

## Зміст

**В Європейській фармакопеї**

Асмолова Н.М.  
Участь України в роботі Комісії експертів Європейської фармакопеї ..... 4

Гризодуб О.І.  
Міжнародна конференція "Майбутнє обличчя Європейської фармакопеї" ..... 7

**Фітохімічні дослідження**

Літвиненко В.І., Попова Н.В., Волькович О.О.  
Цмини: ботанічна характеристика, хімічний склад, застосування. .... 9

Ветров П.П., Носовська Т.Д., Гарна С.В., Русінов О.І., Бойко В.А.  
Розробка комплексних технологій отримання фітопрепаратів ..... 15

**Ферменти**

Січкара Л.А., Корчагіна Л.М., Діхтярьов С.І.  
Пошук рослинних джерел інгібіторів протеїназ ..... 18

Корчагіна Л.М., Діхтярьов С.І., Болоховська В.А.  
Вивчення деяких властивостей ліполітичного ферменту, виділеного з *Oospora lactis* ..... 21

**Синтез та вивчення фармакологічних властивостей**

Коваленко С.І., Георгієвський Г.В., Мазур І.А., Сняк Р.С., Стець В.Р.  
Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості  
3-( $\beta$ -R- $\beta$ -оксіетил)-2-R<sub>1</sub>-6-R<sub>2</sub>-8-R<sub>3</sub>-хіназолін-(3H)-4-онів ..... 24

Безуглий П.О., Крючкова Т.М., Дроговоз С.М.  
Хімічне та біологічне вивчення деяких похідних антрахінону підгрупи алізарину ..... 28

**Синтез**

Зайцев О.І., Молчанов В.І., Жуковін В.І., Жуковіна О.В.  
Фізико-хімічні аспекти отримання синтетичних алюмосилікатів  
для створення лікарських засобів комплексної дії ..... 33

**Будова та властивості**

Левітін Є.Я., Філімонова Н.І.  
Антивірусна активність та просторова структура заміщених бензиліденгідразидів  
4-нітро-2-хлорбензойної кислоти ..... 37

**Готові лікарські засоби**

Башура Г.С., Шакіна Т.М., Хомякова А.Г., Перешивайло Т.Н.,  
Компанієць Є.І., Ефоян А.С., Волков В.Г., Бондарев В.І.  
Актуальні напрямки у створенні аерозольних лікарських препаратів ..... 39

Нікітюк В.Г., Шемет Н.О.  
Наповнювачі для капсул, їх різноманітність та особливості ..... 42

**Аналіз**

Куліков А.Ю., Верушкін О.Г., Шкляєв С.А.  
Високоєфективна рідинна хроматографія в фармацевтичному аналізі.  
Повідомлення 1. Колонка L1 або силікагель із прищепленими октадецильними групами.  
До питання про взаємозамінюваність колонок. .... 47

Чушенко В.М., Діхтярьов С.І., Шабатура О.О., Карамова О.Е.  
Використання гель-хроматографії у дослідженні та аналізі полісахаридів ..... 56

Рибаченко А.І.  
Дослідження фенольного складу препарату Ерікан. .... 61

Назаренко Т.М., Хворост О.П., Беліков В.В., Сербін А.Г.  
Кількісне визначення дубильних речовин у рослинах роду ліщина ..... 64

**Фармакологічні дослідження**

Котляр В.О., Шенгур В.Ф., Васильченко Є.О.  
Рекутан – фітопрепарат для застосування в різних галузях медицини.  
Повідомлення 3. Експериментальне обґрунтування застосування в гастроентерології. .... 68

**Клінічне вивчення**

Фадєєнко Г.Д., Белоконь І.Ф., Заболотний В.О., Чепелюк В.І.  
Ефективність препарату «Полідеканіт» при лікуванні  
виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки. .... 73

Сторінка редакції ..... 76

## Содержание

**В Европейской фармакопее**

Асмолова Н.Н.  
Участие Украины в работе Комиссии экспертов Европейской фармакопеи ..... 4

Гризодуб А.И.  
Международная конференция "Будущее лицо Европейской фармакопеи" ..... 7

**Фитохимические исследования**

Литвиненко В.И., Попова Н.В., Волькович О.А.  
Бессмертники: ботаническая характеристика, химический состав, применение ..... 9

Ветров П.П., Носовская Т.Д., Гарная С.В., Русинов А.И., Бойко В.А.  
Разработка комплексных технологий получения фитопрепаратов ..... 15

**Ферменты**

Сичкарь Л.А., Корчагина Л.Н., Дихтярев С.И.  
Поиск растительных источников ингибиторов протеиназ ..... 18

Корчагина Л.Н., Дихтярев С.И., Болоховская В.А.  
Изучение некоторых свойств липолитического фермента, выделенного из *Oospora lactis*. ..... 21

**Синтез и изучение фармакологических свойств**

Коваленко С.И., Георгиевский Г.В., Мазур И.А., Свняк Р.С., Стец В.Р.  
Синтез, физико-химические и биологические свойства  
3-( $\beta$ -R- $\beta$ -оксиэтил)-2-R<sub>1</sub>-6-R<sub>2</sub>-8-R<sub>3</sub>-хиназолин-(3H)-4-онов ..... 24

Безуглый П.А., Крючкова Т.Н., Дроговоз С.М.  
Химическое и биологическое изучение некоторых производных антрахинона  
подгруппы ализарина ..... 28

**Синтез**

Зайцев А.И., Молчанов В.И., Жуковин В.И., Жуковина О.В.  
Физико-химические аспекты получения алюмосиликатов для создания  
лекарственных препаратов комплексного действия ..... 33

**Строение и свойства**

Левитин Е.Я., Филимонова Н.И.  
Антивирусная активность и пространственная структура замещенных  
бензилиденгидразидов 4-нитро-2-хлорбензойной кислоты ..... 37

**Готовые лекарственные средства**

Башура Г.С., Шакина Т.Н., Хомякова Л.Г., Перешивайло Т.Н.,  
Компанеев Е.И., Ефоян А.С., Волков В.Г., Бондарев В.И.  
Актуальные направления в создании аэрозольных лекарственных препаратов. .... 39

Никитюк В.Г., Шемет Н.А.  
Наполнители для капсул, их разнообразие и особенности ..... 42

**Анализ**

Куликов А.Ю., Верушкин А.Г., Шкляев С.А.  
Высокоэффективная жидкостная хроматография в фармацевтическом анализе.  
Сообщение 1. Колонка L1 или силикагель с привитыми октадецильными группами.  
К вопросу о взаимозаменяемости колонок. .... 47

Чушенко В.Н., Дихтярев С.И., Шабатура О.А., Карамова О.Е.  
Использование гель-хроматографии в исследовании и анализе полисахаридов ..... 56

Рыбаченко А.И.  
Исследование фенольного состава препарата Эрикан ..... 61

Назаренко Т.Н., Хворост О.П., Беликов В.В., Сербин А.Г.  
Количественное определение дубильных веществ в растениях рода лещина ..... 64

**Фармакологические исследования**

Котляр В.А., Шенгур В.Ф., Васильченко Е.А.  
Рекутан - фитопрепарат для применения в различных областях медицины.  
Сообщение 3. Экспериментальное обоснование применения в гастроэнтерологии ..... 68

**Клиническое изучение**

Фадеев Г.Д., Белоконов И. Ф., Заболотный В. А., Чепелюк В. И.  
Эффективность препарата «Полидеканит» при лечении язвенной болезни  
желудка и двенадцатиперстной кишки ..... 73

Страница редакции ..... 76

Шановні колеги!

Від імені Державного наукового центру лікарських засобів, Науково-експертного фармакопейного центру та редакції вітаю Вас на сторінках першого в третьому тисячолітті номера журналу "Фармаком".

Головним завданням фармацевтичної галузі України у двадцять першому столітті лишається забезпечення населення нашої країни вітчизняними якісними, ефективними, доступними та конкурентоспроможними лікарськими засобами. Вирішити цю проблему можливо лише консолідувавши зусилля науки, освіти й виробництва та шляхом інтеграції з європейським і світовим співтовариством.

Саме ці питання будуть і надалі знаходити своє відображення на сторінках нашого видання.

Запрошуємо до подальшого співробітництва науковців, виробників, освітян і сподіваємося на плідну співпрацю.

Бажаємо всім авторам, передплатникам і читачам "Фармакому" успіхів у благородній діяльності в ім'я охорони здоров'я українського народу.

Головний редактор журналу "Фармаком"  
академік МІА В.П. Георгієвський

## В Європейській фармакопеї

Асмолова Н.Н.

Научно-экспертный фармакопейный центр

### Участие Украины в работе Комиссии экспертов Европейской фармакопеи

Асмолова Наталия Николаевна с 1985 г. по окончании Харьковского госуниверситета работает в ГНЦАС. Ст. науч. сотрудник лаборатории хроматографии. Канд.фарм.наук (1997). Руководитель группы по разработке монографий на готовые лекарственные средства и фармако-технологические тесты отдела ГФУ Научно-экспертного фармакопейного центра (1997), эксперт Европейской фармакопеи (2001).

В соответствии с Постановлением Кабинета Министров № 244 от 19.03.97 г. Украина взяла курс на интеграцию в Европейское сообщество и с февраля 1998 года первой среди стран СНГ получила статус страны - наблюдателя в Европейской Фармакопейной Конвенции (наблюдателями Европейской фармакопеи являются также прибалтийские страны - бывшие республики СССР). Представителем Украины в Европейской фармакопее является Фармакопейный комитет, ныне - Научно-экспертный фармакопейный центр.

Как страна - наблюдатель Украина имеет право участвовать в работе Комиссий экспертов Европейской фармакопеи. Данный вопрос был обсужден в Европейской фармакопее и, по согласованию с Фармакопейным центром, представитель Украины вошел в Комиссию экспертов № 12 Европейской фармакопеи «Галеновые препараты» (далее - Комиссия).

Название Комиссии не совпадает с существующим у нас традиционным понятием «галеновые препараты». Комиссия рассматривает вопросы, связанные с разработкой монографий на все дозированные лекарственные формы и фармако-технологические тесты.

Первое заседание Комиссии, в котором принимал участие представитель Фармакопейного центра проходило с 4 по 7 февраля 2001 г. в Страсбурге. Это было 113 заседание Комиссии экспертов № 12 Европейской фармакопеи.

#### *Компетенция Комиссии*

Комиссия экспертов № 12 «Галеновые препараты» — это одна из более чем 20 комиссий Европейской фармакопеи, которая, как уже было сказано выше, занимается рассмотрением монографий на дозированные лекарственные формы и фармако-технологические тесты.

#### *Основные направления работы Комиссии*

- представление монографий на дозированные лекарственные формы и фармако-технологические тесты для утверждения на сессии Европейской фармакопеи;

- гармонизация требований к дозированным лекарственным формам и фармако-технологическим тестам между ведущими фармакопеями мира.

#### *Состав Комиссии*

В работе Комиссии принимают участие 17 экспертов, 9 специалистов и 2 наблюдателя (включая представителя Украины). Председатель комиссии — проф. Кристенсен (Дания), секретарь — м-м Мерсье (Франция), она же является секретарем Европейской фармакопеи. Эксперты и специалисты -это представители стран-членов Европейской фармакопеи: Великобритании, Бельгии, Германии, Голландии, Дании, Испании, Италии, Турции, Франции, Финляндии, Швеции, Швейцарии. Это как сотрудники уполномоченных органов своих стран, так и представители фирм-производителей лекарственных препаратов. Наблюдателями являются представители Украины и Эстонии.

#### *Организация работы Комиссии*

Работа Комиссии строится следующим образом. Материалы, подготовленные секретариатом Европейской фармакопеи, рассылаются экспертам для ознакомления. Эксперты присылают в Европейскую фармакопею предложения и замечания по конкретному вопросу, представляя свою точку зрения как мнение делегации каждой страны. Секретариат Европейской Фармакопеи информирует всех членов Комиссии об этих замечаниях и предложениях. Таким образом, еще до начала заседания Председатель и все члены Комиссии ознакомлены с мнением друг друга. Как видно, самому заседанию предшествует огромная работа как секретариата Европейской фармакопеи, так и экспертов.

(Следует отметить, что заседания Бюро Фармакопейного центра проводятся аналогичным образом, причем круг вопросов, рассматриваемых на заседаниях Бюро, даже шире, чем рассматриваемых на заседании Комиссии).

На заседании Комиссии готовятся документы для представления на сессию Европейской фармакопеи. Секретариат Европейской фармакопеи предлагает вариант монографии для обсуждения на заседании Комиссии, где делегации различных стран высказывают свое мнение по данной монографии и вносят предложения по рассматриваемому вопросу. Для представления на сессию Европейской фармакопеи Комиссией на этом заседании было подготовлено 4 монографии на лекарственные формы и 6 монографий на фармако-технологические тесты. (Все эти монографии, за исключением монографии «Препараты для применения в полости рта», подготовлены Научно-экспертным фармакопейным центром к выпуску в Фармакопее Украины 1-го издания (в редакции Европейской фармакопеи 1997 г.)).

#### *Повестка дня заседания Комиссии*

113 заседание Комиссии проходило в течение 2 дней. Повестка дня включала 8 разделов, состоящих из 25 вопросов, то есть была очень насыщена. Хотелось бы остановиться на некоторых вопросах, представляющих интерес для нас.

Одним из вопросов, вызвавших бурную дискуссию на заседании Комиссии, был вопрос о включении в монографию «Таблетки» требований к таблеткам с риской. Части таблеток, имеющих риск, должны выдерживать требования, указанные для единицы дозированного лекарственного средства по однородности содержания или массы (монографии 2.9.5 и 2.9.6. Европейской фармакопеи, 1997).

Этот вопрос возник вследствие того, что в настоящее время уполномоченные органы различных стран имеют различные требования к таблеткам с риской. В журнале *Pharmeuropa* 7.2.(1995) 298-302 был приведен обзор и показано, что однородность массы разделенных на части таблеток, в основном, превосходит пределы, указанные в монографиях 2.9.5. и 2.9.6. по определению однородности массы или содержания для единицы дозированного лекарственного средства. Даже изменение этого теста, допускающее увеличение пределов по отклонениям в массе в два раза, приведет к тому, что 50 % исследуемых препаратов будет забраковано. На

разделение таблеток оказывают влияние такие факторы, как размер и форма таблетки, форма и глубина риски.

Для рассмотрения на заседании Комиссии был предложен вариант, где требование однородности содержания или массы распространялось только на те таблетки с риской, доза которых является «критической». Это дополнение вызвало возражение всех делегаций, так как трудно определить однозначные параметры критической дозы препарата. Кроме этого, большинство делегаций предлагало уточнить способ разделения таблеток и пересмотреть критерии, которым должны соответствовать разделенные части таблеток.

В процессе дискуссии было решено это требование вынести в раздел «Производство» монографии «Таблетки». Это означает, что производитель в процессе разработки препарата обязан представлять уполномоченному органу материалы по указанному тесту. В будущем это требование будет включено в раздел «Требования» и будет необходим контроль всех таблеток с риской на соответствие данному тесту.

В связи с введением требований в монографию «Таблетки» для таблеток с риской делегацией Британии внесено следующее дополнение к статье «Однородность содержания для единицы дозированных лекарственных средств» 2.9.6.: «Если таблетки имеют риск, требования также применяются к разделенным частям таблеток, если части таблеток содержат менее 2 мг действующего вещества или менее 2 % от общей массы. Разделение проводят следующим способом: надевают хирургические перчатки, берут таблетку большим и указательным пальцами каждой руки (при этом положение риски (верху или низу) не имеет значения) и, не нажимая ногтями разламывают таблетку».

Таковую же операцию разделения предлагают проводить для определения однородности указанных таблеток по массе. Разделенные части таблеток должны соответствовать требованиям однородности массы, указанным в статье 2.9.5. Европейской фармакопеи, 1997.

Как видно из вышесказанного, введение данного теста приведет к повышению требований как к технологии вышеуказанных таблеток, так и к качеству их анализа. Поэтому отечественным производителям таблеток с рисками следует быть готовым к введению вышеуказанных требований.

Одним из интересных вопросов был также вопрос о распадеемости таблеток. Дополнительно к используемому прибору для опре-

деления распадаемости Европейская Фармакопея для определения распадаемости больших таблеток предлагает применять прибор, содержащий вместо 6 цилиндрических трубок с внутренним диаметром 21.5 мм (метод А) 3 цилиндрические трубки с внутренним диаметром 33 мм (метод Б). Конструкция этого прибора взята из Фармакопеи США 24 изд. (там он используется для определения распадаемости пищевых добавок <2040>). Однако, в предложенном к рассмотрению методе Б имелись некоторые различия по допустимому для проведения теста температурному интервалу, частоте поднятия – опускания корзинки, которые необходимо гармонизировать с методом А.

Заслуживающим внимания является рассматриваемый на заседании Комиссии вопрос о включении в раздел «Фармако-технологические испытания» определения характеристической скорости растворения субстанций. Этот тест заключается в том, что при определенных условиях из определенного количества субстанции создается таблетка, которую затем погружают в определенную среду растворения и измеряют количество вещества, перешедшее в раствор через определенное время. Эта характеристика позволяет оценить химические свойства субстанции, контролируя такие параметры, как площадь поверхности субстанции, которая подвергается воздействию среды растворения, гидродинамические условия проведения опыта, температуру, ионную силу и рН растворяющей среды. Характеристическую скорость растворения субстанции вычисляют построением графика зависимости интегрального количества растворенного вещества на единицу поверхности таблетки от времени. Этот параметр выражают в миллиграммах вещества в минуту на см<sup>2</sup>. Он позволяет оценить такие свойства субстанции, как кристаллическую структуру, кристалличность, аморфизм, полиморфизм, псевдоморфизм, размер частиц и удельную площадь поверхности. Все делегации отметили, что включение данного испытания в фармакопею позволяет получить ценную информацию о свойствах субстанции. Показатель «характеристическая скорость растворения» давно и широко известен, однако, делегации многих стран выразили пожелания более детально описать аппаратуру для изготовления таблетки, дать ссылку на конкретный прибор, который следует использовать для определения указанной величины.

На заседании был рассмотрен проект монографии «Истираемость таблеток без обо-

лочки» (2.9.7.). В проекте монографии приведены изменения по отбору таблеток для испытания по сравнению с процедурой, указанной в Европейской фармакопее, 1997. Указана масса таблеток, используемых для испытания: для таблеток, имеющих массу 650 мг и менее, испытываемый образец должен иметь массу 6,5 г. В текущей монографии Европейской Фармакопеи для испытания таблеток такой массы необходимо было использовать 20 таблеток. Делегация Швейцарии высказала мнение о том, что для этого испытания в предлагаемом проекте в некоторых случаях необходимо использовать большое количество таблеток. Например, для таблеток массой 50 мг – 130 штук, для таблеток массой 90 мг – 72 таблетки. Это экономически невыгодно, и делегация высказала мнение о том, что для данного испытания достаточно использовать 20 таблеток, как было оговорено ранее. Поэтому делегация внесла предложение: для испытания на истираемость для таблеток массой 650 мг и менее масса испытываемого образца должна составлять 6,5 г. Однако, по разрешению уполномоченного органа для испытания можно использовать не менее 20 таблеток.

В вынесенном на заседание Комиссии проекте монографии предложено для испытания на истираемость таблеток массой более 650 мг отбирать 10 таблеток. Это требование не изменилось по сравнению с редакцией монографии Европейской фармакопеи, 1997. Кроме того, указано, что для шипучих и жевательных таблеток допускаются отклонения в нормировании данного показателя. В проекте монографии приведено указание о том, что для гигроскопичных таблеток для данного испытания необходимо контролировать влажность (относительная влажность должна быть менее 40 %).

Также одним из важных вопросов было представление для рассмотрения на сессии Европейской фармакопеи монографии «Препараты для применения в полости рта». К данным препаратам относятся промывки, растворы и суспензии для полоскания десен, мягкие лекарственные средства для применения в полости рта, капли, спреи, сублингвальные спреи для применения в полости рта, пастилки, сублингвальные и щечные таблетки, капсулы для применения в полости рта и др. Рассматривалось определение каждой группы препаратов и требования, которым они должны соответствовать. (Такой монографии еще нет в Государственной фармакопее Украины (ГФУ)).

На заседании Комиссии рассматривался вопрос по гармонизации требований к ситовому анализу. Было предложено дополнить классификацию порошков и методы анализа Европейской фармакопеи более подробными материалами из фармакопеи США такими, как принципы аналитического просеивания, подготовка образца, методы перемешивания, определение конечной точки просеивания, метод сухого просеивания, метод мокрого просеивания, выражение результатов. Кроме этого при классификации порошков (Монография Европейской фармакопеи 1997 г., 2.9.12. «Ситовой анализ») было предложено использовать более информативную классификацию измельченности порошков - использование верхнего и нижнего пределов размеров частиц, которые проходят через сито определенного размера. Например, не менее 95 % частиц проходит через сито с размером отверстия 1000 мкм (верхний предел), и не более 10 % частиц проходит через сито с размером отверстия 125 мкм (нижний предел). (Интересно отметить, что в процессе обсуждения монографии ГФУ Бюро Фармакопейного центра предлагало внести такие

же дополнения, то есть мнение наших специалистов совпало с мнением специалистов Комиссии № 12 Европейской фармакопеи).

#### *Краткие итоги*

Как известно, начиная с 2002 г. Европейская фармакопея будет издавать 3 приложения в год. Учитывая, что Государственная фармакопея Украины должна быть гармонизована с Европейской фармакопеей, в такие же сроки должны выходить и приложения ГФУ. Это накладывает большую ответственность на Фармакопейный центр и всех, кто принимает участие в разработке ГФУ.

Участие Украины в работе Комиссии Европейской фармакопеи позволяет гармонизовать требования ГФУ с требованиями Европейской фармакопеи в соответствии с курсом интеграции нашей страны в Европейское сообщество, а также позволяет оперативно решать вопросы, возникающие при разработке монографий. Это ускоряет работу по созданию ГФУ, которая является базой для всех нормативных документов, регламентирующих качество лекарственных средств.

Гризодуб А.И.

Научно-экспертный фармакопейный центр

### **Международная конференция “Будущее лицо Европейской фармакопеи”**

Гризодуб Александр Иванович. Окончил химфак Харьковского государственного университета (1971). Зав. Лабораторией хроматографии ГНЦАС. Зам. Директора Научно-экспертного Фармакопейного центра по научной работе (1992). Кандидат хим. наук (1982). Доктор хим. наук (1990). Профессор (1996). Действительный член Нью-Йоркской Академии Наук (1994). Член Международной Ассоциации Официальных Аналитических Химиков (1997).

8-9 февраля 2001 г. в г. Канн, Франция, состоялась международная конференция «Будущее лицо Европейской фармакопеи». Организатор конференции — Европейский директорат по качеству медикаментов (EDQM). EDQM создан 26 мая 1994 г. на базе Секретариата Европейской фармакопеи в связи с появлением у Секретариата дополнительных функций. EDQM охватывает все виды деятельности, связанные с созданием, экспериментальной проверкой, публикацией и реализацией Европейской фармакопеи (ЕФ), выдачей сертификатов соответствия монографии ЕФ, а также аттестацией и реализацией стандартных образцов (СО) ЕФ.

Подобные обобщающие («отчетные») конференции EDQM проводит один раз в 5 лет накануне выхода нового издания ЕФ. Последняя такая конференция («Видение Европейской Фармакопеи в 21 веке») проходила в декабре 1996 г. в Праге (от Украины на ней присутствовали сотрудники Фармако-

пейного комитета проф. А.И. Гризодуб и М.Г. Левин). На таких конференциях присутствуют представители стран - постоянных членов ЕФ, стран-наблюдателей (среди них - Украина), представители фирм-производителей, научные работники и т.д. На конференциях заслушиваются отчеты EDQM о проделанной работе, вскрываются трудности в работе и намечаются перспективы развития ЕФ на последующие 5 лет. Отчетные конференции обычно проходят в острых дискуссиях, поскольку фармакопейные требования обязательны к выполнению и затрагивают интересы всех фармацевтических предприятий, а также контролирующих органов.

Участие в конференции осуществляется по приглашению EDQM. На данной конференции от Украины присутствовал Зам. Директора Научно-экспертного фармакопейного центра проф. А.И. Гризодуб. Других представителей фармакопейных органов стран СНГ не было. Представители стран Балтии

были приглашены на конференцию в качестве делегаций стран - наблюдателей.

В этом году выйдет в свет первое издание Государственной Фармакопеи Украины (ГФУ). Согласно Техническому заданию, ГФУ должна быть гармонизирована с ЕФ и, в то же время, учитывать особенности развития отечественной фармацевтической промышленности. В настоящее время введено в действие Дополнение 2001 года к ЕФ, ряд статей которого (в частности, общая статья «Методы разделения») вызывает сомнения своими очень жесткими требованиями. Данная конференция EDQM была посвящена аналитическим аспектам ЕФ, что представляло особую важность для Научно-экспертного фармакопейного центра. Кроме того, на конференции впервые было анонсировано 4 издание ЕФ, которое выйдет летом 2001 года.

### *Краткие сведения о конференции*

На конференции рассматривались такие основные вопросы:

- 1) Согласование пределов содержания с точностью аналитических методик (пленарные доклады).
- 2) Вопросы разработки и введения стандартных образцов (СО) (секционные доклады).
- 3) Новые фармакопейные методы анализа (секционные и несколько пленарных докладов).

На конференции присутствовали представители стран Европейского сообщества (как официальные структуры, так и представители предприятий и научные работники) и ассоциированных с ним стран: Польши, Венгрии, Чехии и др.. Все доклады и общение на конференции проходило на английском языке.

Согласно заявке, А.И. Гризодуб присутствовал на обсуждении первых двух вопросов и, частично (пленарные доклады), на третьем.

На конференции были определены такие основные направления развития ЕФ:

- исключение методов анализа, использующих токсичные реактивы и растворители (ртуть, хлороформ, бензол и т.д.);

- исключение ненужных тестов, т.е. тестов, контролируемых примеси или параметры, наличие которых невозможно в условиях GMP; речь идет, прежде всего, о показателях «Сульфатная зола» и «Тяжелые металлы», так как их не может быть в субстанциях, выпускаемых по требованиям GMP; данный вопрос интенсивно обсуждался также и для вспомогательных веществ;

- введение новых методов анализа: ближней ИК-спектроскопии, Рамановской спектроскопии и т.д.;

- полная замена ТСХ на ВЭЖХ при контроле примесей;

- метрологическое обеспечение фармакопейных методик.

Большинство докладов в той или иной мере было посвящено ВЭЖХ. Последний вопрос (метрология) был основным. Представители фирм-производителей устроили настоящий бой ЕФ по поводу общей статьи ЕФ, 2001 «Методы разделения», которая устанавливает неоправданно жесткие требования к относительному стандартному отклонению в тесте «Пригодность хроматографической системы». Представители предприятий доказывали, что такие требования не выполнимы на практике. Представители ЕФ пообещали внести коррективы, в частности, расширить допуски содержания для методик ВЭЖХ и учитывать погрешность пробоподготовки, которая во многих монографиях ЕФ метрологически некорректна (последний вопрос был поднят А.И. Гризодубом).

Работа отдельной секции была посвящена разработке и использованию СО: как фармакопейных СО (ФСО), так и рабочих СО (РСО). Наиболее интересным и важным был доклад Миллера (Зав. Лабораторией ЕФ) по ФСО. В нем были подробно изложены все аспекты создания и использования ФСО. Представители предприятий, естественно, говорили об РСО. По-видимому, проблема дороговизны ФСО является для производителей настолько актуальной, что некоторые из них вносили предложения о максимальном сокращении применения СО при контроле примесей и замене их относительными откликами и т.д.. Однако, это не нашло поддержки у представителей ЕФ.

Значительное количество докладов было посвящено метрологическим вопросам практического применения ВЭЖХ. Были приведены факты, свидетельствующие о двусмысленности, во многих случаях, понятий «эффективность», «коэффициент разделения», «относительное стандартное отклонение» и т.д.. Вносились предложения по усовершенствованию применения этих величин.

Часть докладов была посвящена новым фармакопейным методам: ближней ИК-спектроскопии, Рамановской спектроскопии, капиллярному электрофорезу и т.д.. Наиболее важным новым методом анализа является, безусловно, ближняя ИК-спектроскопия, преимущества которой при контроле производ-



ства и конечного продукта были убедительно продемонстрированы в ряде сообщений.

#### Главные выводы

1. Следует усилить метрологический контроль монографий ГФУ и АНД. Особенно это касается АНД, которая во многих случаях метрологически несостоятельна (в частности, пробоподготовка).

2. Общую статью ЕФ, 2001 «Методы разделения» целесообразно включать в ГФУ. Она метрологически недостаточно обоснована. Возможно, в ЕФ, 2002, будут изменения к этой статье.

3. Создаваемая в настоящее время система разработки СО в Научно-экспертном фармакопейном центре, в целом, идет в русле требований ЕФ. Следует подумать о возможности сокращения применения СО примесей в АНД там, где это возможно, заменяя их относительными откликами.

4. Следует учитывать возможность появления в ближайшее время монографий ЕФ, в которые входят методики контроля, использующие ближнюю ИК-спектроскопию. К сожалению, предприятия Украины, а также контролирующие и экспертные органы к этому совершенно не готовы (по причине отсутствия соответствующих приборов).

## Фітохімічні дослідження

УДК 615. 322. 582. 998]. 074

Літвиненко В.І., Попова Н.В., Волькович О.О.  
Державний науковий центр лікарських засобів  
Національна фармацевтична академія України

### Цмини: ботанічна характеристика, хімічний склад, застосування.

Проведена порівняльна характеристика рослин роду цмин. Досліджено хімічний склад рослин по різних класах хімічних сполук: фенольні сполуки (флавоноїди, фенолкарбонові кислоти, кумарини), полісахариди, амінокислоти, карбонові кислоти. Встановлено кількісний вміст основних груп біологічно активних речовин. Показана перспективність використання сировини цмину італійського поряду зі цмином пісковим.

Рослини роду цмину - *Helichrysum* Mill. - багаторічні трав'янисті рослини або напівчагарники, які часто мають сиве забарвлення завдяки густому опушенню [1].

Рід *Helichrysum* Mill. дуже поліморфний, та його таксономія заснована на недостатньо виражених, мінливих ознаках, що обумовлені віком рослини та умовами росту [49].

Рід *Helichrysum* Mill. об'єднує біля 500 видів, що зустрічаються у помірних зонах Старого Світу, у Південній Африці (Капський півострів, острів Мадагаскар, Маскаренські острови), Австралії, Малої Азії, Ірану. Ареал роду розміщується у межах 30-50° північної та 20-40° південної широти помірного поясу [15].

Цмини - світлолюбні рослини, що зустрічаються на відкритих та зігріваємих схилах. Вони дуже добре пристосовані до ґрунтів із важкими механічними властивостями: розщілини скель, кам'янисті, глинисті схили тощо [15].

На території країн СНД головним центром видової різноманітності роду є Південний Кавказ (див. табл. 1). Найбільші площі ареалів на території Кавказу мають види *H. undulatum*, *H. plicatum*, *H. graveolens*, *H. arme-*

*niun* [21]. У Середній Азії зустрічаються рослини п'яти з наведених видів (табл. 1). В Україні - *H. arenarium*, *H. Graveolens* [4,5,17,22].

Овдієнко О.А. [21, 23] пропонує виділити ще два ряди цминів: *Pseudoundulata* Ovdienko ser. nov. та *Polyphylla* Ovdienko ser. nov. Відповідно до цієї класифікації, до першого ряду треба віднести такий вид, як *H. sosnovskyi* Grossh.; до другого - *H. polyphyllum* Ledeb. Серед *H. undulatum* Ledeb. Овдієнко О.А. виділяє два підвиди: var. *undulatum* (syn. *H. rubicundum* (C.Koch) Grossh.) та var. *plinthocalyx* (C.Koch) Sosn.

Морфолого-хемотаксономічний аналіз кримсько - кавказьких цминів, проведений Осиповою О.А., свідчить про наявність самостійного виду *H. sosnovskyi* та відокремлення різновиду цмину хвилястого *H. undulatum* Ledeb. var. *plinthocalyx* (C. Koch) Sosn. Цими вченими на підставі аналізу морфологічних ознак, біологічних особливостей та хімічного складу підтверджується видова самостійність видів *H. armenium* (Fisch. et Mey) D.C. та *H. araxinum* (Takht. et Kirp.) [21,25,48].

У районах природного розповсюдження цмину італійського зустрічаються інші види цминів, які дуже схожі на нього за хімічним складом та біологічною активністю:

- на території Південної Африки - *H. pedunculatum*, *H. aureonitens*, *H. crispum*, *H. melanaste* [51, 54, 65,68,];
- на території Греції - *H. amorginum* [56];
- на території Балеарських островів - *H. rupestre*, *H. ambiguum* [66];
- на території Іспанії - *H. melaleucum*, *H. obconicum* [67];
- на території острова Мадагаскар та в Руанді - *H. odoratissimum*, *H. lavanduloides*, *H. Gymnocefalum* [68,69].

Для промислової заготовки використовують цмин пісковий, найбільші зарості якого охоплюють північні та центральні області України (врожайність вологих суцвіть дикорослого цмину біля 0.1 т/га). З 1967 року на ЗДС у Полтавській області цмин пісковий інтродують (врожайність сухих суцвіть 0.8-1.4 т/га) [5,13,17,46,47].

Однак, останнім часом об'єми заготовки цмину піскового скорочуються та не задовольняють потреб аптечної мережі та медичної промисловості, у зв'язку зі скороченням площ дикорослого цмину. Крім вище згаданих видів, у Криму (радгосп «Райдуга» Сімферопольського району) вдало культивується як ефіроолійна рослина цмин італійський (вро-

жайність сухих суцвіть досягає 2-3 т/га), батьківщиною якого є середземноморське узбережжя Європи та Північної Африки [27].

#### Хімічний склад рослин роду цмин.

Відповідно до літературних даних у досліджених видах цмину виявлено біля 50 сполук фенольної природи, які накопичуються у надземній частині рослини. В основному, це аглікони та глікозиди флавоноїдів, кумарини, похідні оксикоричних кислот та деякі інші. Найбільший набір флавоноїдних глікозидів серед досліджених рослин має *H. polyphyllum*, *H. plicatum* та *H. graveolens* (22-27 сполук), а також *H. arenarium* (24 сполуки) [24,32].

#### 1. Фенольні сполуки.

**1.1. Флавоноїди.** Якісний склад основних флавоноїдів та їх глікозидів наведений у вигляді таблиці (табл. 2). В основному, для рослин цього роду добре відомі О-глікозиди, однак, такі рослини, як цмин приквітковий та цмин клейкий містять С-глікозиди (орієнтин та гоморієнтин) [24,33].

За даними Літвиненка В. І. та Сала В.П. [24] у сировині цмину піскового вміст суми флавоноїдів склав 3.5-7%, у цмині самаркандському-6.58-15.3%. Вміст флавоноїдів визначався у перерахунку на ізогеліхризин. Вміст ізогеліхризину склав 1.31-1.5% та 3.7-4%, відповідно [2,4].

Таблиця №1

#### Поширення рослин роду цмину на території СНД [15]

Латинська назва виду	Українська назва виду	Ареал поширення
<b>Ряд I Arenaria Kirp</b>		
<i>H. undulatum</i> Ledeb.	ц. хвилястий	Південний Кавказ
<i>H. arenarium</i> (Z.) Moench	ц. пісковий	Кавказ, більшість районів Європейської частини, деякі райони Сибіру, Україна
<i>H. tianschanicum</i> Rgl.	ц. тяньшанський	горні хребти Таджикистану
<i>H. kopetdagense</i> Kirp.	ц. копетдагський	гори Копетдагу
<b>Ряд II Mussaeana Kirp.</b>		
<i>H. nuratavicum</i> Krasch.	ц. нуратавський	Ендемічний хребет Нуратау (Узбекистан)
<i>H. Mussae</i> Nevski	ц. Муссе	Паміро-Алтай
<b>Ряд III Plicata Kirp.</b>		
<i>H. polyphyllum</i> Ledeb.	ц. багатолістий	Кавказ
<i>H. plicatum</i> (Fisch. et Mey) D.C.	ц. складчастий	Кавказ
<i>H. graveolens</i> (Bieb.) Sweet -	ц. дуже запашний	Кавказ, Крим, Середня Азія
<i>H. maracandicum</i> M. Pop. ex Kirp.	ц. самаркандський	Середня Азія
<b>Ряд VI Aroxina Kirp.</b>		
<i>H. armenium</i> (Fisch. et Mey) D.C.	ц. вірменський	Кавказ
<i>H. araxinum</i> (Takht. et Kirp.)	ц. араксинський	Середня Азія, Кавказ
<b>Ряд V Callichrysa Kirp.</b>		
<i>H. callichrysum</i> (Fisch. et Mey) D.C.	ц. золотистий	Кавказ
<i>H. pallasii</i> (Spreng) Ledeb.	ц. Паласа	Кавказ
<i>H. polylepis</i> (Bordz. et Grossh.)	ц. багатоматочковий	Середня Азія, Кавказ
<i>H. aurantiacum</i>	ц. оранжевий	Південний Кавказ
<i>H. italicum</i> (Roth.) Guss.	ц. італійський	Середземномор'я, культивується в Україні.

Смирнова Л.П. та Первих Л.Н. пропонують визначати суму флавоноїдів цмину піскового методом диференціальної спектрофотометрії з використанням комплексоутворюючих реагентів у перерахунку на рутин (кількісний вміст суми флавоноїдів за цими даними у суцвіттях цмину піскового склав 2.68-6.88%) [37].

Флавоноїдним компонентам препарату «Фламін» притаманні халконфлавонові ізомери ізогеліхризину та геліхризину [35].

Літературні дані про флавоноїдний склад деяких цминів флори Південної Африки та Середземномор'я свідчать, що з пагонів *H. aureonitens* був виділений 3,5,7-тригідроксифлавоон, або галангін, з надземної частини *H. odoratissimum* були ізольовані такі сполуки, як 3,5-дигідрокси-6,7,8-триметоксифлавоон, або геліхризетин та 3-0-метилкверцетин [69,62].

Надземна частина цмину італійського, крім визначених у таблиці флавоноїдних агліконів, містить також глікозиди: 3-глюкозид кемпферолу, 5-глюкозид нарингеніну та 4,2,4',6'-тетрагідроксихалкон-2-глюкозид, ге-

ліхризид (6-п-кумароат ізокверцетрину), та 7-галактозид 5,6,7,8,3',4'-гексагідроксифлавоону [9,10,16,58].

Кількісне визначення суми фенольних сполук цмину італійського було проведено нами у спиртовому екстракті спектрофотометричним методом у перерахунку на хлорогенову кислоту та кверцетин, тому що за даними попереднього хроматографічного аналізу саме ці сполуки є переважаючими. Результат склав 27.9-29.0% та 13.6-14.3%, відповідно [30].

**1.2. Оксикоричні кислоти.** Аналіз літературних даних свідчить про наявність у рослинах роду цмину п-кумарової, кофейної та ферулової кислот. Крім оксикоричних кислот рослини багаті на інші фенолкарбонові кислоти [40,43,44,45].

Серед монокофеїлхінних кислот (МКХК) виявлені неохлорогенова, або 3-0-кофеїлхінна кислота; кріптохлорогенова кислота, або 4-0-кофеїлхінна кислота; хлорогенова, або 5-0-кофеїлхінна кислота.

Таблиця №2

Якісний склад фенольних сполук рослин роду цмин [23]

Види цмину		<i>H.arenarium</i>	<i>H.araxinum</i>	<i>H.armenium</i>	<i>H.graveolens</i>	<i>H.maracandicum</i>	<i>H. pallasii</i>	<i>H. plicatum</i>	<i>H.polyphyllum</i>	<i>H. osnovskyi</i>	<i>H.undulatum</i>	<i>H. italicum</i>
Флаволи	апігенін	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
	лютеолін	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Флавоноли	кемпферол	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+
	кверцетин	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Флаванони	астрагалін	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
	нарінгенин	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+
	геліхризин А	+	+	+	-	+	+	+	+	+	-	-
	геліхризин В	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-
	геліхризин	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Халкони	ізогеліх-ризин	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Вміст суми флавоноїдів у суцвіттях, %		6.5	4.5	4.0	7.0	10.2	6.7	4.0	7.0	4.5	4.5	10.3

Дикофеїлхіні кислоти (ДКХК) представлені 1,3-дикофеїлхінною, 1,4-дикофеїлхінною, 1,5-дикофеїлхінною, 3,5-дикофеїлхінною, 4,5-дикофеїлхінною кислотами [40,43,44,45].

Цей клас фенольних сполук найбільш досліджений для цмину італійського. Чолпонбаєвим К.С. [43] визначено, що кількісний склад водних екстрактів залежить від умов їх отримання. Найбільший вихід фенольних сполук спостерігається для відвару (ГФ XI), основними компонентами якого є флавоноїди (10-20% від загальної суми фенольних сполук) та оксикоричні кислоти (80-90%). Загальна сума хлорогенової кислоти серед МКХК складає 69.04%, серед ДКХК – 53.86% припадає на долю 1,5-дикофеїлхіної кислоти.

На базі наведених вище даних розроблена методика кількісного аналізу екстракту суцвіть цмину італійського методом ВЕРХ, яка може бути використана для стандартизації сировини цмину італійського за вмістом кофеїлхінічних кислот [43,45].

**1.3. Кумарини.** Якісний склад цих сполук досконало досліджений у двох видах цмину (самаркандському та пісковому). Рослини містять скополетин, або 6-метокси-7-гідроксикумарин (основна частина), а також умбеліферон, або 7-гідроксикумарин, та ескулетин, або 6,7-дигідроксикумарин. Методами паперової та тонкошарової хроматографії у порівнянні зі стандартними зразками нами було встановлено, що цмин італійський містить скополетин та кумарин. Літературні дані свідчать про наявність у цієї рослини кумарану - біталіну А або 12-гідрокситреметону [3,8,16].

**1.4. Похідні фталевої кислоти.** Сполуки цього класу представлені, в основному, 5-метокси-7-гідроксифталідом, який був ідентифікований у надземній частині *H. arenarium*, *H. plicatum*, *H. polyphyllum*. Суцвіття *H. arenarium* та *H. italicum* містять 5,7-дигідроксифталід та 5,7-диметоксифталід та їх глікозиди [70,71].

## 2. Полісахариди.

Цмин пісковий містить полісахаридний комплекс, який складається з гомоґалактуронану та пектової кислоти. Після гідролізу виявлені галактуронова кислота (88%), галактоза (3.25%), глюкоза (2.1%), арабіноза (2.3%), ксилоза (2.1%), рамноза (0.8%) [6,52,53].

Нами був виділений та проаналізований комплекс полісахаридів цмину італійського (вихід складає біля 7%). Серед моносахаридів, отриманих після гідролізу полісахаридного комплексу, ідентифіковані рамноза, арабіно-

за, галактоза, глюкоза та глюкуронова кислота [29,30].

## 3. Біологічно активні речовини різних груп.

Цмин пісковий містить також дитерпенові спирти, стерини, жирні кислоти, інозит та неідентифіковані фенольні пігменти [71].

У проаналізованому нами водному екстракті цмину італійського ідентифіковані такі амінокислоти: лізин, серин, аланін, пролін, метіонін; карбонові кислоти: яблучна, бурштунна, винна. Для трави цмину італійського також було визначено вміст вільних карбонових кислот (3.23% + 0.17) та загальну суму вільних та зв'язаних кислот (4.09% + 0.25) [29,30].

В результаті хімічного аналізу біологічно активних сполук суцвіть цмину складчастого (територія Азербайджану) виявлені наступні сполуки: вітамін К, аскорбінова кислота, дубильні речовини (біля 3%), а також терпеноїд геліотрин [63]. Деякі рослини роду цмин містять поліізопрен – каучук [12].

У суцвіттях цмину вірменського німецькими вченими був ідентифікований стероїд - глюкуроїд β-сітостерину та циклітол L-інозит [60, 57].

У суцвіттях цминів італійського, прямоствячого та складчастого ідентифіковані флороґлюциноли: італіпірон, плікатіпірон, геліпірон [14,20]. Крім цього цмин італійський містить тритерпени: α-амірин, уваол, урсулову кислоту та її лактон; стерол - β-сітостерол [14,16].

Більшість рослин роду цмину не мають запаху та не містять ефірної олії. Найбільш відомий цмин пісковий містить лише 0.04% ефірної олії. Цмин італійський містить 1.25-1.36% ефірної олії. Основними компонентами цієї олії є α-пінен, β-пінен, камфен, цитронелол та нерол [26,27,28,38,41,42].

Рослини роду цмину, в залежності від ґрунту на яких вони ростуть, здатні до накопичення солей таких елементів, як Fe, Cu, Ni, Se, Al, Br [31].

## Застосування рослин роду цмину в медичній практиці.

До офіційних видів роду *Helichrysum* Mill. відносять *Helichrysum arenarium* - цмин пісковий, квітки якого включено до ГФ XI [7], а також до Фармакопей Польщі та Німеччини [59,60,61,62]; *Helichrysum italicum* - цмин італійський, якість трави якого регламентується ФС 42-2137-92 «Цветки бессмертника итальянского резано-пресованные» та ФС 42-2138-92 «Цветки бессмертника итальянского» [50,51].

Найбільш широко використовують рослини роду цмину як жовчогінні та протимікробні засоби [20,39,55,59].

На сьогоднішній день медичне застосування мають такі препарати цмину: квітки цмину піскового (*Flores Helichrysi arenarii*), екстракт цмину піскового (*Extractum flores Helichrysi arenarii siccum*), препарат «Фламін» (*Flaminum*), який містить суму флавоноїдів цмину піскового, Мазь аренарину 1 % (*Unguentum arenarini 1%*) [19]. Основними біологічно активними компонентами препарату є нарінгенін, похідні фталевої кислоти [34,36]. Також квітки цмину піскового входять до складу жовчогінних зборів №1 та №2 [19] та до складу препаратів, що проходять стадію клінічних досліджень холефлавін, фластапіол, препарату поліфітохол [10,11,18].

### Висновки

Аналіз, узагальнення та систематизація літературних та експериментальних даних про стан сировинної бази рослин роду цмину, їх хімічний склад, лікарські засоби та біологічну активність доводять перспективність використання рослин цього роду для комплексної переробки сировини та створення препаратів на основі флавоноїдів, кумаринів, оксикоричних кислот, ефірних олій та полісахаридів.

Наведено, що для цминів піскового та італійського загальними є наступні класи біологічно активних речовин: флавоноїди (лютеолін, кемпферол, кверцетин, нарінгенін, ізогеліхризин), оксикоричні кислоти (о-кумарова, кофейна, ферулова), тому, у зв'язку з недостатньою заготовівлю суцвіть цмину піскового, можна рекомендувати цмин італійський як перспективну сировину з метою створення препаратів з жовчогінною, протимікробною та противірусною активністю.

