

Зміст

Міжнародні конгреси, семінари, виставки

До участі представників фармацевтичної Харківського регіону у виставці
«Дні Харківщини у Литві» 5

Інформація про VIII Російський національний конгрес
«Людина та ліки» 7

У Державному науковому центрі лікарських засобів (м. Харків)

Інформація про семінар "Доклінічна оцінка безпечності
фармакологічних засобів згідно з вимогами Належної
лабораторної практики (GLP)" 14

Вітчизняні виробники лікарських засобів

Відкриття виробництва рідких стерильних форм на
ВАТ «Концерн Стирол» 16

До видання Державної Фармакопеї України

2.6.8. Пірогени 18

Пояснювальна записка до проекту загальної статті
«Пірогени» Державної Фармакопеї України 21

Фітохімічні дослідження

Сластьє Є.А.
Рід Sideritis: систематика та застосування 25

Ферменти

Січкара Л.А., Корчагіна Л.М., Діхтярьов С.І.
Пошук рослинних джерел інгібіторів протеїназ 32

Будова та властивості

*Макаревич І.Ф., Губін Ю.І., Мокроуз М.В.,
Ковальов С.В., Слюсарська Т.В., Жернокльов К.В.*
Синтез та вивчення залежності «будова - біологічна активність»
деяких альбумінів та оксимів карденолідів 36

*Коваленко С.І., Фаворітов В.М., Георгієвський Г.В.,
Дунаєв В.В., Мазур І.А.*
Пошук сполук зі спазмолітичною активністю серед заміщених хіназолону- 4 43

Стандартизація лікарських засобів

*Горев І.В., Ковальова А.М.,
Георгієвський Г.В., Комісаренко А.М.*
Розробка методів стандартизації корглікону і строфантину-Г
у новій лікарській формі — таблетках 47

Готові лікарські засоби

Ляпунов М.О., Воловик Н.В.
Створення м'яких лікарських засобів на різних основах.
Повідомлення 2. Дослідження реологічних властивостей гелей,
утворених карбомерами 52

Нікітюк В.Г., Шемет Н.О.
Лікарські засоби у формі капсул, які розробляються в ДНЦЛЗ 61

*Кричевська О.Я., Штейнгарт М.В.,
Рудзинська Н.Є., Скакун Н.М.*
Дослідження технологічних режимів виробництва таблеток еналаприлу малеату 67

Дмитрієвський Д.І., Котвіцька А.А.
Експериментальне обґрунтування типу носія для м'якої
лікарської форми анальбену 71

Рослинні препарати та їх фармакологічна дія

*Чайка Л.О., Лукашов С.В., С.М. Комісаренко С.М.,
Деркач А.І., Беліков В.В.*

Дослідження антиексудативної дії Ескувіту – препарату на
основі екстракту плодів гіркокаштану звичайного **74**

Абу Захер Кхалед, Журавльов М.С., Білостоцька Л.І., Гомон О.М.

Антиокиснювальна активність суми лейкоантиціанидинів та катехінів,
яка виділена з підземних органів видів роду *Rumex L.* **77**

Проблеми. Пошуки. Рішення.

Тихонов О.І., Ткачук І.О., Назарук С.М.

Вплив різноманітних факторів на стан здоров'я дитячого населення України **82**

Організація діяльності фармацевтичних підприємств

Толочко В.М., Друговіна О.А., Гудзенко О.П.

Стан та перспективи матеріально-технічного забезпечення
фармацевтичної діяльності недержавних комерційних підприємств **88**

Історія вітчизняної фармації

Литвиненко В.І.

Іван Герасимович Зоз - ботанік, систематик і ресурсознавець **91**

До відома розроблювачів АНД та виробників лікарських засобів **98**

Сторінка редакції **99**

До відома авторів журналу "Фармаком" **110**

Содержание

Международные конгрессы, семинары, выставки

К участию представителей фармации Харьковского региона в выставке «Дни Харьковщины в Литве» 5

Информация о VIII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» 7

В Государственном научном центре лекарственных средств (г. Харьков)

Информация о семинаре «Доклиническая оценка безопасности фармакологических средств в соответствии с требованиями Надлежащей лабораторной практики (GLP)» 14

Отечественные производители лекарственных средств

Ляшенко А.В.
Открытие производства жидких стерильных форм на ОАО «Концерн Стирол» 16

К изданию Государственной Фармакопеи Украины

2.6.8. Пирогены 18

Пояснительная записка к проекту общей статьи «Пирогены» Государственной Фармакопеи Украины 21

Фитохимические исследования

Сластья Е.А.
Род *Sideritis*: систематика и применение 25

Ферменты

Сичкарь Л.А., Корчагина Л.Н., Дихтярев С.И.
Поиск растительных источников ингибиторов протеиназ 32

Строение и свойства

Макаревич И.Ф., Губин Ю.И., Мокроуз М.В., Ковалев С.В., Слюсарская Т.В., Жерноклев К.В.
Синтез и изучение зависимости «строение - биологическая активность» некоторых альдиминов и оксимов карденолидов 36

Коваленко С.И., Фаворитов В.Н., Георгиевский Г.В., Дунаев В.В., Мазур И.А.
Поиск веществ со спазмолитической активностью среди замещенных хиназолона-4 43

Стандартизация лекарственных средств

Горев И.В., Ковалева А.М., Георгиевский Г.В., Комиссаренко А.Н.
Разработка методов стандартизации коргликона и строфантина - Г в новой лекарственных форме – таблетках 47

Готовые лекарственные средства

Ляпунов Н.А., Воловик Н.В.
Создание мягких лекарственных средств на различных основах. Сообщение 2. Исследование реологических свойств гелей, образованных карбомерами 52

Никитюк В.Г., Шемет Н.А.
Лекарственные средства в форме капсул, разрабатываемые в ГНЦЛС 61

Кричевская Е.Я., Штейнгарт М.В., Рудзинская Н.Е., Скакун Н.Н.
Исследование технологических режимов производства таблеток зналаприла малеата 67

Дмитриевский Д.И., Котвицкая А.А.

Экспериментальное обоснование типа носителя для мягкой лекарственной формы альбена 71

Растительные препараты и их фармакологическое действие

Чайка Л.А., Лукашев С.В., Комиссаренко С.Н.,

Деркач А.И., Беликов В.В.

Исследование антиэкссудативного действия Эскувита – препарата на основе экстракта плодов каштана конского. 74

Абу Захер Кхалед, Журавлев Н.С.,

Белостоцкая Л.И., Гомон О.Н.

Антиокислительная активность суммы лейкоантоцианидинов и катехинов, выделенной из подземных органов видов рода *Rumex L.* 77

Проблемы. Поиски. Решения.

Тихонов А.И., Ткачук И.А., Назарук С.Н.

Влияние различных факторов на состояние здоровья детского населения Украины 82

Организация деятельности фармацевтических предприятий

Толочко В.М., Друговина Е.А., Гудзенко А.П.

Состояние и перспективы материально-технического обеспечения фармацевтической деятельности негосударственных коммерческих предприятий 88

История отечественной фармации

Литвиненко В.И.

Иван Герасимович Зоз - ботаник, систематик и ресурсовед 91

К сведению разработчиков АНД и производителей лекарственных средств 98

Страница редакции 99

К сведению авторов журнала «Фармаком» 110

Міжнародні конгреси, семінари, виставки

К участию представителей фармации Харьковского региона в выставке «Дни Харьковщины в Литве»



ные средства, так и уже внедренные в промышленное производство лекарственные препараты. Последних на счету центра более 450. Также были выставлены научные и периодические издания, опубликованные центром за последние годы, как по проблеме создания лекарственных средств, так и по системе создания GMP.

Особая гордость ученых и всей фармацевтической общественности — Государственная Фармакопея Украины — была торжественно представлена Президенту и, как первое издание такого уровня в стране, заслужила самую высокую

22-24 апреля 2001 г. в г. Вильнюс, Литва, состоялась выставка достижений народного хозяйства Харьковской области «Дни Харьковщины в Литве». 24 апреля торжественное открытие выставки провели Президенты Украины и Литвы.

Фармацевтическая отрасль региона на выставке была представлена 11 предприятиями и организациями фармацевтической службы, в числе которых были представители всех направлений ее деятельности: научный сектор отрасли возглавил Государственный научный центр лекарственных средств, образовательную сферу представляла Национальная фармацевтическая академия Украины, промышленный потенциал региона — 7 ведущих предприятий отрасли, государственный сектор оптовой реализации медикаментов — Областной аптечный склад.

На выставке представители фармацевтической отрасли Харьковского региона продемонстрировали свои достижения за последние годы.

Государственный научный центр лекарственных средств — создатель каждого пятого препарата, выпускаемого заводами Украины, продемонстрировал как новые разработанные лекарствен-



Президент Украины Л.Д. Кучма знакомится с Первым изданием Государственной Фармакопеи Украины



оценку Президентом Украины и Литвы и всех присутствующих.

Национальная фармацевтическая академия Украины — лидер в подготовке специалистов фармации высшей квалификации — представила ряд учебных, монографий, пособий и методических разработок, которых на счету вуза более 400.

Широко была представлена продукция фармацевтических предприятий области, которые выпускают порядка 400 наименований лекарственных средств: заслуженно место лидера принадлежит АО «Фармацевтическая фирма «Здоровье», специфический ассортимент лекарственных препаратов представило предприятие «Здоровье народу», известна в Украине и за ее пределами продукция химико-фармацевтического завода «Красная звезда». Широкая номенклатура лекарственных форм и наименований отличает предприятие «Опытный завод ГНЦЛС», оригинальность продукции — ЗАО «Биолек» и АО «Стома».

Значительным достижением отрасли явилась реализация региональной политики в

сфере инвестиционной деятельности. В Харьковской области — зоне специального режима инвестиционной деятельности — внедрены инвестиционные проекты на предприятиях «Лекхим-Харьков» и «Магик».

Об этих и многих других достижениях Президенту Украины доложил Начальник фармацевтического управления Харьковской областной государственной администрации В.Д.Чередниченко.

Резюмируя итоги отраслевого стенда, Президент особо отметил гармоничное развитие фармацевтической отрасли региона и ее вклад в разработку новых лекарственных препаратов в Украине.

Кроме выставочных мероприятий, в рамках «Дней Харьковщины в Литве» прошли деловые встречи представителей отрасли с мэром г. Каунас и с руководством Торговых палат Каунаса и Вильнюса, результатом которых явилось подписание совместных договоров о сотрудничестве в образовательной, производственной и информационной сферах деятельности двух государств.

Чередниченко В.Д.

Начальник фармацевтического управления Харьковской областной государственной администрации

Информация о VIII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство»

В Москве, в Российской академии государственной службы при президенте РФ, со 2 по 6 апреля 2001 г проходил VIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Организаторами Конгресса являлись Министерство здравоохранения РФ, Российская Академия наук, Российская Академия медицинских наук, Общероссийский общественный фонд «Здоровье человека». Спонсорскую поддержку Конгрессу оказывали 15 крупнейших фармацевтических компаний мира, среди которых «Байер АГ», «Бристол-Майерс Сквибб», «Новартис Фарма Сервисес», «Пфайзер Интернэшнл Инк.», «Шеринг АГ», «Янссен-Фармацевтика».

Подобные конгрессы проводятся с 1992 года и являются по своей организационной форме, целям, задачам и широчайшему охвату проблематики уникальным событием международного масштаба. Почётным Президентом предыдущих и нынешнего, VIII Конгресса, являлся академик Михаил Давыдович Машковский. Бессменным Исполнительным Президентом — клиницист-пульмонолог, учёный и организатор здравоохранения с мировой известностью академик Александр Григорьевич Чучалин.

В отличие от традиционных съездов и конференций по специализированным направлениям медицины, главная цель конгрессов состоит в ознакомлении как можно более широкого круга практических и научных работников всех областей медицины и фармации с современными методами фармакотерапии и профилактики наиболее актуальных болезней человека. Наряду с этим, значительное место в программах всех конгрессов занимают перспективные концепции создания новых лекарств, гармонизация с мировыми стандартами фармакотерапии, вопросы доказательной медицины, деятельность контрольно-разрешительной системы по лекарствам в России, организация и деятельность фармацевтического рынка в России, фармакоэкономика, современные информационные технологии в медицине и фармации и многое другое.

Особую ценность конгрессам придаёт то, что для докладов и лекций приглашаются ведущие специалисты высокого уровня, нередко с мировой известностью, в т.ч. из других стран (США, Англии, Германии, Франции, Италии, и др.).

Программа VIII Конгресса состояла из 4 пленарных докладов и 5 актовых лекций, которые отражали наиболее значительные достижения и стратегические концепции в области использования лекарственных средств в РФ, а также из 125 симпозиумов, каждый из которых включал от 3 до 15 лекций по актуальным вопросам фармакотерапии широкого круга болезней человека. Наряду с этим проводились семинары, дискуссии, лекции и школы для практических врачей, конкурсы молодых учёных и ряд других мероприятий, главным образом, по вопросам рациональной фармакотерапии.

Научные симпозиумы проходили под председательством таких известных ученых как Покровский В.И., Чазов Е.И., Чучалин А.Г., Середенин С.Б., Кукес В.Г., Александровский Ю.А., Насонова В.А., Грацианский Н.А., Беленков Ю.Н., Насонов Е.Л. и др.

Основными научными направлениями VIII Конгресса явились:

- Формулярная система России;
- профилактика и фармакотерапия инфекционных заболеваний у взрослых и детей;
- концепция необходимых лекарственных средств. Совершенствование рациональной фармакотерапии в России;
- клинические рекомендации по диагностике и лечению наиболее распространенных заболеваний человека;
- современные информационные и телекоммуникационные технологии — их роль в непрерывном образовании.

На Конгрессе обсуждалась Формулярная система России, которая является информационно-методологической доктриной медицины, предназначенной для развития здравоохранения в условиях рыночной экономики, строго регламентирующей применение лекарственных средств. Формулярная система (Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств) посвящена лекарственным средствам, применяемым для лечения наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы, органов пищеварения, дыхания и др. Особое внимание в Федеральном руководстве уделено информационному стандарту, который включает показания и противопоказания к назначению лекарственных препаратов, режим дозирования, побочные эффекты, меры предосторожности, 855 международ-

ных непатентованных наименований и 3243 торговых названий лекарств, зарегистрированных в России, состав и формы их выпуска и др.

В Программе мероприятий Конгресса среди наиболее значимых по относительному количеству лекций и других событий были темы, касающиеся фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний, воспаления и боли, заболеваний лёгких, нервно-психических болезней, инфекционных заболеваний, онкологических болезней, заболеваний репродуктивной системы, заболеваний печени, желудка, кишечника, гипоксических состояний и антиоксидантной терапии.

Современные концепции фармакотерапии воспаления были представлены на открытии Конгресса в актовом зале чл.-корр. РАМН Е.Л. Насонова «Нестероидные противовоспалительные препараты в XXI веке — мифы и реальность» и на симпозиуме «Ингибиторы фактора некроза опухоли — лечение ревматических заболеваний в XXI веке».

Сегодня на фармацевтическом рынке нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — самая распространённая группа лекарственных средств: перечень одних только их фармакологических субстанций насчитывает почти 20 наименований. Всё большую известность приобретают представители нового поколения НПВП — селективные ингибиторы ЦОГ-2, которые, возможно, приходят на смену традиционным НПВП — ингибиторам ЦОГ-1, в первую очередь, в ревматологии. В свете последних открытий о патогенетических факторах воспаления и мишенях лекарственного воздействия, вероятно, следует отказаться от общего названия «НПВП» и разделить эту группу лекарств, по крайней мере, на две: «ингибиторы ЦОГ-1» и «ЦОГ-1-сберегающие» препараты. Ацетилсалициловая кислота (АСК) утратила значение как классический НПВП и антиревматическое средство, но продолжает демонстрировать новые свойства, обеспечивающие ей лидирующее положение на мировом рынке. Одно из них — убедительное снижение (в 2 раза) риска развития рака толстого кишечника при длительном приёме в низких дозах (менее 300 мг/сутки). Будущий аспирин — это «супер-аспирин» для кардиологии, сочетающий свойства АСК и оксида азота.

«Русский медицинский журнал» и Общероссийский фонд «Здоровье человека» в день закрытия Конгресса организовали необычную конференцию «Роль воспаления в клинике внутренних болезней. Проблемы и перспективы». Необычность её состоит в том,

что впервые, даже для этих Конгрессов, в одном зале были собраны известнейшие представители разных клинических направлений — пульмонологи (А.Г. Чучалин), кардиологи (В.Ю. Мареев), ревматологи (Е.Л. Насонов). Общность их научных и клинических устремлений базировалась на последних открытиях медицинской химии, согласно которым такие, казалось бы, разные заболевания, как атеросклероз, хроническая сердечная недостаточность, болезнь Рейно, хронические воспалительные заболевания (ревматоидный артрит, системная красная волчанка), бронхиальная астма, неспецифический язвенный колит и др. объединяет общность патогенетических факторов, а именно, гиперпродукция ряда цитокинов, прежде всего IL-1, IL-6, ингибитора TNFα (ингибитор фактора некроза опухоли), а также иммуноглобулинов класса E. Суть терапии любого заболевания с воспалительным генезом — это «не подавить что-то, а нормализовать баланс между провоспалительными и противовоспалительными эндогенными факторами». Основные источники провоспалительных факторов — сердце, жировая ткань и эндотелий, общая масса которого составляет около 2 кг (!). Оптимальная терапия хронических воспалительных заболеваний требует одновременной коррекции воспалительного и иммунного ответов, в т.ч. нормализации одновременно продукции цитокинов IL-1, IL-6, TNFα. В РФ идёт процесс регистрации ингибитора TNFα - препарата Ремикейд ("Шеринг-Плау", США) - принципиально нового НПВП, полученного биотехнологическим методом и имеющего широкий спектр показаний при хронических заболеваниях с воспалительным генезом. За рубежом активно разрабатываются препараты-ловушки растворимых в крови IL-1 и IL-6. К разновидности противовоспалительной патогенетической терапии в кардиологии относится использование протекторов функции эндотелия, а также АСК. Низкие дозы последней показаны всем, кто страдает хроническими сердечно-сосудистыми и воспалительными заболеваниями. Изучается влияние ингибиторов АПФ и др. кардиологических средств на TNFα, гиперпродукция которого играет важную роль в иницировании хронической сердечной недостаточности (ХСН). Бронхиальная астма — это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей. Ближайшее будущее её эффективной терапии — препараты для снижения продукции IL-6 и препараты на основе моноклональных антител к иммуноглобулину E.

Боль и её фармакотерапия в разных областях клинической медицины обсуждались на симпозиумах «Проблема фармакотерапии хронических болевых синдромов» (Компания "Фармация и Апджон", США), «Нестероидные противовоспалительные препараты на рубеже веков» (Компания "Грюненталь ГмБХ", Германия), «Современные механизмы купирования острой и хронической боли» (Компания "Никомед", Норвегия), «Терапия боли. Роль нестероидных противовоспалительных средств» (Компания "Хемофарм", Югославия). В разработках ведущих зарубежных компаний чётко прослеживается стремление к поиску новых, более безопасных, чем традиционные наркотики, методов анальгетической терапии путём использования более совершенных форм наркотиков, но главным образом, путем создания новых ненаркотических анальгетиков-НПВП, или оптимизации лекарственных форм традиционных НПВП. Для производства в Украине заслуживает внимания, применяемый в онкологии Дюрогезик — ТТС с фентанилом. Для купирования хронической боли из НПВП онкологи предпочитают Кетотифен в инъекциях, свечах и ретард-таблетках. Большой интерес вызвали лекции об использовании для обезболивания в разных областях медицины нового ингибитора ЦОГ-2 Целебрекса (Целекоксиба), открывающего новый химический класс НПВП. Среди других НПВП отмечаются, как наиболее эффективные, инъекционные формы ксефокама, кеторолака и пироксикама.

Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний была наиболее часто обсуждаемой темой, которой были посвящены 24 симпозиума и дискуссии, не считая многочисленных лекций, школ и клинических разборов для практических врачей.

По мнению академика Е.И. Чазова, проблема № 1 — это артериальная гипертония (АГ), которая инициирует или развивается в ассоциации с большинством других болезней сердца и сосудов. В РФ более 38 миллионов официально зарегистрированных пациентов с АГ, в одной только Москве — около 3 млн. Но только у 7-10% из них фармакотерапия достигает эффекта. Основная причина в том, что «практические врачи не знают всего ассортимента имеющихся препаратов и не знают, как лечить теми, которые знают». Пересмотрены верхние пределы «нормы» АД, которые теперь по мировым стандартам составляют 138/83 мм рт. ст. Видимо поэтому большинство докладов по тематике «сердечно-сосудистая патология» касались именно АГ и

пограничных заболеваний - ишемической болезни сердца (ИБС), ХСН, атеросклероза. В большинстве сообщений — утверждение, по данным зарубежных многоцентровых и собственных автономных исследований, приоритетной роли ингибиторов АПФ в лечении этих болезней. «Золотым стандартом» по соотношению польза/риск пока остаётся эналаприл. Среди многочисленных новых ингибиторов АПФ заслуживает внимания фозиноприл (моноприл), отличия в метаболизме которого, позволяют назначать его пациентам с нарушенной функцией почек или печени. По данным исследований, блокаторы АТ₁-ангиотензиновых рецепторов (сартаны), которые в последние 2-3 года активно продвигались зарубежными фирмами на международный и российский рынок, не оправдали эйфорического оптимизма. Очевидно, в терапии АГ надо отказываться от α -блокаторов, лечение которыми повышает риск индукции сердечной недостаточности. Одно из активно обсуждаемых направлений — рациональная комбинированная терапия АГ и пограничных заболеваний с помощью ингибиторов АПФ и известных лекарственных средств с другими механизмами действия. Обсуждались нерациональные комбинации. Ряд симпозиумов был посвящен стратегическим направлениям совершенствования фармакотерапии АГ, ИБС и ХСН. Наиболее обсуждаемые направления: антигипоксанты и протекторы функции эндотелия - доноры NO, в т.ч. L-аргинин, содержание которого при атеросклерозе на 30 % ниже нормы. Отдельный симпозиум был посвящён Небилету - новому суперкардиоселективному β_1 -адреноблокатору III поколения с NO-модулирующей и эндотелий-протекторной активностью ("Берлин-Хеми/Менарини Фарма ГмБХ", Германия). Вообще, адреноблокаторы были предметом интересной дискуссии «Все ли больным сердечной недостаточностью и всегда ли надо назначать бета-блокаторы?». Названия 3-х докладов на этой дискуссии, представленные авторитетными кардиологами РФ, говорят сами за себя: «Взгляд пессимиста» (Г.П. Арутюнов), «Взгляд оптимиста» (Ю.М. Лопатин), «Взгляд скептика» (В.Ю. Мареев).

Актуальным вопросам фармакокинетики был посвящен симпозиум «**Значение фармакокинетических и фармакогенетических исследований для оптимизации фармакотерапии**». Он проходил под председательством директора Института клинической фармакологии Научного центра экспертизы и государственного контроля лекарственных средств МЗ РФ проф. Кукеса В.Г. В докладе

Кукес В.Г. на примерах отечественных экспериментальных данных, а также на основе зарубежной информации проанализировал современные подходы и значение изучения фармакокинетики лекарственных средств. Были рассмотрены вопросы: о значении экспериментальных и клинических фармакокинетических данных для разработки препаратов, в т.ч. оригинальных и генерических, о роли исследований биоэквивалентности для оценки качества разрабатываемых генерических аналогов, о роли клинических фармакокинетических исследований для оптимизации индивидуальной фармакотерапии, а также о значении фармакокинетического взаимодействия при комплексной терапии. Автор с удовлетворением отметил, что в настоящее время терапевтический мониторинг получает все большее признание и распространение. В то же время в подходах оптимизации фармакотерапии необходимо переходить на более высокий уровень, а именно, исследовать и учитывать особенности фармакогеномики при применении разных групп и классов лекарственных средств.

Вопросы значения фармакогенетики и фенотипирования для индивидуального дозирования лекарственных средств были более детально рассмотрены в докладе Раменской Г.В. и соавт. Генетически обусловленные различия в метаболизме лекарств, оказывают влияние на индивидуальные особенности их фармакокинетики, что необходимо учитывать при выборе дозы препарата, возможности использовать те или иные сочетания препаратов, в т.ч. в форме комбинированных препаратов.

В других докладах, представленных на данном симпозиуме (Жердева В.П. и соавт., Яковлева В.П. и соавт., Соколова А.В. и др.), рассмотрены вопросы значения фармакокинетики и фармакогенетики для отдельных групп лекарственных средств (антибиотиков, антиконвульсантов, меркаптопурина и др.).

Как и на предыдущем Конгрессе, большое количество слушателей привлек симпозиум **«Ожирение – новые перспективы терапии»** (симпозиум проводился компанией «Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцария, под председательством Мельниченко Г.А.). Ожирение в настоящее время является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о стремительном росте числа больных ожирением во всех странах. Пациенты с ожирением имеют повышенный риск развития сахарного диабета второго типа, артериальной гипертонии, сердечно-

сосудистых заболеваний, смертность от которых является самой высокой в развитых странах. В представленных докладах рассматривались препараты центрального и периферического действия для лечения больных ожирением.

Препаратом периферического действия является ксеникал — мощный и специфический ингибитор желудочно-кишечных липаз, обладающий продолжительным действием. Его терапевтическое действие осуществляется в просвете желудка и тонкого кишечника и заключается в образовании ковалентной связи с активным сериновым участком желудочной и панкреатической липаз. Инактивированный фермент при этом теряет способность расщеплять жиры пищи. Препарат выпускается в форме капсул по 120 мг действующего вещества орлистата. Еще одним препаратом, представляющим большой интерес является меридиа (сибутрамин). Это препарат нового класса соединений, предназначенных для снижения массы тела и поддержания этого снижения. Фармакологическое действие его радикально отличается от механизмов действия других лекарственных препаратов для лечения ожирения. Препарат меридиа ингибирует обратный захват нейромедиаторов серотонина и норадреналина и, следовательно, действует на обе стороны баланса энергии. Он усиливает чувство насыщения, что приводит к снижению потребления пищи.

Большой интерес вызвал симпозиум **«Новые возможности в лечении метаболических заболеваний у детей и взрослых»** (симпозиум проводился Кутновским фармацевтическим заводом «Polfa», Польша, под председательством Щеплягиной Л.А.). Цинк является одним из важных микроэлементов, участвующим во внутриклеточном обмене веществ. Он является коферментом или интегральной частью не менее 70 ферментов, элементом, необходимым для белкового и углеводного обмена, обуславливает правильность иммунологических функций и является одним из факторов, стабилизирующих клеточную оболочку. Были заслушаны доклады о значении цинка в педиатрической практике, в норме и при патологии у детей; с цинком связан прогресс в молекулярной биологии, и он может заменять ряд лекарств, его отсутствие в организме ведет к серьезным нарушениям: задержке двигательной активности, отставанию в росте, в половом развитии, снижении иммунитета и т.д. Фирмой «Polfa» представлен препарат цинка — Цинктерал, который реко-

мендуется в гастродуоденальной патологии, при атопическом дерматите у детей.

Для специалистов ГНЦАС особенно интересны были симпозиумы, касающиеся фитохимических препаратов и их использования в медицине. Им были посвящены 2 следующих симпозиума:

«Реализация вековых традиций народной медицины в современных седативных и анксиолитических средствах». В рамках симпозиума был представлен анализ седативного действия большого числа растительных экстрактов, выявлены наиболее эффективные и часто применяемые в народной медицине растительные ингредиенты, оценена эффективность седативных средств растительного происхождения, в том числе препарата «Ново-Пассит», в терапии реактивных состояний, психических нарушений, синдрома раздраженного кишечника и др.

«Фитотерапия в лечении больных гиперплазией предстательной железы: место и перспектива» (проводился ООО «Берлин-Хеми/Менарини Фарма ГМБХ», Германия, под председательством Степанова В.Н.). На симпозиуме были заслушаны и обсуждены доклады по фармакотерапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ.) Существенное внимание обращено на группу препаратов растительного происхождения: Простамол уно, Пермиксон. Была отмечена их высокая эффективность и безопасность у пациентов с ДГПЖ и хроническим простатитом.

В рамках Конгресса большая группа симпозиумов касалась проблемы диагностики и лечения органов пищеварения:

«Новое в диагностике и лечении органов пищеварения» (симпозиум проводился под председательством Подымовой С.Д.). Заслушаны доклады о современном представлении патогенеза и лечения внутрипеченочного холестаза; гастроэзофагальной рефлюксной болезни; о блокаторах протонной помпы (омепразол) в лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

«Современное лечение язвенной болезни: новые препараты» (симпозиум проводился компанией «Ранбакси Лабораториз Лтд.», Индия. Заслушаны доклады о современном представлении патогенеза язвенной болезни, принципах ее лечения и о новых препаратах — пилобакте и ромесеке (омепразол).

«Актуальные проблемы функциональных заболеваний кишечника, диагностики и лечения хронических заболеваний кишечника» (симпозиум проводился компанией «Солвей Фарма», Германия, под председа-

тельством Ивашкина В.Т.). Рассмотрены современные аспекты патогенеза синдрома раздраженного кишечника, его диагностика, использование препарата дюспаталина и дюфалака при заболеваниях кишечника.

«Диагностика и лечение хронических болезней кишечника». Данный симпозиум был посвящен способам медикаментозного лечения синдрома раздраженного кишечника, запоров, нарушений всасывания, других функциональных заболеваний кишечника, а также методам оценки абсорбирующей функции тонкой кишки.

В этом ключе интересен был также симпозиум, посвященный запорам: **«Хронические запоры: от концепции к лечению»**, где был представлен анализ современных подходов к лечению запоров, обоснован выбор наиболее эффективных слабительных средств, представлены методы диагностики и оценки этого состояния.

«Ферментозаместительная терапия в абдоминальной хирургии» (симпозиум проводился компанией «Бофур Ипсен Интернациональ», Франция, под председательством Амировой Т.О.). Заслушаны доклады о заместительной терапии креоном после хирургических вмешательств на желудке, кишечнике; показана высокая эффективность препарата и целесообразность использования в качестве диагностического теста состояния поджелудочной железы определение эластазы.

Интерес представил симпозиум **«Безопасность лекарств».** В докладах ведущих специалистов научного Центра по безопасности лекарств России обобщены данные клинического применения в различных странах таких широко распространенных препаратов, как нестероидные противовоспалительные, антиаритмические средства, сульфаниламиды, психотропные препараты. Подчеркивалось, что на первое место по частоте и тяжести побочных эффектов в настоящее время выступают НПВП и антиаритмические средства. В частности, по данным американских исследователей, смертность от НПВП сопоставима со смертностью от СПИДа.

Большое внимание на данном симпозиуме уделялось проблеме безопасности растительных средств и биологически активных добавок к пище на их основе. Ведущий научный сотрудник Центра по безопасности лекарств А.В. Астахова говорила о высокой токсичности многих трав, входящих в БАД, необходимости ревизии БАД, приостановлении их регистрации и заключила свой доклад следующим выводом: БАД — это лекарственные пре-

параты, не подвергающиеся контролю и несущие риск генофонду страны.

В рамках Конгресса также были посещены следующие симпозиумы:

«Национальный стандарт диагностики и лечения атопического дерматита у детей» (Ревакина В.А., Самсыгина Г.А.). На симпозиуме атопия рассматривалась как заболевание всего организма, при этом подчеркивалась взаимосвязь респираторных, дерматологических и других проявлений заболевания. Проблемы, поставленные на обсуждение, касались внедрения системы единых национальных стандартов диагностики, диетотерапии, системной и наружной терапии атопического дерматита.

«Опыт клинического применения отечественного гепатопротектора фосфоглива» (Арчаков А.И., Сторожаков Г.И.). На данном симпозиуме необходимо отметить доклады, касающиеся возможности применения фосфоглива (препарат на основе эссенциальных фосфолипидов и глицирризиновой кислоты) при бронхиальной астме, псориазе, атопическом дерматите, хронических заболеваниях печени.

«Комплексный подход к рациональному выбору терапии бронхиальной астмы: лекарство – ингалятор – пациент – стоимость» (проводился компанией «Norton healthcare ltd», Великобритания) (Кромптон Г., Чучалин А.Г.). На данном симпозиуме академик РАМН, профессор Чучалин А.Г. представил значение и место ингаляционных глюкокортикостероидов в современной медикаментозной терапии бронхиальной астмы.

«Лечение и профилактика острых респираторных заболеваний у детей» (симпозиум проводился компанией «Солвит Фарма», Германия, под председательством Учайкина В.Ф.). Обсуждались проблемы синдрома крупа у детей, докладывалось применение препарата ИРС у детей с бронхиальной астмой и профилактика лечения респираторных заболеваний.

«Новые направления генной, клеточной и иммунной терапии опухолей» (Румянцев А.Г., Тюваев Ю.Г.). Симпозиум был посвящен одной из наиболее важных проблем современной медицины. Фундаментальные достижения в иммунологии и развитие новых технологий привели к созданию новых препаратов: моноклональные антитела к поверхностным клеточным антигенам, рецепторам и онкогенам; иммунотоксины; ингибиторы матриксных металлопротеиназ, ингибиторы ангиогенеза; препараты, влияющие на регуляторы апоптоза.

«Перспективы создания новых классов лекарственных препаратов на основе тиол-специфичных антиоксидантов» (симпозиум проводился под председательством Новоселова В.И., Соодаевой С.К.). Обсуждались биохимические аспекты действия пероксиредоксина, пути их введения, дозы, механизм лечебного действия, возможность использования в различных областях медицины.

«Состояние фармацевтической отрасли в системе здравоохранения» (симпозиум проводился под председательством Апазова А.Д.), Президента ОАО Фармимпекс и Президента ассоциации Росфарма. На симпозиуме были представлены основные программные доклады, с которыми выступили:

Афанасьев А.Д. – *Нормативно-законодательная база фармацевтической отрасли. Состояние и перспективы развития.*

В докладе были обсуждены вопросы управления отраслью на основе нормативных документов, которые имеются в настоящее время в России и готовятся к утверждению. Кроме этого, поднимался вопрос о недостаточном бюджетном финансировании на закупку лекарственных средств и соответствующего обеспечения ими лечебных учреждений и льготного контингента. В настоящее время также работают 80 региональных программ по обеспечению лекарственными средствами населения России. Основные задачи в данной области сводятся к поддержанию достигнутого в прошлом году состояния поставок и реализации и стабилизации его в текущем. Остро ставился вопрос о сохранении в следующем году льготы по уплате налога на добавленную стоимость для предприятий отрасли, производящих лекарственные средства, и отмене налога на ввоз технологического оборудования.

Апазов А.Д. – *Формирование цивилизованного рынка лекарств. Задачи фармацевтической ассоциации в решении стратегических задач отрасли.*

В докладе был проведен анализ состояния рынка лекарственных средств после 1991 г. и особенно после финансового кризиса 1998 г. Основной причиной недостаточности развития фармацевтического рынка, по мнению докладчика, является отсутствие кредитно-финансового механизма, то есть возможности оперировать финансовыми ресурсами в краткосрочном кредитовании закупки и реализации лекарств, наличие противоречий в действующем российском законодательстве. В настоящее время в России параллельно существуют две системы обеспечения лекарственными средствами: государственная и

частная. В условиях конкуренции на фармацевтическом рынке из-за несогласованности государственной системы управления, последняя проигрывает частной из-за отсутствия достаточного профессионализма. Вторым основным тезисом доклада была озабоченность значительным присутствием на рынке России фальсифицированных лекарственных средств. В настоящее время поток подобных препаратов захлестывает Россию. Поставлен вопрос о привлечении нарушителей к уголовной ответственности в установленном законом порядке. Следующим вопросом, освещенным в докладе, является чрезмерное количество оптовых фирм, а их в настоящее время в России более 2 тысяч. Предлагается путем государственного регулирования уменьшить их количество до 10-20.

На симпозиуме были также заслушаны:

доклад **Д.В. Рейхаргта** — «*Врач — фармацевт — пациент*» в системе обращения лекарственных средств», который был посвящен проблемам взаимоотношений во всей цепи: от производителей лекарственных средств, через врачей, выписывающих рецепты и обеспечивающих, в основном, предписания препаратов, которые оплачиваются за счет фондов страховой медицины, фармацевтов, которые обеспечивают заказы и реализацию, до пациентов, которые в ряде случаев существенно могут влиять на потребление лекарств, в том числе и безрецептурных. Поднимался вопрос создания стандартов работы системы розничных и оптовых реализаторов лекарственных средств, при этом было отмечено, что в феврале этого года на заседании экспертного совета по стандартизации здравоохранения завершено техническое задание по разработке ОСТа (GPP и GDP), страхование врачей и фармацевтов при проведении клинических исследований;

доклад г-на **Р.Розена** — Исполнительного директора Международной организации производителей лекарственных средств «*Место инновационных препаратов в системе лекарственного обеспечения в России*», в котором анализировался опыт европейских стран и определялись перспективы данного направления в России. Кроме этого, докладчик остановился на важнейшей, по его мнению, проблеме — фальсификации лекарственных средств в мире, а также в России. В заключении были приведены примеры и показано, что за последние два года количество зарегистрированных случаев фальсификации лекарств возросло в 10 раз. По мнению г-на Розена, единственный способ противостоять угрозе распространения поддельных

лекарств — объединение усилий всех фармпроизводителей, дистрибьюторов, фармацевтов и Министерства здравоохранения.

