.	Сред. цена \$*	Производитель	Страна
1. Акривастин								
Семпрекс	капс., 8 мг, №24	7	8.00	14.52	12.41	2.26	Glaxo Wellcome	Великобритания
	капс., 8 мг, №84	1	34.45	34.45	34.45	6.26		
2. Астемизол								
Астемизол-ЛХФЗ	табл., 10 мг, №10	3	2.16	2.40	2.32	0.42	Луганский ХФЗ	Украина
Астемизол	табл., 10 мг, №30	1	12.05	12.05	12.05	2.19	Polfa	Польша
Гисманал	сусп., 1 мг/мл, 100 мл	2	29.76	37.64	33.70	6.13	Janssen	Бельгия
	табл., 10 мг, №10	2	6.00	16.14	11.20	2.04	Janssen	Бельгия
Гисталонг	табл., 10 мг, №20	1	5.44	5.44	5.44	0.99	Dr. Reddy's	Индия
3. Диметинден								
Гистодигт	гель, 0,1%, 30 г	2	7.50	8.40	7.95	1.45	Новофарм 2000	Украина
Фенистил	гель, 0,1%, 30 г	2	15.71	19.06	17.39	3.16	Zuma	Швейцария
	капли, 0,1%, 20 мл, фл	2	14.00	16.72	15.36	2.79		
4. Дифенгидрамин								
Димедрол	ин. р-р, 1%, 1 мл, ампл., №10	10	0.12	1.21	0.90	0.16	Биостимулятор	Украина
	ин. р-р, 1%, 1 мл, ампл., №10	1	1.05	1.05	1.05	0.19	Воронеж. ХФЗ	Россия
	ин. р-р, 1%, 1 мл, ампл., №10	6	1.00	1.20	1.10	0.20	Галичфарм	Украина
	ин. р-р, 1%, 1 мл, ампл., №10	7	1.09	1.30	1.21	0.22	Дарница	Украина
	ин. р-р, 1%, 1 мл, ампл., №10	2	1.00	1.20	1.10	0.20	Здоровье народу	Украина
	ин. р-р, 1%, 1 мл, ампл., №10	1	0.98	0.98	0.98	0.18	Октябрь	Украина
	табл., 0,03 г, №10	1	0.21	0.21	0.21	0.04	Дарница	Украина
	табл., 0,05 г, №10	9	0.15	0.21	0.18	0.03	Биостимулятор	Украина
	табл., 0,05 г, №10	9	0.17	0.22	0.20	0.04	Галичфарм	Украина
	табл., 0,05 г, №10	10	0.17	0.22	0.19	0.03	Дарница	Украина
	табл., 0,05 г, №10	4	0.16	0.17	0.17	0.03	Луганск. ХФЗ	Украина
	табл., 0,05 г, №10	1	0.18	0.18	0.18	0.03	Октябрь	Украина
	табл., 0,1 г, №10	1	0.45	0.45	0.45	0.08	Киев. Вит. 3-д	Украина
5. Тавегил								
Клемастин	табл., 1 мг, №30	1	7.43	7.43	7.43	1.35	Polfa	Польша
Клемастин-Риво	табл., 1 мг, №20	1	8.11	8.11	8.11	1.47	Rivopharm	Швейцария
Тавегил	ин. р-р, 0,01%, 2 мл, ампл., №5	4	9.08	9.95	9.28	1.69	Egis	Венгрия
	ин. р-р, 0,05%, 2 мл, ампл., №5	2	8.93	10.36	9.65	1.75	Sandoz	Швейцария
	ин. р-р, 0,1%, 2 мл, ампл., №5	2	9.25	11.32	10.29	1.87	Novartis	Швейцария
	табл., 1 мг, №20	2	8.25	9.06	8.66	1.57	Egis	Венгрия
	табл., 1 мг, №20	1	9.69	9.69	9.69	1.76	Sandoz	Швейцария
	фильм. табл., 1 мг, №20	2	8.12	10.25	9.19	1.67	Novartis	Швейцария
6. Лоратадин								
Агистам	табл., 10 мг, №12	1	7.69	7.69	7.69	1.40	Стирол	Украина
Кларитин	сироп, 0,1%, 120 мл, фл.	5	8.32	21.51	20.24	3.68	Shering-Plough	США
	табл., 10 мг, №10	7	12.94	22.69	18.37	3.34		
Лоратадин-КМП	табл., 0,01, №10	6	6.16	7.96	7.22	1.31	Киев. Мед Пр.	Украина
Лорадерм-КМП	гель, 1%, 15 мг	3	8.91	14.00	12.07	2.19	Киев. Мед Пр.	Украина
7. Мебгидролин								
Диазолин	гран., 9 г, банка	2	2.74	2.80	2.77	0.50	ОЗ ГНЦЛС	Украина
	др., 0,05 г, №10	1	1.16	1.16	1.16	0.21	Фармак	Украина
	др., 0,05 г, №20	5	1.20	1.37	1.27	0.23	Борщаг. ХФЗ	Украина
	др., 0,05 г, №20	12	1.04	1.18	1.12	0.20	Фармак	Украина
	др., 0,05 г, банка, №50	2	3.00	3.50	3.25	0.59	Киев. Вит. 3-д	Украина
	др., 0,1 г, №10	9	0.64	0.88	0.83	0.15	Фармак	Украина
	др., 0,1 г, №20	6	1.62	1.80	1.70	0.31	Фармак	Украина
	др., 0,1 г, №20	1	6.60	6.60	6.60	1.20	Киев Вит. 3-д	Украина
	табл., 0,1 г, №10	6	0.59	0.85	0.61	0.11	Фармак	Украина
8. Прометазин								
Дипразин	табл. п/о, 25 мг, №20	7	0.86	0.96	0.92	0.17	Борщаг. ХФЗ	Украина
Нипольфен	др., 25 мг, №20	6	4.56	5.58	5.08	0.92	Egis	Венгрия
	ин. р-р, 50 мг, 2 мл, ампл., №10	6	7.37	9.02	7.85	1.43		
Прометазин	сироп, 1 мг/мл, 100 мл, фл.	1	0.50	0.50	0.50	0.09	Berlin-Chemie	Германия
9. Терфенадин								
Теридин	сусп., 6 мг/мл, 100 мл, фл.	1	11.29	11.29	11.29	2.05	KRKA	Польша
	табл., 60 мг, №20	1	9.60	9.60	9.60	1.75		
Трексил	сусп., 6 мг/мл, 50 мл, фл.	2	7.17	7.74	7.46	1.36	Ranbaxy	Индия
	табл., 0,06 г, №100	4	30.53	32.95	37.70	6.85		
10. Хлоропирамин								
Супрастин	ин. р-р, 20 мг, 1 мл, ампл., №5	3	7.63	9.72	8.06	1.47	Egis	Венгрия
	табл., 0,025, №20	12	7.80	10.4	8.73	1.59		
Хлоропирамина г/х	ин. р-р, 2%, 1 мл, ампл., №5	3	1.01	3.10	1.89	0.34	ОЗ ГНЦЛС	Украина
	табл., 25 мг, №40	3	5.90	5.90	5.90	1.07		
11. Лоратадин и псевдоэфедрин								
Актифед	сироп, 100 мл, фл.	2	4.00	11.25	7.63	1.39	Glaxo Wellcome	Великобритания
	табл., №12	3	8.82	10.78	10.06	1.83		
12. Дифенгидрамин и нафтилметимидазолил								
Бетадрин	гл. капли, 10 мл, фл.	2	3.66	3.75	3.71	0.67	Polfa	Польша
13. Ципрогептадин								
Перитол	сироп, 0,4 мг/мл, 100 мл, фл.	6	8.71	9.86	8.94	1.63	Egis	Венгрия
	табл., 4 мг, №20	4	6.32	7.64	6.63	1.21		
14. Фенспирид								
Эреспал	табл., 0,08 г, №30	1	37.81	37.81	37.81	6.87	Servier	Франция

Таблица 2

Стабилизаторы мембран тучных клеток

Препарат	Форма выпуска	Кол-во предложений	Мин. цена грн.	Макс. цена грн.	Сред. цена грн.	Сред. цена \$*	Производитель	Страна
1.Кетотифен								
Задитен	сироп, 0.2 мг/мл, 100 мл, фл.	2	30.30	35.04	32.67	5.94	Sandoz	Швейцария
	табл., 1 мг, № 30	3	23.80	30.52	26.92	4.89	Sandoz	Швейцария
Кетасма	табл., 1 мг, № 100	2	17.82	17.82	17.82	3.24	Sun ph.	Индия
Кетотифен В	капс., № 20	3	2.63	3.47	2.95	0.54	Монфарм	Украина
Кетотифен – Риво	табл., 1 мг, № 30	1	15.30	15.30	15.30	2.78	Rivopharm	Швейцария
	табл., 1 мг, № 60	2	28.52	29.72	29.12	5.29	Rivopharm	Швейцария
Кетотифен	сироп, 100 мл, фл.	3	6.14	6.50	6.27	1.14	Здоровье	Украина
	табл., 1 мг, № 30	6	3.79	5.75	4.76	0.87	Pharmachim	Болгария
	табл., 1 мг, № 30	2	4.24	4.55	4.40	0.80	Sopharma	
	табл., 1 мг, № 30	9	1.83	2.20	1.98	0.36	ОЗ ГНЦЛС	Украина
2.Кромоглициевая кислота								
Налкорм	капс., 1 мг, № 100	2	216.40	249.42	232.91	42.35	Fisons	Великобритания
Интал	ДА, 0.5 мг/доза, 112 доз	3	40.58	46.10	43.73	7.95	Fisons	Великобритания
	ДА, 1 мг/доза, 200 доз	2	41.10	43.84	42.08	7.65	Fisons	Великобритания
	ДА, 1 мг/доза, 200 доз	1	20.38	20.38	20.38	3.71	Rhone-Pulenc	США-Франция
	пор. 0.02 г, капс., № 30	4	17.46	20.69	19.12	3.48	Lek	Словения
Ифирал	гл. капли, 2 %, 5 мл, фл.-кап.	2	5.03	5.23	5.13	0.93	Unique	Индия
	назальн. р-р, 2 %, 5 мл, фл.	2	4.02	4.15	4.09	0.74	Unique	Индия
Кромоген	аэроз., 0.005 г/доза ,112 доз	1	18.02	18.02	18.02	3.28	Northon Healthcare	Великобритания
Кромоглин	аэроз. ,15 мл, фл.	1	15.98	15.98	15.98	2.91	Ludwig Merckle	Австрия
Кромосол	аэроз., 20 %, 28 мл	1	27.89	27.89	27.89	5.07	Polfa	Польша
Ломузол	спрей, 2 %, 26 мл	1	52.03	52.03	52.03	9.46	Fisons	Великобритания
Лекролин	гл. капли, 2 %, 10 мл, фл.	1	14.94	14.94	14.94	2.72	Leiras	Финляндия
Хай-Кром	гл. капли, 2 %, 10 мл, фл.	2	10.02	10.32	10.17	1.85	Northon Healthcare	Великобритания
3.Недокромил								
Тайлед Минт	ДА, 2 мг/доза, 112 доз	6	70.56	83.93	78.08	14.20	Fisons	Великобритания
	ДА, 2 мг/доза, 112 доз	1	80.65	80.65	80.65	14.66	Rhone-Poulenc	США-Франция
	ДА, 2 мг/доза 56 доз	4	51.40	59.28	54.56	9.92	Fisons	Великобритания
4.Кромоглициевая кислота и сальбутамол								
Интал Плюс	ДА, 200 доз	1	46.85	46.85	46.85	8.52	Fisons	Великобритания
	ДА, 200 доз	3	47.51	50.08	49.16	8.94	Rhone-Poulenc	США-Франция
5.Кромоглициевая кислота и фенотерол								
Дитек	ДА, 200 доз, 10 мл	6	44.52	53.16	48.38	8.80	Boehringer Ing.	Германия

воаллергических лекарственных препаратов [5].

Поиск новых лекарственных веществ может осуществляться путем синтеза аналогов природных биологически активных веществ, изменения структуры известных лекарствен-

ных средств, выявления новых свойств уже известных лекарственных препаратов, а также создания принципиально новых химических веществ [10]. Для проведения подобных исследований необходимо вначале разобраться в химической структуре антигиста-

минных лекарственных препаратов и механизмах их действия.

В патогенезе аллергических реакций немедленного типа А.Д. Адо выделил три стадии: иммунологическую, патохимическую и патофизиологическую [1,5]. На первой стадии происходит образование иммуноглобулина Е - антител, обуславливающих развитие аллергической реакции, вторая заключается в высвобождении медиаторов из тучных клеток и базофилов, на третьей стадии медиаторы, воздействуя на чувствительные к ним тканевые структуры, вызывают в тканях различные расстройства. Каждая из трех стадий

может являться объектом фармакологического воздействия.

Лечение пациентов с аллергическими заболеваниями проводят в два этапа. Первый этап – выведение больного из острого состояния. Второй этап – лечение проводится в стадии ремиссии. В остром периоде применяется этиотропная, патогенетическая и симптоматическая терапия [5]. Препараты, применяемые в патогенетической терапии, делятся на следующие группы: 1) антигистаминные препараты (блокаторы H_1 -рецепторов); 2) стабилизаторы мембран тучных клеток (Табл. 1, 2) [12,18,19]. Первая группа препаратов препятствует связыванию гистамина с рецеп-

Диаграмма 1

Распределение предложений препаратов по группам

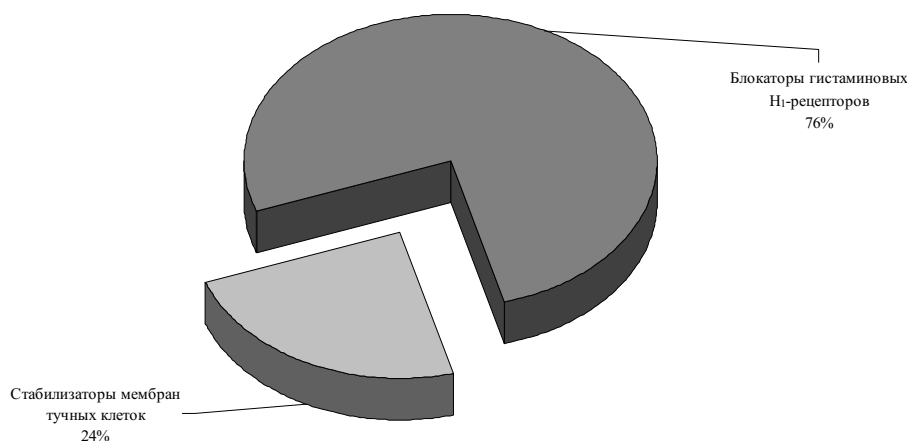
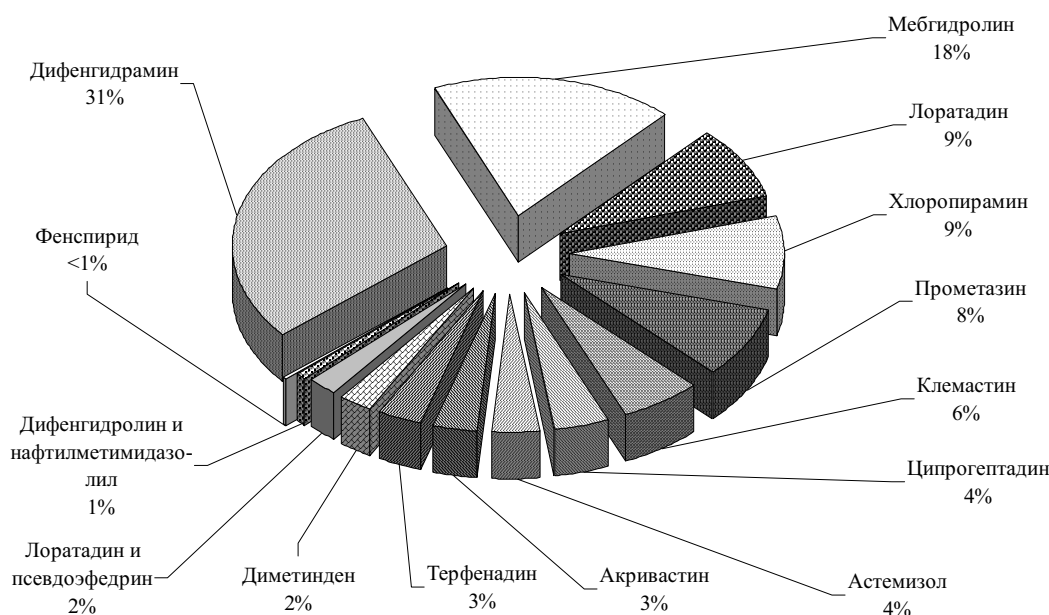


Диаграмма 2

Сравнение количества предложений препаратов в группе «Блокаторы гистаминовых H_1 - рецепторов»



тором, вторая — замедляет его высвобождение из тучных клеток.

В соответствии с существованием двух видов рецепторов гистамина - H_1 и H_2 - выделены два класса антигистаминных препаратов: блокаторы H_1 -рецепторов гистамина и блокаторы H_2 -рецепторов гистамина [3]. H_1 -рецепторы расположены, в основном, на гладкомышечных клетках бронхов, кишечника, мелких артериальных сосудов, в капиллярах. Активация H_1 -рецепторов вызывает спазм мышц кишечника, трахеи, бронхов, матки; понижение артериального давления; увеличение проницаемости капилляров с развитием отека; гиперемию и зуд при интрадермальном введении гистамина или при высвобождении в клетках кожи эндогенного гистамина [13,18,23,24].

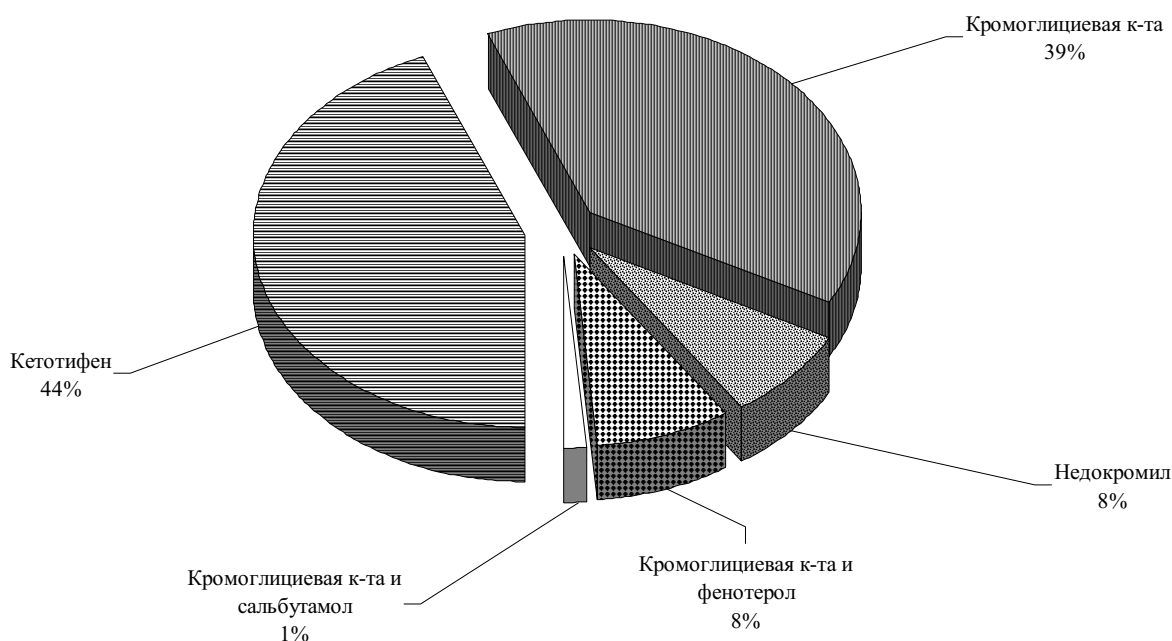
Блокаторы H_1 -рецепторов делятся на препараты первого и второго поколений [5,6]. Препараты первого поколения (димедрол, супрастин, диазолин и др.) являются конкурентными блокаторами H_1 -рецепторов. Они оказывают не очень быстрое и часто кратковременное действие, а, следовательно, требуется их многократное введение. Например, начало действия дифенгидрамина, дипразина и хлорпирамина наступает через 2 час, тавегила - через 3 час, диазолина — через 6 час. Период полувыведения диазолина составляет 2-4 час, тавегила и хлоропирамина — 4-6 час, дифенгидрамина - 7 час, дипразина —

24 час. Для этих препаратов характерна низкая избирательность действия на рецепторы, наличие холинолитического действия и выраженное седативное влияние на ЦНС. Средние суточные дозы лекарственных препаратов находятся в пределах 50-100 мг (тавегила — 1-2 мг). По токсичности они относятся к умеренно и малотоксичным веществам. Например, LD_{50} дифенгидрамина — 252 мг/кг (мыши, в/ж).