### ЛІТЕРАТУРА:

1. Аскерова Р.К. Род *Helichrysum* Mill. /Флора Азербайджана, 1961.- Т.8.-С.215-221
2. Баймухамбетов М.А., Исмагамбетов А.И., Омйралиев М.О. Состав флавоноидов *Helichrysum tagasanticum*// В кн.: Актуальные проб. фарм.-Алма-Ата,- С. 58-59
3. Баймухамбетов М.А., Комиссаренко Н.Ф. Кумарины *Helichrysum tagasanticum*././ Химия природ. соедин.-1989.- №5.-С.722.
4. Баймухамбетов М.А., Никонов Г.К. *Helichrysum tagasanticum*- новое сырье для получения желчегонных средств// Растит. ресурсы.-1983.-Т.19.- №1.-С.100
5. Бородин А.И., Богарада А.П., Максименко А.И. Выращивание бессмертника песчаного в лесостепной зоне УССР// Растит.ресурсы.-1973.-т.9.-№3.-С.430-432
6. Горин А.Г., Сысоева К.Н. О полисахаридном составе соцветий бессмертника, тысячелистника, пижмы// В сб.:Соврем. проб. Фарм. науки и практики (тез. докл.2 съезда фармацевтов УССР).-Киев.-1972.- С.732-733

7. Государственная Фармакопея СССР.-В 2-х т.-XI-е изд., доп.-М.:Медицина.-1987.
8. Деркач А.И., Комиссаренко Н.Ф. Кумарины соцветий *Calendula officinalis* и *Helichrysum arenarium*// Химия природ. соедин.-1986.- №6.-С.777.
9. Запесочная Г.Г., Дзядевич Г.В., Карасартов Б.С. Фенольные соединения *Helichrysum italicum*// Химия природ. соедин.-1990.- № 3.-С.409.
10. Запесочная Г.Г., Первых Л.Н., Дзядевич Т.В. О-ацилгликозиды флавоноидов *Aerva lanata* и *Helichrysum italicum*//Тез.докл. 5 Всес.симп.по фено. соедин. Секция химии.-Таллин, -1987.-С.38
11. Зинченко Т.В., Максютин Н.П., Пасечник И.Х. Новый комбинированный препарат «Фластапиол»// В сб.:Соврем. проб. Фарм.науки и практики (тез. докл.2 съезда фармацевтов УССР).-Киев.-1972.-С.789-790
12. Ильин М.М. Каучуконосы флоры СССР/ Каучук и каучуконосы в 2-т.-М.. -1953.- Т.2.- С.9-104
13. Исайкина А.П. Бессмертник песчаный в некоторых районах лесостепной зоны Украины// В сб. науч. работ ВНИИЛР.-1975.- №8.-С.11-12
14. Караев А.И., Алиев Р.К. Химический состав цветков бессмертника складчатого, произрастающего в Азербайджане и действие препарата на свертываемость крови././Докл. АН АЗССР 1955.-Т.11.- №7.- С.483-490
15. Кирпичников М.Э. Цмин, бессмертник.- *Helichrysum* Mill./Флора СССР.1959. Т.25. -С.404-430.
16. Кудрявцева Т.В. Химическое изучение бессмертника итальянского (*Helichrysum italicum* (Roth.) Guss./ Автореф. дисс. канд.фарм.наук. М.-1992.-25с.
17. Ладыгина Е.Я. Бессмертник песчаный// Фармация.-1991.-Т.40.- №2.-С.89-91.
18. Максютин Н.П., Зинченко Т.В., Пасечник И.Х., Шморгул С.С., Эль-Коммос М.И. Новый жовчогінний препарат «Фластапіол»// Фармац. журн.-1981.-№5.-С.68
19. Машковский М.Д.. Лекарственные средства: Пособие по фармакотерапии для врачей: В 2-х т.-13-е изд., новое.-Харьков: Торсинг.-1997.
20. Мелкумян И.С., Мусаелян М.С. Некоторые данные по физиологической активности видов *Helichrysum*// Фитонциды. Результаты, перспективы и задачи исследования.-Киев.-1972.-С.74-75
21. Овдиенко О.А. Крымско-кавказские виды рода *Helichrysum* Mill (эколого-географическое, морфолого-биологическое, фитохимическое, систематическое изучение и перспективы использования). /Автореф. дисс. канд.биол.наук, Донецк.-1977.
22. Овдиенко О.А., Бондаренко Н.К., Рабинович Н.М. Перспективы введения в культуру *Helichrysum italicum* (Roth.) Guss. в Крыму// Растит. ресурсы.-1987.-Т.23. - №4.-С.543.
23. Овдиенко О.А., Литвиненко В.И., Сало В.П., Шретер А.И. Количественно-систематическое изучение крымско-кавказских видов рода бессмертник- *Helichrysum* Mill. //Бюлл. МОИП.- 1977.-Т.82.- №2.-С.74-87.
24. Овдиенко О.А., Сало В.П., Пакалн Д.А., Спиридонов В.Н., Литвиненко В.И, Прокопенко А.П., Шретер А.И. Сравнительное фитохимическое изучение соцветий различных видов бессмертника// Хим.-фармац. журнал.-1977.-Т.11.- №10.-С.102-105.
25. Овдиенко О.А., Шретер А.И. Высотная приуроченность видов *Helichrysum* Mill. на Кавказе// Растит. ресурсы.-1988.- №4.-С.532.
26. Осипова Е.А. Анатомические и морфологические особенности *Helichrysum italicum* в связи с его эфиромасличностью// Бот.журнал.-1971.-Т.56.- №10.-С.1499-1511
27. Осипова Е.А. Интродукция *Helichrysum italicum* (Roth.) Guss в Крыму, его биология, эфиромасличность и перспективы использования// Автореф. дисс. канд. биол. наук. -Донецк.-1973.- 23с.

28. Осипова Е.А. Локализация эфирного масла у бессмертника итальянского// Труды Никит. Бот. Сада.-1971.- №2.-С.55-60.
29. Попова Н.В., Литвиненко В.И., Мартынов А.В., Волькович О.А. Бессмертник итальянский - перспективное лекарственное растение// Достижения сучасної фармації та перспективи її розвитку у новому тисячолітті: Матеріали 5 Національного з'їзду фармацевтів України 1999р.-Х.-С.322.
30. Попова Н.В., Волькович О.О. Фітохімічне вивчення цмину італійського // Тези доповідей студ. науч. конф. Харьков.-1998.-С.86
31. Почему растения лечат/ Ловкова М.А., Рабинович Н.М., Пономарева С.М., Бузук Г.Н. -М.: Наука, 1989.-С.195-196.
32. Прокопенко С.И., Спиридонов В.Н., Литвиненко В.И., Чернобай В.Т., Оболенцева Т.В., Хаджай Л.И., Татарко З.И. Фенольные сполуки цмину та їх біологічна активність// Фармац. журн.-1972.-№4.-С.37
33. Прокопенко С.И., Спиридонов В.Н., Литвиненко В.И., Чернобай В.Т. Флавоноидные агликоны соцветий *Helichrysum arenarium*// Фармац. журн.-1972.-№4.-С.649-650.
34. Рашба О.Я. Деякі компоненти аренарину та їх антибактеріальна дія// Мікробіол. журн.-1964.-Т.26.-№2.-С.26-31.
35. Ручкин В.Е., Руленко І.А., Литвиненко В.І., Тюкавкіна Н.А., Колесник Ю.А., Попова Т.П. Халкон-флаванована ізомеризація компонентів фламіну// Фармац. журн.-1988.-№3.-С.63-66.
36. Смирнов В.В., Неграш А.К. Аренарин – новый антимикробный препарат для офтальмологической практики// Офтальмолог. журн. – 1985.-№7.-С.444
37. Смирнова А.П., Первых Л.Н. Количественное определение суммы флавоноидов в цветках бессмертника песчаного// Химико-фармац. журн.-1998.-Т.32.-№6.-С.35-38.
38. Смолянская Т.И. Некоторые результаты исследования эфирных масел бессмертника итальянского// Бюл. Никит. Бот. Сада.-1973.- №2.-С.26-29.
39. Современная фитотерапия /Под ред. В. Петкова.-София: медицина и физкультура.-1988.-С.106-108.
40. Тюкавкина Н.А., Чолпонбаев К.С., Запесочная Г.Г., Ручкин В.Е. Исследование состава водного экстракта цветков бессмертника итальянского методом ВЭЖХ// В кн.: Достиж. в обл. фарм. и хим. токс. анализа.-1990. М.-С.26-29
41. Чиркина Н.Н., Осипова Е.А. Антимикробные свойства эфирных масел бессмертника итальянского, культивируемого в Крыму.// В кн.: Науч. докл. высш. школы. Биол. науки.-1974.- №1.-С.86-89.
42. Чиркина Н.Н., Осипова Е.А. Антимикробные свойства эфирных масел бессмертника итальянского.// Биологич. Науки.-1974.- №1(12).-С.86-89
43. Чолпонбаев К.С. Анализ и стандартизация водного экстракта цветков бессмертника итальянского.// Автореф. дисс. канд. фарм. наук.-М.-1990.-25с.
44. Чолпонбаев К.С., Ручкин В.Е., Тюкавкина Н.А. Кофеоилхинные кислоты водного экстракта цветков бессмертника итальянского// Здравоохранение Киргизии.-1990. -№2.-С.29-30
45. Чолпонбаев К.С., Ручкин В.Е., Тюкавкина Н.А., Запесочная Г.Г. Количественный анализ кофеоилпроизводных цветков бессмертника итальянского методом высокоэффективной жидкостной хроматографии// Фармация.-1991.-Т.40.- №2.-С.67
46. Шохина Н.К., Валуцкая А.Г. Опыт интродукции *Helichrysum arenarium* (Z.) Moench в Новосибирскую область // Растит. ресурсы.-1984.-№4.-С.515-524
47. Шререр А.И., Исайкина А.Л. Географическое распространение и природные запасы бессмертника песчаного на Украине.// Растит. ресурсы.-1974.-Т.10.-№1.-С.19-26
48. Шререр А.И., Овдиенко О.А., Зайко Л.Н. Распространение видов *Helichrysum* Mill. на Кавказе и в Крыму// Бот. журнал.-1977.- Т.62.- №6.-С.900
49. Шхнян А.С. Род *Helichrysum* Mill. в Армении// Новости систематики высших раст.-1986.- Т.23.-С.198-205
50. Цветки бессмертника итальянского. ВФС 42-2138-92
51. Цветки бессмертника итальянского резано-прессованные. ВФС 42-2137-92.
52. Эльшами И.Э., Горин А.Г. Полисахариды бессмертника песчаного// Тез. докл. 3-го съезда фармацевтов УССР, 1979 г.-Харьков.- С.232
53. Эльшами И.Э. Получение и исследование полисахаридов соцветий бессмертника песчаного./ Автореф. дисс. канд. фарм. наук, Харьков-1979 – 22с.
54. Afolayan AJ, Meyer JJ. The antimicrobial activity of 3,5,7-trihydroxyflavone isolated from the shoots of *Helichrysum aureonitens*// J. Ethnopharmacol.-1997.- Vol.57.- #3.-P.177-181
55. Albert Y. Leung. Encyclopedia of common natural ingredients used in food, drugs, and cosmetics.-New York.: John Wiley & Sons
56. Chinou IB, Roussis V, Perdetzoglou D. Chemical and antibacterial studies of two *Helichrysum* species of Greek origin.// Planta Med.-1997.-Vol.63.-№2.-P181-183
57. Cubukcu B., Yuksel V. Constituents of anatolian medicinal plants. Flavonoids of *Helichrysum armenium*// Lloidia.1982.Vol. 45, №2, P.137-139
58. Facino RM, Carini M, Franzol L// Phytochemical characterization and radical scavenger activity of flavonoids from *Helichrysum italicum* G. Don (Compositae).- Pharmacol Res.-1990.-Vol.22.-№6.-P. 709-721
59. Farmacopea Polska : Warszawa: PZWL, 1970, T2, 872 s.
60. Hegnauer R. Chemotaxonomie der Pflanzen: Bd 1-6. Basel; Stuttgart, 1964. Bd 3 743 S.
61. Hoppe H.A. Drogenkunde Bande 1, Angiospermen 8 Auflage., Walter de Gruyter, Berlin, 1975.-1312 s.
62. Reynolds L.E.F. Martindeile. The extra Pharmacopea-29 ed.-L.: Pharm. press.-1989.-1896p.
63. Mericli A.H. Helipyrene and 5-metoxy-7-hydroxyphtalide from *Helichrisum plicatum* D.C.// Istanbul univ/ eczacilik fak mecm.- 1983.- №19.- p.65-69.
64. Meyer JJ, Afolayan AJ. Antibacterial activity of *Helichrysum aureonitens* (Asteraceae).// J. Ethnopharmacol.-1995.-Vol. 47.-№2.-P.109-111.
65. Meyer JJ, Dilika F. Antibacterial activity of *Helichrysum pedunculatum* used in circumcision rites// J. Ethnopharmacol.-1996.-Vol.26.-№1.-P. 51-54
66. Rios JL, Recio MC, Villar A. Isolation and identification of the antibacterial compounds from *Helichrysum stoechas*.-1991.-J. Ethnopharmacol.-Vol. 33.-№1-2.-P.51-55
67. Rivera D, Obon C. The ethnopharmacology of Madeira and Porto Santo Islands, a review// J. Ethnopharmacol 1995.-Vol. 46(2).-May.-P.73-93
68. Salie F, Eagles PF, Leng HM// Preliminary antimicrobial screening of four South African Asteraceae species.-J. Ethnopharmacol.-1996.-Vol.52.-№1.-P 27-33.
69. Van Puyvelde L, De Kimpe N, Schamp N. Isolation of flavonoids and a chalcone from *Helichrysum odoratissimum* and synthesis of helichrysetin // J. Nat. Prod.-1989.-Vol.52(3).-May-Jun.-P.629-633.
70. Vrkoc J., Herout V., Sorm F. Isolierung der kristallinen Dststandteile der Sandstrohlblume *Helichrisum arenarium*. // Coll. Czechosl. Chem. Commun.- 1959.- Vol.24., № 12.- P.3938-3954
71. Vrkoc J., Ubik K., Sedmera P. Phenolic extractives from the achems of *Helichrisum arenarium*// Phytochemistry.-1973.- Vol. 12.- №8.-P.2062

*Резюме*

Литвиненко В.И., Попова Н.В., Волькович О.А.

**Бессмертники: ботаническая характеристика, химический состав, применение.**

Проведена сравнительная характеристика растений рода бессмертник. Исследован химический состав по различным классам химических соединений: фенольные соединения (флавоноиды, фенолкарбоновые кислоты, кумарины), полисахариды, аминокислоты, карбоновые кислоты. Установлено количественное содержание основных групп биологически активных соединений. Показана перспективность использования сырья бессмертника итальянского наряду с бессмертником песчаным.

*Summary*

Litvinenko V.I., Popova N.V., Volcovich O.A.

**The botanical characteristic, chemical composition and therapeutical uses of Helichrysum Mill.**

The comparative analysis of Helichrysum Mill. genus plants has been carried out. The chemical content of various substances: phenolic compounds (flavonoids, phenol

carboxylic acids, coumarins), polysaccharides, amino and carboxylic acids has been studied. The quantitative content of the basic groups of biologically active substances was determined. The perspective of the Helichrysum italicum along with Helichrysum arenarium use was demonstrated.

**Литвиненко Василь Иванович** (1932 н.). Закінчив ХФІ (1959). Доктор хімічних наук (1995). Професор, академік ІА України (2000). Зав. лаб. фенольних препаратів ДНЦЛЗ (1980).

**Попова Наталія В'ячеславівна.** Закінчила ХФІ (1981). Кандидат фармацевтичних наук (1985). Доцент кафедри фармакогнозії НФАУ.

**Волькович Ольга Олександрівна.** Закінчила УкрФА (1998). Старший лаборант кафедри фармакогнозії НФАУ.

УДК 661.12.123:615.4

Ветров П.П., Носовская Т.Д., Гарная С.В., Русинов А.И., Бойко В.А.  
Государственный научный центр лекарственных средств

**Разработка комплексных технологий получения фитопрепаратов**

В ГНЦЛС разработана комплексная технология переработки лекарственного растительного сырья, позволяющая из отходов пищевой промышленности (жом плодов аронии черноплодной, плодов рябины обыкновенной, облепихи и томатов) путем последовательной экстракции растворителями различной полярности получать биологически активные вещества. На основе этих веществ созданы, проходят клинические испытания и выпускаются препараты различного фармакологического действия. Отходы комплексной переработки полностью могут быть использованы в животноводстве в качестве кормовых добавок.

Современные фитопрепараты, число которых в последние годы имеет отчетливую тенденцию к росту, обладают рядом неоспоримых достоинств. Они широко используются при комплексном лечении различных заболеваний, отличаясь высокой эффективностью, низкой токсичностью, легкой усвояемостью и возможностью длительного применения без риска возникновения побочных явлений [1,2].

В настоящее время номенклатура растительных препаратов (по данным специалистов разных стран) составляет от 30 до 50 % от общего объема выпускаемых лекарственных средств. Ситуация, сложившаяся сегодня на фармацевтическом рынке Украины, характеризуется ростом потребности в фитохимических лекарственных средствах на фоне уменьшения природных запасов лекарственного растительного сырья (ЛРС), во многом обусловленном его нерациональным использованием [3].

Повышение эффективности использования лекарственного растительного сырья может быть достигнуто совершенствованием технологии производства препаратов и использованием отходов, расширением ассортимента лекарственных форм и увеличением объема их производства.

Одним из направлений рационального использования сырьевых ресурсов и снижения себестоимости выпускаемых препаратов является разработка технологий комплексной переработки ЛРС, позволяющих из одного растительного объекта получать несколько фармакологически активных субстанций.

Комплексная переработка лекарственного сырья и совершенствование технологий известных фитопрепаратов является одним из традиционных направлений работы лаборатории технологии фитохимических производств ГНЦЛС.

Цель данной работы — показать на отдельных объектах возможность разработки комплексных технологий получения препаратов

растительного происхождения из лекарственного и пищевого сырья.

### *Материалы и методы*

Объектами исследования служили плоды аронии черноплодной, рябины обыкновенной, облепихи и семена томатов.

Для получения липофильных комплексов в качестве экстрагентов использовали сжиженный дихлордифторметан, гидрофильных комплексов — воду очищенную, густого экстракта и красителя — водно — спиртовые растворы и воду подкисленную. Белково — полисахаридный комплекс из водных экстрактов осаждали этанолом.

При использовании в качестве экстрагента дихлордифторметана экстракцию проводили в замкнутом цикле установки для экстрагирования сжиженными газами, разработанной в ГНЦЛС.

### *Результаты и их обсуждение*

Предложенные комплексные технологии предусматривают последовательную обработку сырья экстрагентами различной полярности с получением при этом различных групп биологически активных веществ. Экстракцию целевых продуктов проводили растворителями, селективными по отношению к соединениям различной химической природы, извлекая эфирные и жирные масла, аминокислоты, полисахариды, витамины, макро — и микроэлементы, фенольные соединения.

Так, с помощью предложенной технологии из аронии черноплодной было получено масло аронии (субстанция), на основе которого разработаны лекарственные средства: Аромелин в виде мази — каротиноидсодержащий препарат противовоспалительного, ранозаживляющего и радиопротекторного действия и Бальзам аронии черноплодной — лечебно — профилактическое средство. Эти препараты разрешены к медицинскому применению и промышленному выпуску. Из аронии черноплодной были также получены густой экстракт, краситель и белково — полисахаридный комплекс [4].

Путем комплексной переработки плодов рябины обыкновенной были выделены гидрофильный и липофильный концентраты. На основе последнего разработан Сорбилин — масляный каротиноидсодержащий препарат репаративного, противовоспалительного и гастропротекторного действия и суппозитории с сорбиолом (маслом рябины обыкновенной). После успешных клинических испытаний Сорбилин разрешен к медицинскому применению [5].

Из семян томатов, являющихся отходами переработки томатов в пищевой промышленности, последовательно получены липофильная и белково-полисахаридная фракция. На основе липофильного комплекса семян томатов разработан антисклеротический препарат Ликоперсикол, разрешенный к клиническим испытаниям [6].

Таким образом, из одного вида сырья выделены субстанции различной химической природы, на основе которых созданы препараты разной направленности фармакологического действия и разработаны различные лекарственные формы: растворы, мази, суппозитории, капсулы, экстракты, гранулы, сиропы.

Полученные субстанции могут быть использованы не только как основа для лекарственных препаратов, но и для биологически активных добавок и косметических средств.

С использованием в качестве экстрагента сжиженного дихлордифторметана в лаборатории была также разработана новая, более эффективная технология производства облепихового масла из жома плодов облепихи, получаемого в качестве отхода при производстве сока пищевой промышленностью. Разработанная технология, являющаяся, таким образом, составной частью технологии комплексной переработки плодов облепихи, освоена на ряде предприятий фармацевтической и пищевой промышленности.

Отработанный шрот после получения биологически активных субстанций еще содержит полезные природные соединения, благодаря которым он может быть использован как кормовая добавка в практической ветеринарии.

### *Выводы*

Разработаны технологии комплексной переработки плодов аронии черноплодной, рябины обыкновенной, облепихи и семян томатов, которые позволили путем последовательной обработки сырья растворителями различной полярности получать биологически активные субстанции липофильной, полифенольной и белково — полисахаридной природы.

На основе этих субстанций созданы, проходят клинические испытания и выпускаются препараты Аромелин, Бальзам аронии черноплодной, Сорбилин, Ликоперсикол, Облепиховое масло.

Отходы комплексной переработки плодов аронии черноплодной, рябины обыкновенной, облепихи и семян томатов могут быть



использованы в животноводстве в качестве кормовых добавок.

Широкое промышленное использование таких комплексных технологий позволит не только расширить номенклатуру отечественных фитопрепаратов, но и более рационально использовать имеющиеся в Украине ресурсы лекарственного растительного сырья.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Мазурина М.В., Степанова Э.Ф., Василенко Ю.К., Новоселов С.Н. Изучение возможности использования водного извлечения из кукурузных рылец для создания рациональных лекарственных форм // Физиолого-биохимические аспекты изучения лекарственных растений: Мат. междунар. совещ., посвящ. памяти В.Г. Миная. — Новосибирск, 1998. — С. 131–132.
2. Степанова Э.Ф., Кузякова Л.М., Андреева И.Н., Москаленко С.В. Разработка липосомального геля с экстрактами лавра и донника. Использование его для лечения и профилактики травматических отеков // Там же. — С. 158–159.
3. Георгиевский В.П., Дихтярев С.И., Губин Ю.И., Литвиненко В.И., Ветров П.П. Фитохимия в Украине — итоги и перспективы // Фармаком. — 1999. — № 3-4. — С. 39–43.
4. Ветров П.П., Гарная С.В., Русинов А.И. Арония черноплодная — источник ценных биологически активных веществ // Достижения современной фармації — в медицинскую практику: Мат. наук. — практ. конф., посвящ. 75-летию Укр. фармац. академії. — Харьков, 1996. — С.188–189.
5. Кушнир И.Э., Чернова В.М. «Сорбилин» в лечении хронических гастритов // Науч. — практ. конф. «Новое в диагностике и лечении заболеваний органов пищеварения»: Тез. докл. — Харьков, 1994. — С.37–38.
6. Вершкова И.В., Ветров П.П., Жуков Г.А. Фитохимические исследования семян томатов // Фармаком. — 1992. — № 1. — С. 30–31.

#### Резюме

Ветров П.П., Носовська Т.Д., Гарна С.В., Русинов О.І., Бойко В.А.

#### Розробка комплексних технологій отримання фітопрепаратів

У ДНЦЛЗ розроблена комплексна технологія переробки лікарської рослинної сировини, яка дозволяє з відходів харчової промисловості (жом плодів аронії чорноплодної, плодів горобини звичайної, обліпихи й томатів) шляхом послідовної екстракції розчинниками

різної полярності отримувати біологічно активні речовини. На основі цих речовин створені, проходять клінічні випробування й випускаються препарати різної фармакологічної дії. Відходи комплексної переробки повністю можуть бути використані у тваринництві в якості кормових добавок.

#### Summary

Vetrov P.P., Nosovskaya T.D., Garnaya S.V., Rusinov A.I., Boyko V.A.

#### Development of complex technology of phytopharmaceuticals production

The complex technology of plant raw materials treatment permitting to produce the biologically active substances from the food industry waste products - pulp of black chokeberry (*Aronia melanocarpa*), mountain ash (*Pyrus aucuparia*), sea buckthorn (*Hippophaë*) and tomato fruits - by a sequential extraction with the solvents of various polarity was worked out. On the basis of these substances the pharmaceuticals with various pharmacological effect have been created, put on the clinical trials and manufactured. The complex processing waste products may be completely used in the stock-breeding as the feed additives.

**Ветров Петр Прокопьевич.** Окончил Харьковский политехнический институт (1970). Работает в ГНЦЛС (1970). Зав. лабораторией технологии фитохимических производств (ЛТФП). Кандидат фарм. наук (1983).

**Носовская Таисия Дмитриевна.** Окончила Донецкий госуниверситет (1971). Работает в ГНЦЛС (1971). Ст. науч. сотр. ЛТФП (1994). Кандидат фарм. наук (1990).

**Гарная Светлана Васильевна.** Окончила Харьковский фарминститут (1982). Работает в ГНЦЛС (1982). Ст. науч. сотр. ЛТФП (1999). Кандидат фарм. наук (1990).

**Русинов Александр Иванович.** Окончил Харьковский политехнический институт (1981), Военную академию химической защиты (1985). Работает в ГНЦЛС (1991). Науч. сотр. ЛТФП. Кандидат тех. наук (2000).

**Бойко Валерий Анатольевич.** Окончил Харьковский политехнический институт (1993). Работает в ГНЦЛС (1993). Инженер I категории ЛТФП (1998).

## Ферменты

УДК 577.152.3.042.2:615.322

Сичкарь Л.А., Корчагина Л.Н., Дихтярев С.И.  
Государственный научный центр лекарственных средств

### Поиск растительных источников ингибиторов протеиназ

Проведены исследования по выявлению трипсинингибирующей активности семян, клубней и корнеплодов различных видов и сортов сельскохозяйственных растений, культивируемых на территории Украины. Для получения лекарственного препарата - ингибитора трипсина выбраны семена *Glycine max* сортов «Аркадия одесская» и «Солнечная». Установлена корреляционная зависимость между содержанием растворимого белка и активностью ингибитора трипсина в запасующих органах исследованных растений.

Сериновые протеиназы и их ингибиторы, присутствующие в крови и тканях организма, играют важную роль в поддержании гомеостаза. При различных воспалительных заболеваниях, таких как панкреатит, перитонит, пиелонефрит, аллергические реакции, ожоговая болезнь, бронхиальная астма и др., имеет место повышенная активация протеолитических ферментов, которые могут разрушать окружающие ткани в очаге воспаления. В этом случае оправдано применение лекарственных средств на основе ингибиторов протеиназ [1, 2].

В настоящее время в клиниках применяются лекарственные средства, включающие ингибиторы животного и синтетического происхождения [2]. Представляют интерес растительные источники ингибиторов протеолитических ферментов. Например, известно, что семена многих растений, в частности, различных видов и сортов семейств *Fabaceae* (бобовые) и *Solanaceae* (пасленовые) отличаются высоким содержанием белков - ингибиторов протеолитических ферментов [3].

Целью данной работы является поиск растений семена, клубни и корнеплоды которых обладают протеиназингибирующей активностью и перспективны в отношении создания лекарственного средства для лечения энзимопатий, сопровождающихся повышенной активацией протеолитических ферментов.

#### Материалы и методы

В работе использованы семена 39 видов, 128 сортов растений различных семейств, культивируемых на территории Украины, урожая 1997-1998 гг., а также клубни картофеля и корнеплоды моркови и свеклы.

Исследовали трипсинингибирующую активность (ТИА) семян, клубней и корнеплодов.

Зрелые семена измельчали на кофейной мельнице, заливали дистиллированной водой в отношении 1 : 10 (вес/объем) и выдерживали в течение 1 ч при комнатной температуре и постоянном перемешивании механической мешалкой. Экстракт отделяли центрифугированием при 3000 г в течение 15 мин. Полученные экстракты использовали для определения ТИА.

Клубни и корнеплоды измельчали, отжимали сок и смешивали с водой в отношении 1:2.

Протеолитическую активность трипсина определяли по модифицированному методу Ансона [4] с казеином в качестве субстрата.

Активность ингибитора трипсина (ИТ) оценивали, принимая активность трипсина за 100 %, расчет активности ингибитора проводили на 1 г муки образца семян каждого растения.

Общий белок в экстрактах определяли методом Лоури [5].

В качестве реактивов использовали трипсин кристаллический из поджелудочной железы быка (КФ 3.4.21.4), казеин по Гаммерстону (Олайнский завод химреактивов), остальные реактивы - марки х.ч.

Относительная ошибка определения активности не превышает  $\pm 4$  %.

Для термостатирования проб применяли ультратермостат УТ-15.

#### Результаты и обсуждение

При выборе объектов исследования мы руководствовались литературными сведениями, а также собственными наблюдениями. Основные результаты данной работы отражены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, содержание ИТ в запасующих органах растений колеблется в широких пределах. Проведенные исследования показали, что среди испытанных растений наивысшей ТИА обладают семена *Faba-*

сеае. Однако, активность распределена неравномерно. Повышенный уровень ТИА наблюдается у фасоли, вигны, сои, арахиса, чечевицы, тогда как у гороха, бобов, люцерны, клевера активность ИТ несколько ниже.

Сравнивая ТИА у растений других семейств, приведенных в табл. 1, видно, что в некоторых культурах: клубни картофеля (семейство Solanaceae), семена рапса (семейство Cruciferae), она того же порядка, что и у бобовых, а у остальных - ниже.

Для растений, имеющих корнеплоды, было замечено, что ИТ накапливается в большом количестве в какой-либо одной части растения: если его много в корнеплоде, то в семенах он отсутствует.

В целом, наблюдается корреляция между содержанием растворимого белка в зерне и уровнем ИТ (рис.). Коэффициент корреляции между этими показателями составил 0.93, что свидетельствует о довольно тесной связи между ними в большинстве случаев. Найденная нами зависимость выражается регрессивным уравнением:

$$y = 0.32x - 0.25,$$

где x - содержание белка, мг/г муки;

y - активность ИТ, ИЕ/г муки.

Результаты работ последних лет [6,7] дают основание предполагать, что содержание ИТ в растительных тканях зависит от сорта растения. Поэтому представляло интерес исследовать сортовые вариации содержания ИТ у некоторых видов растений. Из табл.1 видно, что величина ТИА внутри каждого вида так-

же сильно колеблется. Следовательно, при выборе культуры для получения ИТ следует учитывать сорт растения.

Из вышеизложенного следует, что для выделения субстанции ИТ с целью получения лекарственного средства можно рекомендовать сорта сои культурной с повышенным содержанием ИТ.

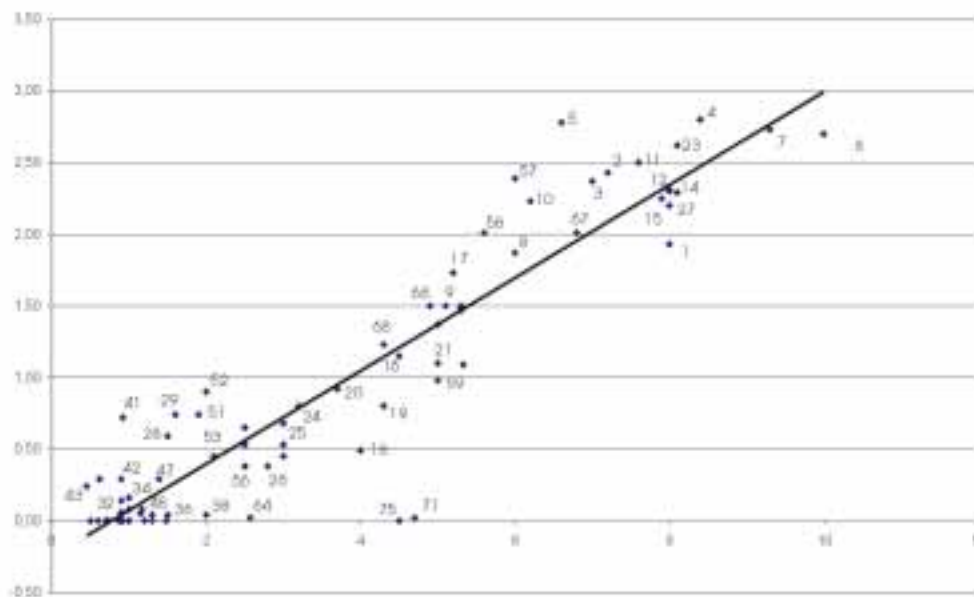
Таким образом, далее нами была проведена работа по выбору оптимального источника ИТ среди различных сортов сои. Было проанализировано 52 сорта, из них 25 - иностранной селекции, выращенных на территории Украины. Результаты исследований представлены в табл. 2. Из табл. 2 видно, что наибольшим содержанием ИТ отличаются сорта отечественной селекции «Солнечная» и «Аркадия одесская».

Авторы выражают искреннюю благодарность заместителю директора по научной работе, заведующему отделом качества зерна И.А. Панченко (Институт растениеводства им. В.Я. Юрьева, г. Харьков) за любезное предоставление семян злаков и бобовых, а также заведующему лабораторией селекции сои Н.Д. Лунину (Институт масличных культур УААН, г. Запорожье) за предоставление коллекционных семян сои культурной.

**Выводы**

1. Проведен поиск ингибитора трипсина в семенах, клубнях и корнеплодах ряда сельскохозяйственных растений.
2. Сопоставлено содержание растворимого белка с активностью ИТ в семенах расте-

Рис. 1  
**Сопоставление содержания растворимого белка и активности ингибитора трипсина в семенах, клубнях и корнеплодах растений (номер точки соответствует номеру растения в таблице 1)**



ний, установлена высокая корреляционная зависимость между этими показателями.

3. Выбран источник сырья (сорта сои культурной с повышенным содержанием ИТ, такие как «Аркадия одесская» и «Солнечная») для выделения субстанции ИТ с целью создания на ее основе антиферментного препарата.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Веремеенко К.Н. Протеолитические ферменты и их ингибиторы. Новые области применения в клинике // Врачебное дело. - 1994. - N 1. - С.8-13.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. - 13-е изд., - Харьков: Торсинг, 1998. - Т.1 - 560 с., Т.2 - 592 с.
3. Мосолов В.В., Валуева Т.А. Растительные белковые ингибиторы протеолитических ферментов. - М.: ВИНТИ, 1993. - 40 с.
4. ГОСТ 20264.2-88. Препараты ферментные. Методы определения протеолитической активности.
5. Государственная фармакопея СССР: Вып.2. - 11-е изд. - М.: Медицина, 1990. - 400 с.
6. Стойлова Ц. Протеазы ингибитора при зърнено-бобовите култури // Физиол. растен. София. - 1990. - Т.16, N 1. - С.40-45.
7. Пирузян Э.С. Проблемы экспрессии чужеродных генов в растениях // Итоги науки и техники. Сер. Биотехнология. - М.: ВИНТИ, 1990. - Т.23. - С.89-95.

#### Резюме

Сичкар Л.А., Корчагіна Л.М., Діхтярьов С.І.

#### Пошук рослинних джерел інгібіторів протеїнази

Проведені дослідження з виявлення трипсинінгібіторної активності насіння, бульб і коренеплодів різних видів і сортів сільськогосподарських рослин, що культивуються на території України. Для одержання лікарського препарату - інгібітору трипсину вибрано насіння *Glycine max* сортів «Аркадія одесская» і «Солнечная». Встановлена кореляційна залежність між вмістом розчинного білка й активністю інгібітору трипсину в запасуючих органах досліджуваних рослин.

#### Summary

Sichkar L.A., Korchagina L.M., S.I. Dikhtyarev

#### Searching of plant sources of proteinase inhibitors

The investigations on trypsin inhibiting activity reveal of seeds, tubers and roots of various kinds and grades of agricultural plants cultivated in Ukraine have been carried out. To produce the medicinal agent, the trypsin inhibitor, the seeds *Glycine max* of «Arkadiya odesskaya» and «Solnechnaya» grades were chosen. The correlation relationship between the soluble protein content and the trypsin inhibitor activity in the storing organs of plants being investigated has been recognized.

**Сичкарь Лилия Анатолієвна.** Окончила Харківський державний політехнічний університет (1996). Работает в ГНЦЛС в лабораторії хімії і технології біополімерів (ЛХТБ) (1995). Мл. науч. сотр. (2000).

**Корчагіна Людімила Николаєвна.** Окончила Харківський державний університет (1966). Работает в ГНЦЛС. Науч. сотр. ЛХТБ (1966). Канд. біол. наук (1978). Ст. науч. сотр. (1994).

**Діхтярьов Сергій Іванович.** Зам. директора ГНЦЛС по науковій роботі (1990). Зав. лабораторії хімії і технології біополімерів ГНЦЛС (1995). Докт. фарм. наук (1992).

Таблиця 2.

#### Результати кількісного визначення трипсинінгібіторної активності екстрактів із насіння різних сортів сої культурної

Сорт сої	Трипсинінгібіторна активність, ІЕ / г мвк
Сорта отечественной селекции	
Харьковская-99	2.76
Харьковская-35	2.78
Солнечная	3.40
Аркадия одесская	3.15
Южанка	2.70
Заря	2.52
Черновицкая-8	2.78
Черновицкая 97-1-90	2.68
Киевская-27	2.89
Кишиневская-7	2.54
Кишиневская-35	2.37
Чудесница	1.98
Искра	2.04
Дружба-90	2.79
Бельцкая-80	2.58
Изумрудная	2.11
Эврика-357	2.63
Доринца	2.90
ВНИИМК 31/96	2.56
ВНИИМК 23/95	1.56
ВНИИМК 21/96	1.69
ВНИИМК 3895	1.58
ВНИИМК 9186	1.90
УкрНИИЗ 2956	2.01
УкрНИИЗ 2935	2.30
АН МССР 229/87	2.57
АН МССР 227/84	2.78
Сорта иностранной селекции	
США Cato	2.07
Dauson	2.43
MN 1301	2.78
Hendzieks	2.83
Agassiz	2.59
Lamoert	3.00
Ozzic	3.01
Канада	
PS-42 Matuzity cr 00	2.34
PS-61 Matuzity cr 00	2.47
PS-83 Matuzity cr 00	2.50
Gaussay	2.76
2954 0296	2.54
Германия	
Semu 0780	1.79
Semu 60 146	2.36
KG-62 Matuzity cr I	2.80
KG-93 Matuzity cr II	2.75
Сербия	
NS-1004	2.81
NS-L-39	2.76
M 91-212	2.78
NS-18	2.56
NS-156	1.90
Дунав NS-1	3.00
Венгрия	
2997 кт 497-632	2.40
2952 кт 497-661	2.57
Китай	
Хэухэй	2.34

Корчагина Л.Н., Дихтярев С.И., Болоховская В.А.  
Государственный научный центр лекарственных средств  
Государственное предприятие «Энзим», г. Ладыжин.

## Изучение некоторых свойств липолитического фермента, выделенного из *Oospora lactis*.

Изучено влияние температуры, величины рН, концентрации фермента, времени взаимодействия с субстратом на активность липолитического фермента, выделенного из культуральной жидкости *Oospora lactis* (штамм УзЛМ-2), а также специфическое действие фермента на различные субстраты. Полученные результаты позволили определить оптимальные параметры факторов, влияющих на скорость энзиматической реакции.

Применение липолитических ферментов (К.Ф. 3.1.1.3) в качестве лекарственных средств и биохимических реактивов для научно-исследовательских работ обуславливает предъявление высоких требований к их качеству [1-3].

Гриб *Oospora lactis* (штамм УзЛМ-2) относится к числу продуцентов липазы, активное образование которой происходит на средах, содержащих жирные кислоты и растительные масла [4,5].

В настоящей работе приведены результаты исследований липолитического фермента, выделенного из *Oospora lactis*, как с точки зрения изучения его физико-химических и каталитических свойств, так и создания биотехнологии энзимкомпенсирующего лекарственного средства, улучшающего пищеварение.

### Объекты и методы

Препарат липазы был выделен из фильтра культуральной жидкости глубинной культуры *Oospora lactis* (штамм УзЛМ-2), выращенной на питательной среде, содержащей солод, подсолнечное масло и воду. Биосинтез липазы осуществлялся в течение 1 сут при температуре 25°С. Фермент выделяли из культуральной жидкости фильтрацией и концентрированием с помощью ультрафильтрации с последующей сушкой распылением.

Липазную активность определяли титрометрическим методом [6]. Реакционная смесь состояла из 4 мл буферного раствора, 5 мл эмульсии оливкового масла в 2% растворе поливинилового спирта (2:3) и 1 мл ферментного раствора.

За единицу липазной активности принимали количество фермента, которое освобождает 1 мкМ олеиновой кислоты из 40% эмульсии оливкового масла за 1 ч при температуре 37°С.

Для определения рН-оптимума действия фермента использовали буферный раствор

Мак-Ильвейна со значениями рН 2.2 – 8.0, свыше рН 8,0 – гликоколевый.

рН-стабильность фермента проверяли, выдерживая препарат в тех же буферных растворах с указанными значениями рН в течение 10, 30, 60 и 120 мин.

При исследовании температурного оптимума действия фермента проводили гидролиз субстрата ферментом в интервале температур от 10 до 70°С. Для изучения термостабильности фермент растворяли в буферном растворе Мак-Ильвейна при рН 8.0 и выдерживали при температуре 30° и 40°С в течение 1, 2, 3, 4, 5 ч.

### Результаты и их обсуждение.

Липаза каждого продуцента, в том числе и *Oospora lactis* (УзЛМ-2), имеет индивидуальную характеристику. Ниже мы приводим основные показатели: оптимум температуры и рН действия фермента, интервалы температуры и рН стабильности фермента, зависимость липолитического действия от концентрации фермента и времени взаимодействия с субстратом.

Полученные данные (рис.1) показали, что оптимальное действие фермента проявляется при рН 7.0 - 9.0. С изменением рН в кислую или щелочную стороны активность фермента резко снижалась.

При изучении влияния рН на стабильность липазы (рис.1) установили, что фермент стабилен при рН 7.0 - 9.0 в течение 2 ч, при рН 4.0 - 6.0 - в течение 10 мин. Затем, при выдерживании до 2 ч, активность его постепенно снижалась и степень инактивации возрастала при изменении рН в кислую сторону. Выдерживание фермента при рН 3.0 в течение 2 ч приводило практически к его полной инактивации.

Оптимальная температура действия фермента находилась в пределах от 37 до 40°С (рис. 2). Однако, при понижении температуры до 10°С и при повышении выше 40°С активность фермента резко снижалась и при

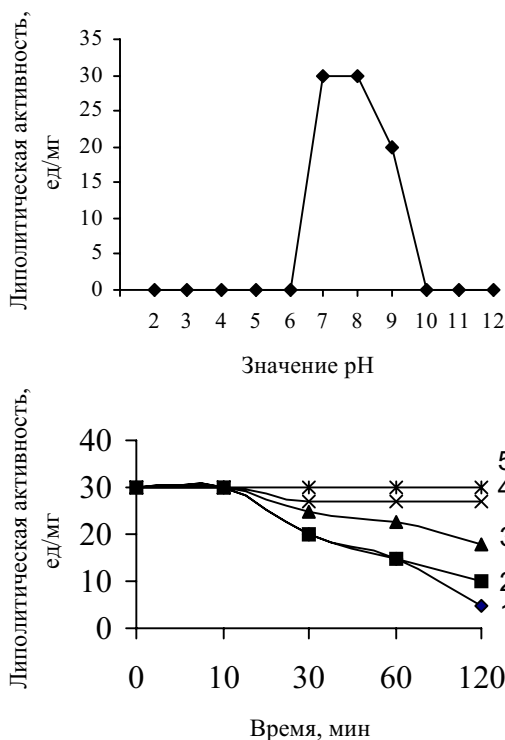


Рис. 1 Влияние pH на действие липазы *Oospora lactis* (вверху) и ее стабильность (внизу)  
pH: 1 – 3.0; 2 – 4.0; 3 – 5.0; 4 – 6.0; 5 – 7.0, 8.0, 9.0

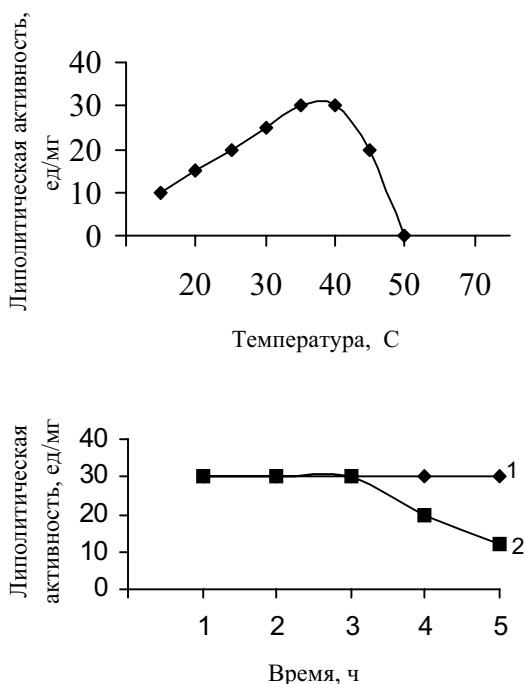


Рис. 2 Влияние температуры на действие липазы *Oospora lactis* (вверху) и ее стабильность (внизу)  
Температура: 1 – 30 °С; 2 – 40 °С



Рис. 3 Липолитическая активность липазы *Oospora lactis* в зависимости от концентрации фермента

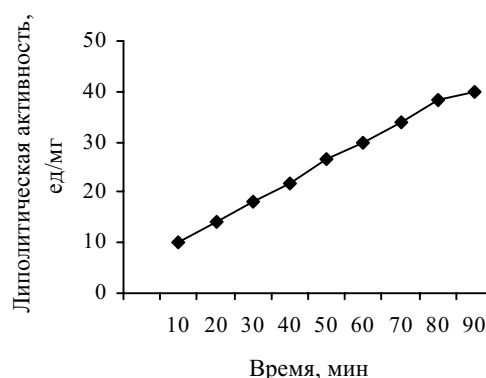


Рис. 4 Зависимость образования продуктов липолиза от времени взаимодействия фермента с субстратом

температуре 50<sup>0</sup>С он полностью инактивировался.

Исследования термостабильности фермента показали, что при выдерживании при температуре 30<sup>0</sup>С в течение 5 ч активность фермента не изменялась. При 40<sup>0</sup>С препарат сохранял активность в течение 3 ч, дальнейшее выдерживание фермента (до 5 ч) при указанной температуре приводило к уменьшению его активности более чем на 50 %.

Зависимость липолитической активности от концентрации фермента в реакционной смеси определяли при постоянной концентрации субстрата, варьировали только количество ферментного препарата. Полученные результаты исследований представлены на рис. 3. В исследуемой области концентраций фермента гидролиз оливкового масла идет прямо пропорционально количеству ферментного препарата до концентрации от 1 мг/мл до 2 мг/мл. Представленные данные позволяют отметить оптимальную концентрацию ферментного препарата в реакционной смеси, лежащую в пределах от 1 мг/мл до 2 мг/л, выше и ниже которых гидролиз оливкового масла замедляется. Следовательно, исследуемый ферментный препарат реагирует

на соотношение фермент-субстрат, что следует принимать во внимание при определении липолитической активности фермента.