«**Биотехнологические основы создания и производства лекарственных средств**» (Арзамасцев А.П., Быков В.А., Егоров А.М.). На заседании симпозиума обсуждались вопросы создания и анализа биотехнологических препаратов. Были предложены ферментные биотест-системы (in vitro) для первичного скрининга БАВ и оценки качества лекарственных средств. В числе докладов, представленных на симпозиуме, наиболее заинтересовали следующие:

Новые биотехнологические подходы создания противотуберкулезных препаратов. От коллектива авторов ВНИЦ антибиотиков выступил проф. **Никитин А.В.** Доклад, в основном, был посвящен теоретическим вопросам и ряду экспериментальных результатов по исследованию влияния новых резистентноустойчивых штаммов микроорганизмов при получении противотуберкулезных препаратов Рифопентин, Рифобунтил и др.

Практический интерес представлял доклад **А.П. Мешковского** — члена экспертно-консультативного совета ВОЗ, посвященный безопасности препаратов в биотехнологическом производстве (GXP). Показаны основные требования к их производству, увязаны требования и качество готовой продукции с требованиями основных документов GMP, GDP и GPP.

Результатам экспериментальных исследований в области биотехнологии в Самарском медуниверситете был посвящен доклад зав. кафедрой фармакогнозии, проф. **Куркина В.А.**, в котором были представлены итоговые результаты исследований по получению препаратов на основе культуры тканей родиолы розовой и женьшеня.

Подобный доклад **Александровой И.В.** был посвящен разработке технологий и практическому выпуску более 20 препаратов в пищевой промышленности и парфюмерии на основе культуры тканей женьшеня. С классическим докладом по фитохимии на основании результатов 20 летних исследований выступила зав. лабораторией ВИЛР **Вичканова С.А.** по препарату сангвиритрин, в котором были представлены статистически обработанные накопленные результаты по применению препарата в конкретных клиниках, показаны новые направления применения данного средства.

Большой интерес участников конгресса вызвал симпозиум по фармакоэпидемиологии и фармакоэкономике, который прово-

дится на конгрессе уже третий год подряд и с каждым годом привлекает все больше участников. Фармакоэкономика — методология сравнительного качества лекарственного и нелекарственного обеспечения, базирующегося на взаимосвязи клинико-экономического анализа последствий применения медицинских технологий с учетом прямых и косвенных затрат. В симпозиуме приняли участие г-н **Хартзема Абрахам** (США), г-н **Бергман Х. (Швеция)**. Вели симпозиум председатели **П.А Воробьев** (Россия) и **Л.С Страчунский** (США). Были заслушаны доклады «Исследования потребления лекарственных средств, фармакоэпидемиологические исследования», «Оптимизация фармакотерапии на основании данных исследований потребления лекарственных средств», «Особенности планирования и проведения фармакоэпидемиологических исследований в России», «Экономические аспекты фармацевтической продукции», проведен ряд практических занятий.

Георгиевский В.П., Маслова Н.Ф., Дихтярев С.И., Чайка Л.А.,
Либина В.В., Никитина Н.С., Гладкова Л.В.
Государственный научный центр лекарственных средств

В рамках Конгресса проходила выставка лекарственных средств, изделий медицинского назначения, современных информационных технологий, а также специализированных изданий. На выставке была представлена продукция более 150 крупнейших зарубежных компаний-производителей фармацевтической и медицинской продукции.

Участники Конгресса имели также возможность получить и приобрести многочисленные и разнообразные печатные и электронные информационные материалы: новейшие справочные издания по лекарствам и биологически активным добавкам, Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств, материалы по современным методам фармакотерапии важнейших заболеваний человека, материалы по фармакологии, токсикологии, клиническому применению отдельных препаратов и др.

У Державному науковому центрі лікарських засобів (м. Харків)

Информация о семинаре “Доклінічна оцінка безпечності фармакологічних засобів згідно з вимогами Належної лабораторної практики (GLP)”

24 апреля 2001 г. в Государственном научном центре лекарственных средств состоялись семинарские занятия “Доклінічна оцінка безпечності фармакологічних засобів згідно з вимогами належної лабораторної практики (GLP)”. В семинаре приняли участие специалисты различных научных и учебных институтов г. Харькова и г. Одессы, проводящих исследования в области лекарственной и промышленной токсикологии: Национальной фармацевтической академии, НИИ патологии позвоночника и суставов, Государственного медицинского университета, НИИ проблем эндокринной патологии, НИИ проблем криобиологии и криомедицины, НИИ гигиены труда и профзаболеваний, НИИ медицинской радиологии, ООО “Возрождение”, НИИ стоматологии (г. Одесса). В работе семинара активное участие принимали сотрудники медико-биологических лаборато-

рий Центра. Всего на семинаре присутствовало более 100 человек.

На семинаре рассматривались вопросы, освещающие концепцию надлежащей лабораторной практики (GLP) и возможность применения ее правил в реальной работе исследовательских лабораторий на современном этапе.

Программа семинара включала следующие доклады:

“Належна лабораторна практика (GLP): історія, сфера застосування, загальні поняття та терміни” - Н.Ф. Маслова, ученый секретарь ГНЦЛС, доктор биол. наук, профессор.

“Вимоги до планування та проведення доклінічних досліджень згідно GLP”; “Контроль якості досліджень, зберігання матеріалів випробувань (архів)” — Н.С. Никитина, зав. лабораторией лекарственной и промышленной токсикологии, канд. биол. наук.

"Стандартні робочі методики" — И.П. Дзюба, ст. науч. сотр. лаб. лекарственной и промышленной токсикологии, канд. биол. наук.

"Експериментально-біологічна клініка (віварій): обладнання, вимоги до персоналу, правила утримання тварин" — Н.Н. Тутов, зав. ЭБК ГНЦЛС.

"Патоморфологічні дослідження" — Ю.Б. Ларьяновская, зав. сектором патоморфологии, канд. биол. наук.

Открыл семинар заместитель директора ГНЦЛС по научной работе, доктор фарм. наук С.И. Дихтярев. В приветственном слове к участникам семинара С.И. Дихтярев кратко изложил историю становления токсикологических подразделений ГНЦЛС, подчеркнул важность внедрения правил GLP в повседневную практику лабораторий, проводящих исследования безопасности лекарственных средств.

В докладе ученый секретарь ГНЦЛС, доктор биологических наук, профессор Н.Ф. Маслова остановилась на актуальности проблемы безопасности лекарственных средств. Эта проблема обусловлена внедрением в медицинскую практику большого числа препаратов, обладающих высокой биологической активностью, сенсibilизацией населения биологическими и химическими веществами, нерациональным использованием лекарств, медицинскими ошибками и применением некачественных препаратов. Если раньше в качестве классического примера препарата, вызывающего тяжелые нарушения, приводилось снотворное средство талидомид, то сегодня, по данным ВОЗ и 56 национальных центров по контролю безопасности лекарств различных стран мира, участвующих в международной программе по мониторингу лекарств, можно привести громадный список лекарственных препаратов, пищевых добавок и лекарственных трав, обладающих серьезными побочными эффектами. Поэтому становится ясно, насколько актуальна проблема контроля качества лекарственных средств на этапе их доклинического токсикологического исследования. Этот контроль обеспечивается тщательным соблюдением правил надлежащей лабораторной практики (GLP) при проведении оценки безопасности лекарственных средств.

В докладе Н.Ф. Маслова остановилась на истории развития, сфере применения правил GLP, основных терминах, используемых в исследовательской работе, и выразила надежду на то, что в Украине будет постепенно внедряться система GLP. Делать это нужно

уже сегодня, чтобы обеспечить безопасность, качество и конкурентоспособность отечественных лекарственных препаратов.

В своих докладах заведующая лабораторией, кандидат биологических наук Н.С. Никитина осветила основные этапы правильной организации и планирования доклинических испытаний безвредности лекарственных средств согласно GLP, обязанности руководителя испытаний, подробно изложила правила оформления документов, определяющих объем намечающихся исследований (рабочий план, протокол испытаний); остановилась на регистрации первичных данных, оформлении заключительного отчета, устройстве и работе архива. Большой интерес вызвала у присутствующих информация о программе обеспечения качества испытаний — внутренней системе контроля, предназначенной для того, чтобы удостовериться в соответствии исследований правилам GLP.

В докладе кандидата биологических наук И.П. Дзюбы были подробно изложены принципы и порядок разработки Стандартных рабочих методик — руководящих унифицированных документов, стандартизирующих практически все этапы доклинических исследований токсичности. В простой и доступной форме рассмотрены конкретные примеры составления Стандартных рабочих методик, обоснована их важность, как одного из основных элементов GLP, выполняющего функцию гаранта качества и достоверности результатов исследования.

Заведующий экспериментально-биологической клиникой ГНЦЛС Н.Н. Тутов подробно доложил о современных требованиях к устройству и оборудованию экспериментально-биологической клиники, качеству лабораторных животных, условиям их содержания.

Большое внимание в докладе было уделено гуманному обращению с животными, подчеркивалась необходимость строжайшего соблюдения ветеринарных норм их содержания, излагались подходы к доэкспериментальному тестированию животных. Интерес слушателей вызвали образцы некоторых Стандартных рабочих методик, регламентирующих деятельность экспериментально-биологической клиники.

Заведующая сектором, кандидат биологических наук Ю.Б. Ларьяновская подробно остановилась на основных методических подходах и объеме исследований по патоморфологии при изучении острой, субхронической и хронической токсичности лекарственных препаратов, рассказала о Стандартных рабочих методиках, регламентирующих все этапы

патоморфологических работ. Кроме того, были продемонстрированы образцы документации, отражающей результаты исследования. В докладе были приведены результаты собственных наблюдений и литературные данные о целесообразности применения различных методов эвтаназии лабораторных животных, обобщены представления об оценке и интерпретации патологоанатомических данных, полученных в результате испытаний.

В программу семинара входило также посещение экспериментально-биологической

клиники и знакомство с устройством архива для подлежащих хранению биологических образцов в соответствии с требованиями GLP.

Все доклады были заслушаны с большим вниманием, вызвали ряд вопросов, на которые были даны исчерпывающие ответы.

На основании проведенного семинара можно сделать вывод, что семинарские занятия были актуальны, своевременны и дали возможность их участникам почерпнуть много необходимой информации.

Маслова Н.Ф., Никитина Н.С., Ларьяновская Ю.Б., Дзюба И.П., Тутов Н.Н.
Государственный научный центр лекарственных средств

Вітчизняні виробники лікарських засобів

Открытие производства жидких стерильных форм на ОАО «Концерн Стирол»

Сегодня одной из главных задач государства является забота о здоровье и благосостоянии украинских граждан. Ведущая роль в этой связи отводится реализации программ, направленных на развитие фармацевтической промышленности, которая призвана обеспечивать потребителей высококачественными, эффективными лекарственными средствами по доступным ценам.

Ведущее предприятие отрасли - компания «Стиролфарм» ОАО «Концерн Стирол» первой в Украине и республиках СНГ начала производить лекарственные препараты в соответствии с нормами Надлежащей Произ-

водственной Практики (GMP). Это одно из наиболее современных по техническому оснащению фармацевтических предприятий Украины.

Сейчас компания «Стиролфарм» выпускает свыше 35 лекарственных препаратов различных фармакотерапевтических групп — витамины, анальгетики, противовоспалительные, антиаллергические, противомикробные и др. К концу 2001 г. планируется увеличение ассортимента выпускаемой лекарственной продукции до 60 препаратов.

Стратегия компании «Стиролфарм» — это стратегия развития. Следуя этой стратегии,

предприятие расширяет свои мощности на основе новейших производственных технологий.

25 мая 2001 г. на концерне «Стирол» состоялось торжественное открытие производства жидких стерильных лекарственных средств в форме шприц-тюбиков и шприц-капельниц.

На церемонии открытия присутствовали Янукович В.Ф. — глава Донецкой областной государственной администрации; Лушников И.Н. — председатель Украинского Национального Фонда взаимопонимания и примирения; Рогач В.А. — мэр г. Горловка; Черненко В.Г. — председатель Комитета Верховной Рады по здравоохранению, народный депутат



Украины; Георгиевский В.П. — директор Государственного научного центра лекарственных средств, директор Научно — экспертного фармакопейного центра; Рыбак В.В. — народный депутат Украины, мэр г. Донецка; Новик А.М. — народный депутат Украины; Буряк С.В. — председатель правления «Брок-бизнесбанка»; Звягильский Е.Л. — народный депутат Украины и другие почетные гости, что подтверждает важность создания такого уникального производства для Украины.

Проект производства жидких стерильных лекарственных средств осуществлен американской компанией «International Trade Club, inc.». (Базовый инжиниринг фирмы «Cambridge Pharmaceuticals»). Воплощение идеи в жизнь стало возможным после одобрения проекта Советом по вопросам специальных экономических зон и специального режима инвестиционной деятельности в Донецкой области. Финансирование производства жидких стерильных лекарственных форм компании «Стиролфарм» осуществлялось при участии Государственного Инвестиционного Фонда Украины (в настоящее время — Государственная инвестиционная компания Украины). Общая стоимость проекта — 9,98 млн долларов США.

Производство организовано в соответствии с требованиями GMP по принципу «чистых комнат» — помещений, собранных из металлических модульных панелей фирмы «Retan», Бельгия, с постоянно контролируемые показаниями микроклимата (относительная влажность, температура, регулярность циркуляции воздуха, перепад давления, концентрация микрочастиц и т.д.). Очистка воздуха, подаваемого в помещения производства инъекционных растворов, проводится в три этапа с помощью очистных фильтров, в

результате чего эффективность очистки воздуха от микрочастиц составляет 99,97 %. Температура чистых комнатах (летом 23 °С; зимой 21 °С) обеспечивается системами кондиционирования.

Производственный процесс осуществлен на современном технологическом оборудовании ведущих итальянских и английских фирм: машиной для производства инъекционных растворов «Сог-с.г.1» (фирмы BRAM & COR, Италия); стерилизационными камерами «DLOG 1885 м³» (DE LAMA S.p.A — PAVIA, Италия); сборочным автоматом «98/L/N-A» (MARCOLINI), позволяющим собирать шприц-тюбики; компактной линией «SYFPAC» COR s.r.l. (фирмы «Brevetty Angelo», Италия) по наполнению и герметизации шприц-тюбиков и тюбик-капельниц (объемом 5 мл и 10 мл) из высококачественного полиэтилена и полипропилена.

Проектная мощность производства инъекционных препаратов и глазных капель в полимерной упаковке — 20 млн доз в год.

В настоящее время сотрудниками компании «Стиролфарм» совместно с фирмами «INFUSIA» и «LAB FARMA», Чехия, осуществляется процесс валидации — тестирования условий производства и обеспечения контроля лекарственной продукции на предмет соответствия требованиям GMP, ВОЗ и ЕЭС.

Проект медико-биологической клиники (виварий ОАО «Концерн «Стирол») прошел квалификацию проекта «Design Qualification», проведенную французской фирмой «Сертифарм». Строительство вивария находится на завершающей стадии и в дальнейшем будет осуществлена его сертификация международными инспекторами из Германии согласно нормам и правилам GMP. На сего-

дняшний день виварий такого уровня является единственным в Украине и странах СНГ.

Ассортимент жидких стерильных лекарственных форм, производимых компанией «Стиролфарм» в 2001 г., составит более 10 лекарственных средств различных фармакотерапевтических групп, применяемых в экстремальной медицине и офтальмологии. Это: синтетический анальгетик центрального действия «Бутарфанола тартрат», спазмолитик «Платифиллин», дыхательный аналептик «Кордиамин» — в виде шприц-тюбиков и препараты для офтальмологии в форме тюбик-капельниц: «Сульфацил на-



трия" — капли с противовоспалительным действием, "Тимолола малеат" — противоглаукомное средство; "Дексаметазон" — капли с противоаллергическим и противовоспалительным эффектом и др.

Основным разработчиком технологии и аналитической нормативной документации препаратов, выпускаемых компанией "Стиролфарм", является Государственный научный центр лекарственных средств МОЗ и НАН Украины (г. Харьков).

Ляшенко А.В.

Директор компании «Стиролфарм»

Таким образом, используя самое совершенное оборудование, применяя новейшие технологии и приемы организации труда, компания «Стиролфарм» сохраняет ведущее место среди отечественных производителей лекарственных средств и непрерывно увеличивает выпуск лекарственных препаратов различных фармакотерапевтических групп.

До видання Державної Фармакопеї України

2.6.8. Пірогени

(проект загальної статті Державної Фармакопеї України)

Автори: завідувач лабораторією загальної фармакології Державного наукового центру лікарських засобів (ДНЦЛЗ), старший науковий співробітник, кандидат медичних наук **Чайка Л.О.**; завідувачка лабораторією фармацевтичного аналізу Науково-експертного фармакопейного центру, кандидат фармацевтичних наук **Хованська Н.П.**; старший науковий співробітник лабораторії загальної фармакології ДНЦЛЗ, кандидат біологічних наук **Гомон О.М.**; науковий співробітник лабораторії загальної фармакології ДНЦЛЗ **Меркулова Ю.В.**

Випробування на пірогени полягає у вимірюванні підвищення температури тіла, спричиненого у кроликів внутрішньовенним введенням стерильного розчину випробовуваного лікарського засобу.

Добір тварин. Використовують здорових статевозрілих кроликів обох статей масою не менше 1.5 кг, які дістають повноцінне і збалансоване харчування без антибіотиків і не втрачають масу тіла протягом тижня, що передує випробуванню. Кролик не може бути використаний у випробуванні на пірогени:

- а) якщо він був використаний у випробуванні на пірогени з негативним результатом протягом попередніх 3 днів;
- б) якщо він був використаний у попередні 3 тижні у випробуванні на пірогени, в якому зразок не витримав випробування.

Приміщення для тварин. Кроликів утримують нарідно в тихому приміщенні з підходящою сталою температурою. Напередодні увечері і до повного завершення випробування кроликів позбавляють їжі; протягом випробування позбавляють води. Випробування проводять у тихій кімнаті, де немає ризику збудження тварин, і в якій температура не відрізняється більше як на 3 °С від температури в житлових приміщеннях для кроликів або в

яких кроликів утримували, принаймні, протягом 18 год перед випробуванням.

Матеріали. Сляний посуд, шприци та голки. Ретельно миють увесь сляний посуд, шприци та голки водою для ін'єкцій і прогрівають гарячим повітрям при температурі 250 °С протягом 30 хв або при температурі 200 °С протягом 1 год.

Фіксуєчі клітки. Фіксуєчі клітки для кроликів, температуру яких вимірюють за допомогою електричного пристрою, мають бути виготовлені таким чином, щоб тварини фіксувалися лише за допомогою вільно закріплених за шию хомутів; тулуб залишається відносно вільним, щоб кролики могли сидіти в звичайному положенні. Їх не утримують за допомогою ременів або інших подібних методів, які можуть спричинити шкоду тварині.

Тварин поміщають у клітки не менше, як за 1 год до першого вимірювання температури і залишають у них протягом випробування.

Термометри. Використовують термометр або електричний пристрій, що визначають температуру з точністю до 0.1 °С, і вводять у пряму кишку кролика на глибину близько 5 см. Глибина введення пристрою стала у кожного кролика у кожному випробуванні. При використанні електричного пристрою,

його можна залишити у цьому положенні протягом усього випробування.

Попереднє випробування. Після добору тварин за один-три дні до випробування зразка тим тваринам, яких не використовували протягом попередніх 2 тижнів, вводять внутрішньовенно 10 мл на кілограм маси тіла апірогенний 9 г/л розчин натрію хлориду, підігрітий до температури 38.5 °С. Реєструють температуру тварин, починаючи за 90 хв до ін'єкції і продовжуючи протягом 3 год після ін'єкції розчину. Будь-яка тварина, у якої виявляється зміна температури більше як на 0.6 °С, не використовується в основному випробуванні.

Основне випробування. Випробування проводять, використовуючи групу із 3 кроликів.

Підготовка і уведення випробовуваного зразка. Перед уведенням випробовуваний розчин нагрівають приблизно до температури 38.5 °С. Випробовуваний зразок може бути розчинений або розведений в апірогенному розчині 9 г/л натрію хлориду або іншому розчиннику, зазначеному в окремій статті. Розчин повільно вводять у крайову вену вуха кожного кролика протягом не більше 4 хв, якщо немає інших зазначень в окремій статті. Кількість випробовуваного зразка, що вводиться, залежить від його властивостей і зазначається в окремій статті. Об'єм, що вводиться, має бути не менше як 0.5 мл і не більше як 10 мл на кілограм маси тіла.

Визначення вихідної і максимальної температури. «Вихідна температура» кожного кролика - це середнє значення із двох показань температур, зареєстрованих у кролика з інтервалом 30 хв протягом 40 хв, безпосередньо передуючих уведенню випробовуваного зразка. «Максимальна температура» кожного кролика є найвищою зареєстрованою температурою у даного кролика протягом 3 год після ін'єкції. Температуру кожного кролика реєструють з інтервалом не більше 30 хв, починаючи не раніше як за 90 хв перед уведенням випробовуваного зразка і продовжуючи протягом 3 год після уведення. Різницю між максимальною температурою і вихідною температурою для кожного кролика беруть за його реакцію. Якщо ця різниця від'ємна, результат оцінюють як нульову реакцію.

Кроликів, у яких при визначенні вихідної температури виявляють відмінності між двома послідовними температурними показниками більше як на 0.2 °С, виключають із випробування. У будь-якому випробуванні використовуються лише ті кролики, вихідні температури яких не різняться між собою

більше як на 1 °С. Кроликів, що мають вихідну температуру вище 39.8 °С або нижче 38.0 °С, виключають із випробування.

Інтерпретація результатів. Випробування проводять спочатку на групі з 3 кроликів, при необхідності далі повторюють на наступних групах із 3 кроликів до загальної кількості чотири групи, у залежності від одержаних результатів. Якщо сумарна реакція у першій групі не перевищує значення, наведеного у другій колонці Таблиці 2.6.8.-1, зразок витримує випробування. Якщо сумарна реакція перевищує значення, наведене у другій колонці таблиці, але не перевищує значення, наведене у третій колонці таблиці, випробування повторюють, як зазначено вище. Якщо сумарна реакція перевищує значення, наведене у третій колонці таблиці, зразок не витримує випробування.

Таблиця 2.6.8. -1

Кількість кроликів	Зразок витримує випробування, якщо сумарна реакція не перевищує	Зразок не витримує випробування, якщо сумарна реакція перевищує
3	1.15 °С	2.65 °С
6	2.80 °С	4.30 °С
9	4.45 °С	5.95 °С
12	6.60 °С	6.60 °С

Кроликів, використаних раніше у випробуванні на пірогени, у якому середнє підвищення температури перевищило 1.2 °С, виключають із випробування.

N

У тому випадку, коли виробництво лікарського засобу не проводиться у відповідності до вимог Належної виробничої практики (НВП, GMP), установлених у Європейському Співтоваристві, до даного лікарського засобу ставляться такі вимоги до випробування на пірогени¹.

Випробування на пірогени виконують із метою обмежити небезпеку пропасної реакції пацієнтів на ін'єкційне уведення ліків і гарантувати відповідну їх якість і безпеку.

Випробування полягає у вимірюванні рівня підвищення температури тіла кроликів після ін'єкційного уведення стерильного розчину лікарського засобу.

Скляний посуд, шприци, голки, розчинники. Скляний посуд, шприци і голки мають бути ретельно вимиті водою для ін'єкцій і депірогенізовані гарячим повітрям при темпе-

¹ У даних вимогах використані матеріали Фармакопеї США - із дозволу Фармакопеї США.

ратурі 250 °С протягом 30 хв або при температурі 200 °С протягом 1 год. Вода та інші розчинники, що використовують для промивання зазначених пристроїв або для розчинення випробовуваних зразків, мають бути апірогенними і стерильними.

Термометри. Використовують термометри, що мають точність вимірювання ± 0.1 °С і дозволяють зареєструвати максимальні показання протягом не більше 5 хв.

Для стандартизації умов випробування можуть бути використані багатоканальні пірогентестери, які дозволяють здійснювати автоматизований моніторинг температури одночасно на великій кількості тварин у стандартних для кожної умовах.

Добір тварин. Умови утримання

Використовують здорових статевозрілих кроликів обох статей, масою тіла не менше 1.5 кг, не альбіносів. Протягом тижня, передуючого випробуванню, кролики не мають втрачати у масі.

Одного і того самого кролика використовують для випробування не раніше як через 2 доби, якщо уведений йому у попередньому випробуванні зразок був визнаний апірогенним, і не раніше як через 2 тижні, якщо у попередньому випробуванні на пірогени зареєстровано підвищення його температури на 0.6 °С і більше.

Кроликів, яких вперше використовують для випробувань на пірогени, попередньо готують до процедури випробування, витримуючи їх протягом не більше 7 діб і здійснюючи з ними усі підготовчі процедури (огляд, зважування, вимірювання температури) згідно до розділів "Добір тварин. Умови утримання" і "Методика випробувань", за винятком ін'єкції.

Порядок повторного використання кроликів, на яких випробовували зразки, що мають антигенні властивості, має бути зазначений в окремій статті.

Умови утримання. Кроликів утримують нарідно в стандартних клітках на повноцінному збалансованому харчуванні, в ізольованому від шуму та інших збуджуючих впливів приміщенні при температурі від 20 °С до 23 °С. Відхилення від вибраної температури мають бути не більше ± 3 °С.

Методика випробування

Випробування проводять поетапно. На I етапі його виконують на 3 кроликах. При необхідності II етапу, його виконують на 5 кроликах. Увечері напередодні випробування у тварин забирають корм і не дають його до

повного завершення випробування, у перебігу якого їм не дають також воду.

Не менше як за 18 год до випробування дібраних кроликів переводять до окремого ізольованого тихого приміщення, призначеного лише для випробування на пірогени і в якому умови подібні до тих, у яких тварини утримувалися до цього.

Визначення вихідної і максимальної температур. Не більше як за 30 хв до ін'єкції випробовуваного зразка вимірюють "вихідну температуру", що є базовою при визначенні будь-якого підвищення температури у даного кролика, викликаного ін'єкцією випробовуваного зразка. Вихідна температура кроликів в одній групі має розрізнятися не більше як на ± 1 °С і має бути не вище 39.8 °С.

"Максимальна температура" — це найвища температура у даного кролика протягом 3 год після ін'єкції випробовуваного зразка. Різницю між вихідною і максимальною температурою кожного кролика враховують як "максимальне підвищення температури".

Піготівка і уведення випробовуваного зразка. Реєстрація температури

Кількість одноразово відібраної проби випробовуваного зразка має бути достатньою для проведення випробування на вісьмох кроликах.

Випробовуваний зразок вводять без додаткового розведення, якщо немає інших зазначень в окремій статті. Сухі лікарські засоби для парентерального застосування вводять у концентраціях і розчинниках, передбачених інструкцією для медичного застосування, якщо немає інших зазначень в окремій статті.

Розчин випробовуваного зразка, нагрітого перед ін'єкцією до температури 37.2 °С, вводять не пізніше як через 30 хв після вимірювання вихідної температури у крайову вену вуха.

Розчин вводять в об'ємі від 0.5 мл до 10 мл на 1 кг маси тіла повільно протягом від 2 хв до 4 хв, якщо в окремій статті немає інших зазначень про швидкість або шляхи уведення (підшкірно, внутрішньом'язово, внутрішньоочеревинно). Доза випробовуваного зразка залежить від його біологічної активності і зазначається в окремій статті.

Температурний датчик вводять у пряму кишку на глибину від 7 см до 9 см, що має бути незмінною протягом усього випробування. Температуру тіла кроликів реєструють кожні 30 хв протягом 3 год після ін'єкції випробовуваного зразка, визначаючи у кожного кролика максимальне підвищення температури. При використанні пірогентестерів

температурний датчик залишають у прямій кишці протягом усього випробування. При цьому кроликів утримують у фіксуєчючих клітках за допомогою м'яко закріплених навколо шиї хомутів, щоб не завдати їм болю і дозволити тулубу знаходитися у фізіологічному положенні протягом усього випробування. Кроликів поміщають у ці клітки не менше як на 1 год до першого вимірювання температури і залишають у них протягом усього випробування.

Інтерпретація результатів

Будь-яке зниження температури вважають нульовим підвищенням. Якщо у жодно-

го з 3 кроликів не відмічено максимального підвищення температури на 0.5 °C і більше, випробовуваний зразок відповідає вимогам щодо відсутності пірогенів. Якщо хоча б у одного кролика відмічено максимальне підвищення температури на 0.5 °C і більше, випробування продовжують, використовуючи 5 інших кроликів.

Якщо не більше як у 3 із 8 кроликів відмічено індивідуальні максимальні підвищення температури на 0.5 °C і більше, і якщо сума вісьмох індивідуальних максимальних підвищень температури не перевищує 3.3 °C, випробовуваний зразок відповідає вимогам на відсутність пірогенів.

Пояснительная записка к проекту общей статьи «Пирогены» Государственной Фармакопеи Украины

Испытание на пирогены является одним из наиболее распространенных биологических тестов, характеризующих качество и безопасность инъекционных лекарственных средств. Новейшие зарубежные фармакопеи [1-3] продолжают включать этот тест в общие монографии, несмотря на все более широкое мировое использование теста на бактериальные эндотоксины.

В Украине до настоящего времени испытание на пирогены осуществляется в соответствии с Государственной Фармакопеей СССР XI издания (ГФ XI), изданной в 1989. После этого вышел ряд новых изданий ведущих зарубежных фармакопей — Европейской, Великобритании, США. В 1999 году в России опубликован проект соответствующей общей монографии готовящейся ГФ XII [5].

В этих фармакопеях соответствующие монографии, называемые «Тест на пирогены» (BP, USP), «Пирогены» (EP), или «Испытание на пирогенность» (ГФ XI, проект ГФ XII), существенно отличаются от общей статьи «Испытание на пирогенность» в ГФ XI по большинству разделов.

Настоящая монография подготовлена на основе сравнительного анализа требований к испытанию на пирогены в указанных фармакопеях, а также опыта, накопленного за последние 4 года в лаборатории фарманализа Научно-экспертного фармакопейного центра при контроле качества лекарственных средств на пирогены. Рекомендации, заложенные в ней, базируются на концепции, что требования к данному испытанию должны быть:

1. Достаточно «жесткими» при принятии решения о непригодности испытуемого ле-

карственного средства (ЛС), чтобы гарантировать его соответствующую безопасность для пациентов.

2. Достаточно осмотрительными и взвешенными при принятии решения о том, что испытуемое ЛС является пирогенным, чтобы не допустить ошибки, которая может привести к ощутимым убыткам для производителя ЛС.

3. Ясными и четкими в изложении терминологии, методики, учета и интерпретации результатов, чтобы испытание можно было легко и точно воспроизвести, не допуская каких-либо двусмысленных толкований.

4. Максимально экономичными в расходовании животных, материалов и трудовых затрат.

5. Максимально близкими по принципиальным вопросам к современным требованиям ведущих зарубежных фармакопей, но учитывающими реальные условия производства инъекционных препаратов на отечественных предприятиях, работающих пока не в системе GMP.

При ретроспективном анализе указанных фармакопей обращает внимание, что в большинстве из них соответствующие монографии остаются неизменными с 1988-90 гг., и только в USP 23 тест на пирогены в 1995 г. был принципиально пересмотрен по сравнению с USP 22.

Требования различных фармакопей к отбору животных, условиям содержания, предельным показателям их температуры на этапах отбора и отдельным деталям методики испытания приведены в Табл. 1. Как видно из нее, по большинству показателей, не имеющих существенного влияния на надежность

результатов испытания или его экономичность, эти требования совпадают или являются близкими.

Наиболее существенные различия касаются следующих показателей:

а/ предварительного испытания реактивности на внутривенную инъекцию 0,9 % раствора натрия хлорида у кроликов, которых впервые используют для испытания на пирогены;

б/ частоты измерения температуры тела кроликов в ходе испытания.

Опыт показывает, что на практике предварительное испытание в том виде, как рекомендуют ГФ XI и фармакопей стран Европы, не выполняется, т.к. не повышая надежность результатов испытания, оно повышает его трудоемкость и стоимость. Вполне эффективной и менее трудоемкой является процедура предварительной подготовки кроликов, рекомендуемая USP и в проекте ГФ XII, когда животных выдерживают 1 неделю, в течение которой с ними осуществляют все подготови-

тельные процедуры (осмотр, взвешивание, измерение температуры), за исключением инъекции.

Второй из указанных показателей – частота термометрии – имеет принципиально важное значение для повышения надежности результатов испытания на пирогены, т.к. при 60-минутном интервале (ГФ XI, проект ГФ XII) может быть пропущен факт пирогенной реакции. Риск такой ошибки значительно снижается при 30-минутном интервале (USP, EP, BP), а широко используемые за рубежом электронные автоматизированные устройства (пирогентестеры) обеспечивают частоту измерения температуры каждые 15 мин.

Отличительной особенностью USP является также привычная для отечественных служб контроля качества и более экономная 2-х этапная схема испытания не более, чем на 8 кроликах, тогда как фармакопей стран Европы предусматривают 4-х этапную схему на 12 кроликах.

Таблица 1

Требования фармакопей к критериям отбора, условиям содержания кроликов и некоторым методическим деталям испытания на пирогены

Фармакопей	Масса тела, кг		Температура тела, °C				t° помещения, °C	Раствор испытуемого препарата			Термометрия	
	lim ₁	lim ₂	lim ₁	lim ₂	lim ₃	lim ₄		t°, °C	Продолжительность введения, мин	Объем введения, мл/кг	Глубина введения датчика, см	Частота термометрии, мин
ГФ XI	2.0-3.5	±0.5	±0.4	±0.2	38.5-39.5	нр	нр/±2	37°	2	до 10	7-9	60
EP 3 изд.	≥1.5	нр	±0.6	±0.2	38.0-39.8	±1	нр/±3	≈38.5°	не >4	0.5-10	≈5	30
BP, 98	≥1.5	нр	±0.6	±0.2	38.0-39.8	±1	нр/±3	≈38.5°	не >4	0.5-10	≈5	30
USP 24	нр	нр	Тест не проводят	нр	не >39.8	±1	20-23 /±3	37±2°	не >10	до 10	не <7.5	30
ГФ XII (проект)	2.0-3.5	нр	Тест не проводят	±0.2	38.5-39.5	±1	20/±3	≈38.5°	не >2	0.2-10	7-9	60
ГФУ (проект)	нр	нр	Тест не проводят	нр	не >39.8	±1	20-23 /±3	37±2°	2-4	0.5-10	7-9	30

Примечания:

- нр - не регламентируется
- Масса тела: lim₁ - предельные требования при отборе в тест, lim₂ - предел различий среди кроликов, отобранных в тест.
- Температура тела: lim₁ - предел отклонений от исходной температуры на введение 0.9% NaCl в предварительном тесте.
lim₂ - предел колебаний между двумя последовательными измерениями при определении исходной температуры.
lim₃ - требования к исходной температуре при отборе в тест.
lim₄ - предел различий среди кроликов, отобранных в тест.
- t° помещения: температура в помещениях для содержания кроликов и испытания/предел отклонений

Таким образом, по большинству показателей, приведенных в Табл. 1, сравниваемые фармакопеи, в целом, близки между собой, но в USP некоторые детали подготовки и самого испытания имеют очевидные преимущества, связанные с их меньшей трудоемкостью и большей экономичностью.

В связи с этим, проект настоящей монографии по процедуре подготовки и соответствующим деталям методики испытания представилось целесообразным изложить в соответствии с USP. Незначительные отличия от USP состоят в конкретизации продолжительности введения раствора испытуемого препарата в течение 2-4 мин, т.к. в реальной практике не возникает необходимости и технически сложно проводить инъекционное введение в течение 10 мин, а также в уточнении нижней границы объема вводимого раствора (0.5 мл), поскольку в USP регламентируется только верхняя граница (10 мл).

Дальнейшая процедура испытания на пирогены и интерпретация его результатов в сравниваемых фармакопеях существенно различаются по схеме постановки опыта, пределам максимального повышения температуры тела животных и интерпретации результатов при принятии решения (Табл. 2).

Как указано выше, в USP и в ГФ-XI предусмотрена 2-х этапная постановка испытания по схеме «3 + 5», тогда как в EP, BP и проекте ГФ XII - 4-х этапная по схеме «3 + 3 + 3 + 3».

По результатам I этапа, который все фармакопеи предусматривают на 3-х кроликах, может быть принято одно из трех возможных решений:

1 ЛС является непирогенным;

2 Необходимо дополнительное тестирование ЛС на пирогены;

3 ЛС является пирогенным.

Согласно USP и проекта ГФ XII на I этапе возможен только один из двух первых вариантов, и не допускается принятие решения, что ЛС является пирогенным.

Второй принципиальной особенностью USP является то, что решение на I этапе принимается по результатам регистрации индивидуального максимального повышения температуры (МПТ_i) у каждого кролика, а не по сумме МПТ у 3-х кроликов, как это предусмотрено в фармакопеях стран Европы и в ГФ XI. Такой подход снижает до минимума вероятность ошибочного решения о непирогенности ЛС, что произойдет, если суммарное МПТ (МПТ_Σ) у 3-х кроликов укладывается в границы фармакопейных требований, но при этом игнорируется высокое индивидуальное МПТ (МПТ_i) хотя бы у одного из кроликов. Риск такой ошибки особенно ощутим для ГФ XI, которая допускает наивысший среди других фармакопей предел МПТ_Σ = 1.4°, при котором ЛС признается непирогенным.

Близким к USP по двум указанным принципиально важным требованиям является проект монографии для ГФ XII, хотя наряду с учетом МПТ_i, в нем предлагают учитывать на I этапе также МПТ_Σ (при таком же как в USP расчетном МПТ_{ср} = 0.4°).

Как видно из табл. 2, на I этапе большинство фармакопей принимают решение о непирогенности ЛС на основе практически равных расчетных МПТ_{ср}, составляющих 0.38°-0.4°, и только требования ГФ XI являются ощутимо более «мягкими»: МПТ_{ср} = 0.47°.