Препараты второго поколения (акривастин, астемизол, диметиден, лоратадин и др.) по механизму действия являются неконкурентными блокаторами H_1 -рецепторов. Эту группу характеризует высокая специфичность к H_1 -рецепторам, быстрое и длительное действие [4,22,25-28]. Например, начало действия лоратадина, акривастина и диметидена — через 30 мин. Средние суточные дозы диметидена — 5 мг, астемизола и лоратадина — по 10 мг, акривастина — 24 мг. Большинство препаратов второго поколения значительно менее токсичны, чем препараты первого поколения. Например, LD_{50} лоратадина превышает 5000 мг/кг (мыши, крысы, в/ж). Препараты второго поколения отличаются низким антихолинергическим и седативным влиянием на организм. Однако, некоторые препараты (астемизол, терфенадин) обладают кардиотоксическим действием, что является их серьёзным недостатком.

Диаграмма 3

Сравнение количества препаратов в группе «Стабилизаторы мембран тучных клеток»



Стабилизаторы мембран тучных клеток (кетотифен, кромоглициевая кислота, недокромил) используются для профилактики и лечения бронхоспазмов и других аллергических реакций. От первой группы они отличаются медленным действием, поэтому требуют длительного применения. Среднесуточная доза кетотифена составляет 2 мг, а токсичность – 284 мг/кг (мыши, в/ж). Кромоглициевая кислота менее токсична – 8000 мг/

кг (мыши, в/ж), но и суточная доза её больше – 80 мг/кг.

Анализ рынка лекарственных препаратов, зарегистрированных в Украине, показал, что число предлагаемых лекарственных препаратов - блокаторов гистаминовых H_1 -рецепторов в три раза превышает количество препаратов - стабилизаторов мембран тучных клеток (Диagr. 1) [14]. По числу предложений среди лекарственных препаратов - блокато-

Таблица 3

Сравнение цен лекарственных препаратов отечественного и импортного производства

Субстанция	Препарат	Лекарственная форма	Цена в \$	Кол-во предложений	Кол-во предложений в %	Производитель	Страна
Кетотифен	Кетотифен	табл., 1 мг, № 30	0.36	9	60	ОЗ ГНЦЛС	Украина
	Кетотифен	табл., 1 мг, № 30	0.87	6	40	Pharmachim	Болгария
Диметинден	Гистоцит	гель, 0.1 %, 30 г	1.45	2	50	Новофарм 2000	Украина
	Фенистил	гель, 0.1 %, 30 г	3.16	2	50	Zuma	Швейцария
Хлоропирамин	Хлоропирамина г/х	ин. р-р, 2 %, 1 мл, амп., № 5	0.34	3	50	ОЗ ГНЦЛС	Украина
	Супрастин	ин. р-р, 2 %, 1 мл, амп., № 5	1.47	3	50	Egis	Венгрия
Лоратадин	Лоратадин	табл., 10 мг, № 10	7.22	6	46	Киев Мед. Пр.	Украина
	Кларитин	табл., 10 мг, № 10	18.37	7	54	Shering-Plough	США
Астемизол	Астемизол	табл., 10 мг, № 10	2.32	3	60	Луганский ХФЗ	Украина
	Гисманал	табл., 10 мг, № 10	11.20	2	40	Janssen	Бельгия

Диagramма 4

Распределение предложений препаратов по странам производителям



Таблица 4

Строение действующих веществ антигистаминных лекарственных препаратов

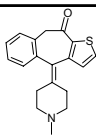
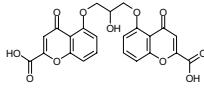
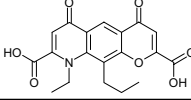
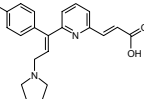
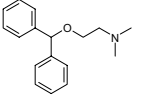
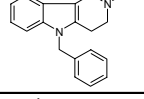
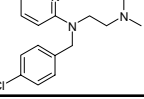
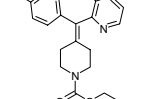
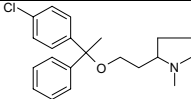
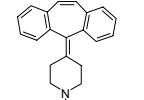
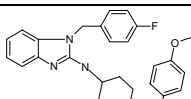
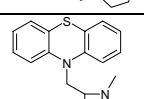
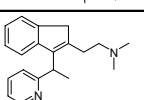
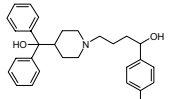
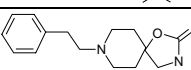
Субстанция	Синонимы	Химическое название	Химическая формула
Стабилизаторы мембран тучных клеток			
Кетотифен	Айрифен, Астафен, Бронитен, Денерел, Задитен, Зеросма, Ке-гасма, Кетотиф, Кетотифен, Ке-тоф, Конит, Позитан, Стафен, Тофен	4-Дигидро-4-(1-метилпиперидинилиден-4)-10Н-бензо[4,5]циклогепта-[1,2-b]тиофен-10-он	
Кромоглицевая кислота	Бикромат, Интал, Ифирал, Кро-могексал, Кромоген, Кромоглин, Кромолин, Лекролин, Ломузол, Нал-корм, Талеум, Хай-Кром	5,5'- (2-Оксипропилен-1,3)диокси-бис-4-оксо-4Н-хромен-2-карбоновая кислота	
Недокромил	Тайлед	9-N-Этил-6,9-дигидро-4,6-диоксо-10-н-пропил-4Н-пирано[3,2-g]хинолин-2,8-дикарбоновая кислот	
Блокаторы гистаминовых H1 рецепторов			
Аквивастин	Семпрекс	3-[6-[(1E)-1-(4-Метил-фенил)-3-(пирролидин-ил-1)пропенил-1]-пиридинил-2]-(2E)-пропен-2-овая кислота	
Дифенгидрамин	Алледрил, Аллерган, Аллерги-вал, Амидрил, Бенадрил, Бенз-гидрамин, Димедрил, Димедрол, Рестамин	2-(Бензгидрилокси)-N,N-диметилэтанамин-1	
Мебгидролин	Диазалин, Инцидал, Омерил	3-Метил-9-бензил-1,2,3,4-тетрагидрокарболин	
Хлоропирамин	Супрастин, Галопирамин, Си-нопен	2-N-(2-N,N-диметиламиноэтил-1)-N-(пара-хлоробензил)аминопиридин	
Лоратадин	Агистам, Кларитин, Лорадерм	Этил-4-(8-хлоро-5,6-дигидро-11Н-бензо[5,6]циклогепта[1,2-b]пиридин-11-илиден)пиперидин-1-карбоксилат	
Тавегил	Алагил, Ангистан, Клемастин, Леказол, Мекластин, Меклопро-дин, Реконин, Тавист, Фумартин	1-Метил-2-[2-(α-метил-пара-хлорбензгидрил-окси)-этил-1]пирролидин	
Ципрогептадин	Адекин, Апетиген, Астонин, Виелдрин, Винорекс, Истабин, Ципрактин, Ципродин, Пари-актин, Перитол, Суперсан	4-(Дибензо[a,d]циклогептатриенилиден-5)-1-метилпиперидин	
Астемизол	Алермизол, Астелонг, Вагран, Гисманал, Гисталонг, Гистама-нал, Ифираб, Лембил, Стемиз	1-(пара-фторбензил)-2-[1-[2-(параметоксифенил)этил-1]пиперидил-4]аминобензимидазол	
Дипразин	Аллерган, Антиаллерзин, Ато-зил, Пипольфен, Промазинамид, Прометазин, Протазин, Фарган, Фенерган	10-[2-(N,N-диметиламино)пропил-1]-фенотиазин	
Диметинден	Гистоцит, Фенистил	2-[3-[1-(Пиридинил-2) этил-1]-1Н-инденил-2]-N,N-диметилэтанамин-1	
Терфенадин	Бронал, Ритер, Гистадин, Тама-гон, Тофрин, Телдан, Термена-дин, Трексил	1-(п-терт-бутилфенил)-4-[4-(гидроксидифенилметил)пиперидинил-1]-бутанол-1	
Фенспирид	Эреспал	8-(2-фенилэтил-1)-1-окса-3,8-диазаспиро[4.5] декан-2-он	

Диаграмма 5

Сравнение цен препаратов-аналогов отечественного и импортного производства

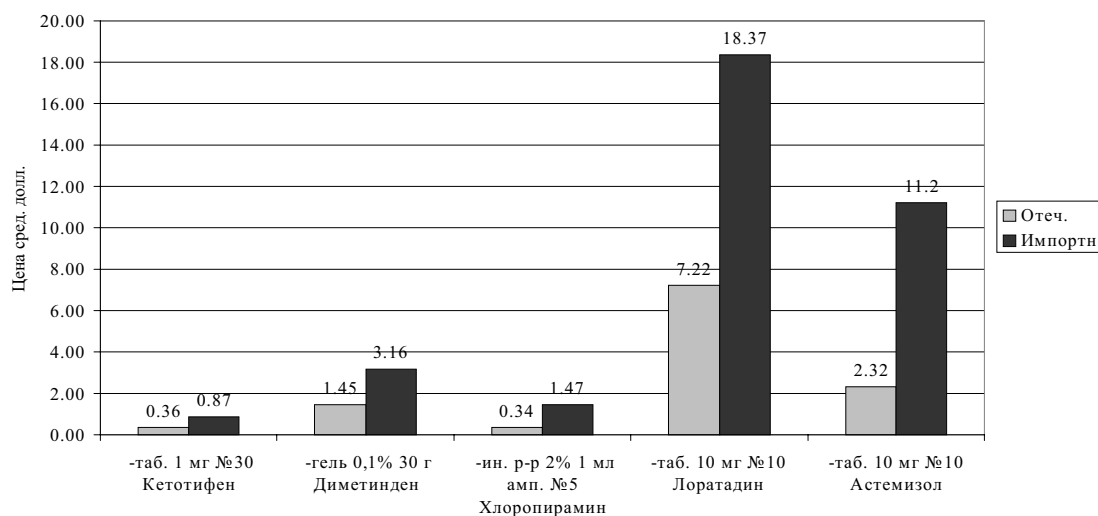
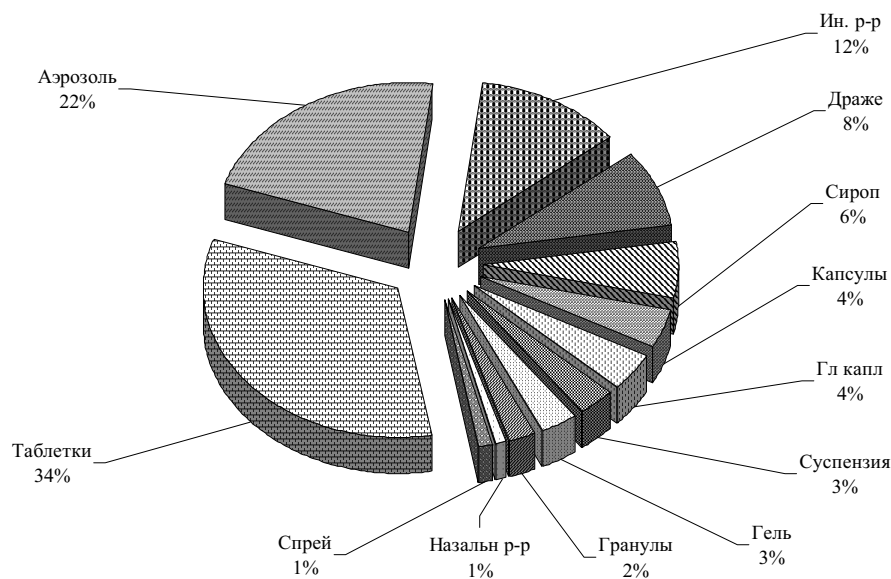


Диаграмма 6

Распределение предложений препаратов по лекарственным формам



ров гистаминовых H_1 -рецепторов лидируют препараты первого поколения — димедрол, диазолин, супрастин (Диagr. 2). Причем число предложений димедрола превышает в 1.72 раза число предложений диазолина и в 2.8 раза число предложений супрастина. Это объясняется тем, что димедрол один из основных и наиболее часто назначаемых антигистаминных препаратов, имеющий самый широкий спектр применения. Далее должны были следовать лекарственные препараты

дипразин и тавегил. Однако мы видим, что по числу предложений лекарственный препарат второго поколения — лоратадин превысил показатели традиционно назначаемых препаратов первого поколения. Это можно объяснить быстрым и длительным действием препарата: эффект наступает через 30 мин, а время полувыведения 12-20 час; отсутствием антихолинергического и седативного действий. К сожалению, в настоящее время нет возможности провести анализ товарооборота

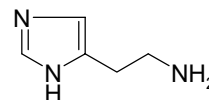
данных лекарственных средств, но по числу предложений лекарственных препаратов, взятых из прайс-листов, также можно судить о необходимости того или иного лекарственного препарата. Среди препаратов - стабилизаторов мембран тучных клеток по числу предложений равны и преобладают два лекарственных средства — кетотифен (44 %) и соли кромоглициевой кислоты (39 %) (Диагр. 3).

Анализ предложений лекарственных препаратов по странам-производителям показал, что 50 % лекарственных средств этой группы производится в Украине (Диагр. 4). Однако следует учесть, что практически все отечественные лекарственные препараты создаются из импортных субстанций. Это, конечно, оказывает влияние на уровень их цен. При сравнении цен препаратов-аналогов (Табл. 3, Диагр. 5) отечественного и импортного производства обнаружено, что импортный кетотифен в 2.42 раза дороже отечественного, импортный диметинден в 2.18 раза дороже отечественного, импортный хлоропирамин в 4.32 раза дороже отечественного, импортный лоратадин в 254 раза дороже отечественного, импортный астемизол в 4.83 раза дороже отечественного. Причем количество предложений лекарственных препаратов импортного и отечественного производства приблизительно равны. Таким образом, мы видим, что уже изготовление лекарственной формы в Украине значительно снижает стоимость лекарственного препарата. Насколько дешевле обходилось бы их производство, если бы и субстанции синтезировались в Украине!

По лекарственным формам лекарственные препараты предлагаются в первую очередь в таблетках (34 %) и аэрозолях (22 %), что составляет 56 % от всех лекарственных форм (Диагр. 6). Затем идут растворы для инъекций (12 %), драже (8 %), сиропы (6 %) и др. лекарственные формы.

При проведении анализа химической структуры антигистаминных лекарственных средств оказалось, что большинство из них являются алифатическими третичными аминами (Табл. 4). Некоторые препараты содержат в своей структуре гетероциклы. Например, пиперидин содержится в лоратадине, ципрогептадине, астемизоле, терфенадине и фенспириде. Пиррол и пирролидин содержатся в мебгидролине, тавегиле и акривастине. Пиридин входит в состав молекул хлоро-

пирамина, лоратадина, диметиндена, акривастина. Тиазин — в дипразине, имидазол — в астемизоле. Основу кромоглициевой кислоты и недокромила составляет γ -пирон, содержащий карбоксильную группу. Причем в структуре большинства препаратов блокаторов H_1 -рецепторов наблюдается наличие такого структурного фрагмента: $-X-(CH_2)_n-X-$, где X — атом кислорода или азота. Такой же фрагмент наблюдается в структуре самого гистамина:



Поэтому можно предположить, что целенаправленный поиск веществ, проявляющих антигистаминное действие, следует проводить среди соединений, содержащих в своей структуре данный фрагмент [3,5,8], а так же обладающих основными свойствами. Последние позволяют получить соли с различными кислотами, т.е. создать водорастворимые лекарственные препараты. Следует так же отметить, что соединения, содержащие в своем составе гетероциклы, гораздо менее токсичны, чем те, которые содержат алкильные и арильные радикалы у гетероатомов. Кроме того, липофильные радикалы, возможно, обуславливают седативное действие лекарственных препаратов первого поколения. Введение в структуру различных функциональных групп и гетероатомов уменьшает их побочные эффекты, что видно на примере лекарственных препаратов второго поколения.