На рис. 4 представлена кривая зависимости липолиза от времени взаимодействия фермента с субстратом. Кинетическая кривая линейна во времени в течение 90 мин. Характер полученной зависимости свидетельствует о том, что для обнаружения липолитической активности ферментного препарата, выделенного из *Oospora lactis* (штамм УзЛМ-2), требуются продолжительные периоды инкубации. Определение липолитической активности проводили при инкубации в течение 60 мин.

Микробные липазы обладают субстратной специфичностью, которая в значительной степени зависит как от вида микроорганизма, так и от природы субстрата и эмульгатора [6].

Представляло интерес изучить способность полученного препарата липазы *Oospora lactis* гидролизовать различные природные триглицериды. Для этого масла и жиры эмульгировали с 20 % поливиниловым спиртом на размельчителе тканей РТ-2 в течение 10 мин при 5000 об/мин. Гидролиз субстратов проводили при температуре 37 °С в течение 1 ч при рН 8.0.

Установлено, что липаза указанной культуры проявляет существенные различия субстратной специфичности при использовании в качестве субстрата эмульсии растительных масел (оливкового, соевого, рапсового, косточкового, кукурузного, подсолнечного, касторового, рапсового), животных жиров (сливочного масла, говяжьего, свиного и козьего жиров) и линейных эфиров (этилацетата, этилолеата и ацетоуксусного эфира) (табл. 1).

Полученный продукт фермента активно гидролизует оливковое, косточковое, подсолнечное, соевое, касторовое и кукурузное масла. Наивысшая липолитическая активность была получена на кукурузном масле. Масло рапса не гидролизует ферментным препаратом.

Животные жиры также гидролизировались липазой, но в меньшей степени, чем растительные масла. Сливочное масло и говяжий жир показали одинаковую степень расщепления. Наименьшая активность обнаружена при использовании в качестве субстрата свиного жира, а самая высокая — при гидролизе козьего жира. Липолитическая активность козьего жира уступает лишь липолитической активности кукурузного масла.

При переходе от растительных масел и животных жиров к линейным эфирам липо-

литическая активность при гидролизе этилолеата повышается в 2 раза, этилацетата — в 1.3 раза, ацетоуксусного эфира уменьшается в 0.6 раза (табл.1).

Таблица 1  
Гидролиз некоторых субстратов липазой *Oospora lactis*

Субстраты	Липолитическая активность, ед/мг	Процент к оливковому маслу
Масло оливковое	30.0	100
Масло кукурузное	50.0	166.6
Масло косточковое	30.0	100
Масло соевое	30.0	100
Масло подсолнечное	25.0	83.3
Масло касторовое	15.0	50
Масло рапсовое	0	0
Масло сливочное	20.0	66.6
Жир говяжий	20.0	33.3
Жир козий	40.0	133.3
Этилолеат	60.0	200
Этилацетат	40.0	133.3
Ацетоуксусный эфир	20.0	66.6

Следует отметить, что липолитический фермент *Oospora lactis* очень хорошо гидролизует водорастворимые субстраты, что свидетельствует об отсутствии затруднений контакта данного фермента с субстратом, в то время как с нерастворимыми субстратами активность вышеупомянутого фермента ниже. Вероятно, активность изучаемого ферментного препарата зависит от размера гидрофобного участка для осуществления липолиза. Для более подробной интерпретации результатов необходимо было выяснить, какая связь в молекуле триглицеридов гидролизует в первую очередь, но такие исследования не проводились.

Таким образом, исследуемый ферментный препарат, также как и другие микробные ферменты из грибов, проявляет специфичность к типу расщепляемого субстрата, поскольку он с разной скоростью расщепляет исследуемые растительные масла, жиры и водорастворимые субстраты.

Из приведенных данных также следует, что ферментная субстанция является мало-специфичным ферментом, так как она способна гидролизовать разнообразные природные субстраты. Отсутствие этого свойства можно объяснить, вероятно, сложностью липолитического комплекса, каждый из компонентов которого обладает определенной специфичностью. Это может служить доказательством того, что отсутствие специфичности является результатом суммарного действия нескольких липаз в исследуемой субстанции.

**Выводы**

1. Установлено, что липаза, выделенная из гриба *Oospora lactis* (штамм УзЛМ-2), проявляет свое действие в нейтральной и слабощелочной средах, при температуре от 37 до 40 °С, концентрации фермента от 1 до 2 мг/мл, времени инкубации 60 мин.

2. При изучении субстратной специфичности выявлено, что выделенный продукт способен гидролизовать триглицериды высших жирных кислот наряду с эфирами карбоновых кислот.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Чижигов В.Д., Беляев О.А. Лекарственные формы ферментов для заместительной терапии недостаточности пищеварения. Лекарственные средства. Экономика, технология и перспективы получения // Обзор информ. — М: ВНИИСЭНТИ Минмедпрома СССР. 1988. — Вып.6. — 36 с.
2. Михайлец Г.А., Беляев О.А., Гринберг Г.Е. и др. Перспективы создания лекарственных средств методами биологического и химического синтеза: Сб. науч. тр. НПО Медбиоэкономика. — М, 1990, -С. 47-86.
3. Маслова Н.Ф. Ферментні препарати, які покращують процеси травлення // Клінічна фармація.-1999.-Т.3.-№1.-С.20-26.
4. Петрова Л.Я., Казанина Г.А., Селезнева А.А. Выделение липазы микробного происхождения // Прикладная биохимия и микробиология.-1977.- Вып.4.-С.521-525.

5. Аре Р.Я., Лусиня Б.Я., Плата М.Г., Лука В.Т., Вецозола А.О. Очистка, физико-химические свойства микробных липаз // Известия Академии Латвийской ССР.-1979.-№ 6(383). — С.92-106.
6. Рубан Е.Л. Микробные липиды и липазы. — М, 1977.

**Резюме.**

Корчагіна Л.М., Діхтярьов С.І., Болоховська В.А.

**Вивчення деяких властивостей ліполітичного ферменту, виділеного з *Oospora lactis***

Вивчено вплив температури, значення рН, концентрації ферменту, часу взаємодії з субстратом на активність ліполітичного ферменту, виділеного з культуральної рідини *Oospora lactis* (штам УзЛМ-2), а також специфічна дія ферменту на різні субстрати. Отримані результати дозволили визначити оптимальні параметри факторів, що впливають на швидкість ензиматичної реакції.

**Summary**

Korchagina L.M., Dikhtyarev S.I., Bolohovskaya V.A.

**Study of some characteristics of lipolytic enzyme isolated from *Oospora lactis***

The impact of temperature, pH value, enzyme concentration, time of interaction of one with substrate as well as specific enzyme effect on the various substrates of lipolytic enzyme isolated from culture broth *Oospora lactis* (strain UzLM-2) was studied. The data obtained have permitted to determine the optimum factors, affecting the enzymatic reaction rate.

**Синтез та вивчення фармакологічних властивостей**

УДК: 547.856.1:615.27

Коваленко С.І., Георгієвський Г.В., Мазур І.А., Синяк Р.С., Стець В.Р.  
Запорізький державний медичний університет  
Державний науковий центр лікарських засобів

**Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 3-(β-R-β-оксіетил)-2-R<sub>1</sub>-6-R<sub>2</sub>-8-R<sub>3</sub>-хіназолін-(3Н)-4-онів**

Алкилування заміщених хіназолонів-4 галогенспиртами проходить по третьому положенню, через циклічну перехідну форму, з утворенням відповідних 3-(β-R-β-оксіетил)-2-R<sub>1</sub>-6-R<sub>2</sub>-8-R<sub>3</sub>-хіназолін-(3Н)-4-онів. Розроблено новий метод одержання 3-(β-R-β-оксіетил)-2-R<sub>1</sub>-6-R<sub>2</sub>-8-R<sub>3</sub>-хіназолін-(3Н)-4-онів шляхом селективного відновлення відповідних 3-ацилалкіл-2-R<sub>1</sub>-6-R<sub>2</sub>-8-R<sub>3</sub>-хіназолін-(3Н)-4-онів. Будова синтезованих сполук підтверджена за допомогою фізико-хімічних методів. Синтезовані сполуки проявляють значну протизапальну і помірну протимікробну активність.

Увага до заміщених хіназолін-(3Н)-4-онів, як до сполук із потенційною біологічною активністю, пов'язана, по-перше — з наявністю у цих похідних вираженої протизапальної, анальгетичної, ранозагоюючої та інших видів дії [3], по-друге — вищенаведені похідні є маловивченими у хімічному та фармакологічному відношеннях.

У літературі [5] наведено синтез 3-(β-R-β-оксіетил)хіназолін-(3Н)-4-онів та 2-метил-3-(β-R-β-оксіетил)хіназолін-(3Н)-4-онів, що ба-

зується на взаємодії хіназолону-4 та 2-метилхіназолону-4 з галогенспиртами (β-хлоретанолом, β-хлорпропанолом) у присутності натрію етилату.

Синтез 3-(β-R-β-оксіетил)-2-R<sub>1</sub>-6-R<sub>2</sub>-8-R<sub>3</sub>-хіназолін-(3Н)-4-онів (III а-м) проводили за відомим методом (алкилування) [5], а також розробленим нами методом селективного відновлення 3-ацилалкіл-2-R<sub>1</sub>-6-R<sub>2</sub>-8-R<sub>3</sub>-хіназолін-(3Н)-4-онів (II).



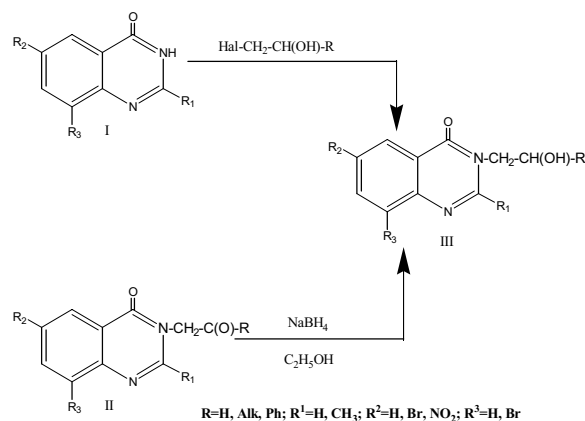
Алкилування заміщених хіназолону-4 (I) галогенспиртами проводили у середовищі абсолютного етанолу при наявності натрію етилату при температурі кипіння реакційної суміші протягом 1-2.5 год. Співвідношення реагуючих компонентів -1:1:1. Реакція також легко проходить у диметилформаміді (ДМФА) у присутності еквімолекулярної кількості натрію гідрокарбонату. В обох випадках утворюються індивідуальні речовини, аналогічні за фізико-хімічними властивостями.

Необхідно зазначити, що реакція алкилування заміщених хіназолону-4 галогенспиртами у присутності етилату натрію реалізується через циклічну перехідну форму з утворенням відповідних 3-(β-R-β-оксіетил)-2-R<sub>1</sub>-6-R<sub>2</sub>-8-R<sub>3</sub>-хіназолін-(3Н)-4-онів, подібно до реакції взаємодії вищенаведених вихідних сполук з ефірами α-галогенкарбонових кислот, як повідомлялося раніше [2].

Враховуючи, що галогенспирти - малодступні реагенти, для підтвердження будови отриманих сполук нами розроблено синтез 3-(β-R-β-оксіетил)-2-R<sub>1</sub>-6-R<sub>2</sub>-8-R<sub>3</sub>-хіназолін-(3Н)-4-онів (IIIа-м) шляхом селективного відновлення відповідних 3-ацилалкіл-2-R<sub>1</sub>-6-R<sub>2</sub>-8-R<sub>3</sub>-хіназолін-(3Н)-4-онів (II). У цьому випадку потрібний особливий підбір відновника та умов реакції, так як у реакцію можуть вступати інші функціональні групи (нітрогрупа, карбоніл хіназолонового кільця).

Селективне відновлення 3-ацилалкіл-2-R<sub>1</sub>-6-R<sub>2</sub>-8-R<sub>3</sub>-хіназолін-(3Н)-4-онів (II) проводили у водно-спиртовому середовищі натрію боргідридом при кімнатній температурі протягом 12-18 год (схема II). Продукти реакції виділяли після нейтралізації реакційної маси кислотою бромоводневою.

Схема

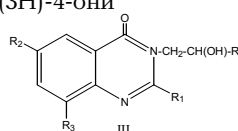


Отримані сполуки IIIа-м (табл. 1) - кристалічні речовини, важко розчинні у воді, розчинні у спиртах, діоксані, ДМФА і мають білий (IIIа-в, IIIд-ж, IIIм), жовтий (IIIз-л) або світло-коричневий (IIIг) колір.

Будову синтезованих сполук підтверджено елементним аналізом (табл. 1), ІЧ- (табл. 2) та мас-спектрами, індивідуальність — методом тонкошарової хроматографії (табл. 1).

Таблиця 1

3-(β-R-β-оксіетил)-2-R<sub>1</sub>-6-R<sub>2</sub>-8-R<sub>3</sub>-хіназолін-(3Н)-4-они



сполука	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Т плав., °С*	Вихід, %			Знайдено; %N	Емпірична формула****	Вираховано; % N	R <sub>f</sub> <sup>x</sup> 100****
						А	Б	В				
IIIа	H	H	H	H	151-152	84	78		14.3	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	14.7	84
IIIб	CH <sub>3</sub>	H	H	H	61-63	56	48		13.9	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	13.7	79
IIIв	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br-n	H	H	H	174-176			86	8.3	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> <sup>а)</sup>	8.1	77
IIIг	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> -n	H	H	H	234-236	83	93	90	13.0	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	13.5	89
IIIд	H	CH <sub>3</sub>	H	H	161-162	83	63		13.2	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	13.7	79
IIIе	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	138-140	92	78		13.1	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	12.8	80
IIIж	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br-n	CH <sub>3</sub>	H	H	167-169			93	8.0	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> <sup>б)</sup>	7.8	81
IIIз	H	H	NO <sub>2</sub>	H	158-160	82	68		18.0	C <sub>16</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	17.9	82
IIIи	CH <sub>3</sub>	H	NO <sub>2</sub>	H	218-220	66	53	40	17.3	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	16.9	85
IIIк	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> -n	H	NO <sub>2</sub>	H	217-219			89	16.0	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub>	15.7	77
IIIл	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br-n	H	NO <sub>2</sub>	H	161-163	83	98	84	11.1	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> <sup>в)</sup>	10.7	81
IIIм	H	H	Br	Br	182-184	64	55		7.83	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> <sup>г)</sup>	8.1	76

Примітки:

\* — фізико-хімічні властивості сполук IIIа, IIIб, IIIд, IIIе відповідають даним літератури [5]

\*\* — синтез проводили: А — у середовищі абсолютного етанолу в присутності натрію етилату; Б — у середовищі ДМФА при наявності натрію гідрокарбонату; В — селективне відновлення в суміші етанол-вода;

\*\*\* — R<sup>x</sup>100 синтезованих сполук визначені у системах розчинників: кислота оцтова -вода (1:2) для сполук IIIа; кислота мурашина -вода (1:4) — IIIб, IIIж-м; етанол- кислота оцтова -вода (19:2:1) — IIIв-е.

\*\*\*\* — а) для сполуки IIIв знайдено, %: Br 23.2; вираховано, % Br 23.1; б) IIIж знайдено, %: Br 22.4; вираховано, %: Br 22.2; в) IIIл знайдено, %: Br 20.7; вираховано, %: Br 20.5; г) IIIм знайдено, %: Br 46.3; вираховано, %: Br 45.9.

В ІЧ-спектрах сполук III-м спостерігаються характерні смуги коливань  $\nu_{\text{OH}}$ -груп у межах  $3400\text{--}2920\text{ см}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{CO}}$  —  $1725\text{--}1650\text{ см}^{-1}$ . Наявність смуги коливань в області  $3400\text{--}2920\text{ см}^{-1}$  не є однозначним підтвердженням валентних коливань спиртового гідроксилу, так як у цих межах поглинає  $\nu_{\text{NH}}$  асоційована група хіназолонного ядра ( $3435\text{--}3200\text{ см}^{-1}$ , табл.2).

Таблиця 2

ІЧ-спектри 3-( $\beta$ -R- $\beta$ -оксіетил)-2-R<sub>1</sub>-6-R<sub>2</sub>-8-R<sub>3</sub>-хіназолін-(3H)-4-онів

сполука	ІЧ-спектри: $\nu\text{ см}^{-1}$					
	NH	OH	CO	$\nu_{\text{асим. NO}_2}$	$\nu_{\text{сим. NO}_2}$	C-Br
III в	3348	3080	1710			686
III г	3336	2980	1690	1548	1360	
III ж	3300	2930	1665			
III в	3435	3000	1725	1534	1340	
III и	3355	3110	1720	1570	1350	
III к	3200	2920	1700	1530	1360	
III л	3335	2960	1690	1575	1353	690
III м	3300	3400	1650			680

Враховуючи вищезазначене, був вивчений мас-спектр сполуки III в, в якому фіксується пік  $M^+$  з  $m/z$  344/346 із урахуванням інтенсивностей 1:1 (наявність ізотопів  $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$ ). Присутність спиртового гідроксилу підтверджується фіксацією іона  $(M-H_2O)^+$  —  $m/z$  326/328, а її розположення у заміснику при  $N_3$ -атомі, появою іона з  $m/z$  185/187 а.о.м.

Замісник при  $N_3$ -атомі характеризується іонами з  $m/z$  198/200  $[\text{CH}_2\text{-CH}(\text{OH})\text{-C}_6\text{H}_4\text{Br-п}]^+ \leftrightarrow [\text{CH}_2\text{-CO-C}_6\text{H}_4\text{Br-п}]^+$ ,  $m/z$  183/185  $[\text{COC}_6\text{H}_4\text{-Br-п}]^+$ ,  $m/z$  155/157  $(\text{C}_6\text{H}_4\text{Br-п})^+$ . Наявність піків іонів з  $m/z$  160, 147, 146, 132, 130, 119, 103, 102, 91, 77, 76 указує на молекулу хіназолону.

Проведені дослідження на протизапальну активність показали, що практично всі синтезовані сполуки впливають на ексудативну фазу гострого асептичного запалення, виявляючи помірну активність, яка у більшості випадків наближається до такої індометацину (табл. 3).

Так, 3-[ $\beta$ -(п-бромфеніл)- $\beta$ -оксіетил]хіназолін-(3H)-4-он (III в) не виявляє суттєвої протизапальної дії, його активність тільки на першій годині перевищує активність вольтарену на 9%. Заміна бром на нітрогрупу призводить до незначного підвищення протизапальної активності. Так, 3-[ $\beta$ -(п-нітрофеніл)- $\beta$ -оксіетил]хіназолін-(3H)-4-он (III г) перевищує активність вольтарену на першій годині експерименту на 15%, а на третій та п'ятій го-

динах наближається за ефективністю до еталону порівняння (табл.3). 2-метил-3-[ $\beta$ -(п-бромфеніл)- $\beta$ -оксіетил]хіназолін-(3H)-4-он (III ж) - малоактивна сполука, її активність на протязі всього експерименту наближається до індометацину (табл. 3).

Таблиця 3

Протизапальна активність синтезованих сполук

№	сполука	Доза мг кг	Пригнічення набряку, % через		
			1 год	3 год	5 год
1.	III в	20.5	46 $\pm$ 9.9	37 $\pm$ 6.8	40 $\pm$ 6.2
2.	III г	20.5	53 $\pm$ 6.4	59 $\pm$ 4.9	62 $\pm$ 3.8
3.	III ж	15.6	34 $\pm$ 8.2	36 $\pm$ 4.9	44 $\pm$ 7.2
4.	III в	19.5	42 $\pm$ 6.3	52 $\pm$ 3.6	54 $\pm$ 10.6
5.	III и	26.0	43 $\pm$ 6.8	51 $\pm$ 4.5	63 $\pm$ 8.2
6.	III к	29.0	24 $\pm$ 5.5	62 $\pm$ 3.5	76 $\pm$ 5.0
7.	III л	32.0	38 $\pm$ 5.2	49 $\pm$ 8.5	58 $\pm$ 9.3
8.	III м	28.3	26 $\pm$ 8.3	43 $\pm$ 8.9	52 $\pm$ 2.8
9.	Індометацин	20.5	36 $\pm$ 4.6	43 $\pm$ 4.0	55 $\pm$ 2.7
10.	Вольтарен	20.5	37 $\pm$ 5.5	60 $\pm$ 3.2	65 $\pm$ 3.6

Введення нітрогрупи до 6 положення хіназолонного ядра спричиняє у деяких випадках значне посилення протизапальної дії. Так, сполуки III з, III и конкурують за силою ефекту з індометацином, а сполука III к — з вольтареном. Необхідно відмітити, що активність 6-нітро-3-[ $\beta$ -(п-нітрофеніл)- $\beta$ -оксіетил]хіназолін-(3H)-4-он (III к) перевищує активність еталону порівняння на третій і п'ятій годинах на 2-10% (табл. 3).

6,8-дибром-3- $\beta$ -оксіетилхіназолін-(3H)-4-он (III м) - малоактивна сполука (табл. 3), що, вірогідно, пов'язано з її незначною розчинністю у полярних розчинниках.

Усі синтезовані сполуки виявляють помірну протимікробну активність по відношенню до мікроорганізмів та грибів (максимальна концентрація, яка затримує ріст мікроорганізмів — 250-500 мкг/мл). Суттєво не впливає на протимікробну активність введення нітрогрупи та бром до анельованого бензольного кільця.

### Експериментальна частина

#### 1. Хімічні дослідження

ІЧ-спектри одержували на спектрофотометрі UR-20 "Specord" у таблетках калію броміду або олії вазеліновій. Мас-спектри реєстрували у стандартних умовах на приладі МАТ-311А фірми "Varian".

Індивідуальність сполук визначали методом тонкошарової хроматографії на пластинках «Silufol UV-254». Проявлення хроматограм здійснювали за допомогою УФ-променів.

Синтез 2-R<sub>1</sub>-6-R<sub>2</sub>-8-R<sub>3</sub>-3-(β-R-β-оксіетил)хіназолін-(3Н)-4-онів (IIIа-м).

Метод А. 0.01 моль відповідного хіназолону-4 (I) додають у розчин, одержаний із 0.23 г (0.01 г-атом) металічного натрію і 20 мл етанолу та нагрівають до розчинення. Після цього додають 0.01 моль відповідного α-галогенспирту й кип'яють протягом 1-1.5 год. Охолоджують, утворені осаді відфільтровують.

Отримані сполуки — кристалічні речовини, важко розчинні у воді, розчинні в етанолі, діоксані, ДМФА, білого (IIIа, IIIб, IIIд, IIIе, IIIм), жовтого (IIIз, IIIи, IIIл) або світло-коричневого (IIIг) кольору. Для аналізу очищені кристалізацією із води (IIIа, IIIб, IIIд, IIIе, IIIз), 50% етанолу (IIIи, IIIм) або сумішшю ДМФА-вода (1:1) — (IIIг, IIIл).

Метод Б. 0.01 моль відповідного хіназолону-4 (I) додають у розчин, одержаний із 0.84 г натрію гідрокарбонату і 15 мл ДМФА, нагрівають до розчинення. Після цього додають 0.01 моль відповідного α-галогенспирту і кип'яють протягом 1-1.5 год. Охолоджують, утворені осаді відфільтровують.

Метод В. До розчину 0.01 моль відповідного 3-ацилалкіл-2-R<sub>1</sub>-6-R<sub>2</sub>-8-R<sub>3</sub>-хіназолін-(3Н)-4-ону (II) у 25-30 мл етанолу додають 15-20 мл води і 0.76 г (0.02 моль) боргідриду натрію. Реакційну суміш залишають при кімнатній температурі на 12-18 год. Суспензію нейтралізують кислотою бромводневою. Осаді відфільтровують, сушать.

Синтезовані сполуки — кристалічні речовини, важко розчинні у воді, розчинні в органічних розчинниках, білого (IIIв, IIIж), жовтого (IIIи-л) або світло-коричневого (IIIг) кольору. Для аналізу очищені кристалізацією із 50% етанолу (IIIи) або сумішшю ДМФА-вода (1:1) — (IIIв, IIIг, IIIж, IIIк, IIIл).

Сполуки IIIв, IIIг, IIIж, IIIи-л, отримані цим методом, не давали депресії температури плавлення зі сполуками синтезованими за методами А, Б.

## 2. Біологічні дослідження.

Протизапальну активність вивчали на моделі каррагенінового набряку щурів лінії Вістар вагою 150-220 г [4]. Сполуки в дозі 0.1 ЛД<sub>50</sub>, стабілізовані твіном-80, вводили внутрішньочеревинно за 1 год до введення флогену. Флоген (1% водний розчин каррагеніну) вводили субплантально у дозі 0.1 мл в задню праву лапу, ліва була контролем. Вимір об'єму лап проводили до початку експерименту і через 1.3 та 5 год після введення флогену за допомогою водяного онкометра.

Протизапальну активність синтезованих сполук порівнювали з аналогічною дією індо-

метацину та вольтарену, взятих у дозах 8 і 10 мг/кг ваги тварин відповідно. У відповідності до рекомендацій з експериментального вивчення нестероїдних протизапальних речовин [4] розраховували відсоток пригнічення набряку.

Протимікробну та протигрибкову активність синтезованих сполук вивчали за загальновідомою методикою серійних розведень на рідкому живильному середовищі [1], використовуючи наступні штами мікроорганізмів: грампозитивні (*St. aureus* 209-р, *Vac. anthracoides* N1312), грамнегативні (*Es. coli* N675, *Ps. aeruginosa* N165) та грибів (*Candida albicans* N624). Для вирощування бактерій використовували амінопептид, у два рази розведений водою (рН 7.2), кількість бактерій становить  $2.5 \cdot 10^5$  клітин 18-годинної культури в 1 мл середовища. Максимальна концентрація сполук, які вивчались - 500 мкг/мл.

Для вирощування грибів використовували середовище Сабура (рН 6.8), кількість грибів - 500000 в 1 мл середовища.

Антимікробну та мікостатичну активність оцінювали по мінімальній концентрації хімічної сполуки, вираженій в мкг/мл.

## Висновки

1. Алкілування заміщених хіназолонів-4 галогенспиртами проходить по третьому положенню (через циклічне перехідне становище) з утворенням відповідних 3-(β-R-β-оксіетил)-2-R<sub>1</sub>-6-R<sub>2</sub>-8-R<sub>3</sub>-хіназолін-(3Н)-4-онів.

2. Розроблено новий метод одержання 3-(β-R-β-оксіетил)-2-R<sub>1</sub>-6-R<sub>2</sub>-8-R<sub>3</sub>-хіназолін-(3Н)-4-онів шляхом селективного відновлення відповідних 3-ацилалкіл-2-R<sub>1</sub>-6-R<sub>2</sub>-8-R<sub>3</sub>-хіназолін-(3Н)-4-онів.

3. Будова синтезованих сполук підтверджена за допомогою фізико-хімічних методів.

4. Синтезовані сполуки виявляють значну протизапальну і помірну протимікробну активність.

## Література

1. Ведьмина Е.А., Фурер Н.М. // Руководство по микробиологии, клинике и эпидемиологии инфекционных болезней. — М., 1964. — 602 с.
2. Коваленко С.И. Синтез та фізико-хімічні властивості ефірів 2-R -6-R<sub>2</sub>-(3Н)-хіназолон-4-іл-3-α-карбонових кислот // «Актуальні питання фармац. та мед. науки і практики». — 36. наук. статей, Запоріжжя. — 1998. — Вип. 2, Т.1. — С. 46-52.
3. Сияк Р.С. Синтез, превращения, физико-химические и биологические свойства N- и S-замещенных хиназолона: Автореф. дисс.... докт. фарм. наук. — Харьков, 1989. — 40с.
4. Тринус Ф.П., Клебанов Б.М., Кондратюк В.И. и др. Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению нестероидных противовоспалительных фармакологических веществ // М.: МЗ СССР, 1983.- 16 с.

5. Armarego W.L.F. Quinazolines // The chemistry of heterocyclic compounds.- N.-Y. etc. Interscience publ. Ltd.- 1967.- 539 P.

Резюме

С.И.Коваленко, Г.В.Георгиевский, И.А.Мазур, Р.С.Синяк, В.Р.Стец

**Синтез, физико-химические и биологические свойства 3-(β-R-β-оксиэтил)-2-R<sub>1</sub>-6-R<sub>2</sub>-8-R<sub>3</sub>-хиназолин-(3H)-4-онов**

Алкилирование замещенных хиназолонов-4 галогенспиртами проходит по третьему положению, через циклическую переходную форму, с образованием соответствующих 3-(β-R-β-оксиэтил)-2-R<sub>1</sub>-6-R<sub>2</sub>-8-R<sub>3</sub>-хиназолин-(3H)-4-онов.

Разработан новый метод получения 3-(β-R-β-оксиэтил)-2-R<sub>1</sub>-6-R<sub>2</sub>-8-R<sub>3</sub>-хиназолин-(3H)-4-онов путем селективного восстановления соответствующих 3-ацилалкил-2-R<sub>1</sub>-6-R<sub>2</sub>-8-R<sub>3</sub>-хиназолин-(3H)-4-онов.

Строение синтезированных веществ подтверждено с помощью физико-химических методов.

Синтезированные вещества проявляют выраженную противовоспалительную и умеренную противомикробную активность.

Summary

S.I.Kovalenko, G.V.Georgievsky, I.A.Mazur, R.S.Sinyak, V.R.Stets

**Synthesis, physico-chemical and biological properties of 3-(β-R-β-oxethyl)-2-R<sub>1</sub>-6-R<sub>2</sub>-8-R<sub>3</sub>-quinazolin-(3H)-4-ones**

Alkylation of substituted quinazolones-4 with alcohol halides takes place in the third position, through a cyclic intermediate form, resulting in a formation of corresponding 3-(β-R-β-oxethyl)-2-R<sub>1</sub>-6-R<sub>2</sub>-8-R<sub>3</sub>-quinazolin-(3H)-4-ones. The new method of 3-(β-R-β-oxethyl)-2-R<sub>1</sub>-6-R<sub>2</sub>-8-R<sub>3</sub>-quinazolin-(3H)-4-ones obtaining by the selective reduction of corresponding 3-acylalkyl-2-R<sub>1</sub>-6-R<sub>2</sub>-8-R<sub>3</sub>-

quinazolin-(3H)-4-ones was developed.. The structure of the synthesized compounds was confirmed using the physico-chemical methods. The synthesized compounds exhibit anti-inflammatory and moderate antimicrobial activity.

**Коваленко Сергій Іванович** (н. 1962). Закінчив Запорізький медичний інститут (1985). Доцент кафедри фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету (2000). Доктор фарм. наук (2001).

**Георгієвський Геннадій Вікторович** (н. 1969) Закінчив Харківський фармінститут (1992). Канд. фарм. наук.(1980). Ст. науковий співробітник відділу Державної фармакопеї України Науково-експертного фармакопейного центру. Зав. лабораторією фізико-хімічних процесів ДНЦЛЗ(2001).

**Мазур Іван Антонович** (н. 1938). Закінчив Запорізький медичний інститут (1960). Завідувач кафедрою фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету (1969). Доктор фарм. наук (1979), професор (1979), академік АТК України (1993).

**Синяк Раїса Степанівна.** Закінчила Запорізький фармацевтичний інститут. Професор кафедри фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету (1990). Доктор фарм. наук (1990).

**Стець Віталій Романович** (н. 1938). Закінчив Дніпропетровський медичний інститут. Професор кафедри фармакології Запорізького державного медичного університету (1990). Доктор мед.наук (1989).

УДК 615 : 616.36 - 002 : 54.057 : 547.673.1 : 547.673.6

Безуглий П.О., Крючкова Т.М., Дрогвоз С.М.

Національна фармацевтична академія України

## Хімічне та біологічне вивчення деяких похідних антрахінону підгрупи алізарину

Синтезовано 1,3-дигідрокси-2-гідроксиметилантрахінон та 1,2-дигідрокси-3-гідроксиметилантрахінон і на їх основі - метиловий, етиловий та ізопропіловий ефіри (всього 8 сполук, з яких 5 не описані в літературі).

Вивчена антицитолітична, антиоксидантна та жовчогінна активність отриманих сполук. Встановлено, що речовини I і II мають антицитолітичну та антиоксидантну дію, що не поступається силібору.

Природні похідні антрахінону підгрупи алізарину знайдено, головним чином, у видах родин Rubiaceae, Scrophulariaceae, Verbenaceae й інших [17].

Тільки з підземних органів марени красильної виділено й вивчено близько 30 антрахінонових агліконів та багато їх глікозидів [22].

Відомо, що підземні органи різних видів родини маренових використовують в народній та науковій медицині різних країн світу. Відвар кореневищ та коренів *Rubia tinctorum* L. має жовчогінну дію [13], прояв-

ляє протипухлинну [3, 15, 19], а *R. cordifolia* L. - антиоксидантну, жовчогінну [12], протипухлинну [7, 9] активність. Підземні та надземні органи *Galium verum* L. використовують при захворюваннях печінки та жовчовивідних шляхів [12], як загальнозміцнюючий та тонізуючий [18] засіб.

З підземних органів марени красильної одержують сухий екстракт марени красильної, марелін, цистенал та інші препарати [10], що використовують як засоби при лікуванні нирково-кам'яної хвороби.

Більшу частину суми антраценпохідних підземних органів марени красильної (близько 75%) складають алізарин та його біозид - руберитринова кислота [8]. Крім алізарину і його похідних у сировині в значній кількості містяться луцидин, рубіадин та їх глікозиди [17].

Алізарин та його похідні інгібують транспортну та гідролітичну функції Ca-АТФази, проявляють протипухлинну активність на ряді перевитих пухлин м'язів [14], а луцидин має мутагенний ефект на штами *Salmonella tiphimurium* [20].

Останнім часом як в нашій країні, так і за кордоном вивчається антиоксидантна дія антрахінонів. Ряд хінонів - убіхінон, нафтахінони та інші є природними антиоксидантами у тварин та у рослин, де вони у фізіологічних концентраціях регулюють вільнорадикальні аутоокислювальні процеси [5].

Антрахінонам притаманна здатність до оборотного окислення - відновлення карбонільних груп, тобто переходу з фенольних форм у хіноїдні й навпаки. Це розглядається вченими як засіб регуляції вільнорадикального окислення мембран клітин [4].

Враховуючи високу біологічну активність і низьку токсичність похідних антрахінону підгрупи алізарину та відсутність достатньої сировинної бази в Україні для їх виділення, актуальним є питання пошуку доступних спо-

собів синтезу цих речовин. На кафедрах фармацевтичної хімії та фармакології НФАУ на протязі багатьох років проводяться роботи по синтезу та вивченню біологічної дії похідних на основі аміноантрахінонів. Були синтезовані похідні антрахіноноксамінових та антрахінонсукцинамінових кислот, які, відповідно до фармакологічних досліджень, виявляють достовірну жовчогінну, гепатопротекторну, антиоксидантну та протизапальну активність [8].

Здавалося цікавим вивчити інші похідні антрахінону підгрупи алізарину.

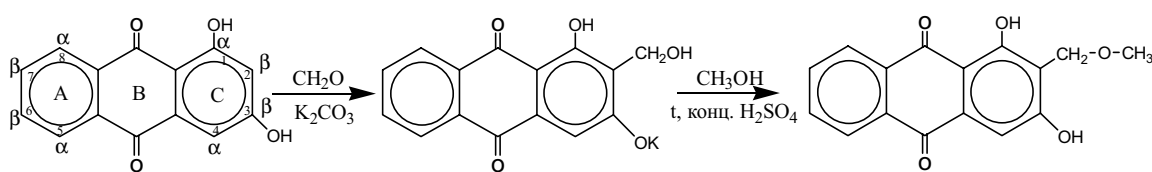
В цій роботі описані результати синтезу нових гідроксиметильних похідних на основі луцидину (I) й 1, 2-дигідрокси-3-гідроксиметилантрахінону (II).

Гідроксиантрахінони вступають у реакції гідроксиметилування. Ці реакції значно полегшуються, коли гідроксиантрахінони відновлюють у лейкосполуки. Конденсація їх з альдегідами призводить до алкилпохідних гідроксиантрахінонів. Це перетворення, що має назву реакції Маршалка, привертає в останні роки значний інтерес у звязку із синтезом антрациклінів [6].

Ми здійснили синтез гідроксиметилпохідних антрахінону без переводу їх у лейкосполуки. На основі останніх синтезовано прості ефіри з метиловим, етиловим та n-пропиловим спиртами (сполуки I - VIII).

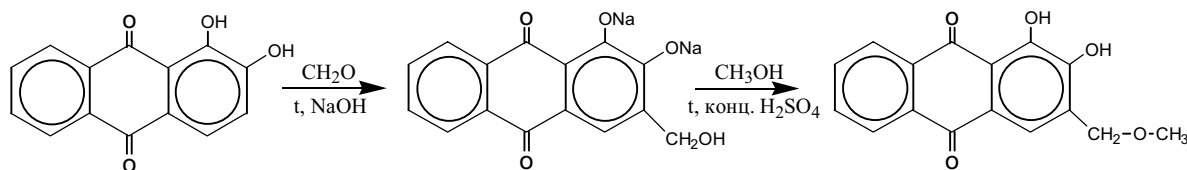
Синтез здійснено за схемами А і Б

Схема А



Речовина I

Схема Б



Речовина II

Речовину I ідентифікували шляхом порівняння її властивостей із вирогідним зразком луцидину, вилученого з підземних органів *Rubia tinctorum* L.

Речовину II, нову за структурою, піддавали розщепленню у водному розплаві натрію гідроксиду, внаслідок чого була отримана бензойна кислота (схема В). Це свідчить, що по бензольному кільцю А не відбулось приєднання  $-\text{CH}_2\text{OH}$  групи. При перегонці речовини II із цинковим пилом було отримано  $\beta$ -метилантрацен, що свідчить про приєднання алкілу в положення  $\text{C}_3$  ядра антрахінону (схема В).

Перетворення речовини II наведено на схемі В.

Для підтвердження будови речовини II був знятий ПМР-спектр. В кільці С виявляються сигнали протонів:  $-\text{CH}_2\text{OH}$  група у вигляді синглету з 4.57 і 5.45 м.ч.; резонує також протон Н-4 (дублет з 7.87 і 8.14 м.ч.).

Ефіри, що отримані на основі луцидину, були більш чистими, а реакція етерифікації закінчувалася швидше, ніж з 1.2-дигідрокси-3-гідроксиметилантрахіноном.

Вивчали будову й властивості отриманих речовин, а також досліджували в гострому

експерименті їх жовчогінну, антиоксидантну та мембраностабілізуючу активність.

Вивчення антиоксидантної та мембраностабілізуючої дії синтезованих речовин проводили на щурах лінії Вістар на моделі гострої жирової дистрофії печінки, що викликана тетрахлорметаном. Мембранопротекторний ефект оцінювали за активністю індикаторного ферменту крові - аланінамінотрансферази (АлАТ), яку визначали за методом Reitman і Frankel [21].

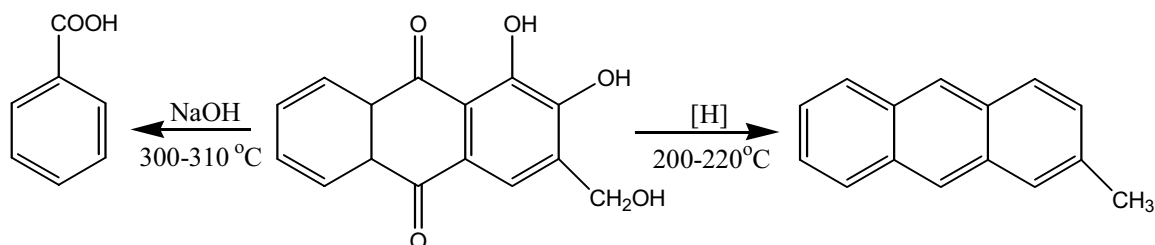
Антиоксидантну активність оцінювали за вмістом у гомогенатах печінки молонового діальдегіду (МДА) [16].

Жовчоутворюючу функцію печінки характеризували за показниками: швидкість секреції жовчі за кожну годину експерименту мг/хв/100, а також за концентрацією жовчних кислот та холестерину у жовчі. Жовчні кислоти та холестерин визначали за В.П. Мірошніченко [11].

Обчислювали холато-холестериновий коефіцієнт, який характеризує стабілізуючі властивості жовчі [2]. Результати надані в таблиці.

Біохімічні дослідження сироватки крові щурів встановили, що під впливом тетрахлор-

Схема В



Вплив синтетичних аналогів похідних алізарину на біохімічні показники щурів

Гепатит + досліджувана речовина	Доза мг/кг	Кількість жовчі, що виділялася за 3 год мг/100	Концентрація у жовчі		Вміст МДА в гомогенатах печінки ммоль/л	Активність АлАТ в сироватці крові ммоль/мл	ХХК
			жовчних кислот мг %	холестерину мг %			
I	15.0	800.0+13.5	300.0+9.91	30.3+3.11	190.9+5.7	1.98+0.012	9.90
II	15.0	870.0+11.3	367.9+7.31	43.3+2.75	187.3+10.3	1.30+0.011	8.50
III	15.0	756.8+14.9	200.1+7.37	20.3+4.15	248.0+13.8	2.10+0.017	9.85
IV	15.0	600.0+15.9	193.9+17.12	22.9+5.17	253.0+17.9	3.51+0.010	8.43
V	15.0	720.9+23.8	215.3+6.89	21.0+7.13	213.0+23.5	2.57+0.04	10.25
VI	15.0	710.8+20.1	200.1+11.1	20.9+5.13	259.9+21.0	2.00+0.037	9.57
VII	15.0	650.3+11.9	176.9+5.29	19.9+11.9	247.8+11.3	2.61+0.021	8.89
VIII	15.0	610.3+12.3	199.3+4.79	23.9+9.7	232.9+15.9	2.70+0.022	8.34
Гепатит+силібор	25.0	953.7+17.3	399.8+11.5	39.9+12.57	201.8+9.7	1.91+0.013	10.02
Інтактні тварини	15.0	187.6+25.3	476.8+10.3	51.5+8.92	98.7+10.3	0.72+0.032	9.25
Тварини з токсичним ураженням печінки - гепатит	15.0	703.9+11.8	217.9+9.72	25.7+11.31	257.9+11.5	2.53+0.011	8.47

метану розвивається явище цитолізу. Про це свідчить підвищення рівню АлАТ у 3.5 рази. В групі тварин, яких "лікували" речовиною II активність АлАТ знижується на 49 %, а в групі, яку "лікували" речовиною I - на 22 %. В результаті чого ми можемо судити про речовину II, як про сполуку, яка проявляє активну антицитолітичну дію, а про речовину I - як про сполуку середньої активності. Решта сполук не проявляли антицитолітичного ефекту.

Причиною розвитку цитолітичного синдрому, тестованого за підвищенням активності АлАТ, став тетрахлорметан, який індукював швидкість вільнорадикального процесу. Кількість кінцевого продукту пероксидації ліпідів - МДА у нелікованих тварин з модельним гепатитом підвищувалось з  $(98.7 \pm 0.3)$  до  $(257.9 \pm 11.5)$  ммоль/л, тобто в 2.5 рази. При введенні речовини II рівень МДА знижувався до  $(187.3 \pm 10.7)$  ммоль/л і різниця з таким у інтактних тварин складала 88.6 ммоль/л проти 159.2 ммоль/л у нелікованих щурів. Речовина I також знижувала рівень МДА, хоча й менше, ніж речовина II. Решта сполук не мала істотного впливу на протікання модельного гепатиту.

Отримані результати дозволяють зробити висновок, що речовини I та II проявляли антиоксидантну активність більш виражену ніж силібор.

Модельне ураження печінки щурів викликало порушення основних її функцій - секреторної та синтетичної. Кількість жовчі, що виділилася за 3 години експерименту у нелікованих тварин складала  $(703.9 \pm 11.8)$  мг/100. Під впливом речовини II кількість виділеної жовчі підвищувалася до  $(870.3 \pm 11.3)$  мг/100, а I - до  $(800.0 \pm 13.5)$  мг/100. Решта сполук не змінювали значення цього показника.

Аналогічні зміни відбувалися з концентрацією жовчних кислот та холестерину під впливом речовини I і II. Нормалізація цього показника була більш притаманна для речовини II (таблиця).

Ці дані дозволяють зробити висновок, що антицитолітичний та антиоксидантний вплив речовин I і II супроводжується регулюючим впливом на секреторну активність печінки тварин з модельним гепатитом. Стимулююча дія обох речовин лише незначно поступається такій у силібору.

#### Експериментальна частина

Хід реакції та чистоту синтезованих речовин контролювали за допомогою хроматографії в тонкому шарі сорбенту на пластинках "Silufol" у системі розчинників толуол-ацетон-50% розчин кислоти оцтової (4:1:0.5).

Спектри ПМР алізарину й речовини II знято на спектрофотометрі Bruker WD-200 у ДМСО-*d*-6, внутрішній стандарт ТМС.

**Речовина I** (1,3-дигідрокси-2-гідроксиметилантрахінон). Була отримана відомим способом [1].

**Речовина II** (1,2-дигідрокси-3-гідроксиметилантрахінон). 2.40 г (0.01 моля) 1,2-дигідроксиантрахінону поміщають у колбу з притертою пробкою, розчиняють у 240 мл 1% розчину натрію гідроксиду, додають, при перемішуванні, 10 мл формаліну й витримують у термостаті при температурі від 50 до 55°C протягом 24 годин. Далі додають ще двічі, через 24 години, порціями по 10 мл формаліну та по 1 г натру їдкового. Хід реакції контролюють методом хроматографії. По закінченні гідроксиметилування реакційну масу охолоджують, підкислюють 10 % розчином сірчаної кислоти до рН 3-4, залишають на добу.

Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою, сушать та кристалізують із ацетону.

Вихід 2.30 г (87%), т.пл. 277 – 279°C (із ацетону).  $R_f$  0.14

Спектр ПМР: м.ч.: 4.57 с і 5.45 с (-CH<sub>2</sub>OH) м.д. 7.87 д і 8.14 д (4H, H аром.). Ароматичний протон біля C<sub>3</sub> дає сигнал нижче 7.5 м.ч.

**Лужне сплавлення.** 50 мг речовини II поміщають у фарфоровий тигель, де міститься розплав 2 г натрію гідроксиду з 3 краплями очищеної води, і нагрівають суміш близько 2 год (поки фіолетовий розплав не стане безбарвним) при температурі 300-310°C. Після охолодження суміш розчиняють у 50 мл 25 %-ного розчину сірчаної кислоти й екстрагують діетиловим ефіром (3 x 10 мл). Ефірні екстракти об'єднують, промивають водою, упарюють до 10-12 мл і хроматографують на смузі паперу у суміші розчинників: етанол-25 % розчин аміаку-вода (16:1:3). Поряд з екстрактом, який вивчається, на хроматограму наносять ефірний розчин бензойної кислоти та хроматографують 16 год. Хроматограми сушать під витяжною шафою й обробляють реактивом складу: 0,5 г аніліну та 0,4 г ксилози, розчинених у 10 мл 50 % етанолу. Після обробки хроматограму сушать у витяжній шафі, а потім нагрівають у сушильній шафі при температурі від 125 до 130°C протягом 5-7 хв. У досліджуваному екстракті з'являється пляма, ідентична за кольором і значенням  $R_f$  (0.43) бензойній кислоті. З цього можна зробити висновок, що група -CH<sub>2</sub>OH приєднана по заміщеному кільцю алізарину.