Таблица 2

Требования фармакопей при принятии решения по результатам I этапа испытания ЛС на пирогены на 3 кроликах

Фармакопея	Решение по результатам термометрии						
	Непирогенный			Необходимо дополнительное испытание		Пирогенный	
	МПТ _i	МПТ _Σ	МПТ _{ср}	МПТ _i	МПТ _Σ	МПТ _i	МПТ _Σ
ГФ XI	нр	≤1.4°	0.47°	нр	≥1.5° но ≤2.2°	нр	>2.2°
USP 23	<0.5°	≤1.2°*	0.4°	≥0.5°	нр	нр	нр
EP 3 изд., BP, 98	нр	≤1.15°	0.38°	нр	>1.15° но ≤2.65°	нр	>2.65°
ГФ XII	<0.5°	≤1.2°	0.4°	≥0.5°	>1.2°	нр	нр

Примечания:

1. нр - не регламентируется

2. МПТ_i – максимальное индивидуальное повышение температуры у каждого кролика

3. МПТ_Σ - максимальное повышение температуры по сумме МПТ_i у 3-х кроликов

4. МПТ_{ср} – расчетное среднее от МПТ_а

*Приведено значение при МПТ_i = 0.4°, т.к. МПТ_а в общей монографии не регламентируется, а при МПТ_i = 0.5° препарат требует дополнительного тестирования.

Таблица 3

Требования фармакопей при принятии решения по сумме результатов I и дополнительных этапов испытания на пирогены

Фармакопея	Этапы испытания (число кроликов)	Решение по результатам термометрии МПТ _Σ (МПТ _{ср.})		
		Непирогенный	Необходимо дополнительное испытание	Пирогенный
ГФ XI	I+II (3+5)	≤3.7° (≤0.46°)	нр	≥3.8° (>0.47°)
USP 23	I+II (3+5)	≤3.3° (≤0.41°)	нр	>3.3° (>0.41°)
EP 3 изд., ВР,98	I+II (3+3)	≤2.8° (≤0.47°)	>2.8 но ≤4.3°	>4.3° (>0.72°)
	I+II+III (3+3+3)	≤4.45° (≤0.49°)	>4.45 но ≤5.95°	>5.95° (>0.66°)
	I+II+III+IV (3+3+3+3)	≤6.6° (≤0.55°)	нр	>6.6° (>0.55°)
ГФ XII (проект)	I+II (3+3)	≤2.6° (≤0.43°)	>2.6 но ≤3.0° *	>3.0° (>0.5°)
	I+II+III (3+3+3)	≤4.0° (≤0.44°)	>4.0 но ≤4.5° *	>4.5° (>0.5°)
	I+II+III+IV (3+3+3+3)	≤5.4° (≤0.45°)	нр	>5.4° (>0.45°)

Примечания:

1. нр - не регламентируется

2. МПТ_а - максимальное повышение температуры по сумме индивидуальных МПТ_i на первом и дополнительных этапах теста.

3. Цифры в скобках - МПТ_{ср.}

* Имеется также дополнительная регламентация о числе животных с МПТ_i >0.5°

Однако, в требованиях фармакопей стран Европы на I этапе испытания имеется необъяснимый методический момент: указывается, что ЛС признается непирогенным, если МПТ_Σ ≤1.15°. Непонятно, как можно измерять температуру с точностью до 0.05°, если регламентируемая этими и другими фармакопеями точность термометров ограничивается только 0.1 °С?

Таким образом, при учете результатов I этапа испытания требования USP и проекта ГФ XII, будучи столь же «жесткими», как и фармакопей стран Европы и более жесткими, чем ГФ XI, отличаются от них, как большей осмотрительностью, не допуская решения о пирогенности препарата без дополнительного испытания, так и предельно четким и достаточно обоснованным учетом результатов по индивидуальному МПТ_i у каждого кролика.

Требования различных фармакопей к учету и интерпретации результатов продолжают различаться и на дополнительных этапах испытания, если по результатам I этапа было принято решение о необходимости их проведения (табл. 3).

Как видно из табл. 3, при принятии решения о непирогенности ЛС по сумме результатов I+II этапов, требования USP практически не изменяются по сравнению с I этапом: расчетное значение МПТ_{ср.} ≤0.41°. Близкими к USP по сумме I+II этапов по данному расчетному показателю являются требования проекта ГФ XII (МПТ_{ср.} ≤0.43°).

Ощутимо смягчаются по сумме I+II этапов требования фармакопей стран Европы, допускающих заметное повышение предельной температуры на введение раствора испытуемого препарата (МПТ_{ср.} ≤ 0.47°). Следует также отметить, что принятие окончательного решения по результатам I+II этапов на 6

кроликах (EP, BP) статистически менее надежно, чем на 8 кроликах (USP), а увеличение числа дополнительных этапов повышает трудоемкость и стоимость испытания.

Требования ГФ XI при признании ЛС непирогенным по сумме результатов I + II этапов являются более близкими к требованиям фармакопей стран Европы ($MPTT_{cp} \leq 0.46^\circ$).

При необходимости проведения III и IV этапов требования фармакопей стран Европы при признании ЛС непирогенным снижаются, о чем свидетельствует возрастание расчетных уровней $MPTT_{cp}$ (I + II + III: 0.49° ; I + II + III + IV: 0.55°), а значит последовательно снижается надежность теста как гаранта безопасности ЛС для пациента.

В проекте монографии ГФ XII при 4-х этапной схеме испытания, уровень требования при увеличении числа этапов не снижается ($MPTT_{cp}$ сохраняется практически неизменным), и при этом требования дополнительно ужесточаются регламентацией числа кроликов с $MPTT_1 \geq 0.5^\circ$.

Исходя из уровней $MPTT_{cp}$ как расчетного критерия оценки степени «жесткости» требований при признании ЛС пирогенным по сумме результатов I и дополнительного этапов испытания, степень «жесткости» требований сравниваемых фармакопей снижается в следующей последовательности: USP \geq проект ГФ XII \geq ГФ XI > EP = BP (табл. 3).

Таким образом, анализ приведенных выше данных показывает, что требования фармакопей стран Европы к подготовке, схеме постановки испытания на пирогены, учету и интерпретации результатов имеют ряд существенных отличий от других фармакопей и, прежде всего, от USP. Эти отличия касаются, главным образом, надежности теста как гаранта безопасности ЛС, его трудоемкости и экономичности. В этом плане более предпочтительными являются требования монографии USP 24.

Учитывая изложенное и то обстоятельство, что монография USP 24, в отличие от монографий фармакопей стран Европы, была относительно недавно (1995 г.) пересмотрена, представляется целесообразным принять ее требования за основу для национальной монографии «Испытание на пирогены» Государственной Фармакопеи Украины.

ЛИТЕРАТУРА

1. 2.6.8. Pyrogens // European Pharmacopoeia, 3rd Ed. - 1997. - 80-81.
2. Test for Pyrogens // British Pharmacopoeia. - 1998. - Vol. II. - A216-A217.
3. (151) Pyrogen Test // The United States Pharmacopoeia, XXIV. - 2000 - P. 1850.
4. Испытание на пирогенность // Государственная Фармакопея СССР. - XI изд. - М.: Медицина. - Вып. 2. - 1989. - С. 183-185.
5. Испытание на пирогенность (проект общей статьи для Фармакопей XII) // Фарматека. - 1999. - № 3. - С. 30-34.

Фітохімічні дослідження

УДК 615.322.582.998

Сластья Е.А.

Никитский Ботанический сад

Род *Sideritis*: систематика и применение

В статье представлен обзор по классификации и распространению растений рода железница, в том числе, во флоре Крыма, изучению химического состава дитерпеноидов, эфирных масел, оксикоричных кислот, флавоноидов и др., а также применению в народной и научной медицине.

Растения рода железница (*Sideritis*) семейства яснотковые (*Lamiaceae*) распространены большей частью в странах Средиземноморья. В СНГ род представлен тринадцатью видами, произрастающими на территории Украины и на Кавказе. Девять из них являются растениями, эндемичными для Крыма.

Железницы — это однолетние травы или многолетние полукустарники с войлочным опушением. Листья цельнокрайние или зубчатые. Соцветия собраны в ложные мутовки, образующие прерывистый ложный колос.

Прицветный лист отличается от стеблевых и покрывает ложную мутовку, либо похож на стеблевые.

В народной медицине железницы используются в качестве травяного чая, применяющегося при респираторно-воспалительных заболеваниях, расстройствах желудочно-кишечного тракта, при лечении язв и ран. Некоторые виды рода железница в Европе нашли применение в научной медицине благодаря выраженной противовоспалительной, антиаллергической и бактерицидной актив-

ности. Крымские многолетние растения применяются местным населением в виде чаев и почитаются за приятный, слегка лимонный аромат, высокие тонизирующие свойства и нежный вкус.

Украина, в частности Крым, богата разнообразием видов, хотя межвидовые различия слабо выражены, вместе с тем ресурсы и химический состав их мало изучены. В связи с этим род железница привлек наше внимание как объект исследования.

Классификация и ареалы распространения

В семействе яснотковые (губоцветные, *Lamiaceae*) место рода *Sideritis* определено в подсемействе *Stachydoideae*, колено *Margubieae* [1]. В мировой флоре род представлен приблизительно 170 видами. К. Линней (1737) в описании рода *Sideritis* представил растения Средиземноморского и Макаронезийского ареалов произрастания. Первая организация рода была предложена Willdenow (1800), основываясь на различиях прицветных листьев соцветий, он установил три группы: без прицветников, с цельными прицветниками и с зубчатыми прицветниками.

Затем, Bentham (1848) установил две секции в группе без прицветников: *Margubastrum* Tourn ex Moench (1794) — деревянистые растения Макаронезийского ареала и *Hesiodia* Moench (1794) — травянистые растения широкого географического распространения. Briquet (1835) разделил секцию *Hesiodia* на две: *Hesiodia* — почти правильная чашечка и *Burgsdorfia* Moench (1794) — неправильная чашечка, верхний зубец длиннее. Как бы то ни было, некоторые авторы El-Gazzar & Watson (1970), Heywood (1972) и Holliday (1979) [4] не признают деление секции *Hesiodia*.

Две другие группы, по Willdenow, образуют секции: *Sideritis* и *Empedoclia*.

Sideritis Bentham (1832) — деревянистые полукустарники, у которых прицветные листья крупнозубчатые, отличные от стеблевых. Секция *Sideritis* (= *Eusideritis*) эндемична для западного Средиземноморского региона, от Португалии до северной Италии в Европе и от северо-запада Марокко до северного Туниса в Африке.

Empedoclia Rafin-Caratteri (1810) — многолетние травы, деревенеющие у основания, прицветные листья цельные (сплошные), одевающие соцветие, отличные от стеблевых. Секция *Empedoclia* эндемична для восточного Средиземноморья (Италия, Балканы, Эгейские острова, Турция и Ближний Восток). Не-

которые виды, принадлежащие этой секции, были описаны ранее как род *Navicullaria* Heist ex Adans (1763).

Недавно Huynk (1972), основываясь на признаках пыльцы, предложил новую секцию *Empedocleopsis*, имеющую высокую степень специфичности в цветах и зернах пыльцы.

В настоящий момент существуют шесть секций рода *Sideritis* L., внутрисекционное деление рода представлено в Табл. 1.

Растения рода *Sideritis* — литофиты, поэтому чаще они растут в местах обнажения горных пород. Скалы, каменистые осыпи и плато гор — типичные для них условия произрастания. Некоторые виды приспособились к солончаковым почвам и известнякам. Другие, как сорные растения, растут повсеместно у обочин дорог, на полянах и пастбищах.

По экоморфности и световому режиму виды характеризуют как гелиофиты. В связи с этим все виды европейской флоры распространены в странах юга континента. В европейской части Средиземноморья растут виды трех секций. Следуя тенденции объединения и создания сборных видов, "Флора Европы" [4] приводит их в количестве двадцати восьми. Большая часть из них (секция *Sideritis*) растет в Испании, на юге Франции и в Португалии [2,4]. Менее требовательные к теплу виды секции *Hesiodia*, можно встретить и в Германии, и в средней полосе России. Эти виды характерны для всего Средиземноморья, восточная граница их ареала — Афганистан.

Основательную ревизию рода, в частности, секций Канарских островов, провели испанские исследователи [3,5]. В этих работах использованы методы химической таксономии.

Обитатели горных скал — железницы секции *Empedoclia* — произрастают в восточной части Средиземноморья. В Европе они представлены четырьмя видами. Наибольшее распространение, согласно «Флоре Европы» [4], имеет вид *S. syriaca* L., объединяющий в общем распространении растения Юго-Восточной Европы (от Сицилии до Крыма) и Юго-Западной Азии. В его составе *S. cretica.*, *S. gaeseri.*, *S. sicula.*, *S. taurica* и др. виды. Иного мнения придерживается Huber-Morath [6], рассматривая виды секции *Empedoclia* по отдельности, он приводит их анатомические и цитотаксономические различия. В подтверждение этим доводам приводятся различия химического состава [7].

Комплексного хемосистематического исследования этой секции еще не проведено.

Таблица 1

Классификация рода *Sideritis* L.

Секция	Подсекция	Вид (Таксон)
<i>Hesiodia</i>		<i>S. montana</i> L.
<i>Burgsdorfia</i>		<i>S. romana</i> L., <i>S. curvidens</i> Cav.
<i>Sideritis</i>	<i>Grandiflora</i>	<i>S. grandiflora</i> Salzm ex Benth.
	<i>Ovata</i>	<i>S. ovata</i> Cav., <i>S. borgiae</i> Andres
	<i>Camarae</i>	<i>S. camarae</i> Sennen., <i>S. brachycalyx</i>
	<i>Linearifolia</i>	<i>S. linearifolia</i> Lam., <i>S. alpina</i> Villars
	<i>Gymnocarpae</i>	<i>S. incana</i> L., <i>S. atlantica</i> Pomel.
	<i>Stachyoides</i>	<i>S. stachyoides</i> Willk.
	<i>Laciatae</i>	<i>S. laciatae</i> Font Quer
	<i>Hirsuta</i>	<i>S. hirsuta</i> L., <i>S. tomentosa</i> Pournet
	<i>Chamaedryfolia</i>	<i>S. chamaedryfolia</i> Cav.
	<i>Arborescens</i>	<i>S. arborescens</i> Salzm., <i>S. paulii</i> Pau
	<i>Flavovirens</i>	<i>S. leucantha</i> var. <i>flavovirens</i> Rouy
	<i>Leucantha</i>	<i>S. leucantha</i> Cav.
	<i>Angustifolia</i>	<i>S. angustifolia</i> Lag., <i>S. funkiana</i> Willk
	<i>Serrata</i>	<i>S. serrata</i> Lag., <i>S. fragrans</i> Costa
<i>Scordioides</i>	<i>S. scordioides</i> L., <i>S. crispata</i> Willd.	
<i>Marrubiastrum</i>	<i>Candicantes</i>	<i>S. candicans</i> Ait., <i>S. marmorea</i> Bolle
	<i>Canariensis</i>	<i>S. canariensis</i> L., <i>S. bolleana</i> Bornm.
	<i>Leucophae</i>	<i>S. argosphacelus</i> Clos, <i>S. macrostachya</i> Benth.
<i>Empedocleopsis</i>		<i>S. gomerae</i> Bolle, <i>S. nutans</i> Svent.
<i>Empedoclia</i>		<i>S. syriaca</i> L., <i>S. perfoliata</i> L., <i>S. roeseri</i> Bornm.

Крымские многолетники, признававшие-ся за один лишь вид *Sideritis taurica* «М.В.», представляют древний крымско-новороссийский эндем с явными малоазиатскими связями, распавшийся на несколько узко локализованных элементарных видов (Табл. 2).

S. montana L. в Крыму имеет, видимо, заносное происхождение. *S. comosa* Stanc. является самым распространенным видом, ее можно встретить на всей территории полуострова. Растет она на открытых горных поля-

нах на высоте до 1000 м над уровнем моря, в степной части, как сорное растение.

Ботаническая характеристика и место в семействе

Во «Флоре СССР» [1] виды разделены на две секции.

В секцию *Empedoclia* входят 10 видов флоры СССР. Это крымские виды: *S. taurica* Steph., *S. scytica* Juz., *S. chlorostegia* Juz., *S. atrinervia* Klok., *S. ajpetriana* Klok., *S. catillariss* Juz., *S. Marschalliana* Juz., *S. imbrex* Juz., *S.*

Таблица 2

Эколого - биологическая характеристика железниц секции *Empedoclia* в Крыму

Вид / Ряд	Ареал распространения	Место обитания, почва, высота над уровнем моря	Тип климата, время цветения	Встречаемость
Ряд I	ЮБК	Южные склоны гор	Высокогорный	
<i>Sideritis catillaris</i> Juz. Ж. блюдцевидная	от Ялты до с. Приветное, яйлы: Никитская, Бабуган, Демерджи, Караби, г. Чатыр-Даг	Скалистые выступы южных склонов гор, гликофит, 1100-1500 м	Высокогорный, влажный, прохладный, VII-IX	Обильно
<i>Sideritis ajpetriana</i> Juz. Ж. айпетринская	Ялтинская яйла, г. Ай-Петри	Скалистые выступы южных склонов гор, гликофит, 1100-1250 м	Высокогорный, влажный, прохладный, VII-IX	Обильно, узкий эндем
<i>Sideritis chlorostegia</i> Juz. Ж. зеленочешуйчатая	Запад от Фороса до Симеиза, север до с. Передовое, г. Ат-Баш, Ай-Петринская яйла до Байдарских ворот	Скалистые склоны гор, гликофит, 1000-1200 м	Горный, средневлажный, теплый, VI-VII	Рассеянно
Ряд II	Предгорный Крым	Известняковые скалы	Степной	
<i>Sideritis atrinervia</i> Juz. Ж. темножилковая	Западный Крым, описан из окр. гор Инкермана(?), Мекензиевы горы	Сухие солнечные поляны на склонах гор, 300-700 м	Горный, средневлажный, теплый, VII-VIII	Очень редко
<i>Sideritis taurica</i> Steph. Ж. крымская	Западный Горный Крым от Севастополя до Бахчисарая, окр. Балаклавы, г. Инкермана, г. Мангуп, г. Эски-Кермен, Байдарская яйла	Каменистые, преимущественно известняковые, выступы, мел, 200-600 м	Предгорный, степной, сухой, теплый, VI-IX	Обильно
<i>Sideritis scytica</i> Juz. Ж. скифская	Центральный Предгорный Крым, окр. Симферополя с. Партизанское	Известняковые скалы и склоны, мел, 200-400 м	Степной, сухой, теплый, VI-IX	Рассеянно, узкий эндем
<i>Sideritis Marschalliana</i> Juz. Ж. Маршаллова	Центральный Предгорный Крым восточнее Симферополя, окр. Белогорска до с. Курского, г. Белая Скала	Известняковые скалы и склоны, мел, 200-400 м	Степной, сухой, теплый, VI-VII	Довольно обильно, узкий эндем
Ряд III	Восточный Крым	Скалистые склоны гор	Засушливый горный	
<i>Sideritis conferta</i> Juz. Ж. скученная	Восточная часть от с. Приветное до Феодосии, г. Вигля, г. Карадаг	Южные склоны гор, гликофит, 200-700 м	Засушливый горный, сухо, тепло, 1/2V-VII	Обильно
<i>Sideritis imbrex</i> Juz. Ж. черепитчатая	Восточный Горный Крым, окр. Старого Крыма, г. Агармыш	Открытые склоны гор, гликофит, 400-700 м	Горный, средне-влажный, VI-VII	Рассеянно, узкий эндем

Примечание. Сокращения: с. - село, г. - гора.

conferta Juz. и новороссийский эндем *S. euxina* Juz. [1].

Эти виды представляют собой многолетние травы со стеблем, обычно деревенеющим при основании, т.е. полукустарники, сильно волосистые или войлочные, с цельнокрайними или мелкозубчатыми листьями.

По анатомо-морфологическим признакам листья этих растений различают как прицветные и стеблевые. Прицветные листья по форме, а иногда и по консистенции отличаются от толстых, слегка мясистых стеблевых. Все листья сидячие, на верхушке оттянуто заостренные.

Прицветные листья одевают расположенные в ложных мутовках сидячие цветки, размещенные в кольцах по шесть, образуя ложный прерывистый колос.

Чашечка - с пятью одинаковыми острошиповатыми зубцами.

Венчик светло-желтый, в зеве мохнатый, несколько больше чашечки, с двугубым отгибом; с прямостоящей, почти плоской, неглубоко двураздельной верхней губой и к низу отогнутой трехраздельной нижней. Боковые лопасти нижней трехраздельной губы меньше центральной, искривленно, узко треугольные, туповатые.

Тычинки и пестик замкнуты в трубочке венчика, из 4 тычинок две длиннее, но с недоразвитыми пыльниками, стерильные, задние очень короткие, фертильные.

Орешки - яйцевидные, с внешней стороны выпуклые, с внутренней — тупо двугранные [8].

В секции *Hesiodia* — два вида: *S. montana* L., *S. comosa* Stancov.

Эти виды однолетние. Прицветные листья у них похожи на стеблевые, но мельче их, цельнокрайние или слабгородчатые, тупые, лопатчатые или эллиптические, на коротких черешках. Верхние прицветные листья почти сидячие. Листья с обеих сторон тускло зеленые, одетые длинными, негустыми отстоящими волосками.

Цветы на коротких цветоножках, расположены, обычно, в шестицветковых мутовках, собранных в прерывистые ложные колосья средней густоты.

Чашечка двугубая, со сросшимися при основании тремя верхними зубцами, ко времени плодоношения немного увеличивающаяся в размерах, с 10 жилками.

Венчик короче чашечки, светло-желтый, отгиб его ближе к краю красно-коричневый [1].

Орешки подобны видам предыдущей секции.

Интродукция

Железницы Крыма (8 видов) успешно интродуцированы на экспериментальных участках Никитского Ботанического сада, на коллекционном участке Крымской опытной станции лекарственных растений с. Лекарственное и на коллекционном участке дендрария в Феофании (Киевская область) [9].

Эти многолетние кустарники легко переносят морозы украинской зимы, устойчивы к засухе и нетребовательны к почве.

Перспективными для интродукции представляются следующие виды: *S. imbrex* Juz.,

S. catillaris Juz., *S. ajpetriana* Juz. — для каменистых, богатых перегноем почв; *S. Marschalliana* Juz. — для известняков. Растения плохо приживаются на глиноземах и песке.

Прорастание семян происходит при температуре 5-10° С после седиментационного периода (1-5°С, 10-30 дней). Первый год растения особенно чувствительны к перепадам температуры и влажности. Годовалую поросль, выращенную в парнике, весной высаживают в почву на расстоянии 30 см. Интродуцируемые виды неплохо переносят засуху, но на первых этапах развития растения нуждаются в поливе. Корень у взрослых растений стержневидный, длинный, с разветвлениями, поэтому при пересадке они плохо приживаются. На второй год формируются густо опушенные надземные побеги, на кустарнике появляются колосовидные мутовчатые соцветия. С возрастом количество соцветий увеличивается. Фаза цветения наступает тем раньше, чем меньше высота над уровнем моря.

Народно-хозяйственное значение, применение в народной и научной медицине

Растения рода железница благодаря своим целебным свойствам издавна применяются в народной медицине разных стран. Эти растения считаются хорошим медоносами. Однолетние травы использовались для приготовления чая в Казахстане и Молдавии [10]. Народные названия крымской железницы — татар-чай, чабан-чай. Лимонно-желтые соцветия используются для приготовления вермутов, бальзамов, настоев и отваров [11,12]. Им приписывается диуретическое, противовоспалительное и бактерицидное свойства. Свое название растение получило в средние века благодаря целебному свойству отвара излечивать раны, нанесенные холодным оружием, снимая воспаление и уменьшая инфицирование [1]. Отвар применяют для лечения респираторно-воспалительных заболеваний и ангины. Он помогает при расстройствах желудочно-кишечного тракта, содействует восстановительным процессам при лечении язвы желудка и воспаления мочевыводящих путей [13]. Описано применение настоя железницы при половом бессилии [14].

Аналогичные свойства описаны для зарубежных видов *Sideritis*. Европейские виды применяют как тонизирующее, диафоретическое и антиаллергическое средство [15]. *Sideritis syriaca* уже давно используется в научной медицине Сицилии [32].

Виды Канарских островов проявляют бактерицидную, противовоспалительную и цитостатическую активность [16,17,18].

Испанские виды используют в научной медицине как средство против острых и хронических воспалений [19,20,21,15].

Исследование фармакологической активности железниц Турции позволило дополнительно определить еще и противосудорожное (антиспазматическое), антиревматическое и антиартритное свойства [22].

Изучение состава биологически активных веществ железниц позволило определить компоненты, ответственные за определенную фармакологическую активность. Так, бактерицидные свойства характерны для терпеновых производных, в частности, эфирного масла [22,23], ди- и тритерпенов [12].

Определенный интерес представляют дитерпеноиды специфической для данного рода структуры. Они проявляют широкий спектр противомикробной активности и цитостатические свойства [16,17,3]. Некоторые дитерпеноиды могут заменить амбру и используются в качестве фиксаторов запаха ароматических композиций.

Флавоноиды и их гликозиды, характерные для железниц, интенсивно исследовались как противовоспалительное средство [21,24]. Гиполаетин-8-гликозид влияет на свертываемость человеческой кровяной плазмы, вызываемой АДФ, что является ключевым моментом в механизме противотромбозной активности [15]. Влияние этого и некоторых других флавоноидов на механизмы синтеза простагландинов может проявляться в противоязвенной и противовоспалительной активности. В качестве средства от аллергических реакций применяется сумма флавоноидов европейского вида *Sideritis incana* L. [25]. Флавоноиды железницы способны ингибировать альдозоредуктазу хрусталика человеческого глаза, проявляя антикатарактные свойства [26].

Изучалось влияние этих веществ на ферментативные процессы обмена веществ животных и человека. Выявлено ингибирующее воздействие на соевую липоксигеназу и метаболизм арахидоновой кислоты в крови овец [25].

Применение железницы как кормовой культуры мало известно, более того, имеются сведения о токсичности *Sideritis montana* L. для лошадей [27]. Это не распространяется на крупный рогатый скот, для которого рекомендуется использовать железницу в качестве кормовой добавки к обогащенному боковыми рационами.

Таким образом, железница является растением перспективным для создания новых лекарственных средств и применения в пищевой промышленности, возможно, для приготовления целебных бальзамов.

Краткая химическая характеристика железниц Крыма

Железницы секции *Hesiodia* – *Sideritis montana* L. и *Sideritis comosa* Stanc.. В составе эфирного масла, содержащегося в количестве до 0.01%, основными компонентами являются α - и β -пинен, 2-камфен, лимонен, 3-мирцен и феландрен [10].

Флавоноиды: лютеолин 7-O-b-D-рутинозид, 7-O-b-D-триозид 5,7,4'-тригидрокси-3-метоксифлавона (кемпферид), апигенин, лютеолин, хризозеиол, 5,3', 4'-тригидрокси-6,7,8-триметоксифлавоны, циризмаретин и цирсилеол [28,29]. Наши исследования фенольных соединений *S. montana* L. не подтвердили наличие флавоноидов кемпферольного ряда, обнаружены гликозиды 4'-метоксигиполаетина и 3'-метоксигиполаетина.

Для растений секции *Empedoclia* характерно наличие дитерпеноидов изокауренового типа (до 0.75%). Основными компонентами являются сидерол, сидериол и 15,16-эпоксисидерол.

Содержание эфирного масла у этих растений составляет до 0.02%, состав его представлен большей частью сесквитерпеноидами, монотерпеноидами: 1,8-цинеол, лимонен, мирцен, тимол, карвакрол и α -пинен. Высушенное растение долго сохраняет запах, благодаря наличию дитерпеновых смол. Описано присутствие иридоидов и каротиноидов [30].

Среди фенольных соединений железниц – гидроксикоричные кислоты (кофейная и п-кумаровая) и кофеилхиновые кислоты [31] (хлорогеновая, изохлорогеновая), встречаются фенилпропаноидные гликозиды, полулигнанфлавоны, производные изоскутеллареина и гиполаетина, ацилированные по углеводному компоненту [32]. Содержание флавоноидов достигает 2.5% (сырой массы), это, преимущественно, гликозиды. Агликоновые компоненты – производные скутеллареина, гиполаетина, апигенина и лютеолина [29]. Описано наличие кумаринов и следов алкалоидов, последние, вероятно, являются артефактными [12].

Выводы

Таким образом, в настоящей работе приведен обзор современных сведений по классификации и распространению растений рода железница, в том числе во флоре Кры-

ма, изучению химического состава дитерпеноидов, эфирных масел, оксикоричных кислот, флавоноидов и др.; а также применению в народной и научной медицине.

ЛИТЕРАТУРА

1. Юзепчук С.В. Род *Sideritis* L. // Флора СССР. – М., 1956. – Т.20. – С.253-273.
2. Index Kewensis. – Oxford: Clarendon Press. – 1893–1993.
3. Gonzalez A.G., Fraga M., Hernandez M.G., Luis J.G., Larruga F. Comparative phytochemistry of the genus *Sideritis* from the Canary Islands. // *Biochem. Syst. Ecol.* – 1979. – Vol.7, № 1. – P. 115-120.
4. Halliday G., Beadle M. *Flora Europaea*. – London: Cambridge univer. press. – 1972. – 453 p.
5. Tomas-Lorente F., Ferreres F., Tomas-Barberan F.A., Rivera D., Obon C. Some flavonoids and the diterpene bortriol from spanish *Sideritis* species // *Biochem. Syst. Ecol.* – 1988. – Vol.16, № 1. – P. 33-42.
6. Huber-Morath A. Contribution a l'etude cytotaxinomique des *Sideritis* section *Empedoclea*(Labiatae)// *Pl. Syst. Evol.* – 1979. – Vol. 129. – P. 277-289.
7. Venturella P., Bellino A. Diterpenes from some Greek *Sideritis* species// *Fitoterapia* – 1979. – Vol.50, № 3. – P. 3-4.
8. Котов М.И., Клоков М.В. Род *Sideritis* L // Флора УССР. – К., 1960. – Т.9. – С.65-81.
9. Фефер М.И. Флавоноиды железницы блюдцевидной // *Фармац. журн.* – 1970. – № 4. – С.86.
10. Каррыев М.О. Фармакохимия некоторых эфирномасличных растений флоры Туркмении. – Ашхабад: Ылым, 1973. – 150 с.
11. Огородник С.Т., Попов К.С. Ингредиенты для вермутов из растений Крыма // *Труды ин-та "Магарач"*. – 1967. – С. 15.
12. Щербаневский Л.Р., Туркина Н.В., Колесникова И.О. Железница крымская как продуцент биологически активных веществ // *Растительные ресурсы Украины, их изучение и рациональное использование*. – К., 1973. – С. 148-150.
13. Мазенев Н.И. Народные способы лечения болезней. – М., 1994. – С.256.
14. Ефремов А.П., Шрепер А.И. Травник для мужчин. – М., 1996. – С.91.
15. Villar A., Gasco M.A., Alcaraz M.J. Effect of hypolaetin-8-glucoside on human platelet aggregation induced by ADF// *Planta Medica*. – 1985. – Bd.151, № 5. – S. 455-456.
16. Darias V., Bravo L., Rabanal R., Sanchez-Mateo C.C., Martin-Herrera D.A. Cytostatic and antibacterial activity of some compounds isolated from several Lamiaceae species from the Canary Islands.// *Planta Medica* – 1990. – Bd.56, № 1. – S. 70-72.
17. Diaz R.M., Garcia-Grandos A., Moreno E., Parra A. Studies on the relationship of structure to antimicrobial properties of diterpenoid compounds from *Sideritis*// *Planta Medica* – 1988. – Bd. 54, № 4. – S. 301-304.
18. De las Heras B., Vivas J.M., Villar A. Anti-inflammatory activity of *Sideritis javalambrensis* in rats.// *Planta Medica* – 1990. – Bd.56, № 6. – S. 658-659.
19. Tomas-Barberan F.A., Manes S., Villar A. Identification of antiinflammatory agents from *Sideritis* species growing in Spain// *Journal of Natural Products* – 1987. – Vol. 50, № 2. – P. 313-314.
20. Tomas F., Voirin B., Tomas-Barberan A.F., Lebreton P. Hypolaetin-8-glucoside from *Sideritis leucanta*// *Phytochemistry*. – 1985. – Vol.24, № 7. – P. 1617-1618.

21. Tomas-Barberan F.T., Manes S., Villar A. Identification of antiinflammatory agents from *Sideritis* species growing in Spain.// *Journal of Natural Products* – 1987. – Vol. 50, № 2. – P.313-314.
22. Ezer Nurten, Vila Roser, Caniquelal Salvador, Adzet Famas. Essential oil composition of four turkish species of *Sideritis*// *Phytochem.* – 1996. – Vol.41, № 1. – P. 203-205.
23. Villar A., Recio M.C., Rios J.L., Zafra-Polo C. Antimicrobial activity of essential oils from *Sideritis* species.// *Pharmazie* – 1986. – Jg.41, № 4. – S. 289-290.
24. Alcaraz M.J., Ferrandiz M.L., Villar A. Flavonoid inhibition of soybean lipoxygenase.// *Pharmazie* – 1986. – Jg. 41, № 4. – S. 354.
25. Куцык Р.В., Зузук Б.М., Куровец Л.М. Лекарственные растения и перспективы антиаллергической терапии // *Провизор* – 1988. – № 8. – С. 37-42.
26. Tomas-Barberan F.A., Lopez-Gomez C., Villar A., Tomas-Lorente L. Inhibition of lens aldose reductase by Labiatae flavonoids// *Planta Medica*. – 1986. – Bd.52, № 3. – S. 239-240.
27. Гусынин И.А. Токсикология ядовитых растений. – М., 1965. – С.104.
28. Tomas-Barberan F.A., Nunez J.M., Tomas F. An HPLC study of flavones from some spanish *Sideritis* species // *Phytochem.* – 1985. – Vol. 24, № 6. – P. 1285-1288.
29. Литвиненко В.И., Гриценко Е.Н., Фефер И.М. Скutelяреиновые производные в семействе губоцветных // *Фенольные соединения и их физиологические свойства*. – Алма-Ата: Наука, 1973. – С. 156-159.
30. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование. – Л.: Наука, 1991. – С.328.
31. Фефер И.М., Гриценко О.М. Фенолкарбоновые кислоты Железницы блюдцевидной // *Фармац. журн.* – 1977. – № 4. – С. 92.
32. Venturella P., Bellino A., Marino M.L. Three acylated flavone glycoside from *Sideritis syriaca*.// *Phytochem.* – 1995. – Vol. 38, № 2. – P. 527-530.

Резюме

Сластья Е.А.

Рід *Sideritis*: систематика та застосування

У статті наведений огляд із класифікації та розповсюдження рослин роду *Sideritis*, у тому числі, у флорі Криму, вивчення хімічного складу дитерпеноїдів, ефирних олій, оксикоричних кислот, флавоноїдів та ін., а також застосування в народній та науковій медицині.

Summary

Slastya E.A.

***Sideritis* genus systematization and use**

In this article the review on classification and dissemination of *Sideritis* genus plants, including the Crimea flora, study of diterpenoids, essential oils, hydroxy cinnamic acids, flavonoids and the like chemical composition and use of ones in folk and scientific medicine is presented.

Сластья Евгений Анатоліевич (р.1975).

Окончил химический факультет Донецкого государственного университета. Аспирант Никитского Ботанического сада (1997).

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 *Glucine 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 семени, клубни и корнеплоды которых обладают трипсинингибирующей 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 выдержива-

ли 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 Гаммерстену (Олайнский завод химреактивов), остальные реактивы-марки х.ч.

Относительная ошибка определения активности не превышает ± 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 *Fabaceae*. 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.