Из выше изложенного следует, что группа препаратов антигистаминного действия может быть пополнена новыми лекарственными средствами, обладающими более широким спектром действия и не проявляющих побочных эффектов, характерных для антигистаминных препаратов первого и второго поколений. Эти соединения должны быть высокоселективными блокаторами H_1 -рецепторов гистамина, а также должны тормозить выделение гистамина из мембран тучных клеток. Желательно, чтобы противоаллергической активностью обладали сами препараты, а не их метаболиты. Кроме того, учитывая важную роль в аллергических реакциях эозинофилов и тромбоцитов, новые препараты должны ингибировать процессы активации эозинофилов [20] и агрегации тромбоцитов [17,21]. Например, для лекарственных

препаратов спазмолитического действия (теофиллин, теобромин, пентоксифиллин, ксантинола никотинат и др.) характерны такие свойства [5,7,9,11,18]. Поэтому, производные ксантина являются перспективными в плане поиска новых противоаллергических лекарственных средств, что будет предметом обсуждения следующей статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адо А.Д. Общая аллергология. - М.: Медицина, 1978. - 464 с.
2. Аллергические болезни у детей. Руководство для врачей / Под. ред. М.Я.Студеникина, И.И.Балаболкина. - М.: Медицина, 1998. - 352 с.
3. Бертрам Г. Катцунг. Базисная и клиническая фармакология в 2-х т. Том 1; пер. с англ. - М.-СПб.: Бином-Невский Диалект, 1998. - 612 с.
4. Гайдамака А.В., Гладкова Л.В., Еременко Р.Ф., Литвинова Е.В. // Фармаком. - 1998. - № 2. - С.60-62.
5. Гуцин И.С., Сараф А.С. // Хим.-фармац. журн. - 1992. - Т. 26, №4. - С. 4-20.
6. Гуцин И.С. // Терапевт. арх. - 1997. - Т. 69, № 10. - С.27-34.
7. Зарудый Ф.С. // Фармакол. и токсикол. - 1985. - Т. 48, № 5. - С. 105-108.
8. Кац М.М. // Фармакол. и токсикол. - 1985. - Т. 48, № 5. - С. 13-17.
9. Крылов Ю.Ф., Карамышева Е.И. // Фармакол. и токсикол. - 1991. - Т. 54, № 5. - С. 72-77.
10. Лоуренс Д.Р., Бенитт П.М. Клиническая фармакология: в 2-х т. Т. 1: Пер. с англ. - М.: Медицина, 1993. - 640 с.
11. Лук'янчук В.Д., Белоусова І.П., Савченкова Л.В. // Ліки. - 1998. - № 6. - С. 40-47.
12. Машковский М.Д. Лекарственные средства в 2-х т. Т. 1. - 14-е изд., перераб., испр. и доп. - М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2000. - 540 с.
13. Мохорт Н.А., Серединская Н.Н. // Фармакол. и токсикол. - 1989. - Т. 52, № 6. - С. 95-100.
14. Прайс-лист //Провизор. - 2000. - №1. - С. 5-50.
15. Пухлик Б.М., Бондарчук О.Б., Корицька І.В. та інші. // Укр. пульмонологічн. журн. - 1993. - № 1. - С. 11-15.
16. Пыцкий В.И. и др. Аллергические заболевания. - 3-е изд., перераб. и доп. - М.: Изд-во "Триада-Х", 1999. - 470 с.
17. Распутняк С.Г., Щербак О.В., Лапчинська І.І. // Фармац. журн. - 1997. - № 6. - С.52-57.
18. Редькин Ю.В. // Экспер. и клин. фармакол. - 1996. - Т. 59, № 2. - С. 62-68.
19. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник. М.: АстраФармСервис. - 1999. - 1520 с.
20. Фассахов Р.С., Бойчук С.В., Рахматуллин И.М. // Терапевт. арх. - 1992. - Т. 64, № 1. - С. 147-151.
21. Эмирова А.С., Татарский А.Р., Чучалин А.Г. // Терапевт. арх. - 1990. - Т. 62, № 3. - С. 100-102.
22. Aaronson D.W. // Ann Allergy. - 1991 - V. 67, № 5. - P. 541-547.
23. Davies R.J., Bagnal A.C., McCabe R.N. et al. // Clin. Exp. Allrgy.-1996.- Vol.3.- P.11-17.
24. Du Buske L.M. // J. Allergy. Clin. Immunol.-1996.- Supl.98.- P.307-318.
25. Gambardella R.A. // J. Intern. Med. Research. - 1993. - Vol.21. - P.268-275.
26. Schuller J.L., Cerio R., del Lourdes Chierira M., Gianetti. // Schweiz. med. Wochenschr. - 1991. - 121, Suppl. N 40. - P.12.
27. Van Wauwe J., Awouters F., Niemegggers CJE. // Arch. Int. Pharmac. - 1981. - 251. - P.39-51.
28. Wilson J.D., Hillas J.L. // Clin. Allergy. - 1982. - №12. - P.131-140.

Резюме

Федулова І.В., Гладкова Л.В., Бабиоглу Д.І.

Пошук нових протиалергічних лікарських засобів.

І. Аналіз групи лікарських препаратів антигістамінної дії

У статті дана стисла фармакологічна характеристика антигістамінних (що блокують H_1 -рецептори) препаратів і стабілізаторів мембран гладких клітин. Проведено аналіз ринку лікарських препаратів цієї групи, зареєстрованих в Україні, на основі прайс-листів журналу «Провізор». Виявлено, що число пропозицій лікарських препаратів антигістамінної дії в три рази перевищує кількість пропозицій препаратів - стабілізаторів мембран гладких клітин. Установлено, що половина лікарських препаратів виробляється в Україні, і вітчизняні ліки, навіть із імпортованих субстанцій, у два і більш рази дешевше імпортованих. У статті дана характеристика хімічної структури деяких лікарських препаратів і проведений зв'язок між хімічною будовою сполучень і їхньою дією. Авторами запропонований новий напрямок пошуку протиалергічних лікарських засобів серед похідних ксантину, що виявляють необхідні для цього фармакологічні властивості.

Summary

Fedulova I.V., Gladkova L.V., Babioglu D.I.

Search for new antiallergic drugs.

1. Analysis of group of medicinal products with antihistaminic effect

This article contains the brief pharmacological characteristic of antihistaminic (blocking the H_1 -receptors) drugs and mast cells membranes stabilizers. The analysis of the market of drugs of the given group registered in Ukraine was carried out on the basis of price-lists from the journal «Provisor». It was found that a number of offers for antihistaminic drugs is three times greater than a number of offers for mast cells membranes stabilizers. It was found that a half of drugs is manufactured in Ukraine, and domestic drugs, though made from imported substances, is two or three times cheaper than the imported ones. In the article the characteristics of chemical structure of some drugs is given and the connection between the structure of the compounds and their action is established. The authors suggested a new direction in search for antiallergic drugs among the derivatives of xanthine, possessing the required pharmacological properties.

Федулова Ірина Валерієвна. Ассистент кафедри органічної хімії Запорозького державного медичного університету. Канд. фарм. наук.

Гладкова Людмила Валеріановна. Зав. лабораторією іммунофармакології і алергології. Ст. науч. сотр. Канд. біолог. наук.

Бабиоглу Дмитрій Іванович. Студент фармацевтичного факультета Запорозького державного медичного університету.

УДК 615.254

Козарь В.В., Горбач Т.В., Топчий В.В.
Харьковская областная больница
Харьковский Государственный медицинский университет
Институт терапии АМН Украины (г. Харьков)

Экспериментальное обоснование применения глюкозамина гидрохлорида в терапии гломерулонефрита. Сообщение 4. Влияние на энергетический обмен и биосинтетические процессы при аутоиммунном гломерулонефрите у крыс

Показано, что при экспериментальном гломерулонефрите (ГН) у крыс изменения состава липидного слоя мембран приводят к снижению активности мембраносвязанных ферментов (Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФазы, сукцинатдегидрогеназы, изоцитратдегидрогеназы), перегрузке клеток кальцием, что является причиной угнетения окислительного фосфорилирования и возникновения энергодефицита в почечной ткани (снижение концентрации АТФ). Глюкозамин оказывает положительное влияние на энергетические и биосинтетические процессы при экспериментальном ГН у крыс: активируются ферменты окислительного фосфорилирования, Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФаза, снижается активность гликолитических ферментов, трансаминаз и внутриклеточная концентрация кальция.

В предыдущих сообщениях [1,2,3] были приведены результаты, свидетельствующие о положительном влиянии мембранотропного препарата Глюкозамина гидрохлорида (Глюкозамина) на систему вторичных мессенджеров инозитолфосфатов, иммунную, кининовую системы, состояние фосфолипидного спектра мембран почечных клеток, показатели ПОЛ и антиоксидантной системы при экспериментальной патологии почек.

Известно, что одним из факторов, способствующих развитию гломерулонефрита (ГН), являются нарушения энергетического обмена [4,5]. При этом основная причина энергодефицита заключается в происходящих под влиянием антигенного стимула изменениях фосфолипидного спектра клеточных мембран, опосредованных системой вторичных мессенджеров, что приводит к снижению уровня диеновых конъюгатов и уменьшению синтеза АТФ [6,7]. В свою очередь, энергодефицит приводит к существенному нарушению метаболизма в почках, в том числе протекания репаративных процессов, что способствует усугублению патологии [8,9].

Целью настоящей работы являлось изучение влияния Глюкозамина на энергетические и обменные процессы при экспериментальном аутоиммунном ГН у крыс.

Объекты и методы

Характеристика Глюкозамина, дозы, способ и режим его применения, распределение животных по группам и др. параметры постановки опытов описаны в сообщении [1].

Оценку энергетических процессов осуществляли по показателям: активность в крови

лактатдегидрогеназы (ЛДГ), содержание АТФ и активность гексокиназы в гомогенате почечной ткани, активность митохондриальных ферментов почечных клеток сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и изоцитратдегидрогеназы (изоцитрат-ДГ).

Показатели кальциевого обмена включали определение концентрации Ca^{2+} в гомогенате почечной ткани и активность митохондриальной Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФазы.

Состояние биосинтетических процессов оценивали по определению активности γ -глутамилтрансферазы (γ -ГТ) в крови, аспартаттрансаминазы (АСТ) и аланинтрансаминазы (АЛТ) в гомогенате почечной ткани, глутаматдегидрогеназы (глутамат-ДГ) в митохондриях почечных клеток, кислых и нейтральных протеаз в лейкоцитах.

Активность ферментов СДГ, изоцитрат-ДГ, глутамат-ДГ, содержание АТФ определяли спектрофотометрически по методам [10,11,12,13]. Определение активности Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФазы проводили фотоколориметрически (14).

Определение концентрации Ca^{2+} , активности гексокиназы в гомогенате почечной ткани, ЛДГ в крови определяли спектрофотометрически с помощью наборов фирмы Lachema (по соответствующим инструкциям).

Активность ферментов γ -ГТ, АСТ, АЛТ определяли спектрофотометрически с помощью наборов фирмы Labsystems (по соответствующим инструкциям).

Обработку полученных результатов осуществляли указанными в предыдущих сообщениях статистическими методами.

Результаты и их обсуждение

В настоящих исследованиях установлено, что у крыс контроля на развитие патологии содержание АТФ в гомогенатах почек снизилось в 2.9 раза, по сравнению с интактным контролем. У крыс этой группы отмечается также снижение активности митохондриальных ферментов: СДГ – в 2.9 раза, изоцитрат – ДГ – в 2.2 раза. Наряду с этим отмечается увеличение активности ферментов, позволяющих оценить интенсивность гликолитических процессов. Так, активность гексокиназы в гомогенате почечной ткани возросла в 2 раза, активность ЛДГ в крови - в 2.5 раза, что, вероятно, связано с повреждением клеточных мембран почек (Табл. 1).

У крыс контроля на развитие патологии концентрация Ca^{2+} в гомогенате почечной ткани повышена в 1.7 раз, активность фермента Ca^{2+} , Mg^{2+} - АТФазы снизилась в 2 раза, по сравнению с интактными крысами (Табл. 1). Такая картина связана, с одной стороны, с усилением гидролиза мембранных фосфолипидов и, как следствие, повышением уровня вторичных мессенджеров ИФ, вли-

яющих на изменение концентрации цитоплазматического кальция. С другой стороны, снижение активности Ca^{2+} , Mg^{2+} – АТФазы усугубляет состояние перегрузки клеток кальцием, так как нарушается выход Ca^{2+} из цитозоля.

Из-за дефицита АТФ, перегрузки Ca^{2+} нарушаются биосинтетические процессы, что вызывает нарушение функции почек и отягощает течение ГН в целом. Установлено также, что у крыс контроля на развитие патологии отмечается повышение активности трансаминаз в гомогенате почечной ткани (АСТ и АЛТ соответственно в 2.6 и 2.1 раза), γ -ГТ в крови (в 1.8 раза), снижение протеолитической активности лейкоцитов (за счет кислых протеаз в 2.9 раза, нейтральных - в 2.2 раза), митохондриальной глутамат – ДГ (в 2.2 раза)

Под влиянием Глюкозамина отмечается увеличение содержания АТФ в гомогенате почечной ткани у крыс 3-й группы в 1.5 раза, по отношению к группе контроля на развитие патологии. Отмечается также увеличение активности ферментов: СДГ – в 1.5 раза, изо-

Таблица 1.

Показатели энергетического обмена и биосинтетических процессов у крыс с экспериментальным ГН

№ п/п	Показатели	Единицы измерения	Интактные животные	Экспериментальный ГН	Экспериментальный ГН + глюкозамин
1	2	3	4	5	6
1	ЛДГ	мккат/л	9.08± 0.9	22.96± 3.2	9.84± 0.8
2	γ -ГТ		0.424± 0.07	0.742± 0.08	0.58± 0.09
3	СДГ	ммоль/мг бел. мин	51.7± 4.8	23.1± 3.94	35.4± 3.9
4	Изоцитрат-ДГ		21.06± 2.6	9.74± 1.1	19.7± 1.5
5	Глутамат-ДГ		4.26± 1.1	1.82± 0.4	3.0± 0.4
6	АСТ	мккат/мг бел. мин.	1.64± 0.4	4.28± 0.8	1.96± 0.4
7	АЛТ		1.15± 0.33	2.46± 0.43	1.1± 1.23
8	Гексокиназа	мм/мг бел. мин	3.84± 0.8	7.62± 1.1	5.16± 0.7
9	АТФ	ммоль/г тк	1.54± 0.4	0.536± 0.1	0.79± 0.1
10	Концентрация Ca^{2+}	нмоль/г тк.	1.55± 0.3	2.6± 0.4	1.5± 0.2
11	Ca^{2+} , Mg^{2+} - АТФаза	мкмоль/мг бел. час	68.56± 5.5	35.74± 3.9	57.56± 2.4
12	Протеолитическая активность лейкоцитов (рН 3.0)	кмоль/мг бел.	0.78± 0.07	0.27± 0.04	0.43± 0.05
13	Протеолитическая активность лейкоцитов (рН 7.6)		3.5± 0.5	1.6± 0.5	1.98± 0.3

цитрат – ДГ – в 2 раза, глутамат- ДГ- в 1.6 раза, Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФазы -в 1.6 раза, активность кислых и нейтральных протеаз лейкоцитов- соответственно в 1.6 и 1.2 раза. Под влиянием Глюкозамина практически соответствовали показателям интактных животных концентрация Ca^{2+} , активность АСТ, АЛТ в гомогенате почечной ткани, активность ЛДГ в крови. Активность ферментов γ -ГТ и гексокиназы снизилась соответственно в 1.6 и 1.2 раза.

Таким образом, в результате терапии Глюкозамином экспериментального аутоиммунного ГН отмечается нормализация показателей, характеризующих состояние энергетических и биосинтетических процессов.

Выводы

Глюкозамин оказывает положительное влияние на энергетические и биосинтетические процессы при экспериментальном аутоиммунном ГН у крыс, повышая содержание АТФ в почечной ткани, активируя ферменты окислительного фосфорилирования и протеолитической активности лейкоцитов, повышая активность глутамат – ДГ, Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФазы и снижая активность гликолитических ферментов, трансаминаз, концентрацию Ca^{2+} . Все это оказывает влияние на усиление репаративных процессов в почках, снижение накопления различных токсичных продуктов промежуточного обмена и сенсibilизации за счет нормализации биокаталитических процессов, что имеет важное значение в терапии гломерулонефрита.

Проведенный корреляционный анализ показал, что между нарушением энергетических, биосинтетических процессов и снижением содержания фосфолипидов мембран почечных клеток, системой вторичных мессенджеров, изменениями иммунной, кининовой систем имеются тесные связи.

Положительное влияние Глюкозамина на энергетические и биосинтетические процессы является важным фактором фармакологического действия препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Козарь В.В. Экспериментальное обоснование применения глюкозамина гидрохлорида в терапии гломерулонефрита. Сообщение 1. Влияние на уровень инозитол-фосфатов и показатели иммунного статуса при аутоиммунном гломерулонефрите у крыс // Фармаком. - 1999. - № 2. - С. 65-68.
 2. Козарь В.В. Экспериментальное обоснование применения глюкозамина гидрохлорида в терапии гломерулонефрита. Сообщение 2. Влияние на показатели кининовой системы при аутоиммунном гломерулонефрите у крыс // Фармаком. - 1999. - № 5. - С. 67-69.

3. Козарь В.В., Горбач Т.В., Топчий И.И. Экспериментальное обоснование применения глюкозамина гидрохлорида в терапии гломерулонефрита. Сообщение 3. Влияние на фракционный состав липидов мембран почек крыс, показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы при аутоиммунном гломерулонефрите у крыс // Фармаком. - 1999. - № 6. - С. 61-64.
 4. Struts F. Novel aspects of renal fibrogenesis // Nephrol. Dial. Transplant. – 1995 – V 10. – № 9. – P. 1526 – 1532.
 5. Каюков И.Г., Хадикова Н.Г., Ермаков Ю.А. Прогностическое и патогенетическое значение нарушений почечного транспорта кальция при хроническом гломерулонефрите // Нефрология. – 1997. – Т. 1, № 2. – С. 66 – 72.
 6. Бышевский А.И., Терсенов О.А. Биохимия для врача. - Екатеринбург, 1994.
 7. Васильев В.Б. Болезни окислительного фосфорилирования // Тр. науч.-практ. конф. - Санкт-Петербург, 1998. – С. 220 – 229.
 8. Schomdorf D.O., Dendorfer V., Brumerg V., Keuncke Ch. Limitation of therapeutic approaches to glomerular disease // Kidney Int. – 1995. – V.4. – Suppl 50. – P.19 – 20.
 9. Соколов в.В., Нарцисов Р.П., Иванов Л.А. Цитохимия ферментов в профпатологии. - М.: Медицина. – 1975. – С.15 – 26
 10. Методы биохимических исследований / Под ред. Прохорова Н.И. - Л., 1982. - С. 207-212.
 11. Там же. - С. 195-202.
 12. Ферментные методы анализа / Под ред. В.С. Асатиани. - М.: Наука, 1969. - С. 427-428.
 13. Методы биохимических исследований / Под ред. Прохорова Н.И. - Л., 1982. - С. 256-258.
 14. Современные методы исследования. Транспортные аденозинтрифосфаты. - М.: МГУ, 1997. - С. 76-77.
 15. Хоменко Л.А. Ферментные системы протеолиза и кининообразование в лейкоцитах больных пародонтозом // Стоматология. - 1980. - № 11. - С. 22-24.

Резюме

Козарь В.В., Горбач Т.В., Топчий И.И.

Експериментальне обґрунтування застосування глюкозаміну гідрохлориду в терапії гломерулонефриту. Повідомлення 4. Вплив на енергетичний обмін та біосинтетичні процеси при аутоімунному гломерулонефриті у щурів.

Показано, що при експериментальному гломерулонефриті (ГН) у щурів зміни складу ліпідного шару мембран призводять до зниження активності мембранно-в'язаних ферментів (Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФазы, сукцинат дегідрогенази, ізоцитратдегідрогенази), перенавантажено клітин кальцієм, що є причиною пригнічення окиснювального фосфорилування і виникнення енергодефіциту у нирковій тканині (зниження концентрації АТФ). Глюкозамін чинить позитивний вплив на енергетичні та біосинтетичні процеси при експериментальному ГН у щурів: активуються ферменти окиснювального фосфорилування, Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФаза, знижується активність гліколітичних ферментів, трансаминаз та внутрішньоклітинна концентрація кальцію.

Summary

Kozar V.V., Gorbach T.V., Topchiv V.V.

Experimental substantiation of glucosamine hydrochloride use in glomerulonephritis therapy. Report 4. Effect on the energy exchange and biosynthesis processes in rats with autoimmune glomerulonephritis

It was shown that in rats with experimental glomerulonephritis (GN) the modifications of membrane lipid lay-

er lead to the decreasing of membrane bound enzyme (Ca^{2+} , Mg^{2+} -ATPase, succinate dehydrogenase, isocitrate dehydrogenase) activity and cell calcium overloading resulting in the oppressing of oxidative phosphorylation and the energy deficiency in the kidney tissue (decreasing of ATP concentration). Glucosamine exerts the positive effect on the energetic and biosynthetic processes in rats with experimental glomerulonephritis: the oxidative phosphorylation enzymes, Ca^{2+} , Mg^{2+} -ATPase have been activated, the activity of glycolytic enzymes and transaminases as well as intracellular calcium concentration have been decreased.