**Перегонка з цинковим пилом.** До нагрітого у пробірці сплаву (близько 200°C) цинку хлориду і натрію хлориду (5:1) додають суміш

50 мг речовини II і 10 г цинкового пилу й нагрівають протягом 20 хв при зазначеній вище температурі. На холодній частині пробірки відкладається сублімат у вигляді безбарвних кристалів, які збирають і перекристалізують зі 96 % спирту. Отримують речовину з т. пл. 212-214°C, що відповідає β-метилантрацену. Це свідчить, що алкільний радикал речовини II приєднується по положенню C<sub>3</sub> антрахінонового ядра.

Речовина III (метиловий ефір 1.2-дигідрокси-3-гідроксиметилантрахінону).

0.50 г 1.2-дигідрокси-3-гідроксиметилантрахінону розчиняють при кип'ятінні в 50 мл метилового спирту протягом 90 хв. Далі суміш охолоджують, додають 1 мл концентрованої сірчаної кислоти й продовжують кип'ятити суміш до завершення реакції етерифікації. Хід реакції контролюють методом хроматографії.

Після закінчення реакції суміш охолоджують, осад, що випав, відділяють та перекристалізують з метанолу. Вихід 0.40 г (68%), т.пл. 203-205°C (із метанолу). Rf 0.68.

Аналогічно отримані прості ефіри IV-VIII з іншими спиртами.

Речовина IV (етилловий ефір 1.2-дигідрокси-3-гідроксиметилантрахінону). Вихід 72%, т.пл. 212-214°C (із етанолу). Rf 0.77.

Речовина V (ізопропіловий ефір 1.2-дигідрокси-3-гідроксиметилантрахінону). Вихід 71%, т.пл. 170-173°C. Rf 0.87.

Речовина VI (метиловий ефір 1.3-дигідрокси-2-гідроксиметилантрахінону). Вихід 67%, т.пл. 170-171°C (із метанолу). Rf 0.65.

Речовина VII (етилловий ефір 1.3-дигідрокси-2-гідроксиметилантрахінону). Вихід 67%, т.пл. 182-183°C (із бензолу). Rf 0.69.

Речовина VIII (ізопропіловий ефір 1.3-дигідрокси-2-гідроксиметилантрахінону). Вихід 71%, т.пл. 163-164°C. Rf 0.83.

Вивчення антиоксидантної та мембраностабілізуючої дії синтезованих речовин проведено на 88 білих щурах лінії Вістар обох статей масою 120-160 г на моделі гострої жирової дистрофії печінки, що викликана тетрахлорметаном.

Експеримент проводили у двох серіях по 4 речовини. Тварини були розділені на групи по 6 щурів у кожній. Отримані результати порівнювали з показниками контрольних груп і з показниками в порівнянні з силібором.

Речовини, що вивчалися і препарат порівняння вводили тваринам у шлунок за 1 год до і через 2 год після введення гепатотоксину. Тетрахлорметан вводили під шкіру у вигляді 50 %-ного розчину в олії в дозі 0.8 мл/100

г маси. Речовини, що досліджувалися, вводили в дозі 15 мг/кг (1/10 від УД 50), препарат порівняння - силібор в дозі 25 мг/г (ОД 30).

### Висновки

1. Здійснено синтез 1.3-дигідрокси-2-гідроксиметилантрахінону й 1.2-дигідрокси-3-гідроксиметилантрахінону та їх метилових, етилових та ізопропілових ефірів.

2. Доведена хімічна структура отриманих речовин спектральними (ПМР) та фізикохімічними методами.

3. Вивчена біологічна активність синтезованих сполук. Речовини I і II мають виражену антицитолітичну й антиоксидантну дію, що не поступаються силібору; вони підвищують секрецію жовчі, холато- та холестериносинтетичну функцію печінки. Речовини I і II є потенційними гепатопротекторами.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Авторское свидетельство № 1525143 СССР. Способ получения 1.3-дигидрокси - 2-гидроксиметилантрахинона.
2. Ардамацкая А.Н. Значение определения холато-холестеринового коэффициента и солей желчных кислот для диагностики функций печени при эпидемическом гепатите Боткина// Советская медицина.-1965.-№4.-С.41-44
3. Балицкий К.П., Воронцова А.Л. Лекарственные растения и рак. - Киев, 1984.-376с.
4. Барабой В.Н. Биологическое действие растительных соединений. - Киев: Наукова думка, 1976.-С.49.
5. Бриттон Г. Биохимия природных пигментов.-М.: Мир, 1986.-422с.
6. Горелик М.В. Химия антрахинонов и их производных.-М.: Химия, 1983.-296с.
7. Гребель Н.В., Ротакшина Л.В., Пашинский В.Г. О противоопухолевых усиливающих свойствах некоторых препаратов из лекарственных растений / В сб.:Проблема освоения лекарственных ресурсов Сибири и Дальнего Востока.-Новосибирск, 1983.-С.186-188
8. Ильина Т.В. Синтез, биологическая активность производных антрахиносукцинаминовых кислот и стандартизация сырья и препаратов марены красильной.// Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. - Харьков.-1990.-22с.
9. Максимов О.Б., Горовой П.Г., Кривошекова Е.Г. Распространение антиоксидантов среди травянистых растений Приморского края//Растит.рес.-1985.-Т.21.-№4.-С.426-431.
10. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Пособие для врачей.-М.,1998.-Т.1.-560с.
11. Мирошниченко В.П. Определение содержания желчных кислот и холестерина в желчи// Лабораторное дело.-1978.-№3.-с.149-153
12. Николаева В.Г. Растения, применяемые народами СССР при заболеваниях печени и желчевыводящих путей.//Растит.рес.-1977.-Т.13.-№2.-С.396-403
13. Пасечник И.Х. Материалы по фармакодинамике и эффективности некоторых лекарственных средств при остром гепатите.//Автореф. дис....д-ра мед.наук.-Харьков.-1969.-32с.
14. Розин Ю.А., Татьянаенко Л.В., Бурындина Е.И. Производные ализарина как ингибиторы транспорта кальция// Хим.-фарм. журн.-1996.-Т.30.-№8.-С.28-30
15. Сафаров К.М. Действие пигментов некоторых красильных растений, произрастающих в Азербайджанской ССР, на злокачественные опухоли /Фитонциды:



Роль в биогеоценозах, значение для медицины.-Киев, 1967.-С.346-347

16. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты/Современные методы в биохимии./Под ред. Б.Н.Орехович.-1977.-С.44-46

17. Стихин В.А., Баньковский А.И., Прельсон М.Е. Химическое изучение антрахинонов и антрагликозидов марены грузинской/ В сб.: Поиск и химическое изучение биологически активных веществ.-М.,1973.-С.64-238.

18. Шретер А.И. Лекарственная флора советского Дальнего Востока.-М., 1975.-328 с.

19. Hartwell J.L. Plants used against cancer.//Lloydia.-1968.-Vol.31.- # 2.-P.71-170; 1969.-Vol.32.- # 1.-P.204-255.

20. Jasui J., Tacedo N. Identification of a mutagenic substance in Rubia tinctorum L. (Madder) root, as lucidin.//Mutat. Les.-1983.-Vol.99.- # 189504.

21. Reitman S., Frankel S. Alcolorimetric method for the determination of serum glutaminic oxalacetate and glutaminic pyruvate transaminases.// Am. J. Clin. Pathology.-1957.-Vol.28.- # 1.-P.56-59.

22. Wynsma R., Verpoorte R. Anthraquinones in the Rubiaceae // Fartschr. Chem. Org. Naturst. — 1986. - № 49. — P. 79-149.

Резюме

Безуглый П.А., Крючкова Т.Н., Дроговоз С.М.

#### Химическое и биологическое изучение некоторых производных антрахинона подгруппы ализарина.

Синтезированы 1.3-дигидрокси-2-гидроксиметилантрахинон и 1.2-дигидрокси-3-гидроксиметилантрахинон и на их основе - метиловые, этиловые и изопропиловые эфиры (всего 8 веществ, из них 5 не описаны в литературе).

Изучена антицитолитическая, антиоксидантная и желчегонная активность полученных веществ. Установлено, что вещества I и II имеют выраженную антицитолитическую и антиоксидантную активность, которая не уступает силибору.

Summary

Besugly P.A., Kryuchkova T.N., Drogovos S.M.

#### Chemical and biological study of some anthraquinone derivatives of alyzarin group.

1,3-Dihydroxy-2-hydroxymethylanthraquinone and 1,2-dihydroxy-3-hydroxymethylanthraquinone, and methyl, ethyl and isopropyl ethers on the base of ones have been synthesized.

The anticytolytic, antioxidant and bile-expelling activity of the compounds obtained has been investigated. It has been determined that compounds I and II have good anticytolytic and antioxidant properties, which compares well with those of Silibor.

## Синтез

УДК 549.67.0001

Зайцев О.І., Молчанов В.І., Жуковін В.І., Жуковіна О.В.

Національна фармацевтична академія України

Науково-дослідний та проектний інститут основної хімії

### Фізико-хімічні аспекти отримання синтетичних алюмосилікатів для створення лікарських засобів комплексної дії

У статті наведені результати вивчення впливу на катіонообмінну здатність (КОЗ) синтетичних алюмосилікатів - цеолітів типу NaA складу реакційної суміші, часу синтезу, температури кристалізації. Встановлено, що цеоліт із достатньо високою КОЗ (130-160 мг СаО/г цеоліту) - NaA може бути отриманий із реакційної суміші з молекулярним співвідношенням компонентів (2.3-4.2)  $\text{Na}_2\text{O} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot (1.3-2.4) \text{SiO}_2$  (62-106)  $\text{H}_2\text{O}$ , при температурі кристалізації  $75 \pm 5^\circ\text{C}$  та тривалості синтезу 2-4 год.

Створення лікарських препаратів комплексної дії пролонгованого характеру має важливе значення [1, 3]. Одним із таких лікарських засобів може бути комплекс, який має у своєму складі синтетичний алюмосилікат (цеоліт) [5] та декаметоксин. Цеоліти мають адсорбційну, а декаметоксин - антимікробну дію. Таке сполучення двох інгредієнтів обумовлює пролонговану та синергічну дію препарату [6].

До цеоліту, як складового інгредієнта препарату, пред'являється ряд вимог, таких як:

- мати високу катіонообмінну здатність (КОЗ);

- діаметр часток 4-8 мкм;

- максимальний розмір входячих вікон.

На вказані вимоги впливають: склад початкової суміші, час синтезу, температура кристалізації. Тому в процесі отримання синтетичних цеолітів саме ці параметри взяли в якості основопологаючих для досягнення поставлених вимог.

Крім того, кожний із параметрів має широкий діапазон варіювання, і це спонукало звзвити межі вивчення. Так, наприклад, склад початкової суміші. Дослідження на здатність адсорбції токсинів, які проводилися раніше, показали, що з цеолітів типів NaA, NaX, NaY [5] найбільш активно поглинають цеоліти типу NaA [4]. Ця умова різко обмежує склад

реакційної суміші, що відповідає кристалізації цеоліту типу NaA. На мал. 1 [5] показано поле складів реакційних сумішей, яке відповідає кристалізації цеоліту типу NaA.

Із діаграми видно, що склад реакційної суміші обмежується такими параметрами:

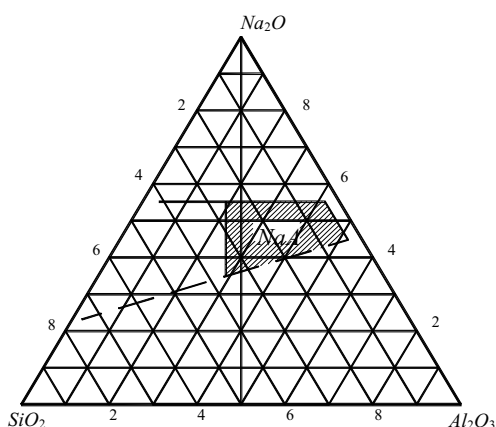
- $\text{Na}_2\text{O} < 55\%$  мас.
- Мольні співвідношення

$$\frac{\text{SiO}_2}{\text{Al}_2\text{O}_3} \leq 2.45$$

$$\frac{\text{Na}_2\text{O}}{\text{Al}_2\text{O}_3} \quad 1.7 - 4.0$$

- час кристалізації: при аналізі температур  $t_{\text{кр}}$  його було обмежено до 5 год.

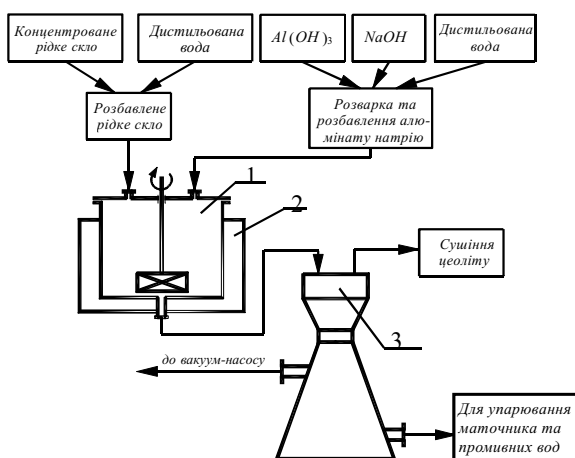
- температура кристалізації: синтез цеоліту проходить при атмосферному тиску, тому інтервал зміни температури був 65-90 °С.



Мал. 1. Поля кристалізації цеолітів у системі  $\text{Na}_2\text{O} - \text{Al}_2\text{O}_3 - \text{SiO}_2 - \text{H}_2\text{O}$  на трикутній діаграмі при постійному вмісті  $\text{H}_2\text{O}$ , який дорівнює 80 % [5].

#### Експериментальна частина.

Для отримання синтетичних цеолітів була створена лабораторна установка, схема якої показана на мал. 2.



Мал. 2. Схема отримання цеоліту NaA на лабораторній установці.

1 – реактор-кристалізатор; 2 – термостат; 3 – вакуум-фільтр.

Процес отримання цеоліту NaA здійснювали таким чином.

Гідроокис алюмінію (ТУ 6-09-1473-71) розчиняли при нагріванні та перемішуванні у концентрованому розчині натру їдкого або каустику (ГОСТ 2263-79). Отриманий концентрований розчин натрію алюмінату із заданим лужним модулем ( $\text{Na}_2\text{O}/\text{Al}_2\text{O}_3$ ) розводили водою дистильованою до робочої концентрації.

Робочий розчин натрію силікату (ГОСТ 13078-81) отримували, розчиняючи вихідне концентроване рідке скло водою дистильованою.

Робочий розчин натрію алюмінату заливали в реактор і до нього, при перемішуванні за допомогою мішалки, додавали з заданою швидкістю робочий розчин рідкого скла. Отриманий алюмосилікатний гідрогель заданого хімічного складу гомогенізували протягом 30 хв, після чого нагрівали до температури кристалізації й витримували певний час при цій температурі. Потім суспензію цеоліту охолоджували, осад відділяли від маточного розчину фільтруванням і промивали його на фільтрі до рН 10.5 – 11.00 водою дистильованою. Відмитий осад висушували на повітрі або у сушильній шафі (при температурі 100°С).

У кожній пробі осаду визначали вологемність, КОЗ по кальцію (мг  $\text{CaO}/\text{г}$  цеоліту) та розмір кристалів відповідно до ТУ 6-18-30-80.

Адсорбційна ємність парів води визначалася за методикою, що описана в ТУ-38. 401169-80.

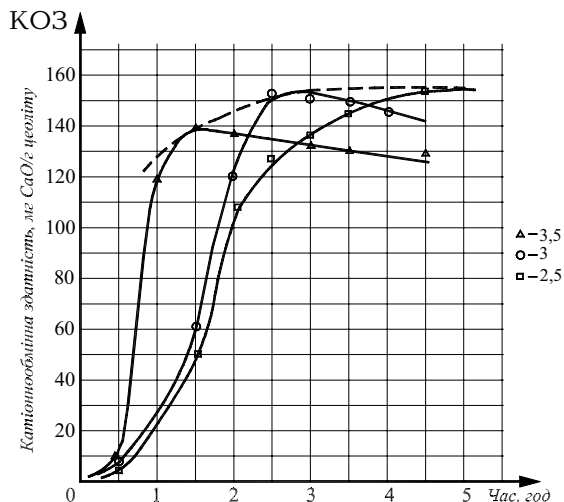
Дебаєграми знімалися на дефрактометри ДРОН-20 у мідному випромінюванні з нікелевим фільтром.

#### Обговорення результатів.

Тривалість кристалізації цеолітів із реакційних сумішей, які виготовлені з використанням розчинів натрію алюмінату різної концентрації, наведена на мал. 3, з якого видно, що найбільші значення КОЗ отриманих цеолітів досягаються вже в інтервалі 1.5 – 4.5 год. При цьому пунктирна лінія, яка огинає отримані максимальні значення КОЗ, показує, що найбільші значення КОЗ отримані вже при 3-х год кристалізації зі співвідношенням  $\text{Na}_2\text{O}/\text{Al}_2\text{O}_3 \approx 3$ .

У ході досліджень цеолітів у реакційній суміші був виявлений інтервал співвідношення  $\text{SiO}_2/\text{Al}_2\text{O}_3$ , що отримуються, з урахуванням подальшої переробки маточних рідин. Так, при співвідношенні  $\text{SiO}_2/\text{Al}_2\text{O}_3 < 1.1$  при випарюванні маточних розчинів до концент-

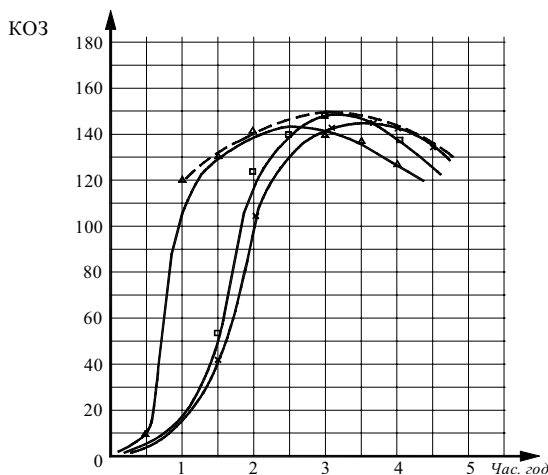
рації  $Na \geq 20\%$  випадають в осад лужні алюмінати, які розчиняються, а при  $SiO_2/Al_2O_3 \approx 2$  у маточнику залишається  $SiO_2$ , який при упарюванні та розварюванні у ньому гідроокис алюмінію дає нерозчинний осад алюмосилкату.



Мал. 3. Динаміка зміни КОЗ у процесі кристалізації цеолітів із реакційних сумішей із різним співвідношенням  $Na_2O/Al_2O_3$ .

□ - 2.5, ○ - 3; △ - 3.5

На мал. 4 показана залежність КОЗ отриманих цеолітів від співвідношення  $SiO_2/Al_2O_3$ . Видно, що максимальне значення КОЗ для різних співвідношень  $SiO_2/Al_2O_3$  досягається за різний час кристалізації, але найбільше значення КОЗ (пунктирна лінія на мал. 4) досягається за 3 год кристалізації цеолітів із реакційної суміші із співвідношенням  $SiO_2/Al_2O_3 \approx 1.70$ .

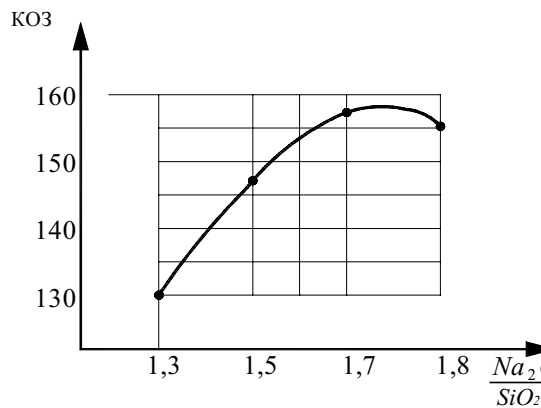


Мал. 4. Динаміка зміни КОЗ у процесі кристалізації цеолітів із реакційних сумішей із різним співвідношенням  $SiO_2/Al_2O_3$ .

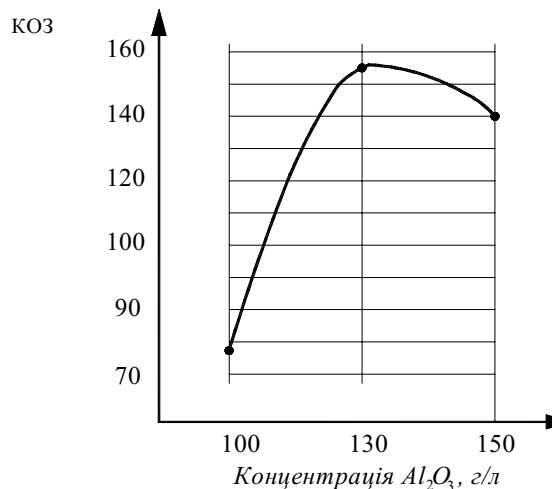
△ - 1.3; □ - 1.7; × - 1.9;

Це було підставою для вивчення впливу співвідношення  $Na_2O/SiO_2$  на КОЗ при фіксованих значеннях  $SiO_2/Al_2O_3 \approx 1.70$ .

Із наданої залежності КОЗ від співвідношення  $Na_2O/SiO_2$  на мал. 5 видно, що кращим складом реакційної суміші для досягнення максимальної КОЗ є склад у співвідношенні  $Na_2O/SiO_2 = 1.76$ . При цьому, як показано на мал. 6, при фіксованому значенні  $Na_2O/SiO_2 = 1.76$  максимальне значення КОЗ досягається при концентрації  $Al_2O_3$  у реакційній суміші 130 г/л.

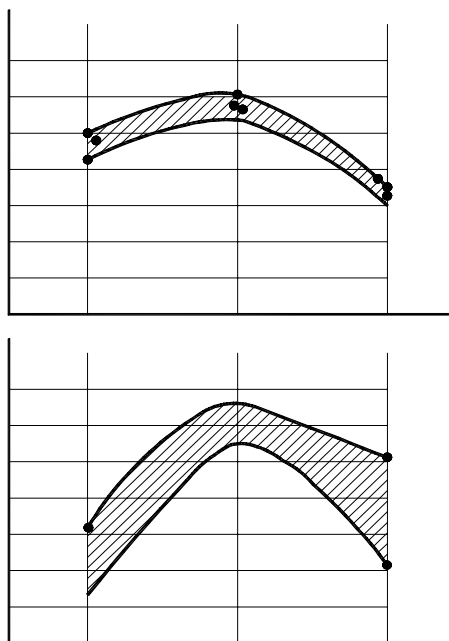


Мал. 5. Залежність КОЗ у процесі кристалізації цеолітів із реакційних сумішей із різним співвідношенням  $Na_2O/SiO_2$  при постійному співвідношенні  $SiO_2/Al_2O_3 = 1.7$  та часі кристалізації 3 год.



Мал. 6. Залежність КОЗ у процесі кристалізації цеолітів із реакційних сумішей із різним вмістом  $Al_2O_3$  при постійному співвідношенні  $Na_2O/SiO_2 = 1.76$ .

В усіх проведених дослідженнях розмір кристалів цеоліту складає 3-6 мкм, і, як правило, визначається температурою кристалізації. На мал. 7 показано, як впливає температура кристалізації цеоліту на його діаметр та КОЗ. Видно, що в інтервалі 60-75 °C діаметр часток, які одержали, трохи збільшується, але потім значно падає. Разом з тим, отримання цеолітів з максимальною КОЗ явно виражено при 75 °C, тому цій температурі надали перевагу при проведенні синтезу цеоліту.



Мал. 7. Вплив температури кристалізації на КОЗ та діаметр часток.

#### Висновки.

1. Дослідження процесу синтезу показали, що цеоліт NaA із достатньо високою КОЗ (130-160 мг CaO/г цеоліту) може бути отриманий:

- у широкому інтервалі хімічних складів реакційної суміші. Деякі склади можна представити у вигляді молекулярних співвідношень компонентів такою формулою:

$(2.3-4.2) \text{Na}_2\text{O} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot (1.3-2.4) \text{SiO}_2 \cdot (62-106) \text{H}_2\text{O}$   
при концентрації  $\text{Al}_2\text{O}_3 = 70-150 \text{ г/дм}^3$

- при температурі кристалізації  $75 \pm 5 \text{ }^\circ\text{C}$

- тривалість процесу кристалізації 2-4.5 год.

2. Кристали цеолітів, які отримали у вивчених межах хімічного складу реакційної суміші і температури кристалізації, мають розмір 3-6 мм.

3. Вивчення впливу різних факторів на кінетику кристалізації та КОЗ цеоліту показує, що їх вплив неоднозначний. Для виявлення найбільш суттєвих факторів, які діють разом, необхідно отримати математичну модель процесу синтезу цеоліту.

#### Література.

1. В.І. Чушов, В.О. Заболотний, О.В. Супрун, Є.В. Гладох, Л.О. Бобрицька. Перспективи створення та розвитку твердих лікарських форм пролонгованої дії // Вісник фармації. -1998. - №2(18). -С.58-65.
2. Мустафин Р.Н. Создание и исследование пролонгированных лекарственных форм на основе интерполимерных компонентов. Автореферат. Дисс. канд. фарм. наук. - Москва. -1991. -62 с.
3. Современные аспекты использования вспомогательных веществ в фармацевтической технологии (на-

учный обзор) / Под ред. А.И.Тенцовой // ВНИИМЦ, серия «Фармакология и фармация». -М., 1981 -№2.-72с.

4. Жуковина О.В., Зайцев О.І., Жуковин В.І., Чушов В.І. Використання синтетичних цеолітів як адсорбентів токсичних речовин // Вісник фармації. -1997. - №2.- с.120-121.

5. Брек Д. Цеолитовые молекулярные сита. -М.: Мир -1976.

6. Шевырев В.С., Блинов А.И. Исследование адсорбционных свойств цеолита по отношению к микроорганизмам: Тез Республиканского совещания/ Новосибирск. -1992. - с.54-57.

#### Резюме

Зайцев А.И., Молчанов В.И., Жуковин В.И., Жуковина О.В.

#### Физико-химические аспекты получения алюмосиликатов для создания лекарственных препаратов комплексного действия

В статье приведены результаты изучения влияния на катионообменную способность (КОС) синтетических алюмосиликатов-цеолитов типа NaA состава реакционной смеси, времени синтеза, температуры кристаллизации. Было установлено, что цеолит с достаточно высокой катионообменной способностью (130-160 мг CaO/г цеолита) - NaA может быть получен из реакционной смеси с молекулярным соотношением компонентов  $(2.3-4.2) \text{Na}_2\text{O} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot (1.3-2.4) \text{SiO}_2 \cdot (62-106) \text{H}_2\text{O}$ , при температуре кристаллизации  $75 \pm 5 \text{ }^\circ\text{C}$  и продолжительности синтеза 2-4 час.

#### Summary

Zaytsev A.I., Molchanov V.I., Zhukovin V.I., Zhukovina O.V.

#### Physico-chemical aspects of obtaining the aluminosilicates for the pharmaceutical preparations of complex effect producing

In this article the results of study of reaction mixture composition, synthesis duration and crystallization temperature influence on synthetic aluminosilicates - zeolites of NaA type cation exchange capacity are given. It was established that the NaA zeolite with the sufficiently high cation exchange capacity (130 to 160 mg of CaO/g of zeolite) may be obtained from reaction mixture with the component molecular ratio  $(2.3 \text{ to } 4.2) \text{Na}_2\text{O} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot (1.3 \text{ to } 2.4) \text{SiO}_2 \cdot (62 \text{ to } 106) \text{H}_2\text{O}$  at crystallization temperature  $75 \pm 5^\circ\text{C}$  and synthesis duration 2-4 h.

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

**Молчанов Володимир Іванович** (н.1944). Закінчив Харківський політехнічний інститут (1968). Директор Науково-дослідного та проектного інституту основної хімії (1994). Кандидат технічних наук (1984). Професор (1998).

**Жуковин Володимир Іванович** (н.1952). Закінчив Харківський політехнічний інститут. Зав. лабораторією адсорбентів і цеолітів Науково-дослідного та проектного інституту основної хімії (1996).

**Жуковина Ольга Вікторівна**. Закінчила Харківський державний університет. Ст. викладач кафедри ЕП НФАУ (1996).

## Будова та властивості

УДК 547.574.3:547.581.2:616.281

Левітін Є.Я., Філімонова Н.І.  
Національна фармацевтична академія України

### Антивірусна активність та просторова структура заміщених бензиліденгідразидів 4-нітро-2-хлорбензойної кислоти

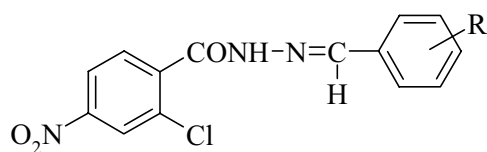
Методами молекулярномеханічних, квантовохімічних розрахунків HYPERCHEM та ПМР-спектроскопії досліджена тонка хімічна структура бензиліденгідразидів 4-нітро-2-хлорбензойної кислоти, які є активними речовинами по відношенню до вірусу везикулярного стоматиту. Запропоновано модель взаємодії антивірусної сполуки з вірусним рецептором.

Одним із важливих напрямків сучасної фармації є створення та впровадження у медичну практику нових засобів боротьби з вірусними інфекціями. Раніше нами було синтезовано ряд гідразонів заміщеної о-хлорбензойної кислоти [1]. Усі вони були досліджені на виявлення антивірусної активності [2].

Метою нашої роботи стало визначення просторової структури синтезованих гідразонів для встановлення закономірностей взаємозв'язку хімічної структури та біологічної активності. Одержані результати мають стати підставою для подальших пошуків антивірусних речовин у зазначеному ряді сполук.

Найбільшу активність по відношенню до вірусу везикулярного стоматиту виявили *п*-метокси (сполука 1), *п*-метокси (сполука 2) та *о*-метоксибензиліденгідразиди 4-нітро-2-хлорбензойної кислоти (сполука 3).

#### Активність по відношенню до вірусу везикулярного стоматиту



Таблиця

Сполука	R	Затримання репродукції вірусів у культурах клітин ФЕЛ, Нер-2 курячих ембріонів у Іg.
1	<i>п</i> -OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3.0
2	<i>п</i> -OCH <sub>3</sub>	3.5
3	<i>о</i> -OCH <sub>3</sub>	5.5

Примітка: сполука виявляє активність при зниженні рівня репродукції вірусу на 2.0 Іg та більше.

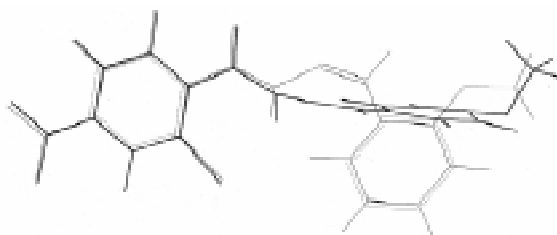
#### Експериментальна частина

Тонку хімічну структуру найбільш активних сполук було досліджено методами ІЧ- та

ПМР-спектроскопії. Проаналізовані конформаційні наслідки переміщення метокси-групи з орто- в пара-положення та мотивований їх можливий вплив на антивірусну активність.

Обчислення виконували за допомогою пакета програм для молекулярно-механічних та квантово-хімічних розрахунків HYPERCHEM (HYPERCHEM, Release 4 for Windows Molecular Modeling System, ©1994, Hypercube Inc.). Конформаційні розрахунки здійснювали з використанням силового поля ММ<sup>+</sup>. При повній оптимізації геометрії молекул використовувався метод Ньютона-Расфона. Обчислення електронної структури сполук проведені з використанням квантово-хімічного напівемпіричного методу AM-1 [3].

Обчислені методом молекулярної механіки просторові структури сполук 2 та 3 наведені на мал. 1.



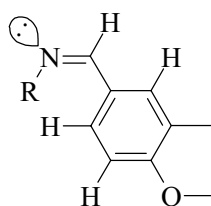
Мал.1 Суперпозиція молекул орто- метокси- (сполука 3) та пара-метокси- (сполука 2) бензиліденгідразиду 4-нітро-2-хлорбензойної кислоти (виділена жирною лінією).

Слід зазначити, що структури обох молекул є досить жорсткими. Із порівнянь просторової будови молекул сполук 2 та 3 видно, що наслідком переміщення метокси-групи бензиліденового фрагменту з орто- у пара-положення є суттєві зміни конформації (а також і форми) молекули в цілому. Орто-метоксибензиліденова молекула має майже плоску структуру, і тільки атом вуглецю метильної групи виходить із площини бензольного кільця на 5°. Конформація пара-метоксибензиліденової

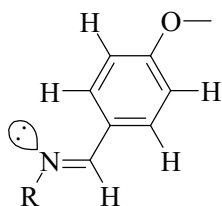
ної навпаки є суттєво неплоскою. С-О зв'язок метокси-групи виходить з площини бензильденового фрагменту на  $90^\circ$ , кут обертання між  $C=N$  та  $C-N$  зв'язками складає  $-155^\circ$ , а між  $N-N$  та  $C-C$  зв'язком (зв'язок між атомами карбонільного та бензольного вуглецю) дорівнює  $-130^\circ$ .

Обчислена структура пара-етоксибензильденпохідної (сполука 1) має таку ж конформацію, як і пара-метоксипохідна. Очевидно, з цим і пов'язана приблизно однакова антивірусна активність сполук 1 та 2.

Теоретичні розрахунки будови вищезазначених сполук узгоджуються з даними фізико-хімічних методів дослідження. Так, методом ПМР-спектроскопії встановлено, що копланарність молекули п-метоксибензильденгідразиду 4-нітро-2-хлорбензойної кислоти (сполука 2) порушена не лише за рахунок обертання за карбамідним та гідразидним зв'язками, а й завдяки *син-анти*-ізомерії за азометиновим зв'язком (сигнали протону групи  $-HC=N-$  при 8,18 м.ч. та 7,95 м.ч. (1H, синглети)).



син-(2)



анти-(2)

Антивірусні препарати, як відомо, виявляють біологічну дію за рахунок стереоспецифічних взаємодій з мішенню-рецептором. Проаналізувавши дані біологічної активності синтезованих бензильденгідразидів, ми прийшли до висновку, що в молекулі активної речовини необхідна наявність як нітрогрупи у залишку бензойної кислоти, так і орто-метокси-групи у бензильденовому фрагменті, які відіграють ключову роль у молекулярному розпізнаванні рецепторними структурами та дають підставу вважати, що зв'язування активної речовини з рецептором відбувається щонайменше, як на двох ділянках. На одній з них зв'язування здійснюється за рахунок електростатичних взаємодій (за участю нітрогрупи), а на другій — за рахунок гідروفобних взаємодій з метоксильною групою бензильденового фрагменту. Ефективність взаємодій визначається суворою просторовою відповідністю цих функціональних груп активної молекули ділянкам зв'язування на рецепторі, тобто певним розміщенням цих груп у просторі.

Базуючись на вищеописаних припущеннях, ми спробували оцінити структурні вимоги, які пред'являє рецептор до потенційної антивірусної речовини, шляхом порівняння певних внутрішньомолекулярних міжатомних відстаней у молекулах високоактивної та менш активної сполуки й запропонувати гіпотетичну модель взаємодії антивірусної сполуки з рецептором. Як порівняльні, були вибрані відстані між атомами азоту нітрогрупи й атомами водню метильної групи. В найбільш активній сполуці (3) ці відстані дорівнюють:  $L N...C = 12,7 \text{ E}$ ,  $L N...H = 13,2 \text{ E}$ , тоді як у менш активній сполуці (2) ці відстані складають:  $L N...C = 13,3 \text{ E}$ ,  $L N...H = 14,2 \text{ E}$ .

Таким чином, відповідно до проведеної оцінки для ефективного упізнання рецептором вуглець метильної групи повинен знаходитися на відстані близько  $12,7 \text{ E}$  від атому азоту нітрогрупи, тоді як ця відстань у менш активній сполуці (2) склала  $13,3 \text{ E}$ .

### Висновки

Базуючись на даних тестування антивірусної активності бензильденгідразидів 4-нітро-2-хлорбензойної кислоти методами молекулярної механіки та квантової хімії, можна запропонувати модель взаємодії цих антивірусних сполук із вірусним рецептором.

· Рецептор має дві ділянки зв'язування з лікарською речовиною.

· На одній з них зв'язування здійснюється за рахунок електростатичних взаємодій та припускає наявність високополярних функціональних груп у молекулі біологічно активної речовини, наприклад, нітрогрупи. На другій ділянці зв'язування відбувається за рахунок гідروفобних взаємодій за участю неполярних груп.

Запропонована гіпотетична модель може бути використана як відправна точка в подальшому аналізі взаємодій «лікарська речовина - рецептор» із залученням детальних відомостей про тримірну структуру як самого рецептора-мішені антивірусної сполуки, так і його комплексу з лікарською сполукою.

### ЛІТЕРАТУРА

1. А.с. 1367393 СССР, МКИ С 07 С 109/10, А 61 К 31/165. Бензильденгидразиды 2-хлор-4-нитробензойной кислоты, проявляющие активность в отношении вируса везикулярного стоматита / А.Н.Гайдукевич, Е.Е.Микитенко, Е.Я.Левитин, В.Е.Яворовская, А.Н.Евстропов (СССР) — № 400047/31-04; Заявлено 30.12.85; Опубл. 15.09.87.
2. Левітін С.Я. Гідразони заміщеної о-хлорбензойної кислоти — перспективні антивірусні сполуки // Вісник фармації. — 1997. — № 1 (15). — С. 32-35.
3. Компьютерное моделирование в поиске противомикробных средств: принципы, подходы, методы/ Ю.П.Во-

лянский, Ю.В.Лысяк, И.Ю.Кучма — Х.:Основа, 1994.- 208 с.

#### Резюме

Левитин Е.Я., Филимонова Н.И.

#### Антивирусная активность и пространственная структура замещенных бензилиденгидразидов 4-нитро-2-хлорбензойной кислоты

Методами молекулярномеханических, квантовохимических расчетов HYPERCHEM и ПМР-спектроскопии изучена тонкая химическая структура бензилиденгидразидов 4-нитро-2-хлорбензойной кислоты, которые обладают активностью по отношению к вирусу везикулярного стоматита. Предложена модель взаимодействия антивирусного вещества с вирусным рецептором.

#### Summary

Levitin E.Ya., Filimonova N.I.

#### Antiviral activity and space structure of substituted benzylidene hydrazides of 4-nitro-2-chlorobenzoic acids

The chemical structure of 4-nitro-2-chlorobenzoic acid benzylidene hydrazides has been investigated by HYPERCHEM methods of molecular and mechanic, quantum and chemical calculations and PMR-spectroscopy. These substance are active to vesicular stomatitis virus. The model of antiviral compound and viral receptor interaction has been proposed.

**Левітін Євген Якович** (н. 1951). Закінчив Харківський фармацевтичний інститут (1974). Зав. кафедрою неорганічної хімії НФАУ (1994). Канд. фарм. наук (1980). Доцент (1984).

**Філімонова Наталія Ігорівна**. Закінчила Харківський медичний інститут (1990). Доцент кафедри патологічної фізіології (1998).

## Готові лікарські засоби

УДК 616.31-089.5:615.451.35

Башура Г.С., Шакина Т.Н., Хомякова Л.Г., Перешивайло Т.Н., Компанеец Е.И., Ефоян А.С., Волков В.Г., Бондарев В.И.

Государственный научный центр лекарственных средств  
Акционерное общество «Стома»

## Актуальные направления в создании аэрозольных лекарственных препаратов

Подведены некоторые итоги создания новых медицинских аэрозолей в Государственном научном центре лекарственных средств. Выбраны и обоснованы новые направления разработки аэрозольных медицинских препаратов.

За последние десятилетия медицинские аэрозоли успешно зарекомендовали себя при лечении заболеваний верхних дыхательных путей, гнойных ран, инфицированных ожогов, обезболивания, однако, область их применения может быть расширена за счет разработки новых аэрозольных препаратов для лечения ишемической болезни сердца (ИБС), аллергических заболеваний, туберкулеза, диабета. Номенклатура лекарственных средств в форме аэрозолей может быть расширена за счет разработки препаратов-генериков, хорошо зарекомендовавших себя в пульмонологии, стоматологии, хирургии, гинекологии.

Целью нашей статьи является анализ некоторых итогов и рассмотрение перспектив создания новых аэрозольных лекарственных препаратов различного фармакологического действия.

1. Препараты для лечения бронхиальной астмы относятся к группе жизненно важных. На протяжении последних лет в лаборатории медицинских аэрозолей ГНЦЛС проводятся исследования по созданию новых оригинальных бронхомиметиков.

Результатом этих работ явилась разработка кортикостероидного препарата «Триакорт-аэрозоль» и высокоэффективного бронхолитика «Сальбутамол», производство которых освоено на АО «Стома» и ОЗ ГНЦЛС.

При лечении хронических обструктивных заболеваний легких наиболее эффективным оказалось сочетание  $\beta_2$ -симпатолитиков с глюкокортикостероидами, имеющими различный механизм действия [1]. Такая композиция способствует развитию дополнительного бронхолитического эффекта и исключает риск увеличения негативных реакций. В настоящее время в ГНЦЛС проводятся иссле-

дования по разработке состава и технологии получения оригинальных комбинированных препаратов, а также по разработке технологий уже известных лекарственных средств (генериков) указанной группы.

2. Важным направлением является разработка препаратов для лечения ишемической болезни сердца (ИБС) в форме аэрозолей.

Нитропрепараты [3] занимают ведущее место в лечении ИБС и являются вспомогательными в терапии артериальной гипертензии (АГ), а также недостаточности кровообращения (НК). В ГНЦЛС уже завершена работа по созданию оригинального комбинированного препарата «Аэрозоль нитроглицерина», в состав которого входит ментол [4], обладающий коронарорасширяющим действием и повышающий тонус мозговых вен. Клинические испытания показали, что он обладает быстрым (через 45 с) антиангинальным действием, что делает его пригодным для широкого применения в медицинской практике. Промышленный выпуск препарата освоен АО «Стома». В заключительной стадии разработки находится «Аэрозоль изосорбида динитрата». Это лекарственное средство обладает пролонгированным антиангинальным действием. Промышленный выпуск запланирован на АО «Стома» в конце текущего года.

3. В связи с широким распространением туберкулеза возникла необходимость разработки противотуберкулезного препарата в форме аэрозоля, преимущество которого заключается в целенаправленной доставке лекарственного вещества к пораженному органу (легким), а также в удобстве применения (в ряде случаев исключение инъекций). Поскольку противотуберкулезные препараты применяются длительно, развитие устойчивости микобактерий к ним наступает значительно реже при применении комбинированных препаратов. Комбинировать можно препараты I ряда (изониазид) или I и II ряда (этамбутол) [2]. Целесообразно также сочетание противотуберкулезных средств и растительных препаратов.

На стадии доклинического изучения находится аэрозольный комбинированный препарат на основе рифампицина и изониазида с растительными биологически активными комплексами. Положительные результаты получены при предварительном микробиологическом изучении противотуберкулезной активности извлечений из цветов софоры японской, хвои сосны, травы душицы и пустырника.

4. В области хирургии гнойных ран широкое применение находит новая лекарствен-

ная форма гентамицина сульфата в виде пенного аэрозоля для наружного применения, разработанная в лаборатории медаэрозолей ГНЦЛС. Предназначена она для применения в медицинской практике в качестве антибактериального средства в комплексном лечении гнойных ран, инфицированных ожогов и других заболеваний, вызванных, преимущественно, грамотрицательными микроорганизмами.

5. Одним из направлений разработки аэрозольных препаратов является создание контрацептивных средств.

Так, контрацептив «Деказоль - аэрозоль» характеризуется рядом преимуществ перед другими противозачаточными средствами. Наиболее важным достоинством аэрозоля является местная контрацепция, которая, в отличие от гормональных пероральных средств, не вызывает побочного действия на организм женщины. Кроме этого, «Деказоль - аэрозоль» характеризуется наличием выраженного антибактериального эффекта в отношении ряда возбудителей инфекций, передающихся половым путем. Промышленный выпуск препарата осуществлен на АО «Стома».

6. Для местного обезболивания аэрозольные лекарственные средства в ряде случаев также более предпочтительны. Сотрудниками лаборатории медицинских аэрозолей разработана технология препарата «Пирозоль», который, наряду с обезболивающим эффектом, обладает выраженным антибактериальным действием [5].

7. Для стоматологической практики в ГНЦЛС совместно с АО «Стома» проводятся работы по усовершенствованию технологии и внедрению в промышленное производство аэрозольного препарата «Стрептоуразоль», который предназначен для обезболивания при проведении ряда стоматологических вмешательств, а также для лечения острых язвенных стоматитов и гингивитов, многоформной экссудативной эритемы и ликвидации явлений вторичного инфицирования [6]. Терапевтическое действие этого лекарственного средства обусловлено комбинацией входящих в его состав лекарственных веществ: тримекаин, стрептоцид растворимый, метилурацил и мочевины. «Стрептоуразоль» обладает местноанестезирующим, антимикробным, противовоспалительным действием, а также стимулирует процессы регенерации тканей. В настоящий момент завершены доклинические испытания препарата «Стрептоуразоль», материалы по фармакологическим исследованиям направлены на рассмотрение



в ГФЦ МЗ Украины с целью получения разрешения к клиническим испытаниям.

8. Аэрозольная форма инсулина является новым направлением в разработке аэрозольных препаратов. В клинической практике инсулин используется исключительно в виде инъекционных форм. Поскольку инъекционный путь введения связан с рядом проблем, разработка иных форм инсулина является важной задачей. На базе ГНЦЛС проводятся исследования по разработке интраназальной формы инсулина. При разработке технологии получения подобраны оптимальные соотношения растворителей и вспомогательных веществ, изучены условия получения лекарственной формы. В настоящее время проводятся исследования специфической активности интраназального спрей-инсулина. Внедрение препарата планируется на базе АО «Стома».

### Выводы

Подведены некоторые итоги создания новых медицинских аэрозолей в ГНЦЛС; так, за последние годы были разработаны и внедрены в производство на АО «Стома» и ОЗ ГНЦЛС препараты различного фармакологического действия: «Триакорт-аэрозоль», «Сальбутамол», «Аэрозоль-нитроглицерин», «Деказоль-аэрозоль», «Пирозоль».

На заключительной стадии утверждения документации находятся препараты «Аэрозоль изосорбида динитрата», «Аэрозоль гентамицина сульфата»; «Стрептоуразоль».

Рассмотрены перспективы разработки новых аэрозольных лекарственных форм: противотуберкулезных, антидиабетических, некоторых препаратов-генериков противоастматического действия, внедрение которых расширит номенклатуру аэрозольных лекарственных средств.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Хомякова Л.Г., Зайцева И.Г., Мнушко З.Н., Компанец Е.И. Аэрозоли для лечения заболевания органов дыхания//Фармаком.- 1995.- № 4.- С. 18.
2. Н.С. Пилипчук. Туберкулез. Киев: Вища школа-1987-Изд.4. - с. 206-208.
3. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. М.: Медицинская практика.-1996.- С. 55-97.
4. Фармацевтична корекція серцево-судинних порушень, що викликані дією нейрогенних факторів.// Збірник наукових праць. ХМУ.- Харків.- 1991.-С. 66-67.
5. М.Д.Машковский. Лекарственные средства. Т.1-изд.13.- 1998.-С. 301-302.