Таблица 1

Результаты количественного определения трипсинингибирующей активности экстрактов из семян сельскохозяйственных растений

N п/п	Семейство, вид, сорт растения	Трипси- нингиби- рующая актив- ность, ИЕ /г муки	Содер- жание белка мг/г муки
PAPILIONACEAE (FABACEAE) БОБОВЫЕ			
1	Agachis hurogaea L. (арахис куль- турный) Перзуван 46/2	1.93	8.0
Faba vulgaris Moench (бобы кормовые)			
2	Русские черные	2.43	7.2
3	Виндзорские зеленые	2.37	7.0
Glycine max (L.) Merr. (соя культурная)			
4	Харьковская-66	2.80	8.4
5	Харьковская зернокормовая	2.78	6.6
6	Калитур (черносемянная)	2.70	10.0
7	Романтика	2.73	9.3
Lens esculenta Moench (чечевица культурная)			
8	Днепровская 3	1.87	6.0
Lupinus luteus L. (люпин желтый)			
9	Быстрорастущий 4	1.50	5.1
10	Medicago sativa L. (люцерна по- севная) Синская	2.23	6.2
Phaseolus vulgaris Savi. (фасоль обыкновенная)			
11	Гайдарская	2.50	7.6
12	Спаржевая желтая	2.31	8.0
13	Спаржевая зеленая	2.25	7.9
14	Цветная	2.29	8.1
15	Мраморная	2.30	8.0
Pisum sativum L. (горох посевной)			
16	Усатый-90	1.15	4.5
17	Харьковский янтарный	1.73	5.2
18	Харьковский-85	0.49	4.0
19	Резонатор	0.80	4.3
20	Харьковский-302	0.92	3.7
21	Зерноукосный-92	1.10	5.0
Trifolium pratense L. (клевер красный)			
22	Белоцерковский-3306	1.49	5.3
23	Vigna sineasis (вигна) (сортосмесь)	2.62	8.1
SOLANACEAE (ПАСЛЕНОВЫЕ)			
Capsicum annuum L. (перец стручковый)			
24	Болгарский	0.8	3.2
Lycopersicon exculentum Mill. (томаты)			
25	Волгоградский ранний	0.53	3.0
26	Лагидный	0.38	2.8
Solanum tuberosum L. (картофель) (клубни)			
27	Гатчинский	2.20	8.0
GRAMINEAE (POACEAE) (ЗЛАКИ)			
Avena sativa L. (овес посевной)			
28	Золотой дождь	0.59	1.5
Hordeum sativum L. (ячмень посевной)			
29	Джерело	0.74	1.6
30	Феникс	-	1.0
31	Бадерый	-	0.7
32	Харьковский-112	0.14	0.9
33	Звершеня	-	0.9
34	Экзотик	0.16	1.0
Oryza sativa L. (рис посевной)			
35	Дубовский 121	0.45	3.0
Secale cereale var. vulgare L. (рожь обыкновенная)			
36	Харьковская-78	0.04	1.3
37	Харьковская-88	0.06	0.9
38	Харьковская-98	0.04	2.0

Triticum aestivum L. (пшеница мягкая)		
39	Аист	1.48
40	Сокол	1.15
41	Харьковская-11	0.92
42	Харьковская-96	0.62
43	Харьковская-18	0.45
44	Харьковская-6	0.6
45	Харьковская-26	0.73
46	Харьковская-15	0.87
47	Харьковская-22	1.39
48	Харьковская-32	1.17
49	Харьковская-3	1.0
50	Харьковская-37	0.92
Panicum miliaceum L. (просо обыкновенное)		
51	Харьковское-31	1.9
52	Харьковское-56	2.0
53	Харьковское-57	2.1
Zea mays L. (кукуруза)		
54	Сахарная гибридная	5.3
55	Рисовая ранняя	5.0
56	Рисовая поздняя	2.5
CRUCIFERAE (BRASSICACEAE) (КРЕСТОЦВЕТНЫЕ)		
57	Brassica napus var. oleifera (рапс яровой) Салют	6.0
58	Brassica napus var. napus (рапс озимый) Сюрприз	5.6
59	Brassica juncea L. (горчица сарепт- ская) Скороспелка	5.33
60	Brassica oleracea L. (капуста ко- чанная) Амагер 611	5.0
Raphanus sativa L. var. sativus (редька посевная)		
61	Одесская-5 (летний сорт)	2.5
62	Черная круглая (зимний сорт)	2.5
Raphanus sativus L. var. radicola Pers (редис)		
63	Красный с белым кончиком	3.0
64	Samelina sativa (L.) Crantz (рыжик посевной) (сортосмесь)	2.57
CHENOPODIACEAE (МАРЬВЫЕ) BETA vulgaris (свекла)		
65	Столовая Бордо-237 (семена)	0.9
66	(клубни)	4.9
COMPOSITAE (ASTERACEAE) (СЛОЖНОЦВЕТНЫЕ)		
Helianthus annuus L. (подсолнечник)		
67	Армавирский	6.8
68	Lactuca sativa (латук)	4.3
APIACEAE (UMBELLIFERAE) (ЗОНТИЧНЫЕ)		
Daucus sativus L. (морковь посевная)		
69	Нантская 4 (семена)	0.5
70	(клубни)	0.9
CUCURBITACEAE (ТЫКВЕННЫЕ)		
Citrullus vulgaris Schrad (арбуз обыкновенный)		
71	Астраханский	4.7
Cucumis sativus L. (огурец)		
72	Успех	1.2
Cucurbita pepo L. (тыква обыкновенная)		
73	Украинская многоплодная	1.5
Melo sativus Sager (дыня)		
74	Инея	1.3
LINACEA (ЛЬНОВЫЕ)		
Linum usitatissimum L. (лен культурный)		
75	Лиан	4.5
PAPAVERACEAE (МАКОВЫЕ)		
76	Papaver somniferum L. (мак сно- творный) (сортосмесь)	1.0
Pedaliaceae (кунжутные)		
77	Sesamum orientale L. (кунжут)	1.0
Polygonaceae (гречишные)		
Fagopyrum sagittatum Gilib. (гречиха посевная)		
78	Богатырь	0.9
RANUNCULACEAE (ЛЮТИКОВЫЕ)		
79	Nigella damascena L. (чернушка дамасская)	5.3

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 также 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-

Рисунок 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. Протеазни 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.:ВИНИТИ, 1990.- Т.23.- С.89-95.

Резюме

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

Пошук рослинних джерел інгібіторів протеїнази

Проведені дослідження з виявлення трипсинігібуючої 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 trypsine 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 Людмила Николаевна. Окончила Харківський державний університет (1966). Работает в ГНЦЛС. Науч. сотр. ЛХТБ (1966). Канд. биол. наук (1978). Ст. науч. сотр. (1994).

Діхтярьов Сергей Иванович. Зам. директора ГНЦЛС по науковій роботі (1990). Зав. лабораторією хімії і технології біополімерів ГНЦЛС (1995). Докт. фарм. наук (1992).

Таблица 2.

Результаты количественного определения трипсинингибирующей активности экстрактов из семян различных сортов сои культурной

Сорт сои	Трипсинингибирующая активность, ИЕ /г муки
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
Hendziaks	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

Будова та властивості

УДК 547.92/93+615.224:547.918

Макаревич И.Ф., Губин Ю.И., Мокроуз М.В.,
Ковалев С.В., Слюсарская Т.В., Жерноклев К.В.
Государственный научный центр лекарственных средств
Педагогический университет им. Г.С. Сковороды (г. Харьков)
Национальная фармацевтическая академия Украины

Синтез и изучение зависимости «строение - биологическая активность» некоторых альдиминов и оксимов карденолидов

Синтезирован значительный набор альдиминов и оксимов карденолидов. Разработана эффективная методика синтеза альдиминов, позволяющая смещать равновесную реакцию в сторону образования целевых продуктов. Изучена зависимость между химическим строением и биологической активностью синтезированных соединений, в том числе, между тонким химическим строением и биологической активностью. В ряду альдоксимов карденолидов обнаружены вещества с рекордной биологической активностью, а в ряду азометинов (альдиминов) - вещества с относительно низкой токсичностью. Полученные данные свидетельствуют о перспективности дальнейших исследований в данной области с точки зрения создания новых лекарственных препаратов. На данном этапе исследований для углубленного фармакологического изучения отобраны 3-О-ацетил-19-альдоксимстрофантиндин и иминоадамантилстрофантиндин. Этот перечень может быть увеличен после проведения биологического скрининга всех синтезированных азометинов карденолидов.

С целью получения новых биологически активных соединений и изучения вопроса зависимости «строение — биологическая активность» мы синтезировали значительный набор N-производных карденолидов. В их числе — альдимины [1,2,3], оксимы [4,12], нитрилы [4], лактамы [5], нитроэфир [6], никотинаты [7], алкалоид-карденолиды [8,9], аминокислотные и четвертичные аммониевые производные карденолидов и триметиламина [10,11] и др.

В настоящей работе изложены данные о первых двух группах соединений.

Оксимы карденолидов представляют значительный интерес, так как в этом ряду нами получено соединение с максимальной биологической активностью (см. ниже).

Побудительным мотивом к исследованию в этом ряду послужили ранее полученные нами данные [13] о том, что строфантиндин-19-альдоксим (II) по биологической активности в три раза превосходит природный карденолид строфантиндин. Мы синтезировали оксимы как агликонов (I, III, V, VI), так и гликозидов (IX, XI, XIII). Для оксимирования использовали вещества, содержащие ангулярную альдегидную группу, получив при этом соответствующие 19-альдоксимы. Синтезирован, кроме того, дигитоксигенин-3-кетоксим (VII), а также группа альдиминов карденолидов.

Объекты и методы исследований

Строение полученных соединений подтверждено данными элементного анализа, ИК- и ПМР- спектрами. В ИК-спектрах окси-

мов имеются полосы поглощения в области (1610-1630) см^{-1} , обусловленные $\text{C}=\text{N}$ -связью, которые обычно совпадают с полосой поглощения двойной $\text{C}=\text{C}$ -связи бутенолидного кольца, увеличивая ее интенсивность. В ПМР-спектрах имеются сигналы с химическим сдвигом 7.65 м.д., принадлежащие протону группировки $-\text{CH}=\text{N}-$.

В таблице представлены данные по биологической активности оксимов в сравнении с исходными гликозидами и агликонами, из которых эти соединения получены. Обращает на себя внимание прежде всего противоположное влияние оксимной группы на биологическую активность агликонов и гликозидов. Если для агликонов она увеличивается, то для гликозидов несколько снижается. Причем увеличение биологической активности альдоксимов агликонов при этом весьма значительно - в три раза.

Оказалось, что это не предел увеличения активности в этом ряду. Показательным в этом отношении является соединение III, представляющее собой 3-О-ацетил-19-альдоксимстрофантиндин. Синтез его осуществляли в две стадии. Ацетилируя строфантиндин (I), вначале получили 3-О-ацетилстрофантиндин. Далее этот продукт оксимировали, получив соединение III. Необычность этого соединения состоит в чрезвычайно высокой кардиотонической активности, она в 5 раз выше чем у исходного природного строфантиндина и является в настоящее время рекордной среди всех карденолидов как природных, так и полусинтетических.

Биологическая активность оксимов карденолидов в сравнении с природными веществами

№ вещества	Исходные карденолиды и их оксимы	Биологическая активность по Хатчеру (мг/кг веса кошки)	Биологическая активность по Штоллю	Диаграммы сравнения молярной биологической активности	Оксимы карденолидов
I	Строфантин	0.32	1.26 (1)		
II	R=H строфантин-19-альдоксим	0.11	3.81 (2)		
III	R=Ac. Строфантин-3-О-ацетил-19-альдоксим	0.06	7.69 (3)		
IV	Секуригенин	0.90	0.43 (1)		
V	Секуригенин-19-альдоксим	0.30	1.55 (2)		
VI	Дигитоксигенин	0.44	0.85 (1)		
VII	Дигитоксиненин-3-кетоксим	1.67	0.23 (2)		
VIII	Конваллятоксин	0.079	6.97 (1)		
IX	Конваллятоксин-19-альдоксим	0.112	5.05 (2)		
X	Эризимин	0.095	5.63 (1)		
XI	Эризимин-19-альдоксим	0.18	3.05 (2)		
XII	Цимарин	0.11	4.99 (1)		
XIII	Цимарин-19-альдоксим	0.128	4.40 (2)		

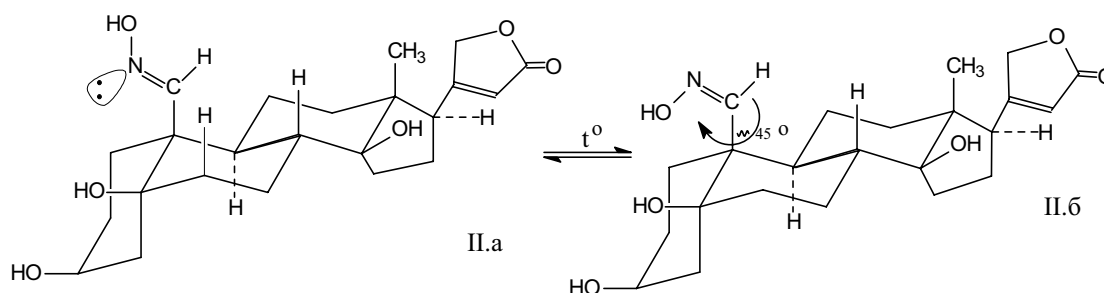
Все это требует своего объяснения и, возможно, практического использования.

Результаты и их обсуждение

Предполагая, что причину следует искать в тонком химическом строении, мы попытались, прежде всего, оценить стерео структуры изучаемых веществ. При этом выяснились

следующие обстоятельства для альдоксима строфантина (IIa).

Во-первых, свободное вращение альдоксимной группировки вокруг одинарной связи C10-C19 невозможно из-за стерических препятствий. Препятствуют свободному вращению атомы водорода 1βH, 6βH, 8βH, 11βH и 5β-OH-группа. В результате, стабильными



конформерами могут быть лишь два. В одном из них связь $C=N$ направлена в сторону атома кислорода у $C-3$, а во втором - в сторону, противоположную связи $C7-N\alpha$.

В первой конформации атом водорода $19-H$ направлен в стык между аксиальными атомами водорода $C-8-\beta H$ и $C-11-\beta H$. Во второй конформации тот же атом водорода $19-H$ направлен в промежуток, образуемый аксиальными атомами водорода $C-6-\beta H$ и $C-8\beta H$. В обычных условиях, без нагрева, переход одной конформации в другую практически невозможен. Однако, возможно предположить, что при нагревании происходит преодоление указанного стерического барьера, переход конформации Pa в Pb и установление динамического равновесия между ними (см. ниже).

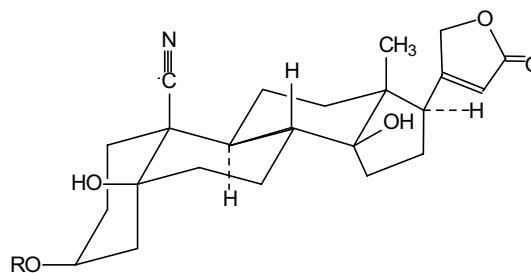
Полученный нами кристаллический альдоксим строфантидина имеет предпочтительно конформацию Pa . Подтверждением этому служит, во-первых, то, что это соединение образует с солями металлов прочный комплекс, растворимый в органических растворителях. Образование такого комплекса вполне возможно за счет хелатного фрагмента молекулы, образуемого атомом азота и OH -группами при $C-3$ и $C-5$. Во-вторых, в ПМР-спектре оксима II трехпротонный сигнал ангулярной метильной группы $18-CH_3$ проявляется в области 0.74 м.д., т.е. смещен в сильное поле, что, по-видимому, связано с пространственным экранирующим влиянием протона $C-19-H$ на данную группу. Пространственная близость протона $C-19-H$ и $18-CH_3$ хорошо видна на 3D моделях, но графически обычными формулами типа Pa показать это затруднительно.

Считаем, что именно хелатные группировки в альдоксимах агликонов обуславливают столь существенное повышение биологической активности. По-видимому, такие структуры позволяют карденолидам более прочно взаимодействовать с функциональными группами рецепторов в организме по сравнению с природными агликонами.

Приведенное объяснение не исключает и других. В частности, альдоксими агликонов, благодаря наличию хелатных группировок, возможно, являются селективными переносчиками ионов кальция через мембраны миофибрильных клеток и тем самым увеличивают биологическую активность, так как известно [14], что ионы кальция усиливают сократимость миофибрилл. Не исключено также, что оба этих эффекта имеют место в живом организме.

Некоторое снижение биологической активности у альдоксимов гликозидов (IX , XI , $XIII$) по сравнению с исходными гликозидами частично может быть объяснено нарушением хелатной структуры. При этом следует иметь в виду, что ангулярная альдегидная группа увеличивает биологическую активность, «закрытие» ее без создания хелатной структуры, в принципе и должно приводить к уменьшению биологической активности.

Относительно кетоксима VII можно отметить, что уменьшение его биологической активности по сравнению с дигитоксигенином закономерно, так как в нем отсутствует $3\beta-OH$ -группа, имеющая важное значение для кардиотонического действия агликонов, и нет хелатной структуры, о которой уже говорилось. Обработкой оксимов дегидратирующими реагентами, в частности, нагреванием в смеси уксусного ангидрида-пиридина, получили 10-цианокарденолиды:



XIV

$R = \text{Ac}$. 3-О-ацетил-10-цианострофантин ($XIII$)- $C_{25}H_{33}N_0_6$, т.пл. $(283-288)^\circ C$, $[\alpha]_D = (+39.0 \pm 2)^\circ$ (1%-ный р-р; метанол-хлороформ 9:1).

$R = \beta-D$ -цимароза. 4'-О-ацетил-10-цианострофантин (XV)- $C_{33}H_{45}N_0_9$, т.пл. $(254-258)^\circ C$, $[\alpha]_D = (+56.6 \pm 2)^\circ$ (1%-ный р-р; метанол-хлороформ 1:1).

Нитрильные производные некоторых сердечных гликозидов были известны ранее [7], однако сведения об их биологической активности отсутствовали.

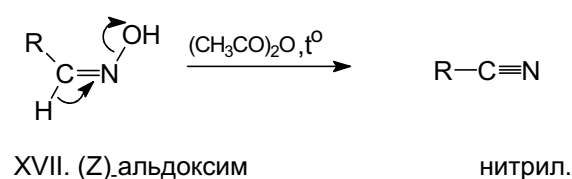
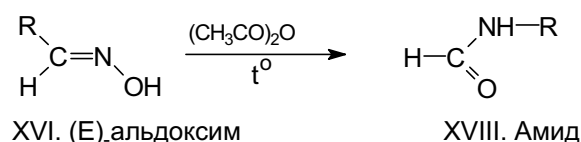
Наряду с превращением оксимных групп в нитрильные происходит ацетилирование вторичных OH -групп в агликоновой и углеводной частях молекул.

Исследования показали, что 10-цианокарденолиды биологически мало активны: соединение XIV показывает активность в дозе (1.63 ± 0.058) мг/кг массы кошки, а XV -ое (2.0 ± 0.088) мг/кг массы кошки.

Возможность превращения синтезированных альдоксимов в нитрилы дает нам возможность дополнительно обсудить стереохими-

ческое строение оксимов. Реакция эта проводилась нами при нагревании (100 час) в среде уксусного ангидрида-пиридина. Позже И.Ф.Макаревичем и сотр. было показано [18], что эта реакция протекает и при сухом нагреве оксимов.

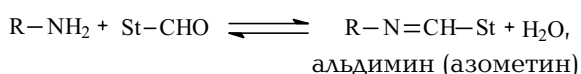
Выделив реакционные группировки соединений IIa и IIб в виде E и Z (XIV и XV) изомеров, отметим, прежде всего, следующие известные в органической химии превращения.



Превращение альдоксимов в нитрилы при нагревании в среде уксусный ангидрид-пиридин происходит только в том случае, если альдоксим имеет Z-конфигурацию (XVII). В отличие от этого (E)-альдоксими (XVI) вследствие стереоэлектронных эффектов не вступают в эту реакцию. В указанных условиях эти соединения претерпевают перегруппировку Бекмана до N-замещенных формамидов (XVIII) [17].

Исходя из изложенного, можно предположить, что превращение альдоксима IIa (E-изомер) в нитрил (XIII) происходит через промежуточный изомер IIб (Z-изомер), в котором альдоксимная группа, преодолевая стерический барьер, занимает второе (из двух возможных) стабильное положение (поворот вокруг связи C-10 - C-19 на 45°), далее (Z)-альдоксим (IIб) превращается в нитрил по описанному выше известному механизму.

Альдимины или азометины карденолидов представляют интерес прежде всего как соединения менее токсичные по сравнению с природными карденолидами. Синтез их осуществлен путем прямого взаимодействия первичных аминов с карденолидами, содержащими в своей структуре альдегидную группу. Реакция протекает по схеме:



где St - стероидная часть молекулы.

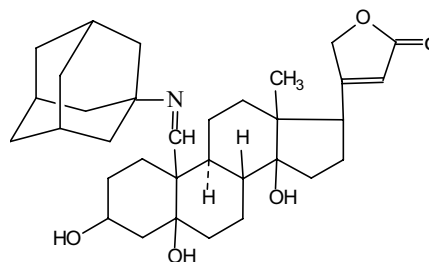
Реакция обратима, т.к. образующиеся альдимины в присутствии воды гидролизуются

с образованием исходных соединений. В этом заключается сложность получения азометиннов в чистом, индивидуальном состоянии. К этому следует добавить, что попытки очищать их с помощью адсорбционной хроматографии на оксиде алюминия или силикагеле не дают положительных результатов. Адсорбенты сильно активируют процесс гидролиза.

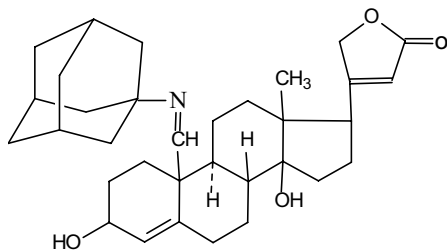
Наши методы очистки альдиминнов основаны на поиске селективных растворителей в каждом отдельном случае и на подборе растворителей для кристаллизации.

Значительная часть исследований была направлена на оптимизацию самого процесса синтеза с целью повышения выхода азометиннов. Из условий приведенной равновесной реакции следует, что выделяющуюся в процессе синтеза воду необходимо непрерывно удалять из реакционной смеси, сместив тем самым равновесие реакции вправо. Добавки различных реагентов, поглощающих воду, не дали существенного повышения выхода, а, кроме того, требовали дополнительных операций по очистке. Наиболее эффективным оказался метод непрерывной азеотропной отгонки воды путем проведения реакции в соответствующих кипящих растворителях. В этом случае удавалось достичь в реакционной смеси 90-95%-го содержания азометина от теоретически возможного.

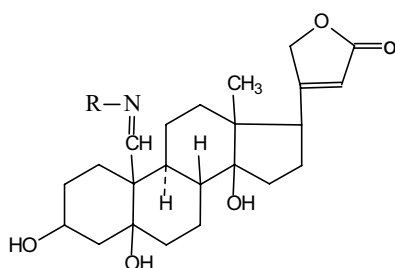
Используя указанную методику, мы синтезировали следующие альдимины карденолидов: адамантиальдиминострофантин (XVIII), адамантиальдиминосекуринин (XIX), семикарбазон-, тиосемикарбазон-, и фенилгидразон строфантина (XX, XXI, XXII), бензиальдиминострофантин (XXIII), циклогексилальдиминострофантин (XXIV), гидроксиэтил- и гидроксипропиальдиминострофантин (XXV, XXVI), н-бутиальдиминострофантин (XXVII), додециальдиминострофантин (XXVIII), тауриниальдиминоэризмин (XXIX).




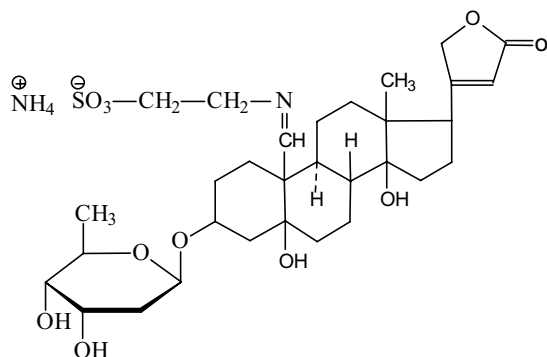
XVIII



XIX



- XX R = H₂NCONH-семикарбазон строфантидина
 XXI R = H₂NCSNH-тиосемикарбазон строфантидина
 XXII R = C₆H₅NH-фенилгидразон строфантидина
 XXIII R = C₆H₅CH₂- бензиальдиминострофантин
 XXIV R =  циклогексилальдиминострофантин
 XXV R = HOCH₂CH₂- гидроксипропиальдиминострофантин
 XXVI R = HOCH₂(CH₂)₂-гидроксипропиальдиминострофантин
 XXVII R = CH₃(CH₂)₃- н-бутиальдиминострофантин
 XXVIII R = CH₃(CH₂)₁₁- додециальдиминострофантин



XXIX Тауриналидиминоэризимин аммониевая соль

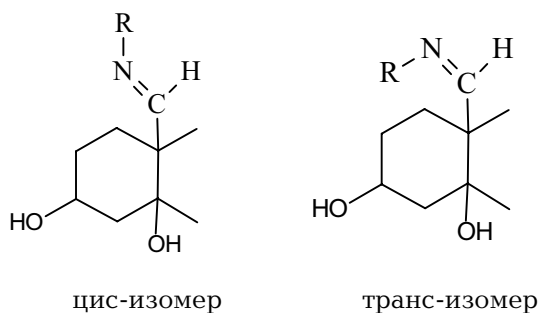
ИК-спектры соединений XVIII - XXIX характеризуются отсутствием полосы поглоще-

ния альдегидной группы и наличием полосы поглощения C=N- группы (1650 см⁻¹).

Фармакологические исследования полученных альдиминокарденолидов проведены только для двух веществ - адамантильных производных строфантидина и секуригенина (XVIII, XIX).

Установлено, (И.Я. Хаджай, В.В. Павлова – лаборатория фармакологии ВНИИХТЛС), что они менее токсичны и кардиотонически менее активны по сравнению с исходными карденолидами. Так, при изучении острой токсичности в опытах на белых мышах при внутрибрюшинном введении показано, что LD₅₀ адамантильальдиминострофантидина (XVIII) равна 540 мг/кг, а LD₅₀ строфантидина в тех же условиях - 175 мг/кг, т.е. полученное соединение XVIII в три раза менее токсично по сравнению со строфантидином.

Относительно стереохимии альдимино следует отметить, что принципиально они могут давать два изомера: цис- и транс-:



Однако этот вопрос требует самостоятельных исследований, которые мы предполагаем выполнить в перспективе.

Экспериментальная часть

ИК-спектры снимали на спектрометре IR-27G, ПМР-спектры - на спектрометре BF-497, 100 Мгц. Элементный анализ проводили на автоматическом С-Н-Н- анализаторе фирмы Хьюлет-Пакард; данные анализов всех соединений отвечают вычисленным. Температуры плавления определяли на блоке Кофлера. Чистоту веществ и ход реакций контролировали методом хроматографии на бумаге, импрегнированной формамидом, с использованием систем растворителей: метилэтилкетон - метаксилон (1:1) и хлороформ - тетрагидрофуран (1:1). При определении биологической активности по методу Хатчера рабочими растворами были следующие разведения веществ: VII-1:10000, V-1:50000, II-1:100000, IX, XI, VIII - 1:200000. Ацетаты и оксимы гликозидов и агликонов получали известными методами (см., напр., [16]), кристаллизовали из воды, перекристаллизовывали из этанола.

Строфантин-19-альдоксим, $C_{23}H_{33}NO_6$, т.пл. (255-265) $^{\circ}C$, $[\alpha]_D^{20} (+47.8 \pm 2)^{\circ}$ (с 1.0; метанол-хлороформ, 2:1).

Секуригенин-19-альдоксим, $C_{23}H_{31}NO_9$, т.пл. (249-254) $^{\circ}C$, $[\alpha]_D^{20} (+53.6 \pm 2)^{\circ}$ (с 1.0; метанол).

Дигитоксигенин-3-кетоксим, $C_{23}H_{33}NO_4$, т.пл. (130-135) $^{\circ}C$, $[\alpha]_D^{21} (+45.4 \pm 2)^{\circ}$ (с 1.0; метанол).

Конваллятоксин 19-альдоксим, $C_{29}H_{43}NO_{10}$, т.пл. (183-185) $^{\circ}C$, $[\alpha]_D^{20} (+5.2 \pm 2)^{\circ}$ (с 1.0; метанол).

Эризимин-19-альдоксим, $C_{29}H_{43}NO_9$, т.пл. (243-247) $^{\circ}C$, $[\alpha]_D^{21} (+35.1 \pm 3)^{\circ}$ (с 1.0; метанол-хлороформ, 2:1).

Цимарин-19-альдоксим, $C_{30}H_{45}NO_9$, т.пл. (185-190) $^{\circ}C$, $[\alpha]_D^{20} (+43.9 \pm 2)^{\circ}$ (с 1.0; метанол).

Адамантиальдиминострофантин (строфантин-19-альдиминоадамантан) (XVIII). 4 г высушенного строфантина растворяли в 50 мл смеси хлороформ - абсолютный этанол (3:1) и к полученному раствору по каплям прибавляли 1.5 г 1-аминоадамантана, растворенного в том же растворителе. Реакцию проводили при кипении реакционной смеси, добавляя периодически хлороформ. Контроль за течением реакции осуществляли с помощью тонкослойной хроматографии в системе хлороформ-метанол (93:7). По окончании реакции (около 10 час) смесь растворителей упаривали в вакууме; остаток растворяли в хлористом метиле (30 мл), прибавляли 50 мл бензола и концентрировали раствор до бензольного остатка на водяной бане. Выпавший из бензольного раствора осадок (строфантин) отделяли. Раствор упаривали и продукт кристаллизовали из метанола. Получено 3.2 г адамантиальдиминострофантина. $C_{33}H_{47}NO_5$, т.пл. (250-256/260) $^{\circ}C$, $[\alpha]_D^{20} (+19.7 \pm 2)^{\circ}$ (с 1.0; хлористый метилен-метанол 1:1).

Додециальдиминострофантин (XXVIII). (строфантин-19-альдиминододекан). 4 г высушенного строфантина растворяли в 50 мл смеси изопропанол-бензол (1:1), прибавляли 1.8 г 1-аминододекана. Раствор кипятили на водяной бане, контролируя течение реакции с помощью тонкослойной хроматографии. В процессе синтеза добавляли еще два раза по 0.25 г амина и также периодически добавляли растворитель. Через 4 час раствор упаривали. Остаток 3 раза растирали с петролейным эфиром и эфирный раствор, содержащий остатки амина, сливали. Далее полупродукт освобождали от не вступившего в реакцию строфантина, как опи-

сано выше. Кристаллизовали из метанола. Получено 2.87 г чистого додециальдиминострофантина, $C_{35}H_{57}NO_5$, т.пл. 198-201 $^{\circ}C$.

Остальные альдимины (XIX-XXVII, XXIX) получены аналогичным образом.

Семикарбазон строфантина (XX) $C_{24}H_{35}N_3O_6$, т.пл. (268-275) $^{\circ}C$, $[\alpha]_D^{20} (+68.0 \pm 2)^{\circ}$ (с 1.0; хлороформ-этанол-пиридин).

Тиосемикарбазон строфантина (XXI), $C_{24}H_{35}N_3O_3S$, т.пл. (190-195) $^{\circ}C$, $[\alpha]_D^{20} (+62.4 \pm 2)^{\circ}$ (с 1.0; хлороформ-этанол).

Фенилгидразон строфантина (XXII), $C_{29}H_{38}N_2O_5$, т.пл. (190-195) $^{\circ}C$, $[\alpha]_D^{20} (+52.0 \pm 3)^{\circ}$ (с 1.0; хлороформ-этанол).

Бензиальдиминострофантин (XXIII), $C_{30}H_{39}NO_5$, т.пл. (185-190) $^{\circ}C$, $[\alpha]_D^{20} (+26.4 \pm 3)^{\circ}$ (с 0.8; хлороформ-этанол).

Циклогексильдиминострофантин (XXIV), $C_{29}H_{43}NO_5$, т.пл. (130-140) $^{\circ}C$, $[\alpha]_D^{20} (+8.9 \pm 3)^{\circ}$ (с 0.8; хлороформ-этанол).

Гидроксиэтильдиминострофантин (XXV), $C_{25}H_{37}NO_6$, т.пл. (140-145) $^{\circ}C$, $[\alpha]_D^{20} (+31.0 \pm 3)^{\circ}$ (с 0.9; хлороформ-этанол).

Гидроксипропильдиминострофантин (XXVI), $C_{26}H_{39}NO_6$, т.пл. (115-120) $^{\circ}C$, $[\alpha]_D^{20} (+30.1 \pm 3)^{\circ}$ (с 0.7; хлороформ-этанол).

н-Бутильдиминострофантин (XXVII), $C_{27}H_{31}NO_5$, $[\alpha]_D^{20} (+30.0 \pm 3)^{\circ}$ (с 0.7; хлороформ).

Тауринильдиминоэризимин аммониевая соль (XXIX), $C_{31}H_{50}N_2O_{11}$, т.пл. (240-244) $^{\circ}C$, $[\alpha]_D^{20} (+8.9 \pm 3)^{\circ}$ (с 0.8; хлороформ-этанол).

Выводы

1. Разработана эффективная методика синтеза альдимinov, позволяющая смещать равновесие реакции в сторону образования целевых продуктов.

2. На ее основе синтезированы новые биологически активные соединения - оксимы и альдимины карденолидов. Изучены их физико-химические свойства и (для некоторых соединений) биологическая активность.

3. Установлено, что введение оксимной группы в карденолиды весьма существенно изменяет их биологическую активность как в сторону увеличения, так и уменьшения, в зависимости от строения получаемых веществ. Особый интерес представляет оксимирование агликонов по альдегидной группе. В этом ряду получено соединение - 3-О-ацетил-19-альдоксимстрофантин с максимальной кардиотонической активностью.

4. В ряду альдимinov получены адамантильные производные карденолидов с относительно низкой токсичностью.

5. Обсуждены вопросы зависимости биологической активности полученных соединений от их химического строения.

ЛИТЕРАТУРА

- Макаревич И.Ф., Ковалев С.В. Азометины строфан-тидина // Химия природ. соедин. - 1998. - № 2. - С. 187.
- Makarevich I.F., Kovalev S.V. Azomethylns of cardenolids // XVII Conference on isoprenoids. - Poznan, Poland, 1997. - С. 95-96.
- Макаревич И.Ф., Мокроуз М.В., Конев В.Ф., Хаджай Я.И., Павлова В.В. Иминоадамантильные производные карденолидов // Химия природ. соедин. - 1984. - № 4. - С. 532.
- Макаревич И.Ф., Мокроуз М.В., Топчий Л.Я., Ковалев И.П., Соколова В.Е., Губин Ю.И., Бублик Н.П. Оксимы и нитрилы карденолидов // Там же. - 1983. - № 5. - С. 608.
- Макаревич И.Ф., Дикань Л.Н., Клименко О.И., Ковганко Н.В., Алистренко А.И., Бондарь Н.Я. О побочных реакциях, протекающих при омылении ацилкарденолидов аммиаком // Там же. - 1984. - № 3. - С. 394.
- Makarevich I.F., Mokrouz M.V., Terno I.S. Nitrocardenolides // XV Conference on isoprenoids. - Zakopane, Poland. - 1993. - С. 117-118.
- Макаревич И.Ф. Никотинаты карденолидов // Химия природ. соедин. - 1968. - № 4. - С. 255.
- Pat. 4175078 USA, Int. Cl.² C 07 J 19/00. Cardenolide and bufadienolide derivatives of ajmaline and process for producing same / Makarevich I.F., Khadzhai Y.I., Pavlova V.V., Nikolaeva A.V. (SU) - 22 p. Pat. 2369842 Fr, Int. Cl.² A 61 K 31/585; C 07 J 19/00, 43/0 Derives cardenolidiques et bufadieno-lidiques de l'ajmaline, leur procede de preparation et leurs applications / Makarevich I.F., Khadzhai V.I., Pavlova V.V., Nikolaeva A.V (SU).- 17 p. Pat. 2645873 DE, Int. Cl.³ C 07 D 471/22. Ajmalinderivate und ein Verfahren zu deren Herstellung / Makarevic I.F., Chadsaj J.I., Pavlova V.V., Nikolajeva A.V. (SU). -8 p. Pat. 629506 CH, Int. Cl.² C 07 J 43/00. Verfahren zur Herstellung von neuen Kardenolid- und Bufadienolidderivaten von Ajmalin / Makarevich I.F., Khadzhai V.I., Pavlova V.V., Nikolaeva A.V. (SU).- 9 p. Pat. 1179760 Japan. Cardenolide and Bufadienolide Derivatives of Ajmaline and process for producing the same / Makarevich I.F., Khadzhai Y.I., Pavlova V.V., Nikolaeva A.V. (SU).- 8 p.
- Макаревич И.Ф., Иванов Л.В., Белоконь В.Ф., Павлова В.В., Клименко О.И., Бондарь Н.Я., Урюпина Е.В. Алкалоид-карденолиды // Химия природ. соедин. - 1985. - № 2. - С. 239
- А. с. №961356 СССР. Четвертичные аммониевые производные карденолидов и триметиламина, проявляющие противоритмическое и кардиотоническое действие / Макаревич И.Ф., Дикань Л.Н., Хаджай Я.И., Павлова В.В., Николаева А.В.-ДСП.
- А. с. 1034381 СССР. Четвертичные аммониевые производные карденолидов и триметиламина, проявляющие противоритмическое и кардиотоническое действие / Макаревич И.Ф., Дикань Л.Н., Хаджай Я.И., Павлова В.В., Николаева А.В., Ершова Н.В.
- А. с. 1088347 СССР. 3-О-Ацетил-19-альдоксимстрофангидин, обладающий кардиотонической активностью / Макаревич И.Ф., Мокроуз М.В., Конев Ф.А., Топчий Л.Я., Соколова В.Е.
- Baumgarten J. Dic Herzwirksamen Glykoside. - Leipzig, 1963.
- Макаревич И.Ф., Кемертелидзе Э.П. Кисличенко С.Г., Затула В.В., Резниченко Ф.Ф., Колесников Д.Г. Карденолиды и буфадиенолиды. - Тбилиси: Мецниереба, 1975. - 227 с.
- Затула В.В., Максютин Н.П., Колесников Д.Г. Сердечные гликозиды секурингеры мечевидной // Мед. пром-сть СССР. - 1963. - № 11. - С. 21.
- Макаревич И.Ф., Кемертелидзе Э.П. Трансформированные сердечные гликозиды и агликоны и их биологическая активность. - Тбилиси: Мецниереба, 1984. - 208 с.
- Shinozaki H., Imaizumi M., Gajjama M. A convenient conversion of aldoximes to nitriles under phase-transfer conditions // Chem.Soc.Iahan. - 1983. - № 4.-P. 929-932.
- Макаревич И.Ф., Мокроуз М.В. Улучшенный метод превращения альдоксимов карденолидов в нитрилы // Химия природ. соедин. - 1984. - № 2. - С. 251.

Резюме

Макаревич И.Ф., Губин Ю.И., Мокроуз М.В., Ковальов С.В., Слюсарська Т.В., Жернокльов К.В.