Козарь Валентина Викторовна. Окончила Харьковский медицинский институт. Канд. мед наук (2000).

Горбач Татьяна Викторовна. Окончила Харьковский госуниверситет. Работает в ЦНИЛ Харьковского государственного медуниверситета. Ст. науч. сотр. (1990). Канд. биол. наук (1989).

Топчий Иван Иванович (р. 1951). Окончил Харьковский медицинский институт (1980). Зав. отделом нефрологии Института терапии АМН Украины (1993). Доктор мед. наук (1993).

УДК 611.018.54: 547.963.3+547.963.2+579.841.11

Минухин В.В.

Харьковский государственный медицинский университет

Содержание циклических нуклеотидов в плазме мышей, иммунизированных синегнойным анатоксином, включенным в фосфатидилэтаноламиновые липосомы. Сообщение 1.

Одним из путей улучшения качества терапии заболеваний человека является поиск новых лекарственных форм (ЛФ) известных препаратов. К таким ЛФ следует отнести липосомы, обладающие способностью обеспечить доставку лекарств к критическим органам и тканям, снизить их токсичность и аллергенность, а также продлить их действие внутри макроорганизма. Целью настоящего исследования явилось изучение роли циклических нуклеотидов (ЦН) в формировании резистентности экспериментальных животных, иммунизированных синегнойным анатоксином, включенным в фосфатидилэтаноламиновые липосомы (ФЭЛ). Показано, что ФЭЛ следует отнести к биологически активным препаратам - модуляторам циклических нуклеотидов. ЦН принимают участие в формировании резистентности мышей к синегнойной инфекции, что подтверждается наличием тесной корреляционной связи между соотношением ЦН в сыворотке крови этих животных и выживаемостью мышей, зараженных DLM токсигенного штамма *P.aeruginosa*.

Одним из путей повышения качества терапии заболеваний человека является поиск новых ЛФ известных препаратов, зарекомендовавших себя как наиболее эффективные и безопасные. К таким ЛФ следует отнести искусственные фосфолипидные везикулы - липосомы. Эта ЛФ обеспечивает доставку биологически активного вещества в критические органы и ткани, снижает токсичность и аллергенность, продлевает действие этого вещества внутри макроорганизма, предохраняет его от действия агрессивной физиологической среды [1].

В последние годы исследовалась возможность применения липосом для лечения и профилактики инфекционных заболеваний [3-6]. Было показано, что ненагруженные лекарственным препаратом липосомы обладают способностью адсорбировать токсины микроорганизмов. Кроме этого, применение липосом, нагруженных антигенами микроорганизмов (иммуносомы), приводило к усилению выработки антител [2]. Наличие у липосом адьювантных свойств позволило приме-

нить их для профилактики инфекционных заболеваний, в частности, стрептококковой инфекции [3], гонореи [4] и др. инфекций [5,6].

Включение в липосомы дифтерийного [7], столбнячного [8], стафилококкового [9] и синегнойного [10] анатоксинов позволило снизить их аллергенность, повысить напряженность антитоксического иммунитета и увеличить резистентность экспериментальных животных к соответствующим возбудителям инфекционных заболеваний.

Наличие таких уникальных свойств у ненагруженных лекарственным препаратом липосом, а также липосом, несущих в своём внутреннем пространстве или на поверхности антигены микроорганизмов, сделало задачу исследования механизмов их действия на макроорганизм актуальной задачей современной медицины.

Циклические нуклеотиды (ЦН) — цАМФ и цГМФ — являются универсальными биологическими регуляторами функционального состояния клетки. Повышение или снижение

содержания ЦН или их соотношения в иммунокомпетентных клетках или сыворотке крови, по данным разных авторов, сопровождается снижением или повышением резистентности животных к возбудителям различных инфекционных заболеваний [11,12]. Роль ЦН в профилактике и лечении синегнойной инфекции практически не изучена.

Целью настоящего исследования явилось изучение роли циклических нуклеотидов в формировании резистентности экспериментальных животных после иммунизации синегнойным анатоксином, включенным в фосфатидилэтаноламиновые липосомы.

Объекты и методы исследования

Синегнойный анатоксин (СА), разработанный в лаборатории ожоговых инфекций НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи АМН России) [13], включали в фосфатидилэтаноламиновые липосомы (ФЭЛ) по общепринятой методике [14]. Плёнку фосфолипидов встряхивали в 2 мл СА при соотношении липиды:белки в пределах 10:1 – 50:1. Включение анатоксина в эти липосомы составляло 30-40 %. Для адсорбции анатоксина на поверхности липосом вначале получали ненагруженные лекарственным препаратом («интактные») ФЭЛ. Для этого плёнку фосфолипидов встряхивали в 2 мл 0.9 % раствора хлорида натрия, после чего к суспензии липидов прибавляли 2 мл анатоксина. Эту смесь инкубировали при 35 °С в течение одного часа [10]. После включения анатоксина в липосомы или его адсорбции на липосомах не включившийся в ФЭЛ или не адсорбированный на его поверхности СА от невключившегося иммунопрепарата не отделяли.

Беспородные белые мыши-самцы массой 18-20 г были разделены на 6 экспериментальных групп, каждой из которых подкожно вводили 15 мкг/мышь СА, находившегося в объёме 0.5 мл. Мышей 1-й группы (n = 15) иммунизировали СА, включенным в ФЭЛ, где количество вводимых липидов составляло 0.75 мг\мышь. Животные 2-й группы (n = 15) получали одну инъекцию СА без какого-либо адьюванта с одновременным однократным внутрибрюшинным введением 0.75 мг ФЭЛ в объёме 0.2 мл. Мышей 3-й группы (n = 15) иммунизировали СА, который был сорбирован на поверхности 0.75 мг ФЭЛ. Экспериментальные животные 4-6 групп были контрольными. Мышам 4-й группы (n = 15) однократно вводили СА без какого-либо адьюванта; 5-й группы (n = 15) - СА, сорбированный на гидроокиси алюминия (получен от НПО «Иммунопрепарат», Уфа). Животные 6-й группы (n = 10) - интактные неиммунизированные мыши.

Оценку возможных механизмов адьювантного действия ФЭЛ и СА, включенного в эти липосомы, осуществляли по содержанию ЦН в плазме крови мышей на 1, 3, 5, 7, 14, 21, 28, 35 и 42 сут после иммунизации каждым из перечисленных выше вариантами СА. Плазму получали путем прибавления ЭДТА-буфера к крови мышей с последующим осаждением белковых фракций смесью этилового и метилового спирта в соотношении 1:1. Пробы центрифугировали при 2000 об/мин, надосадочную жидкость собирали, лиофилизировали и хранили при температуре + 4 °С. Содержание ЦН (цАМФ и цГМФ) определяли при помощи наборов фирмы "Amersham"

Таблица 1
Содержание цАМФ в плазме мышей, иммунизированных липосомальной формой синегнойного анатоксина

Время после иммуниз. мышей, сут	Номер экспериментальной группы					
	1	2	3	4	5	6
1	80.2±14.3	184.3±42.5	156.1±18.3	1843.2±237.0	196.6±22.9	284.2±33.95
3	143.6±12.9	1694.9±362.0	221.3±54.4	195.9±21.5	187.7±29.5	
5	91.97±16.9	113.5±22.0	222.7±39.3	196.6±30.2	192.3±28.1	
7	154.3±44.4	172.5±34.0	152.1±17.9	169.7±37.2	205.1±50.0	
14	145.7±15.0	225.6±21.0	162.4±36.0	330.3±88.0	143.7±12.6	
21	92.7±15.0	63.3±13.9	27.1±6.1	40.9±9.5	188.2±46.4	
28	188.8±92.8	151.8±38.4	168.2±12.5	162.6±54.6	286.5±80.9	
35	117.6±46.9	30.2±7.1	128.6±32.7	48.7±6.7	190.6±25.9	
42	174.8±16.4	219.4±63.6	144.0±34.6	27.7±5.8	201.9±24.6	

Примечание. Содержание ЦН представлено в рmol/мл плазмы.

(Англия) по общепринятой методике. Результаты этих экспериментов выражали в пикомолях (pmol) ЦН на 1 мл плазмы [15].

Статистическую обработку осуществляли по t-критерию Стьюдента [16].

Результаты и их обсуждение

Было показано, что содержание цАМФ в плазме зависит от времени после иммунизации и способа приготовления липосомальной формы анатоксина (Табл. 1). Значительное повышение содержания этого циклического нуклеотида у мышей 4 гр., иммунизированных чистым анатоксином без адьюванта, наблюдается на 1-е сут опыта ($p < 0.001$) и при введении анатоксина, адсорбированного на ФЭЛ, на 3 сут. В дальнейшем количество цАМФ в плазме было снижено ($p < 0.05$) на 1-21-е сут и 35-42 сут при введении мышам СА, включенного в ФЭЛ; на 3, 5, 21, 35-е сут –

СА, адсорбированного на липосомах; на 1, 7, 42-е сут СА и ФЭЛ без предварительного смешивания; на 1, 21, 35 и 42-е сут – чистого СА без адьюванта в сочетании с ненагруженными липосомами – только на 14 сут. Обращает внимание тот факт, что к окончанию срока эксперимента только у мышей, иммунизированных СА, адсорбированным на липосомах (3-я гр.), количество цАМФ в плазме не отличалось от показателей здоровых мышей ($p > 0.05$).

Было показано, что содержание цГМФ в плазме мышей, иммунизированных липосомальными иммунопрепаратами (Табл. 2), в большинстве случаев было снижено. Исключение составлял этот показатель только у животных 1-й гр. - на 1 и 28-х сут и 3-й гр. на 5 и 28-е сут.

Соотношение ЦН также претерпевает фазовые колебания (Табл. 3). При введении ана-

Таблица 2

Содержание цГМФ в плазме мышей, иммунизированных липосомальной формой синегнойного анатоксина

Время после иммуниз. мышей, сут	Номер экспериментальной группы					
	1	2	3	4	5	6
1	141.9±50.3	99.8±7.4	60.1±15.5	53.8±12.1	28.8±4.0	97.6±11.5
3	42.2±10.9	79.9±8.4	52.1±10.0	58.8±6.9	35.9±4.7	
5	16.9±4.8	63.6±8.1	33.2±5.8	26.8±6.0	70.9±7.5	
7	52.1±4.97	41.96±1.5	40.6±2.8	51.0±4.0	40.9±3.6	
14	45.9±5.3	37.9±1.6	44.1±3.4	56.7±10.7	42.4±2.8	
21	29.8±1.37	29.0±4.5	43.3±5.7	39.5±7.2	30.7±7.7	
28	51.6±17.1	35.3±7.7	81.4±21.5	33.9±4.84	61.8±10.1	
35	46.6±6.9	41.8±3.9	46.4±7.9	55.1±4.0	100.7±8.5	
42	38.1±5.3	31.8±2.6	20.2±5.2	34.5±3.9	96.0±8.5	

Примечание. Содержание ЦН представлено в pmol/мл плазмы.

Таблица 3

Соотношение ЦН в плазме мышей, иммунизированных липосомальной формой синегнойного анатоксина

Время после иммуниз. мышей, сут	Номер экспериментальной группы					
	1	2	3	4	5	6
1	0.82±0.2	1.93±0.46	3.62±1.04	33.6±7.1	8.6±1.2	36.6±0.44
3	4.9±0.98	25.1±6.4	3.71±0.8	3.46±0.4	7.05±2.5	
5	5.4±0.67	2.7±0.9	7.4±1.2	11.3±4.4	2.07±0.61	
7	3.3±1.2	4.1±0.8	3.82±0.48	3.23±0.5	5.01±1.1	
14	3.5±0.64	6.1±0.65	3.95±0.89	5.82±1.33	3.6±0.55	
21	3.2±0.7	2.55±0.62	1.75±0.61	1.2±0.21	6.3±1.03	
28	2.0±0.63	8.4±3.1	2.6±0.4	4.1±0.39	4.89±0.74	
35	3.2±1.1	1.05±0.22	5.3±1.6	0.96±0.18	2.01±0.15	
42	5.8±0.91	6.4±0.15	4.7±1.2	0.87±0.2	2.97±0.83	

токсина, включеного в ліпосоми і адсорбованого на їх поверхні, на 42 сут спостереження - збільшується ($p < 0.05$); при введенні чистого анатоксина без ад'юванта - знижується ($p < 0.05$), а при внутрішньочеревному введенні мишам ФЭЛ і СА без їх попереднього змішування - не відрізняється від показувачів контрольних тварин ($p > 0.05$).

Представляло значущий інтерес проаналізувати можливу роль ЦН в формуванні антитоксического імунітету і резистентності мишей до синьогнійної інфекції.

Показана тісна зворотна кореляційна зв'язок між вмістом цГМФ в плазмі мишей і їх виживаністю ($r = -0.93$) і пряма зв'язок ($r = 0.86$) між змінами співвідношення ЦН і виживаністю експериментальних тварин при введенні ім ФЭЛ. Ліпосоми даного ліпідного складу надають найбільш значущий вплив на зміни цГМФ при введенні в макроорганізм анатоксина, адсорбованого на поверхні ліпосом або використаного без попереднього змішування з ФЭЛ ($r = 0.75$ і $r = -0.761$, відповідно).

Висновки

1. Фосфатидилетаноламінові ліпосоми можна віднести до біологічно активних препаратів - модуляторів циклічних нуклеотидів.

2. ЦН беруть участь в формуванні резистентності мишей до синьогнійної інфекції, що підтверджується наявністю тісної кореляційної зв'язок між співвідношенням ЦН в плазмі і виживаністю мишей, заражених DLM токсигенного штаму *P. aeruginosa*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ліпосоми в біологічних системах / Під ред. Г. Грегоріадіса, А. Аллісона. - М.: Медицина, 1983. - 384 с.
2. Gregoriadis G., Davis D., Davies A. Liposomes as immunological adjuvants: antigen incorporation studies // *Vaccine*. - 1987. - V. 5. - P. 145.
3. Snippe H., Verheul A.M.F., van Dam J.E.G. Liposomal vaccine to *Streptococcus pneumoniae* types 3 and 14. In: *Immunological Adjuvants and Vaccines* (eds G. Gregoriadis, A.C. Allison and G. Poste). - Plenum Press, N.Y., 1989.
4. Kersten G.F., van de Put A.M., Teerlink T. Et al. Immunogenicity of liposomes and iscoms containing the major outer membrane protein of *Neisseria gonorrhoeae*: influence of protein content and liposomal bilayer composition // *Infect. Immun.* - 1988. - V. 56. - N. 6. - P. 1661-1664.
5. Desiderio J.V., Campbell S.G. Immunisation against experimental murine salmonellosis with liposome-associated O-antigen // *Infect. Immun.* - 1985. - V. 48. - P. 658.
6. Tan L., Loyter A., and Gregoriadis G. Incorporation of reconstituted influenza virus envelopes into liposomes:

studies of immune response in mice // *Biochem. Soc. Trans.* - 1989. - V. 17. - P. 129.

7. Allison A.C., Gregoriadis G. Liposomes as immunological adjuvants // *Nature (Lond.)*. - 1974. - V. 252. - P. 252.
8. Davis D., Davies A., Gregoriadis G. Liposomes as adjuvants with immunopurified tetanus toxoid: the immune response // *Immunol. Lett.* - 1987. - V. 14. - N. 4. - P. 341-348.
9. Степанова И.П., Белопольский А.А. Изучение защитного действия вакцины на липосомальной основе при экспериментальном перитоните // Деп. рукоп. ВИНТИ № 4304. - 1989. РЖ Биология. - 53. Иммунология и аллергология. Отдельный выпуск сводного тома. - 1989. - № 9. - Реф. 799. - С. 76.
10. Минухин В.В., Бродина Н.С., Цыганенко А.Я. и др. Иммуногенные свойства липосомальной формы анатоксина синьогнійной палочки // *Вестник АМН СССР*. - 1990. - № 8. - С. 44-47.
11. Подопрігора Г.И., Абакумова О.Ю. Образование циклического аденозин-3,5-монофосфата при фагоцитозе // *Бюл. exper. биол. мед.* - 1976. - № 8. - С. 953-956.
12. Федоров Н.А., Радуловацкий Н.Г., Чехович Г.Е. Циклические нуклеотиды и их аналоги в медицине. - М.: Медицина, 1990. - 176 с.
13. Бродина Н.С., Левдикова Г.А., Мороз А.Ф. Получение различных вариантов анатоксина *P. aeruginosa* и их характеристики // *Журн. микробиол.* - 1987. - № 3. - С. 6-12.
14. Иванова Н.Н., Сенников Г.А., Швець В.И. Изучение оптимального состава смеси, обладающей антигемолитической активностью // *Вопр. мед. химии*. - 1984. - № 1. - С. 16-19.
15. Patterson M.S., Greene R.C. Measurement of low energy beta-emitters in aqueous solution by liquid scintillation counting of emulsions // *Analytical Biochemistry*. - 1965. - Vol. 37. - P. 854-857.
16. Поллард Дж. Справочник по вычислительным методам статистики. - М.: Финансы и статистика. - 1982. - 344 с.

Резюме
Мінухін В.В.

Вміст циклічних нуклеотидів у плазмі мишей, імунізованих синьогнійним анатоксином, який включений у фосфатидилетаноламінові ліпосоми. Повідомлення 1.

Одним із шляхів підвищення якості терапії захворювань людини є пошук нових лікарських форм (ЛФ) відомих препаратів. До таких форм слід віднести ліпосоми, які можуть забезпечити доставку ліків у критичні органи та тканини, знизити їх токсичність та алергенність, а також продовжити їх дію всередині макроорганізму.

Метою роботи було дослідження ролі циклічних нуклеотидів (ЦН) у формуванні резистентності експериментальних тварин, імунізованих синьогнійним анатоксином, який включений у фосфатидилетаноламінові ліпосоми (ФЭЛ).

Було доведено, що ФЭЛ слід віднести до біологічно активних препаратів, які є модуляторами ЦН. ЦН приймають участь у формуванні резистентності мишей до синьогнійної інфекції, що підтверджується наявністю тісної кореляційної зв'язок між співвідношенням ЦН у сироватці крові та виживанням мишей, інфікованих DLM токсигенного штаму *P. aeruginosa*.

Summary

Minukhin V.V.

Content of cyclic nucleotides in plasma of mice immunized with pyocyanic anatoxin included in phosphatidyl ethanolamine liposomes. Report 1.

One of approaches of human diseases therapy quality improvement is the searching of new dosage forms (DF) of known medicinal products. The liposomes possessing the property of providing the delivery of drugs to the critical organs and tissues and decreasing the toxicity and allergenicity of ones, as well as of prolonging the drug effect inside the macroorganism, should be placed among such DF. The aim of this investigation is the study of cyclic nucleotides (CN) role in the formation of resistance of experimental animals, immunized with the pyocyanic anatoxin

included in phosphatidyl ethanol amine liposomes (PEL). It was shown that PEL should be placed among the biologically active preparations - modulators of cyclic nucleotides. CN take part in the formation of mice resistance to the pyocyanic infection which have been confirmed by the presence of close connection between the ratio of CN in the blood serum of these animals and survival of mice infected with DLM of toxicogenic strain *P. Aeruginosa*.

Минухин Валерий Владимирович (р. 1956). С отличием окончил санитарно-гигиенический факультет Харьковского медицинского института (1979). Профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ХГМУ (1997). Канд. мед. наук (1986). Доктор мед. наук (1997).