6. Никитин В.А., Башура Г.С., Голик В.П. Пенные аэрозоли в стоматологии// Актуальные вопросы в стоматологии. Сб.научн.работ.Харьков.-1985.-С.36-37

### Резюме

Башура Г.С., Шакина Т.М., Хомякова Л.Г., Перешивайло Т.Н., Компанець Є.І., Ефоян А.С., Волков В.Г., Бондарев В.І.

### Актуальні напрямки у створенні аерозольних лікарських препаратів.

Підбиті деякі підсумки створення нових медичних аерозолей у Державному науковому центрі лікарських засобів. Обрані й обґрунтовані нові напрямки розробки аерозольних медичних препаратів.

### Summary

Bashura G.S., Shakina T.N., Khomyakova L.G., Pereshivaylo T.N., Kompanyeets Ye.I., Efoyan A.S., Volkov V.G., Bondarev V.I.

### Present-day trends in creation of aerosol medicinal preparations

The results of new medicinal aerosols creation in the State Scientific Center of Drugs are summarized. The new trends for aerosol medicinal preparations development are chosen and justified.

**Башура Геннадий Степанович** (р.1936) В 1959 г окончил 1-ый Московский медицинский институт им. И.М.Сеченова. Доктор фармацевтических наук (1971). Профессор (1977). Заслуженный деятель науки и техники Украины (1992).

**Шакина Татьяна Николаевна** после окончания в 1985 г Харьковского фармацевтического института работает в ГНЦЛС. Зав.лабораторией медицинских аэрозолей (1999). Кандидат фарм. наук (1992).

**Хомякова Людмила Геннадиевна** после окончания в 1985 Харьковского фармацевтического института работает в ГНЦЛС в лаборатории мед.-аэрозолей. Младший научный сотрудник.

**Перешивайло Татьяна Николаевна** окончила Кабардино-Балкарский Государственный университет (1974). С 1987 г работает в ГНЦЛС. Младший научный сотрудник.

**Компанец Евгений Иванович** (р.1956), после окончания в 1983 г Харьковского фармацевтического института работает в ГНЦЛС в лаборатории медицинских аэрозолей. Младший научный сотрудник.

**Эфоян Альберт Степанович** (р.1932). Окончил Харьковский политехнический институт (1956). С 1958 г работает на АО «Стома». Главный инженер объединения (1983).

**Волков Валентин Георгиевич** (р.1933). Окончил Харьковский институт инженеров коммунального строительства. Президент АО «Стома» (1978).

**Бондарев Виктор Иванович** (р.1946). Окончил Новочеркасский политехнический институт (1974). Главный технолог АО «Стома» (1994).

Никитюк В.Г., Шемет Н.А.

Государственный научный центр лекарственных средств

**Наполнители для капсул, их разнообразие и особенности**

Приведена классификация масс для наполнения капсул в зависимости от их основных физико-химических характеристик. Определены значение и влияние этих характеристик при инкапсулировании наполнителей, основные условия, соблюдение которых является наиболее существенным при разработке составов наполнителей для капсул, и основные подходы к технологии получения капсулированных препаратов.

При разработке и производстве препаратов в форме капсул одним из важнейших является подбор наиболее рациональных и технологичных составов наполнителей для капсул. Отличительной особенностью капсулированных лекарственных форм является то, что лекарственное средство в сочетании со вспомогательными ингредиентами помещается в оболочку, основным компонентом которой является, как правило, желатин. Это

обуславливает ряд требований, предъявляемых к наполнителям для капсул.

Как известно, желатин обладает свойством неограниченно впитывать влагу и, в зависимости от температурного режима, набухать с образованием гелей или образовывать растворы со свойствами ньютоновской жидкости. Поэтому водные растворы или наполнители, содержащие значительное (свыше 8 %) количество влаги не могут быть инкап-

Таблица 1

**Основные виды наполнителей для капсул**

Агрегатное состояние	Характеристика наполнителя для капсул	Основные технологические и физико-химические критерии	Возможность использования наполнителя для изготовления препаратов в форме		Примечания
			твердых капсул	мягких капсул	
твердые, сыпучие	порошки и их смеси	однородность, сыпучесть, гигроскопичность, содержание влаги, насыпной вес, объемная плотность	+	-	
	гранулированные порошки	--/--	+	-	
	пеллеты, микрокапсулы, микродраже	насыпной вес, насыпной объем дозы для однократного приема	+	-	
жидкие, текучие	масла, масляные растворы, растворы в водонесовместимых растворителях (синтетические заменители масел)	однородность раствора, объем дозы для однократного приема, индифферентность растворителя и вспомогательных ингредиентов к оболочке капсул	- +	+	предпочтительно использовать для заполнения мягких капсул. При изготовлении твердых капсул необходимо обеспечить их герметичность
	растворы в водосовместимых растворителях	однородность раствора, содержание влаги, объем дозы для однократного приема, индифферентность растворителя к оболочкам капсул	-	+	--/--
	сuspензии	однородность (отсутствие расслаивания), вязкость, индифферентность вспомогательных ингредиентов к оболочке капсул	- +	+	--/--
густые	вязкие пастообразные наполнители	однородность, вязкость, индифферентность вспомогательных компонентов к оболочке капсул	+	-	

сулированы. Излишнее содержание влаги в составе наполнителя приводит к разрушению капсул.

В составе оболочек желатиновых капсул (как твердых, так и мягких) присутствует от 6 до 18 % влаги, которая, наряду со вспомогательными ингредиентами, обеспечивает необходимые структурные характеристики оболочек [1,2]. Инкапсулирование гигроскопических веществ может привести к адсорбированию ими части этой влаги и, в результате, вызвать растрескивание оболочек твердых капсул или чрезмерное отвердевание оболочек мягких капсул. В последнем случае также заметно ухудшается показатель распадаемости. Для предотвращения этих последствий в состав желатиновых масс, из которых получают оболочки капсул, вводятся водопоглощающие агенты, в качестве которых используются, например, полипептиды, олигосахара, крахмал и его производные, а также ряд других веществ [3,4].

При разработке капсулированных препаратов и их последующей стандартизации следует учитывать возможность диффузии некоторых действующих ингредиентов в оболочку капсул. Прежде всего это относится к водорастворимым веществам при их инкапсулировании в мягкие желатиновые капсулы [5].

Наполнители для капсул могут иметь различную консистенцию, что обуславливает одно из преимуществ этой лекарственной формы. При этом различные типы наполнителей предназначены, обычно, для различных типов капсул (мягких или твердых) [6]. Обобщенные характеристики представлены в табл.1.

Так, жидкие (легкотекучие) или густые (пастообразные) наполнители предназначены, преимущественно, для инкапсулирования в мягкие капсулы. В этом качестве могут использоваться масла, растворы активных ингредиентов в водонесовместимых (растительные масла или их синтетические аналоги) и водосовместимых (например, полиэтиленгликоль-400, пропиленгликоль, твин-80 и др.) жидкостях, суспензии, мази- и гелеобразные композиции и т.п., не оказывающие негативного влияния на оболочки капсул.

Твердые (сыпучие) наполнители предназначены, в основном, для заполнения твердых капсул. К твердым наполнителям относятся порошки или их смеси, гранулы, пеллеты, микрокапсулы, микродраже. Некоторые марки существующего современного оборудования позволяют заполнять твердые капсулы небольшими таблетками или драже, а также

наполнителями, имеющими пастообразную или жидкую консистенцию [2,6].

При проведении исследований по созданию препаратов в форме капсул важно правильно и обоснованно подбирать комбинации действующих и вспомогательных ингредиентов для получения наполнителей различной консистенции с целью придания им необходимых технологических и физико-химических свойств, обеспечивающих стабильность препаратов в этой лекарственной форме, а также возможность их стандартизации.

В данной статье мы рассмотрим только разновидности существующих наполнителей в зависимости от агрегатного состояния и некоторые физико-химические и технологические критерии, имеющие первостепенное значение при их инкапсулировании.

Мягкие капсулы обеспечивают высокую степень герметичности содержимого и стабильность лекарственных средств при их длительном хранении, препятствуя быстрому прогорканию растительных масел, потерям легколетучих веществ, разрушению лабильных ингредиентов под воздействием неблагоприятных внешних факторов (кислород воздуха, прямой солнечный свет и др.) [6]. Легкотекучие наполнители могут быть инкапсулированы в твердые желатиновые капсулы. Однако, твердые капсулы, заполненные такими наполнителями требуют применения специальных технологических приемов для предотвращения их возможного вытекания. Дополнительная герметизация твердых капсул может быть достигнута рядом способов: механической термической сваркой, наложением банджа из сложнокомпонентных желатинсодержащих растворов, ультразвуковой сваркой, низкомолекулярной термической герметизацией, нанесением пленочного покрытия на всю поверхность капсулы и др. [7,8,9,10].

Жидкости, их сочетания или растворы, предназначенные для капсулирования, должны характеризоваться хорошей текучестью при температуре не выше 30-35°C, так как в противном случае будет нарушен процесс формирования капсул и их изготовление может оказаться невозможным.

В настоящее время фармацевтической промышленностью ряда стран в форме капсул выпускается масло касторовое, рыбий жир, масляные растворы жирорастворимых витаминов, масляный раствор нитроглицерина, масляные экстракты чеснока, лука и множество других препаратов [11]. Перспективным является создание новых капсулированных препаратов на основе природных масел,

растворов биологически активных веществ или их комплексов, получаемых из лекарственного растительного сырья, в маслах или других жидкостях, не оказывающих негативного воздействия на оболочки желатиновых капсул.

Твердые лекарственные вещества, недостаточно растворимые в упомянутых выше жидкостях, могут быть инкапсулированы в форме суспензий [6]. В качестве среды (основы) для суспензии могут применяться растительные масла, а также их смеси с поверхностно активными веществами или веществами с неионной активной поверхностью, низкомолекулярные полиэтиленгликоли и др. При этом важен правильный подбор основы, способной обеспечить обволакивание взвешенных частиц, что, кроме прочего, имеет важное значение для проведения технологических операций наполнения капсул и обеспечения их герметичности.

Технологичность процесса наполнения капсул и их запайки (для мягких капсул) может быть обеспечена следующими факторами:

- высокой текучестью наполнителей, сравнимой с текучестью жидкостей;
- размерами частиц твердых материалов, входящих в суспензию (они не должны превышать 75-100 mesh);
- сохранением однородности до, во время и после инкапсулирования.

При изготовлении наполнителей в виде суспензий важно добиться баланса между стабильностью их консистенции и требуемой характеристикой текучести. Качественной считается суспензия, имеющая консистенцию жидкой мази и способная стекать ровной непрерывающейся струйкой по ровной поверхности, установленной под углом 45°.

Основным качественным параметром суспензий, предназначенных для наполнения капсул, является показатель адсорбции основной частиц твердого вещества. Он важен для правильного выбора типоразмера твердых капсул, а также для подбора размера и формы валков при изготовлении мягких капсул.

Этот показатель может быть установлен опытным путем и выражается, как количество жидкой основы в граммах, необходимое для получения наполнителя при смешивании с 1 г твердого вещества. Показатель адсорбции (А) рассчитывают по формуле:

$$A = \frac{M_{\text{осн}}}{M_{\text{ж}}}$$

где  $M_{\text{осн}}$  — масса основы, в граммах;

$M_{\text{ж}}$  — масса жидкости, в граммах

На показатель адсорбции могут оказывать влияние различные факторы: размер частиц твердого вещества, их форма (кристаллическая, аморфная, волокнистая), плотность, содержание влаги, физико-химические свойства (например, липофильность или гидрофильность), порядок и параметры технологического процесса и т.д.

В медицинской практике используется целый ряд препаратов в форме капсул, содержащих в качестве наполнителя суспензии (например, препараты «Холагогум», «Циннабене», «Олиметин», комплексы на основе комбинации жир- и водорастворимых витаминов, и др.) [11].

Некоторые фармакотерапевтически активные вещества и комбинации на их основе, которые могут быть использованы в качестве наполнителей для капсул, имеют густую или вязкую пастообразную консистенцию [6]. Например, лецитин, ряд концентрированных липофильных природных комплексов, некоторые синтетические субстанции. Примером таких препаратов, выпускаемых за рубежом могут служить «Эссенциале», «Липостабил» (оба на основе соевого лецитина, выпускаемые в твердых желатиновых капсулах), «Гливенол» (синтетическое производное глюкозы, выпускается в мягких желатиновых капсулах), «Проктоседил» (ректальные капсулы) и др. [11].

Важным физико-химическим показателем, имеющим технологическое значение для возможности инкапсулирования таких лекарственных средств является их вязкость. При температуре до 35°C она должна быть не более 3 000 сантипуаз, что обусловлено возможностями существующих автоматов по изготовлению мягких или наполнению твердых капсул [12]. Если нагревание до этой температуры не позволяет снизить вязкость наполнителя до требуемой величины, то ее корректировка может осуществляться введением в состав разбавителей или ингредиентов, обладающих тиксотропными свойствами и способствующих снижению вязкости густых наполнителей (например, растительных масел, этанола и др.), либо, наоборот, увеличению вязкости легкотекучих масс для наполнения капсул (например, лецитина, восков, полиэтиленгликолей) [13,14,15].

Среди обширной номенклатуры капсулированных препаратов наибольшее распространение получили твердые желатиновые капсулы [6]. Они, как правило, содержат сыпучие наполнители [2]. Это обусловлено как агрегатным состоянием большинства лекарственных веществ (основная масса субстан-

ций выпускается в виде порошков), так и высокой технологичностью процесса инкапсулирования таких наполнителей. В настоящее время в мире выпускается около 1000 наименований лекарственных средств в форме твердых желатиновых капсул [16]. Существующие на фармацевтических предприятиях Украины мощности по наполнению твердых капсул позволяют уже сегодня осуществлять выпуск не менее 100 наименований капсулированных препаратов [17]. Это обуславливает актуальность проведения комплекса научно-исследовательских работ по созданию и внедрению в производство новых отечественных препаратов в этой лекарственной форме.

При разработке составов сыпучих наполнителей для твердых желатиновых капсул должен выполняться ряд условий:

- композиции для наполнения капсул, включающие два и более компонентов, должны быть смешаны с максимально возможной однородностью;
- масса для наполнения капсул должна обладать достаточной сыпучестью, способной обеспечить технологичность процесса инкапсулирования (такую массу правильно называть «гранулированный порошок»);
- насыпной объем массы для наполнения капсул должен соответствовать вместимости выпускаемых типоразмеров капсул;
- при наполнении капсул на автоматах, обеспечивающих подпрессовываемость наполнителя, необходимо учитывать также его объемную плотность;
- готовый наполнитель для капсул должен быть не гигроскопичным (содержать не более 8 % влаги) и не должен осмоляться.

Определение показателей сыпучести, насыпной массы, объемной плотности, содержания влаги проводят известными способами [18].

Важной положительной характеристикой твердых желатиновых капсул является возможность заполнения их порошками или смесями порошков [2], что не только упрощает технологический процесс, но и позволяет избежать нежелательного для некоторых веществ воздействия неблагоприятных внешних факторов (влаги, повышенных температур и др.), неизбежных, например, при изготовлении таблетированных лекарственных форм или драже.

Кроме необходимости соответствия технологических свойств наполнителя вышеуказанным условиям, на выбор технологических приемов изготовления наполнителей для капсул и их инкапсулирования могут оказывать

влияние физико-химические характеристики действующих субстанций и их количество (дозировка на прием).

Значительная часть действующих веществ, используемых для создания капсулированных лекарственных форм, требует применения приемов гранулирования [2]. Это может быть обусловлено их агрегатным состоянием (например, аморфностью), большим насыпным весом (например, из-за высокой дозировки), низким показателем сыпучести (как у аморфных и волокнистых, так и у некоторых кристаллических веществ), различным размером частиц (например, при использовании нескольких активных субстанций) и т.д. При этом требования к грануляту, изготавливаемому для наполнения капсул, несколько отличаются от требований, предъявляемых к массам для таблетирования или к гранулам, как лекарственной форме:

- гранулы, как масса для наполнения капсул, должны иметь небольшой размер (до 2 мм), что обусловлено, размером самих капсул и особенностями оборудования по их наполнению;
- склеивающие вещества в растворах для увлажнения получаемой массы должны применяться в количествах, предотвращающих склеивание и сильное спрессовывание получаемых гранул, а также обеспечивающих их высокую сыпучесть.

Одним из видов наполнителей для твердых капсул могут служить pellets – сферической формы гранулы [2], изготавливаемые на специальном оборудовании и обычно предназначенные для получения лекарственных средств пролонгированного действия. Инкапсулирование pellets возможно, как правило, только на промышленных автоматах, специально предназначенных для работы с этим наполнителем. Применение объемного метода наполнения капсул, на котором основан принцип работы ряда опытно-промышленных установок, используемых некоторыми предприятиями, может вызвать серьезные затруднения при инкапсулировании. Например, если насыпной объем pellets, содержащих терапевтическую дозу действующего вещества, не соответствует вместимости капсул, невозможно обеспечить точное дозирование препарата.

### *Выводы*

Таким образом, разнообразие наполнителей, которые могут быть использованы для инкапсулирования, обуславливает широкие возможности для создания препаратов в фор-

ме капсул и требует научно обоснованных подходов при их разработке.

Проводимый специалистами ГНЦЛС комплекс научных исследований по изучению физико-химических и технологических характеристик активных субстанций, подбору композиций действующих и вспомогательных веществ, а также разработке технологических приемов изготовления лекарственных и лечебно-профилактических капсулированных средств охватывает почти все виды возможных наполнителей для этой лекарственной формы. Актуальность таких исследований обусловлена прежде всего освоением предприятиями фармацевтической отрасли Украины и других стран СНГ препаратов в форме капсул. Оказываемая нами научно-практическая помощь в развитии производства капсулированных лекарственных форм способствует расширению номенклатуры отечественных лекарственных средств, обеспечивает современный уровень производства и имеет, безусловно, большое экономическое значение.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Дивигора И.В. Исследования в области технологии производства желатиновых капсул: Автореф. дис. ...канд. фарм. наук - Харьков, 1981. - 18 с.
2. Никитюк В.Г., Шемет Н.А. Некоторые особенности технологии получения капсул, подбора композиций желатиновых масс и наполнителей // Провизор. - 1999. - № 4. - С. 22-24.
3. Gelatincapseln mit einem Wassereinsaugstoff und hydrophilendem anfueller und ihre herstellungs verfahren / Shere R.P., Пат. 4804542, ФРГ, заявл. 09.04.87, № 36311, опубл. 14.02.89, МКИ А61К9/64.
4. Soft capsules filled with hydrophilic substances / Motidzuki K., Ueda C., Toyo K., Ueda C. Заявка 61-207329, Япония, заявл. 12.03.85, № 60-49673, опубл. 13.09.86, МКИ А61К9/48, А23Л1/06.
5. Определение суммы флавоноидов в капсулах липофена / Митин А.Р., Рыбаченко А.И., Бобкова Л.Н. и др. // Тезисы докл. научно-практической конференции «Перспективы создания и производства лекарственных средств в Украине» 4-8 октября 1993 г, Одесса, С.348.
6. Никитюк В.Г., Шемет Н.А. История, преимущества и современная классификация желатиновых капсул // Провизор. - 1999. - № 2. - С. 32-34.
7. Liquid Filled and Sealed Hard Gelatin Capsules / Cade D., Cole E., Mayer J., Wittwer F. // Drug Dev. and Ind. Pharm. - 1986. - Vol. 12, N 11-13. - P. 2289-2300.
8. Lahr, Rentscher/ Harte gelatinenkapseln mit flussigritit darin // Pharm. Ztg. - 1986. - Vol. 131, N 10. - P. 371-374.
9. Creslawski A., Szlaski J., Creslawaka M. Wspolezme Problemy Powlekania Filmowego Doustnych Postaci Leku // Buil. Inf. Inst Przem. Farm. - 1985. - Vol. 33, N 3. - p. 125-137.
10. Liquid to take solid hard gelatin capsules with / Tidzo Y., Taecuhisa J.; Nippon Aeranco К.К. Заявка 61-280421, Япония, заявл. 05.06.85, № 60-123133, опубл. 11.12.86, МКИ А61К9/48, А61К47/00.
11. Машковский М.Д. Лекарственные средства: в 2-х томах. - М.: Медицина, 1996. - т. 1, 2.
12. Нікітюк В.Г. Створення та розробка промислової технології виготовлення препарату "Ліпохромін-800", його капсульованих форм та ректокапсул з обліпиховою олією: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук - Харків, 1999. - 20 с.
13. Gelatinenkapseln und ihr herstellungs verfahren / R.P.Sherer, Пат. 3629386, ФРГ, заявл. 29.08.86, №Р3689386.5, опубл. 03.03.88, МКИ А61К9/48.
14. Formulation and physical properties of thixotropic gels for hard gelatin capsules / Walter P., Ronley G., Peason J., Taylor // Drug dev. and Ind. Pharm. - 1992. - Vol. 18, N 15. - P. 1613-1631.
15. Oils and Pastes in the Hard Gelatin Capsules / Novel Drug Formulation Syst. Delivery Devices, Int. Semin., Riga, 1991. - P.10.
16. Никитюк В.Г., Шемет Н.А. Место капсулированных лекарственных препаратов среди номенклатуры лекарственных средств. Их развитие в Украине. // Провизор. - 1999. - № 5. - С. 20-21.
17. Никитюк В.Г., Шемет Н.А. Современное состояние и перспективы развития в Украине производства препаратов в форме желатиновых капсул // Фармаком. - 1999. - № 5. - С. 6-9.

#### Резюме

Никитюк В.Г., Шемет Н.О.

#### Наповнювачі для капсул, їх різноманітність та особливості

Наведена класифікація мас для наповнення капсул в залежності від їх основних фізико-хімічних характеристик. З'ясовані значення та вплив цих характеристик при інкапсулюванні наповнювачів, основні умови, виконання яких є найбільш суттєвим при розробці складу наповнювачів для капсул, й основні підходи до технології виготовлення капсульованих препаратів.

#### Summary

Nikityuk V.G., Shemet N.A.

#### Filling agents for capsules. The diversity and features.

The classification of masses for capsule filling depending on their basic physicochemical parameters is given. The significance and influence of these characteristics when filling agents encapsulating, the basic conditions, observance of which is most essential when developing the capsule filling agents compositions, and the basic approaches to the incapsulated pharmaceuticals production technology have been determined.

#### Никитюк Валерій Григорьевич (р. 1965).

Окончил Харьковский фармацевтический институт (1989). Зав. сектором капсулированных лекарственных форм ГНЦЛС (1999). Кандидат фармацевтических наук (1999).

#### Шемет Наталия Александровна. Окончила

Харьковский фармацевтический институт (1990). С 1980 работает в ГНЦЛС. Научный сотрудник сектора капсулированных лекарственных форм.

## Аналіз

УДК 543.544:615.07

Куликов А.Ю., Верушкин А.Г., Шкляев С.А.  
Научно-экспертный фармакопейный центр

Государственный научный центр лекарственных средств

### **Высокоэффективная жидкостная хроматография в фармацевтическом анализе. Сообщение 1. Колонка L1 или силикагель с привитыми октадецильными группами. К вопросу о взаимозаменяемости колонок.**

Статья посвящена проблеме выбора аналогичных колонок для фармацевтического анализа с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Рассмотрены некоторые классификации обращенно-фазовых C18-колонок. Даны рекомендации по способам выбора аналогичных (взаимозаменяемых) колонок и представлены табличные данные, использование которых позволяет осуществлять подбор взаимозаменяемых колонок для хроматографического анализа.

В фармацевтическом анализе метод ВЭЖХ является одним из основных для контроля качества субстанций и готовых лекарственных форм. Об этом свидетельствует включение методик ВЭЖХ в ведущие зарубежные фармакопеи, Государственную фармакопею Украины, а также в аналитическую нормативную документацию (АНД) по контролю качества лекарственных средств.

Колонки, заполненные сорбентом на основе силикагеля с привитыми октадецильными группами (C18, ODS), наиболее широко используются в методиках ВЭЖХ. В настоящее время в мире существует более 300 модификаций сорбентов для ВЭЖХ, и их число продолжает неуклонно возрастать (следует отметить, что в данной статье речь идет только о колонках C18).

Так как ассортимент имеющихся в продаже колонок для обращенно-фазовой ВЭЖХ очень велик, становится все труднее найти две колонки с абсолютно одинаковыми свойствами. Ситуация осложняется тем, что каждый производитель делает рекламу своих колонок, подбирая условия и вещества для анализа таким образом, чтобы показать только положительные характеристики колонки, а не сравнивать ее с уже используемыми колонками.

Контроль качества лекарственных средств методом ВЭЖХ, в основном, проводится по двум показателям: количественное определение и определение содержания посторонних (сопутствующих, родственных) примесей.

Если в отечественных АНД конкретно указывается колонка для анализа методом ВЭЖХ, то в зарубежных фармакопеях дается лишь общая ссылка на колонку с привитыми октадецильными группами.

Рассмотрим, как описана колонка C18 в Фармакопее Европы (EP), с которой гармонизированы Фармакопея Великобритании (BP) и Фармакопея Германии (DAB), а также в Американской фармакопее (USP).

USP: Раздел «Хроматографические реагенты. Набивочный материал. L1 - Октадецилсилан, химически привитый на пористый силикагель или керамические микрочастицы с размерами частиц от 3 до 10 мкм в диаметре» [1].

EP: Раздел «Силикагель для хроматографии, октадецилсилан. 1077500. Очень тонко диспергированный (от 3 до 10 мкм) силикагель, на поверхности химически модифицированный посредством введения октадецильных групп. Размер частиц указывается после названия реагента, используемого в тесте» [2].

Данные формулировки охватывают все существующие колонки C18. Поэтому возникают два вопроса, от решения которых зависит правильность полученных результатов: какую колонку необходимо использовать для проведения данного конкретного анализа и как выбрать аналогичную колонку, если в АНД указан тип колонки, а у хроматографиста таковая в настоящий момент отсутствует.

Эти вопросы адресованы аналитикам, решающим разные задачи: первый — тем, кто разрабатывает методики, а второй — тем, кто их воспроизводит. Задачи первого аналитика ограничиваются тем, что он проводит разделение всех необходимых компонентов смеси и исследует воспроизводимость методики в некотором интервале изменения условий (температуры разделения, состава подвижной фазы, линейности интервала определения и др.). Другой же аналитик должен выбрать аналогичную колонку из всего ассорти-

мента имеющихся в его распоряжении колонок, если у него нет колонки, указанной в АНД.

Ответ на второй вопрос кажется довольно простым, так как необходимо выбрать колонку, удовлетворяющую требованиям теста «Проверка пригодности хроматографической системы». Например, в АНД указано, что анализ необходимо проводить на колонке Ultrasphere C18 или аналогичной, для которой выполняются требования теста «Проверка пригодности хроматографической системы». Следовательно, при отсутствии указанной колонки, хроматографу необходимо получить хроматограмму раствора для проверки пригодности хроматографической системы на имеющейся у него колонке и проверить параметрические показатели (эффективность колонки, асимметрия пика, степень разделения пиков) в соответствии с требованиями теста «Проверка пригодности хроматографической системы». Если требования данного теста не выполняются, то хроматографу необходимо либо откорректировать состав подвижной фазы (если это допускается требованиями АНД или укладывается в пределы  $\pm 5\%$  для каждого основного компонента подвижной фазы), либо взять другую колонку и снова провести анализ раствора для проверки пригодности хроматографической системы. Кроме того, если разработчик методики указал, что допускается использование аналогичной колонки, то подразумевается, что это было сделано обоснованно, и все данные включены в сведения по валидации методики (пояснительную записку).

Следовательно, используя данный алгоритм, хроматографист может проверить несколько колонок, прежде чем получит результаты, удовлетворяющие требованиям теста «Проверка пригодности хроматографической системы».

Но, возможно, на основании собственных знаний и опыта, изучив особенности условий анализа, структуру анализируемого соединения и состав подвижной фазы, можно исключить ряд колонок, как заранее неподходящих для анализа.

В данной статье мы попытаемся наметить пути решения проблемы выбора аналогичной колонки для проведения анализа.

#### *Подходы к классификации хроматографических колонок.*

В литературе описаны многочисленные попытки классификации и характеристики сорбентов для обращенно-фазовой хроматографии, основанные на различных парамет-

рах [3-5]. Все они имеют свои преимущества и недостатки, но, в целом, позволяют охарактеризовать ВЭЖХ - колонки.

Рассмотрим наиболее распространенные классификации.

Одна из классификаций [3-4] основана на характеристиках физико-химических параметров сорбентов, таких как процентное содержание углерода (% C), размер и форма частиц, площадь поверхности, размер и объем пор и следственная величина из ранее перечисленных - плотность привитого лиганда. В таблице 1 даны характеристики более чем 100 различных сорбентов, составленные по имеющимся данным [6-12].

Также важной характеристикой сорбента является показатель эндкепирования, то есть степень сокрытия остаточных силанольных групп. При химическом модифицировании силикагельной матрицы моно-, ди- или трифункциональным силаном вследствие стерических затруднений на поверхности силикагеля остается открытой какая-то часть силанольных групп. Такие сорбенты называются незэндкепированными (например,  $\mu$ -Bondapak, Spherisorb ODS, Partisil ODS2) и проявляют значительное различие в селективности. Для уменьшения влияния силанольных групп в используемую подвижную фазу с применением таких сорбентов вводят различные добавки (например, перхлорат лития) для подавления взаимодействий с остаточными силанольными группами.

Некоторые производители проводят вторичное модифицирование сорбента (эндкепирование), обычно триметилхлорсиланом, для уменьшения доли остаточных силанольных групп и максимального покрытия поверхности силикагеля. Однако, как показывают методы ИК- и ЯМР-спектроскопии, незначительное количество остаточных силанольных групп все же сохраняется [13-14]. При этом эндкепирующие группы очень чувствительны к рН подвижной фазы, и в кислых средах (при рН менее 2) происходит их гидролиз, что следует учитывать при работе с эндкепированными сорбентами. Зачастую в наименование сорбента вводят букву «е» - эндкепирован (например, LiChrospher RP-18e).

Одной из процедур эндкепирования также можно считать получение основно-деактивированных сорбентов (base-deactivated sorbent, BDS), которое направлено на уменьшение активности силанольных групп.

При сравнении эндкепированных сорбентов и основно-деактивированных сорбентов (например, Hypersil ODS и Hypersil BDS C18) видно, что данные сорбенты проявляют



различные хроматографические свойства (этот вопрос подробнее будет рассмотрен далее). Поэтому заменить основно-деактивированный сорбент на эндкеппированный (например, Hypersil BDS C18 на Hypersil ODS) или наоборот - некорректно с точки зрения хроматографических свойств сорбатов.

Классификация сорбентов на основе физико-химических параметров в большей степени важна для производителей сорбентов, чем для хроматографистов, так как трудно найти корреляцию между параметрами колонки и хроматографическим поведением сорбента и сорбата. Поэтому приводимые различными фирмами-производителями тестовые хроматограммы как отдельных химических веществ, так и различных смесей, как уже отмечалось выше, направлены не на сравнение своей колонки с уже имеющимися, а на представление положительных характеристик колонки (как правило, для определения используется тестовая смесь веществ урацил – бензол - нафталин – толуол с применением подвижной фазы метанол (ацетонитрил) – вода с содержанием органического компонента 70 % и выше).

Использование данных, приведенных в таблице 1, позволяет подобрать хроматографическую колонку, если в АНД (в основном зарубежных фирм-производителей) приведено сокращенное название колонки, не указанной в каталогах, или приводятся только некоторые физико-химические характеристики сорбентов. Однако, при выборе колонки только по одному названию или параметрическим данным необходимо проявлять осторожность. Так, например, для сорбента с торговой маркой DeltaPak C18 существуют два варианта сорбентов, различающихся по размерам пор, площади поверхности и процентному содержанию углерода. К сожалению, отсутствие литературных данных по хроматографическим свойствам веществ на двух указанных вариантах колонки не позволяет сделать вывод об идентичности сорбентов. Однако, можно предположить, что их идентичность будет примерно 90 % [15], что нельзя сказать о сорбентах с торговой маркой LiChrosorb C18, где, наряду с различиями в размерах пор, площади поверхности и процентном содержании углерода, основное различие состоит в эндкеппировании [6, 9, 11].

*Сравнение колонок для ВЭЖХ по их хроматографическим свойствам.*

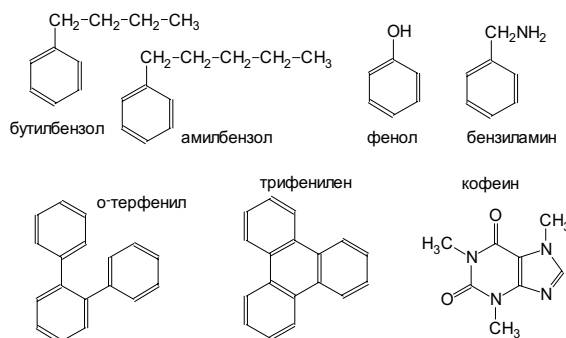
Наиболее приемлемой для хроматографиста является классификация, основанная на

химико-хроматографической корреляции, установленной для специфических дискретных взаимодействий различных веществ (тестовой смеси) со стационарной фазой [5, 15]. Эти данные позволяют сравнивать колонки и, в какой-то степени, найти колонку, аналогичную указанной.

Сложность данного подхода заключается в том, что у хроматографистов не существует единых критериев стандартизации колонки, то есть не определены вещества, составляющие тестовую смесь, и подвижная фаза. Общий подход заключается в том, что в тестовой смеси должны присутствовать вещества-представители каждого класса соединений (кислоты, основания, инертные соединения, в основном, ароматического ряда) и вещество, при помощи которого можно определить «мертвый объем (время)» колонки.

Существуют данные [15], показывающие зависимость хроматографических свойств веществ от использования различных колонок. Они получены на стандартном жидкостном хроматографе при температуре колонки 40 °С, скорости подвижной фазы - 1.5 мл/мин, длине волны детектирования 254 нм и использовании подвижной фазы: метанол - вода (30:70). рН для установления ионообменных свойств колонки регулировали путем создания в подвижной фазе молярной концентрации калия дигидрофосфата 0.02 моль/л с корректировкой рН кислотой ортофосфорной.

В качестве тестовой смеси использовали смесь веществ с концентрацией каждого компонента 0.5 мг/мл: амилбензол, бутилбензол, трифенилен, о-терфенил, кофеин, фенол и бензиламин (структурные формулы этих веществ представлены на рис.1). Для определения «мертвого объема (времени)» удерживания хроматографировали раствор урацила.



**Рис. 1. Структурные формулы веществ, входящих в тестовую смесь [15]**

В таблице 2 представлены характеристики колонок C18, которые получены для веществ указанной тестовой смеси:

$k_{AB}$  - количество алкильных звеньев (для амилбензола);

$\alpha(CH_2)$  - гидрофобность (отношение параметра удерживания амилбензола к параметру удерживания бутилбензола);

$\alpha_{T/O}$  - стерическая селективность (отношение параметра удерживания трифенилена к параметру удерживания о-терфенила);

$\alpha_{C/P}$  - способность образования водородных связей (отношение параметра удерживания кофеина к параметру удерживания фенола);

$\alpha_{A/P}$  рН 7.6 - ионообменная способность при рН > 7 (отношение параметра удерживания бензиламина к параметру удерживания фенола);

$a_{A/P}$  рН 2.7 - ионообменная способность при рН < 7 (отношение параметра удерживания бензиламина к параметру удерживания фенола);

N/m - эффективность хроматографической колонки (для амилбензола).

С помощью данных, представленных в таблице 2, можно составить схему аналогичности или взаимозаменяемости колонок. Если принять за 100 % аналогичность колонок, например, Resolve C18 и Spherisorb ODS или Zorbax SB C18 и Nucleosil C18, то указанные пары колонок между собой будут аналогичны не более, чем на 75% [15]. Следовательно, если взаимозаменяемость внутри указанных пар будет оптимальна, то для достижения аналогичности указанных пар необходима корректировка состава подвижной фазы.

Рассмотрим данные таблицы 1 для колонок Resolve C18 - Spherisorb ODS. Для них размер, площадь и объем пор примерно одинаковы (90-80; 175-220; 0.50-0.50), в обоих сорбентах отсутствует эндкепширование, однако, процентное содержание углерода и плотность привитого лиганда достаточно отличаются (10.2-6.3; 2.76-1.49). Следовательно, можно сделать вывод, что на хроматографические свойства влияют геометрические параметры сорбента (размер, площадь и объем пор).

Для колонок Zorbax SB C18 и Nucleosil C18 обнаруживаются большие различия по всем параметрам сорбента (80-100; 180-350; ? - 1; 10-15; 1.63-2.06), кроме того, Nucleosil является эндкепшированным сорбентом, в то время как Zorbax SB неэндкепширован. В этом случае непонятна хроматографическая схожесть данных сорбентов в указанном хроматографическом анализе. Следовательно, вывод авторов о влиянии параметров сорбента на его хроматографические свойства неверен.

Возможно, дополнительной характеристикой может служить асимметрия хроматографического пика.

Приведем данные [16], полученные для другой тестовой смеси: пиридин (0.16 мг/мл  $\blacklozenge$ ), фенол (0.4 мг/мл  $\square$ ), N,N-диметиланилин (0.15 мг/мл  $\Delta$ ), 4-бутилбензойная кислота (0.3 мг/мл  $\bullet$ ), толуол (4 мг/мл  $*$ ) (структурные формулы приведены на рис. 2). Для определения «мертвого объема (времени)» удерживания хроматографировали раствор урацила.

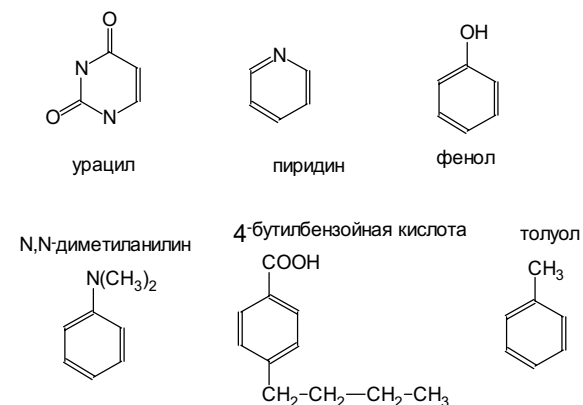


Рис. 2 Структурные формулы веществ, входящих в тестовую смесь [16]

В этом случае, как и для данных [15], используется фенол (примерно в той же концентрации) и урацил (для определения «мертвого объема (времени)» удерживания).

Хроматографирование проводили с использованием подвижной фазы состава ацетонитрил – 0.05 М раствор калия фосфорнокислого однозамещенного рН 3.2 (65:35); скорость подвижной фазы – 1 мл/мин; детектирование при длине волны 254 нм; температура колонки - 20 °С. Хроматографический анализ проводился более чем на 50 различных колонках C18.

На рис. 3 приведены данные зависимости параметра удерживания (рассчитаны с использованием данных о времени удерживания) от колонки, на которой проводился анализ. В дополнительной графе представлены данные об асимметрии пиков хроматографируемых веществ. Фактор удерживания для толуола характеризует гидрофобность колонки, факторы удерживания для пиридина, фенола, N,N-диметиланилина и 4-бутилбензойной кислоты - селективность колонки.

*Аналогичные колонки. Проблемы после выбора.*

Каковы основные характеристики колонки?

Параметр гидрофобности одинаков для всех колонок (преобладающим механизмом в

Таблица 1.

Физико-химические параметры хроматографических сорбентов [6-12, 17]

Колонка	Размер частиц, мкм	Размер пор, А	Площадь поверхности м <sup>2</sup> /г	Объем пор мл/г	% С	Плотность привитого лиганда (мкМ/м <sup>2</sup> )	Эндкеппинг // форма частиц
α-Bond C18	10	125	300				/i
μBondapak C18	10	125	330	1.00	10.0	1.46	-/i
Abzelute ODS-DB	5	80	220	0.5	16.0	3.87	+/s
Adsorbosphere C18	5-10	80	200		12.0	2.99	+/s
Adsorbosphere SH	3-10	60	350		20.0	3.27	+/s
APEX ODS	3-5	100	170	0.7	10	2.93	+/s
APEX ODS II	3-5	100	170	0.7	10.5	3.10	+/s
APEX Symmetry C18	5	100	200	0.5	12.0	3.07	+/s
APEX WP C18	7	300	100	0.8	6.0	2.84	+/s
Bakerbond C18	5-15	300					-/s
Bondapak C18	10	300	100	1.00	3.5	1.61	+/i
Carbosorb ODS-2	3-10	100	360		20.0	3.17	+/s
Carbosorb ODS-3	5	60	500	0.8	30.0	4.20	+/s
Chemcosorb ODS-H	3-10	100	360		20.0	3.17	+/s
Chemcosorb ODS-UH	5	60	500		30.0	4.20	+/s
Cosmosil C18	3-10	110	330		20.0	3.47	+/s
Cosmosil C18-AR	3-10	110	330		16.0	2.84	+/s
Cosmosil C18-P	3-10	110	330		16.0	2.84	+/s
DeltaPak C18	5-15	100	300	1.00	17.0	3.11	+/s
DeltaPak C18	5-15	300	125	1.00	6.8	2.48	+/s
Develosil ODS-HG	5	130	350		18.0	2.87	+/s
Develosil ODS-UG	5	130	350		18.0	2.87	+/s
Devosil ODS	3-10	100	500				+/s
Discovery C18	5	180	170	0.60	12.3	3.0	++/s
Discovery LC-18	3-12	120	170	0.60	11.0	3.1	++/s
Eclipse XDB-C18	3-5	80	180	3.4	9.5	2.40	++/s
Econosil C18	5-10	60	450		15.0	1.74	+/i
Econosphere C18	3-5	80	200		10.0	2.41	+/s
Genesis ODS	3-4	120	300		18.0	3.0	+/s
Hypersil 300ODS	5	300	90	0.70	9	4.71	+/s
Hypersil BDS-C18	5	120	170	0.65	10	3.13	+/s
Hypersil ODS	3-10	120	170	0.65	10	2.84	+/s
Inertsil ODS	5	80	450		20	2.60	+/s
Inertsil ODS2	5	150	320		18.5	3.23	+/s
Inertsil ODS3	3-5	100	450		15	3.63	-/s
Inertsil Prep ODS	10	100	350		14	3.18	-/s
Kromasil C18	3-16	100	340	0.9	19.0	3.2	+/s
LiChrosorb RP18	5	60	150	0.9	16.0	1.55	-/i
LiChrosorb RP18	5	100	350	0.9	21	3.0	+/i
LiChrospher 100 RP18	5-10	100	350	1.25	21.4	3.9	-/s
LiChrospher 100 RP-18 e	5-10	100	350	1.25	21.6	4.09	++/s
LiChrospher RP18	5-10	60-100	700-400	0.85-1.25	21.3	4.0	-/s
LiChrospher WP 300 RP-18	5-10	100	80	1.0		5	-/s
Lightning ODS	3-4	120	300		18	3.15	+/s
MetaSil ODS	3-5	80	220	0.5	12.0	2.52	+/s
NovaPak C18	4	60	120	0.30	7.3	3.41	+/s
Nucleoprep 100 C18	10	100	350	1	14	0.36	-/s
Nucleoprep 1000C18	10	1000	25	0.8	1-2	0.45	+/s
Nucleoprep 300 C18	10	300	100	0.8	6	0.45	+/s
Nucleosil 100 C18	3-10	100	350	1	15	2.06	+/s
Nucleosil 100 C18 AB	3-10	100	350	1	15	0.36	++/s
Nucleosil 100 C18 HD	3-10	100	350	1	15	0.36	++/s
Nucleosil 1000 E C18	7	1000	25	0.8	< 1	0.45	+/s
Nucleosil 120 C18	3-10	120	200	0.65	11	0.55	+/s
Nucleosil 300 E C18	5-10	300	100	0.8	6.5	0.45	+/s
Nucleosil 4000 C18	5-10	4000	10	0.7	< 1	0.48	+/s

Таблица 1. Продолжение

## Физико-химические параметры хроматографических сорбентов [6-12, 17]

Колонка	Размер частиц, мкм	Размер пор, А	Площадь поверхности м <sup>2</sup> /г	Объем пор мл/г	% С	Плотность привитого лиганда (мкм/м <sup>2</sup> )	Эндкеппинг // форма частиц
Nucleosil 50 C18	3-10	50	420	0.8		0.45	+/s
Nucleosil 50 C18 e	3-10	50	420	0.8		0.45	++/s
Nucleosil 500 E C18	7	500	35	0.8	2	0.45	+/s
Optimal ODS-H	3-10	120	320		18.0	2.67	+/s
Optimal ODS-L	3-10	120	320		15.0	2.48	+/s
Partisil ODS	10	60	350	0.8	5.0	0.71	+/i
Partisil ODS2	10	60	350	0.8	15.0	2.47	-/i
Partisil ODS3	5-10	85	350	0.8	10.5	1.61	+/i
Pecosphere C18	3-10	80			12.0		+/s
Polygoprep 60 C18	10	60	400	0.75	12	0.45	-/s
Polygoprep 100 C18	10	100	300	1	14	0.35	-/s
Polygoprep 1000C18	10	1000	35	0.8	1	0.45	+/s
Polygoprep 300 C18	10	300	100	0.8	4	0.45	+/s
Polygosil 100 C18	5-10	100	300	1	14	0.35	+/s
Polygosil 1000 C18	7	1000	25	0.8	1	0.45	+/s
Polygosil 300 C18	7	300	100	0.8	4	0.45	+/s
Polygosil 60 C18	5-10	60	400	0.75	12	0.45	+/s
PrepNovaPak C18	6	60			7.0		+/s
Progel-TSK ODS 120A	5	120	200				/s
Progel-TSK ODS 120T	5	120	200				/s
Progel-TSK ODS-80 <sub>TM</sub>	5	80	200				/s
Progel-TSK Super-ODS	2	110	100				/s
Purospher RP-18	3-10	80	500	0.95			/s
Resolve C18	5-10	90	175	0.50	10.2	2.76	-/s
Rsil C18	5-10	80	550		16.0	1.55	+/i
Shim-pack VP-ODS	5	120	410	1.25	20	2.81	+/s
Spherisorb 300AC18	5-10	250	160	0.80	10	3.33	+/s
Spherisorb Alumina RC18	3-5	120	120	0.50	4.5	1.84	-/i
Spherisorb ODS	3-10	80	220	0.50	6.2	1.49	-/s
Spherisorb ODS1	3-12	80	220	0.50	6.2	1.49	-+/s
Spherisorb ODS2	3-10	80	220	0.50	11.5	2.98	+/s
Spherisorb ODSB	5	80	220	0.50	11.5	2.98	+/s
Supelcosil ABZ	3-10	120	170	0.6	12.0	3.4	++/s
Supelcosil LC18	3-12	120	170	0.6	11	3.1	++/s
Supelcosil LC18DB	3	120	170	0.6	11	3.1	++/s
Supelcosil LC-18T	3-5	120	170	0.6			++/s
Supelcosil LC318	5	300	170	0.6	6	3.6	++/s
Supelcosil LC-S	5	120	170	0.6			++/s
Superspher 100 RP-18	5-10	100	350	1.25	21.0	3.61	+/s
Superspher 100 RP-18e	5-10	100	350	1.25	21.6	4.09	++/s
Superspher WP 300 RP-18	5-10	100	80	1.0		5	+/s
Symmetry C18	3.5-5	100	335	0.90	19.1	3.09	+/s
Symmetry 300C18	5	300	110	0.80	8.5	0.87	+/s
SymmetryPrep C18	7	100	335	0.90	19.1	3.09	+/s
SymmetryShield RP18	5	100	335	0.90	17.0	2.88	+/s
Synchropak C18	6.5	300					/s
Versapak C18	10	80	200		10.0	2.41	+/i
Vydac 201HSC18	5-10	80	450	0.8	13.5	1.53	-/s
Vydac 201TPC18	5-10	300	90	0.6	8	4.16	+/s
Vydac 218TPC18	5-10	300	90	0.6	8	4.16	+/s
Vydac C18	5	300			8		-/s
YMC C18-AM	3-10	120	300	1.0	17.0	2.65	+/s
YMC ODS-AQ	3-10	120	300	1.0	16.0	2.54	+/s
YNC C18-A	3-10	120	300	1.0	17.0	2.65	+/s
Zorbax 300SB-C18	3-5	300	45		2.8	1.1	-/s
Zorbax ODS	5-7	70	340		20.0	3.37	+/s
Zorbax RxC18	5	70	340				-/s
Zorbax SB-C18	3-5	80	180		10	1.63	-/s

Примечания к графе «Эндкеппинг//форма частиц»:

- s - сферические частицы;
- i - иррегулярные частицы;
- - отсутствие эндкеппирования;
- + - эндкеппированный сорбент;
- + + - специальное эндкеппирование колонки (например, привитие октадецильной группы к силикагелю через азот-содержащее соединение);
- + - несоответствие данных по эндкеппированию по разным литературным данным;
- пробел - отсутствие литературных данных по эндкеппированию.