Синтез та вивчення залежності «будова - біологічна активність» деяких альдимінів та оксимів карденолідів

Синтезований значний набір альдимінів та оксимів карденолідів. Розроблена ефективна методика синтезу альдимінів, яка дозволяє зміщати рівновагу на бік утворення цільових продуктів. Вивчена залежність між хімічною будовою та біологічною активністю. У ряді альдоксимів карденолідів виявлені речовини із рекордною біологічною активністю, а в ряді азометинів (альдимінів) – речовини з відносно низькою токсичністю. Отримані дані свідчать про перспективність подальших досліджень у даній області з точки зору створення нових лікарських препаратів. На даному етапі досліджень для поглибленого фармакологічного вивчення відібрані 3-О-ацетил-19-альдоксимстрофангидин та іміноадамантилстрофангидин. Цей перелік може бути збільшений після проведення біологічного скринінгу всіх синтезованих азометинів карденолідів.

Summary

Makarevich I.F., Gubin Yu.I., Mokrouz M.V., Kovalyov S.N., Slyusarskaya T.V., Zhernoklyov K.V.

Synthesis and investigation of «structure-biological activity» dependence of some cardenolide oximes and aldimins

The significant set of cardenolide oximes and aldimines was synthesized. The effective procedure for the synthesis of aldimins allowing to displace the balanced reaction towards the desired products formation was developed. The dependence between the chemical structure and biological activity of synthesized compounds including the dependence between the fine chemical structure and biological activity was studied. The substances with extra biological activity in the series of cardenolide oximes and the substances with relatively low toxicity in the series of azomethins (aldimins) were detected. The data obtained indicate that the investigations in this area are the perspective in respect to new medicinal agents creation. As for now, the 3-O-acetyl-19-aldoxime strophanthidin and iminoadamantyl strophanthidin were selected to the profound pharmacological study. This list can be extended after biological screening of all the synthesized cardenolide azomethins carrying out.

Макаревич Иван Фомич (р. 1936). Науч. консультант лаборатории изысканий растительных препаратов ГНЦЛС. Доктор хим. наук. Профессор.

Губин Юрий Иванович (р. 1958). Зав. лабораторией изысканий растительных препаратов ГНЦЛС. Канд. фарм. наук.

Мокроуз Марианна Васильевна. Канд. фарм. наук.

Ковалев Сергей Владимирович (р. 1971). Канд. фарм. наук. Ассистент кафедри фармакогнозії Національної фармацевтичної академії України.

Слюсарская Тамара Викторовна. Зав. кафедрою хімії Педагогічного університету ім. Г.С. Сковороди (г. Харків). Канд. хім. Наук. Доцент.

Жерноков Константин Владиславович (р. 1966). Доцент кафедри хімії Педагогічного університету ім. Г.С. Сковороди (г. Харків). Канд. хім. наук.

УДК 615.31:547.856.1

Коваленко С.І., Фаворітов В.М., Георгієвський Г.В., Дунаєв В.В., Мазур І.А.
Запорізький державний медичний університет
Державний науковий центр лікарських засобів

Пошук сполук зі спазмолітичною активністю серед заміщених хіназолону-4

Вивчено вплив заміщених хіназолону-4 на спонтанну рухову активність клубової кишки. Найбільш ефективні сполуки досліджені на моделі ацетилхолінового спазму (спазмолітична активність). Результати досліджень показали, що заміщені хіназолону-4 виявляють помірну спазмолітичну активність. Найбільш ефективними і перспективними речовинами виявилися (3Н)-хіназолон-4-іл-3- α -карбонові кислоти та їх похідні.

Арсенал лікарських засобів, які впливають на скорочувальну функцію гладких м'язів, значний. Це визначається широтою патологічних станів, за яких вони використовуються. Але препарати, які б повністю відповідали вимогам щодо їх застосування, відсутні. Це обумовлює необхідність пошуку речовин різних класів хімічних сполук і створення на їх основі лікарських препаратів, які б виявляли вибіркову дію та не мали побічних ефектів.

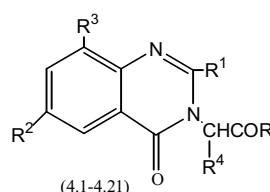
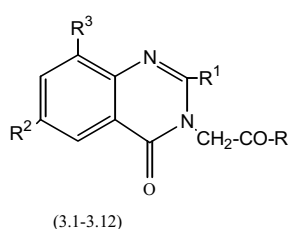
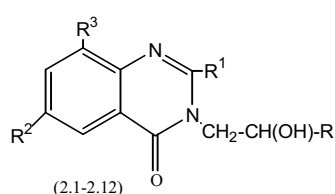
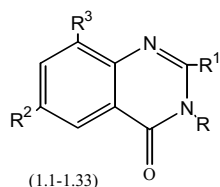
Безсумнівний інтерес у цьому плані представляють похідні хіназоліну, по-перше, у зв'язку з тим, що серед них відомі лікарські препарати з даною активністю (празозин, дезоксипеганін) [1, 2], по-друге, інтерес до них пов'язаний із високою адреноблокуючою активністю природних аналогів (алкалоїди: пеганін, вазіцин та ін.) [3-7]. Крім того, в літературі [8] є відомості щодо заміщених хіназолон(1Н, 3Н)-4-он-2-тіону, які в експерименті вивчалися на ізометричну ригідність м'язів

клубової кишки, матки та коронарної артерії щурів. Авторами виведена кореляція залежності "будова-дія" і показано, що зазначені речовини можуть знайти використання в медичній практиці як спазмолітики.

Виходячи з вищевказаного, необхідно зазначити, що пошук сполук зі спазмолітичною активністю серед заміщених хіназолону-4 є актуальним, так як повідомлення з цього питання у літературі відсутні.

Матеріали та методи дослідження

Спазмолітичну активність досліджували на 77 похідних 3-алкіл-, 3-бензил-, 3- β -R- β -оксіетил-, 3-ацилалкіл-, 3-карбоксилалкіл-2-R¹-6-R³-8-R⁴-4(3Н)-хіназолону (1.1-1.31, 2.1-2.12, 3.1-3.12, 4.1-4.21), які синтезовані на кафедрі фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету (Зав. кафедрою - доктор фармацевтичних наук, професор Мазур І.А.).



- 1.1) $R = R^1 = R^2 = R^3 = H$; 1.2) $R = R^2 = R^3 = H$, $R^1 = CH_3$; 1.3) $R = R^1 = R^3 = H$, $R^2 = NO_2$;
 1.4) $R = R^1 = R^2 = H$, $R^3 = NO_2$; 1.5) $R = R^1 = H$, $R^2 = Br$, $R^3 = Br$; 1.6) $R = CH_3$, $R^1 = R^3 = H$, $R^2 = NO_2$; 1.7) $R = C_2H_5$, $R^1 = R^3 = H$, $R^2 = NO_2$;
 1.8) $R = CH_3(CH_2)_2$, $R^1 = R^3 = H$, $R^2 = NO_2$;
 1.9) $R = CH_3(CH_2)_3$, $R^1 = R^3 = H$, $R^2 = NO_2$;
 1.10) $R = (CH_3)_2CHCH_2$, $R^1 = R^3 = H$, $R^2 = NO_2$;
 1.11) $R = CH_3(CH_2)_4$, $R^1 = R^3 = H$, $R^2 = NO_2$;
 1.12) $R = (CH_3)_2CH(CH_2)_2$, $R^1 = R^3 = H$, $R^2 = NO_2$;
 1.13) $R = CH_3(CH_2)_5$, $R^1 = R^3 = H$, $R^2 = NO_2$;
 1.14) $R = CH_3(CH_2)_6$, $R^1 = R^3 = H$, $R^2 = NO_2$;
 1.15) $R = CH_3(CH_2)_7$, $R^1 = R^3 = H$, $R^2 = NO_2$;
 1.16) $R = CH_3(CH_2)_8$, $R^1 = R^3 = H$, $R^2 = NO_2$;
 1.17) $R = CH_3(CH_2)_9$, $R^1 = R^3 = H$, $R^2 = NO_2$;
 1.18) $R = CH_3(CH_2)_{11}$, $R^1 = R^3 = H$, $R^2 = NO_2$;
 1.19) $R = CH_2-C_6H_5$, $R^1 = R^3 = H$, $R^2 = NO_2$;
 1.20) $R = CH_2-C_6H_4NO_2-n$, $R^1 = R^3 = H$, $R^2 = NO_2$;
 1.21) $R = CH_3$, $R^1 = R^2 = H$, $R^3 = NO_2$;
 1.22) $R = C_2H_5$, $R^1 = R^2 = H$, $R^3 = NO_2$;
 1.23) $R = CH_3(CH_2)_2$, $R^1 = R^2 = H$, $R^3 = NO_2$;
 1.24) $R = CH_3(CH_2)_3$, $R^1 = R^2 = H$, $R^3 = NO_2$;
 1.25) $R = CH_3$, $R^1 = H$, $R^2 = R^3 = Br$; 1.26) $R = C_2H_5$, $R^1 = H$, $R^2 = R^3 = Br$; 1.27) $R = CH_3(CH_2)_2$, $R^1 = H$, $R^2 = R^3 = Br$; 1.28) $R = CH_3(CH_2)_3$, $R^1 = H$, $R^2 = R^3 = Br$; 1.29) $R = CH_3(CH_2)_4$, $R^1 = H$, $R^2 = R^3 = Br$; 1.30) $R = CH_3(CH_2)_5$, $R^1 = H$, $R^2 = R^3 = Br$; 1.31) $R = CH_3(CH_2)_6$, $R^1 = H$, $R^2 = R^3 = Br$; 1.32) $R = CH_3(CH_2)_7$, $R^1 = H$, $R^2 = R^3 = Br$; 1.33) $R = CH_3(CH_2)_8$, $R^1 = H$, $R^2 = R^3 = Br$
 2.1) $R = R^1 = R^2 = R^3 = H$; 2.2) $R = CH_3$, $R^1 = R^2 = R^3 = H$; 2.3) $R = C_6H_4Br-n$, $R^1 = R^2 = R^3 = H$; 2.4) $R = C_6H_4NO_2-n$, $R^1 = R^2 = R^3 = H$; 2.5) $R = R^2 = R^3 = H$, $R^1 = CH_3$;
 2.6) $R = R^1 = CH_3$, $R^2 = R^3 = H$; 2.7) $R = C_6H_4Br-n$, $R^1 = CH_3$, $R^2 = R^3 = H$; 2.8) $R = R^1 = R^3 = H$, $R^2 = NO_2$; 2.9) $R = CH_3$, $R^1 = R^3 = H$, $R^2 = NO_2$;
 2.10) $R = C_6H_4NO_2-n$, $R^1 = R^3 = H$, $R^2 = NO_2$;
 2.11) $R = C_6H_4Br-n$, $R^1 = R^3 = H$, $R^2 = NO_2$;
 2.12) $R = R^1 = H$, $R^2 = R^3 = Br$
 3.1) $R = CH_3$, $R^1 = R^2 = R^3 = H$;
 3.2) $R = C_6H_4Br-n$, $R^1 = R^2 = R^3 = H$;
 3.3) $R = C_6H_4NO_2-n$, $R^1 = R^2 = R^3 = H$;
 3.4) $R = CH_3$, $R^1 = CH_3$, $R^2 = R^3 = H$;
 3.5) $R = C_6H_4Br-n$, $R^1 = CH_3$, $R^2 = R^3 = H$;
 3.6) $R = C_6H_4NO_2-n$, $R^1 = CH_3$, $R^2 = R^3 = H$;
 3.7) $R = CH_3$, $R^2 = NO_2$, $R^1 = R^3 = H$;
 3.8) $R = C_6H_4Br-n$, $R^2 = NO_2$, $R^1 = R^3 = H$;
 3.9) $R = C_6H_4NO_2-n$, $R^2 = NO_2$, $R^1 = R^3 = H$;
 3.10) $R = C_6H_4NO_2-m$, $R^2 = NO_2$, $R^1 = R^3 = H$;
 3.11) $R = C_6H_4Br-n$, $R^1 = H$, $R^2 = R^3 = Br$;
 3.12) $R = C_6H_4NO_2-n$, $R^1 = H$, $R^2 = R^3 = Br$
 4.1) $R = OC_2H_5$, $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$;
 4.2) $R = OC_2H_5$, $R^1 = CH_3$, $R^2 = R^3 = R^4 = H$;
 4.3) $R = OC_2H_5$, $R^1 = CHCHC_6H_5$, $R^2 = R^3 = R^4 = H$;
 4.4) $R = OC_2H_5$, $R^1 = R^3 = R^4 = H$, $R^2 = NO_2$; 4.5) $R = OH$, $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$;

- 4.6) $R = OH$, $R^1 = R^2 = R^3 = H$, $R^4 = CH_3$;
 4.7) $R = OH$, $R^1 = R^2 = R^3 = H$, $R^4 = C_2H_5$;
 4.8) $R = OH$, $R^1 = R^2 = R^3 = H$, $R^4 = (CH_3)_2CH$;
 4.9) $R = OH$, $R^1 = CH_3$, $R^2 = R^3 = R^4 = H$;
 4.10) $R = OH$, $R^1 = CHCHC_6H_5$, $R^2 = R^3 = R^4 = H$;
 4.11) $R = OH$, $R^1 = R^3 = R^4 = H$, $R^2 = NO_2$;
 4.12) $R = N(C_2H_5)_2$, $R^1 = CH_3$, $R^2 = R^3 = R^4 = H$;
 4.13) $R = NHCH_2CH_2OH$, $R^1 = CH_3$, $R^2 = R^3 = R^4 = H$; 4.14) $R = NHCH_2C_6H_5$, $R^1 = CH_3$, $R^2 = R^3 = R^4 = H$; 4.15) $R = \text{морфолінамід}$, $R^1 = CH_3$, $R^2 = R^3 = R^4 = H$;
 4.16) $R = \text{піперазінамід}$, $R^1 = CH_3$, $R^2 = R^3 = R^4 = H$; 4.17) $R = \text{морфолінамід}$, $R^1 = R^4 = H$, $R^2 = R^3 = Br$; 4.18) $R = NH-NH_2$, $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$; 4.19) $R = NH-NH_2$, $R^1 = CH_3$, $R^2 = R^3 = R^4 = H$; 4.20) $R = NH-NH_2$, $R^1 = R^3 = R^4 = H$, $R^2 = NO_2$;
 4.21) $R = NH-N = CHC_6H_5$, $R^1 = CH_3$, $R^2 = R^3 = R^4 = H$.

Дослідження спазмолітичної активності проводили по відомій методиці [9] на клубовій кишці білих щурів лінії Вістар вагою 200-240 г, яких забивали після ефірного наркозу шляхом обезкровлення. Відрізки клубової кишки поміщали у фізіологічний розчин Локка (температура 37° С), аерацію якого проводили киснем. Вихідне навантаження на ізольовані органи – 0.7 г. Вимір скорочень проводили в ізотонічному режимі за допомогою механотрону 4-1Б і реєстрували, використовуючи самописець Н-388.

Вплив синтезованих сполук на спонтанну рухову активність оцінювали за зміною вихідного тону (Т) та амплітуди (А) скорочень клубової кишки за концентрацій речовин від $3 \cdot 10^{-6}$ до $1 \cdot 10^{-4}$ г/мл [11], які безпосередньо вводили у фізіологічний розчин. Біологічну активність визначали шляхом побудови кривої залежності «доза-ефект», вираховуючи середноефективну (ED_{50}) та субмаксимальну (ED_{95}) дози з урахуванням коефіцієнта розчинності у воді. Ацетилхолін вводили у фізіологічний розчин до концентрації $1 \cdot 10^{-7}$ г/мл. У якості еталонів порівняння використовували папаверину гідрохлорид, дибазол та ношпу, які вводили у фізіологічний розчин до концентрацій $3 \cdot 10^{-4}$, $8 \cdot 10^{-5}$, $9 \cdot 10^{-6}$ г/мл, відповідно, (табл.).

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз результатів досліджень показав, що із 77 досліджених речовин 25 (32.46 %) виявляють розслаблюючу дію на гладком'язові тканини. Так, хіназолон-4 (1.1) не впливає на тонус та амплітуду скорочень. Уведення у положення 2 метильного радикалу (сполука 1.2) не призводить до зміни даних показників. За-

Таблиця

Вплив синтезованих сполук на спонтанну рухову активність клубової кишки

№№ п/п	№№ сполук	Доза г/мл	Спонтанна рухова активність клубової кишки *		Спазмолітична активність, %
			ΔT при C _{макс.} , %	ΔA при C _{макс.} , %	
3.	1.3	1*10 ⁻⁴	20	15	—
4.	1.6	—	30	30	25.0
5.	1.7	—	20	15	20.0
6.	1.8	—	10	20	25.0
7.	1.9	1*10 ⁻⁴	10	25	—
8.	1.12	—	10	20	—
9.	1.16	—	10	25	—
10.	4.1	—	5	7	13.0
11.	4.2	1*10 ⁻⁴	10	23	28.2
12.	4.3	—	—	—	10.0
13.	4.4	—	5	10	—
14.	4.7	—	10	15	—
15.	4.8	1*10 ⁻⁴	30	56	56.6
16.	4.9	—	32	36	23.0
17.	4.10	—	—	—	10.2
18.	4.11	—	60	15	20.5
19.	4.12	1*10 ⁻⁴	10	10	21.4
20.	4.13	—	5	5	20.0
21.	4.14	—	—	—	19.0
22.	4.15	—	10	10	—
23.	4.16	1*10 ⁻⁴	10	10	45.3
24.	4.20	—	34	34	50.0
25.	4.21	—	10	15	8.0
26.	Папаверину г/х	3*10 ⁻⁴	—	—	100.0
27.	Дибазол	8*10 ⁻⁵	—	—	100.0
28.	Но-шпа	9*10 ⁻⁶	—	—	100.0

Примітка: * — сполуки 1.1, 1.2, 1.4, 1.5, 1.10, 1.11, 1.13-1.15, 1.17-1.33, 2.1-2.12, 3.1-3.12, 4.5, 4.6, 4.17-4.19 не впливають на спонтанну рухову активність гладком'язових органів.

міна атому водню у положенні 6 на нітрогрупу (1.3) призводить до зниження амплітуди на 15 % і послаблення тонуусу кишки на 20 % у порівнянні з вищенаведеними сполуками. Переміщення нітрогрупи до положення 8 (1.4) призводить до повної втрати активності. 6, 8-дибромхіназолон-4 (1.5) зовсім не виявляє активності на клубову кишку, що пов'язано з повною втратою його розчинності у воді та ряді полярних розчинників. Необхідно відмітити, що вищенаведені заміщені хіназолону-4 зовсім не знімають ацетилхоліновий спазм клубової кишки (Табл.).

3-алкіл-6-нітро-4(3Н)-хіназолони (1.6-1.20) виявляють розслаблюючу дію на клубову кишку. Необхідно відмітити, що даний вид активності був більше виражений у перших представників (1.6-1.12) і знаходився в інтер-

валах 10-30 % відносно контрольних вимірів. Подовження вуглеводневого ланцюга призводило до погіршення розчинності 3-алкіл-6-нітро-4(3Н)-хіназолонів (1.13-1.20) у воді і, як правило, до зменшення або повної втрати їх активності (Табл.). Крім того, 3-алкіл-6-нітро-4(3Н)-хіназолони виявляють спазмолітичну активність, тобто зменшують спазм гладких м'язів на 20-25 % у порівнянні з еталоном (Табл.).

3-алкіл-8-нітро- та 3-алкіл-6,8-дибром-4(3Н)-хіназолони (1.21-1.33) не впливали на показники, які вивчались, що пов'язано з повною втратою розчинності у воді (Табл.) у порівнянні з вищенаведеними речовинами.

2-R¹-6-R²-8-R³-3-β-R-β-оксіетилхіназолон-(3Н)-4-они (2.1-2.12) та 2-R¹-6-R²-8-R³-3-ацилалкілхіназолон-(3Н)-4-он (3.1-3.12) також не

впливали на спонтанну рухову активність на гладкомязових тканинах.

Найбільш виражене пригнічення рухової активності клубової кишки виявляли етилові ефіри 2-R¹-6-R²-8-R³-(3H)-хіназолон-4-іл-3- α -карбонових кислот (4.1-4.4) та самі кислоти (4.5-4.11). Так, (3H)-хіназолон-4-іл-3- α -ізо-валеріанова кислота (4.8) знижувала тонус і амплітуду скорочень кишки на 30 та 56 %, відповідно, при цьому розслаблюючи гладкі м'язи при ацетилхоліновому спазмі (спазмолітична активність) на 56.6 % (Табл.).

Спазмолітична активність, крім того, характерна для 2-метил-(3H)-хіназолон-4-іл-3-оцтової кислоти (4.9) та її амідів (4.12-4.16). Так, активність цих сполук помірна і знаходиться в інтервалі 19.0-45.3 %. У даному випадку найбільшу активність виявляє піперазинамід 2-метил-(3H)-хіназолон-4-іл-3-оцтової кислоти (4.16).

Гідразиди та іліденгідразиди кислот (4.18-4.21) практично не впливають на спонтанну рухову активність кишки. Винятком є сполука 4.20, яка знижує амплітуду скорочень на 34 % і послаблює тонус клубової кишки до 30 %, при цьому, проявляючи спазмолітичну активність на 50.0 % (Табл.).

Найбільша активність похідних 2-R¹-6-R²-8-R³-хіназолон-(3H)-4-онів виявлялася за субмаксимальної концентрації $1 \cdot 10^{-4}$ г/мл.

Висновки

1. Вивчено вплив заміщених хіназолону-4 на спонтанну рухову активність клубової кишки. Найбільш ефективні сполуки досліджені на моделі ацетилхолінового спазму (спазмолітична активність).

2. Результати досліджень показали, що заміщені хіназолону-4 виявляють помірну спазмолітичну активність. Найбільш ефективними і перспективними речовинами виявились (3H)-хіназолон-4-іл-3- α -карбонові кислоти та їх похідні.

ЛІТЕРАТУРА

1. Либрман С.С., Яхонтов Л.Н. Средства для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. III. Антиангинальные и кардиотонические средства (обзор) // Хим.-фарм. журн. — 1988. — Т.22, №9. — С. 1046-1060.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — Х.: Торсинг, 1997. — Т.1. — 543 с.; Т.2. — 590 с.
3. Химический энциклопедический словарь / Гл. ред. И.Л. Кнунянц. — М.: Сов. энциклопедия, 1983. — 791 с.
4. Chiou WF., Liao JF., Chen CF. Comparative study of the vasodilatory effects of three quinazoline alkaloids isolated from *Evodia rutaecarpa* // J Nat Prod. — 1996. — V. 59, №4. — P. 374-378.
5. Grundon MF. Quinoline, quinazoline, and acridone alkaloids // Nat Prod Rep. — 1988. — V. 5, №3. — P. 293-307.
6. Michael JP. Quinoline, quinazoline, and acridone alkaloids // Nat Prod Rep. — 1992. — V. 9, №1. — P. 25-35.

7. Michael JP. Quinoline, quinazoline and acridone alkaloids // Nat Prod Rep. — 1997. — V. 14, №1. — P. 11-20.
8. Hoffmann U., Bsharat N., Jira T. Effects of quinazoline (3H, 1H)-4-one-2-thiones with axial and central chirality on the contractile response of smooth muscle // Pharmazie. — 1996. — V. 51, №9. — P. 664-667.
9. Блатнер Р., Классен Х., Денерт К. и др. Эксперименты на изолированных препаратах гладких мышц: Пер. с англ. — М.: Мир, 1983. — 208 с.

Резюме

Коваленко С.И., Фаворитов В.Н., Георгиевский Г.В., Дунаев В.В., Мазур И.А.

Поиск веществ со спазмолитической активностью среди замещенных хиназолон-4

Изучено влияние замещенных хиназолон-4 на спонтанно-двигательную активность подвздошной кишки. Наиболее эффективные соединения в дальнейшем исследованы на модели ацетилхолинового спазма (спазмолитическая активность).

Результаты исследований показали, что замещенные хиназолон-4 проявляют умеренную спазмолитическую активность. Наиболее эффективными и перспективными веществами являются (3H)-хиназолон-4-ил-3- α -карбоновые кислоты и их производные.

Summary

S.I. Kovalenko, V.N. Favoritov, G.V. Georgievskiy, V.V. Dunaev, I.A. Mazur

The search for the substances with spasmolytic activity among the derivatives of quinazolone-4

The effect of derivatives of quinazolone-4 on spontaneous motoric activity of ileum was explored. The most effective compounds further were tested on a model of acetylcholine spasm (spasmolytic activity).

The results of study demonstrated, that the derivatives of quinazolone-4 show moderate spasmolytic activity. The most effective and perspective compounds are (3H)-quinazolone-4-yl-3- α -carboxylic acids and their derivatives.

Коваленко Сергій Іванович (н. 1962). Закінчив Запорізький медичний інститут (1985). Старший викладач кафедри фармацевтичної хімії. Канд. фарм. наук (1991).

Фаворітов Володимир Миколайович (н. 1961). Закінчив Запорізький медичний інститут (1983). Старший науковий співробітник Центральної науково-дослідної лабораторії Запорізького державного медичного університету. Канд. фарм. наук (1991).

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

Дунаєв Віктор Володимирович (н. 1937). Закінчив Рязанський медичний інститут (1961). Професор ЗДМУ з наукової роботи (1983). Зав. кафедрою фармакології (1981). Доктор мед. наук (1978). Професор (1980).

Мазур Іван Антонович (н. 1938). Закінчив Запорізький фармацевтичний інститут (1960). Зав. кафедрою фарм. хімії ЗДМУ (1969). Доктор фарм. наук (1979). Професор (1979). Академік АТК України (1993).

Стандартизація лікарських засобів

УДК 615.07:615.22

Горєв І.В., Ковальова А.М., Георгієвський Г.В., Комісаренко А.М.
Державний науковий центр лікарських засобів
Національна фармацевтична академія України

Розробка методів стандартизації корглікону і строфантину-Г у новій лікарській формі – таблетках

Розроблені методи стандартизації нових лікарських форм корглікону і строфантину-Г для створення АНД. Наведено обґрунтування важливіших методів аналізу таблеток корглікону і строфантину-Г.

Розробка нових лікарських форм кардіотонічних глікозидів є актуальним завданням лікування серцевих хвороб.

Для кардіотонічних глікозидів групи строфанту нами вперше запропонована пероральна форма у вигляді таблеток.

До цього часу препарати, що містять похідні строфантину, в медичній практиці застосовувалися у вигляді парентеральних форм [6]. Склалася думка, що серцеві глікозиди, які містять у положенні С-10 молекули альдегідну або спиртову групу, в організмі людини розкладаються на фрагменти, що не виявляють або мають незначну специфічну кардіотонічну дію, яка триває короткий проміжок часу. Але потім було встановлено, що серцеві глікозиди, які мають у С-10 альдегідну або спиртову групу утворюють не окислені, а відновлені продукти метаболізму, тобто в організмі не утворюються карденолід (буфадієнолід)-карбонові кислоти [1,3].

Проте, серцеві глікозиди з альдегідною або спиртовою групою у С-10 положенні нестійкі при зберіганні. Замісник у С-10, окислившись до карбоксилу, призводить до втрати глікозидом кардіотонічної дії [2,5]. Тому нами була розроблена технологія таблеток, покритих оболонкою, яка захищає діючі речовини від хімічних перетворень у процесі зберігання.

На сьогоднішній день доклінічними і клінічними випробуваннями в НДІ кардіології ім. акад. Н.Д.Стражеско доведена ефективність і тривалість дії корглікону і строфантину-Г у вигляді таблетованих лікарських форм.

Корглікон отримують із конвалії звичайної – *Convallaria majalis* L. та її різновидів: конвалії закавказької *Convallaria transcaucasica* Utkin ex Grossh і конвалії далекосхідної *Convallaria majalis* L. (С. keiskei Mig.) родини *Convallariaceae*.

Корглікон містить суму кардіотонічних глікозидів, основними з яких є конвалозид, локундйозид, конвалотоксин, конвалатоксол і дезглюкохейротоксин. Це порошок від світло-жовтого до буро-жовтуватого кольору. Легко розчинний у 96 % спирті, помірно розчинний у воді, практично не розчинний у хлороформі й ефірі.

Субстанція строфантин-Г (уабаїн, 3 β-[(6-дезоксидеокси- α-L-рамнопіранозил) окси]-1β,5,11α,14,19-пентагідрокси-5β, 14β-кард - 20 (22) - енолід), C₂₉H₄₄O₁₂·8H₂O, одержана від фірми «Reform, Italia s.r.l.», Італія (Фармакопея Європейська, 1997, с. 1265) і зареєстрована в Україні (Посвідчення № РС.01.99/00 123 від 12.01.99.)

Строфантин-Г – порошок білого кольору, мало розчинний у воді й спирті безводному, практично нерозчинний у хлороформі, етилацетаті й ефірі.

В медичній практиці корглікон і строфантин застосовуються у кардіології як ін'єкційні розчини при хронічній недостатності кровообігу другого і третього ступеня, а також при ураженнях серця різної етіології (0.06% розчин корглікону і 0.0025 % розчин строфантину-К в ампулах по 1 мл) [6].

Нами розроблені методи стандартизації нових лікарських форм кардіотонічних глікозидів – таблеток корглікону 0.0006 г і строфантину-Г 0.00025 г. Робота проводилась відповідно до вимог Науково-експертного фармакопейного центру щодо оформлення АНД. Розроблені наступні розділи АНД: опис, розчинність, ідентифікація, супровідні домішки, мікробіологічна чистота, середня маса таблетки, розпадання, однорідність дозування, кількісне визначення. У роботі використані хімічні та фізико-хімічні методи аналізу, у тому числі тонкошарова хроматографія та УФ-спектрофотометричний аналіз.

Кількісне дослідження серцевих глікозидів можна проводити як біологічними, так

і фізико-хімічними методами аналізу. Біологічні методи трудомісткі, вони вірогідні лише при використанні теплокровних тварин, потребують спеціально обладнаної лабораторії і мають невелику точність. Найбільше придатними є фізико-хімічні методи, а саме полярографічний, денситометричний, колориметричний і спектрофотометричний [2]. Розчини корглікону і строфантину-Г із лужним розчином натрію пікрату підпорядковуються основному закону світопоглинання в межах вимірюваних концентрацій. Тому доцільно кількісне визначення для обох препаратів проводити спектрофотометричним методом який відрізняється точністю та раціональною витратою реактивів і часу. Присутність допоміжних речовин у таблетках не впливає на результат визначення, що стверджується спектрами поглинання розчинів, одержаних з плацебо таблеток у тих же умовах (рис.).

Експериментальна частина

Запропонована лікарська форма препаратів корглікон і строфантин-Г по 0.0006 г і 0.00025 г, відповідно, у вигляді таблеток покритих оболонкою. Таблетки, покриті оболонкою, білого кольору, містять у собі допоміжних речовин до отримання 0.12 г маси таблетки без оболонки і до 0.19 г із оболонкою. В ядро таблеток корглікону і строфантину-Г входять лактоза, цукор рафінований, кальцій стеарат. Середня маса ядра — 0.12. Оболонка таблеток складається з цукру, полівінілпіролідону, аеросилу М 300, магнію карбонату основного, титану двоокису пігментного, тальку, масла вазелінового, воску бджолиного. Середня маса оболонки — 0.07 г. Середня маса таблетки з оболонкою — 0.19 г.

Технологія виробництва. Цукрову пудру, цукор молочний і корглікон (строфантин-Г) просіюють, зволожують 70 % спиртом і гранулюють. Гранули сушать, обсипають кальцію

стеаратом, проводять сухе гранулювання, просіюють гранули і таблетують. На обезпилене ядро наносять покриття. Спочатку наносять суспензію, яка складається з цукрового сиропу зі структурними елементами — полівінілпіролідомом, аеросилом, магнію карбонатом, титану двоокисом, тальком. Таблетки глянуть за допомогою масла вазелінового і воску бджолиного.

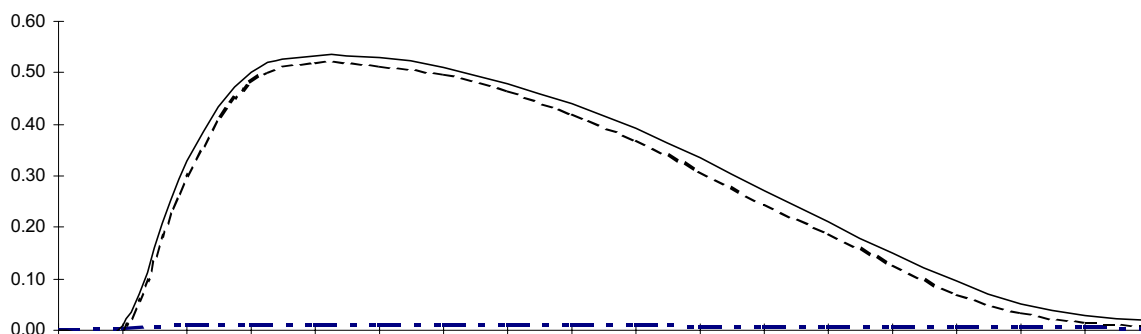
Ідентифікація корглікону. 1.0 г порошку розтертих таблеток поміщають у колбу місткістю 50 мл, додають 10 мл 96% спирту і збовтують протягом 5 хв. Одержаний розчин фільтрують через паперовий фільтр "синя стрічка" у випарювальну чашку і упарюють на водяній бані до об'єму 1 мл. До залишку додають 0.1 мл розчину натрію нітропрусиду і 0.1 мл розчину натру їдкового; з'являється червоне забарвлення, яке швидко переходить у жовте (бутенолідне кільце).

1.9 г порошку розтертих таблеток поміщають у колбу місткістю 50 мл, додають 10 мл 96 % спирту і збовтують протягом 10 хв. Одержаний розчин відстоюють і фільтрують через паперовий фільтр "синя стрічка" у випарювальну чашку. Екстракцію 96 % спиртом повторюють ще два рази, порціями по 5 мл, збовтуючи протягом 3 хв, фільтруючи у випарювальну чашку. Фільтр промивають 5 мл 96 % спирту. Об'єднані спиртові витяги упарюють на киплячій водяній бані до сухого залишку, який розчиняють в 1 мл 96 % спирту.

На лінію старту хроматографічної пластини "Silicagel 60" (фірма "Merck", Німеччина) розміром (5 × 20) см із товщиною шару 0.25 мм, наносять 50 мкл (300 мкг) одержаного розчину і 50 мкл (300 мкг) розчину стандартного зразка речовини-свідка (СЗРС) корглікону. Пластину сушать на повітрі протягом 1 год, потім поміщають у камеру із сумішшю розчинників бензол-спирт бутіловий (1:1) і хроматографують висхідним способом. Коли фронт розчинників пройде до кінця пласти-

Рисунок 1

УФ - спектр розчину корглікону з пікратом натрію



ни, її виймають із камери, сушать у витяжній шафі протягом 30 хв і обробляють спочатку 10 % розчином м-динітробензолу в бензолі, потім водно-метанольним розчином натру їдкоого.

На хроматограмі випробовуваного розчину мають проявитися плями синьо-фіолетового кольору (бутенолідне кільце), за величиною і інтенсивністю забарвлення відповідні плямам на хроматограмі розчину СЗРС корглікону. Можлива наявність плями на лінії старту (допоміжні речовини).

Ідентифікація строфантину-Г. На хроматограмі випробовуваного розчину, одержаної для виявлення супровідних домішок, мають проявитися плями такого ж кольору, як на хроматограмі розчину стандартного зразка (СЗ) строфантину-Г.

2.5 г порошку розтертих таблеток поміщують у колбу місткістю 50 мл, додають 15 мл 96 % спирту і збовтують протягом 5 хв, фільтрують через паперовий фільтр "синя стрічка", фільтрат упарюють до сухого залишку, до якого додають:

- 2 мл кислоти сірчаної концентрованої; з'являється рожеве забарвлення, яке швидко зникає (стероїдне ядро).
- суміш ангідрид оцтовий — кислота сірчана концентрована (50:1); з'являється жовте забарвлення, яке переходить у жовтогаряче. (У разі корглікону з'являється рожеве забарвлення, яке переходить у зелене, а потім в у жовте).

0.8 г порошку розтертих таблеток поміщують у колбу місткістю 10 мл, додають 5 мл 96% спирту, збовтують протягом 5 хв, фільтрують через паперовий фільтр "синя стрічка". Фільтрат упарюють до сухого залишку, який розчиняють в 1 мл розчину м-динітробензолу в бензолі, додають 0.2 мл натру їдкоого; з'являється інтенсивне синє забарвлення, яке через деякий час зникає (бутенолідне кільце).

Однорідність дозування. Дослідження проводять відповідно до вимог ГФ XI, вип. 2, с.154.

Одну таблетку розтирають до порошку, кількісно переносять за допомогою 10 мл 96 % спирту в конічну колбу місткістю 50 мл, збовтують протягом 5 хв і фільтрують через паперовий фільтр "синя стрічка" в круглдонну колбу місткістю 50 мл. Екстракцію 96 % спиртом повторюють двічі, порціями по 5 мл, збовтуючи протягом 3 хв кожний раз, і фільтруючи в ту ж колбу. Об'єднані спиртові витяги упарюють на киплячій водяній бані до сухого залишку.

Залишок розчиняють у 2 мл 96 % спирту.

До 1 мл одержаного розчину додають 4 мл 96 % спирту і 5 мл лужного розчину натрію пікрату, перемішують і витримують у захищеному від світла місці протягом 15 хв. Якщо розчин непрозорий, його фільтрують через паперовий фільтр "синя стрічка", відкидаючи перші 2 мл фільтрату.