Маркетингові дослідження

УДК 614.27:615.11:615.212.3

Немченко А.С., Гала Л.О.

Національна фармацевтична академія України

Формування асортименту дитячих безрецептурних аналгетиків на підприємствах фармацевтичної галузі

Проведено вивчення показників швидкості реалізації, цінової еластичності попиту і споживацьких переваг дитячих безрецептурних аналгетиків та їх аналогів. Підприємствам фармацевтичної галузі запропоновано методику узагальненого формування оптимального асортименту, а також оптимальний перелік препаратів обраної фармакологічної групи. Результати проведеного дослідження рекомендується використовувати при формуванні асортименту товарних запасів і при розробці виробничих програм.

В останні роки в Україні проблеми самолікування і реалізації лікарських засобів без рецепта лікаря набувають важливості та актуальності. Розвиткові самолікування серед населення сприяють: проблеми фінансування державної системи охорони здоров'я, зростання захворюваності внаслідок погіршення екологічної ситуації, нестача коштів на відвідування висококваліфікованих спеціалістів у приватних фірмах, активна реклама ліків у засобах масової інформації. За визначенням ВООЗ, самолікування - це використання ліків споживачем для лікування порушень і симптомів, які він сам може розпізнати. На практиці воно також включає лікування одного члена родини чи знайомого іншим, особливо коли це стосується лікування дітей [1].

Основним завданням аптечних закладів завжди було і є забезпечення населення лікарськими засобами в достатній кількості та широкому асортименті. Підвищення цін на препарати внаслідок інфляційних процесів у державі і падіння платоспроможного попиту споживачів призвели до скорочення переліку лікарських засобів, що пропонуються до ре-

алізації. Основне питання асортиментної політики полягає у визначенні переліку лікарських засобів, що мають переваги для успішної роботи підприємства на ринку та забезпечують ефективність діяльності в цілому. На сучасному етапі підприємствам фармацевтичної галузі необхідно: аптечним закладам та фірмам-оптовикам - сформувати оптимальний асортимент товарних засобів для найповнішого задоволення конкретних потреб певних категорій населення і прибутковості від реалізації; виробничим підприємствам - скорординувати свою діяльність із урахуванням оптимального переліку лікарських засобів для підвищення рентабельності виробництва. Пріоритетними напрямками розвитку фармацевції в Україні є підвищення економічної доступності лікарських засобів, старанний відбір якісних та недорогих ліків для реалізації населенню, інформування споживачів про правильне використання препаратів, підвищення ролі фармацевта в системі охорони здоров'я.

Нині зростає роль провізора як консультанта споживача при виборі лікарських пре-

паратів для самостійного використання. Працівник аптеки володіє необхідними знаннями та досвідом роботи з питань медицини, щоб стати порадиником хворого з питань: при яких симптомах споживач може застосовувати ліки самостійно, а в яких випадках - слід обов'язково звернутися до лікаря. Особливо важливою є допомога провізора, якщо йдеться про використання лікарських засобів для лікування дітей.

Зважаючи на актуальність розглянутих питань, ми провели дослідження з метою розробки рекомендацій з формування оптимального асортименту безрецептурних ненаркотичних анагетиків і нестероїдних протизапальних засобів та їх аналогів на підприємствах фармацевтичної галузі.

Ця фармакологічна група була обрана нами у зв'язку з тим, що вона є найбільш чисельною (12.54 %) серед безрецептурних препаратів, перелік яких затверджений наказом МОЗ України № 233 від 25.07.97 р. Оскільки з часу введення в дію Наказу № 233 на вітчизняному фармацевтичному ринку було зареєстровано багато лікарських засобів, які за складом аналогічні безрецептурним, але такого статусу ще не мають, ми включили ці препарати до переліку для аналізу, адже вони користуються попитом населення поряд із засобами, які можна придбати без рецепта лікаря.

Об'єкти і методи дослідження

Об'єктами дослідження стали 162 лікарських препарати із обраної фармакологічної групи. Для вирішення поставленої мети ми провели вивчення показників швидкості реалізації лікарських засобів та цінової еластичності попиту на основі даних інвентаризаційних описів і приходних документів репрезентативної кількості аптек (66) різних географічних регіонів України за період 1996-99 рр., даних фармацевтичних видань для аналізу динаміки цін; аналіз відповідності окремих характеристик препаратів вимогам споживачів при виборі ліків на основі анкетування репрезентативної кількості відвідувачів аптечних закладів (1000).

У статті ми пропонуємо Вашій увазі фрагмент проведеного дослідження, а саме аналіз асортименту безрецептурних ненаркотичних анагетиків та їх аналогів, що застосовуються в педіатрії (38 препаратів). Вибір дитячих анагетиків-антипіретиків пов'язаний із тим, що ця фармакологічна група часто використовується батьками з метою самолікування

дітей, тому необхідно забезпечити наявність таких препаратів в аптечних закладах в оптимальному асортименті, щоб запобігти застоюванню в педіатрії анагетиків для дорослих, полегшити дозування та зменшити ризик побічної дії.

При визначенні показників динаміки використано методику аналізу асортименту лікарських препаратів за швидкістю їх реалізації та оцінки ризику списання, розроблену на кафедрі ОЕФ Московської медичної академії ім. І.М. Сеченова. Розрахунки проводилися за формулою:

$$K = \frac{Z_k + H_c - P_c}{Z_p + H + H_c} \quad (1),$$

де K - константа швидкості реалізації лікарського засобу;

Z_p, Z_k - залишки лікарського препарату на початок та кінець досліджуваного періоду, од.;

H_c - середньомісячне надходження препарату, од.;

P_c - середньомісячна реалізація за досліджуваний період, од.;

H - надходження препарату за досліджуваний період, од.

Асортимент дитячих ненаркотичних анагетиків розподіляється за розрахованими константами швидкості реалізації на три групи:

1. Препарати з високою швидкістю реалізації ($0 \leq K \leq 0.25$);
2. Препарати, що мають стійку швидкість реалізації ($0.26 \leq K \leq 0.49$);
3. Препарати зі сповільненою швидкістю реалізації ($0.50 \leq K \leq 1.00$) [2].

Далі за допомогою показника цінової еластичності попиту ми дослідили, як покупці виявляють своє ставлення до зростання цін на лікарські засоби обраної фармакологічної групи. Показник еластичності свідчить про «чутливість» попиту до зміни ціни та визначається відношенням зміни величини попиту до зміни ціни:

$$E = \frac{\text{процентна зміна величини попиту}}{\text{процентна зміна ціни}} \quad (2),$$

де E - коефіцієнт еластичності попиту [3].

На наступному етапі дослідження споживачам пропонувалося в анкеті оцінити ступінь відповідності кожної з характеристик окремого лікарського засобу, який вони застосовують для самолікування своїх дітей, їх вимогам. Для оцінки респондентами ми використовували такі ознаки препаратів як без-

печність, ціна, ефективність, лікарська форма, кількість в упаковці, зовнішнє оформлення, популярність, фірма-виробник, наявність інструкції, зручність дозування. Дитячі лікарські форми були оцінені відвідувачами аптек у 258 анкетах.

При обробці даних ми враховували «цінність» кожного варіанта відповіді у балах: дана ознака повністю відповідає вимогам споживача - 3 бали; в основному відповідає - 2 бали; частково відповідає - 1 бал; не відповідає - 0 балів. По кожному препаратів оцінка відповідності проводилася відносно окремих характеристик, а також щодо лікарського засобу в цілому. Це пов'язано з тим, що будь-який набір параметрів не завжди включає всі аспекти сприйняття препарату споживачем.

При аналізі даних анкетування за кожною ознакою лікарських засобів були розраховані середні оцінки ступеня їх відповідності вимогам споживачів:

$$A_p = \frac{\sum_{v=1}^i O_v}{i} \quad (3),$$

де A_p - середня оцінка ступеня відповідності окремої ознаки;

O_p - сумарна кількість балів за всіма відповідями щодо ступеня відповідності окремої ознаки;

i - кількість респондентів [4].

Обговорення результатів

Серед досліджуваного асортименту дитячих безрецептурних анагетиків препарати з високою швидкістю реалізації складають 26.32 %, зі стійкою - 18.42 %, зі сповільненою - 55.26 %. Аналіз показників швидкості реалізації лікарських засобів дозволяє припустити, що на фармацевтичному ринку України серед дитячих анагетиків найбільшим попитом користуються доступніші за ціною препарати вітчизняного виробництва (парацетамол /таблетки, супозиторії), а також імпорتنі ліки, що постійно рекламуються у засобах масової інформації і вже стали добре відомі споживачам (еффералган, панадол, фервекс). На сповільненість реалізації дитячих лікарських форм (доломол, калпол, канадол, мексален, парацет, цитрипанчик та ін.) впливають такі фактори: висока ціна, недостатня інформованість лікарів про наявність препаратів в аптеках, низький рівень обізнаності споживачів. Так, для порівняння, на 01.01.2000 р. на фармацевтичному ринку України склалися, в середньому, такі ціни на препарати-аналоги:

	Роздрібна ціна (грн.)
Парацетамол, супозиторії 0.17 г, № 10	2.86
Еффералган, супозиторії 80 мг, №1 0	3.39
Еффералган, супозиторії 150 мг, № 10	3.52
Доломол, супозиторії 120 мг, № 6	5.34
Доломол, супозиторії 325 мг, № 6	6.85
Мексален, супозиторії 125 мг, № 6	8.17
Мексален, супозиторії 250 мг, № 6	9.13

Імовірніше за все, що з даного переліку більшість українських споживачів, зважаючи на низький рівень їх платоспроможності, вибере для своєї дитини два перших препарати.

На основі запропонованої формули (1) кожний аптечний заклад може оцінити швидкість реалізації окремих препаратів, адже цей показник залежить від впливу таких факторів як споживацькі переваги та рівень платоспроможності контингенту населення, що обслуговується, демографічних характеристик, рівня підготовки спеціалістів, які відпускають ліки населенню. Необхідно зазначити, що якщо у Ваших розрахунках константа швидкості близька до 1, то це не завжди означає сповільненість реалізації даного препарату, можливо треба знизити рівень закупівель, аби товар не залежувався. Це призведе до прискорення швидкості реалізації конкретного лікарського засобу, а вилучені кошти слід використати на розширення асортименту. У випадку, коли константа швидкості реалізації близька до 0 ($K = 0$, якщо ліки в інвентаризаційному періоді були закуплені та повністю продані), необхідно з'ясувати можливість збільшення рівня закупівель, аби забезпечити постійну наявність даного препарату у продажу.

Ми рекомендуємо для препаратів, що мають високу та стійку швидкість реалізації, використовувати попередню оплату чи оплату по факту постачання, оскільки це дає прямий вигравш в ціні. Для лікарських засобів зі сповільненою швидкістю реалізації найбільш прийнятною формою оплати є відстрочка платежу [5].

До серпневої кризи 1998 року фармацевтичний ринок України був достатньо насичений лікарськими засобами, ціни стабілізувалися. У цей період населення широко застосовувало імпорتنі препарати поряд із вітчизняними. Оскільки такі компанії як Laboatoires UPSA, SmithKline Beecham активно рекламували свої ліки у засобах масової інформації, препарати цих виробників (еффералган, панадол, фервекс) користувалися великим попитом у населення. Економічна криза 1998 року призвела до різкого подорожчання

лікарських засобів. Нами встановлено, що у період 1997 - 1999 рр. зростання цін на безрецептурні дитячі лікарські форми складало в середньому: для імпортованих препаратів - 84.3 % (варіація від 47.5 % до 121.8 %), для вітчизняних препаратів - 69.5 % (варіація від 43.4 % до 86.6 %). За даними офіційної статистики ціни на лікарські засоби в цей період зросли на 40.9 %.

Результати розрахунків показників цінової еластичності для дитячих лікарських засобів свідчать, що попит на більшість препаратів - еластичний (еластичний - для 84.21 % ліків, нееластичний - для 15.79 %), тобто українські споживачі чутливо реагують на підвищення цін зменшенням кількості придбаних ліків. Закон попиту у даному випадку спрацьовує для препаратів іноземного виробництва внаслідок дії таких факторів: наявність на ринку великої кількості аналогів, що дозволяє споживачам здійснювати вибір на користь дешевших ліків; питома вага витрат на товар у бюджеті покупця, оскільки зростання витрат на придбання лікарських засобів підвищує еластичність попиту. Проте для парацетамолу (табл. 0.2 г, № 10) - попит нееластичний. Цей факт пояснюється тим, що на ринку відсутні рівноцінні більш доступні за ціною препарати; зміни в ціні обу-

мовлені інфляційними процесами; підвищення цін на вітчизняні препарати менш суттєве для бюджету споживача в порівнянні з імпортованими.

Таким чином, у цілому на вітчизняному фармацевтичному ринку закон попиту спрацьовує. Але, зважаючи на економічну нестабільність у державі, на практиці виникають ситуації, коли закон попиту не виконується. Так, в деяких аптечних закладах для парацетамолу вітчизняного виробництва характерно зростання попиту при підвищенні ціни. Пояснити цей факт можна ефектом заміни, відповідно до якого навіть при високому рівні інфляції деякий товар може стати відносно дешевшим навіть при зростанні ціни на нього, якщо ціни на інші товари зростають швидше [6]. Так, більшість споживачів змушена відмовитися від дитячих сиропів іноземного виробництва та звернутися до таблеток, які доступніші за ціною.

Аналіз даних оцінки споживачами ступеня відповідності характеристик ліків їх вимогам показує, що лише окремі характеристики лікарських препаратів відповідають вимогам респондентів (Табл. 1). Серед засобів-аналогів ліки відомих іноземних фармацевтичних фірм мають вищий бал відповідності в порівнянні з вітчизняними за такими критеріями як ефективність, безпечність, зручність

Таблиця 1

Оцінка ступеня відповідності окремих характеристик дитячих безрецептурних анальгетиків вимогам споживачів

Назва препарату, форма випуску	Оцінка відповідності, бали									
	Ефективність	Безпечність	Ціна	Наявність інструкції	Зручність дозування	Фірма виробник	Кількість в упаковці	Лікарська форма	Популярність	Зовнішнє оформлення
Доломол, сироп 100 мл	2.000	2.333	1.667	2.667	2.333	1.667	2.000	2.333	1.667	2.000
Еффералган, сироп 100 мл	2.471	2.588	1.706	2.647	2.765	2.824	2.588	2.824	2.529	2.647
Еффералган, суп. 80 мг № 10	2.286	2.429	1.857	2.571	2.000	2.714	2.429	2.286	2.429	2.571
Панадол, сироп 100 мл	2.588	2.647	1.529	2.706	2.824	2.765	2.529	2.941	2.824	2.706
Парацетамол, суп. 170 мг №10	2.238	2.333	1.762	1.238	1.667	2.095	2.286	1.857	1.571	1.714
Парацетамол, т. 0.2 г № 10	2.123	2.247	2.753	0.667	1.210	2.160	2.407	1.901	2.173	1.667
Тайленол фрук., ж.т. № 24	2.364	2.455	1.091	2.091	2.182	2.364	1.818	2.182	2.182	2.364
Фервекс д/дітей, гран. № 8	2.768	2.214	1.143	2.750	2.518	2.821	2.000	2.821	2.946	2.589

Таблиця 2

Перелік дитячих безрецептурних ненаркотичних анагетиків та препаратів-аналогів

Назва лікарського засобу, форма випуску	Фірма-виробник	Критерії оцінки, бали			Сума балів
		Швидкість реалізації	Еластичність попиту	Відповідність вимогам споживачів	
Акамол, сироп 100 мл	“TEVA”, Ізраїль	-	-	-	
Альдолор, сироп 110 мл	“CTS”, Ізраїль	0.89/1	2.44/1	-	2
Доломол, сироп 100 мл	“Al-Nikma”, Йорданія	0.33/2	1.95/1	2.167/2	5
Доломол, супоз. 120 мг № 6	“Al-Nikma”, Йорданія	0.74/1	3.83/1	-	2
Доломол, супоз. 325 мг № 6	“Al-Nikma”, Йорданія	0.79/1	3.98/1	-	2
Еффералган, сироп 90 мл	“Laboratoires UPSA”, Франція	0.13/3	1.39/1	2.412/2	6
Еффералган, супоз. 80 мг № 10	“Laboratoires UPSA”, Франція	0.28/2	1.12/1	2.429/2	5
Еффералган, супоз. 150 мг № 10	“Laboratoires UPSA”, Франція	0.34/2	1.43/1	2.250/2	5
Ібуклін Юніор, табл. № 20	“Dr. REDDY’s”, Індія	0.85/1	2.19/1	-	2
Калпол 6 плюс, сироп 100 мл	“Glaxo-Wellcome”, Великобританія	0.98/1	4.42/1	-	2
Калпол, сироп 100 мл	“Glaxo-Wellcome”, Великобританія	0.90/1	3.93/1	-	2
Калпол, сироп 70 мл	“Glaxo-Wellcome”, Великобританія	0.84/1	3.12/1	2.000/2	4
Канадол, сироп 100 мл	“Pharmascience”, Канада	0.86/1	3.28/1	-	2
Мексален, сироп 100 мл	“Merckle”, Австрія	0.77/1	4.31/1	-	2
Мексален, супоз. 125 мг № 6	“Merckle”, Австрія	0.89/1	3.08/1	-	2
Мексален, супоз. 250 мг № 6	“Merckle”, Австрія	0.92/1	3.49/1	-	2
Панадол бебі, сироп 100 мл	“SB”, Великобританія	0.12/3	1.68/1	2.471/2	6
Панадол юніор, розч. пор. № 10	“SB”, Великобританія	0.32/2	2.73/1	2.200/2	5
Паравіт, табл. № 10	“Здоров’я”, Україна	0.62/1	1.19/1	1.667/1	3
Парацет, краплі 15 мл	“Sagmel”, США	0.82/1	3.11/1	-	2
Парацет, сироп 118 мл	“Sagmel”, США	0.78/1	2.53/1	2.000/2	4
Парацетамол, сироп 60 мл	“Radius”, Індія	0.51/1	1.84/1	2.333/2	4
Парацетамол, супоз. 170 мг № 10	“Монфарм”, Україна	0.36/2	1.10/1	2.048/2	5
Парацетамол-120, сироп 60 мл	“Berlin-Chemie”, Німеччина	0.21/3	1.39/1	2.286/2	6
Парацетамол, табл. 0.2 г № 10	“Фармак”, Україна	0.11/3	0.39/3	2.071/2	8
	“Галичфарм”, Україна	0.12/3		1.917/1	7
	“Лубнифарм”, Україна	0.12/3		2.091/2	8
	“Монфарм”, Україна	0.13/3		1.875/1	7
	“БХФЗ”, Україна	0.13/3		1.857/1	7
	“Дарниця”, Україна	0.13/3		2.048/2	8
Сахол, сироп 150 мл	“Polfa”, Польща	0.58/1	2.13/1	-	2
Тайленол вишн., сироп 120 мл	“McNeil,J & J”, США	0.57/1	2.32/1	2.167/2	4
Тайленол колд, сироп 120 мл	“McNeil,J & J”, США	0.91/1	2.75/1	-	2
Тайленол фрукт., ж. табл. №2 4	“McNeil,J & J”, США	0.46/2	1.54/1	2.273/2	5
Тайленол для немовлят 15 мл	“McNeil,J & J”, США	0.48/2	2.01/1	2.167/2	5
Терапін, жув. табл. № 36	“Sagmel”, США	0.69/1	2.68/1	-	2
Фервекс для дітей, гран. № 8	“Laboratoires UPSA”, Франція	0.09/3	1.13/1	2.571/3	7
Цитрипанчик, гран. № 10	“KRKA”, Словенія	0.96/1	4.12/1	-	2

Примітка. «-» — дані відсутні внаслідок:

1. відсутності лікарських засобів в асортименті досліджуваних аптек.
2. низького рівня попиту на препарати.