Рис. 3

Сравнение хроматографических свойств колонок C18 (по данным [16]). Обозначения в тексте.

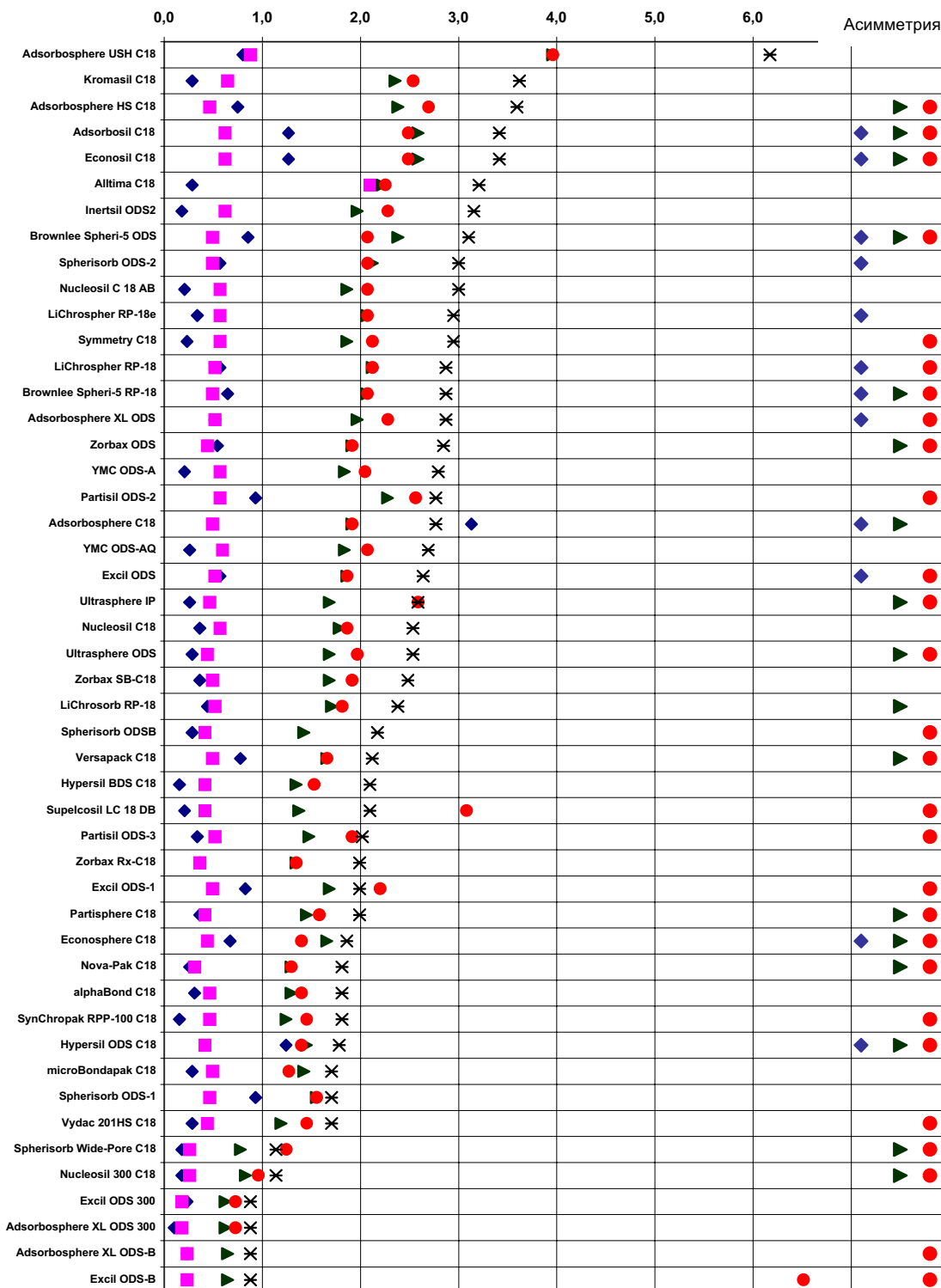


Таблица 2.

Характеристики некоторых обращённо-фазовых C18-колонок (обозначения в тексте)

Колонка	k <sub>ав</sub>	α(CH <sub>2</sub> )	α <sub>Т/О</sub>	α <sub>С/Р</sub>	α <sub>А/Р</sub> рН 7.6	α <sub>А/Р</sub> рН 2.7	N/m
Astec polymer C18	4.92	1.35	4.09	0.15	0.04	0.01	31302
Hichrom RPB	4.56	1.40	1.21	0.36	0.18	0.11	71916
Hypersil 100C18	7.66	1.53	1.40	0.42	1.01	0.25	78964
Hypersil BDS	4.50	1.47	1.49	0.39	0.19	0.17	74576
Hypersil elite C18	4.76	1.49	1.52	0.37	0.30	0.14	75118
Hypersil ODS	4.44	1.45	1.28	0.48	1.04	0.64	76078
Inertsil ODS	6.31	1.47	1.57	0.36	0.53	0.01	43980
Kromasil C18	7.01	1.48	1.53	0.40	0.31	0.11	84925
LiChrosphere RP18	7.92	1.48	1.73	0.54	1.39	0.19	46134
LiChrosphere RP select B	2.76	1.32	1.21	0.66	1.40	0.14	43264
Lunar C18	6.48	1.47	1.20	0.44	0.34	0.08	57013
Nova-pak C18	4.49	1.49	1.44	0.48	0.27	0.14	70216
Nucleosil C18	4.80	1.44	1.68	0.70	2.18	0.13	48800
Prodigy ODS2	4.94	1.49	1.43	0.37	0.50	0.01	60505
Prodigy ODS3	6.79	1.51	1.22	0.42	0.31	0.11	97501
Purosphere C18	4.78	1.44	1.93	0.72	1.29	-0.07	27574
Resolve C18	2.40	1.46	1.59	1.29	4.06	1.23	47741
Selectosil C18	4.94	1.45	1.69	0.68	1.98	0.14	61276
Spherisorb A5Y	0.73	1.41	1.71	0.84	1.44	13.39	25763
Spherisorb ODS	1.78	1.47	1.64	1.57	2.84	2.55	85805
Spherisorb ODS2	3.00	1.51	1.56	0.59	0.76	0.23	82601
Spherisorb ODSB	5.09	1.46	1.78	0.80	3.56	0.06	51374
Supelcosil LC-ABZ	3.14	1.37	2.23	0.24	0.20	0.03	67464
Suplex pKb 100	1.24	1.35	2.84	0.34	0.29	0.00	41158
Symmetry C18	6.51	1.46	1.49	0.41	0.68	0.01	56094
Ultracarb C18	13.4	1.52	1.38	0.49	0.42	0.06	41736
Ultrasphere ODS	6.41	1.52	1.42	0.48	0.31	0.16	66305
YMC basic	1.40	1.26	0.98	0.57	0.51	0.27	52136
Zorbax RX C18	5.68	1.57	1.61	0.54	0.55	0.11	88065
Zorbax SB C18	6.00	1.49	1.20	0.65	1.46	0.13	76905

обращенно-фазовой хроматографии является гидрофобный механизм взаимодействий) (таблица 2).

Стерическая селективность и способность образовывать водородные связи также примерно одинаковы и вряд ли могут быть характеристическими параметрами.

Возможно, такими параметрами являются количество алкильных звеньев и ионообменная способность, которые различны для каждой колонки.

Известно, что при переходе рН подвижной фазы от кислой к нейтральной или слабощелочной может значительно измениться селективность колонки. Таким образом, совмещение данных таблицы 2 и рис. 3 будет способствовать более полной характеристике свойств сорбента C18.

Как было указано выше, имеются существенные отличия между основно-деактивированными сорбентами и обычными эндкеп-

пированными сорбентами. Обратимся к приведенным на рис. 3 данным для колонок Hypersil ODS и Hypersil BDS C18 и рассмотрим селективность каждой колонки. При хроматографировании на указанных колонках меняется порядок выхода компонентов, а для пиков N,N-диметиланилина, 4-бутилбензойной кислоты и пиридина при хроматографировании на колонке Hypersil ODS характерна асимметрия, которая отсутствует для этих же веществ при хроматографировании на колонке Hypersil BDS C18. Для BDS-сорбентов характеры более симметричные пики, чем для эндкепированных сорбентов.

Для уменьшения асимметрии пиков для эндкепированных сорбентов в подвижную фазу необходимо прибавлять модификаторы, например, соли аммония, чаще всего разнотамещенные фосфаты, или замещенные амины (для уменьшения коэффициента асимметрии азотсодержащих соединений), уксусную

кислоту или кислотные модификаторы (для уменьшения коэффициента асимметрии кислотных соединений). В нашем примере - для уменьшения асимметрии пика 4-бутилбензойной кислоты.

Более радикальным приемом является прибавление в подвижную фазу ион-парных реагентов (алкилсульфонаты, а также симметричные или асимметричные соли четвертичного аммония) или неорганических солей, модифицирующих поверхность силикагеля (например, перхлорат лития для уменьшения взаимодействий с остаточными силанолами).

Следовательно, замена эндкепированного сорбента на BDS-сорбент возможна и целесообразна для улучшения асимметрии хроматографических пиков, но в этом случае необходимо учитывать изменения в селективности колонок; в то время как обратная замена BDS-сорбента на эндкепированный без кардинального изменения состава подвижной фазы практически невозможна.

Рассмотрим еще несколько факторов, влияющих на хроматографические свойства сорбентов и, следовательно, на выбор аналогичных колонок.

При проведении хроматографического анализа с использованием ион-парных реагентов часто возникает проблема полноты отмывки сорбента от модифицирующего агента подвижной фазы (обратимое взаимодействие). Так, например, при использовании додецилсульфата натрия, последний сильно адсорбируется на поверхности силикагеля, что, в конечном итоге, влияет на хроматографические свойства сорбентов. Эта модификация может привести к невоспроизводимости хроматограмм на новой колонке.

Еще одним фактором, влияющим на хроматографические свойства сорбентов, является проведение предварительной химической модификации исследуемых веществ перед их хроматографированием (например, определение компонентного состава гентамицина сульфата после взаимодействия с тиогликолевой кислотой или определение аминокислот через их динитробензолные производные). При хроматографировании таких проб поверхность силикагеля в значительной степени подвержена воздействию модифицирующих реагентов (в нашем случае тиогликолевой кислоты или динитрофторбензола). При этом свойства поверхности за счет необратимого химического взаимодействия меняются в значительной степени, так, что проведение другого, более простого анализа невозможно.

Таким образом, термин «аналогичность колонок» применим только к новым колонкам, на которых ранее не проводилось никаких определений или на которых проводились определения с использованием подвижных фаз без модификаторов (типа ацетонитрил - вода). Очевидно, что для каждого анализа должна применяться конкретная хроматографическая колонка.

### Выводы.

В статье рассмотрена проблема выбора аналогичных колонок для фармацевтического анализа с использованием метода ВЭЖХ и некоторые классификации обращенно-фазовых C18 - колонок.

Представлены табличные данные, использование которых позволяет подобрать аналогичные (взаимозаменяемые) колонки для хроматографического анализа, даны рекомендации по выбору таких колонок.

При разработке методик целесообразно после фразы «...или аналогичных, для которых выполняются требования теста «Проверка пригодности хроматографической системы» указывать хотя бы еще одно название колонки, на которой можно проводить определение. Такое же требование целесообразно применять и к статьям Государственной фармакопеи Украины, в которых используется метод ВЭЖХ при контроле качества субстанций. В этом случае не следует ограничиваться указанием типа колонки, а в примечаниях (сносках) конкретно указывать ряд приемлемых для данного определения колонок.

### ЛИТЕРАТУРА

1. USP 23/NF 18. The United States Pharmacopeia and National Formulary. Official from 1.01.95 - The United States Pharmacopeia Convention, Inc., 1994. - 2391 p.
2. European Pharmacopeia 1997. Third edition/ Council of Europe. Strassbourg 1997. - 1799 p.
3. A. Berthod // J. Chromatography. 1991. N 594. - P. 1-8.
4. F. Delaney, A.N. Papas, M.J. Walters // J. Chromatography. -1987. N 410. - P. 31-35.
5. T. Welsch, H. Frank, H. Zwanziger, S. Leibisch, W. Engewald // Chromatographia. -1984. - V. 19, P. 457-461.
6. Supelco. Chromatography products for analysis and purification. Catalogue 1999.-Sigma-Aldrich Chemie GmbH. Germany
7. Shimadzu HPLC columns. Catalogue 1998. - Shimadzu Corporation. Japan.
8. Hewlett Packard. Chemical analysis consumables and accessories. Catalogue 1998/1999. - Hewlett Packard Company. USA.
9. Macherey-Nagel. HPLC. Liquid chromatography. Catalogue 1998. - Macherey-Nagel GmbH & Co. Germany.
10. Phase Sep. HPLC columns & supplies. Catalogue 1996. - Phase Separation Ltd. United Kingdom.
11. Chrombook 2. Catalogue.- Merck KGaH. Germany.
12. Waters Chromatography columns and supplies. Catalogue 1998-1999. - Waters Corp. USA.
13. Majors R.E.// HPLC: Advances and Perspectives. - New York, 1980. - V. 1. - P. 76-108

14. Melander W. R., Horvath Cs. // HPLC: Advances and Perspectives. - New York, 1980. - V. 2. - P. 114-303
15. E. Cruz, M.R. Euerby, C.M. Johnson, C.A. Huckett // Chromatographia. 1997. - V. 44. - P. 151-161.
16. R.J. Steffek, S.L. Woo, R.J. Weigand, J.M. Anderson. A comparison of silica-based C18 and C8 HPLC columns to aid column selection // Alltech Association. Неопубліковані дані.
17. L.C. Sander, S.A. Wise // Analytical Chemistry. 1984. - V. 56. - P. 504-510.

**Резюме**

Куліков А.Ю., Верушкін О.Г., Шкляев С.А.

**Високоєфективна рідинна хроматографія в фармацевтичному аналізі. Повідомлення 1. Колонка L1 або силікагель із прищепленими октадецильними групами. До питання про взаємозамінюваність колонок.**

Стаття присвячена проблемі вибору аналогічних колонок для фармацевтичного аналізу з використанням методу високоєфективної рідинної хроматографії (ВЕРХ). Розглянуто деякі класифікації обернено-фазових C18-колонок. Надано рекомендації стосовно засобів вибору аналогічних (взаємозамінних) колонок та наведені табличні дані, використання яких дозволяє здійснювати підбір взаємозамінних колонок для хроматографічного аналізу.

**Summary**

Kulikov A.U., Verushkin A.G., Shklyayev S.A.

**High-performance liquid chromatography in pharmaceutical analysis. Report 1. L1 column or octadecyl silica gel for chromatography. To the problem on columns interchangeability.**

This article is devoted to the problem of similar columns for pharmaceutical analysis with the use of HPLC method choosing. Some of reversed-phase C-18 columns classifications were considered. Some recommendations on the mode of choosing of similar (interchangeable) columns were given and the tabular data allowing to choose the interchangeable columns for chromatographic analysis are presented.

**Куликов Артём Юрьевич** (р. 1970). Окончил Харьковский госуниверситет (1996). Научный сотрудник лаборатории фарманализа Научно-экспертного фармакопейного центра (1996). Канд. хим. наук (1997).

**Верушкин Алексей Геннадиевич** (р. 1971). Окончил Харьковский госуниверситет. Младший научный сотрудник лаборатории фарманализа Научно-экспертного фармакопейного центра (1997).

**Шкляев Сергей Анатольевич** (1970). Окончил Харьковский госуниверситет (1993). Канд. фарм. наук (2000).

УДК · UDC 543.544:615.068:543.854.7

Чушенко В.Н., Дихтярев С.И., Шабатура О.А., Карамова О.Е.

Государственный научный центр лекарственных средств

## Использование гель-хроматографии в исследовании и анализе полисахаридов

Проведены исследования по изучению эффективности метода гель-хроматографии при установлении свойств и строения некоторых лекарственных полисахаридных субстанций. Определен полидисперсный состав и установлена молекулярная масса основных фракций исследуемых препаратов.

В Государственном научном центре лекарственных средств разработан ряд лекарственных препаратов на основе полисахаридов, таких как плантаглоцид [1-3], мукалтин [4], ламинарид [5], натрий альгинат [6] и др. Кроме того, в настоящее время на изучении находятся препараты, относящиеся к классу гликопротеинов (фитоглут и др.)

Полисахариды могут состоять из одного или нескольких различных типов моносахаридов и, в зависимости от этого, различают гомо- и гетерополисахариды. При разработке и стандартизации полисахаридных субстанций, выделенных из лекарственного растительного сырья, в первую очередь необходимо получить информацию о гомогенности или гетерогенности исследуемых полисахаридов, приближенное значение их молеку-

лярных масс, а также наличие биологически активных веществ других классов [7,8].

Развитие химии и биохимии полисахаридов связано, главным образом, с применением для их разделения хроматографических методов, которые в последние годы получают все большее распространение [9, 10]. Единого метода, который можно было бы рекомендовать для хроматографического разделения полисахаридов, их очистки и определения аналитических характеристик в настоящее время не существует. Наиболее перспективными среди известных вариантов хроматографии являются гель-хроматография [9] и высокоэффективная жидкостная хроматография [10] (а именно, стерическая эксклюзивная хроматография), являющиеся наиболее объективными среди неdestructивных



методов исследования природных полимеров.

Преимущество указанных хроматографических методов состоит в возможностях эффективного фракционирования полимерных соединений по молекулярно-массовому распределению, изучения структурных изменений и контроля чистоты полисахаридов.

С момента получения Поратом и Флоридным [11] универсального геля — продукта взаимодействия растворимого декстрана с эпихлоргидрином (торговое название "сефадекс"), представляющего собой полусинтетический сорбент полисахаридной природы, гель-хроматография стала эффективным методом разделения и исследования полисахаридов. Кроме сефадексов для гель-хроматографии применяют биогели — синтетически сшитые полиакриламиды и др. [9]. Поскольку гранулы этих сорбентов имеют поры определенного размера, диффузия внутрь этих гранул возможна только для молекул, величина которых не превышает величину пор. Поэтому сефадексы и биогели работают как своего рода «молекулярное сито», задерживая низкомолекулярные вещества и пропуская полимеры. Производят сефадексы 8 типов и биогели 11 типов, различающиеся по степени набухания и емкостью по растворителю (вода), соответственно. Области применения сефадексов различных типов определяются их пористостью и, в значительной мере, перекрываются между собой (характеристики сорбентов приведены в [10]).

Особенный интерес представляет использование сефадексов для разделения полисахаридов, высоко- и низкомолекулярных фрагментов гликопротеинов, образующихся при расщеплении данного вида биополимера различными реагентами. Применение гель-хроматографии исключает необходимость проведения предварительного кислотного гидролиза полисахаридов, что является одним из ее преимуществ.

Цель настоящего исследования — показать эффективность использования метода гель-хроматографии при изучении свойств и строения некоторых полисахаридных лекарственных субстанций.

#### *Экспериментальная часть*

В качестве объектов исследования выбраны субстанции препаратов плантаглюцид, мукалтин, ламинарид, натрий альгинат, фитоглют и полисахарид, выделенный из травы ромашки аптечной.

Техника проведения работ по гель-хроматографии подробно описана в литературе [10].

Для анализа использовали стандартную колонку размером 860 x 13 мм, заполненную сефадексами (марок G-50 или G-100) или биогелями (марок P-10 или P-60) с размером частиц менее 200 меш, предварительно уравновешенную рабочим буферным раствором. В качестве элюента использовали 0.09 М раствор натрия хлорида (рН 6.8), скорость элюирования составляла около 15 мл\час. Для определения внешнего объема использовали декстран голубой (М.м. 500000).

Каждую фракцию анализировали на содержание отдельных классов:

белка — по методу Лоури [11-13];

углеводов — по цветной реакции с антроном в среде кислоты серной концентрированной или фенол-серным методом [14];

аминокислот — по цветной реакции с аллоксангидратом [15, 16];

аминосахаров — методом Эльсона - Моргана [18];

уроновых кислот — по цветной реакции с карбазолом [19];

нейтральных моносахаров — по цветной реакции с кислотой пикриновой [3, 4].

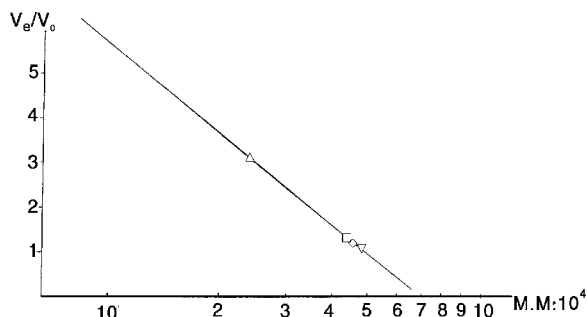
Объем выхода элюата прямо пропорционален логарифму молекулярной массы исследуемых полисахаридов и не зависит от скорости, температуры и концентрации [10]. Поэтому представляло интерес провести определение молекулярной массы основных фракций исследуемых субстанций.

Наиболее информативной характеристикой состава полисахаридов является их молекулярно-массовое распределение. Для определения молекулярной массы исследуемых веществ необходимо было прокалибровать колонку, т.е. связать объем выхода ряда хорошо охарактеризованных стандартов с их молекулярной массой. В качестве стандартов были использованы белки с определенной молекулярной массой: цитохром С - 13000, трипсин — 24000, пепсин - 35500, яичный альбумин — 45000, маннугель — 62000, сывороточный альбумин быка — 67000, альдолаза дрожжей — 147000.

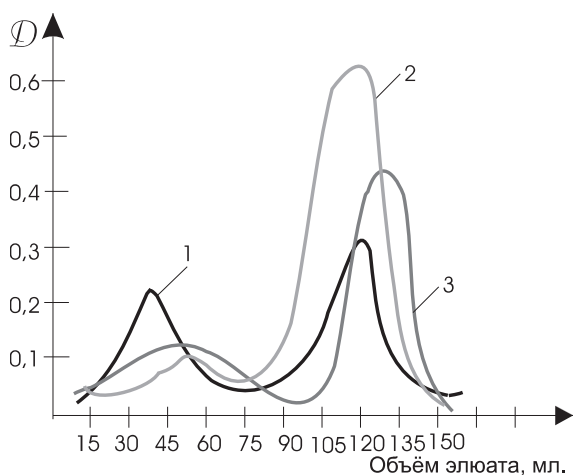
Для разделения испытуемых субстанций на нейтральные и кислые фракции проводили ионообменную хроматографию на диэтиламиноэтил-целлюлозе (ДЭАЭ-целлюлоза), элюируя нейтральные фракции водой, а кислые - 0,02 М раствором кали едкого.

**Результаты и их обсуждение.**

Калибровочная кривая зависимости объема выхода от молекулярной массы приведена на рис 1, кривые ионообменной хроматографии — на рис. 2, другие характеристики в табл.



**Рис.1.** Калибровочная кривая зависимости объема выхода от молекулярной массы полимера  
Колонка 1.3 x 86, носитель G-50  $V_0=37$  мл.  
 $\Delta$ -трипсин М.м.=24000,  $\square$ -Na-альгинат=44000,  
 $\diamond$ -яичный альбумин М.м.=45000,  
 $\nabla$ -Na-альгинат «manugel» LJXп.43 М.м.=46000



**Рис. 2.** Кривые ионообменной хроматографии препаратов: 1. Мукалтин. 2. Плантаглюцид. 3. Ламинарид

На всех выходных кривых гель-хроматографии и ионообменной хроматографии отчетливо видны два пика. Данные гель-хроматографии свидетельствуют, что исследуемые субстанции полисахаридов не гомогенны по молекулярной массе, а результаты ионообменной хроматографии показывают, что они состоят из двух фракций — нейтральной и кислой.

Для идентификации моносахаров фракции, соответствующие отдельным пикам, объединяли, упаривали под вакуумом и подвергали гидролизу в системах, описанных нами ранее [3, 4].

**Плантаглюцид, мукалтин и полисахариды травы ромашки аптечной**

На выходных кривых гель-хроматографии на биогеле Р-10 исследуемые субстанции представлены двумя пиками. В процессе ионообменной хроматографии на ДЭАЭ-целлюлозе было установлено, что на выходной кривой видно два пика, один из которых носит нейтральный, а другой - кислый характер.

В нейтральной фракции плантаглюцида, мукалтина и полисахарида травы ромашки аптечной, преобладают нейтральные моносахара: глюкоза, галактоза, арабиноза, ксилоза, рамноза и, в незначительном количестве, галактуроновая кислота. В нейтральных моносахаридах ламинарида преобладающей является глюкоза.

В кислой фракции плантаглюцида, мукалтина и полисахарида цветов ромашки аптечной, преобладает кислый моносахарид - галактуроновая кислота, а в кислой фракции ламинарида — гулуруоновая и маннуруоновая кислоты.

**Натрия альгинат.** Выходная кривая гель-хроматографии натрия альгината на сефадексе G-50 представлена одним пиком. В процессе ионообменной хроматографии на ДЭАЭ-целлюлозе было установлено, что на выходной кривой виден один пик, который указывает на кислый характер исследуемого натрия альгината, а именно, альгиновые кислоты.

Молекулярная масса основной фракции натрия альгината, определенная по максимуму на кривой элюции, составляет около 62 кДа, что вполне согласуется с данными зарубежной литературы [20].

**Фитоглют.** На рис. 3 представлены выходные кривые гель-хроматографии фитоглюта на сефадексе G-100. Выходная кривая по углеводам представлена одним основным пиком (один небольшой пик выходит со свободным объемом); выходная кривая по белку представлена одним основным пиком и тремя небольшими пиками (два из которых выходят со свободным объемом). Выходная кривая по величинам оптических плотностей при длине волны 280 нм представлена основным и небольшим дополнительным пиком. Все основные пики накладываются друг на друга.

Для установления качественного состава моносахаридов и аминокислот фитоглют подвергали частичному кислотному гидролизу;

Таблица  
Качественный и количественный состав исследуемых субстанций.

Класс соединений	Субстанция	Источник получения субстанции	Методы анализа										
			Гель-хроматография		Ионообменная хроматография				Спектрофотометрия				
			Состав полисахарида						Количественное содержание, %				
			гетерогенный	гомогенный	Моносахаридный состав				Аминокислоты	Полисахариды	Сумма нейтральных моносахаридов	Уроновые кислоты	Пептиды
					нейтральная фракция		кислая фракция						
Преобладают	Сопутствуют	Преобладают	Сопутствуют	Преобладают	Сопутствуют								
Полисахариды	Плантаглюцид	Листья подорожника большого (Plantago major L.)	+		Gl Gal Ar Rha	GalA Xyl	GalA		Leu, Ser, Ala, Asp, Glu, Gly	89.0	20.8	14.0	8.0
	Мукалтин	Трава алтея лекарственного (Althaea officinalis L.)	+		Ar Gl	Gal Xyl Rha	GalA		Ser, Gly, Ala, Asp, Glu	91.0	22.0	15.0	16.3
		Трава ромашки аптечной (Herba chamomillae matricaria)	+		Gal Ar Xyl	Gl GalA Ar Rha	GalA		Thr, Ar, Gly, Pro, Ser, Asp, Glu	89.0	40.1	20.52	12.8
	Ламинарид	Бурье водоросли (Thalli Laminariae)	+		Gl			GuA, MnA	His, Thr, Ser, Leu	72.0	-	23.1	15.6
	Натрий альгинат								ILeu, Glu, Asp				
Гликопротеины	Фитоглют	Семена фасоли красной (сорта Гайдарская)		+	Gal, Ar, GlN	Gl, Xyl, Rha		GalN	Cys, Arg, Thr, Pro, Tyr, ILeu, Leu, Glu				50.0

Примечание. Ar – арабиноза; Gal – галактоза; Gl – глюкоза; GlA – глюкуроновая кислота; Rha – рамноза; Xyl – ксилоза; Ala – аланин; Arg – аргинин; Asp – аспарагиновая кислота; Cys – цистеин; Glu – глутаминовая кислота; Gly – глицин; His – гистидин; Leu – лейцин; ILeu – изолейцин; Pro – пролин; Ser – серин; Thr – треонин; Tyr – тирозин; GalN – галактозамин; GlN – глюкозамин.

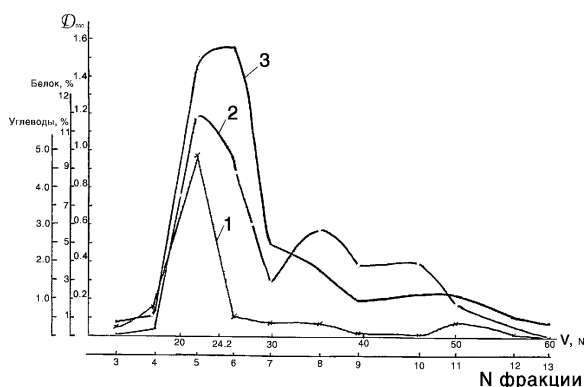


Рис. 3. Фитогемагглютинин из фасоли «Гайдарская»  
Серия 23.09.94(гель-фильтрация 22.11.94, m=60мг)  
1-углеводы, (%), 2-белок(Лоури), (%), 3- $A_{280}$

состав гидролизата определяли методами хроматографии на бумаге и тонкослойной хроматографии, описанными в литературе [15, 16]. По отношению к кислотам пептидные связи устойчивее гликозидных, поэтому для полного расщепления на мономеры фитоглют гидролизовали в более жестких условиях, чем обычные полисахариды (6 М раствор кислоты хлористоводородной, температура 105 °С, время гидролиза 24 ч) [14]. После гидролиза методом хроматографии в тонком слое сорбента устанавливали мономерный состав пептидов. Содержание аминокислот определяли спектральным методом по реакции с аллоксангидратом и пересчитыва-

ли на кислоту глутаминовую [16]. УФ-спектр аминокислот, входящих в состав фитоглюта, свидетельствует о наличии ароматических аминокислот (максимум при длине волны 280 нм). Содержание пептидов пересчитывали на альбумин [13,14].

Методами хроматографии на бумаге и в тонком слое сорбента на хроматографической пластинке Силуфол, установлено, что в состав полисахаридов входит ряд моносахаров (табл.) [3, 4].

Молекулярная масса основной фракции субстанции, определенная по максимуму на кривой элюции (рис. 4), составляет около 150000 [21, 23].

Результаты исследования показали, что фитоглют практически гомогенен, а белок и углеводы связаны между собой. Это дает основание предположить наличие единой цепи этих компонентов.

### Выводы

Полученные результаты подтверждают эффективность применения метода гель-хроматографии в исследовании и анализе полисахаридных лекарственных препаратов. Так, с помощью этого метода удалось установить полидисперсный состав и определить молекулярную массу основных фракций исследуемых препаратов.

Результаты исследования были использованы при разработке аналитической нормативной документации на исследованные субстанции и препараты, могут быть использованы для целенаправленного поиска и выделения полисахаридов и гликопротеинов, а также для оптимизации технологии их получения.

### ЛИТЕРАТУРА.

1. Горин А.Г. // ХПС, 1965. - № 5. -С. 297
2. Максютин Н.П. // Соврем. пробл. фармац. науки и практики: Киев. -1972. - С 720.
3. Дзюба Н.П., Чушенко В.Н., Хаит Г.Я.. Встановлення якісного та кількісного складу полісахаридів у рослинній сировині та препаратах фізіко-хімічними методами. Повідом. 1. //Фарм. журн. — 1975. - № 6. — С.54-57.
4. Дзюба Н.П., Чушенко В.Н. Встановлення якісного та кількісного складу полісахаридів у рослинній сировині та препаратах фізіко-хімічними методами. Повідом. 2. //Фарм. журн. — 1977. - № 1. — С.63-66.
5. Зинченко В.В., Чушенко В.Н., Макаревич И.Ф., Оболенцева Г.В., Ставрова Р.Ф., Бакай С.И., Бирюк В.А. Способ получения полисахаридов, обладающих слабительным действием//А.С. № 1275810. Опубликовано в 1986. - №45 Бюллетень.
6. Безуглая Л.П., Ясницкий Б.Ю., Чушенко В.Н., Дзюба Н.П., Пивоварова Н.Е., Тимофеев В.В. Разработка технологии получения альгината натрия медицинского достоинства. — В кн.: Состояние и перспективы разработки, производства и использования вспомогательных веществ для изготовления лекарственных средств: Тез. докл. Всесоюзной научной конференции . — Ч.1. — Харьков. — 1982. — С.72-73.

7. Н. К. Кочетков и др. -Химия углеводов. -М: Химия. -М. -1967. - 671 С.
8. Оводов Ю.С. Химия гликуроногликанов. //ХПС. — 1975. -№ 3. -С.300.
9. Г. Детерман. Гель-хроматография. — М.: Мир. -1970. 252С.
10. С.В. Залялиева, Б. Д. Кабулов, К.А. Ахунджанов, С.Ш. Рашидова. // Химия природных соединений. - 1999. - № 1.-С3-18.
11. Porath J., Flodin P. //Nature. — 1959. -№ 183. P.1657.
12. Бейли Дж. //Методы химии белков. Пер с англ. - М.: Мир, -1965. -450С.
13. ГФ XI. М.: Медицина. — 1987. -Вып. 2. -С.32.
14. Dubous D. M , Gilles J K , Hamilton K., //Anal Chem. — 1956. - № 3. — P.350.
15. Чушенко В. Н., Дзюба Н.П., Карамова О.Е. Анализ глутаминовой кислоты в гранулах для детей //В кн.: 3 съезд фармацевтов Туркменской ССР: Тез. докл., Ашхабад, -1989.
16. ВФС 42-1681-92. Гранулы кислоты глутаминовой для детей.
17. Методы исследования углеводов. Перевод с англ. В. А. Несмеянова. Под редакцией А. Я. Хорлина. — М.: Мир. -1975. -445 С.
18. Методы химии углеводов. Под ред. член-корр. АН СССР И.К. Кочеткова. — М.: Мир. - 1967.,-542С.
21. Филиппов М. П., Власьева Т. В., Кузьминов В. И., Дзюба, Чушенко В. Н., Саянова В.В. Зависимость колориметрической реакции галактуроной кислоты и нейтральных моносахаридов с карбазолом от условий ее проведения// Изв. АН МССР, сер. Биол. и хим. наук.-1976. -№ 1. С75.
22. USP XXIII.
23. Дихтярев С. И., Чушенко В.Н., Стеценко Л. А., Карамова О. Е. Изучение состава фитогемаггутина из фасоли нового сорта Гайдарская. //В кн.: Научные достижения и проблемы производства лекарственных средств:Тез.докл., Харьков. — 1995. -20 — 22 сент.
24. Чушенко В.Н., Жуков Г.А., Карамова О.Е. и др. Углеводы семян томатов. //Фармаком. — 1993. - № 10. 66-69С.
25. Дихтярев С.И., Чушенко В.Н., Ляпунов Н.А., Карамова О.Е. Разработка методики контроля качества лекарственной формы "Мази Фитоглют": : В кн.: Материалы научно-практич. конф. , посвящ. 75-год. Украинской фармакадемии. -1996. -С 156.

### Резюме

Чушенко В.М., Діхтярьов С.І., Шабатура О.О., Карамова О.Е.

### Використання гель-хроматографії у дослідженні та аналізі полісахаридів.

Проведені дослідження по вивченню ефективності методу гель-хроматографії при встановленні властивостей та будови деяких лікарських полісахаридних субстанцій. Визначено полідисперсний склад та встановлена молекулярна маса основних фракцій препаратів, що досліджуються.

### Summary

Chushenko V.N., Dikhtyarev S.I., Shabatura O.A., Karamova O.E.

### Use of gel-chromatography in research and analysis of polysaccharides.

The investigations on efficiency of a gel chromatography method when establishing the properties and structure of some medical polysaccharide substances were carried out. The polydisperse structure has been determined and the molecular mass of the preparations being investigated basic fractions has been established.

**Чушенко Валентина Николаевна.** Окончила Харьковский фарминститут(1966). С 1968 г работает в ГНЦЛС. Кандидат фармацевтических наук (1980). Старший научный сотрудник лаборатории аналитической химии (1980).

**Дихтярев Сергей Иванович.** Окончил Харьковский фарминститут(1973). С 1975 г. работает в ГНЦЛС. Зам. директора по научной работе (1990). Зав. лабораторией фитоферментных препаратов. Доктор фарм. наук (1992). Член Редакционного совета ГФУ.

**Шабатура Оксана Алексеевна.** Окончила ХГУ(1996). С 1996 г работает в ГНЦЛС. Младший научный сотрудник лаборатории аналитической химии (1999).

**Карамова Ольга Евгеньевна.** Окончила ХГУ (1978). С 1971 г работает в ГНЦЛС. Научный сотрудник лаборатории аналитической химии (1980).

УДК 543.544:547.466

Рыбаченко А.И.

Государственный научный центр лекарственных средств

### Исследование фенольного состава препарата Эрикан

Методами ТСХ и ВЭЖХ, а также методами УФ- и ИК- спектроскопии изучен фенольный состав препарата Эрикан — сухого экстракта надземной части мелколепестника канадского.

Установлено, что фенольный состав препарата представляет собой, в основном, сумму оксикоричных кислот и флавоноидов, массовая доля которых составляет около 80 % и 10 %, соответственно.

Мелколепестник канадский — *Erigeron canadensis* L., семейства Астровых (Asteraceae) — распространенное в Украине растение, отвары и настои из которого обладают антидиарейным, кровоостанавливающим, диуретическим, противовоспалительным действием и применяются в народной медицине [1-3].

В ГНЦЛС (лаборатория изыскания растительных препаратов) создан оригинальный фитохимический препарат антидиарейного действия — гранулы Эрикан. Главным компонентом препарата является субстанция Эрикан, представляющая собой сухой экстракт из надземной части травы мелколепестника канадского(МК). НТД на лекарственное сырьё разработана совместно с Национальной фармацевтической академией Украины.

Данное растение содержит значительное (5-10%) количество полисахаридов, которым приписывают (особенно в композиции с природными антиоксидантами — флавоноидами) важную роль при лечении многих заболеваний, в частности, заболеваний желудочно-кишечного тракта. Изучению качественного и количественного состава полисахаридов МК, а также его аминокислотного состава посвящены работы [4,5]. Известно также, что это сырьё богато такими фенольными соединениями, как флавоноиды и оксикоричные кислоты, некоторые сведения о качественном и количественном составе которых приведены в [6,7].

Целью данной работы было исследование фенольного состава субстанции Эрикан ме-

тодами УФ- и ИК-спектроскопии, а также методами ТСХ и ВЭЖХ.

#### Экспериментальная часть

Сухой экстракт МК представляет собой аморфный порошок светло-коричневого цвета со слабым специфическим запахом. Он гигроскопичен, легко растворим в воде и водно-спиртовых смесях. Исследованию подвергались серийные образцы субстанции, произведенные Опытным заводом ГНЦЛС и НПЦ «Борщаговский ХФЗ».

Для УФ-спектроскопии готовили водно-спиртовые растворы Эрикана, для ИК-спектроскопии препарат освобождали от полисахаридов, для ТСХ и ВЭЖХ его освобождали от полисахаридов и растворяли в диметилформамиде (ДМФА).

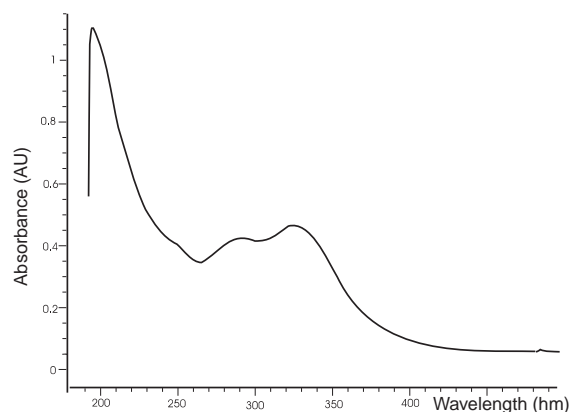


Рис. 1. Спектр поглощения водно-спиртового раствора Эрикана

Для идентификации компонентов использовали модельные смеси из достоверных образцов оксикоричных кислот, флавоноидов (предоставлены д. х. н., проф. В.И. Литвиненко, д. ф. н., проф. Н.Ф. Комиссаренко, д. х. н., проф. И.Ф. Макаревичем, д. ф. н., проф. А.П. Прокопенко, к. х. н. Л.И. Драником) и растворов субстанции.

УФ-спектры снимали на спектрофотометре Spесord M40 в УФ- и видимой областях спектра. ИК-спектры снимали на спектрометре IR-75 в таблетках КВг в диапазоне 4000 — 400 см<sup>-1</sup>. ТС-хроматограммы получали на пластинках Силуфол в системе растворителей бензол-метанол-метилэтилкетон-ацетилацетон (40:16:3:1) [8]. ВЭЖ-хроматографию проводили на приборе Микихром-4 (обращеннофазовый сорбент, колонка Сепарон SGX RP-5, C18, супер) при длине волны детектора 330 нм. Применялся режим градиентного трехступенчатого элюирования (подвижная фаза — вода-ацетонитрил-кислота уксусная). Соотношение и объем растворителей составляли 85:15:2 / 500 мкл, 80:20:2 / 1200 мкл и 60:40:2 / 800 мкл, соответственно.

### Результаты и их обсуждение

УФ-спектр препарата приведен на рис. 1. Характер спектра 0.001% раствора Эрикана обусловлен, главным образом, поглощением оксикоричных кислот. Во всяком случае, никакого дополнительного поглощения в длинноволновой области не отмечено, а ближняя коротковолновая часть спектра совпадает со спектром поглощения хлорогеновой кислоты.

Эти данные подтверждаются и результатами ИК-спектроскопии. Так, в спектре имеются полосы поглощения при частотах, соответствующих — ОН, СН<sub>3</sub>— и С=О группам и С=C и С—О—С фрагментам молекул, что также свидетельствует о наличии в препарате фенольных и карбонильных соединений с ненасыщенными двойными связями — предположительно оксикоричных кислот и флавоноидов. Отсутствие заметного поглощения флавоноидов в УФ-спектре легко объясняется их незначительным количеством в фенольной фракции (по сравнению с содержанием оксикоричных кислот).

Из ТС-хроматограмм следует, что большинство флавоноидов и оксикоричных кислот препарата находится в виде гликозидов. Поэтому во многих системах растворителей не удалось получить отчетливого разделения зон, соответствующих индивидуальным соединениям. Наилучшее их деление достигнуто в системе бензол-метанол-метилэтилкетон-ацетилацетон

(40:16:3:1) [8]. В этой системе на ТС—хроматограмме обнаруживается не менее 10 пятен, пять из которых были идентифицированы с помощью индивидуальных соединений-метчиков: хлорогеновая кислота (Rf ~ 0,25), рутин (Rf ~ 0,30), кофейная кислота (Rf ~ 0,50), кверцетин (Rf ~ 0,55), кемпферол (Rf ~ 0,64).

Тем не менее, для решения поставленной задачи деление зон было недостаточно отчетливым. С целью его улучшения был проведен гидролиз растворов препарата серной кислотой. На хроматограммах гидролизованного препарата было обнаружено не менее 9 пятен. Пятна на хроматограммах на уровне метчика хлорогеновой кислоты отсутствовали, а пятна, соответствующие кофейной кислоте, становились более интенсивными, т.е. при гидролизе хлорогеновая кислота почти полностью расщеплялась до кофейной.

В экспериментах по гидролизу было установлено, что увеличение продолжительности процесса (нагревание более 1-1.5 ч), очевидно, приводит к образованию многих неидентифицированных соединений, и это вызывает образование на хроматограмме перекрывающихся зон. В итоге, после хроматографирования гидролизованного раствора препарата достоверно идентифицированы лишь три соединения: кофейная кислота, кверцетин и кемпферол.

Для более детального изучения качественного и количественного состава фенольных соединений препарата и, исходя из их химической структуры было решено воспользоваться методом ВЭЖХ с использованием обращеннофазовых сорбентов.

Как видно из рис. 1, раствор препарата имеет интенсивные полосы поглощения в области около 287 и 330 нм. Поскольку большинство известных флавоноидов и коричных кислот поглощает в этих областях, длина волны 330 нм была принята в качестве рабочей при детектировании полученных в ходе хроматографирования фракций.

В качестве элюирующей системы была выбрана смесь вода-ацетонитрил-кислота уксусная. Учитывая конструктивные особенности прибора, хроматографирование проводилось в режиме градиентного элюирования, что позволило получить хроматограммы наиболее приемлемого качества (типичная хроматограмма представлена на рис. 2).

Путем параллельного хроматографирования растворов препарата и веществ-метчиков были идентифицированы флавоноиды рутин, кверцетин, кемпферол и лутеолин — 7-глюкозид, а также такие оксикоричные кислоты, как хлорогеновая, кофейная, п-кумаровая, феруловая, коричная (табл. 1.).