Вимірюють оптичну густину одержаного розчину на спектрофотометрі за довжини хвилі 485 нм (для корглікону) та за довжини хвилі 495 нм (для строфантину Г) у кюветі з товщиною шару 10 мм, використовуючи розчин порівняння, який складається з 5 мл 96 % спирту і 5 мл розчину натрію пікрату (Рис. 1).

Паралельно вимірюють оптичну густину розчину, який складається з 1 мл розчину стандартного зразка (СЗ) корглікону або СЗ строфантину Г, які приготовані для кількісного визначення, 4 мл 96 % спирту, 5 мл лужного розчину натрію пікрату і витриманого в захищеному від світла місці протягом 15 хв.

Вміст суми серцевих глікозидів (X) в одній таблетці, у відсотках від знайденого при кількісному визначенні, обчислюють за формулою:

$$X = \frac{D_1 * m_0 * 2 * 100 * P}{D_0 * a * 100 * 100} = \frac{D_1 * m_0 * P * 0.02}{D_0 * a}$$

де: D_1 — оптична густина випробовуваного розчину;

D_0 — оптична густина розчину СЗ корглікону або СЗ строфантину-Г;

a — вміст суми кардіотонічних глікозидів в одній таблетці, знайдений при кількісному визначенні, у грамах;

P — вміст суми кардіотонічних глікозидів у СЗ корглікону або в СЗ строфантину-Г, у відсотках;

m_0 — маса наважки СЗ корглікону або СЗ строфантину-Г, у грамах.

Вміст суми серцевих глікозидів в одній таблетці має відповідати вимогам ДФ XI, вип. 2, с.154 і для строфантину Г має бути в межах від 0.00213 г до 0.00287 г.

Кількісне визначення

1. Корглікон

Близько 2.4 г (точна наважка) порошку розтертих таблеток поміщують у мірну колбу місткістю 25 мл, додають 20 мл 96 % спирту, збовтують протягом 5 хв, доводять об'єм розчину 96 % спиртом до мітки, перемішують і фільтрують через паперовий фільтр "синя стрічка", відкидаючи перші 2 мл фільтрату.

2. Строфантин-Г

Близько 1.9 г (точна наважка) порошку розтертих таблеток поміщують у колбу місткістю 25 мл і додають 5 мл 96 % спирту, збов-

тують протягом 5 хв і фільтрують у мірну колбу місткістю 10 мл. Порошок обробляють ще двічі 3 мл і 2 мл спирту, переносять у цю ж мірну колбу і доводять об'єм розчину спиртом до позначки.

Далі для обох препаратів виконують наступне:

1 мл одержаного розчину додають 4 мл 96 % спирту і 5 мл розчину натрію пікрату, перемішують і витримують у захищеному від світла місці протягом 15 хв.

Вимірюють оптичну густину розчину за довжини хвилі 485 нм (для корглікону) і за довжини хвилі 495 нм (для строфантину - Г).

Паралельно вимірюють оптичну густину розчину, який складається з 1 мл розчину СЗ корглікону або розчину СЗ строфантину - Г, 4 мл 96 % спирту та 5 мл розчину натрію пікрату.

Вміст суми кардіотонічних глікозидів в одній таблетці, у перерахунку на конвалотоксин, для таблеток корглікону та строфантину-Г для таблеток строфантину-Г, у грамах, обчислюють за формулою:

$$X = \frac{D_1 * m_0 * V * b * P}{D_0 * m_1 * 100 * 100} = \frac{D_1 * m_0 * P * b}{D_0 * m_1 * 400},$$

де: D_1 — оптична густина випробовуваного розчину;

D_0 — оптична густина розчину СЗ корглікону або СЗ строфантину Г;

m_0 — маса наважки СЗ корглікону або строфантину Г, у грамах;

m_1 — маса наважки препарату, у грамах;

b — середня маса таблетки, у грамах;

P — вміст суми кардіотонічних глікозидів у СЗ корглікону або основної речовини в СЗ строфантину, у відсотках;

V — об'єм мірної колби.

Вміст суми серцевих глікозидів в одній таблетці корглікону в перерахунку на конвалотоксин має бути від 0.00018 г до 0.00030 г, рахуючи на середню масу таблетки.

Точність методики перевірена на модельних сумішах таблеток корглікону 0.0006 г, метрологічні характеристики наведені в Табл.1.

Таблиця 1

Метрологічні характеристики методу кількісного визначення корглікону в модельній суміші таблеток корглікону 0.0006 г, покритих оболонкою

f	$\bar{X}, \%$	S ²	S	P, %	T(P, f)	ΔX	$\epsilon, \%$
4	99.4	1.3	1.140	95	2.78	1.417	3.0

Вміст строфантину - Г в одній таблетці має бути від 0.000213 г до 0.00287 г, рахуючи на середню масу таблетки.

Точність методики перевірена на модельних сумішах таблеток строфантину - Г, метрологічні характеристики наведені в Табл.2.

Таблиця 2

Метрологічні характеристики методу кількісного визначення строфантину - Г в модельній суміші таблеток строфантину - Г, покритих оболонкою

F	\bar{X}	S ²	S	P, %	T(P, f)	ΔX	$\epsilon, \%$
5	100.67	0.6594	0.8120	95	2.571	2.0877	2.074

Примітки: 1. Приготування розчину СЗ корглікону. Близько 0.03 г (точна наважка) СЗ корглікону поміщають у мірну колбу місткістю 100 мл, розчиняють у 70 мл 96 % спирту, доводять об'єм розчину цим же спиртом до позначки та перемішують. Розчин використовують свіжоприготованим.

2. Приготування розчину СЗ строфантину-Г. Близько 0.025 г СЗ строфантину - Г поміщають у мірну колбу місткістю 100 мл, розчиняють у 70 мл 96 % спирту, доводять об'єм розчину цим же спиртом до позначки та перемішують. Розчин використовують свіжоприготованим.

Визначення супровідних домішок у таблетках строфантину - Г.

2.4 г порошку розтертих таблеток строфантину - Г поміщають у колбу місткістю 50 мл, додають 15 мл 96 % спирту, збовтують 5 хв, фільтрують крізь паперовий фільтр "синя стрічка", упарюють на киплячій водяній бані до сухого залишку. До залишку додають 1 мл суміші розчинників хлороформ-спирт-вода (10:10:3.32) (випробовуваний розчин). На хроматографічну пластину наносять 20 мкл (50 мкг строфантину - Г безводного) випробовуваного розчину, 5 мкл (50 мкг строфантину - Г безводного) розчину А СЗ строфантину-Г, 5 мкл (1 мкг строфантину - Г безводного) розчину Б СЗ строфантину - Г, 5 мкл (0.5 мкг строфантину - Г безводного) розчину В СЗ строфантину - Г, 5 мкл (0.25 мкг строфантину-Г безводного) розчину Г СЗ строфантину Г.

Пластину сушать на повітрі протягом 5 хв, поміщають у камеру із сумішшю розчинників хлороформ — диметилсульфоксид - спирт метиловий — вода (70:15:15:4) і хроматографують висхідним способом. При проходженні фронтом розчинників відстані близько 13 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать у сушильній шафі при температурі від 135 °С до 140 °С протягом 30 хв, охолоджують до кімнатної температури, обробляють 35 % розчином кислоти сірчаної у спирті і нагрівають при температурі від 135 °С до 140 °С протягом 15 хв. На хроматограмі

випробовуваного розчину, крім основної плями коричневого кольору, допускається наявність додаткових плям, кожну з яких за величиною та інтенсивністю забарвлення порівнюють із плямами на хроматограмах розчинів Б, В, і Г СЗ строфантину - Г (не більше 2 %, 1 %, 0.5 % домішок, відповідно).

Сума домішок, яка визначається шляхом порівняння інтенсивності забарвлення додаткових плям на хроматограмі розчинів Б, В і Г СЗ строфантину - Г, не має перевищувати 4.0 %.

Допускається наявність плями на лінії старту.

Результати аналізу вважаються вірогідними, якщо виконуються вимоги тесту "Перевірка придатності хроматографічної системи".

Хроматографічна система вважається придатною, якщо на хроматограмі розчину Г СЗ строфантину-Г чітко видна одна пляма. Значення $R_f \cdot 100$ основної плями на хроматограмі розчину А СЗ строфантину - Г має бути близько 30.

Приготування розчину А проводять в мірній колбі місткістю 10 мл шляхом розчинення 0.125 г наважки СЗ строфантину - Г в суміші розчинників: хлороформ – спирт метиловий – вода (10:10:3.2) і доведенням об'єму цієї суміші до мітки. Розчини Б, В і Г готують послідовним розбавленням розчину А в мірних колбах до певної концентрації.

Висновки

Таким чином, розроблені методи стандартизації та наведене їх обґрунтування для нових лікарських форм коргликону і строфантину Г – таблеток.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вотчал Б.Е., Слуцкий М.Е. Сердечные гликозиды – М.: Медицина. – 1973. – 199 с.
2. Георгиевский В.П., Комиссаренко Н.Ф., Дмитрук С.Е. Биологически активные вещества лекарственных растений – Новосибирск: Наука, Сиб.отд.-ние, 1990. - 333с.
3. Клінічна фармакологія // Під. ред. І.К. Лакогуза, Л.Т. Малої, А.Я. Цепаненка. – Харків. – 1995. – Т.1 – 526 с.

4. Максютин Н.П., Комиссарено Н.Ф., Прокопенко А.П. и др. Лекарственные растительные средства. – Київ: Здоров'я. - 1985. - 280 с.
5. Малая Л.Т., Макаревич И.Ф., Ковганко Н.В., Горб Ю.Г. Сердечные гликозиды. – Харьков: Основа. – 1996. – 462 с.
6. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В двух томах. Т.1. – Изд.13, новое. – Харьков: Торсинг, 1997. – 560с.
7. European Pharmacopoeia, 3rd ed. – 1997.

Резюме

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

Разработка методов стандартизации коргликона и строфантина Г в новой лекарственной форме – таблетках

Разработаны методы стандартизации новых лекарственных форм коргликона и строфантина - Г (уабана) для создания АНД. Приведено обоснование важнейших методов анализа таблеток коргликона и строфантина - Г.

Summary

Gorev I.V., Kovalyova A.M.,
Georgiyevskiy G.V., Komissarenko A.M.

Development of corglycon and strophanthin G in new drug dosage forms - the tablets - standardization methods

The methods of standardization of new corglycon and strophanthin drug dosage forms for AND developing are worked up. The substantiation of the most important methods of corglycon and strophanthin tablets assay is presented.

Горев Иван Викторович (н. 1976). Закінчив Харківський фармацевтичний інститут. Інженер-технолог. Здобувач при ДНЦЛЗ.

Ковалева Алла Михайлівна. Закінчила Харківський фармацевтичний інститут. Канд. фарм. наук. Доцент кафедри фармакогнозії Національної фармацевтичної академії України.

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

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

Готові лікарські засоби

УДК 615.454

Ляпунов Н.А., Воловик Н.В.

Государственный научный центр лекарственных средств

Создание мягких лекарственных средств на различных основах. Сообщение 2. Исследование реологических свойств гелей, образованных карбомерами

Исследованы реологические свойства водных дисперсий карбомеров и гелевых основ с карбомерами в зависимости от их концентрации и марки, химической природы основания, используемого для нейтрализации карбомеров, величины рН и температуры. Показано, что карбомеры 934Р, 940 и 980 являются эффективными гелеобразователями в низких концентрациях (до 2 %), а карбомер 971Р можно использовать в качестве гелеобразователя в более высоких концентрациях (около 5 %). Структурная вязкость гелей с карбомерами увеличивается с повышением их концентрации и молекулярной массы, она зависит от природы основания, проходит через максимум в зависимости от рН и мало изменяется с ростом температуры. На основании результатов реологических исследований установлена взаимозаменяемость карбомеров 940 и 980 в составе гелей, показаны рациональные пути выбора состава гелей, их стандартизации по таким показателям качества, как «Вязкость» и «рН», а также необходимость учета значений реопараметров при разработке и стандартизации технологического процесса. Результаты исследований позволяют управлять реопараметрами гелей при разработке мягких лекарственных средств.

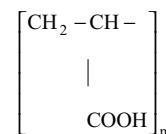
Гели — это мягкие лекарственные средства (МЛС) для местного применения, представляющие собой одно-, двух- или многофазные дисперсные системы с жидкой дисперсионной средой, реологические свойства которых обусловлены присутствием гелеобразователей в сравнительно небольших концентрациях [1]. В мировой фармацевтической практике для приготовления гелей наиболее широко используют синтетические высокомолекулярные полимеры акриловой кислоты, сшитые аллиловым эфиром сахарозы или пентаэритрита, которые в ведущих фармакопеях называются карбомерами (Carbomer) [2,3,5,6]. Впервые карбомеры описаны в научной литературе в 1955 году и по настоящее время успешно используются в фармацевтической, медицинской и косметической промышленности.

Фирма «BF Goodrich» (США) производит различные марки карбомеров под торговым названием «карбопол» («Carbopol»), которые отличаются молекулярной массой, частотой сшивки и структурой полимера [4]. Они содержат от 98.7 до 99.9 % акриловой кислоты. Карбомеры, высушенные в течение часа при температуре 80 °С, содержат от 56 до 68 % карбоксильных групп [2,3,4].

Требования к карбомерам описаны в ведущих фармакопеях, в частности, в Европейской фармакопее 2000 г. [5] и USP 24 [6]. В последней описаны требования к следующим маркам карбомеров: 910, 934, 934Р, 940, 941 и 1342. Карбомеры с индексом «Р», например, карбомер 934Р, применяют в составе лекарственных средств для человека, предназначенных для орального применения и аппли-

каций на слизистые оболочки. Они изготовлены по технологиям, обеспечивающим минимальные количества остаточных растворителей.

Структурная формула карбомеров состоит из следующих мономерных единиц [4]:



Карбомеры представляют собой мелкодисперсные порошки белого цвета, состоящие из частиц размером 2-7 мкм. Они хорошо диспергируются в воде с образованием кислых коллоидных растворов, имеющих низкую структурную вязкость, которые после нейтрализации преобразуются в гели с высокой структурной вязкостью. Для нейтрализации карбомеров используют различные основания. Из неорганических оснований для нейтрализации карбомеров чаще всего применяют натр едкий, а из органических — триэтанолламин, недостатком которого является высокая токсичность.

Система обеспечения качества лекарственных средств предъявляет высокие требования к МЛС, которые во многом связаны со стандартизацией их состава, показателей качества, параметров технологического процесса и т.д. Несмотря на достаточно большой опыт использования карбомеров в качестве гелеобразователей для МЛС, вопросы научного обоснования и стандартизации составов гелей, а также стандартизации их показателей качества, в частности, величины рН и структурной вязкости, остаются недостаточ-

но освещенными в литературе. Кроме того, на рынке появились новые марки карбомеров, которые пока не описаны в ведущих фармакопеях и требуют проведения сравнительных исследований [4,5].

Целью нашей работы явились реологические исследования водных дисперсий карбомеров и образуемых карбомерами гелей в зависимости от их марки и концентрации, химической природы основания, используемого для нейтрализации карбомеров, значения рН и температуры. Результаты этих исследований необходимы для получения гелей с различными показателями качества («Вязкость», «рН», «Условия хранения»), а также для разработки и стандартизации технологии.

Объекты и методы исследований

В работе были использованы карбомеры марок 940 [6], 980 [4], 934P [5] и 971P [4], производящиеся фирмой «BF Goodrich» (США). То есть, были взяты карбомеры, которые могут применяться как в гелях, предназначенных для нанесения на кожу, так и в препаратах для орального применения и аппликаций на слизистые оболочки.

Объектами реологических исследований служили 0.5-5.0 % коллоидные дисперсии карбомеров в воде очищенной, а также гели, образованные при нейтрализации этих дисперсий одним из следующих оснований: 10 % раствором натра едкого (ГФ XI, вып. 2, с. 120), 10 % раствором аммиака (ГФ XI, вып. 2, с.

103), трометамолом (Европейская фармакопея, 1997) или триэтаноломином (Британская фармакопея, 1999). То есть, использовали как неорганические, так и органические основания. Следует отметить, что трометамол в отличие от триэтаноламина является нетоксичным веществом.

Приготовление гелей осуществляли в несколько стадий:

1. Диспергирование и набухание карбомера в воде очищенной.

2. Нейтрализация полученных коллоидных дисперсий основанием до определенного значения рН геля.

Значение рН гелей определяли потенциометрическим методом на рН-метре рН-150. Готовили гели, имеющие рН от 2.5 до 11.0.

Реологические исследования приготовленных гелей проводили на ротационном вискозиметре с коаксиальными цилиндрами «REOTEST-2» (Германия) в диапазоне градиентов скоростей сдвига от 0.33 до 437.4 с⁻¹.

Реологические свойства гелей изучали при температурах от 20 до 80 °С. Исследуемые образцы термостатировали с помощью ультратермостата NBE с точностью ±0.1 °. Температуру измеряли лабораторными термометрами с ценой деления 0.1 °.

Строили реограммы, отражающие зависимость касательного напряжения сдвига τ_r от градиента скорости D_r , по которым судили о

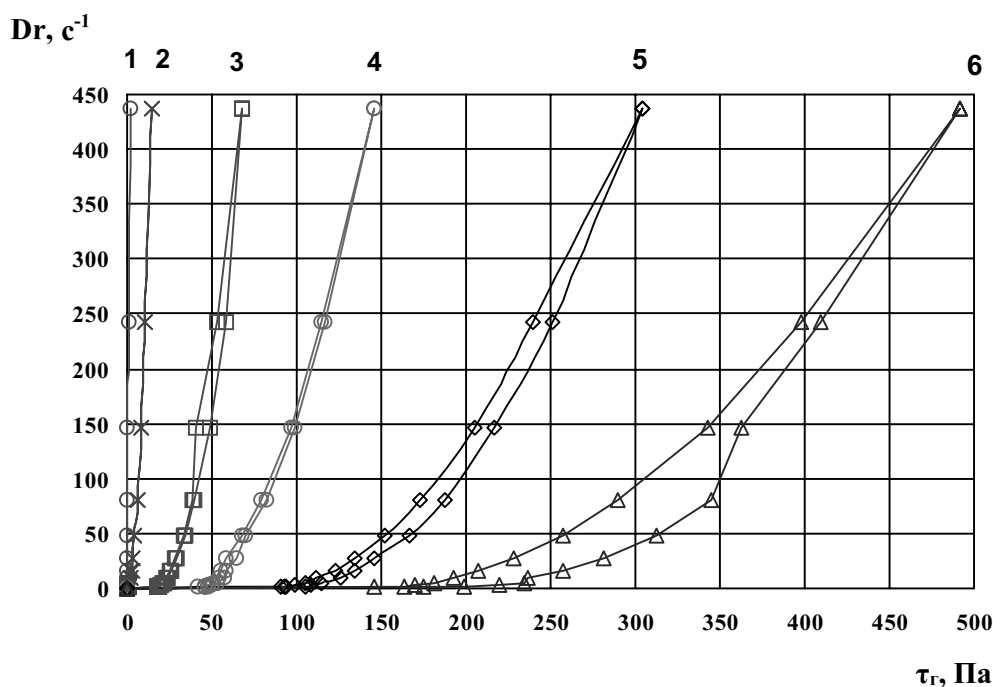


Рисунок 1. Реограммы водных дисперсий карбомера 980 при температуре 25 °С для концентраций: 1 – 0.5 %; 2 – 1.0 %; 3 – 2.0 %; 4 – 3.0 %; 5 – 4.0 %; 6 – 5.0 %.

типе течения системы и наличии тиксотропных свойств, а также определяли нижний, верхний и экстраполированный пределы текучести (соответственно P_n , P_b , P_0) [7]. Структурную вязкость (η) рассчитывали по формуле:

$$\eta = \tau_r / D_r$$

Результаты и их обсуждение

Реограммы водных дисперсий карбомеров при температуре 25 °С, которые не подвергались нейтрализации, характеризуются наличием нижнего предела текучести и псевдопластическим типом течения (в исследуемом диапазоне градиентов скорости сдвига) (Рис. 1). Пластический тип течения обнаруживался только при низких концентрациях карбомеров; в частности, для 0.5 % водной дисперсии карбомера 980, пластическое течение имело место в диапазоне градиентов скорости сдвига от 81.0 до 437.4 с⁻¹. То есть, увеличение концентрации карбомера повышает прочность коагуляционной структуры, вследствие чего изменяется тип течения, возрастают значения реопараметров (структурной вязкости и нижнего предела текучести) (Табл. 1, Рис. 1) и появляются тиксотропные свойства, о которых свидетельствует петля гистерезиса на реограммах (Рис. 1).

На структурную вязкость водных дисперсий оказывают существенное влияние не только концентрация, но и марка карбомера (Рис. 2). Так, резкое увеличение структурной вязкости водных дисперсий для карбомеров 940, 980 и 971Р происходит при их концентрации более 1 %, а для карбомера 934Р — более 2 %; наиболее вязкими оказываются концентрированные дисперсии карбомеров 940 и 980, а наименее вязкими — карбомера 971Р (Рис. 2). Из данных, приведенных на Рис. 2, видно, что в технологии гелей целесообразно готовить водные дисперсии с концентрациями карбомеров 940, 980, 971Р не более 2.0 %, а карбомера 934Р — не более 3.0 %, для которых вязкость при 25 °С не превышает 10-

12 Па·с при градиенте скорости 3.0 с⁻¹. Структурная вязкость более концентрированных дисперсий карбомеров оказывается достаточно большой, что создает трудности при диспергировании: частицы карбомеров неравномерно распределяются, слипаются, образуя труднодиспергируемые комки.

Нейтрализация водных дисперсий карбомеров приводит к резкому повышению реопараметров (Табл. 1) и образованию прозрачных гелей. Эффективность гелеобразования (увеличение структурной вязкости) при нейтрализации зависит от концентрации карбомера; чем выше его концентрация, тем ниже эффективность гелеобразования (Табл. 1). Нецелесообразно готовить гели с концентрациями 3.0-5.0 % карбомера 980, поскольку 0.5-2.0 % обеспечивают гелеобразное состояние и технологичность процесса при расходе карбомера в несколько раз меньше.

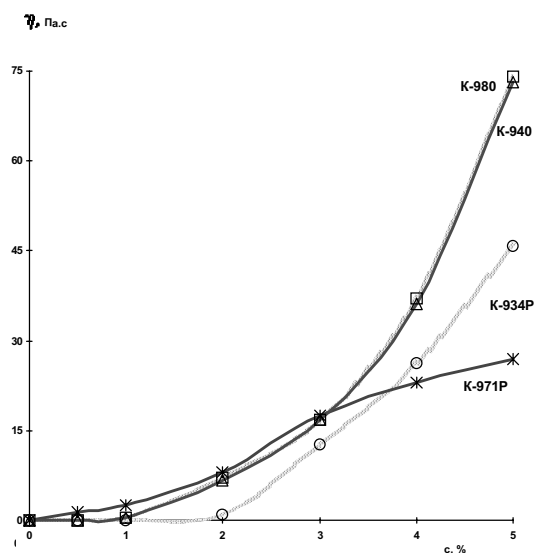


Рисунок 2. Зависимость структурной вязкости ($D_r = 3,0 \text{ с}^{-1}$) водных дисперсий карбомеров от их концентрации при температуре 25 °С.

Эффективность структурообразования и величина структурной вязкости гелей при

Таблица 1

Эффективность гелеобразования при нейтрализации водной дисперсии карбомера 980*

Дисперсная система и эффективность гелеобразования ($\eta \times n$ раз)	Структурная вязкость (η , Па · с) при $D_r = 1.8 \text{ с}^{-1}$ и при концентрации карбомера 980					
	0.5 %	1.0 %	2.0 %	3.0 %	4.0 %	5.0 %
Водная дисперсия карбомера	0.074	0.50	10.4	26.8	58.5	110
Гель после нейтрализации	74	120	177	228	269	320
Увеличение структурной вязкости в число раз	1000	240	17	8.5	4.6	2.9

* Примечание. Нейтрализация раствором аммиака до pH 7.0.

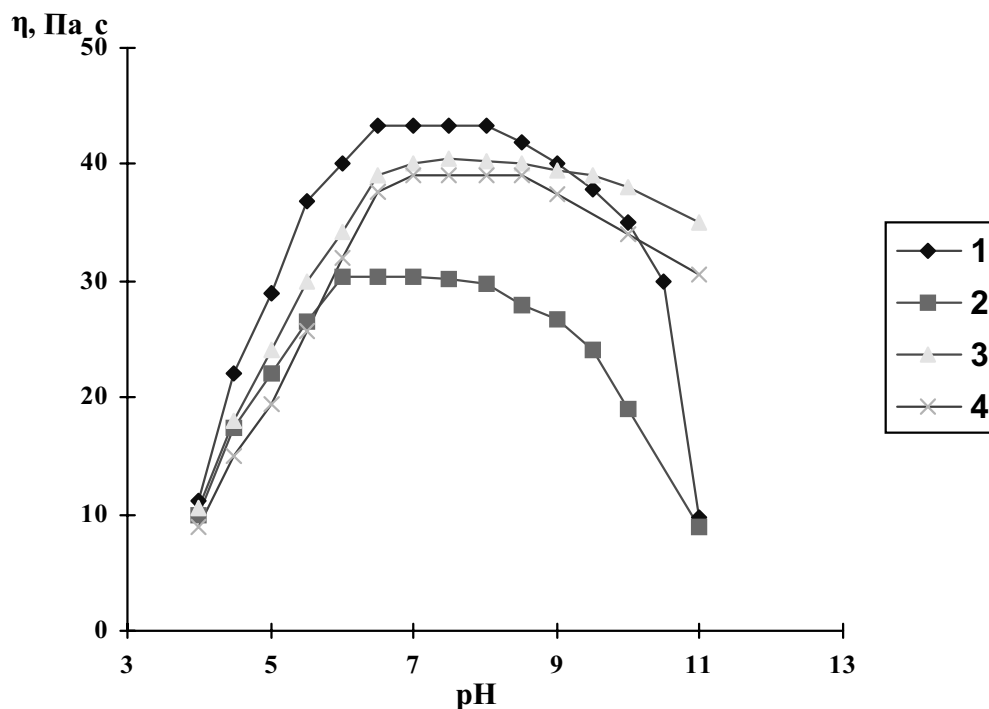


Рисунок 3. Зависимость структурной вязкости ($D_r = 5.4 \text{ c}^{-1}$) от значения pH при температуре $20 \text{ }^\circ\text{C}$ для гелей, содержащих 0.6 % карбомера 940, нейтрализованного основаниями: 1 – раствором натра едкого; 2 – раствором аммиака; 3 – триэтаноломином; 4 – трометамолом.

прочих равных условиях зависят от природы основания, взятого для нейтрализации, и значения pH геля (Рис. 3). Наиболее вязкие гели получаются при нейтрализации водных дисперсий карбомеров раствором натра едкого, а наименее вязкие – раствором аммиака, промежуточное положение между ними по структурной вязкости занимают гели, нейтрализованные органическими основаниями (триэтаноломином и трометамолом) (Рис. 3).

Структурная вязкость гелей проходит через максимум в зависимости от величины pH (Рис. 3). При этом имеется интервал значений pH, при которых структурная вязкость выходит на плато, то есть практически не изменяется с увеличением pH гелей. Такая зависимость дает возможность получать гели, вязкость которых можно стандартизовать при определенных допусках для величины pH. Если допустить, что величина структурной вязкости может быть в пределах $\pm 20 \%$, то для гелей с карбомером 940 ее легко можно стандартизовать в следующих пределах pH: 1) при нейтрализации раствором натра едкого от 5.5 до 10.0; 2) при нейтрализации раствором аммиака от 5.5 до 9.5; 3) при нейтрализации триэтаноломином от 6.0 до 10.0; 4) при нейтрализации трометамолом от 6.0 до 10.0. Следовательно, в этих пределах в зависимости от свойств лекарственных веществ или

показаний к применению препарата становится возможным выбирать допуски для значения pH, например, от 5.5 до 7.5 (6.5 ± 1.0) или от 8.0 до 10.0 (9.0 ± 1.0). При таких допусках для значения pH структурная вязкость может быть сохранена в пределах $\pm 20 \%$. Стандартизовать гели по вязкости в других интервалах pH, например, от 4.0 до 6.0 или от 9.0 до 11.0, проблематично, поскольку структурная вязкость при граничных значениях pH отличается в 3-4 раза (Рис. 3).

В сильнощелочной среде происходит резкое падение вязкости в гелях, нейтрализованных раствором аммиака и раствором натра едкого; для гелей, нейтрализованных трометамолом и триэтаноломином, характерно плавное уменьшение вязкости. Таким образом, органические основания более предпочтительны в качестве нейтрализаторов карбомеров, если необходимо создать для гелей щелочную реакцию среды (от 8.0 до 11.0).

На Рис. 4 показано влияние типа карбомера на вязкость гелей при кислой, нейтральной и щелочной реакции среды.

Из данных, представленных на Рис. 4, видно, что наиболее вязкими являются гели, образованные карбомерами 980 и 940 ($M_w = 4 \times 10^6$), меньшую вязкость имеют гели, образованные карбомером 934P ($M_w = 3 \times 10^6$), а самую низкую вязкость име-

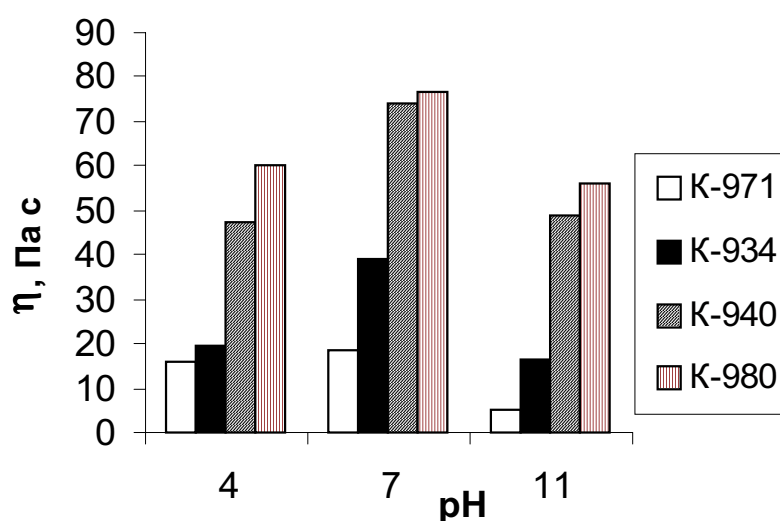


Рисунок 4. Структурная вязкость ($D_r = 1.8 \text{ c}^{-1}$) гелей, содержащих 0.5 % карбомера, нейтрализованного раствором аммиака, при различных значениях pH при температуре 20 °С.

ют гели, образованные карбомером 971P (М.м. = 1×10^6) (рис. 4). Следовательно, с увеличением средней молекулярной массы карбомеров при прочих равных условиях увеличивается структурная вязкость гелей.

С увеличением концентрации карбомеров (при pH 7.0) структурная вязкость гелей повышается (Рис. 5), что можно объяснить исходя из известных представлений о механиз-

ме гелеобразования [8,9]. Независимо от концентрации карбомеров сохраняется влияние их средней молекулярной массы на структурную вязкость гелей. При концентрациях от 0.5 % до 5 % вязкость гелей с карбомерами 971P и 934P оказывается ниже вязкости гелей с карбомерами 940 и 980, которые имеют более высокую молекулярную массу (Рис. 4). Данные, представленные на Рис. 4 и 5, свиде-

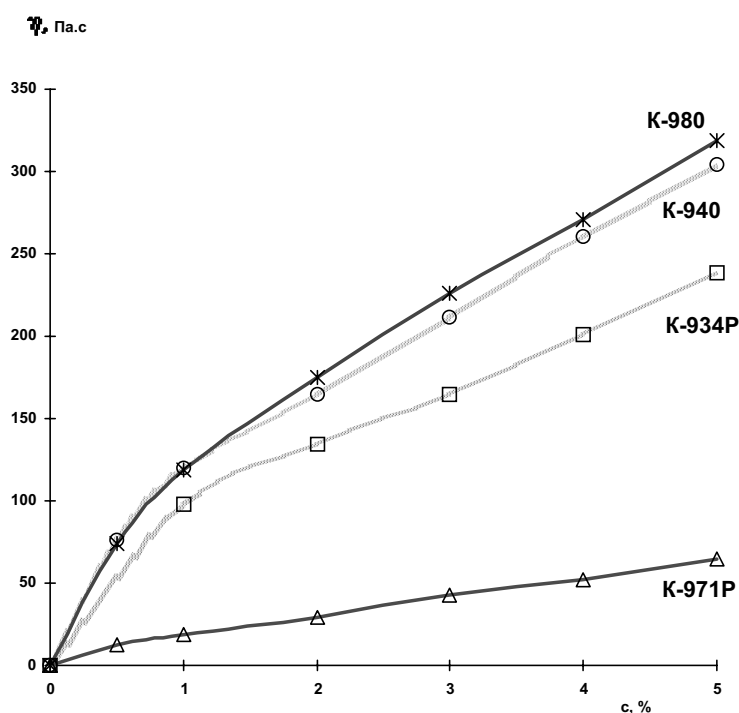


Рисунок 5. Зависимость структурной вязкости ($D_r = 1.8 \text{ c}^{-1}$) гелей при температуре 20 °С от концентрации карбомеров, нейтрализованных раствором аммиака до pH 7.0.

тельствуют о том, что карбомеры 940 и 980 являются взаимозаменяемыми, поскольку отличия в структурной вязкости гелей не превышают 7 %. При этом использование карбомера 980 более предпочтительно, поскольку он лучше смачивается водой и быстрее набухает, а также не содержит примеси бензола [4,6]. Поскольку молекулярная масса и остальные показатели качества карбомеров 940 и 980 идентичны, фирма «BF Goodrich» (США) рекомендует испытывать качество карбомера 980 в соответствии с монографией USP 24 «Carbomer 940» [4,6].

Гели с концентрациями карбомеров 940, 980 и 934Р свыше 2.0 % имеют очень высокую структурную вязкость, которая может затруднить фасовку гелей в тубы. Поэтому использовать эти марки карбомеров в концентрациях более 2 % в гелях не рационально. Что касается карбомера 971Р, то он оказывает меньшее влияние на структурную вязкость гелей (Рис. 5), в связи с чем его можно вводить в них в более высоких концентрациях. Так, структурная вязкость геля с 5 % карбомера 971Р, нейтрализованного раствором аммиака до рН 7.0 при градиенте скорости 1.8 с⁻¹ и температуре 20 °С составляет 65 Па·с, что примерно соответствует структурной вязкости аналогичного геля, содержащего 0.5 % карбомера 940 ($\eta = 69$ Па·с). Таким образом, имея ассортимент карбомеров, исследователь получает возможность в зависимости от медико-биологических требований, предъявляемых к препаратам, вводить в них маленькие или большие концентрации карбомеров при одинаковой структурной вязкости гелей,

позволяющей легко фасовать их в первичный упаковочный материал.

Характерные реограммы гелей, образованных различными марками карбомеров при нейтрализации их одним основанием (триметамолом), а также одной маркой карбомера (карбомером 940) при нейтрализации его разными основаниями, представлены, соответственно, на Рис. 6 и 7.