дозування, лікарська форма, зовнішнє оформлення. Респонденти нарікають на те, що важко правильно дозувати парацетамол у таблетках для дитини у віці до 2 років (доза складає 0.025 - 0.05 г при масі таблетки 0.2 г). В інструкції для медичного застосування супозиторіїв із парацетамолом вітчизняного виробництва рекомендується однакова доза на прийом (1 супозиторій) для дітей у віці від 1 року до 6 років, відсутні дані про можливу побічну дію та взаємодію з іншими ліками. Споживачі не задоволені відсутністю інструкції для медичного застосування в упаковці парацетамолу, адже провізор не завжди дає її окремо, також в інструкції не подаються відомості про взаємодію з іншими лікарськими засобами. Лише за ціною респонденти, зважаючи на низький рівень їх прибутків, надають перевагу доступнішим українським лікарським засобам.

Із метою розробки оптимального асортименту дитячих безрецептурних ненаркотичних анагетиків та їх аналогів для підприємств фармацевтичної галузі доцільно об'єднати результати досліджень лікарських засобів у зведену таблицю (Табл. 2) за вивченими критеріями за умови наступної градації оцінок результатів розрахунків: 1. лікарські засоби за швидкістю реалізації оцінюються: висока швидкість - 3 бали, стійка - 2 бали, сповільнена - 1 бал; 2. за еластичністю попиту: нееластичний - 3 бали, унітарний - 2 бали, еластичний - 1 бал; 3. за відповідністю вимогам споживача: оцінка, дана споживачем, препарату «в цілому»: «2.500 - 3.000» - 3 бали, «2.000 - 2.499» - 2 бали, «до 2.000» - 1 бал.

Максимально можлива сума балів, що характеризує препарат, складає 9 балів, мінімальна - 3 бали. Ми пропонуємо внести до оптимального переліку дитячих лікарських засобів препарати, які набрали суму балів від 5 до 9. Таким чином, оптимальний перелік дитячих безрецептурних ненаркотичних анагетиків та їх аналогів, який рекомендується аптечним закладам, фармацевтичним оптовими фірмам при формуванні асортименту товарних запасів та підприємствам при розробці виробничих програм, складають такі препарати: доломол, сироп; еффералган, сироп; еффералган, супозиторії; панадол, сироп; панадол юніор; парацетамол, супозиторії; парацетамол-120, сироп; парацетамол, таблетки; тайленол, жув. таблетки; тайленол для немовлят; фервекс для дітей.

Висновки

1. На основі розрахунків показників швидкості реалізації лікарських засобів перелік дитячих безрецептурних ненаркотичних анагетиків та їх аналогів розділено на препарати, які мають високу, стійку і сповільнену швидкість реалізації. Запропоновано методику аналізу асортименту та результати дослідження при формуванні асортименту товарних запасів.

2. Досліджено цінову еластичність попиту на препарати обраної фармакологічної групи, встановлено, що в даному випадку має місце еластичний попит на ліки поряд із нееластичним. Результати аналізу рекомендовано застосовувати підприємствам фармацевтичної галузі.

3. Проаналізовано структуру споживчих переваг при виборі дитячих безрецептурних знеболювальних засобів із метою самостійного лікування дітей. Встановлено, що препарати іноземного виробництва мають вищий бал відповідності потребам респондентів у порівнянні з вітчизняними.

4. На основі вивчених критеріїв: швидкості реалізації лікарських засобів, цінової еластичності попиту, відповідності ліків вимогам споживачів запропоновано методику формування оптимального асортименту. Оптимальний перелік дитячих безрецептурних ненаркотичних анагетиків та їх аналогів рекомендовано для впровадження на підприємствах фармацевтичної галузі.

ЛІТЕРАТУРА

1. Лицензирование в Европейском Союзе: фармацевтический сектор / Ред.-сост. В.А. Усенко, А.Л. Спасокукоцкий. - К.: Морион Лтд, 1998. - 384с.
2. Кондрахина О.С., Глембоцкая Г.Т. Методические подходы к формированию оптимального ассортимента антигистаминных лекарственных препаратов // Фармация. - 1994. - № 2. - С. 53-54.
3. Немченко А.С. Фармацевтическое ценообразование. - Харьков: «Радар», 1999. - 290 с.
4. Мнушко З.Н., Горбенко А.Б., Слободянюк Н.Н. Исследование потребительских предпочтений и конкурентоспособности лекарственных препаратов // Провизор. - 1998. - № 22. - С. 26-29.
5. Немченко А.С., Галий Л.В. Отсрочка платежа: проблемы, эффективность и перспективы // Провизор. - 1999. - № 23. - С. 26-27.
6. Ильенкова Н.Д. Спрос: анализ и управление: Учеб. пособие / Под ред. И.К. Беляевского. - М.: Финансы и статистика, 1997. - 160 с.

Резюме

Немченко А.С., Гала Л.А.

Формирование ассортимента детских безрецептурных анальгетиков на предприятиях фармацевтической отрасли

Проведено изучение показателей: скорость реализации, ценовая эластичность спроса и потребительские предпочтения для детских безрецептурных анальгетиков и их аналогов. Предприятиям фармацевтической отрасли предложена методика обобщенного формирования оптимального ассортимента, а также оптимальный перечень препаратов исследуемой фармакологической группы. Результаты проведенного исследования рекомендуется использовать при формировании ассортимента товарных запасов и при разработке производственных программ.

Summary

Nemchenko A.S., Gala L.A.

Forming of pediatric non-prescription analgesics range at the pharmaceutical branch plants

The study of such indices as realization rate, price elasticity of demand and consumer preferences for the pediatric non-prescription analgesics and analogs of ones was carried out. The procedure for generalized forming of an optimum range as well as the optimal list of drugs of pharmacological group being studied were proposed to the pharmaceutical branch plants. The results of study fulfilled are recommended to use in the forming of the stock of goods range and in the development of production program.

Немченко Алла Семенівна. Професор кафедри організації та економіки фармації Національної фармацевтичної академії України.

Гала Лілія Олексіївна. Закінчила Українську фармацевтичну академію (1994). Завідуюча рецептурним відділом ЦРА № 27 м. Кролевець Сумської області (1996). Аспірант кафедри організації та економіки фармації Національної фармацевтичної академії України.

УДК 659.1:661.12

Пивень Е.П.

Государственный научный центр лекарственных средств

Перспективы развития отечественного производства антибиотиков цефалоспоринового ряда

Установлено, что в условиях постоянного роста уровня заболеваемости, ассортимент отечественных антибиотиков цефалоспоринового ряда остается недостаточно широким и не полностью удовлетворяет потребностям населения Украины. Предложен ряд перспективных для отечественных производителей цефалоспориновых препаратов. В результате проведенных маркетинговых исследований прогнозирована потребность в препаратах и уровень оптовой цены в случае организации их выпуска в Украине, рассчитаны точки безубыточности производства этих цефалоспоринов. Полученные результаты позволили определить, что наиболее целесообразно, с коммерческой точки зрения, осуществлять разработку и организацию производства двух препаратов II и III поколений.

Лекарственные средства (ЛС) группы антибиотиков во всем мире занимают одно из ведущих мест по объемам продаж. На антибиотики приходится 25 % ЛС, прописываемых врачами амбулаторно, а в условиях стационара на них расходуется до 25-50 % всех средств, затрачиваемых на лечение [1].

Наиболее часто применяемыми в последнее время являются антибиотики цефалоспоринового ряда, которые занимают около 50 % емкости мирового рынка антимикробных препаратов, исчисленной в стоимостном выражении. В 1997 году объем продаж цефалоспоринов составил более 4 млрд. долларов США, а за 10 лет (с 1988 по 1997 гг.) рост продаж этих препаратов составил 11 %. В настоящее время цефалоспорины занимают 1-е место на мировом фармацевтическом рынке по объему продаж среди антимикробных

средств. Следует отметить, что 25 % рынка антимикробных ЛС составляют десять важнейших антибиотиков. В этот перечень входит пять наименований препаратов группы цефалоспоринов (по одному препарату I-го и II-го поколений и три препарата III-го поколения), на долю которых приходится около 14 % рынка антимикробных средств [2].

ЛС цефалоспоринового ряда широко вошли в медицинскую практику Украины. Их номенклатура на рынке достаточно широка и насчитывает более ста наименований на основе 16-ти субстанций (в форме порошков для инъекций, гранул для суспензий, таблеток и капсул). Импорт этих препаратов в Украину осуществляется 39 фирмами-производителями из 23 стран мира. Наибольшее распространение на украинском рынке получили препараты I-го и III-го поколений (их пред-

Таблица 1
Товарная и фирменная структура украинского рынка антибиотиков цефалоспоринового ряда

Поколение антибиотиков	Количество		Доля в товарном ассортименте, %	Количество производителей	
	используемых действующих веществ	препаратов		стран	фирм
I	5	53	49	19	28
II	4	20	19	7	8
III	6	33	31	12	16
IV	1	1	1	1	1

лагает наибольшее количество фирм). Ассортимент препаратов II-го и IV-го поколений в 4 раза меньше (Табл. 1) [3]. Отечественная промышленность в настоящее время выпускает препараты I-го и III-го поколений (в форме порошка для инъекций и капсул) на основе только 6-ти субстанций: цефазолина, цефалексина, цефтриаксона, цефотаксима, цефоперазона, цефтазидима. Антибиотики II-го и IV-го поколений украинскими производителями не выпускаются, что значительно

обедняет ассортимент препаратов отечественного производства.

В структуре потребления цефалоспоринов в Украине доля отечественных препаратов достаточно высока и составляет 77 % в натуральном выражении и 55 % в стоимостном (при ёмкости мирового рынка цефалоспоринов около 8.5 млн. долл. США). Существенное различие между долями отечественной продукции в натуральном и стоимостном выражении объясняется относительно невысоким уровнем цен по сравнению с импортными

Таблица 2
Укрупненная ценовая структура украинского рынка цефалоспоринов в форме порошков для инъекций (в оптовых ценах* по состоянию на 01.01.99)

Поколение антибиотиков	Диапазон цен, грн.	Цена отечественного препарата, грн.	Средний индекс цен зарубежных и отечественных препаратов (I _{ср})	Диапазон цен препаратов, грн.		
				≤3	3...6	>6
I	1.9-6.5	1.9	1.8	Украина Болгария	Австрия Индия Словения	США Италия-США
II	7.0-12.0					Великобритания США Швейцария
III	3.0-37.0	2.5	3.2		Украина	США, Франция, Германия, Великобритания, Словения, Индия, Югославия, Швейцария, Венгрия
IV	25.0					Франция

Примечание. *) Для обеспечения сопоставимости цен проведен пересчет на флакон по 1 г № 1.

аналогами (Табл. 2) и низкой покупательной способностью населения. В то же время часть населения предпочитает приобретать импортные дорогостоящие лекарства, что понижает долю в потреблении отечественных препаратов в стоимостном выражении.

Следует отметить, что в условиях экономической нестабильности в Украине большинство лечебных учреждений функционирует при ограниченном финансировании, а покупательная способность населения остается крайне низкой, что отрицательно сказывается на качестве лечения и не способствует повышению здоровья нации. Поэтому одной из первоочередных задач отрасли является разработка и организация производства отечественных препаратов-цефалоспоринов, расширение их номенклатуры с целью удовлетворения потребности населения в лекарственных средствах по доступным ценам.

Постановка задачи

Проведение маркетинговых исследований, а также научно-обоснованного прогнозирования уровня конкурентоспособности цефалоспориновых препаратов на рынке Украины.

Результаты и их обсуждение

В ГНЦЛС были проведены маркетинговые исследования зарубежного и украинского рынков цефалоспоринов, а также оценка экономической целесообразности разработки и организации производства перспективных для применения в Украине антибиотиков. В основу принятия решений о выборе перечня цефалоспориновых ЛС для последующей разработки и организации производства были положены следующие основные критерии: тенденции и предпочтения мирового рынка, уровень заболеваемости и потенциальный спрос в Украине, коммерческая целесообразность и перспективность.

Учитывая достаточно широкий товарный ассортимент антибиотиков-цефалоспоринов, производящихся и применяющихся в ведущих странах (более 150 наименований в различных лекарственных формах), высокую терапевтическую эффективность препаратов и сложившиеся в зарубежной медицинской практике предпочтения, нами предложен ряд перспективных для отечественного здравоохранения препаратов цефалоспоринового ряда II-го, III-го и IV-го поколений (один из

Таблица 3

Структура и динамика основных заболеваний, при которых в Украине применяются антибиотики цефалоспоринового ряда

Нозологические единицы	Количество обращений (1997 г.), %	Индекс заболеваний (1997 г. к 1995 г.)
Болезни кожи	29.5	1.7
Бронхит	19.1	2.6
Травмы	16.1	1.5
Холецистит	15.3	2.7
Инфекции почек	6.3	3.1
Пневмония	3.3	2.2
Хронический фарингит, синусит	3.2	1.5
Болезни предстательной железы	2.5	3.1
Ревматоидный артрит	2.2	6.5
Отит хронический	1.9	2.3
Хронический гломерулонефрит	0.5	1.7
Острый гломерулонефрит	0.1	3.0
Всего	100	2.1*

Примечание. *Среднее по всем заболеваниям.

них, препарат II-го поколения, входит в десятку ведущих антибиотиков мира), не выпускаемых украинскими предприятиями.

Оценка потенциального спроса на цефалоспориновые антибиотики осуществлялась на основании статистической отчетности МЗ Украины о заболеваемости населения (Табл. 3), литературных данных о различных научных и маркетинговых исследованиях, информации об импорте препаратов-аналогов и объемах выпуска цефалоспоринов отечественной промышленностью, а также с учетом врачебных предпочтений в лечении инфекционных заболеваний и др. Также учитывались наметившаяся в последние годы тенденция роста (за два года в 2.1 раза) числа заболеваний, при лечении которых используются цефалоспорины, и их широкое применение в хирургической практике (по данным статистической отчетности МЗ Украины количество проводимых ежегодно операций составляет более двух миллионов) [4].

Все вышеизложенное позволяет прогнозировать потенциальный рост уровня потребительского спроса на антибиотики цефалоспоринового ряда. По нашей оценке потребность в таких препаратах при организации их выпуска в Украине может достичь 200-600 тыс. флаконов в год (в зависимости от препарата).

Учитывая, что коммерческая перспективность организации производства новой продукции зависит от многих факторов, в ГНЦАС была проведена оценка экономической целесообразности разработки и внедрения в производство препаратов-цефалоспоринов (в форме порошков для инъекций). В основу оценки положены расчеты издержек производства, точки безубыточности и величины доходности продукции, прогноз оптовой цены и анализ ее конкурентоспособности на украинском рынке по каждому препарату. Результаты проведенных исследований показали, что наиболее целесообразно осуществить разработку и организацию производства двух препаратов — II-го и III-го поколений, уровень потребности в которых составит ориентировочно 600 и 400 тыс. флаконов в год, соответственно. Прогноз издержек производства позволяет с достаточной степенью точности утверждать, что при условии рентабельности продукции 30 % оптовые цены будут оставаться конкурентоспособными (расчеты проводились, исходя из производственных условий ГП "Энзим"). Так, про-

ектная цена отечественного цефалоспорина II-го поколения может быть более чем в 3 раза ниже цены импортного аналога, а препарата III-го поколения — примерно в 7 раз (в то же время она не превысит уровня текущих цен на отечественные цефалоспорины, созданные на основе других действующих веществ).

Анализ безубыточности выпуска предлагаемых препаратов показал, что для обеспечения покрытия всех затрат за счет выручки от реализации достаточно продать 50 тыс. флаконов препарата II-го поколения и 55 тыс. флаконов — III-го. При этом наибольший доход в условиях сложившейся в настоящее время конъюнктуры на украинском рынке предполагается от производства цефалоспорина II-го поколения. Следует также отметить, что для достижения прогнозируемых объемов продаж этих препаратов необходимо провести работу по их продвижению на рынок.

Выводы

В результате проведенных маркетинговых исследований предложен ряд перспективных для отечественного здравоохранения цефалоспориновых препаратов. Проведен прогноз потребности в препаратах и оптовой цены при организации их выпуска в Украине. Определены точки безубыточности производства данных цефалоспоринов. Установлено, что коммерчески наиболее целесообразно осуществить разработку и организацию производства двух препаратов II-го и III-го поколений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фолтан В. и др. Фармакоэкономика и возможности ее использования в оценке антибиотикотерапии // Словакофармия ревью (Братислава). — 1996. - № 2. — С. 36-39.
2. Навашин С.М. Антибиотикотерапия на рубеже XX и XXI веков // Антибиотики / Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». - М., 1997. - Вып. 1.- С. 11-30.
3. Пивень Е. Рынок антибиотиков цефалоспоринового ряда в Украине // Провизор. - 1999.- № 15-16. - С.69-70.
4. Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні за 1996 рік / МОЗ України; Центр медичної статистики. - К.: Трелакс ЛТД, 1997. - Ч. 1. — 316 с.

Резюме

Пивень О.П.

Перспективи розвитку вітчизняного виробництва антибіотиків цефалоспоринового ряду

Установлено, що в умовах постійного росту рівня захворюваності асортимент вітчизняних антибіотиків цефалоспоринового ряду залишається недостатньо широким та не повністю задовольняє потребам населення України. Запропонований ряд перспективних для вітчизняних виробників цефалоспоринових препаратів.

У результаті проведених маркетингових досліджень прогнозована потреба в препаратах та рівень оптової ціни в разі організації їх випуску в Україні, розраховані точки безбитковості виробництва цих цефалоспоринов. Отримані результати дали змогу визначити, що найбільш доцільно, із комерційної точки зору, здійснювати розробку та організацію виробництва двох препаратів II та III поколінь.

Summary
Piven E.P.

Prospects of development of cephalosporin antibiotics domestic production

It has been established that in the circumstances of the morbidity level constant growth, the range of domestically produced antibiotics of cephalosporin line remains not sufficiently wide and doesn't comply with the requirements

of Ukraine population. The line of cephalosporin products, which are perspective for domestic manufacturers, is proposed. As a consequence of the performed marketing investigations the needs in such products and the level of wholesale price on organization of production of ones in the Ukraine were forecasted and the points of make-out of these cephalosporins industrial production were calculated. The data obtained permit to determine that it is most profitable, from the commercial viewpoint, to develop and organize the production of two products of IInd and IIIrd generations.

Пивень Елена Петровна. Окончила Харьковский инженерно-экономический институт (1977). Зав. лабораторией маркетинговых и технико-экономических исследований ГНЦАС (1999). Канд. эконом. наук (1988).

У Державному науковому центрі лікарських засобів

Наукова сесія здобувачів наукового ступеня кандидата наук «Наукові дослідження в області аналізу, технології та фармакології по створенню лікарських засобів» (11 - 13 червня 2001р.)