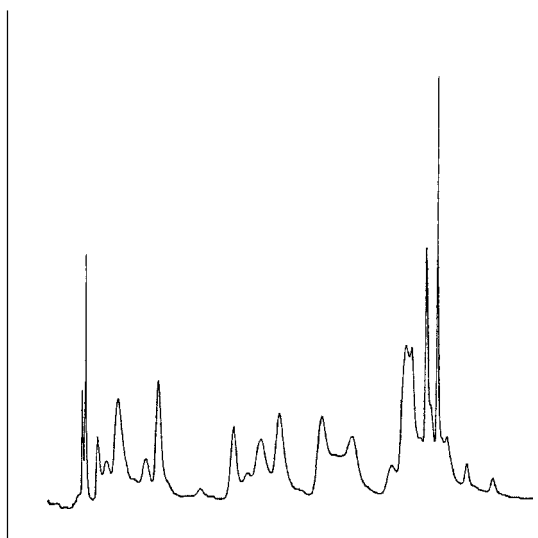


Рис.2. Типичная хроматограмма диметилформамидного раствора Эриканы, полученная методом ВЭЖХ

Для подтверждения соответствия полученных пиков конкретным соединениям записывались спектры поглощения фиксируемых компонентов в момент хроматографического деления. Такая процедура позволила провести идентификацию большинства фенольных соединений МК и отнести их к конкретным флавоноидам и оксикоричным кислотам.

На рис. 3 показан пример идентификации рутина, а на рис. 4 – примеры записи спектров поглощения при хроматографировании зон, соответствующих хлорогеновой и кофейной кислотам.

При количественной обработке полученных хроматограмм (метод внутренней норми-

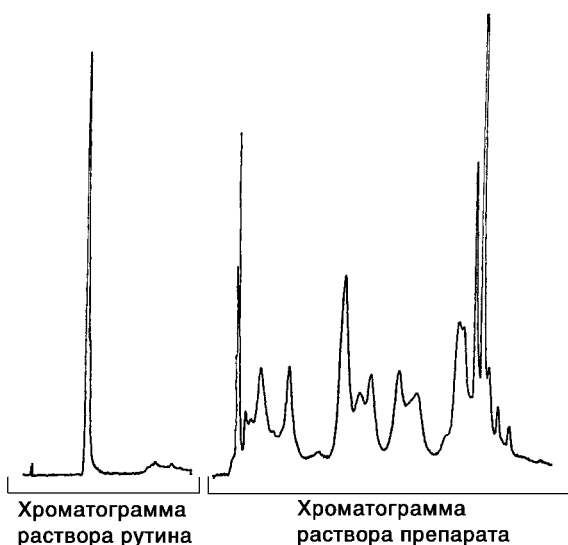


Рис.3. Пример идентификации рутина в диметилформамидном растворе Эриканы методом ВЭЖХ

ровки) установлено, что в фенольной фракции Эриканы среднее содержание суммы оксикоричных кислот составляет около 75-80%, а суммы флавоноидов – около 8-10% (табл.).

Таблица

Соответствие пиков, времена удерживания при ВЭЖ-хроматографировании фенольной фракции Эриканы и содержание в ней фенольных соединений, полученное методом внутренней нормировки (на примере серийного образца ОПЗ № 10197)

№ пика	Время удерживания, с	Какому веществу соответствует	Среднее содержание, %	
1	175	Не идентифицировано	1.6	
2	195		2.6	
3	255	О-Кумаровая кислота	1.7	
4	300	Не идентифицирован	2.0	
5	360	Хлорогеновая кислота	7.3	
6	500	Фолиевая кислота	2.7	
7	560	Кофейная кислота	5.8	
8	780	Кверцетин-глюкозид	1.2	
9	950	п-Кумаровая кислота	3.6	
10	1030	Рутин	1.6	
11	1090	Лютеолин-7-глюкозид	5.0	
12	1180	Феруловая кислота	6.8	
13	1400	Производные оксикоричных кислот неустановленной структуры	7.8	
14	1550		8.1	
15	1760		2.1	
16	1830		7.6	
17	1855		7.1	
18	1930		8.7	
19	1995		11.0	
20	2050		2.3	
21	2150		Кверцетин	1.5
22	2280		Коричная кислота	1.2

\*) В связи с отсутствием соответствующих достоверных образцов-метчиков идентификация проведена по спектру поглощения, соответствующего рис.4 (а,б).

а-хлорогеновая кислота      б-кофейная кислота

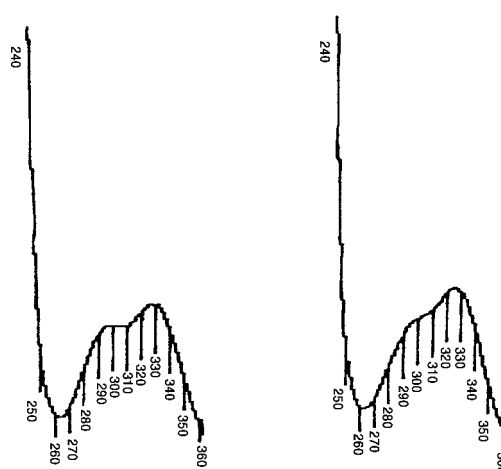


Рис. 4. Примеры записи спектров поглощения соединений непосредственно в процессе ВЭЖХ-хроматографирования

**Выводы**

Методами УФ-, ИК-спектроскопии, ТС-хроматографии и ВЭЖ-хроматографии изучен фенольный состав препарата Эрикан - сухого экстракта мелколепестника канадского. Установлено, что его основными компонентами являются оксикоричные кислоты-75-80% и флавоноиды-8-10% от суммарного содержания фенольных соединений.

Достоверно идентифицированы в препарате такие оксикоричные кислоты, как хлорогеновая, кофейная, феруловая, о-кумаровая, коричная и определено их количественное содержание. Флавоноидный состав препарата представлен производными кверцетина и лютеолина.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Носальська Т.М., Маслова Н.Ф., Любецька Ж.О. Вплив препарату «Ерікан» на функціональний стан кишечника тварин з діареєю// Фармацевтичний журн. — 1997. - №3. - С. 57-61.
2. Lenfeld J., Motl O., Traka A. Antiinflammatory Activity of Extracts from *Conyza canadensis* // Die Pharmazie. — 1986. — Vol. 41, N 4. — P. 268-269.
3. Данников Н.И. Народная медицина женщинам и мужчинам. М.: Келвори. — 1995. — Т. 1. — 400 с.
4. Руденко В.П., Хворост О.П., Чушенко В.Н., Сербин А.Г. Изучение полисахаридов *Erigeron canadensis* L. // Фармаком. — 1999. — N 5. - С. 22-24.
5. Руденко В.П., Хворост О.П., Сербин А.Г., Макаревич І.Ф., Рыбаченко А.І. Вивчення вітамінного, амінокислотного та жирнокислотного складу трави деяких видів роду *Erigeron* L. // Вісник фармації. — 1996. -№ 3-4. — С. 67-71.
6. Glinkowska G., Strzeleska H. // Acta Pol. Pharm — 1987. — Vol. 44. — N 5. — P. 476.
7. Grancai D., Suchy V., Nagy M. // Cs. Pharm. — 1985. - Vol. 34. — N 6. — P. 209-211.
8. Георгиевский В.П., Рыбаченко А.И., Казаков А.А. Физико-химические и аналитические характеристики флавоноидных соединений. -Ростов. - Из-во РГУ. — 1988. — 144 с.

**Резюме**

Рыбаченко А.І.

**Дослідження фенольного складу препарату Ерікан.**

Методами ТШХ і ВЕРХ, а також методами УФ- та ІЧ-спектроскопії вивчений фенольний склад препарату Ерікан — сухого екстракту надземної частини злинки канадської. Встановлено, що фенольний склад препарату являє собою, в основному, суму оксикоричних кислот та флавоноїдів, масова частка яких складає біля 80 % і 10 %, відповідно.

**Summary**

Rybachenko A.I.

**Investigation of erican preparation phenolic composition**

The phenolic composition of Erican preparation, the dry extract of overground part of butter-weed (*Erigeron canadensis* L.) was studied using the TLC and HPLC methods as well as the methods of UV- and IR-spectroscopy. It was recognized that the phenolic composition of this preparation is, in general, the sum of hydroxycinnamic acids and flavonoids, and the mass parts of those are 80 and 10 per cent, correspondingly.

**Рыбаченко Анатолий Иванович** (р. 1948).

Окончил Харьковский госуниверситет (химический факультет) (1971). Работает в ГНЦЛС с 1971 г.. Кандидат химических наук (1982). Старший научный сотрудник (1994). Зав. лабораторией аналитической химии (2000).

УДК . 54.062: 633.87: 633.878.42.

Назаренко Т.Н., Хворост О.П., Беликов В.В., Сербин А.Г.

Национальная фармацевтическая академия Украины  
Государственный научный центр лекарственных средств

**Количественное определение дубильных веществ в растениях рода лещина**

Впервые проведено определение количественного содержания дубильных веществ (ДВ) в ветвях, коре, листьях и плюске 9 видов и сортов лещины, распространенных в Украине. Впервые были определены титры 0.01 М раствора трилона Б по ДВ коры и листьев л. обыкновенной.

Представители рода лещина (*Corylus* L.) распространены в Украине в дикорастущем виде - лещина обыкновенная (*Corylus avellana* L.) [1] и культивируются - л. древовидная (*C. colurna* L.), л. разнолистная (*C. heterophylla* Fisch. ex Trautv.), л. краснолистная (*C. avellana* var. *atropurpurea*), л. рассеченнолистная (*C. avellana* var.), л. маньчжурская (*C. mandshurica* Maxim.) [2]. По литературным данным различные органы лещины содержат вещества полифенольной природы [3], обладающие антимикробным, противо-

воспалительным и вяжущим действием. (ДВ) обнаружены в ветвях, коре, листьях л. обыкновенной и листьях л. разнолистной [3, 4]. Сведения о количественном содержании ДВ касаются только л. обыкновенной и крайне разноречивы. Так, по данным различных авторов, в ее ветвях содержится 0.85-2.5 % ДВ, в коре - 2.5-15 % ДВ, в листьях 7.7-11.6 % ДВ [3, 5].

Однако, имеющиеся сведения не позволяют сопоставить данные о количественном содержании ДВ в различных растениях рода ле-



щина (*Corylus L.*), провести сравнительный анализ и выделить наиболее перспективные танидоносные виды лещин, встречающиеся в Украине.

Целью нашей работы является сравнительный анализ количественного содержания ДВ в ветвях, коре, листьях и плюске растений рода *Corylus L.* (вышеперечисленные виды рода лещина и сорта «Превосходный-2», «Дар Павленко», «Боровской») при использовании двух методов: перманганатометрического (ГФ XI, вып. 2) [6] и комплексонометрического, ранее предложенного для галлотанина [7] и растений рода *Alnus Mill.* [8].

**Экспериментальная часть**

Титр 0.01 М раствора трилона Б для определения количественного содержания ДВ комплексонометрическим методом рассчитан для галлотанинов сумаха и скумпии [1]. Учитывая, что, согласно нашим исследованиям, состав ДВ листьев и коры л. обыкновенной отличен от таковых сумаха и скумпии, возникла необходимость определения титра трилона Б по ДВ органов л. обыкновенной.

Определение осуществляли по известной методике [8]. Титр 0.01 М раствора трилона Б по ДВ органов л. обыкновенной рассчитывали по формуле:

$$T = \frac{X \cdot 0.0013}{26.6},$$

где T - титр 0.01 М раствора трилона Б по ДВ исследуемого органа;

26.6- содержание цинка в комплексе цинк-галлотанин, в процентах;

0.0013 -титр 0.01 М раствора трилона Б по галлотанину;

X- содержание цинка в комплексе цинк-дубильные вещества исследуемого органа л. обыкновенной, в процентах.

Результаты определения приведены в таблице 1:

Таблица №1

**Титр трилона Б, рассчитанный для дубильных веществ органов лещины обыкновенной**

Название органа	Содержание цинка в комплексе цинк-дубильные вещества, %	Титр 0,01 М раствора трилона Б
Лист	13.26	0.00073
Кора	22.78	0.0012

Из таблицы 1 следует, что титры 0.01 М раствора трилона Б по ДВ листьев и коры л. обыкновенной отличны от титра 0.01 М раствора трилона Б по галлотанину (титр 0.01 М раствора трилона Б по ДВ листьев наиболее к нему близок). В дальнейших расчетах мы использовали табличные данные. Для ДВ, содержащихся в ветвях и плюске видов рода лещина применяли титр трилона Б, рассчитанный для ДВ, содержащихся в коре л. обыкновенной.

Статистически обработанные результаты количественного определения ДВ в растениях рода лещина приведены в таблице 2.

Сравнение экспериментальных данных позволило сделать вывод о том, что процентное содержание ДВ в исследуемых органах л. обыкновенной, определенное методом, описанным в ГФ XI, значительно (в среднем в 3-4 раза) выше, чем определяемое методом комплексонометрии. Это объясняется тем, что присутствующие в органах растений рода лещина флавоноиды, оксикоричные кислоты

Таблица №2

**Количественное содержание дубильных веществ в различных органах растений рода *Corylus L.* (в пересчёте на абсолютно сухое сырьё, n=3)**

Лещина (виды и сорта)	Метод определения							
	Перманганатометрический (ГФ XI)				Комплексонометрический			
	лист	кора	ветви	плюска	лист	кора	ветви	плюска
Л. обыкновенная	7.9+0.3	6.5+0.1	8.4+0.1	4.0+0.4	1.2+0.1	3.1+0.1	3.0+0.1	1.8+0.1
Л. краснолистная	7.6+0.2	5.3+0.3	7.0+0.1	-	0.6+0.1	1.8+0.1	3.2+0.1	-
Л. рассеченнолистная	7.9+0.2	6.7+0.2	8.6+0.2	-	0.9+0.1	2.8+0.1	3.0+0.1	-
Л. разнолистная	8.4+0.2	5.8+0.1	8.6+0.1	-	1.2+0.1	2.0+0.1	3.0+0.1	-
Л. маньчжурская	7.8+0.3	7.8+0.1	10.3+0.2	10.0+0.17	1.1+0.1	2.6+0.1	3.7+0.1	7.4+0.1
Л. древовидная	7.1+0.1	7.8+0.1	10.3+0.2	10.0+0.10	1.1+0.1	3.0+0.1	3.1+0.1	-
"Боровской"	9.9+0.1	-	7.8+0.2	5.0+0.1	1.2+0.1	-	3.2+0.1	2.4+0.1
"Дар Павленко"	13.7+0.1	-	11.4+0.1	6.4+0.1	1.9+0.1	-	6.9+0.1	3.3+0.1
"Превосходный-2"	11.0+0.1	-	8.3+0.1	5.4+0.1	1.8+0.1	-	3.9+0.1	2.7+0.1

Примечание: «-» -определение не проводилось

и другие вещества, способны влиять на результаты определения в сторону их увеличения [8].

По методу, описанному в ГФ XI, наибольшее количество ДВ (от 9.9 % до 13.7 %) содержали листья культивируемых в Украине сортов (см. табл. 2). В листьях встречающихся в природе видов содержание ДВ меньше, чем в сортах, примерно в 2 раза и составляло от 7.1 % (л. древовидная) до 8.4 % (л. разнолистная). Результаты количественного содержания ДВ в листьях, полученные при использовании метода комплексонометрии, отличались незначительно. Наименьшее содержание ДВ обнаружено в листьях л. краснолистной (0.6 %) и л. рассеченнолистной (0.9 %). В листьях других видов и сортов содержание ДВ колебалось в пределах от 1.1-1.2 % (л. маньчжурская, л. древовидная, л. обыкновенная, л. разнолистная и сорт «Боровской») до 1.8-1.9 % (сорта «Дар Павленко» и «Превосходный-2»).

Метод, описанный в ГФ XI, позволил определить в ветвях растений рода лещина значительно большие количества ДВ по сравнению с содержанием ДВ в остальных изучаемых органах. Достаточно высоко содержание ДВ в ветвях л. маньчжурской, л. древовидной (по 10.3 %) и сорта «Дар Павленко» (11.4 %). Количественное содержание ДВ в ветвях л. обыкновенной, л. рассеченнолистной, л. разнолистной и сорта «Превосходный-2» не имело существенных отличий и составляло 8.4 – 8.6 %. Результаты процентного содержания ДВ в ветвях, полученные определением комплексонометрическим методом, в общем, в 1.5 - 3 раза ниже, чем методом, описанным в ГФ XI (см. табл. 2), и составляли от 3.0 % (л. обыкновенная, л. рассеченнолистная, л. разнолистная) до 3.9 % (сорт «Превосходный-2»). Наиболее высокое содержание ДВ обнаружено в ветвях сорта «Дар Павленко» - 6.9 % (это в 1.5 - 2 раза выше, чем в ветвях других объектов).

Содержание ДВ в коре растений рода лещина, определенное методом, описанным в ГФ XI, варьировало - от 5.3 % (л. краснолистая) до 7.8 % (л. маньчжурская, л. древовидная). Метод комплексонометрии дал в этом случае результаты приблизительно в 3 раза ниже. Содержание ДВ в коре составило от 1.77 % (л. краснолистая) до 3.13 % (л. обыкновенная).

Результаты количественного определения ДВ в плюске растений рода лещина, полученные двумя вышеуказанными методами, сильно колебались в зависимости от исследуемого растения. Так, по методу, описанному в ГФ

XI, высокое содержание ДВ обнаружено в плюске л. маньчжурской и л. древовидной (10.0 %), а наименьшее - в плюске л. обыкновенной (4.0 %). В плюске изучаемых сортов содержалось от 5.0 % до 6.4 % ДВ. Содержание ДВ, определенное комплексонометрическим методом, в 1.3 - 2 раза ниже по сравнению с определением методом, описанным в ГФ XI. Наибольшее содержание ДВ обнаружено в плюске л. маньчжурской (7.4 %), наименьшее - в плюске л. обыкновенной (1.8 %).

### Выводы

Впервые проведено определение количественного содержания ДВ в ветвях, коре, листьях и плюске 9 видов и сортов лещины, распространенных в Украине. Впервые были определены титры 0.01 М раствора трилона Б по ДВ коры и листьев л. обыкновенной.

По результатам сравнительного анализа количественного содержания ДВ двумя методами - комплексонометрическим и перманганатометрическим — можно сделать следующие выводы.

Во-первых, результаты определения методом комплексонометрии ниже в 1.5 - 3 раза для коры, ветвей, плюски и в 6 - 12 раз — для листьев. Независимо от используемого метода, сохраняется тенденция к более высокому содержанию ДВ в органах культивируемых сортов (особенно сорта «Дар Павленко»).

Во-вторых, выделены объекты со значительным содержанием ДВ. К ним относятся: (по результатам определения перманганатометрическим методом, описанным в ГФ XI) ветви сорта «Дар Павленко», л. маньчжурской и л. древовидной (11.4 %, 10.3 % и 10.3 % соответственно), плюска л. маньчжурской и л. древовидной (10.0 %), листья трех изучаемых сортов (9.9 – 13.7 %) и (по данным комплексонометрии) плюска л. маньчжурской (7.4 %), ветви сорта «Дар Павленко» (6.9 %), кора л. обыкновенной (3.1%).

### ЛИТЕРАТУРА

1. Определитель высших растений Украины. / Д.Н.Доброчаева, Н.И.Котов, Ю.Н.Прокудин и др. -К., 1987. -С.62
2. Орехоплодные лесные и садовые культуры. /Ф.Л.Щепотьев, А.А.Фихтер, Ф.А.Павленко и др. - М., Агропромиздат. -1985. - 224 с.
3. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование; Семейства Magnoliaceae-Limoniaceae. -Л., Наука. -1984. - 460 с.
4. Heterophyllins A, B, C, D and E, ellagotannin monomers and dimers from *Corylus heterophylla* Fisch./Yoshida Takashi, Jin The Xiong, Okuda Takuo //Chem. And Pharm. Bull. -1991. -Vol.39, N 1. - P.49-54.
5. Вульф Е.В., Малеева О.Ф. Мировые ресурсы полезных растений. -Л., Наука. -1969. -121 с.
6. Государственная Фармакопея СССР: Вып. 1. Общие методы анализа / МЗ ССР. -11-е изд. доп. -М., Медицина. -1987. -336 с.

7. А.С. 741149 СССР, (51) МК2 G 01 N 31/16. Способ количественного определения танина / Беликов В.В. - № 2570841; Заявлено 18.01.78; Опубл. 21.02.80. Б.И. - 1980. - № 22. С.232.

8. О.П.Хворост, В.В.Беликов, А.Г.Сербин, Н.Ф.Комиссаренко. Сравнительная количественная оценка содержания дубильных веществ у *Alnus glutinosa* (L.) Gaertn. / / Раст. Ресурсы. - 1986. -Т.22, вып.2. - С.258-262.

#### Резюме

Назаренко Т.М., Хворост О.П., Беликов В.В., Сербин А.Г.

#### Кількісне визначення дубильних речовин у рослинах роду ліщина

Вперше проведено визначення кількісного вмісту дубильних речовин (ДР) у гілках, корі, листі та плюскі 9 видів та сортів ліщин, поширених в Україні, із застосуванням 2 методів - комплексонометрії та перманганатометрії (ГФ XI).

Вперше визначені титри 0.01 М розчину трилону Б за ДР кори та листя л. звичайної.

Внаслідок порівняльного аналізу кількісного вмісту ДР двома методами визначено наступне.

По-перше, наслідки аналізу методом комплексонометрії у 1.5 - 3 рази нижчі для кори, гілок, плюски та в 6 - 12 разів - для листя.

Незалежно від методу, що був використаний, зберігається тенденція до більш високого вмісту ДР у сортах, що культивуються.

По-друге, виділені об'єкти зі значним вмістом ДР. До них належать: (за результатами визначення методом, що описаний у ГФ XI) гілки сорту «Дар Павленко», л. маньчжурської та л. деревовидної (11.4 %, 10.3 % та 10.3 % відповідно), плюска л. маньчжурської та л. деревовидної (10.0 %), листки трьох сортів, що вивчаються (9.9-13.7 %); та (за результатами визначення методом комплексонометрії) плюска л. маньчжурської (7.4%), гілки сорту «Дар Павленко» (6.9 %) та кора л. звичайної (3.1 %).

#### Summary

T.M. Nazarenko, O.P.Khvorost, V.V. Belikov, A.G. Serbin

#### Tannic substances assay in the plants of *Corylus L.* genus

The quantitative analysis of tannic substances (TS) in the branches, bark, leaf and cupule of 9 species and varie-

ties of *Corylus L.* genus plants widespread in Ukraine using two methods - complexometry and permanganometry (GPh XI) was performed for the first time.

The titers of 0.01 M Trilon B solution for the TS in leaf and bark of *Corylus avellana L.* (hazelnut) were first determined. As a result the TS quantitative content comparative analysis using two above mentioned methods the following was determined.

First, the results of assay using the complexometry method were two to three times lower for the bark, branches and cupule and six to twelve times lower for the leaf. Regardless of the method used the tendency to the higher content of TS in the organs of cultivated varieties has been retained.

Secondly, the objects with the substantial contents of TS were isolated. These include (according to the results of determination using the method described in GPh XI): branches of variety «Dar Pavlenko», *Corylus mandshurica Maxim.*, and *Corylus colurna L.* (11.4, 10.3 and 10.3 per cent, correspondingly), cupule of *Corylus mandshurica Maxim.* and *Corylus colurna L.* (10 per cent), leaf of three investigated varieties (9.9 - 13.7 per cent) and ( according to complexometry data) cupule of *Corylus mandshurica Maxim.* (7.4 per cent), branches of «Dar Pavlenko» variety, and bark of *Corylus avellana L.* (3.1 per cent).

**Назаренко Татьяна Николаевна.** Окончила Украинскую фармацевтическую академию (УкрФА) (1990) и аспирантуру УкрФА (1996). Ассистент кафедры ботаники Национальной фармацевтической академии Украины (НФАУ) (1996). Кандидат фарм. наук (1996).

**Хворост Ольга Павловна.** Окончила Харьковский фармацевтический институт (1982). Кандидат фарм. наук (1986). Доцент кафедры ботаники НФАУ (1998).

**Беликов Владимир Владимирович.** (р. 1936). Окончил 1-й Московский медицинский институт (фармацевтический факультет) (1959). Заведующий сектором анализа фитохимических препаратов и растительного сырья (АФП и РС) ГНЦЛС (1990). Доктор фарм. наук (1990). Ведущий научный сотрудник (2000).

**Сербин Анатолий Гаврилович** (р. 1945). Окончил Харьковский фармацевтический институт (ХФИ) (1969). Заведующий кафедрой ботаники НФАУ (1989). Доктор фарм. наук (1988). Профессор (1990).

## Фармакологічні дослідження

УДК 615.276.

Котляр В.А., Шенгур В.Ф., Васильченко Е.А.  
Государственный научный центр лекарственных средств

### Рекутан - фитопрепарат для применения в различных областях медицины. Сообщение 3. Экспериментальное обоснование применения в гастроэнтерологии

Приведены результаты исследований, свидетельствующие, что Рекутан проявляет выраженное фармакотерапевтическое действие на различных моделях экспериментальной патологии желудка: индометациновые, этаноловые язвы и уксуснокислый гастрит. Рекутан обладает разносторонним механизмом гастропротекторного действия, что подтверждается его эффективностью при использовании ulcerогенных веществ с различным механизмом повреждающего влияния на слизистую оболочку желудка. По выраженности гастропротекторного действия Рекутан не уступает препарату сравнения - Ромазулану.

Ранее [1, 2] нами в опытах на различных видах животных с использованием экспериментальных моделей было показано, что препарат Рекутан, созданный в ГНЦЛС на основе ромашки аптечной, обладает выраженным противовоспалительным и болеутоляющим действием, оказывает стимулирующее влияние на репаративные процессы.

Целью настоящего сообщения является изучение фармакотерапевтической активности Рекутана в условиях моделирования экспериментальной гастроэнтерологической патологии.

#### Объекты и методы

Для исследований использовали Рекутан и препарат сравнения Ромазулан, характеристика и способ подготовки которых для применения у животных описаны в сообщении [1]. Моделями патологии пищеварительного тракта служили эрозивно-язвенные повреждения слизистой оболочки желудка, вызванные индометацином и этанолом, а также экспериментальный гастрит. При моделировании эрозивно-язвенных повреждений опыты проведены на крысах линии Вистар обоего пола массой 250-270 г, предварительно голодавших в течение 48 ч со свободным доступом к питью. В зависимости от используемого ulcerогенного агента все крысы были разделены на 2 серии. Животным 1-й серии внутрь вводили индометацин в дозе 25 мг/кг [3], у крыс второй серии аналогично применяли 96% спирт этиловый в дозе 4 мл/кг [4]. В каждой серии опытов крысы были разделены на 3 группы (всего 6 групп по 10 животных в каждой): 2 группы контроля на развитие эрозивно-язвенных повреждений (введение ulcerогенных веществ), 4 группы опытных животных (введение Рекутана и Ромазу-

лана); отдельная группа крыс служила интактным контролем. Крысам опытных групп Рекутан и препарат сравнения вводили внутрь в дозе 4 мл/кг [2] ежедневно один раз в день в течение 3-х сут до введения ulcerогенных веществ (при этом последнее введение обоих препаратов осуществляли за 1 ч до введения ulcerогенных агентов). Через 4 ч после воспроизведения патологии крыс забивали, извлекали желудки и проводили их макро- и микроскопическое исследование. Микротомные срезы изучали под микроскопом МБИ-3, микрофотографирование осуществляли на микрофотоустановке «Rathenow» Д-14.

Тяжесть желудочных повреждений у каждого животного при визуальном осмотре оценивали по наличию (количество, частота) и характеру (размеры, глубина захвата слоев слизистой, элементы воспаления) язвенного поражения, что выражали в баллах [5]. Степень патологического процесса оценивали также по индексу изъязвления (ИИ), рассчитываемому по формуле [6]:

$$\text{ИИ} = \frac{\text{степень изъязвления} \cdot \% \text{ животных с язвами}}{100},$$

где степень изъязвления характеризует выраженность дистрофических нарушений в желудке, а второй показатель отражает частоту язвенных повреждений в желудке животных.

Противоязвенную активность Рекутана и Ромазулана рассчитывали по отношению ИИ в контрольной и опытной группах животных, исходя из того, что ИИ, равный 1, означает отсутствие противоязвенного эффекта, а его увеличение - положительное терапевтическое действие [6].

Экспериментальный гастрит вызывали у крыс самцов линии Вистар массой 200-220 г

введением внутрь 3 мл 10% раствора уксусной кислоты [7]. О развитии патологии судили по активности уропепсина в моче [8], массе желудка, макро- и микроскопической картине слизистой оболочки. Крысы были разделены на 3 группы (по 20 животных в каждой): 1-я - контроль на развитие гастрита; животным 2-й и 3-й групп ежедневно один раз в день в течение 2 недель вводили, соответственно, Рекутан и Ромазулан в дозе 4.0 мл/кг.

Активность уропепсина у крыс всех групп определяли в исходном периоде, а также спустя 1, 2, 3 и 4 сут после введения уксусной кислоты. Кроме того, через 1, 4, 10 и 14 сут после воспроизведения патологии в каждой группе забивали по 3 крысы, извлекали, взвешивали и осматривали их желудки.

Статистическую обработку результатов осуществляли по критерию t Стьюдента [9].

**Результаты и их обсуждение**

Результаты, полученные на моделях индометацинового и этанолового повреждений, приведены в табл.

**Влияние рекутана на эрозивно-язвенные повреждения слизистой оболочки желудка у крыс**

Условия опытов	% животных с язвами	Степень изъязвления, баллы	Индекс изъязвления (ИИ)	Противо-язвенная активность
Индометациновые повреждения				
Контроль	100	3.8±0.5	3.8	-
Рекутан	70	2.2±0.4*	1.5	2.53
Ромазулан	80	2.0±0.5*	1.6	2.38
Этаноловые повреждения				
Контроль	100	3.4±0.4	3.4	-
Рекутан	90	2.5±0.3*	2.3	1.5
Ромазулан	88	2.4±0.2*	2.1	1.6

Примечание. \* - P<0.05 по сравнению с контролем

Установлено, что индометацин у всех животных контрольной группы вызывал поражения слизистой оболочки желудка в виде обширных участков точечных геморрагий, эрозий и язв. При этом эрозивно-язвенный процесс сопровождался выраженными признаками воспалительной реакции в виде гиперемии и отечности. Степень деструктивных поражений желудка у крыс этой группы характеризуется высокими значениями баллов - в пределах 3.1-4.5, что согласуется с данными литературы [6]. Рекутан у 30% крыс полностью предотвращал развитие эрозивно-язвенных повреждений желудка. У остальных животных степень поражения была значительно меньше, что характеризовалось уменьшением не только числа деструктивных элементов, но и их размеров и глубины, а также ослаблением или отсутствием признаков воспаления. Степень изъязвления желудков была в среднем в 1.7 раза ниже, чем в контроле (P<0.05). Установленная фармако-терапевтическая активность Рекутана подтверждена результатами патоморфологических исследований. Так, если под влиянием индометацина дистрофические и деструктив-

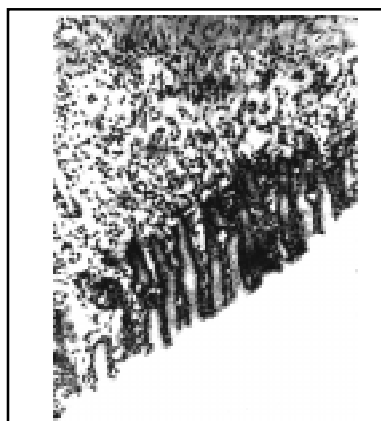


Фото 2. Индометациновая модель. Желудок. Лечение Рекутаном. Гематоксилин-эозин x 80

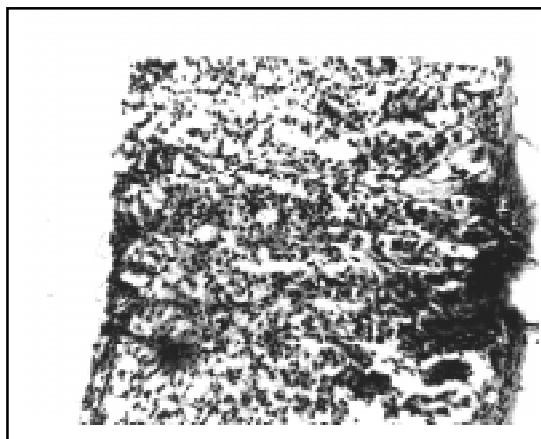


Фото 1. Индометациновая модель. Желудок. Контроль на патологию. Гематоксилин-эозин x 80

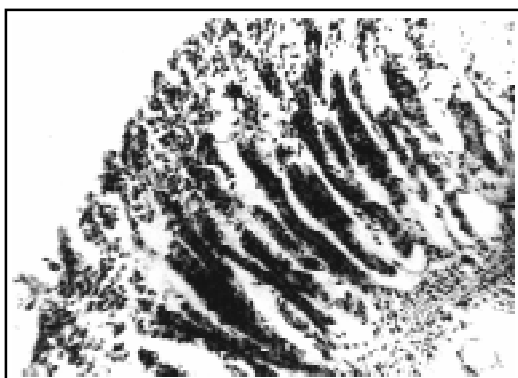


Фото 3. Индометациновая модель. Желудок. Лечение Ромазуланом. Гематоксилин-эозин x 80.

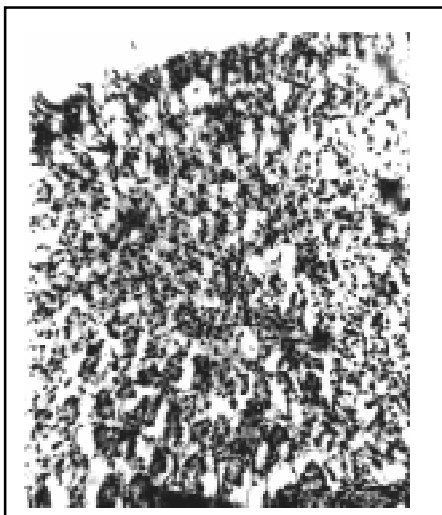


Фото 4. Этаноловая модель. Желудок.  
Контроль на патологию.  
Гематоксилин-эозин x 80.

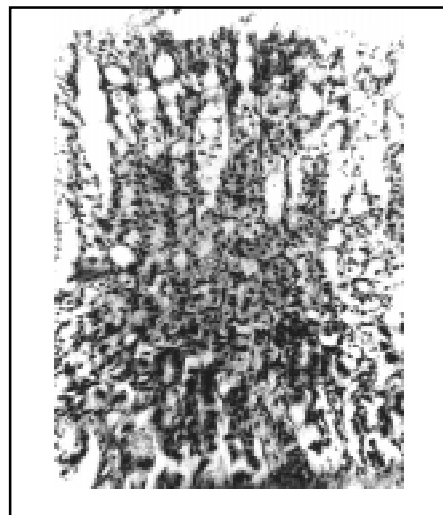


Фото 5. Этаноловая модель. Желудок.  
Лечение Рекутаном.  
Гематоксилин-эозин x 80.

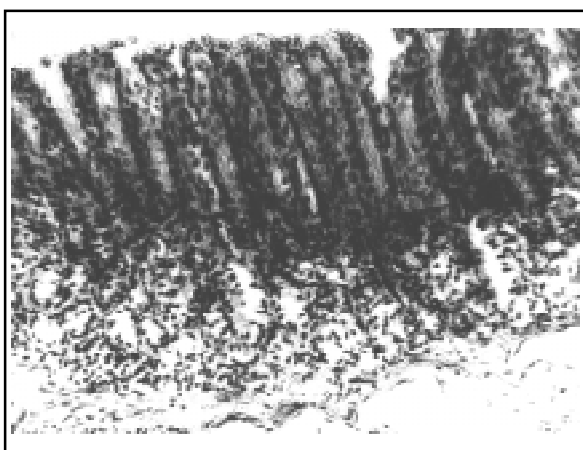


Фото 6. Этаноловая модель. Желудок.  
Лечение Ромазуланом.  
Гематоксилин-эозин x 80.



Фото 7. Гастрит. Желудок.  
Лечение Ромазуланом.  
Гематоксилин-эозин x 90.

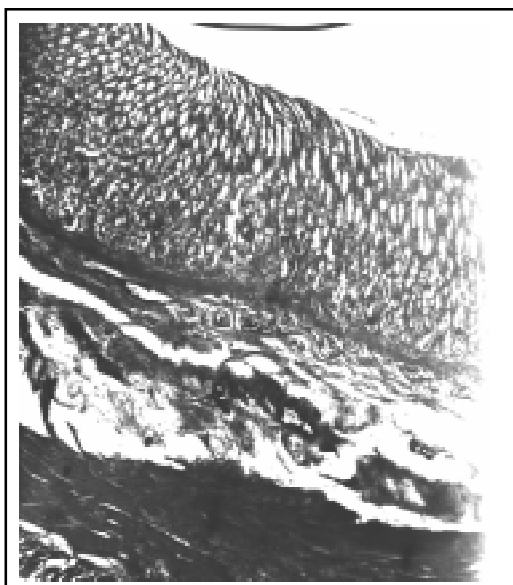


Фото 8. Гастрит. Желудок.  
Лечение Рекутаном.  
Гематоксилин-эозин x 90.

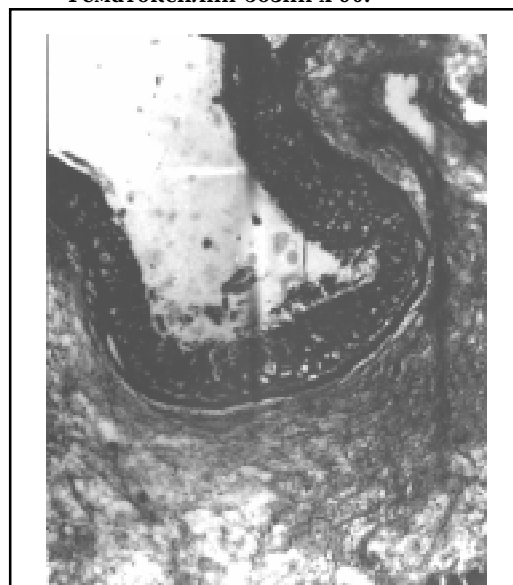


Фото 9. Гастрит. Желудок.  
Лечение Ромазуланом.  
Гематоксилин-эозин x 90.

ные изменения в желудках крыс достигали степени язвенных поражений (фото 1), то у животных, леченных Рекутаном, эти изменения практически не наблюдались (фото 2). Указанное свидетельствует, что Рекутан оказывает лечебно-профилактическое действие и по его выраженности не уступает Ромазулану (фото 3).

Под влиянием этанола у 100% животных контрольной группы в области малой кривизны и начальных участков пилорической части наблюдались патологические изменения слизистой оболочки желудка в виде отека, точечных геморрагий, эрозий и язв. У крыс, которым предварительно вводили Рекутан, количество этаноловых эрозивно-язвенных повреждений уменьшилось в среднем в 1.4 раза по сравнению с контролем, снизилась степень их выраженности ( $P < 0.05$ ). Гистологическое исследование желудков крыс контрольной и опытной групп показало, что под влиянием Рекутана отмечается некоторое уменьшение и/или ослабление дистрофических повреждений слизистой оболочки желудка крыс, развившихся в результате воздействия этанола (фото 4, фото 5). Аналогичные данные получены при применении Ромазулана (фото 6).

Таким образом, Рекутан на обеих моделях эрозивно-язвенных повреждений слизистой оболочки желудка оказывает лечебно-профилактическое действие, уменьшая или устраняя образование язвенных дефектов. Выра-

женность противоязвенной активности Рекутана не уступает препарату сравнения Ромазулану.

На модели уксуснокислого гастрита установлено, что спустя 1 и 2 сут после воспроизведения патологии у животных контрольной группы активность уропепсина мочи резко повысилась и превосходила эти показатели в исходном периоде в 5 и 7 раз, соответственно (рис.1). В дальнейшем наблюдалось некоторое снижение активности уропепсина мочи, но даже на 4 сут опыта она превышала исходные значения в среднем на 44%. В группе животных, получавших Рекутан и Ромазулан, активность уропепсина на 1 и 2-е сут опыта была значительно (в 2-4 раза) ниже, чем в группе контрольных крыс, а к 4 сут практически соответствовала исходному уровню.

Установлено также, что у крыс контрольной группы масса желудков через 1 сут после воспроизведения гастрита увеличилась в среднем на 31%, и такое увеличение сохранялось практически на протяжении последующих 3-х сут опыта; на 10 сут масса желудков еще не нормализовалась. В опытных группах масса желудков на 1-е сут опыта увеличилась незначительно - в среднем на 16% по сравнению с исходной величиной, а на 4 сут опыта уже наблюдалась нормализация этого показателя.

В результате макроскопического исследования желудков установлено, что у подавля-

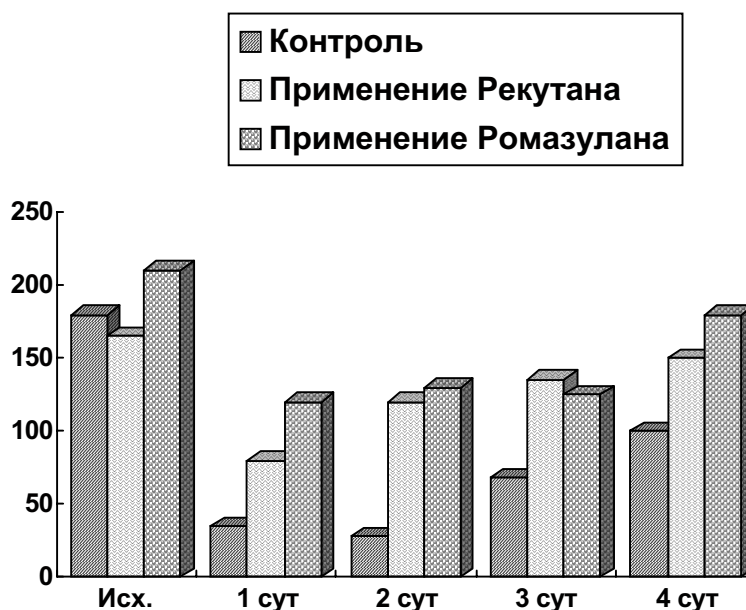


Рис. 1. Влияние Рекутана на активность уропепсина в моче крыс в условиях экспериментального гастрита

по оси абсцисс – время

по оси ординат - активность уропепсина, с

ющего большинства крыс контрольной группы на 1-е сут опыта слизистая оболочка отечная, резко гиперемирована, с множественными эрозиями и кровоизлияниями, складки сглажены. На 10 сут у отдельных животных в железистой части слизистой оболочки желудка еще встречаются небольшая отечность и кровоизлияния в виде точечных геморрагий. Лишь к 14 сут патологические изменения слизистой оболочки желудка в контроле визуально не обнаруживались.

У животных, которые получали Рекутан и Ромазулан, при осмотре желудков отмечено, что их стенки менее отечны, складки хорошо выражены, гиперемия менее интенсивна, а встречающиеся на 1-е сут у отдельных животных эрозии имеют поверхностный характер. На 4-е сут опыта эрозивные повреждения отсутствовали. Спустя 10 сут после начала лечения слизистая оболочка желудка имела нормальные рельеф и окраску.

Терапевтическая эффективность Рекутана при экспериментальном гастрите подтверждена патоморфологическими исследованиями, в результате которых установлено, что Рекутан уменьшает деструктивно-воспалительные процессы в слизистой оболочке желудка и по активности не уступает препарату сравнения Ромазулану (фото 7, 8, 9).

Таким образом, изучение фармакотерапевтической активности Рекутана на трех экспериментальных моделях гастроэнтерологической патологии позволяет сделать вывод, что препарат оказывает выраженное гастропротекторное действие. При этом, учитывая механизмы повреждающего действия веществ, примененных для воспроизведения деструктивных поражений слизистой оболочки желудка, можно говорить о разностороннем механизме лечебного воздействия Рекутана.

Так, в условиях индометациновой патологии, когда деструктивные изменения связаны с вызываемым этим веществом снижением защитной функции слизистой оболочки желудка в результате уменьшения синтеза простагландинов, гастропротекторное действие Рекутана, вероятно, связано со стимуляцией местного эндогенного синтеза простагландинов с результирующим усилением защитных свойств слизистого барьера. Именно такой механизм противоязвенного действия на индометациновой модели язвенного поражения желудков крыс установлен для общей вытяжки из ромашки аптечной и одного из ее основных действующих компонентов - бизаболола [10].

В условиях этаноловых повреждений, связанных с прямым некротизирующим воздействием этого ulcerогенного вещества на слизистую оболочку желудка, благоприятное влияние Рекутана объясняется его непосредственным защитным действием.

При экспериментальном уксуснокислом гастрите Рекутан способствует нормализации секреторной функции желудка, что подтверждается его влиянием на активность уропепсина в моче, отражающей состояние секреторной функции желудка и играющей диагностическую и прогностическую роль в течении воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка [7, 8].

### Выводы

Рекутан проявляет выраженную фармакотерапевтическую эффективность на трех моделях экспериментальной патологии желудка (индометациновые, этаноловые язвы и уксуснокислый гастрит).

Рекутан обладает разносторонним механизмом гастропротекторного действия, что подтверждается его эффективностью при использовании ulcerогенных веществ с различным механизмом повреждающего влияния на слизистую оболочку желудка.

По выраженности гастропротекторного действия Рекутан не уступает препарату сравнения Ромазулану.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Котляр В.А., Шенгур В.Ф., Васильченко Е.А. Рекутан - фитопрепарат для применения в различных областях медицины. Сообщение 1. Изучение противовоспалительного действия // Фармаком. - 1999. - №5. - С. 49-53.
2. Котляр В.А., Шенгур В.Ф., Васильченко Е.А. Рекутан - фитопрепарат для применения в различных областях медицины. Сообщение 2. Влияние на репаративные процессы и болевую реакцию // Фармаком. - 1999. - №6. - С. 23-25.
3. Jahn V., Adrian K.W. Pharmacologische und toxicologische Prufung des neues Antiphlogisticums Azapropazon-Dimethyl-amino-7-methyl-1,2-(n-propylen malnonyl-7-1-2-dihydromethyl-1-2-4 croteamin // *Arzneim.-Forsch.* - 1969. - Bd. 19. - №1. - P. 36-52.
4. Wang Chia Lin J. E. Pont de Nemausand Co 8- Azathiaprostanoinds a metod of use thereof as anti-ulcer agent // Pat. 4530933, US, МКИ 207/26 514/926. 23.07.85.
5. Marazzi-Uberti J., Turba C. The experimentae gastric ulcer from histamine in guinea pigs // *Med. exptl.* - 1961. - V.5. - №1. - P. 14-17.
6. Кричковская Л.В. Создание и исследование каротин-содержащих препаратов и лекарственных форм на их основе // Автореф. дис. ... докт. фарм. наук. - Харьков, 1990. - 49 с.
7. Суханова В.А. Определение секреторной функции желудка при токсических воздействиях путем исследования активности уропепсина // Гигиена труда и охрана здоровья рабочих в нефтяной и нефтехимической промышленности. - 1962, Т. 2. - С. 484-488.
8. Пятницкий Н.П. Определение пепсина в желудочном соке // *Клин. мед.* - 1955. - №4. - С. 74-76.
9. Государственная фармакопея СССР. Вып 1. - 11 изд., доп. - М.: Медицина, 1987. - С. 221-226.