Гели, образовавшиеся после нейтрализации карбомеров, характеризуются наличием нижнего предела текучести и псевдопластическим типом течения (в исследуемом диапазоне градиентов скорости сдвига) (Рис. 6 и 7). При градиентах скоростей от 0.33 до 145.8 с⁻¹ связи между частицами при приложении напряжения сдвига, разрушающего структуру геля, успевают частично восстанавливаться [7]. Пластический тип течения, который характеризуется верхним и экстраполированным пределами текучести, проявляется для гелей при более высоких скоростях сдвига, в частности, для геля, содержащего 0.5 % карбомера 980, пластическое течение наблюдается в диапазоне градиентов скорости сдвига от 81.0 до 437.4 с⁻¹. Повышение концентрации карбомера (Рис. 8), а также использование карбомеров 940 и 980 с большей молекулярной массой (Рис. 6 и 7) приводит к увеличению значений реопараметров (структурной вязкости и нижнего предела текучести), усилению псевдопластических свойств и появлению незначительных тиксотропных свойств, о которых свидетельствует наличие петли гистерезиса на реограммах. Следовательно, эти факторы (повышение концентрации и молекулярной массы карбомера) спо-

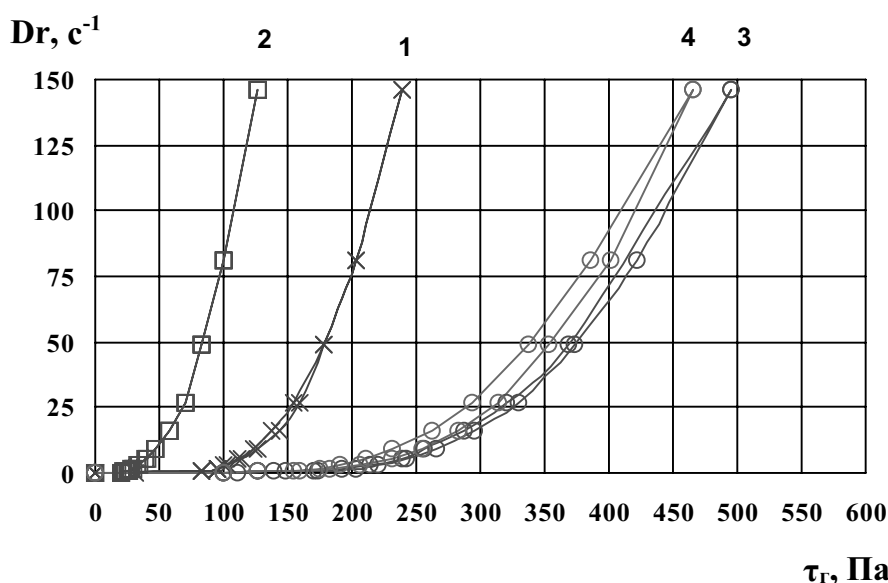


Рисунок 6. Реограммы гелей (при температуре 25 °С), нейтрализованных триметамолом до рН 7.0, содержащих 0.6 % карбомеров различных марок: 1 –934Р; 2 –971Р; 3 –980; 4 –940

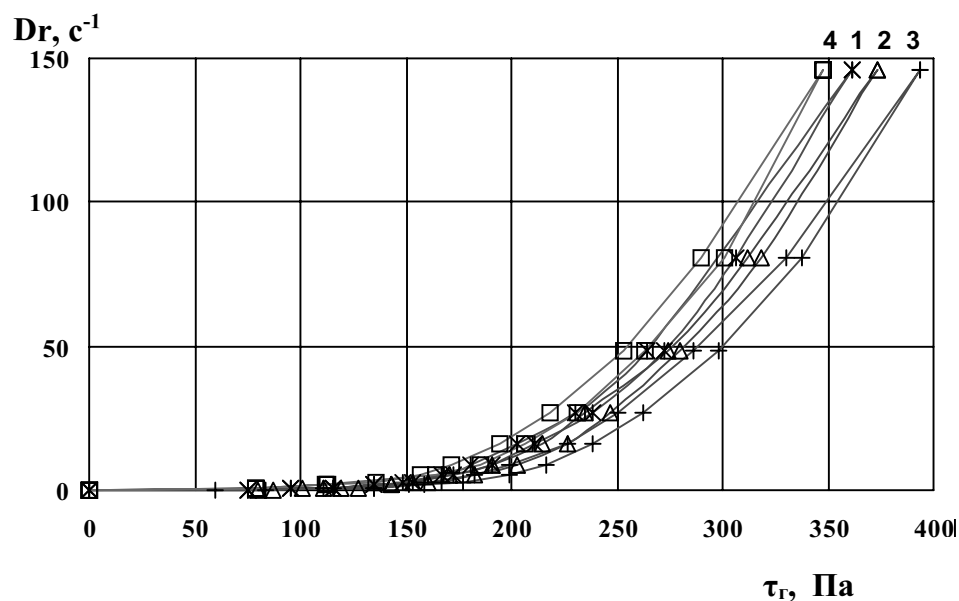


Рисунок 7. Реограммы гелей при температуре 25 °С, содержащих 0.6 % карбомера 940, нейтрализованного до рН 6.0 основаниями: 1 – трометамолом; 2 – триэтаноламином; 3 – раствором натра едкого; 4 – раствором аммиака.

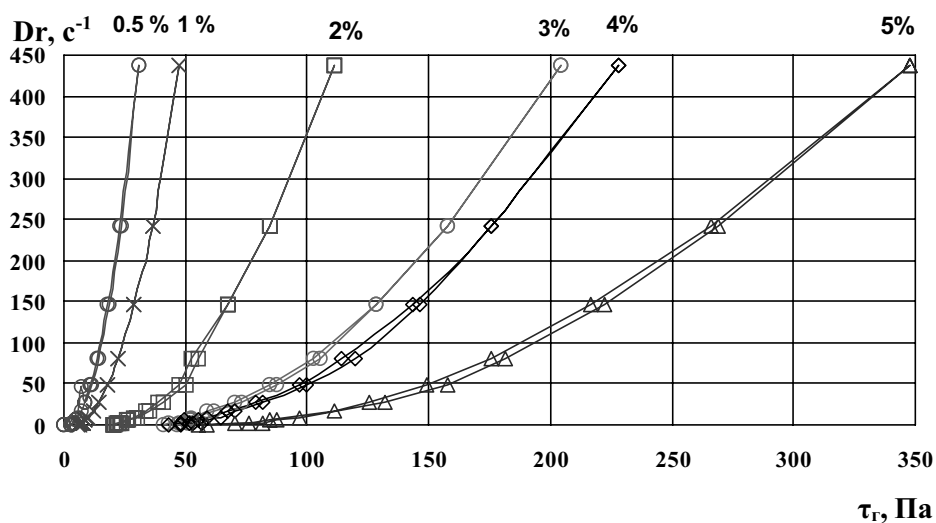


Рисунок 8. Реограммы гелей при температуре 20 °С, содержащих различные концентрации карбомера 971Р, нейтрализованного раствором аммиака до рН 7.0.

способствуют увеличению прочности структуры геля.

Исходя из вышеизложенного, очевидно, что при выборе и стандартизации составов МЛС на гелевых основах необходимо учитывать и стандартизовать реопараметры гелей (в частности, структурную вязкость), соотнося их с предъявляемыми к препарату медико-биологическими и фармакопейными требованиями, а также с процессами изготовления и дозировки геля в первичный упаковочный

материал на конкретном технологическом оборудовании.

Для стандартизации технологии изготовления гелей и условий их хранения весьма важным представляется влияние температуры на их реологические параметры и тип течения. В отличие от других основ для МЛС реопараметры гелевых основ с карбомерами мало зависят от температуры. С повышением температуры от 20 °С до 80 °С не происходит гель-золь перехода, свойственного, например, водорастворимым и эмульсионным

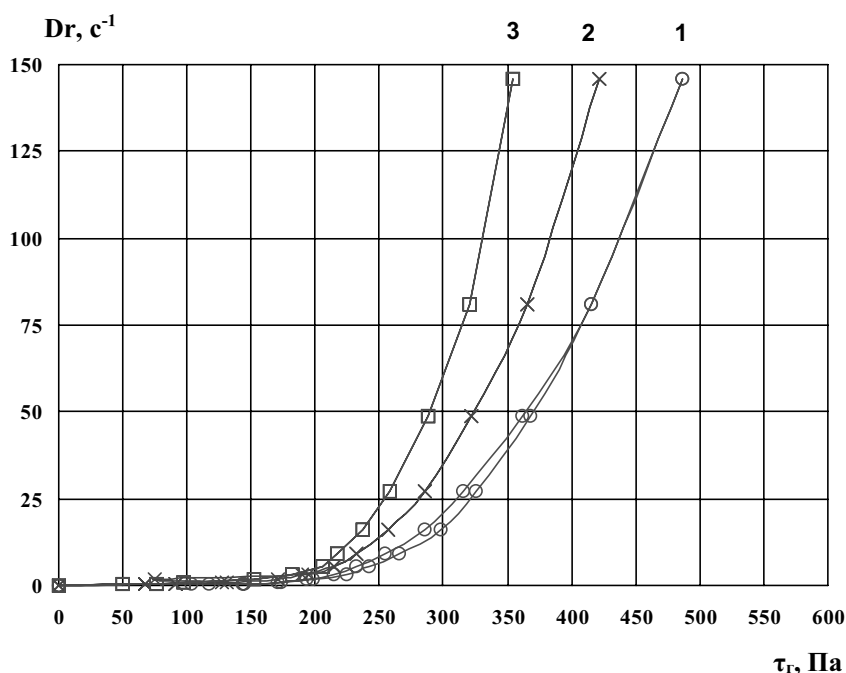


Рисунок 9. Реограммы гелей, содержащих 0.5 % карбомера 980, нейтрализованного трометамолом до pH 7.0, при температуре: 1 – 20 °C; 2 – 50 °C; 3 – 80 °C.

Таблица 2

Влияние температуры на реопараметры геля с 0.5 % карбомера 980, нейтрализованного трометамолом до pH 7.0

Реопараметр и единица его измерения	Значения реопараметров при температурах:		
	20 °C	50 °C	80 °C
η (при $D_{\tau} = 1.8 \text{ c}^{-1}$), Па·с	110.4	97.2 (-12 %)*	84.4 (-24 %)*
η (при $D_{\tau} = 5.4 \text{ c}^{-1}$), Па·с	44.9	39.6 (-12 %)*	38.0 (-15 %)*
η (при $D_{\tau} = 27.0 \text{ c}^{-1}$), Па·с	12.1	10.6 (-12 %)*	9.6 (-21 %)*
η (при $D_{\tau} = 81 \text{ c}^{-1}$), Па·с	5.1	4.5 (-12 %)*	4.0 (-22 %)*
η (при $D_{\tau} = 145.8 \text{ c}^{-1}$), Па·с	3.3	2.9 (-12 %)*	2.4 (-27 %)*
P_H , Па	117	67 (-43 %)*	50 (-57 %)*
P_B , Па	415	366 (-12 %)*	321 (-23 %)*
P_3 , Па	326	287 (-12 %)*	276 (-15 %)*

*Примечание. В скобках указан процент понижения реопараметра при данной температуре по сравнению с этим же реопараметром при температуре 20 °C.

мазевым основам [10]; гели сохраняют пластический тип течения (Рис. 9).

Реопараметры (структурная вязкость, верхний и экстраполированный пределы текучести) геля с 0.5 % карбомера 980, нейтрализованного трометамолом до pH 7.0, при повышении температуры от 20 до 50 °C уменьшаются всего лишь на 12 %, а с 20 до 80 °C – в среднем на 21 % (Табл. 2). Исключение составляет лишь нижний предел текучести, который уменьшается соответственно на 43 % и 57 % (Табл. 2).

Как видно из Рис. 10, структурная вязкость гелей незначительно понижается с уве-

личением температуры при использовании в качестве гелеобразователей всех исследованных марок карбомеров. Это объясняется тем, что пространственная сетка, образуемая нейтрализованными молекулами карбомеров, является термостабильной; она не разрушается и не плавится при повышении температуры. Такие свойства делают гели с карбомерами перспективной лекарственной формой для применения в условиях жаркого климата. Исключение из этого правила, видимо, могут составлять гели, в которых карбомеры нейтрализованы раствором аммиака, поскольку при высоких температурах может

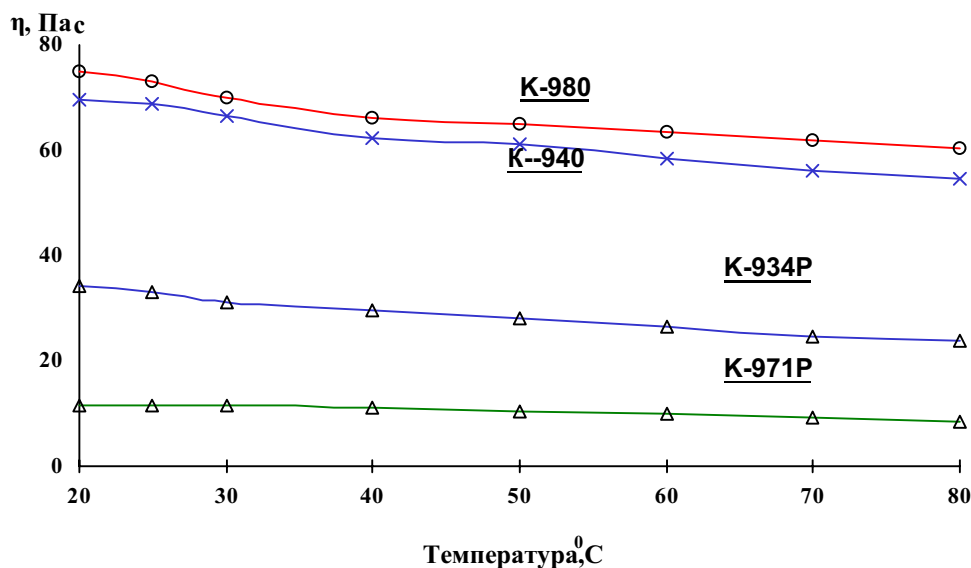


Рисунок 10. Зависимость структурной вязкости ($D_r = 3.0 \text{ с}^{-1}$) от температуры гелей, содержащих 0.5 % карбомера, нейтрализованного тропетамолом до pH 7.0.

происходить выделение аммиака, понижение pH и изменение структурной вязкости.

Поскольку при повышении температуры из реопараметров существенно уменьшается лишь нижний предел текучести гелей (Табл. 2), может оказаться рациональным вести некоторые технологические процессы с вязкими структурированными гелями при повышенных температурах. В частности, таким процессом может оказаться дозирование вязких гелей в первичный упаковочный материал при перемешивании рамной мешалкой в бункере фасовочного автомата. Однако, при этом необходимо предотвратить испарение воды или других растворителей, входящих в состав гелей, которое может отрицательно повлиять на их качество.

Может также представлять интерес использование карбомеров в качестве дополнительных стабилизаторов в кремах с целью повышения их термостабильности.

Выводы

1. Исследованы реологические свойства водных дисперсий карбомеров и образуемых карбомерами гелей в зависимости от марки и концентрации гелеобразователя, химической природы основания, используемого для нейтрализации карбомеров, величины pH и температуры. Показано, что карбомеры 934P, 940 и 980 являются эффективными гелеобразователями в концентрациях до 2 %, а карбомер 971P можно использовать в качестве гелеобразователя в более высоких концентрациях (около 5 %). Структурная вязкость гелей с карбомерами увеличивается с повышением их концентрации и молекулярной массы, она

зависит от природы основания, проходит через максимум в зависимости от pH и мало изменяется с ростом температуры.

2. На основании результатов реологических исследований установлена взаимозаменяемость карбомеров 940 и 980 в составе гелей, показаны рациональные пути выбора состава гелей, их стандартизации по таким показателям качества, как «Вязкость» и «pH», а также необходимость учета значений реопараметров при разработке и стандартизации технологического процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ляпунов Н.А., Хованская Н.П., Безуглая Е.П., Долейко Н.В. К вопросу о стандартизации мягких лекарственных средств // Фармаком. — 1999. — № 2. — С. 36-41.
2. Handbook of Pharmaceutical Excipients: Second Edition / Ed. by Anley Wade and Paul J. Weller. — Washington/London: Amer. Pharm. Association/The Pharm. Press, 1994. — 651 p.
3. Полимеры медицинского назначения / Под ред. Сэноо Манабу. — М.: Медицина, 1991. — 248 с.
4. Carbopol Resins Handbook, BF Goodrich Company, Speciality Chemicals, 9921 Brecksville Road, Cleveland, Ohio 44141-3247.
5. Carbomers. — European Pharmacopoeia, 2000. — P. 488-489.
6. USP 24, NF 19. — P. 2426-2428.
7. Цагарейшвили Г.В., Башура Г.С. Консистентные свойства мягких лекарственных средств и методы их измерения. — Тбилиси: Мецниереба, 1969. — 97 с.
8. Тагер А.А. Физикохимия полимеров. Изд. 3-е, переработанное. М.: Химия, 1978. — 544 с.
9. Ван Кревелен Д.В. Свойства и химическое строение полимеров: Пер. с англ. Под ред. А.Я. Малкина. — М.: Химия, 1976. — 416 с.
10. Ляпунов Н.А., Безуглая Е.П., Фадейкина А.Г., Лысокобылка А.А., Столпер Ю.М. Создание мягких лекарственных средств на различных основах. Сообщение 1. Исследование реологических свойств мазей на водора-

створимых основах // Фармаком. — 1999. — № 6. — С. 10-16.

Резюме

Ляпунов М.О., Воловик Н.В.

Створення м'яких лікарських засобів на різних основах. Повідомлення 2. Дослідження реологічних властивостей гелей, утворених карбомерами

Досліджено реологічні властивості водних дисперсій карбомерів та гелевих основ із карбомерами залежно від їх концентрації та марки, хімічної природи основи, яка застосовується для нейтралізації карбомерів, величини рН та температури. Показано, що карбомери 934Р, 940 і 980 є ефективними гелеутворювачами у низьких концентраціях (до 2 %), а карбомер 971Р можна використовувати як гелеутворювач у більш високих концентраціях (близько 5 %). Структурна в'язкість гелей із карбомерами збільшується з підвищенням їх концентрації та молекулярної маси, вона залежить від природи основи, проходить через максимум залежно від рН та мало змінюється з підвищенням температури. На підставі результатів реологічних досліджень встановлено взаємозамінність карбомерів 940 і 980 у складі гелей, показано раціональні шляхи вибору складу гелей, їх стандартизації за такими показниками якості, як «В'язкість» та «рН», а також необхідність урахування значень реопараметрів при розробці й стандартизації технологічного процесу. Результати досліджень дозволяють керувати реопараметрами гелей при розробці м'яких лікарських засобів.

Summary

Lyapunov M.O., Volovik N.V.

Creation of soft pharmaceutical dosage forms using the various bases. Report 2. Study of rheological characteristics of gels generated by carbomers

The rheological properties of aqueous dispersions of carbomers and gel bases with carbomers depending on con-

centration and grade of ones, the chemical nature of alkali used to neutralize the carbomers, the pH value and the temperature were investigated. It was shown that carbomers 934P, 940 and 980 are effective gelation agents at low concentrations (under 2 %), and carbomer 971P may be used as gelation agent at higher concentrations (about 5 %). The structural viscosity of gels with carbomers have been increased as their concentration and molecular weight increase; it depends on the alkali nature, has a maximum depending on pH value and varies only slightly as the temperature increases. On the basis of rheological study results the interchangeability of carbomers 940 and 980 in the gel compositions is established and the rational approaches of gel composition selection, the standardization of ones by such quality characteristics as «Viscosity» and «pH» and the necessity of rheological parameters consideration during the development and standardization of production process were demonstrated. The study results permit to adjust the rheological parameters of the gels when developing the soft pharmaceutical dosage forms.

Ляпунов Николай Александрович (р. 1950).

Окончил Харьковский фармацевтический институт (ХФИ). Работает в ГНЦЛС (с 1972). Зав. лабораторией коллоидной химии дисперсных лекарственных форм (ЛКХДЛФ) (1992). Зав. лабораторией жидких и мягких лекарственных средств (ЛЖМЛС) (2001). Доктор фарм. наук (1990). Профессор (1993). Член Редакционного совета Государственной фармакопеи Украины (ГФУ).

Воловик Наталья Валерьевна. Окончила

Харьковский госуниверситет (ХГУ). Работает в ГНЦЛС (с 1998). Мл. науч. сотр. ЛЖМЛС (2001).

УДК 615.453.011

Никитюк В.Г., Шемет Н.А.

Государственный научный центр лекарственных средств

Лекарственные средства в форме капсул, разрабатываемые в ГНЦЛС

Приведены исследования по созданию препаратов в форме мягких и твердых желатиновых капсул. Технологические работы специалистов ГНЦЛС охватывают исследования целого ряда действующих субстанций различных фармакотерапевтических групп и масс с различными физико-химическими характеристиками для наполнения капсул.

В последние годы отечественной фармацевтической промышленностью сделан значительный шаг вперед благодаря существенному расширению номенклатуры выпускаемых препаратов и освоению их производства в новых современных лекарственных формах. Среди них важное место занимают желатиновые капсулы [1,2]. Оснащение ряда предприятий оборудованием по изготовлению мягких и наполнению твердых желатиновых капсул обуславливает актуальность проведения комплекса научно-исследовательских работ (НИР) по созданию и внедрению в производство препаратов в этой лекарственной форме.

Особенность желатиновых капсул, как лекарственной формы, заключается в том, что лекарственное средство в сочетании со вспомогательными ингредиентами помещается в оболочку, основным компонентом которой является желатин. Это, с одной стороны, определяет целый ряд сложностей при их изготовлении, а с другой — обуславливает широкие возможности при инкапсулировании субстанций и наполнителей, имеющих различные физико-химические свойства, консистенцию и технологические характеристики. В настоящее время фармацевтической промышленностью ряда стран в форме капсул выпускается большое количество препаратов

на основе природных масел, растворов действующих веществ в некоторых водосовместимых и водонесовместимых жидкостях, природных экстрактов, синтетических субстанций, их комбинаций и т. д. [3].

Опыт, накопленный специалистами ГНЦЛС, позволяет проводить весь комплекс НИР по созданию капсулированных препаратов на основе действующих веществ и их комплексов, имеющих различные свойства и агрегатное состояние: это масла, масляные растворы, суспензии, пастообразные наполнители, порошки и их смеси, гранулированные порошки, pellets. При разработке составов желатиновых масс для мягких желатиновых капсул и составов масс для наполнения капсул (мягких и твердых) учитывались как технологические характеристики и физико-химические свойства действующих субстанций и комплексов на их основе, так и возможности производственного оборудования различных производителей фармацевтической продукции Украины и некоторых стран СНГ. Так, нами проводились работы по созданию капсулированных лекарственных форм на основе природных масел и масляных растворов липофильных природных комплексов.

В ходе исследований был подобран наиболее рациональный состав желатиновой массы для получения капсул с маслом шиповника. Разработаны технологические приемы получения на его основе мягких желатиновых капсул. Препарат в ходе фармакологических исследований в качестве гастроэнтерологического средства показал высокую противовоспалительную и репаративную активность.

Исследования по созданию рациональной формы облепихового масла для использования в детской проктологической практике позволили разработать новую для отечественного фармацевтического производства лекарственную форму — ректальные капсулы, которые одновременно стали новой лекарственной формой облепихового масла [4].

На состав желатиновой массы для получения ректокапсул получен патент Российской Федерации [5]. Фармакологические и клинические испытания выявили эффективность применения препарата для лечения колитов различной этиологии, последствий оперативного вмешательства на прямой кишке, некоторых других патологических состояний. Ректокапсулы с облепиховым маслом внедрены в производство на АО «Нижфарм» (г. Нижний Новгород, Россия).

При инкапсулировании препаратов на основе липофильных веществ, имеющих твердую или густую консистенцию, наиболее

простым и часто используемым приемом является их предварительное растворение. В качестве растворителей могут быть использованы различные растительные масла (оливковое, кукурузное, подсолнечное, хлопковое, рапсовое, соевое и др.) или их синтетические заменители (масло вазелиновое, этилолеат и т.д.) [3]. При создании капсулированных препаратов, содержащих в качестве действующих вещества гидрофильной природы, возможно использование ряда индифферентных водосовместимых растворителей [3].

Специалистами ГНЦЛС проведен значительный объем работ по подбору и научному обоснованию растворителя для камфоры с целью создания ее капсулированной лекарственной формы. Разработанный состав массы для наполнения капсул позволял изготавливать мягкие желатиновые капсулы как ротационно-матричным, так и капельным методами, применяемыми в промышленности. Полученные по предложенной нами технологии капсулы с масляным раствором камфоры проявляли высокую стабильность при длительном хранении, не вызывали затруднений со стандартизацией и обладали выраженной фармакотерапевтической активностью [6].

В результате проведенных исследований нами была оказана научно-практическая помощь в освоении производства капсул с масляными растворами жирорастворимых витаминов (А, Е, А + Е) на опытно-производственном участке по изготовлению мягких желатиновых капсул, получаемых капельным методом, ПО «Белмедпрепараты» (г. Минск, Беларусь) и на АО «Киевский витаминный завод», где изготовление мягких капсул осуществляется ротационно-матричным способом.

Оказана научно-практическая помощь в освоении выпуска капсулированной формы Валидола — раствор ментола в метиловом эфире изовалериановой кислоты — на ПХФО «Октябрь» (г. С.-Петербург, Россия) и АО «Киевский витаминный завод». Выпуск капсул на этих предприятиях-изготовителях также осуществляется различными методами.

Нами была впервые разработана и предложена капсулированная форма нового лекарственного средства — «Липохромин-800», представляющего собой концентрированный масляный раствор высококаротиноидного липофильного комплекса мякоти плодов шиповника. Он стал первым отечественным препаратом на основе природного комплекса биологически активных веществ в форме капсул [4,7]. Разработка комплексной технологии переработки сырья шиповника позволила составить и подать заявку для получения

патента на способ изготовления данного препарата. «Липохромин-800» зарегистрирован Фармакологическим центром Украины в качестве противорадиационного, репаративного, иммуностимулирующего, противовоспалительного средства. На капсулы Липохромин-800 по 0,25 г разработана научно-техническая документация (НТД), которая передана Одесскому ПХФО «Биостимулятор» с целью освоения промышленного выпуска препарата с применением капельного метода изготовления мягких желатиновых капсул. Разработана технология и проведены подготовительные мероприятия по составлению НТД и последующему освоению промышленного выпуска капсул Липохромин-800 по 0,5 г с применением ротационно-матричного метода.

Значительный интерес представляет разработка капсулированных препаратов на основе природных масел, в частности, масла из зародышей пшеницы, семян тыквы и др. Перспективным является создание капсулированных препаратов на основе природных субстанций из лекарственного растительного сырья, получаемых с применением технологии экстракции сжиженными газами, разработанной специалистами лаборатории технологии фитохимических производств ГНЦЛС [8]. В качестве сырья перспективным может быть использование рябины, куркумы, гинкго, зверобоя, репейника и других растений.

Представляет интерес создание капсулированных препаратов, содержащих в качестве действующих субстанций легколетучие вещества (например, эфирные масла, амилнитрит и др.). В ГНЦЛС также проводились исследования, позволившие подобрать наиболее рациональный состав желатиновой массы для инкапсулирования подобных веществ и разработать технологию получения таких препаратов [9].

В медицинской практике используется целый ряд препаратов в форме капсул, содержащих в качестве наполнителя суспензии («Холагогум», «Циннабене», «Олиметин», комплексы на основе комбинаций жирорастворимых витаминов и др.) [10,11].

Нами также проводится комплекс исследований по созданию препаратов с подобными наполнителями: подбор оптимальных композиций действующих и вспомогательных веществ, разработка технологических приемов их получения, подбор технологической и аппаратурной схем, составление научно-технической документации. В частности, нами разработан препарат в форме капсул,

содержащий в качестве наполнителя суспензию на основе композиции халконовых гликозидов корней солодки и ряда эфирных масел [12,13]. Согласно данным фармакологических исследований, подтвержденных результатами испытаний в клиниках Украины и России, препарат проявляет выраженные желчегонные свойства в сочетании со спазмолитическим и антимикробным эффектами при лечении хронических заболеваний печени и желчного пузыря.

В ходе проведения технологических работ подобран наиболее оптимальный состав желатиновой массы для изготовления мягких желатиновых капсул данного препарата с применением ротационно-матричного способа. Подобраны вспомогательные ингредиенты и разработан состав наполнителя, обеспечивающий стабильность изготавливаемой суспензии и технологичность ее инкапсулирования. При этом учитывалась возможность получения не только мягких, но и твердых желатиновых капсул. Это первый отечественный препарат в форме капсул, наполнителем которых является суспензия.

Еще одним разрабатываемым нами капсулированным лекарственным средством, содержащим в качестве наполнителя суспензию, является препарат на основе липофильного комплекса рябины черноплодной. Подобранный комбинация активных ингредиентов позволила разработать воспроизводимые в производственных условиях технологические приемы получения на его основе мягких и твердых желатиновых капсул без использования вспомогательных веществ. Завершенные доклинические исследования показали высокую эффективность препарата как адаптогена, а также как противовоспалительного и репаративного средства для гастроэнтерологии и радиологии.

Проводятся работы по созданию еще одного препарата, оригинальность технологии получения которого состоит в том, что в качестве основы инкапсулируемой суспензии используется вещество, которое одновременно является одной из действующих субстанций разрабатываемого комплекса. Направленность фармакотерапевтической активности — средство для лечения атеросклероза.

Перспективной является разработка ряда аналогов зарубежных препаратов, содержащих в качестве наполнителей твердых или мягких желатиновых капсул суспензии.

Некоторые фармакотерапевтически активные вещества, которые могут быть использованы в качестве наполнителей для капсул, имеют густую или даже вязкую пастооб-

разную консистенцию. Например, лецитин, ряд липофильных природных комплексов, некоторые синтезируемые лекарственные средства. Примером таких препаратов, выпускаемых за рубежом, могут служить «Эссенциале», «Липостабил» (оба на основе соевого лецитина и выпускаются в форме твердых капсул), «Гливенол» (синтетическое производное глюкозы, выпускается в форме мягких капсул), «Проктоседил» (ректальные капсулы), «Полижинакс» (вагинальные капсулы) и др. [10,11].

Работы, проводившиеся нами по созданию капсулированных препаратов, включали также исследования по созданию капсул, содержащих густые и вязкие пастообразные наполнители. В ходе таких исследований нами был создан препарат «Липофен» в форме твердых желатиновых капсул на основе комплекса, содержащего такие активные ингредиенты, как «эссенциальные» фосфолипиды сои (главным образом фосфатидилхолин - лецитин в сочетании с ненасыщенными жирными кислотами: линолевой, линоленовой, олеиновой), флакумин (сумма флавонольных агликонов скумпии кожевенной) и витамины (В₁, В₆, Е) [14]. Он зарегистрирован Минздравом Украины в качестве средства, предназначенного для лечения заболеваний печени различной этиологии, циррозов, острого и хронического гепатитов и превосходит по своим показателям зарубежные аналоги. Это первый отечественный препарат на основе «эссенциальных» фосфолипидов для лечения заболеваний печени и первый отечественный препарат в форме твердых желатиновых капсул, содержащий в качестве наполнителя вязкую пастообразную массу. Технология получения препарата защищена патентом Украины. Разработанная НТД на капсулы «Липофен» передана фармацевтической фирме «Дарница» (г. Киев) для освоения промышленного выпуска препарата.

Проведенные исследования позволили разработать технологию изготовления еще одного препарата, имеющего густую консистенцию – Трибенозида – эффективного венотонизирующего средства. Разработанный нами состав желатиновой массы и технологические приемы обработки субстанции позволяют производить мягкие желатиновые капсулы препарата в промышленных условиях с применением ротационно-матричного метода [15].

Проведенные и проводимые исследования по созданию капсулированных препаратов, содержащих густые или вязкие наполнители, позволяют осуществить разработку техноло-

гии изготовления и других подобных препаратов в форме мягких или твердых желатиновых капсул различной направленности действия.

Исследования, проведенные по изучению технологических характеристик некоторых лекарственных субстанций и используемых вспомогательных ингредиентов (прежде всего наполнителей и скользящих), а также подобранные на основании полученных результатов композиции позволили разработать и внедрить в производство ряд препаратов различной направленности действия в форме твердых желатиновых капсул, содержащих в качестве наполнителя смеси порошков. Так, на АО «Киевмедпрепарат» освоен выпуск капсул «Флуоксетин-КМП» – современный антидепрессант, аналог популярного за рубежом препарата «Прозак». Если на этапе освоения в Украине производства лекарственных средств в форме капсул была частично воспроизведена номенклатура капсулированных препаратов, производившихся ранее на заводах бывшего СССР, оставшихся на территории России и Беларуси, то разработанные нами капсулы «Флуоксетин-КМП» стали первым новым отечественным препаратом в этой лекарственной форме.

На Борщаговском ХФЗ осуществлено внедрение в производство разработанных нами капсул «Пимидин» – современного уроантисептика для лечения урологических инфекций на основе пипемидовой кислоты [16,17]. Оказана научно-консультативная помощь АО «Монфарм» в освоении выпуска препаратов «Пирацетам-В» (средство для улучшения мозгового кровообращения), «Пироксикам-В» (нестероидное противовоспалительное средство), «Кетотифен-В» (противоаллергическое средство, применяемое для профилактики бронхиальной астмы, профилактики и лечения астматического бронхита и кожно-аллергических реакций) и АО «Киевский витаминный завод» в освоении выпуска капсул «Трамалол-В» (анальгезирующее средство).

Некоторыми отечественными предприятиями самостоятельно или в сотрудничестве с другими научными и учебными институтами страны разработано и освоено производство нескольких новых препаратов в форме твердых желатиновых капсул, содержащих в качестве наполнителя смеси порошков активного вещества и вспомогательных ингредиентов.

Определенные сложности при создании капсулированных форм вызывает использование в качестве основного действующего вещества гигроскопичных субстанций. Од-

ним из методов создания на их основе масс для инкапсулирования является введение в состав таких композиций ингредиентов, препятствующих процессу абсорбции этими веществами влаги (из оболочек капсул или атмосферы) и предотвращающих их осмоление или разжижение. Подобранная нами композиция на основе природного комплекса оксигидролизированных производных рутина, характеризующихся достаточно высокой гигроскопичностью, позволила разработать и подготовить к внедрению в производство на АО «Киевмедпрепарат» капсулы «Троксерутин-КМП» – венотонизирующее, противоотечное, венотропное средство для лечения и профилактики хронической недостаточности вен нижних конечностей и прямой кишки.

В ходе проведенных нами исследований по созданию ряда новых отечественных препаратов из различных субстанций были изучены их физико-химические и технологические свойства, обоснована необходимость изготовления на их основе гранул, как массы для наполнения капсул, подобран состав вспомогательных веществ, разработаны технологические приемы их изготовления, применимые для существующих условий действующих производств, выбраны наиболее рациональные типоразмеры капсул. На основании полученных результатов исследований и разработанной НТД осуществлено внедрение на АО «Киевский витаминный завод» препаратов «Комплевит» (поливитаминный комплекс) и «Витафер» (противоанемическое средство на основе железа фумарата и сбалансированного комплекса витаминов) [18,19].

Проведенные изучения технологических и физико-химических свойств ряда аминокислот, позволили подобрать наиболее рациональный состав наполнителя, оптимальный типоразмер капсул, разработать приемлемую для промышленных условий производства технологию, а также провести комплекс научно-исследовательских работ по созданию на их основе сбалансированного комплекса нового лекарственного средства в форме капсул, содержащих гранулированный наполнитель. Препарат, подготовленный к внедрению на фармацевтической фирме «Здоровье» (г. Харьков), не имеет аналогов по составу и спектру применения. Он стал первым в СНГ полиаминокислотным лекарственным средством, предназначенным для энтерального применения. Препарат предназначен для восполнения белкового дефицита при гипопроteinемиях различного генеза и стимуляции компенсаторно-адаптационных процессов,

требующих активации синтеза белков. Показаниями к его применению являются обширные раны соединительной ткани и паренхиматозных органов, обширные ожоги, постгеморрагическая анемия, различные гипотрофии и другие заболевания.

Как отмечалось выше, одним из наполнителей для твердых капсул могут служить pellets – сферической формы гранулы, изготавливаемые на специальном оборудовании и обычно предназначенные для получения лекарственных средств пролонгированного действия [3]. Инкапсулирование pellets на промышленных автоматах, как правило, не вызывает проблем. Однако, применение объемного метода наполнения капсул, на котором основан принцип работы опытно-промышленной установки, используемой на АО «Киевмедпрепарат», вызвало определенные затруднения при разработке капсул на основе pellets Омепразола. Обеспечение точности дозирования было достигнуто путем подбора и введения в состав массы для наполнения капсул дополнительного вспомогательного ингредиента. Проведенные исследования, использование нетрадиционных подходов и разработанная НТД позволили освоить промышленный выпуск этого препарата – эффективного антисекреторного средства, широко применяемого во всем мире в комплексной терапии язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, а также при пептических язвах, синдроме Золдингера-Эллисона, рефлюкс-эзофагите, эрозивно-язвенных повреждениях желудка, связанных с приемом нестероидных противовоспалительных средств.

Выводы

Таким образом, проводимый нами комплекс исследований по изучению физико-химических и технологических характеристик действующих субстанций, подбору композиций и разработке технологических приемов изготовления лекарственных и лечебно-профилактических капсулированных средств охватывает почти все виды возможных наполнителей для этой лекарственной формы. Учитывая мировую тенденцию роста выпуска препаратов в форме капсул и развитие производства этой лекарственной формы в Украине, следует признать перспективным и целесообразным проведение дальнейших исследований по созданию новых отечественных капсулированных препаратов с различными типами наполнителей, что имеет большое научное и практическое значение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Никитюк В.Г., Шемет Н.А. Некоторые особенности технологии получения капсул, подбора композиций желатиновых масс и наполнителей // Провизор. — 1999. - № 4. — С. 22-24.
2. 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.
3. Никитюк В.Г., Шемет Н.А. Некоторые особенности технологии получения капсул, подбора композиций желатиновых масс и наполнителей // Провизор. — 1999. - № 4. — С. 22-24.
4. 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.
5. Пат. Российской Федерации 2102981. Состав желатиновых масс для получения ректокапсул / Николаенко Н.С., Эльнатанова М.И., Порошина Л.Ф. и др.; АООТ «Нижфарм» - 8 с.
6. Мягкие желатиновые капсулы с камфорой / Драник Л.И., Саратиков А.С., Давигора И.В., Петухова Т.А., Шемет Н.А. // Тез. докл. III съезд фармацевтов Азербайджанской ССР. — Баку, 1988. — С. 182-185.
7. Привалова Э.Г., Драник Л.И., Никитюк В.Г. Исследования по созданию препарата на основе высококаротиноидного комплекса шиповника // Проблемы фармации, подготовки и использования провизорских кадров: Мат. республ. конф. по фармации и фармакологии. — Пятигорск, 1993. — С. 115.
8. Ветров П.П. Экстрагирование природных веществ из растительного сырья сжиженными газами // Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. тр. / Под ред. академика ИА Украины В.П. Георгиевского и проф. Ф.А. Конева. — Харьков, 1996. — С. 220-232.
9. К вопросу об усовершенствовании технологии производства, анализа и лекарственной форма амилнитрита / Коробейникова И.Е., Давигора И.В., Ясницкий Б.Г. и др. // Современные проблемы фармацевтической науки и практики: Тез. докл. II съезда фармацевтов УССР. — Киев, 1972. — С. 322.
10. Машковский М.Д. Лекарственные средства: в 2-х томах. — М.: Медицина, 1996. — Т. 1, 2.
11. Лекарственные препараты в России: Справочник. — М: АстраФармСервис, 1999. — 1168 с.
12. Новое желчегонное лекарственное средство в форме капсул из корней солодки / Драник Л.И., Давигора И.В., Петухова Т.А. и др. // Новые лекарственные препараты из растений Сибири и Дальнего Востока: Тез. докл. Всесоюз. конф. — Томск, 1989. — Вып. II. - С. 56-57.
13. Драник Л.И., Никитюк В.Г., Шемет Н.А. Исследования по капсулированию суспензионной субстанции // Перспективы создания и производства лекарственных средств в Украине: Тез. докл. науч.-практ. конф. — Одесса, 1993. - С. 150.
14. Определение суммы флавоноидов в капсулах липофена / Митин А.Р., Рыбаченко А.И., Бобкова Л.Н., Никитюк В.Г., Шемет Н.А. // Перспективы создания и производства лекарственных средств в Украине: Тез. докл. науч.-практ. конф. — Одесса, 1993. - С. 348.
15. Синтез и лекарственная форма венотонизирующего средства — трибенол / Левашова И.Г., Деркач А.И., Комиссаренко Н.Ф. и др. // Медико-технические, фармакологические и научные аспекты профилактики, диспансеризации и реабилитации. — Харьков, 1984. — С. 39.
16. Пимидин — новый эффективный уроантисептик / Никитюк В.Г., Шемет Н.А., Носальская Т.В., Бомко Т.В., Иванов Л.В., Шаламай А.С. // Провизор — 1999. - № 8. - С. 43-44.
17. Никитюк В.Г., Шемет Н.А. Пимидин — новый отечественный уроантисептик // Досягнення сучасної фармації та перспективи її розвитку у новому тисячолітті: Тези доп. V Національного з'їзду фармацевтів України. — Харків, 1999. — С. 187-188.
18. Никитюк В.Г., Шемет Н.А. Комплевит — первый отечественный поливитаминный препарат в капсулах / Там же. — С. 186-187.
19. Никитюк В.Г., Шемет Н.А., Бомко Т.В. Комплевит — новый отечественный поливитаминный препарат // Провизор. — 2000. - № 3. — С. 33-35.