УДК 615.454

Стоппер Ю.М., Ляпунов Н.А., Безуглая Е.П., Сытник О.Ю., Зинченко А.А.
Государственный научный центр лекарственных средств
Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина

Разработка вагинальных суппозиторийев антимикробного действия на новых гидрофильных основах

Исследованы физико-химические и биофармацевтические свойства (температура плавления, хрупкость, реологические свойства, осмотическая активность и время растворения) суппозиторных основ, состоящих из проксанола 268, пропиленгликоля, полиэтиленоксида 400 и комплексных эмульгаторов, в зависимости от концентрации проксанола 268 и эмульгаторов, соотношения между содержанием пропиленгликоля и ПЭО 400, температуры, а также параметров технологического процесса. На основании проведенных исследований разработаны новые гидрофильные суппозиторные основы, варьируя состав которых, можно управлять их физико-химическими и биофармацевтическими свойствами, исходя из медико-биологических требований, предъявляемых к препарату. Разработанные основы позволяют увеличить эффективность и безвредность действия препаратов по сравнению с суппозиториями на жировых и полиэтиленоксидных основах за счет направленности и выраженности диффузионных процессов. На основании результатов исследований суппозиторных основ, а также растворимости и высвобождения лекарственных веществ разработаны рациональные составы и технологии ряда вагинальных суппозиторийев антимикробного действия.

Повышение эффективности местного лечения инфекционно-воспалительных заболеваний в акушерстве и гинекологии является актуальной проблемой современной медицины и требует расширения ассортимента антимикробных препаратов, отличающихся по спектру антимикробного действия [1,2,3,4,5]. Для этой цели широко применяют вагинальные суппозитории, которые, в основном, поставляют на рынок Украины зарубежные фирмы. Эти препараты во многом не удовлетворяют современным медико-биологическим требованиям. Так, их готовят в основном на

двух типах суппозиторных основ: гидрофобных (например, витепсол) и водорастворимых (сплав твердых полиэтиленоксидов с высокой молекулярной массой) [6,7]; гидрофобные основы не способны абсорбировать влагалищные выделения, а полиэтиленоксидные основы из-за однонаправленности осмотических процессов оказывают пересушивающее действие на слизистую оболочку.

Целью настоящей работы являются исследования по созданию новых гидрофильных суппозиторных основ, лишенных указанных недостатков, и разработка на этих основах

вагинальных суппозиториях антимикробного действия.

Объекты и методы исследований

Объектами исследований служили суппозиторная основа и суппозитории на этих основах, содержащие миконазола нитрат или метронидазол. Для приготовления суппозиторных основ использовали следующие вспомогательные вещества: проксанол 268, пропиленгликоль, полиэтиленоксид 400 (ПЭО 400), а также комплексные эмульгаторы: смесь цетостеарилового спирта и препарата ОС-20 или цетостеариловый спирт эмульгирующий (типа А). Для сравнительного изучения применяли образцы суппозиториях на полиэтиленоксидной и жировой основах с теми же лекарственными веществами (ЛВ).

Для выбора состава суппозиторных основ по консистентным свойствам использовали метод построения треугольных диаграмм [10,11].

Температуру плавления суппозиториях определяли по методике ГФ XI [12], время растворения — по методике Европейской фармакопеи [13], а хрупкость — на приборе SBT фирмы «Egweka».

Реологические исследования расплавленных суппозиторных основ проводили на ротационном вискозиметре с коаксиальными цилиндрами «Reotest-2» (Германия) при температурах от 37 °С до 50 °С.

Содержание пропиленгликоля в диализате определяли методом газовой хроматографии на приборе «Chrom-5» (Чехословакия) с пламенно-ионизационным детектором; колонка 120 x 0.3 мм, заполненная сорбентом «Seraon BD 19» с размером частиц (0.125-0.16) мкм. Температура колонки (220±5) °С; температура блока ввода пробы (225±5) °С. Скорость газа-носителя (гелий) 40 мл/мин.

Количественное определение миконазола нитрата в насыщенных растворах проводили спектрофотометрически на спектрофотометре СФ-46. Оптическую плотность измеряли при длине волны 265 нм.

Кинетику абсорбции воды основами и/или суппозиториями определяли в опытах *in vitro* методом диализа через полупроницаемую целлофановую мембрану при 37 °С по изменению массы камеры с образцом [14].

Высвобождение ЛВ из суппозиториях изучали при (37±0.1) °С методом диализа через полупроницаемую мембрану [14,15]. Во внутреннюю камеру диализатора помещали 3.0 г

препарата; через определенные отрезки времени отбирали диализат из внешней камеры и определяли оптическую плотность при длине волны 265 нм в случае миконазола нитрата и 310 нм — метронидазола.

Скорость седиментации частиц рассчитывали по формуле Стокса [18].

Содержание цетостеарилового спирта в расплавленной суппозиторной основе определяли методом газовой хроматографии в условиях, описанных в литературе [13], на газовом хроматографе GC-14В фирмы «Shimadzu» (Япония).

Результаты и их обсуждение

Основным из недостатков полиэтиленоксидных суппозиторных основ является сильное гиперосмолярное действие [16]. При контакте основы с биообъектом осмотическое давление выравнивается, главным образом, за счет абсорбции воды из биообъекта (его обезвоживания), что сопровождается осмотическим шоком клеток грануляционной ткани и слизистой оболочки. Клинически это проявляется в гибели грануляционной ткани, местнораздражающем действии, болевом синдроме, что ограничивает применение ПЭО основ либо стадией острого воспаления, сопровождающейся отеком и экссудацией, либо коротким курсом лечения.

ПЭО основы усовершенствовали путем замены ПЭО 1500 на проксанол 268 и частичной замены ПЭО 400 или ПЭО 1000 на пропиленгликоль. Методом треугольных диаграмм были установлены соотношения между этими веществами, при которых образуются стабильные дисперсные системы с твердой консистенцией [11]. Использование проксанола 268 в качестве формообразователя позволяет включать в суппозитории большие концентрации растворителей и варьировать состав суппозиторных основ в широких диапазонах содержания вспомогательных веществ. В отличие от этого, если в качестве формообразователя использовать ПЭО 1500, количество гидрофильных растворителей, при которых возможно образование суппозиториях, ограничено (не более 20 %), а площадь поверхности свойства твердого тела на диаграммах уменьшается в 7 раз [11].

Рисунок 1
Зависимость температуры плавления суппозиторий от концентрации проксанола 268

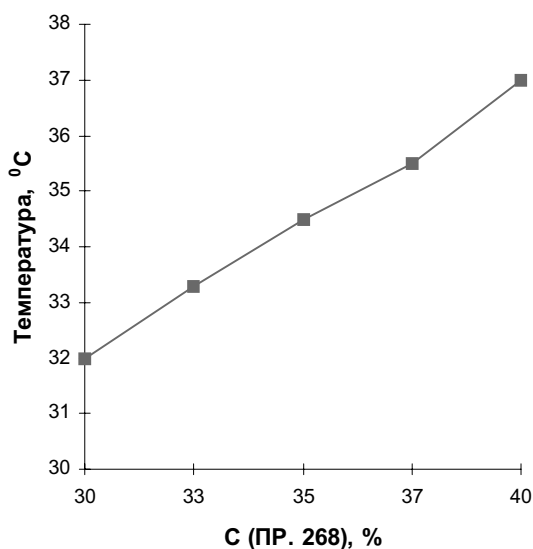
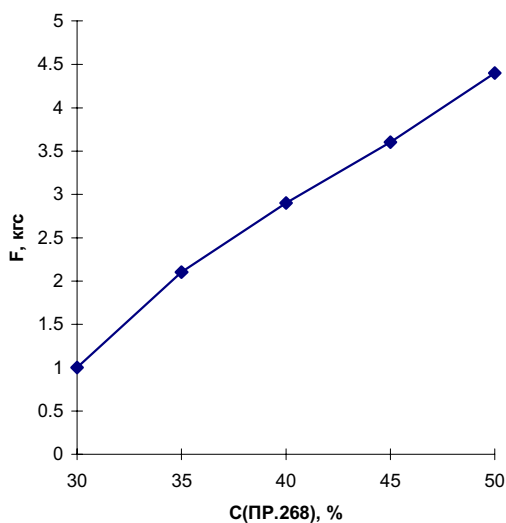


Рисунок 2
Зависимость хрупкости суппозиторий от концентрации проксанола 268



При разработке суппозиторий, в первую очередь, следует учитывать физико-химические свойства, характеризующие их как твердое тело. Так, температура плавления и хрупкость суппозиторных основ зависят от концентрации проксанола 268 (Рис. 1 и 2) и соотношения между пропиленгликолем и ПЭО 400 (Рис. 3 и 4). Температура плавления основ возрастает на 5 °C при повышении содержания проксанола 268 на 10 % (масс.), и увеличивается на 6 °C при замене пропиленгликоля ПЭО 400. Хрупкость основ уменьшается

более чем в 4 раза с увеличением концентрации проксанола 268 с 30 % до 50 % (масс.), и возрастает, примерно, в 2 раза при замене ПЭО 400 на пропиленгликоль.

Рисунок 3
Зависимость температуры плавления суппозиторий от соотношения пропиленгликоля и ПЭО 400

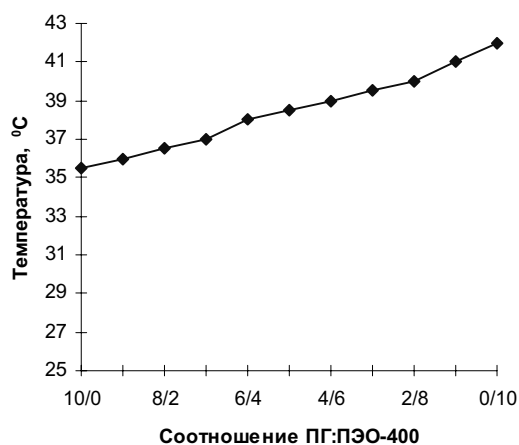
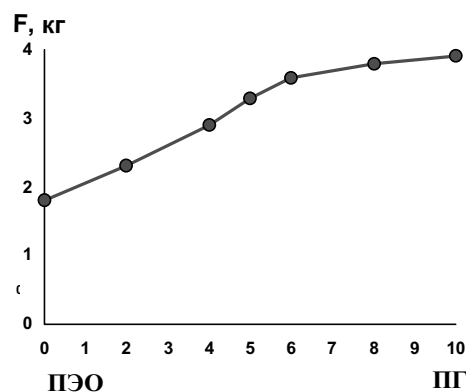


Рисунок 4
Зависимость хрупкости суппозиторий от соотношения пропиленгликоля и ПЭО 400



Кроме температуры плавления и хрупкости, необходимо учитывать осмотические свойства суппозиторий, от которых во многом зависят их безвредность и эффективность. Осмотическая активность ПЭО, проксанола 268 и пропиленгликоля реализуется по-разному, что обусловлено различием их молекулярной массы.

Проксанол 268, ПЭО 1500, ПЭО 400 и пропиленгликоль абсорбируют воду через полупроницаемую мембрану. Кинетикой абсорбции воды можно управлять изменяя соотношение между пропиленгликолем и ПЭО 400;

с увеличением концентрации пропиленгликоля и уменьшением содержания ПЭО 400 масса абсорбируемой воды снижается примерно с 600 % до 300 % (Рис. 5).

Рисунок 5.

Кинетика абсорбции воды при 25 °С суппозиторными основами, содержащими 40 % проксанола 268, при разных соотношениях между пропиленгликолем и ПЭО 400: 10:0 (1); 8:2 (2); 6:4 (3); 4:6 (4); 2:8 (5); 0:10 (6), а также ПЭО основой (7)

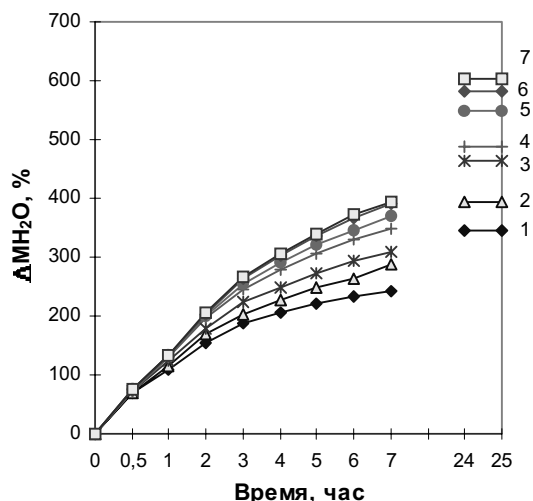
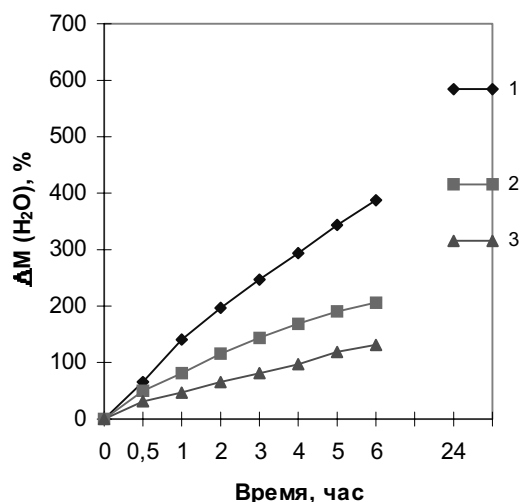


Рисунок 6.

Кинетика абсорбции воды при 25 °С суппозиторными основами: 1 - ПЭО основой; 2 - основой, содержащей проксанол 268, ПЭО 400 и пропиленгликоль; 3 - основой № 2 с добавлением комплексного эмульгатора



Было установлено, что скорость и степень абсорбции воды суппозиторными основами можно также снизить и пролонгировать за счет включения в состав суппозиторных ос-

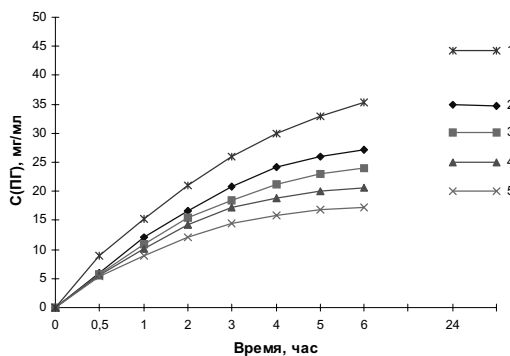
нов комплексных эмульгаторов, состоящих из коллоидного ПАВ и высших жирных спиртов (Рис. 6).

Пропиленгликоль не только абсорбирует воду, но вследствие низкой молекулярной массы пассивно диффундирует через полупроницаемую мембрану в камеру с водой (Рис. 7), в то время как ПЭО и проксанол 268 сквозь мембраны не проникают. Кинетикой диффузии пропиленгликоля из суппозиторных основ можно управлять за счет изменения соотношения между пропиленгликолем и непроницающими веществами, а также за счет включения в состав основ комплексных эмульгаторов, состоящих из цетостеарилового спирта и коллоидного ПАВ (Рис. 7). Включение эмульгаторов уменьшает и пролонгирует не только абсорбцию суппозиторными основами воды, но и диффузию пропиленгликоля из суппозиторий, что должно делать их биологически более «мягкими».

Рисунок 7

Кинетика диффузии при 37 °С пропиленгликоля в воду через целлофановую мембрану из камеры, содержащей:

- 1 – пропиленгликоль (ПГ);
- 2 – основу, состоящую из 40 % проксанола 268 и 60 % ПГ;
- 3 – основу, состоящую из 40 % проксанола 268 и 60 % смеси ПГ:ПЭО 400 6:4;
- 4 – основу, состоящую из 40 % проксанола 268 и 60 % смеси ПГ:ПЭО 400 4:6;
- 5 – основу, состоящую из проксанола 268 и 60 % смеси ПГ:ПЭО 400 6:4 с добавкой комплексного эмульгатора



Включение комплексных эмульгаторов в гидрофильные суппозиторные основы увеличивает также время растворения суппозиторий пропорционально концентрации этого вспомогательного вещества (Рис. 8). При этом высвобождение лекарственных веществ, в частности, метронидазола из суппозиторий пролонгируется (Рис. 9), что позволяет рассматривать их как твердые лекарственные

формы с пролонгированным высвобождением активных субстанций.

Рисунок 8

Зависимость времени растворения суппозитория от концентрации комплексного эмульгатора в суппозиторной основе

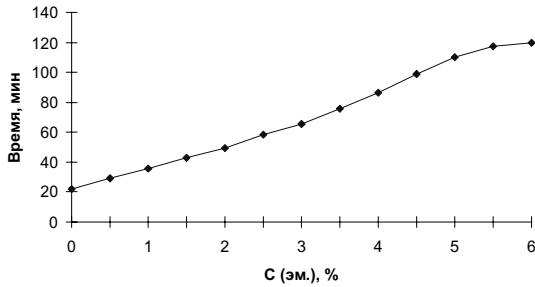


Рисунок 9

Высвобождение метронидазола из различных суппозиториях:

1 – суппозитории «Флагил» на основе витепсола; 2 – суппозитории на разработанной гидрофильной основе; 3 – суппозитории «Арилин» на полиэтиленоксидной основе

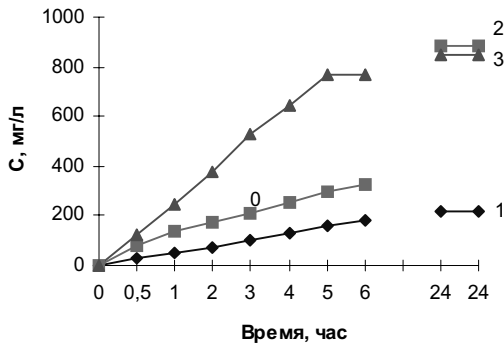


Рисунок 10

Разработанные суппозиторные основы обеспечивают лучшее высвобождение как гидрофобных, так и гидрофильных лекарственных веществ в воду по сравнению с жировыми гидрофобными основами; время высвобождения пролонгируется, степень высвобождения и концентрация лекарственного вещества в диализате оказываются гораздо выше (Рис. 9 и 10).

Что касается полиэтиленоксидных основ, то, благодаря сильной абсорбции воды, они в первые часы эксперимента создают в диализате более высокие концентрации гидрофильных веществ, в частности, метронидазола. Примерно через 5 час высвобождение выходит на плато, в то время как разработанная нами основа обеспечивает пролонгированное высвобождение метронидазола через полупроницаемую мембрану примерно в течение 20 час (Рис. 9).