10. Szelenyi U.A. Pharmakologische Untersuchungen von Kamillen-Inhaltsstoffen // Planta Medica. -1979. -V.35. - P. 218-227.

*Резюме*

Котляр В.О., Шенгур В.Ф., Васильченко Є.О.

**Рекутан –фітопрепарат для застосування в різних галузях медицини. Повідомлення 3. Експериментальне обґрунтування застосування в гастроентерології.**

Наведені результати досліджень, які свідчать, що Рекутан виявляє виражену фармакотерапевтичну дію на різноманітних моделях експериментальної патології шлунка: індометацинові, етанолові виразки та оцтовий гастрит. Рекутан має різнобічний механізм гастропротекторної дії, що підтверджується його ефективністю при використанні ульцерогенних агентів із різноманітним механізмом пошкоджуючої дії на слизову оболонку шлунка. За ступенем гастропротекторної дії Рекутан не поступається препарату порівняння - Ромазулану.

*Summary*

Kotlyar V.A., Shengur V.Ph., Vasiltchenko E.A., SSCD

**Recutan - the phytopharmaceutical for use in various areas of medicine. Report 3. Experimental substantiation of use in gastroenterology**

The results of investigations demonstrated that Recutan shows the expressed pharmacotherapeutic activity in

the various models of experimental stomach pathology: indometacin and ethanol ulcers and gastritis induced by acetic acid are given. Recutan has a multifaceted mechanism of gastroprotective effect confirmed by its effectiveness when using the ulcerogenic substances with the various mechanism of injuring influence on the stomach mucous membrane. Recutan compares well with the comparative drug Romazulan.

**Котляр Валентина Александровна.** Окончила Харьковский государственный университет (1983). Мл. научный сотрудник ЛЭФ ГНЦЛС (1991).

**Шенгур Валентина Федоровна.** Окончила Харьковский государственный университет (1972), научный сотрудник ЛЭФ ГНЦЛС (1992).

**Васильченко Евгения Алексеевна.** Окончила Харьковский медицинский институт (1960).

**Клінічне вивчення**

Фадеев Г.Д., Белоконов И. Ф., Заболотный В. А., Чепелюк В. И.

Институт терапии АМН Украины

Государственный научный центр лекарственных средств

Фармацевтическая фирма «Здоровье»

**Эффективность препарата «Полидеканит» при лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки**

В статье рассматриваются проблемы антибактериальной терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, обосновывается попытка повышения эффективности лечения этого заболевания гранулами «Полидеканит». В состав гранул входят вещества, обладающие антибактериальным, противовоспалительным и обволакивающим действием. В статье также обсуждены положительные результаты клинического изучения нового препарата.

Лечение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки предусматривает этиопатогенетическую направленность воздействия на патологический процесс. Сегодня не подвергается сомнению связь возникновения и развития язвы желудка и двенадцатиперстной кишки с наличием бактерий *Helicobacter pylori* (Hр) [1,2].

В соответствии с данными многочисленных исследований доказано, что 92% язв двенадцатиперстной кишки и около 80% язв желудка вызвано наличием бактерий Hр [3,4,5]. При уничтожении Hр происходит не только

заживление язвенного дефекта, но и стойкая ремиссия заболевания, т.е. отсутствие рецидивов язвообразования на протяжении 5 и более лет [6,7,8]. Поэтому использование препаратов, воздействующих на Hр и эффективно их уничтожающих, признано сегодня повсеместно.

В соответствии с Маастрихтским Консенсусом (1996), многие схемы терапии язвенной болезни, ассоциированной с Hр, содержат препараты группы нитроимидазолов – метронидазол и тинидазол [9]. Применение этих препаратов было обосновано их высокой эф-

фективностью по отношению к Нр, устойчивостью в кислой среде желудочного содержимого, доступностью. Однако, со временем активность нитроимидазолов в отношении Нр стала снижаться, что связывают с мутагенными свойствами бактерий к антибактериальным препаратам [10]. В связи с развитием устойчивости некоторых штаммов Нр к нитроимидазолам, значительно снизилась эффективность схем терапии, которые включают препараты группы нитроимидазола [10]. Поэтому в настоящее время ведутся активные поиски альтернативных схем терапии, направленных на эффективное уничтожение Нр. Так, например, изучается эффективность схем, включающих препараты нитрофурана и нитротиазола, взамен нитроимидазолов.

Целью данной работы явилось изучение эффективности препарата «Полидеканит» в составе антибактериальной терапии у пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с Нр.

#### *Материалы и методы*

Препарат «Полидеканит» представляет собой гранулы в однодозовых пакетах по 3 г, содержащие нитазол, декаметоксин, кислоту сорбиновую, глицирам, натрия хлорид, пектин, крахмал кукурузный, целлюлозу микрокристаллическую и сахар. **Препарат разработан Государственным научным центром лекарственных средств** и внедрен в промышленное производство на ФФ «Здоровье».

Сочетание вспомогательных веществ противовоспалительного (глицирам), а также обволакивающего и адсорбирующего действия (пектин, крахмал, целлюлоза микрокристаллическая) направлено на защиту слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта от раздражающих факторов, оказание противовоспалительного эффекта и ускорение заживления и рубцевания язв.

Использование «Полидеканита» в антигеликобактерной терапии нами проводилось впервые.

Изучение эффективности препарата по отношению к бактериям Нр проводилось у 12 пациентов с верифицированным диагнозом язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с бактериями Нр. В число больных вошли 9 мужчин и 3 женщины в возрасте 21-58 лет без сопутствующей патологии. Группа сравнения включала 15 больных, сопоставимых по полу, возрасту и характеру течения заболевания.

Наблюдение за клиническим состоянием больных проводилось ежедневно, контрольная фиброгастроуденоскопия - через

3 недели после начала лечения (оценивали частоту и полноту заживления язв и снижение воспаления слизистой оболочки). Оценку эффективности уничтожения Нр проводили через 6 недель после окончания антибактериальной терапии (уреазным и цитологическим методами).

Лечение проводилось по стандартной методике.

Группа сравнения получала тройную антигеликобактерную терапию: омепразол (по 20 мг 2 раза в день), метронидазол (по 400 мг 3 раза в день), кларитромицин (по 250 мг 2 раза в день) в течение 7 дней, затем — только омепразол по 20 мг 1 раз в день.

Основная группа получала такую же терапию, за исключением метронидазола, вместо которого назначался «Полидеканит». Схема лечения основной группы: омепразол (по 20 мг 2 раза в день), «Полидеканит» (по 3,0 г 3 раза в день), кларитромицин (по 250 мг 2 раза в день) в течение 7 дней, затем — только омепразол по 20 мг 1 раз в день.

#### *Полученные результаты.*

Анализ клинического наблюдения за пациентами обеих групп показал, что лечение способствовало улучшению состояния больных уже к третьему дню с начала приема препаратов. При этом практически с одинаковой частотой в обеих группах наступало уменьшение и исчезновение болевого и диспепсических синдромов, улучшалось общее состояние (в 93% и 92% случаев, соответственно).

У всех пациентов обеих групп к концу третьей недели наблюдалось снижение воспалительных изменений в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны и заживление язвенных дефектов.

Исследование на наличие Нр через 6 недель после окончания приема антибактериальных препаратов показало более высокую эффективность схемы терапии, включающей «Полидеканит». Так, в основной группе пациентов, принимавших в составе тройной терапии «Полидеканит», полное уничтожение бактерий Нр произошло у 10 из 12 больных, что составило 83,3%, тогда, как в группе сравнения, у получавших метронидазол, уничтожение Нр наступило у 10 из 15 больных (66,7%).

«Полидеканит» хорошо переносился больными, побочные эффекты (ослабление стула, кожная крапивница) наблюдались не чаще, чем в группе сравнения (у 2-х пациентов), но были не сильно выражены и не требовали отмены препарата или дополнительного лечения.

**Выводы.**

Проведенные исследования показали, что:

- «Полидеканит», включенный в стандартную схему тройной терапии в качестве альтернативы метронидазолу, не уступает последнему по клинической эффективности и язвозаживляющему эффекту.

- «Полидеканит» обладает определенной эффективностью в отношении бактерий *H.p.* Схема терапии, включающая «Полидеканит», была более эффективной в отношении *H.p.*, чем содержащая метронидазол (83% и 66,7%, соответственно).

- Полученные данные дают обнадеживающие результаты по применению гранул «Полидеканит» в составе антигеликобактерной терапии у пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Бабак О.Я., Фадеенко Г.Д. Фармакотерапия пептических язв желудка и двенадцатиперстной кишки. - Харьков: Основа. -1997. - 240 с.
2. Передерий В.Г., Ткач С.М., Швец Н.И. и др. Язвенная болезнь или пептическая язва? Современные представления о причинах возникновения, новых подходах в лечении и возможностях вылечения язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. — Киев: Здоровье. -1997. - 158 с.
3. Лапина Т.Д., Мягкова Л.П., Склянская О.А. и др. // Препараты, обладающие антибактериальной активностью, в терапии обострений язвенной болезни: Матер. 1-й сессии Российской группы по изучению *Helicobacter pylori*. М. -1995. - С. 61-65.
4. Harris A.W., Misiewicz J.J. Eradication of *Helicobacter pylori* //Baillieres Clin. Gastroenterol. 1995. -V. 9(3).-p. 583-613.
5. Noach L., Tytgat G. *Helicobacter pylori* infection. Aspects of pathogenesis and therapy. Amsterdam. 1994.-165 p.
6. Penston J. Clinical aspects of *Helicobacter pylori* eradication therapy in peptic ulcer disease // Aliment. Pharmacol. Ther. -1996. -№10. -p.469-486.
7. Hulst R.W.M., Keller J., Rauws E.A.J., Tytgat G.N.J. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: A Review of World Literature//. *Helicobacter*. V 1 (1) -1996. -P. 6-19.

8. *Helicobacter pylori*. Basic Mechnisms to Clinical Cure. Edited by R.N. Hant, G.N.J. Tytgat. Kluwer Academic Publishers. Lancaster, UK. 1994. 612 p.

9. European *Helicobacter Pylori* Study Group. Current European concepts on the menagement of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report //GUT. -1997. -V. 41. (1)- P. 8-13.

10. Исаков В.А. Лечение язвенной болезни, ассоциированной с *H. pylori*: достижения и нерешенные проблемы //Клиническая фармакология и терапия. — 1997. - № 6 (1). - С. 12-17.

**Резюме**

Фадеенко Г.Д., Белоконь И.Ф., Заболотный В.О., Чепелюк В.И.

**Эффективність препарату «Полідеканіт» при лікуванні виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки.**

У статті розглядаються проблеми антибактеріальної терапії виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, обґрунтовується спроба підвищення ефективності лікування цієї хвороби гранулами «Полідеканіт». До складу гранул входять речовини, які мають антибактеріальну, протизапальну й обволікаючу дію. У статті також обговорені позитивні результати клінічного вивчення нового препарату.

**Summary**

Fadeyenko G.D., Belokon I.F., Zabolotny V.O., Chepeluk V.I.

**Effect of Polydecanit drug when treating the stomach and duodenal ulcers**

In this article the problems of antibacterial therapy of stomach and duodenal ulcers are examined and the attempt of this disease treatment with Polydecanit granules effectiveness improving is justified. The granules consist of the substances with antibacterial, antiphlogistic and enveloping effect. Furthermore, in this article the positive results of the new drug clinical study are discussed.

**Фадеенко Галина Дмитрієвна.** Зав. відділенням гастроентерології Інститута терапії АМН України (г. Харків). Доктор мед. наук. Старший научний співробітник.

**Белоконь Іоана Федорівна.** Ст. научний співробітник. Працює в ГНЦЛС з 1978 г.. Кандидат фарм. наук (1998).

**Заболотний Вагім Александрович.** Канд. фарм. Наук. академик МАНЗБ. Председатель научно-технічного ради ФФ «Здоров'є».

**Чепелюк Василь Іванович.** І. о. генерального директора ФФ «Здоров'є» (1999).

## Сторінка редакції

---

### Шановні читачі та передплатники журналу!

Пропонуємо Вашій увазі матеріали з тематики поточного номеру, отримані редакцією за допомогою інформаційно-пошукових систем комп'ютерної мережі INTERNET.

Сподіваємося, що ці публікації будуть для Вас цікавими та корисними.

---

### Лекарственные растения Украины

Государственный отчет о состоянии окружающей среды в Украине (1998 г.).  
(Министерство защиты окружающей среды и ядерной безопасности Украины)

Украина очень богата природными ресурсами ценных видов растений, включая лекарственные растения. Потенциальные ресурсы (запасы) ценных видов растений и разработка принципов их использования имеют большое государственное значение.

Истощение природных фиторесурсов многих ценных видов, произрастающих в Украине, можно объяснить недостаточностью координации между основными министерствами и другими центральными правительственными органами, ответственными за ресурсы, снабжающие организации и фармацевтическую промышленность. Из 1075 видов сосудистых растений, обладающих лечебными свойствами, 386 видов биологически связаны с фитоценозом леса, хотя количество древесных видов среди них незначительно (56 видов). Около 40 видов - это кустарники и полукустарники, остальные - травы. 312 видов - типичные представители луговых болот, степей, лугов и областей, находящихся у воды, в то время как 377 видов составляют группу синантропных растений, которые активно проникают в пораженные районы любого фитоценоза, включая лесные районы.

Сбор природных видов лекарственных растений осуществляют подразделения Украинского Союза оптовиков, ООО «Лектравы» и Государственного консорциума «Укрфитотерапия». Отсутствие координированной деятельности этих организаций вызывает трудности в разработке и внедрении программ по обеспечению национального производства препаратов из лекарственных растений, использовании природных фиторесурсов, и регенерации таких ресурсов. Результаты исследования природных сосудистых растений показали, что из 5100 видов 535 видов нуждаются в защите, 439 видов внесены в Красную Книгу Украины, 73 из них являются ценными лекарственными растениями. Около 1200

видов сосудистых растений обладают лечебными свойствами.

До распада СССР (1991) в фармакологической промышленности и практической медицине Украины использовались 170 видов лекарственных растений. В настоящее время количество официально зарегистрированных природных лекарственных растений снизилось (около 40 видов), что в наибольшей степени является результатом экономического кризиса, отсутствия государственных договоров на ресурсы лекарственных растений, а также сложной и дорогостоящей процедуры регистрации лекарственных растений. Общий анализ ресурсов 1075 видов сосудистых растений, приведенный в справочнике «Флора Украины», показал, что ресурсы 631 вида недостаточны для коммерческого сбора, 354 видов - достаточны, однако 90 видов нуждаются в защите, поскольку их запасы очень малы.

Реестр природных ресурсов растений, обладающих лечебными свойствами, показывает, что из 170 видов, пригодных для производства лекарственных препаратов или для непосредственного лечения ряда заболеваний, 103 вида сосудистых растений имеют достаточный ресурсный потенциал для удовлетворения существующих в них потребностей. Прежде всего это касается древесных видов (сосновых и березовых почек, ягод рябины и др.). Синантропные растения составляют среди этих видов основную часть (горец птичий, хвощ, василек, ромашка и др.). Ограниченные фиторесурсы 21 вида лекарственных растений нуждаются в строгом контроле их использования. Это касается и лекарственных растений, ресурсы которых значительны, однако значительная потребность может вызвать истощение природных ресурсов (*Hypericum L.*, *Helichrysum arenarium, (L.) Moench*, *Origanum vulgare L.*, *Convallaria majolis L.*, крушины и др.). Эта группа вклю-

чает также фиторесурсы, количество которых значительно снизилось вследствие радиоактивного загрязнения природных областей после Чернобыльской катастрофы (*Ledum Palustre* L., рябина, *Potentilla erecta* и др.).

Фиторесурсы 23 видов ценных лекарственных растений, которые использовались до сих пор в практической медицине, находятся на грани истощения. Эта ситуация является результатом изменений экологических условий и избыточного использования этих видов, и относится непосредственно к *Acorus calamus* L., *Amygdalus nana* L., *Nuphar lutea* L., *Nymphaea alba* L., *Centaureum erythraea* Rafn. Анализ сбора *Acorus calamus* L за последние 20 лет показал, что объем собираемого растения снизился более, чем в 90 раз.

В 1998 г. было собрано 3 т это ценного лекарственного растения, в то время как в 1977-1979 г.г. было собрано в среднем по 282 т в год, а в 1968 г. было собрано 806 т корней *Acorus calamus* L. Для организации активных мер по сохранению указанных выше видов, необходимо строго контролировать эти фиторесурсы.

Согласно данным анализа, коммерческие ресурсы 23 видов лекарственных растений полностью истощены. Важно разработать и ввести в действие методы их регенерации. Кроме видов, занесенных в Красную Книгу (*Astragalus* L., *Arnica montana*, *Rhodiola rosea*, *Orhidaceae*), это относится также к лихнису, *Primula veris*, *Molinia Coerulea* L. 24 вида лекарственных растений выращиваются на специализированных предприятиях. В настоящее время очень важно оптимизировать использование имеющихся ресурсов и провести поиск их потенциальных запасов в экологически чистых регионах. Это является вопросом государственного значения.

Исследования, проведенные в Институте ботаники Национальной Академии наук Украины, были сосредоточены на лекарственных растениях, обладающих иммуностимулирующими, противовоспалительными и радиопротекторными свойствами: *Acorus calamus* L., *Sambucus nigra* L., *Polygonum bestorta* L., *Origanum vulgare* L., *Centaureum erythraea* Rafn, *Sanguisorba officinalis* L., *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim, *Convallaria majalis* L., *Potentilla alba* L., *Potentilla erecta* (L.) Raeush, *Daucus carota*, *Symphytum officinale* L., *Sedum acre* L., *Primula veris*, *Hepatica nobilis* Mill, *Tanacetum vulgare* L., *Galium verum* L., *Agrimonia eupatoria* L., *Glycyrrhiza glabra* L., *Thymus serpyllum* L., *Ephedra distachya* L., *Helichrysum arenarium* (L.) Moench, *Cynog-*

*lossum officinale* L., *Chelidonium majus* L. и др. Проведено исследование их регионального расположения, ресурсного потенциала и путей обогащения ресурсов в природных условиях. Много сделано для идентификации запасов родственных видов, которые могут решить национальную проблему дефицита таких ценных лекарственных растений как *Hypericum* L. (12 видов), *Helichrysum* Mill. (5 видов), *Thymus* L. (15 видов), *Achillea* L. (12 видов) и др.

Программа исследований Института ботаники включает следующие направления: идентификация локализации видов, подлежащих исследованию, создание карт расположения видов, оценка условий выращивания, разработка научных основ для оптимального использования идентифицируемых ресурсов, оценка состояния ресурсов с точки зрения экологических факторов.

Научные основы для рационального использования и защиты природных лекарственных растений, разработанные в Институте, используются в качестве основы для многих руководящих документов, созданных в сотрудничестве с Министерством защиты окружающей среды и ядерной безопасности Украины и направленных на оптимизацию использования национальных фиторесурсов. Результаты исследований образуют научные предпосылки для исследования ситуации в отношении конкретных лекарственных видов. Например, исследование ресурсов *Acorus calamus* L. и *Helichrysum arenarium* (L. Moench) левобережной степи и лесостепи Украины показало, что запасы бессмертника (*Helichrysum arenarium* L. Moench) достаточны для регулирования его использования, и не наблюдается тенденции к их снижению, в то время как запасы *Acorus calamus* L. ограничены, и просматривается тенденция к их снижению, что обуславливает необходимость строго контролировать сбор этого ценного вида.

С другой стороны, обнаружены ресурсы видов, родственных *Acorus calamus* L. Кроме того, наблюдается устойчивая тенденция к снижению запасов лекарственных растений сердечно-сосудистого действия, таких как *Arnica montana* и *Amygdalus nana* L. Ресурсы этих видов так скудны, что они занесены в Красную Книгу, несмотря на то, что 20 лет назад их значительные запасы были идентифицированы в Карпатах. Исследования, проведенные в 1953-1954 гг., показали, что несколько тысяч гектаров в отрогах Черных гор, Свидовца и Горган покрыты зарослями *Arnica montana*, позволяющими собирать ежегодно от 5 до 20 т сухих соцветий.

[[www.freenet.kiev.ua](http://www.freenet.kiev.ua)].

## Препараты на основе бессмертника, выпускаемые за рубежом

Компания **Alta Natural Herbs & Supplements Ltd.** (Канада) в 1998 г. выпустила на рынок США и Канады препарат **Hepatico**, содержащий экстракты крапивы, подорожника и бессмертника песчаного. В основе препарата - лекарственное средство народной медицины на основе растений Кавказских гор, известное в Грузии на протяжении более, чем 150 лет.

Препарат может быть применен для иммунореабилитации и регенерации печени и других органов при гепатите С, циррозе и раке печени. Средняя стоимость лечения препаратом - 100 долларов США в месяц (для сравнения - при лечении интерфероном или другими противовирусными средствами стоимость лечения достигает 2000 долларов США в месяц). Препарат **Hepatico** может быть применен и для лечения вирусного гепатита С - заболевания, от которого, по данным ВОЗ, страдают более 230 миллионов человек во всем мире (в США - около 5 млн.чел.) Метода лечения гепатита С и профилактической вакцины до настоящего времени не существует. Количество применяемых в этом случае лекарственных средств крайне ограничено.

Препарат в период 1992 - 1997 гг. прошел клинические испытания в Грузии, России и странах Восточной Европы и с 1992 г. предписывается в этих странах в качестве безопасного и эффективного средства при острых и хронических формах гепатита А, В и С, циррозе и раке печени. В период 1995 - 1998 гг. прошел клинические испытания в Северной Америке, Восточной Азии и других регионах.

Клинические испытания подтвердили, что препарат является высокоэффективным при восстановлении метаболизма внутри клеток и целостности структур мембран, включая связанные с мембранами комплексы ферментов, что обуславливает интенсивную дезинтоксикацию организма больного. **HEPATICO** улучшает секрецию желчи, перистальтику, способствует опорожнению желудка, улучшает усвоение пищи и способствуют метаболизму и иммунореабилитации и регенерации печени, что является естественным результатом нормального функционирования печени. Рекомендуется для лечения гепатита А, В, и С, токсического гепатита, вызванного алкоголем, лекарствами, наркотиками, химическими веществами (например, желтуха и цирроз); инфекционных заболеваний и рака, токсикоза и женского токсикоза. **HEPATICO** эффективен в период беременности без про-

явления побочного действия и рекомендуется лицам, длительное время употреблявшим алкоголь или наркотические средства, а также при общей анемии у больных после химиотерапии раковых опухолей или лейкемии.

Помимо США и Канады фирма **Alta Natural Herbs & Supplements Ltd.** в настоящее время продает препарат в Италии, Норвегии, Швеции, Гонконге и Корее. За период 1999 - 2000 гг. объем продаж препарата вырос на 120 %.

Препарат поступает на рынок в желатиновых капсулах по 500 мг. В состав препарата входят 250 мг экстрактов (из листьев и корней) более 17 различных специфических разновидностей растений субтропических лесов Кавказских гор Грузии ( в том числе, бессмертник песчаный, крапива, хвощ полевой, фэйхоа, ромашка, папоротник, тысячелистник обыкновенный, черная редька, золотарник) в 250 мг растительной основы: чертополох морской, корень расторопши пятнистой и корень одуванчика.

Цена упаковки препарата, содержащей 90 капсул - 95 долларов США.

Компания **Young Living Essential Oils** (США) предлагает ряд препаратов на основе эфирных масел **Helihgysum**, обладающих свойствами природного гемостатика-антикоагулянта, способностью к улучшению кровообращения, очистке вен и артерий от кровяных бляшек и продуктов распада:

- Препарат **Aroma Life** для применения при сердечно-сосудистых заболеваниях, в частности, при гипертензии, представляющий собой смесь эфирных масел, основным компонентом которой является масло **Helichgysum**. В состав препарата входят также масло майорана, обладающее способностью к регенерации гладкой мышечной ткани и спазмолитическими свойствами, и масло кипариса, оказывающее положительное воздействие на систему кровообращения и лимфатическую систему, оказывающее антиинфекционное, антибактериальное и антимикробное действие. Препарат поступает в продажу в упаковках по 15 мл.

- Препарат **CardiaCare™** для поддержки функционирования сердца и сердечно-сосудистой системы, представляющий собой растительную и витаминную добавку, в состав которой введены эфирные масла. В состав препарата входят, в частности, следующие растительные ингредиенты: - Рододендрон кавказский, содержащий фенилпропаноиды,

обладающие способностью к повышению эффективности сердечно-сосудистой системы, подтвержденной в ходе клинических испытаний, а также природные антиоксиданты, такие как саилдрозиды (saildrosides), являющиеся мощными деактиваторами свободных радикалов. Рододендрон кавказский издавна используется в народной медицине Грузии, народ которой широко известен количеством долгожителей, возраст которых превышает 100 лет;

- Ягоды заманихи, известные в кардиомедицине Европы уже на протяжении нескольких десятилетий. Проведенные недавно клинические испытания показали, что ягоды заманихи содержат флавоноиды и проциани-

дины, обладающие способностью к расширению коронарных кровеносных сосудов, и, таким образом, улучшающее циркуляцию крови в сердце;

- Заманиха китайская - содержит 12% (мас) белка, богата аминокислотами, что позволяет поддерживать функционирование сердечно-сосудистой системы;

- Эфирные масла: масло бессмертника, масло лимона, масло майорана.

Препарат поступает в продажу в упаковках по 120 капсул, рекомендуемая доза препарата - 3 капсулы в сутки.

[Thereallessentials On-line]

[Alta-Natural On-line]

## Исследование растений рода *Helichrysum*

Реферативная информация

1. E. Czinner, K. Hagymasi K, A. Blazovics, A. Kery, E. Szoke, E. Lemberkovics (Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, Semmelweis University, Ulloi ut 26, 1085, Budapest, Hungary). *In vitro antioxidant properties of Helichrysum arenarium (L.) Moench.* // *J. Ethnopharmacol.* - 2000. - Vol. 73, № 3. - P. 437-443.

Желчегонное, гепатопротекторное и дезинтоксикационное действие цветков *Helichrysum arenarium (L.) Moench* (многолетнее растение, бессмертник: Asteraceae-Helichrysi flos syn. *Stoechados flos*) известны в народной медицине Венгрии уже в течение длительного времени. Предполагается, что эти свойства можно объяснить антиоксидантными свойствами основных фенольных соединений растения - флавоноидов. Цель данного исследования - удостовериться в антиоксидантных свойствах лиофилизированных водных экстрактов из цветков и определить общее содержание полифенольных и флавоноидных компонентов в водных экстрактах цветков *Helichrysi*, а также в лиофилизированных водных экстрактах. Восстанавливающую способность лиофилизатов определяли посредством спектрофотометрии, их способность к расщеплению радикалов измеряли хемилуминометрическим методом. Полученные результаты сравнивали с активностью флавоноида силибинина, основного компонента хорошо известного растения - расторопши пятнистой (*Silybum marianum L.*).

2. E. Czinner, A. Kery A, K. Hagymasi, A. Blazovics, A. Lugasi, E. Szoke, E. Lemberkovics.

(Institute of Pharmacognosy, Semmelweis University, Budapest, Hungary) *Biologically active compounds of Helichrysum arenarium (L.) Moench.* // *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* - 1999. - Vol. 24, № 4. - P. 309-313.

Биологически важными компонентами *Helichrysum arenarium (L.) Moench* являются флавоноиды, обладающие желчегонными и гепатопротекторными свойствами. В ходе проведенного исследования изучали флавоноиды, присутствующие в лиофилизате цветков *Helichrysum arenarium (L.) Moench* (*Helichrysi flos*, syn. *Stoechados flos*) и в чае, приготовленном из цветков, посредством качественного и количественного анализа, и определяли содержание флавоноидов. Изучены свойства лиофилизата как антиоксиданта, и измерены Н-донорная активность, восстанавливающая способность и общая способность к расщеплению с применением спектрофотометрического и хемилуминометрического методов. Полученные результаты сравнивали с результатами, полученными для компонента, присутствующего в расторопше пятнистой (*Silybum marianum L.*), флавоноида силибинина. Установлено, что лиофилизат характеризуется более высокой Н-донорной активностью, чем силибинин, при том же количественном содержании; с другой стороны, его восстанавливающая способность и общая способность к расщеплению были ниже, чем у силибинина. Содержание флавоноидов, ответственных за эффект лиофилизата, состав-

ляло 0,47 %; таким образом, возможно, что экстракт с таким содержанием флавоноидов может оказывать терапевтическое действие.

3. M. Guida, P. Casoria, C. Guarino, G. Melluso  
(Universita degli Studi di Napoli Federico II, Dipartimento di Fisiologia Generale ed Ambientale - Sezione di Igiene e Microbiologia, Napoli). Preliminary report on antimicrobial activity of *Helichrysum litoreum* Guss // *Boll. Chi.m Farm.* - 1999. - Vol.138, № 7. - P. 369-373.

Авторы представляют предварительные результаты изучения антибактериального действия экстрактов *Helichrysum litoreum* Guss. Листья и молодые стебли этого вида, собранные на склонах горы Везувий, измельчали и получали четыре экстракта по следующей технологии: с помощью дихлорметана, смеси этанол/вода (70:30 об/об), воды и метанола. Исследовали антибактериальную активность каждого образца. Результаты испытаний показали, что наибольшей антибактериальной активностью обладал экстракт этанол/вода (70:30 об/об). Это обусловило необходимость проведения дальнейших исследований в направлении очистки экстракта и идентификации активных начал.

4. Бочарова О.А., Карпова Р.В., Голубева В.А., Касаткина Н.Н., Куренная О.Н., Бочаров Е.В. Токсикологическое исследование препарата Фитомикс-40 // *Гигиена и санитария.* - 1999. - № 5. - С.60-61.

Представлены результаты токсикологической оценки нового растительного препарата Фитомикс-40 (ФМ-40), используемого для лечения рака. Для того, чтобы предотвратить индивидуальную иммунологическую реакцию больного на некоторые фитоадаптогены, препарат содержит экстракты 40 растений (*Rhodiola* r. L.; *Juniperus* C. L.; *Helichrysum* a. L.; *Viburnum* o. L., и др.). Эксперименты на животных показали, что препарат ФМ-40 характеризуется низкой токсичностью: LD50 превышала 20 и 15 мл/кг для крыс и мышей, соответственно.

5. A.J.Afolayan, J.J. Meyer  
(Department of Botany, University of Pretoria, South Africa). The antimicrobial activity of 3,5,7-trihydroxyflavone isolated from the shoots of *Helichrysum aureonitens* // *J. Ethnopharmacol.* - 1997. - Vol. 57, № 3. - P. 177-181.

Экстракты из *Helichrysum aureonitens* используются коренными жителями Южной Африки в качестве антиинфекционного сред-

ства местного действия. Посредством фракционирования ацетонового экстракта из надземных частей *H. aureonitens* выделен 3,5,7-тригидроксифлавонон (галангин). Оценка антибактериальной активности соединения против десяти выбранных наугад бактерий показала значительную активность против всех грамположительных бактерий при испытании с минимальной ингибирующей концентрацией - от 0,1 до 0,5 мг/мл. Соединение не обладает активностью против грамотрицательных бактерий, за исключением *Enterobacter cloacae*, которые в значительной степени ингибируются при минимальной ингибирующей концентрации 0.1 мг/мл. Галангин проявлял значительную активность против испытуемых грибов, за исключением *Cladosporium herbarum*, *Penicillium digitatum* и *P. Italicum*, проявляя особую чувствительность при концентрации 0.01 мг/мл.

6. I.B. Chinou, V. Roussis, D.Perdetzoglou, A.Loukis.  
*Chemical and biological studies on two Helichrysum species of Greek origin* // *Planta Medica.* - 1996. - Vol.63, № 4. - P. 377-378.

Химический состав эфирных масел, полученных из надземных частей *Helichrysum amorginum* и *H.italicum* анализировали посредством ГХ и ГХ/МС. Из двадцати пяти идентифицированных компонентов двух масел, составляющих 89.98% и 82.06%, соответственно, основными компонентами были гераниол, геранила ацетат, нерила ацетат и неролидол. Кроме того, обнаружено, что масла проявляли выраженную антибактериальную активность.

7. J.J. Meyer, F. Dilika  
(Department of Botany, University of Pretoria, South Africa). Antimicrobial activity of *Helichrysum pedunculatum* used in circumcision rites // *South Africa Journal of Botany.* - 1998. - Vol. 64, № 5. - P.312.

Анализ антибактериальной активности *Helichrysum pedunculatum* показал, что экстракты дихлорметаном обладали активностью против всех испытуемых грамположительных бактерий, а также двух грамотрицательных бактерий, *Enterobacter cloacae* и *Serratia marcescens*. Водный экстракт был эффективен против *Staphylococcus aureus* и *Micrococcus kristinae*, в то время как метанольный экстракт не проявил активности в отношении ни одного из испытуемых микроорганизмов. Антибактериальную активность метанольного экстракта против *S. aureus* изу-



чали также посредством прямого биоанализа на ТСХ - пластинках.

8. L. Van Puyvelde, N. De Kimpe, J. Costa, V. Munyjabo, S. Nyirankuliza, E. Hakizamungu, I. Schamp  
(Centre Universitaire de Recherche sur la Pharmacopée et la Médecine Traditionnelle, Université Nationale du Rwanda, Butare). Isolation of flavonoids and a chalcone from *Helichrysum odoratissimum* and synthesis of helichrysetin // *J Nat Prod.* - 1989. - Vol. 52, № 3. - P. 629-633.

Из цветков лекарственного растения Руанды, *Helichrysum odoratissimum*, выделены 3,5-дигидрокси-6,7,8-триметоксифлавоны, 3-О-метилкверцетин и гелихризетин. В связи с изменчивостью т.пл. последнего халькона разработан синтез гелихризетина. Показано, что 3-О-метилкверцетин является активным началом, поскольку проявляет антимикробную активность.

9. Кривенко В.В., Потебня Г.П., Лойко В.В.  
Опыт лечения заболеваний органов пищеварения лекарственными растениями // *Врачебное дело.* - 1989. - №3. - С. 76-78.

Сообщается о результатах лечения хронического гипосекреторного гастрита, хронического гепатохолецистита и холангита растительным комплексом. Растительный состав включал *Achillea millefolium*, *Urtica dioica*, *Cichorium* (надземная часть), *Polygonum*, *Matricaria chamomilla* (цветки), *Helichrysum arenarium*, *Calendula* (цветки), кукурузные рыльца, *Humulus lupulus* (кисти) в соотношении 3:3:1:1:2:1:1:2:1, соответственно. Отвар растений следует принимать 3 раза в сутки перед едой. Описана Диета № 5 (схема Певзнера).

#### Библиографическая информация

1. Dilika F. Antibacterial activity of linoleic and oleic acids isolated from *Helichrysum pedunculatum*: a plant used during circumcision rites // *Fitoterapia.* - Milano, 2000.
2. Czinner, E. Biologically active compounds of *helichrysum arenarium* (L.) Moench // *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics.* - 1999.
3. Kulevanova S. HPLC identification and determination of flavone aglycones in *Helichrysum picatum* DC (Asteraceae) // *Pharmazie.* - 2000.
4. Mathekga A.D.M. An acylated phloroglucinol with antimicrobial properties from *Helichrysum caespitium* // *Phytochemistry.* - 2000.

5. Roussis V. Volatile constituents of four *Helichrysum* species growing in Greece // *Biochemical Systematics and Ecology.* - 2000.

6. Satta M. Analysis of the Essential Oil of *Helichrysum italicum* G. Don ssp. *Microphyllum* (Willd) Nym. // *Journal of Essential Oil Research.* - 1999.

7. Guida M. Preliminary report on antimicrobial activity of *Helichrysum litoreum* Guss // *Bollettino Chimico Farmaceutico.* - 1999.

8. Chagonda L.S. Essential Oils of Four Wild and Semi-Wild Plants from Zimbabwe: *Colospermum mopane* (Kirk ex Benth.) Kirk ex Leonard, *Helichrysum splendidum* (Thunb.) Less, *Myrothamnus flabellifolia* (Welw.) and *Tagetes minuta* L. // *Journal of Essential OIL.* - 1999.

9. De La Puerta R. Inhibition of Leukocyte Eicosanoid Generation and Radical Scavenging Activity by Gnapthalin, a Lipophilic Flavonol Isolated from *Helichrysum picardii* // *Planta Medica.* - 1999.

10. Tsoukatou, M. Chemical Composition of the Essential Oils and Headspace Samples of Two *Helichrysum* Species Occurring in Spain // *Journal of Essential Oil Research.* - 1999.

11. Kuate, J. Composition of the essential oils from the leaves of *Microglossa pyrifolia* (Lam.) O. Kuntze and *Helichrysum odoratissimum* (L.) Less. Growing in Cameroon // *Flavour and Fragrance Journal.* - 1999.

12. Smirnova, L. P. Quantitative Determination of the Total Content of Flavonoids in the Flowers of Immortelle *Helichrysum arenarium* // *Pharmaceutical Chemistry Journal c/c of Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal.* - 1999.

13. Mathekga, A. Antibacterial activity of South African *Helichrysum* species // *South African Journal of Botany.* - 1998.

14. Bremner, P. D. Pinocembrin Chalcone: An Antibacterial Compound from *Helichrysum trilineatum* // *Planta Medica.* - 1998.

15. Roussis V. Composition and Antibacterial Activity of the Essential Oils of *Helichrysum rupestre* and *H. ambiguum* Growing in the Balearic Islands (Part III) // *Planta M.* - 1998.

16. Vernin, G. GC/MS Analysis of Volatile Components of Everlasting (*Helichrysum stoechas* L.) Essential Oil // *Journal of Essential Oil Research.* - 1998.

17. Wollenweber, E. Flavonoid Aglycones and a Thiophene Derivative From *Helichrysum Casianum* // *Phytochemistry.* - 1998.

18. Sivakumar, R.. Polyphenolic components of flowers of *Helichrysum bracteatum* // Current Science. - Bangalore. - 1995.

19. Tomas-Barberan F., Iniesta-Sammartin E., Tomas-Lorente F., Rumbero A. Antimicrobial phenolic compounds from three spanish helichrysum species // Phytochemistry. - 1990. - Vol.29/ - № 4. - P. 1093-1095.

19. Смирнов В.В., Преображенская Н.Е., Калашников И.Д. Антибактериальные свойства *Helichrysum plicatum* DC // Микробиол. ж. - 1982. - №2. - Т. 44. - С. 71-72.

20. Смирнов В.В., Преображенская Н.Е., Овдиенко О.А., Бондаренко А.К., Калашников И.Д. Антибактериальные свойства *Helichrysum graveolens* (MB) Sweet // Микробиол. ж. - 1982. - №6. - Т. 44. - С. 84-87.

21. Эль'Шами И.М., Горин А.Х., Сало Д.П., Дехтярева Т.В. Использование полисахаридов *Helichrysum arenarium* для стабилизации эмульсий и суспензий // Фарм. ж. - 1980. - № 2. - С. 73-74.

### Патентная информация

*Антисептическая композиция на основе коллоидного серебра, меда и масла Helichrysum и метод ее применения* // Пат. США №5785972. - 28.07.28. - Tyler Kathleen A. (USA)

Композиция представляет собой раствор терапевтически активных соединений с антисептическими и осмотическими характеристиками для лечения ожогов и открытых ран, в частности, лечения тепловых ожогов, применяемый для нанесения распылением, увлажнением, с помощью капельницы или в форме насыщенной повязки. В состав раствора входят коллоидное серебро, *helichrysum angustifolium* или *helichrysum italicum* и сырой мед, эмульгированные с водорастворимым лецитином посредством перемешивания.

## • НОВИНИ СВІТОВОЇ ФАРМАЦІЇ • НОВИНИ СВІТОВОЇ ФАРМАЦІЇ •

### Ингаляции инсулина заменяют болезненные уколы

Ингаляции инсулина, которые приходят на смену болезненным уколам, могут значительно улучшить жизнь больных сахарным диабетом первого типа. К такому заключению пришли ученые из университета Майами, испытавшие этот метод введения инсулина на 73 больных.

Первая группа больных получала уколы инсулина два или три раза в день, а вторая группа - один укол инсулина длительного действия на ночь в сочетании с ингаляциями инсулина перед каждым приемом пищи.

На основании результатов 12-недельного наблюдения был сделан вывод об одинаковой эффективности лечения в обеих группах. Риск избыточного снижения уровня сахара в крови (гипогликемии) оказался также одинаковым. Вдыхание инсулина не оказывает вредного воздействия на лёгкие.

Как отметил доктор Джей Скайлер, теперь медикам предстоит оценить долгосрочный эффект применения инсулина для ингаляций.

«The Lancet»

### Биотехнологии захватывают фармацевтический рынок

Биотехнологической промышленности 25 лет и она помогла уже более чем миллиарду человек.

Около 350 лекарственных средств, производимых с применением биотехнологий, применяются против 200 различных заболеваний, в том числе, угрожающих жизни пациентов.

В 2000 году US FDA одобрила 32 новых препарата, произведенных с применением биотехнологий. 21 из них — новые лекарственные средства для борьбы с пневмококковой инфекцией у детей, диабетом, раком, гемофилией, кожными заболеваниями. За последние шесть лет на фармацевтическом рынке появилось в три раза больше таких препаратов, чем за предыдущие 13 лет.

[Recipe.ru]

**Диуретики способствуют предотвращению инсульта**

По результатам последних исследований диуретики, применяемые для снижения кровяного давления, могут служить средством для профилактики инсульта.

В исследовании принимали участие 3170 пациентов, получающих одно или более лекарственных средств, предназначенных для снижения кровяного давления, которое является наиболее частой причиной инсульта.

У пациентов с сердечными заболеваниями, которые не получали диуретиков, риск возникновения инсульта оказался выше, чем у пациентов, у которых применялась терапия, включающая мочегонные средства.

Диуретики — одни из самых давних лекарственных средств, применяемых для стабилизации высокого кровяного давления. При выборе препаратов врачи часто советуют начать терапию с мочегонных средств, которые выводят из организма жидкость вместе с избытком натрия. Другие методы лечения заключаются в назначении  $\beta$ -блокаторов и новых, достаточно дорогих препаратов типа антагонистов кальция и АСЕ-ингибиторов. Некоторым пациентам требуется несколько препаратов для того, чтобы держать кровяное давление под контролем.

Настоящее исследование, сравнило риск инсульта у пациентов, принимающих один или несколько таких препаратов. Исследование проводилось на основании медицинских отчетов и телефонных интервью с пациентами в возрасте от 30 до 79 лет, включая 380 пациентов, уже перенесших инсульт.

Среди пациентов, которые принимали 2 вида препаратов, снижающих кровяное давление, угроза инсульта оказалась выше на 40% у тех, кто не принимал диуретиков.

Исследование проводилось Вашингтонским университетом и Институтом Фармацевтических Наук в Нидерландах. По заявлению авторов, оно носит предварительный характер.

«Archives of Internal Medicine»

**В плаценте обнаружено средство от СПИДа**

Вещество, играющее ключевую роль в сохранении беременности, также предотвращает передачу вируса СПИДа от матери ребенку. Чикагские врачи обнаружили, что в плаценте ВИЧ-инфицированных женщин, которые не передали болезнь детям, было значительно повышено содержание так называемого лейкоингибирующего фактора (ЛИФ).

Эксперименты показали, что ЛИФ прерывает рост некоторых штаммов вируса СПИДа, не повреждая нормальных клеток и не влияя на их размножение. Как отметил доктор Брюс Паттерсон (Bruce Patterson), сейчас ученые ищут способы стимуляции выработки ЛИФ у больных СПИДом. Они также изучают свойства молекулы ЛИФ в надежде разработать на ее основе новые лекарства от СПИДа.

Авторы исследования отметили, что женский половой гормон прогестерон, который синтезируется в плаценте и поддерживает нормальное течение беременности, стимулирует образование ЛИФ, поэтому препараты на его основе можно использовать для защиты ребенка от заражения вирусом СПИДа в период внутриутробного развития.

«Journal of Clinical Investigation.»

**BenzaClin (TM), новое средство для лечения угревой сыпи**

Гель BenzaClin (TM) (гель клиндамицин 1% - бензоил пероксид 5%) - новое комбинированное лекарственное средство для терапии угревой сыпи в Соединенных Штатах Америки.

Комбинированное средство имеет большую эффективность по сравнению с каждым из его компонентов по отдельности.

«Dermik Press Release»

**• НОВИНИ СВІТОВОЇ ФАРМАЦІЇ • НОВИНИ СВІТОВОЇ ФАРМАЦІЇ •****Из папайи будут делать лекарства от рака**

Британские ученые из университета Саутгемптона полагают, что ключ к победе над многими формами рака нужно искать в плодах папайи. Они обнаружили в них вещество, которое уничтожает раковые клетки. Теперь они надеются синтезировать этот компонент или его аналог и даже усилить его естественные противораковые свойства.

По словам руководителя исследования доктора Ричарда Брауна, от получения первых порций химического вещества, которое может стать основой для нового лекарства, его отделяют лишь несколько месяцев. Совсем недавно под этот проект группа исследователей получила грант в размере 100 тысяч английских фунтов.

Вещество, которое необходимо синтезировать, находится в ветвях, плодах и семенах папайи и родственных растений, но там его слишком мало. Оно воздействует не только на пораженные раком, но и на здоровые клетки. Это одна из главных проблем, которую предстоит решить.

После того как будут получен синтетический аналог противоракового вещества, ученые будут искать способ сделать его безопасным для организма. Нужно будет найти участок молекулы, который отвечает за токсичность, и соответствующим образом изменить ее структуру.

Настоящее исследование, по словам доктора Брауна, не приведет к созданию реального препарата. Этот процесс может занять долгие годы, а пока ученые должны разобраться с механизмами действия противораковых соединений, которые были обнаружены в папайе.

[www.lenta.ru]

[allnews.ru]

**Российские ученые создали инсулин в таблетках**

Российские ученые совершили настоящий прорыв в лечении сахарного диабета. Они разработали препарат инсулина, который можно принимать в виде таблеток вместо традиционных уколов. Если эффективность нового лекарства будет доказана в ходе клинических испытаний, оно сможет значительно облегчить жизнь диабетиков.

В настоящий момент больные могут вводить гормон инсулин в организм только посредством инъекций. Из-за своей белковой структуры он разрушается ферментами желудочно-кишечного тракта, так что создание препаратов инсулина в виде таблеток сильно затруднено. Выход российские химики нашли в соединении молекулу инсулина с полимерным гелем, который служит своеобразным проводником для гормона.

Новое лекарство названо рансулин. О его создании было объявлено на заседании Президиума Российской академии наук (РАН). Заявление об открытии сделал академик РАН, главный ученый секретарь академии Николай Платэ.

Больные сахарным диабетом первого типа и часть больных сахарным диабетом второго типа нуждаются в постоянном введении инсулина. Этот гормон позволяет контролировать уровень сахара в крови, при этом делать уколы необходимо несколько раз в день. Отсутствие должного контроля за сахарами приводит к осложнениям, включая потенциально смертельные и инвалидизирующие.

Кроме таблеток, ученые экспериментируют с инсулином, который можно вводить с помощью аэрозолей через нос. Однако, эти исследования пока находятся на стадии клинических испытаний. Кроме того, такой подход имеет немало недостатков, так как может провоцировать развитие инфекционных заболеваний дыхательной системы.

РИА «Новости»