Рисунок 10

Высвобождение миконазола нитрата из различных суппозиториях:

1 – суппозитории «Гинезол 7» на основе витепсола; 2 – суппозитории на разработанной гидрофильной основе

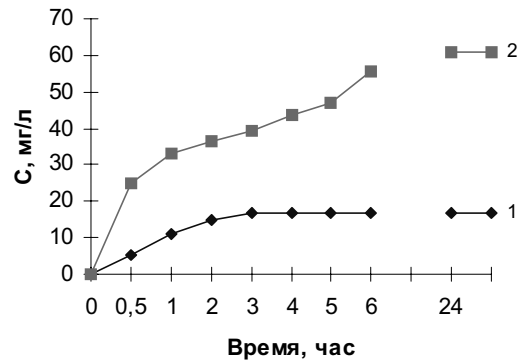
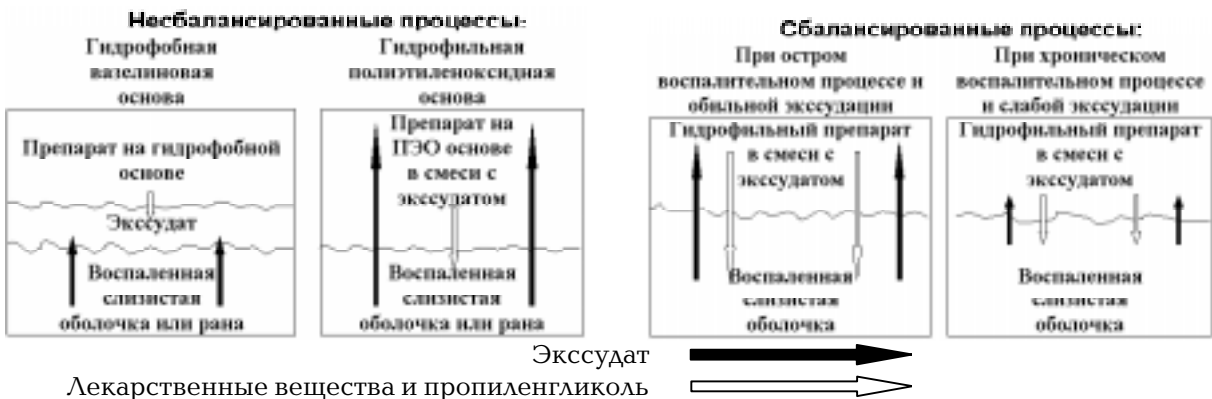


Рисунок 11
Условные схемы диффузионных процессов при аппликациях на слизистые оболочки или раны препаратов на разных основах в форме суппозиториях, мазей и растворов



Включение в состав суппозиторийев низкомолекулярного растворителя пропиленгликоля в значительных концентрациях обеспечило двойную направленность диффузионных процессов, что создало предпосылки для повышения эффективности действия препаратов и устранения побочных эффектов, в частности, пересушивающего и местнораздражающего действия на слизистую оболочку (Рис. 11).

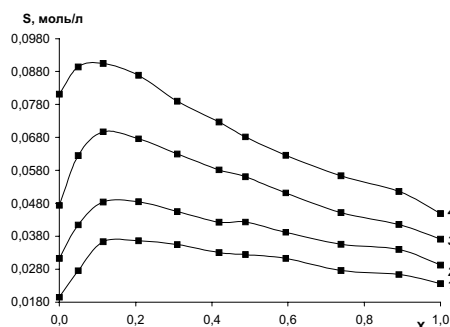
С одной стороны, за счет гиперосмолярного действия гидрофильной основы происходит абсорбция (поглощение) ею экссудата, сопровождающееся определенным противовоспалительным эффектом; с другой стороны, для выравнивания осмотического давления происходит высвобождение пропиленгликоля и лекарственного вещества и их транспорт к биообъекту. Пропиленгликоль вследствие низкой молекулярной массы пассивно диффундирует через клеточные мембраны, обеспечивая пенетрацию лекарственного вещества и связывая внутриклеточную воду. Благодаря этому, во-первых, возрастает эффективность действия препарата, а, во-вторых, между препаратом и живой тканью быстро достигается осмотическое равновесие, в результате которого слизистая оболочка не обезвоживается (внутриклеточная вода удерживается диффундировавшим внутрь клеток пропиленгликолем), а экссудат (внеклеточная жидкость) абсорбируется основой [8]. При таких диффузионных процессах должна обеспечиваться эффективность antimicrobial действия лекарственных веществ как в клетках слизистой оболочки, так и в экссудате — внеклеточной жидкости (Рис. 11).

Возможность включать в состав разработанных нами суппозиторных основ неводные растворители в больших концентрациях позволяет вводить в них лекарственные вещества не только в виде суспензий, но и в виде растворов, что очень важно для полноты высвобождения, эффективности antimicrobial действия, однородности дозирования и выбора параметров технологического процесса.

На Рис. 10 представлены результаты исследования высвобождения гидрофобного трудно растворимого вещества миконазола нитрата в зависимости от типа основы. Более полное высвобождение из разработанной гидрофильной основы объясняется частичной растворимостью миконазола нитрата в

смешанном растворителе, состоящем из ПЭО 400 и пропиленгликоля. Исследования показали (Рис. 12), что растворимость миконазола нитрата повышается с ростом температуры и является наибольшей при массовом соотношении пропиленгликоля и ПЭО 400 примерно 6:4.

Рисунок 12
Зависимость растворимости миконазола нитрата (моль/л) от состава смешанного растворителя при температуре:
 1 - 25 °С; 2 - 35 °С; 3 - 45 °С; 4 - 55 °С; X – молярная доля ПЭО 400



Увеличение растворимости миконазола нитрата при нагревании позволяет производить препарат по двум технологиям в зависимости от имеющегося на предприятии оборудования. Одна из них предполагает растворение миконазола нитрата в суппозиторной основе при высокой температуре с последующим охлаждением и дозированием раствора в контурную упаковку. Вторая технология связана с введением микронизированного порошка миконазола нитрата в расплавленную суппозиторную основу при более низких температурах и дозированием суспензии в контурную упаковку .

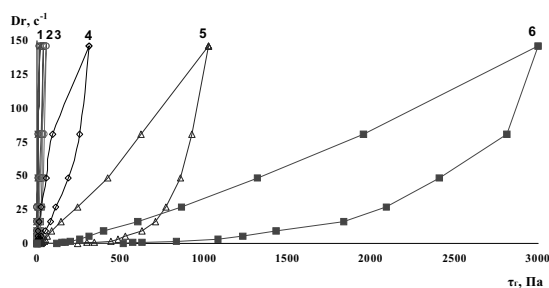
Дозирование необходимо проводить при температурах от 37 °С до 40 °С. При снижении температуры реопараметры суппозиторной массы сильно увеличиваются (Рис. 13), при температурах ниже 37 °С текучесть ее уменьшается настолько, что масса не затекает в дозирующее устройство, а при (29.5-30) °С затвердевает. При температурах выше (42-45) °С суппозиторная масса имеет ньютоновский тип течения; если дозировать ее при такой температуре, то суппозитории оказываются неоднородными из-за возникновения комков проксанола 268 и эмульгатора; кроме того, суппозитории, изготовленные при таком технологическом режиме, получаются хрупкими. Таким образом, охлаждение мас-

сы в реакторе следует вести до температуры (37-40) °С; такую же температуру масса должна иметь в сборнике и в бункере дозирующего автомата.

Высокие значения реологических параметров расплавленной суппозиторной массы в таких температурных интервалах практически исключают седиментацию суспендированных частиц миконазола нитрата и обеспечивают однородность его содержания в основе.

Рисунок 13.

Реограммы суппозиторной массы при различных температурах:
1 – 50 °С; 2 – 45 °С; 3 – 40 °С; 4 – 39 °С; 5 – 38 °С;
6 – 37 °С



Скорость седиментации микронизированных частиц миконазола нитрата, рассчитанная по формуле Стокса, в расплавленной суппозиторной массе при 40 °С составляет $2.5 \cdot 10^{-5}$ см/с (для частицы со средним радиусом 25 мкм). Экспериментально было установлено, что количественное содержание миконазола нитрата в процессе дозирования в верхней, средней и нижней частях бункера находилось в пределах (98 ± 3) % от номинального содержания.

Суппозиторная масса является гетерогенной дисперсной системой, поскольку в ней находится расплавленный и заэмульгированный цетостеариловый спирт. Экспериментально было установлено, что в процессе хранения расплавленной суппозиторной массы при 40 °С в течение 24 час происходит некоторое увеличение концентрации цетостеарилового спирта в верхнем слое и соответствующее уменьшение ее в нижнем слое. Расслоение является незначительным; через 24 час отклонение от номинального значения составляет соответственно + 4 % и – 4 %. В связи с этим рекомендуется хранить расплавленную суппозиторную массу при незначительном перемешивании.

Новые суппозиторные основы позволяют разрабатывать эффективные и безвредные

препараты с различными лекарственными веществами для применения в акушерстве и гинекологии. Свойствами лекарственных средств в процессе разработки можно управлять в зависимости от поставленных медико-биологических задач. Препараты, изготовленные на этих основах, соответствуют фармакопейным требованиям, предъявляемым к суппозиториям на гидрофильной основе [12,13]. Высокая концентрация пропиленгликоля в суппозиториях обеспечивает их микробиологическую чистоту [9].

Состав суппозиторных основ защищен патентом Украины [9].

По результатам исследований разработаны и внедрены в производство суппозитории вагинальные «Хинофуцин-ЛХ» и «Повидин-ЛХ» (производитель – фирма «Лекхим-Харьков»); зарегистрированы в Украине суппозитории вагинальные с метронидазолом, а также суппозитории вагинальные «Пантестин-Дарница», содержащие декспантенол и мирамистин (производитель – ЗАО «Фармацевтическая фирма «Дарница»), в стадии разработки находятся суппозитории вагинальные с миконазола нитратом.

Выводы

1. На основании проведенных исследований разработаны новые гидрофильные суппозиторные основы, варьируя состав которых можно управлять их физико-химическими и биофармацевтическими свойствами в зависимости от медико-биологических и фармакопейных требований, предъявляемых к препарату. Разработанные основы позволяют увеличить эффективность и безвредность действия препаратов по сравнению с суппозиториями на жировых и полиэтиленоксидных основах за счет направленности и выраженности диффузионных процессов.

2. На основании исследования хрупкости, температуры плавления, реологических и осмотических свойств суппозиторных основ, а также растворимости и кинетики высвобождения лекарственных веществ разработаны рациональные составы и технологии производства ряда вагинальных суппозиторий антимикробного действия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Василевская Л.Н., Грищенко В.И., Кобзева Н.В. и др. Гинекология. – М.: Медицина, 1985. – 432 с.
2. Половые болезни: Энцикл. справ. – К.: Укр. энцикл.; М.: «АСТ-Пресс», 1994. – 480 с.
3. Кулаков В.И., Зак И.Р., Куликова Н.Н. Послеродовые инфекционные заболевания. – М.: Медицина, 1984. – 160 с.

4. Сольский Я.П., Иванюта Л.И. Воспалительные заболевания женских половых органов. — К.: Здоров'я, 1975. — 215 с.
5. Степанковская Г.К. Амбулаторное лечение больных с гинекологическими заболеваниями. — К.: Здоров'я, 1974. — 175 с.
6. Справочник ВИДАЛЬ. Лекарственные препараты в России: Справочник / Под ред. Н.Б.Николаева, Б.Р.Альперовича, В.Н.Созинова. — М.: АстраФармСервис, 1997. — 1504 с.
7. Physicians' Desk Reference. — N. Y., 1993. — 3080 p.
8. Ляпунов Н.А., Георгиевский В.П., Безуглая Е.П. и др. Структура дисперсных систем и свойства мягких лекарственных средств // Научные основы разработки лекарственных препаратов: Материалы науч. сессии отделения химии НАН Украины. — Харьков: Основа, 1998. — С. 427-432.
9. Патент 15897 А. Украина, МПК⁵ А 61 К 9/06. Основа для мазей или суппозиториях / Ляпунов Н.А., Безуглая Е.П., Столпер Ю.М. и др. - № 96062333. Заявл. 1306.96 г.; опубл. 30.06.97 г. — Бюл. № 3.
10. Аносов В.Я., Погодин С.А. Основные начала физико-химического анализа. - М.-Л.: Изд-во АН СССР, 1947. — 876 с.
11. Ляпунов Н.А., Безуглая Е.П., Столпер Ю.М. и др. Создание мягких лекарственных средств на различных основах. Сообщение 1. Исследование реологических свойств мазей на водорастворимых основах // Фармаком. — 1999. — № 6. — С. 10-16.
12. Государственная фармакопея СССР. Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье. МЗ СССР. — 11-е изд., доп. — М.: Медицина, 1989. — 400 с.
13. European Pharmacopoeia 1997, 2000.
14. Даценко Б.М., Калиниченко Н.Ф., Лепяхин В.К. и др. Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению лекарственных препаратов для местного лечения гнойных ран. — М., 1989. — 45 с.
15. Lugano A.S. Etude du transport de principes actifs incorpores dans des emulsions liquides de type huile dans eau: These. ... doct. pharm. sci. № 1793. - Zurich, 1977. — 117 p.
16. Безуглая Е.П., Белов С.Г., Гунько В.Г. и др.. Под ред. Б.М.Даценко. Теория и практика местного лечения гнойных ран. — К.: Здоров'я, 1995. — 384 с.

Резюме

Столпер Ю.М., Ляпунов М.О., Безугла О.П., Ситник О.Ю., Зінченко О.А.

Разработка вагинальных суппозиториях антимикробной дїи на новых гидрофильных основах

Досліджені фізико-хімічні та біофармацевтичні властивості (температура плавлення, крихкість, реологічні властивості, осмотична активність та час розчинення) супозиторних основ, які складаються із проксанолу 268, пропіленгліколю, поліетиленоксиду 400 і комплексних емульгаторів, у залежності від концентрації проксанолу 268 і емульгаторів, співвідношення між вмістом пропіленгліколю й ПЕО 400, температури, а також параметрів технологічного процесу. На підставі проведених досліджень розроблені нові гідрофільні супозиторні основи, варіюючи склад яких, можна управляти їх фізико-хімічними та біофармацевтичними властивостями,

виходячи з медико-біологічних вимог, які пред'являються до препарату. Розроблені основи дозволяють збільшити ефективність і нешкідливість дїї препаратів у порівнянні з супозиторіями на жировій і поліетиленоксидній основах за рахунок спрямованості й виявленості дифузійних процесів. На підставі результатів досліджень супозиторних основ, а також розчинності й вивільнення лікарських речовин розроблені раціональні склади й технології ряду вагінальних супозиторіях антимікробної дїї.

Summary

Stolper Yu.M., Lyapunov N.A., Bezuglaya E.P., Sytnik O.Yu., Zinchenko A.A.

Development of antimicrobial vaginal suppositories based on the new hydrophilic bases

The physical and chemical properties (melting point, brittleness, rheological properties, osmotic activity and solution time) of suppository bases consisting from proxanol 268, propylene glycol, polyethylene oxide 400 and complex emulsifiers depending on the proxanol 268 and emulsifier concentration, the relationship between the propylene glycol and PEO 400 content, temperature, as well as the technological process parameters were studied. On the basis of the investigations carried out the new hydrophilic suppository bases were developed, varying the compositions of ones the control over their physico-chemical and biopharmaceutical properties can be exerted from the medical and biological requirements for the medicinal agent. The bases developed permit to increase the effectiveness and harmlessness of medicinal agent effect in comparison with the suppositories with the fat and polyethylene oxide bases, owing to orientation and pronouncement of diffusion processes. On the basis of the suppository bases study results, as well as the solubility and release of pharmaceutical substances the rational compositions and technologies of antimicrobial suppositories series were developed

Столпер Юрій Михайлович. Мл. научный сотрудник лаборатории жидких и мягких лекарственных средств ГНЦЛС (1997).

Ляпунов Николай Александрович. Зав. лабораторией жидких и мягких лекарственных средств ГНЦЛС. Доктор фарм. наук (1990). Профессор (1993). Член Редакционного Совета Государственной Фармакопеи Украины.

Безуглая Елена Петровна. Ст. научный сотрудник лаборатории жидких и мягких лекарственных средств ГНЦЛС (1996). Кандидат фарм. наук (1996).

Зінченко Александр Анатоліевич. Научный сотрудник лаборатории хроматографии ГНЦЛС (1980).

Ситник Оксана Юрьевна. Окончила Харьковский государственный университет (1997). Аспирант лаборатории радиохимии и радиологии НИИ химии при Харьковском национальном университете им. В.Н. Каразина.

Новое средство против лейкоза

Фармацевтическая компания Schering Health Care разработала принципиально новое лекарство для лечения одной из самых распространенных и тяжелых болезней крови - В-клеточного лимфолейкоза. Оно представляет собой моноклональные антитела к опухолевым клеткам. В отличие от обычных лекарств, антитела избирательно действуют на измененные лимфоциты, не повреждая при этом здоровые клетки.

Лимфолейкоз ежегодно выявляют у двух тысяч британцев. Чаще эта опухоль встречается у людей старше пятидесяти лет. Часть таких больных не нуждается в лечении, особенно в начальной стадии заболевания. Однако у остальных пациентов лейкоз протекает тяжело и требует интенсивной терапии. Ученые пытаются найти критерии, по которым можно выделять больных, которым необходимо назначать противоопухолевые средства.

Новый препарат оказался эффективным у трети больных, не поддающихся другой терапии. К его наиболее частым побочным эффектам относятся лихорадка с ознобом и инфекционные осложнения.

Научный руководитель Фонда исследования лейкозов Дэвид Грант (David Grant) высоко оценил результаты лечения антителами и отметил, что гематологи крайне заинтересованы в развитии новых направлений в терапии опухолей крови.

В-клеточный лейкоз - заболевание крови, при котором В-лимфоциты бурно размножаются в костном мозге, крови, печени и селезенке. При этом происходит угнетение кроветворения и иммунитета с многочисленными осложнениями, приводящими к гибели больного.

<http://www.lenta.ru>

Открытие онкологов поможет создать лекарство от ожирения

Ученые из университета Глазго установили причину быстрого похудения больных раком. Оказалось, что у них усиливается разрушение жировой ткани под действием особого белка, структуру которого удалось расшифровать. Эксперты надеются создать на основе этого открытия эффективное средство для лечения ожирения.

Как отметил профессор Малькольм Кеннеди (Malcolm Kennedy), больные раком худеют не оттого, что мало едят, а из-за интенсивного распада жира в организме. В этом участвует белок ZAG. В его структуре обнаружена неизвестная молекула

- лиганд, которая определяет способ, с помощью которого белок ZAG атакует жировые запасы.

Теперь ученые попытаются синтезировать вещество, действующее, как эта молекула. Будут разрабатываться и способы генной терапии ожирения с помощью белка ZAG.

Понимание механизма похудения поможет лечить не только ожирение, но и опасное для жизни истощение (кахексию) у онкологических больных. По мнению экспертов, новое направление исследований более перспективно, чем исследование гормона лептина, регулирующего аппетит. Эксперименты с лептином на животных дали положительные результаты, но у людей он оказался неэффективным.

Ожирение в Шотландии стало национальным бедствием. Им страдает каждый пятый шотландец. Особое беспокойство у медиков вызывает распространение ожирения у детей. Существующие препараты, хотя и вызывают снижение веса, но обладают многочисленными побочными эффектами и довольно дороги.

<http://lenta.ru>

Лекарство против рака на основе растительных гормонов

Британские ученые сообщили о том, что один из растительных гормонов может быть использован для разработки новых способов лечения рака. Один из растительных гормонов, индолилуксусная кислота (ИУК), контролирует рост побегов. Ученые использовали фрагмент ИУК для того, чтобы убить раковые клетки.

Гормон является безвредным для человека. Однако, когда ученые исследовали действие фрагмента ИУК, было показано, что он способен разрушить клетки опухоли, не задевая при этом здоровые ткани. По своему узконаправленному действию на раковые клетки фрагмент ИУК является очень эффективным, к тому же он не вызывает побочных эффектов, таких как выпадение волос или тошнота, что обычно происходит при химиотерапии.

Для того, чтобы получить фрагмент гормона, обладающий противоопухолевым действием, специалисты обрабатывали ИУК пероксидазой хрена.

Предварительные исследования показали, что новый лекарственный препарат убивает до 99 % раковых клеток независимо от типа рака. Теперь препарату предстоит пройти испытание на животных и человеке.

RECIPE.RU со ссылкой на News.Battery.Ru