Резюме

Нікітюк В.Г., Шемет Н.О.

Лікарські засоби у формі капсул, які розробляються в ДНЦЛЗ

Наведені дослідження по створенню препаратів у формі м'яких та твердих желатинових капсул. Технологічні роботи фахівців ДНЦЛЗ охоплюють дослідження цілого ряду діючих субстанцій різних фармакотерапевтичних груп та мас із різними фізико-хімічними характеристиками для наповнення капсул.

Summary

Nikityuk V.G., Shemet N.A.

Pharmaceuticals in capsule dosage forms developed in SSCD

The developments on creation of pharmaceutical preparations in the form of soft and hard gelatin capsules are given. The technological works of SSCD's specialists encompass the development of a series of active substances of various pharmacotherapeutic groups and masses with various physical and chemical characteristics for capsule filling.

Никитюк Валерий Григорьевич (р. 1965).

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

Шемет Наталия Александровна. Окончила

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

УДК 615.22.012

Кричевская Е.Я., Штейнгатт М.В., Рудзинская Н.Е., Скакун Н.Н.
Государственный Департамент по контролю за качеством, безопасностью и
производством лекарственных средств и изделий медицинского назначения
Государственный научный центр лекарственных средств

Исследование технологических режимов производства таблеток эналаприла малеата

Организация промышленного производства таблеток эналаприла малеата требует исследования параметров технологии. Определены основные параметры этого процесса: режимы смешивания и увлажнения, условия прессования таблеток. Показано, что использование этих режимов обеспечивает получение препарата, соответствующего по качеству требованиям Фармакопей США, 23 изд.

В ряду антигипертензивных средств в последнее десятилетие широкое распространение получила группа препаратов – ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. В твердых лекарственных формах за рубежом выпускаются препараты: каптоприл, эналаприл, фозиноприл, лизиноприл, беназеприл, квинаприл и римиприл. В Украине широкое распространение получил эналаприл, который зарегистрирован здесь 8 зарубежными фирмами [1].

При организации промышленного производства таблетированной формы представлялось необходимым выбрать технологию на оборудовании, имеющимся на фармацевтической фирме «Здоровье», которая могла обеспечить выпуск стабильного препарата, соответствующего по качеству требованиям ведущих зарубежных фармакопей.

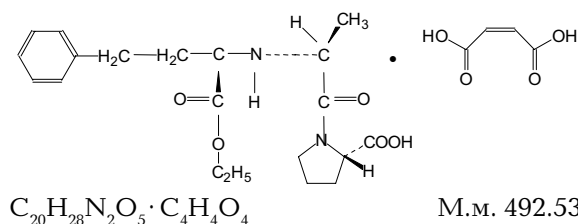
В лабораторных условиях в ГНЦАС (г. Харьков) разработана технология, позволяющая получать таблетки, содержащие 10 мг эналаприла малеата массой 0.1 г и 20 мг эналаприла малеата массой 0.2 г. Эта технология предусматривает использование в качестве вспомогательных веществ сахара молочного, крахмала, поливинилпирролидона и кальция стеарата, а также влажную грануляцию порошковой смеси.

При организации промышленного производства возникают проблемы, обусловленные недостаточной стабильностью эналаприла малеата и его низкой дозой в таблетке.

Экспериментальная часть

Эналаприла малеат

1-[N-[S]-1-карбоксит-3-фенилпропил]-L-аланил]-L-пролин-1'-этилового эфира малеат



Почти белый кристаллический порошок. Плавится при температуре 144 °С. Практически нерастворим в неполярных органических растворителях, мало растворим в семиполярных органических растворителях; умеренно растворим в воде; растворим в спирте, легко растворим в метаноле и диметилформамиде. Хранится в атмосфере азота, в прохладном защищенном от света месте. В субстанции допускается только 0.5 % технологических примесей [2].

При технологической переработке и хранении таблеток эналаприла малеат легко разлагается, и в таблетках (по требованиям Фармакопей США, 23 изд.) допускается до 5 % примесей. Основной продукт разложения - 1-[N-[S]-1-карбоксит-3-фенилпропил]-L-алантонил-L-пролин.

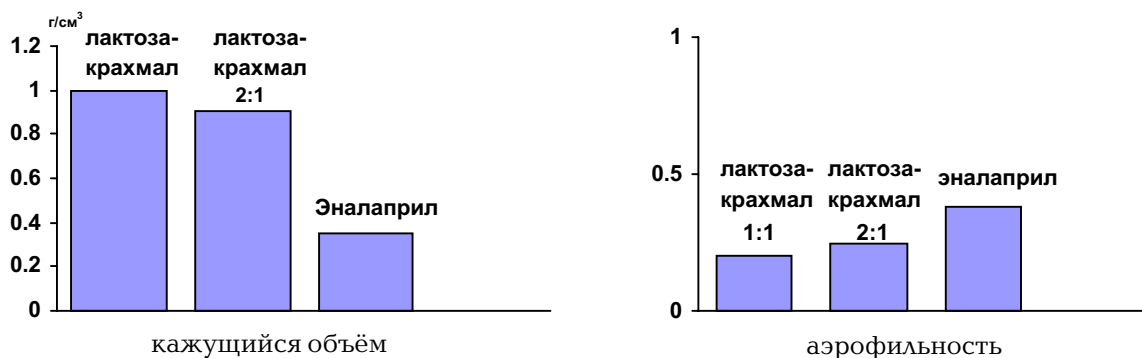
Таким образом, важная задача промышленной технологии – провести стадию влажной грануляции и сушки таким образом, чтобы минимизировать гидратное разложение эналаприла малеата. Так как эналаприла малеата в таблеточной массе содержится 10 %, необходимо создать такой режим смешивания, который бы обеспечил равномерное дозирование.

Основными факторами, обеспечивающими лучшее распределение, являются, как показывают литературные данные [4], минимизация различий между смешиваемыми порошками по следующим технологическим свойствам: кажущийся объем порошка и аэрофильность. При значительных различиях в этих свойствах даже очень длительное смешивание не сможет обеспечить равномерное распределение [3]. Нами изучены эти свойства для эналаприла малеата и смеси порошков сахара молочного и крахмала в соотношениях (1:1) и (2:1). Результаты приведены на Рис.1.

Как видно из Рис. 1, приведенные технологические свойства не отличаются значительно, что указывает на возможность равно-

Рисунок 1.

Технологические свойства эналаприла малеата и смесей вспомогательных веществ



мерного распределения 10 % эналаприла малеата в смеси вспомогательных веществ. В зависимости от режимов перемешивания требуется различное время для достижения равномерного дозирования. Оценка равномерности дозирования проводилась по количественному содержанию эналаприла малеата в 10 пробах, взятых в различных местах на различных глубинах слоя порошка. При отборе проб наибольшее внимание уделялось местам возможного образования «мертвых» зон. Мы изучили зависимость равномерности распределения от времени перемешивания в смесителе-грануляторе «Глятт». В каждой пробе определялось количественное содержание эналаприла малеата в пересчете на номинальную массу таблетки и рассчитывалось отклонение найденного содержания от номинального содержания эналаприла малеата (Δ %) (Рис.2).

Эти режимы перемешивания характерны для большинства смесителей, которые используются многими фармацевтическими предприятиями Украины.

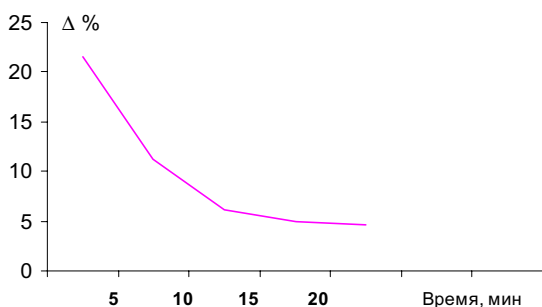


Рисунок 2. Зависимость распределения эналаприла малеата в таблеточной массе от времени перемешивания

Из приведенных данных следует, что при использовании смесителя-гранулятора ротационного типа оптимальное время перемешивания составляет 17-20 мин.

Масштабирование технологии получения влажного гранулята почти всегда сопровож-

дается изменением количества гранулирующей жидкости (Табл.1).

Таблица 1

Влияние количества, концентрации и режима введения увлажнителя на качество таблеток эналаприла малеата

		I	II	III
I-III	Количество увлажнителя, л	195	200	205
		1	2	3
1-3	Концентрация увлажнителя, %	5	6	7
		A	B	C
A B C	Режим введения (кратность)	1	2	3

План и результаты эксперимента

	I	II	III
1	A	B	C
2	B	C	A
3	C	A	B

№ опыта		Прочность, кг	Распадаемость, мин	Содержание примесей, %
1.	I 1A	1.5	3	3
2.	I 2B	2.0	4	2.6
3.	I 3C	2.5	6	2.0
4.	II 1B	2.0	5	2.4
5.	II 2C	3.5	3	1.4
6.	II 3A	3.5	6	3.4
7.	III 1C	3.0	6	1.8
8.	III 2A	4.0	7	3.2
9.	III 3B	4.0	5	2.3

Методом латинского квадрата 3x3 мы изучили влияние концентрации увлажнителя 4-6-8 %, количества увлажнителя 15-18-20 л и режимов введения увлажнителя 1-2-3 порции на прочность, распааемость и разложение эналаприла в таблетке из полученных гранулятов. Как видно из Табл. 1, в опыте 8 полу-

чены оптимальные результаты механических свойств таблеток и стабильности эналаприла малеата.

В этих же опытах подтверждена возможность сохранения без изменений условий операций сушки и опудривания, предложенных в лабораторной методике.

При выборе условий прессования необходимо определить усилия прессования, обеспечивающие 99 % прочности на истирание. Отечественные таблеточные машины РТМ не снабжены соответствующим устройством, и давление прессования регулируется величиной зазора между верхними и нижними пуансонами в момент сжатия, т.е. в конечном итоге толщиной образующейся таблетки. При разработке лабораторной методики специалистами ГНЦАС использовались пресса с односторонним прессованием, что приводит к другому распределению плотности таблетки и, следовательно, к другим значениям высоты. Поэтому высота таблеток, полученных в лабораторных условиях, может служить только приближенным ориентиром для определения необходимых условий прессования на РТМ.

Мы изучили зависимость истираемости от высоты таблеток, имеющих массу (0.09 ± 0.002) г, (0.1 ± 0.002) г, (0.11 ± 0.002) г. Значения были выбраны для определения высоты таблеток в допустимых фармакопейными статьями требованиях средней массы для таблеток эналаприла малеата по 10 мг. Зависимость прочности таблетки на истирание приведена на Рис. 3.

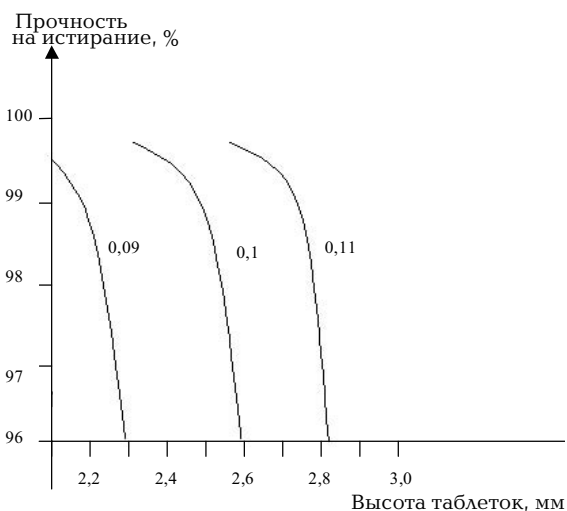


Рисунок 3. Зависимость прочности на истирание от высоты таблетки эналаприла малеата 0.01 г

Из Рис.3 видно, что диапазон высоты таблетки должен находиться в очень узких пределах (2.6 ± 0.05) мм для таблеток с содержа-

нием эналаприла малеата 10 мг. При меньшей высоте таблеток происходит перепрессовка таблеточной массы, приводящая к расслаиванию части таблеток, при большей высоте уменьшается прочность на истирание, что приводит к браку при фасовке.

Кроме того, при изменении массы таблетки в пределах фармакопейных требований изменяется и оптимальная высота таблетки в диапазоне, соответствующем требованиям ОСТа «Типы и размеры таблеток».

На Рис. 4 приведены результаты таких же исследований для таблеток эналаприла малеата 20 мг, имеющих другой диаметр таблеток — 8 мм.

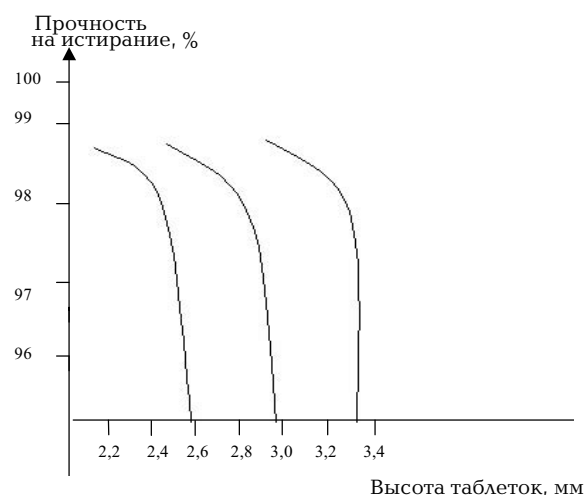


Рисунок 4. Зависимость прочности на истирание от высоты таблетки эналаприла малеата 0.02 г

Как видно из представленных рисунков, требуемый допуск высоты обеспечивает истираемость 99 %.

Показатели качества и стабильность таблеток, полученных по предложенным режимам, приведены в Табл.2.

Исследованные параметры технологического процесса производства таблеток эналаприла малеата на ФФ «Здоровье» включены в промышленный технологический регламент. Разработанные показатели качества таблеток эналаприла малеата, соответствующие требованиям ведущих зарубежных фармакопей и методы анализа для них, вошли в Фармакопейную статью.

Выводы

1. Изучены режимы смешивания эналаприла малеата и вспомогательных веществ.
2. Определены концентрация и количество увлажнителя и режимы введения гранулирующей жидкости при получении таблеток эналаприла малеата.
3. Определены режимы настройки таблеточного пресса при таблетировании.

Таблица 2

Результаты анализа таблеток эналаприла малеата 0.01 г

Номер серии	Внешний вид	Средняя масса, г (для 10 таблеток)	Прочность на истирание, %	Сопутствующие примеси, %	Растворение, %	Однородность дозирования, %	Количественное содержание, мг/табл.	Метрологические характеристики колич. определения
Требования Ф.СШ А, 23 изд.	---	---	---	Не более 5	Не менее 80	± 15 от номинального	От 0.0095 до 0.0105	
Требования ФС	Таблетки белого цвета	0.095-0.105	Не менее 99 %	Не более 5	Не менее 80	± 15 от номинального	От 0.0095 до 0.0105	
10800	Таблетки белого цвета	0.099 (от 0.097 до 0.103)	99	Менее 2.3	98.5 99.8 100.2 98.3 99.1 100.6	От 89.5 до 112	10.38 9.70 10.12 9.95 10.24 10.08	$X_{cp} = 10.07$ $S^2 = 0.056$ $P, \% = 95$ $\Delta X_{cp} = 0.248$ $\epsilon_{cp}, \% = 2.46$
20800	Таблетки белого цвета	0.098 (от 0.096 до 0.102)	99.5	Менее 1.8	99.3 98.0 97.8 99.98 100.7 100.5	От 88.2 до 114	9.6 9.8 10.2 9.8 10.1 10.4	$X_{cp} = 9.98$ $S^2 = 0.089$ $P, \% = 95$ $\Delta X_{cp} = 0.314$ $\epsilon_{cp}, \% = 3.14$

4. Показано, что предложенная технология обеспечивает получение препарата, соответствующего по качеству требованиям, изложенным в Фармакопее США, 23 изд.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лекарственные препараты: Книга 1. - К.: «МОРИОН ЛТД», 1996. - С. 278.
2. The United States Pharmacopoeia/National Formulary, XXIII ed. - The US Pharmacopoeial Convention, Inc, 1994. - P. 587.
3. Pharmaceutical dosage forms, tablets. V. 2. Russell J. Lantz, Jr. and Joseph B. Schwartz. MARCEL DEKKER, INC. New York and Basel. - P. 45-52.
4. Технология и стандартизация лекарств. Сборник научных трудов. - ООО «РИРЕГ», 1996. - с. 539.

Резюме

Кричевська О.Я., Штейнгарт М.В., Рудзинська Н.Є., Скакун Н.М.

Дослідження технологічних режимів виробництва таблеток еналаприлу малеату

Організація промислового виробництва таблеток еналаприлу малеату потребує дослідження параметрів технології. Визначені основні параметри цього процесу: режим змішування та зволоження, умови пресування таблеток. Показано, що використання цих режимів забезпечує одержання препарату, що відповідає за якістю вимогам Фармакопії США, 23 вид.

Summary

Krichevskaya Ye.Ya., Shteingardt M.V., Rudzinskaya N.Ye., Skakun N.N.

Study of technological conditions of enalapril maleate tablets production

The organization of enalapril maleate tablets industrial production requires the investigation of technology parameters. The main parameters of this process, namely the conditions of mixing and moistening as well as those of tablet compression have been determined. It was shown that the use of these parameters provides the manufacturing of a product corresponding to the USP XXIII quality requirements.

Кричевская Елена Яковлевна. Окончила Киевский институт пищевой промышленности (1973). Заместитель Председателя Государственного Департамента по контролю за качеством, безопасностью и производством лекарственных средств и изделий медицинского назначения.

Штейнгарт Марк Вульфович. Доктор фарм. наук. Зав. лабораторией оптимизации биофармацевтических свойств таблетированных лекарственных препаратов ГНЦЛС.

Рудзинская Нина Евгеньевна. Ведущий инженер лаборатории оптимизации биофармацевтических свойств таблетированных лекарственных препаратов ГНЦЛС.

Скакун Нонна Николаевна. Канд. фарм. наук. Зав. сектором твердофазных взаимодействий ГНЦЛС.

УДК 615.454.1:615.275.3

Дмитрієвський Д.І., Котвіцька А.А.
Національна фармацевтична академія України

Експериментальне обґрунтування типу носія для м'якої лікарської форми анальбену

Вивчена динаміка вивільнення анальбену (калієва сіль 2, 4 – дихлорбензойної кислоти) із мазей, що приготовані з використанням різних за природою мазевих основ. Установлено, що вона залежить від хімічної природи мазевих основ, які за зменшенням здатності вивільняти анальбен можна розташувати в такому порядку: емульсійна основа типу О/В, гідрофільна основа (з аеросилом), поліетиленоксидна основа, емульсійна основа типу В/О, вазелін-лано-лінова (6:4) основа.

Медикаментозна корекція процесу запалення та больового синдрому останнім часом все частіше виконується з використанням нестероїдних протизапальних лікарських засобів (НПЗЗ) і застосуванням комплексної терапії, при проведенні якої важлива роль відводиться препаратам місцевої дії. Це пов'язано з тим, що ці препарати безпосередньо наносяться на тканини-мішені, при цьому загальна дія лікарських засобів значно менша у порівнянні з пероральним, ректальним та ін'єкційним застосуванням. За умови раціонально підбраного складу препаратів місцевої дії швидко досягається терапевтична концентрація діючої речовини в тканинах, що підлягають лікуванню, а можливість побічної дії на інші системи організму зводиться до мінімуму.

Мета даної роботи — вибір носія (мазевої основи) для м'якої лікарської форми анальбену, що застосовується для місцевого лікування запальних захворювань суглобів.

Анальбен — новий оригінальний вітчизняний лікарський засіб із групи НПЗЗ, який виявляє виражену анальгетичну, протизапальну і жарознижуючу дію [2,5] і, на відміну від більшості відомих НПЗЗ, вільний від побічних ефектів [6].

Анальбен — калієва сіль 2.4-дихлорбензойної кислоти. Синтезована співробітниками НФАУ під керівництвом проф. В.І. Кабачного і доц. Є.Я. Левітіна.

Об'єкти та методи

Об'єктами дослідження були дослідні зразки 1 % мазі анальбену, виготовлені на різних основах (Табл. 1).

Таблиця 1
Досліджувані мазеві основи

№	Тип мазевої основи	Допоміжна речовина	Вміст допоміжної речовини в основі, у грамах
1.	гідрофобна	вазелін ланолін	60.0 40.0
2.	емульсійна типу В/О (Кутумової)	вазелін емульгатор Т-2 вода очищена	60.0 10.0 30.0
3.	емульсійна типу О/В	олія вазелінова поліетиленоксид 400 емульгатор № 1 вода очищена	10.0 10.0 8.0 72.0
4.	гідрофільна	аеросил поліетиленоксид 400 вода очищена	10.0 80.0 10.0
5.	гідрофільна (поліетиленоксидна)	поліетиленоксид 400 поліетиленоксид 1500	80.0 20.0

Як відомо, терапевтична ефективність мазей у значній мірі залежить від раціонально підбраної маzewої основи, від її здатності вивільнювати діючу речовину [1,3,4,7].

Вивільнення аналъбену з мазей визначали за ступенем його дифузії у воду очищену крізь напівпроникаючу мембрану (целофан марки В-8079, товщина набряклої плівки (45 ± 0.4) мкм, ступінь набрякання (125 ± 2.2) %, ступінь пористості 6.25 г/мл). Для цього використовували діалізний блок із плексигласу із трьома робочими камерами. У кожній камері (діаметр 60 мм) дослідні зразки мазі (товщина шару 5 мм) були відокремлені напівпроникаючою мембраною від діалізної рідини (вода очищена об'ємом 20 мл). За допомогою термостату і водяної сорочки, в яку «одягнуто» діалізний блок, температура досліду підтримувалась на рівні $(37 \pm 1)^\circ \text{C}$. Перемішування діалізної рідини в камері забезпечувалося шляхом її струшування за допомогою спеціального електромагнітного пристрою. Проби діалізату об'ємом 10 мл відбирали за допомогою піпетки, додаваючи у камеру такий же об'єм чистого розчинника і визначали кількість аналъбену, що вивільнився.

Для кількісного визначення аналъбену в діалізатах було застосовано 2 методики: титриметричне визначення за методикою, що використовується для аналізу субстанції аналъбену в ТФС на препарат, в нашій модифікації (метод А) і газорідинну хроматографію (метод Б) із використанням кислоти бензойної як внутрішнього стандарту.

Для визначення аналъбену, що вивільнився, методом Б 0.5 мл діалізної рідини поміщали в колбу місткістю 10 мл із притертою пробкою, додавали 5 мл 0.1 % розчину кислоти бензойної (внутрішній стандарт), 1.0 мл кислоти оцтової льодяної і старанно перемішували протягом 5 хв.

По 1 мкм одержаного розчину і розчину робочого стандартного зразка (РЗС) аналъбену хроматографували на газовому хроматографі з полуменево-іонізаційним детектором, одержуючи не менше 5 хроматограм для кожного із розчинів у таких умовах:

- колонка скляна 60 x 0.32 см, заповнена сорбентом «Інертон-супер» із розміром часток 0.18-0.20 мм із нанесеною в кількості 3 % нерухомою фазою FFAP, для якою виконуються вимоги тесту «Перевірка придатності хроматографічної системи»;

- температура колонки — 180°C

- температура випарювача — 220°C

- температура детектора — 220°C

- швидкість газу-носія (гелій, азот) - 40 мл/хв.

Кількість аналъбену (X), що вивільнилася з випробовуваного зразка мазі, у грамах, обчислювали за формулою:

$$X = \frac{B_i \times m_0 \times 0.5 \times 20}{B_0 \times m \times 25} = \frac{B_i \times m_0 \times 0.8}{B_0 \times m}$$

де B_i - середнє значення відношення площ піків аналъбену до площ піків кислоти бензойної (внутрішній стандарт), обчислене із хроматограм випробовуваного розчину (діалізату);

B_0 - середнє значення відношення площ піків аналъбену до площ піків кислоти бензойної (внутрішній стандарт), обчислене із хроматограм розчину РЗС аналъбену;

m_0 - маса наважки РЗС аналъбену, у грамах;

m - маса наважки препарату, у грамах.

Метод Б застосовувався для визначення аналъбену в діалізатах, що одержані при дослідженні зразків мазі, виготовлених на емульсійній основі типу О/В, через присутність у цих зразках емульгатора № 1, який впливає на результати титриметричного визначення. У всіх інших випадках застосовувався метод А, модифікований нами з метою підвищення точності визначення додаванням у розчин, що титрується, постійної кількості аналъбену і використанням 0.01 М розчину кислоти хлористоводневої.

Кількість аналъбену (X), що вивільнилася з випробовуваного зразка мазі, у грамах, обчислювали за формулою:

$$X = \frac{(V_1 - V_2) \times 0.00229 \times K \times 20}{10};$$

де V_1 - об'єм 0.01 М розчину кислоти хлористоводневої, що витрачений на титрування 10 мл діалізату з додаванням 2 мл 0.1 % розчину аналъбену, у мілілітрах;

V_2 - об'єм 0.01 М розчину кислоти хлористоводневої, що витрачений на титрування 2 мл 0.1 % розчину аналъбену, у мілілітрах;

0.00229 — кількість аналъбену, що відповідає 1 мл 0.01 М розчину кислоти хлористоводневої, у грамах;

K — поправочний коефіцієнт до молярності 0.01 М розчину кислоти хлористоводневої.

Для кожного зразка мазі проводили не менше 6 визначень, які піддавали статистичній обробці. Статистична помилка досліду складала (± 5.6) %. Одержані дані представлені на Рис. 1 у вигляді кривих залежності вивільнення аналъбену (у %) від часу діалізу.

Результати та їх обговорення

Як видно з наведених на Рис. 2 даних, концентрація анальбену в діалізаті збільшується поступово. Мазеві основи, які були використані в наведеному досліді, не однаково легко вивільняли діючу речовину: найбільш легко вивільнявся анальбен із емульсії типу О/В, а також гідрофільних основ, повільніше — із гідрофобної (вазелін-ланолінової) основи. Так, уже через 60 хв від початку досліді анальбен дифундує в діалізат із гідрофільних основ у 1.5 - 2.0 рази, а з емульсійної основи типу О/В — у 2.0-2.5 рази швидше, ніж з емульсійної основи другого типу та вазелін-ланолінової основи. Із часом ця різниця стає ще більш виразною: через 6 год діалізу вивільнення анальбену з емульсійної основи типу О/В досягає 48.5%, у той час як з емульсії другого типу ця кількість дорівнює 26.2%, а з вазелін-ланолінової основи — 12.6%.

Гідрофільні основи (№ 4 та № 5) в першу годину також добре вивільняли анальбен, але внаслідок їх високої осмотичної активності (вплив високих концентрацій поліетиленоксиду 400), діалізатна рідина проникала крізь мембрану у відділення камери зі зразком мазі, що призводило до порушення умов досліді і утруднення розрахунків.

Таким чином, використані в дослідженні мазеві основи відповідно до їх здатності вивільняти анальбен можна розташувати у такій послідовності: емульсійна основа типу О/В —

гідрофільна основа (з аеросилом) — гідрофільна (поліетиленоксидна) основа - емульсійна основа типу В/О — вазелін-ланолінова основа.

Одержані відносні дані з вивільнення анальбену з мазевих основ різної хімічної природи мають практичне значення, так як дозволяють здійснити вибір носія для подальших досліджень.

Оцінюючи вплив різних факторів, які мають значення при масопереносі речовин крізь напівпроникаючу мембрану, ми вважаємо, що визначальна роль у різній швидкості вивільнення анальбену з використаних мазевих основ належить різній швидкості дифузії препарату до поверхні мембрани, яка в свою чергу пов'язана з його розчинністю в різних за природою компонентах мазевих основ та їх структурно-механічними можливостями. Але це питання окремого дослідження.

Висновки

1. Методом діалізу крізь напівпроникаючу мембрану проведено вивчення вивільнення анальбену з мазей.
2. Ступінь вивільнення анальбену з мазі залежить від природи мазевої основи, що використовується для її приготування. По зменшенню ступеня вивільнення анальбену вивчені носії можна розташувати в такій послідовності: емульсійна основа типу О/В, гідрофільна основа (з аеросилом), поліетиле-

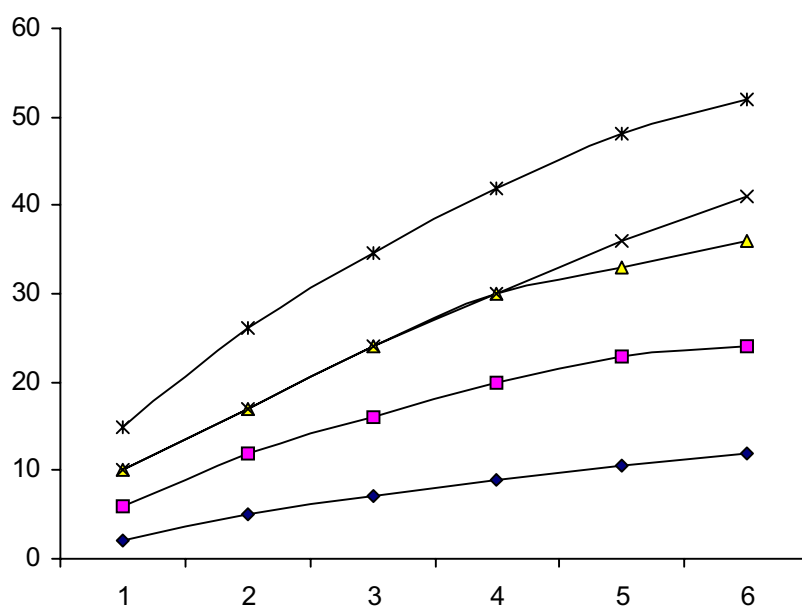


Рисунок 2. Вивільнення анальбену з мазевих основ
 1 – вазелін-ланолінова (6:4), 2 – емульсійна типу В/О, 3 – емульсійна типу О/В, 4 – гідрофільна (з аеросилом), 5 – поліетиленоксидна

ноксидна основа, емульсійна основа типу В/О, вазелін-ланолинова (6:4) основа.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дмитриевский Д.И. Создание комбинированных лекарственных форм с заданными фармакотерапевтическими свойствами на основе водорастворимых полимеров: Дис. д-ра фарм. наук. - Харьков, 1985 — 424 с.
2. Карпенко О.Я., Шаповал О.М. Біологічна активність похідних бензойної кислоти // Фармаком. -1996.- № 4/ 5.- С. - 37-39.
3. Ляпунов М., Безугла О. Виробництво м'яких лікарських форм в Україні // Ліки України. -1997.- № 2.- С. 22-25.
4. Цагарейшвили Г.В., Головкин В.А., Грошовый Т.А. Биофармацевтические, фармакокинетические и технологические аспекты создания мягких лекарственных форм. — Тбилиси: Мецниерба, 1987. — 263 с.
5. Яковлева Л.В., Шаповал О.Н., Карпенко О.Я. К механизму действия нового ненаркотического анальгетика — анальбена // Фармаком.- 1995.-№ 3.-С. 12-15.
6. Яковлева Л.В., Карпенко О.Я., Шаповал О.М. та ін. Токсикологічна характеристика анальбену // Вісник фармації. - 1995. - № 3/4. - С. 119-122.
7. Shmidt I.O. Bee products: chemical composition and application. — New York: Plenum Press, 1996 - P. 15-26.

Резюме

Дмитриевский Д.И., Котвицкая А.А.

Экспериментальное обоснование типа носителя для мягкой лекарственной формы анальбена

Изучена динамика высвобождения анальбена (калиевая соль 2, 4 — дихлорбензойной кислоты) из мазей,

приготовленных с использованием различных по природе мазевых основ. Установлено, что она зависит от химической природы мазевых основ, которые по уменьшению способности высвобождать анальбен можно расположить в следующем порядке: эмульсионная основа типа М/В, гидрофильная основа (с аэросилом) полиэтиленоксидная основа, эмульсионная основа типа В/М, вазелин-ланолиновая (6:4) основа.

Summary

Dmitriyevsky D., Kotvitska A.

Experimental substantiation of carrier type for soft dosage form of Analben

The dynamics of Analben (potassium salt of 2.4-dichlorobenzoic acid) releasing from the ointments prepared using the bases differing by nature was studied. It was established that this dynamics depends on the chemical nature of ointment bases that may be graded by the degree of Analben release decrease in the following order: an emulsion base of oil/water type; a hydrophilic base (with aerosil), a polyethylene oxide base of water/oil type; a vaseline-lanolin (6:4) base.

Дмитрієвський Дмитро Іванович (н.1943). Закінчив Харківський фармацевтичний інститут (1970). Доктор фарм. наук (1985). Професор (1987). Завідувач кафедрою організації та економіки фармації НФАУ (1985).

Котвицька Алла Анатоліївна. Закінчила Харківський фармацевтичний інститут (1995). Аспірант кафедри організації та економіки фармації НФАУ.

Рослинні препарати та їх фармакологічна дія

УДК 615.212:615.276:615.275.3

Чайка Л.О., Лукашов С.В., С.М. Комісаренко С.М., Деркач А.І., Беліков В.В..
Державний науковий центр лікарських засобів

Дослідження антиексудативної дії Ескувіту – препарату на основі екстракту плодів гіркокаштану звичайного

Вивчено антиексудативну дію препарату Ескувіт, розробленого в ДНЦЛЗ на основі стандартизованого за есцином екстракту плодів гіркокаштану звичайного. За моделлю травматичного набряку стопи щурів установлено, що внутрішньопшлункове введення Ескувіту (протягом 11 діб) виявляє інгібуючий вплив на ступінь і динаміку набряку, що виражається у прискоренні його регресу. У препараті визначена оптимальна концентрація есцину. Показано, що Ескувіт за антиексудативним ефектом не поступається подібному зарубіжному препаратів — Ескузану. Отримані дані свідчать про перспективність застосування Ескувіту при лікуванні хворих на гостру та хронічну недостатність вен нижніх кінцівок.

Розробка засобів фармакотерапії хворих на гостру і хронічну недостатність вен нижніх кінцівок є актуальною задачею вітчизняної фармакології. Це обумовлено високим рівнем захворюваності, інвалідизації і значними трудовими втратами у даної категорії хворих [1-3, 7].

За кордоном для лікування вказаної патології застосовують численні лікарські засоби, головним чином, на основі екстракту плодів гіркокаштану звичайного, що містять як діючу речовину есцин та інші фармакологічно

активні речовини, головним чином, ангіопротекторної дії (флавоноїди, катехіни та ін.).

Ряд таких препаратів надходить за імпортом, головним чином, у формі крапель, таблеток, ін'єкційних розчинів і мазей: Ескузан, Репарил, Ессавен та ін. В арсеналі вітчизняної фармації такі препарати практично відсутні. Разом з тим, річна потреба України в одному тільки Ескузані становить приблизно 800 тис. паковань. [4].

Об'єктом даних досліджень були лабораторні зразки Ескувіту, отримані зі стандарти-

зованої за есцином субстанції. У ДНЦЛЗ була розроблена оригінальна технологія отримання субстанції і лікарського засобу.

Метою цієї роботи є порівняльне вивчення антиексудативної дії Ескувіту й Ескузану та визначення оптимального вмісту есцину в Ескувіті.

Фармакологічну активність Ескувіту вивчали в умовах травматичного набряку стопи щурів, який за патогенезом судинних розладів патогномонічний деяким ланкам патогенезу гострої та хронічної венозної недостатності. Препаратом порівняння був Ескузан ("Pharma Wernigerode GmbH", Німеччина).

Матеріали та методи дослідження

Досліди проводилися на 30 нелінійних самцях щурів масою 250-300 г. Травматичний набряк викликали у наркотизованих тварин (етамінал натрію 30 мг/кг, внутрішньоочередово) ударом вантажу масою 500 г, вільно падаючого з висоти 40 см на підошовну поверхню правої задньої стопи тварини (без пошкодження гомілковостопного суглоба).

Ескувіт (у вигляді 1; 1.5 та 2 % розчинів за есцином) вводили внутрішньошлунково по 0.03 мл на 100 г маси тіла щурів відразу після травмування і надалі один раз на добу протягом 11 діб. Дози, у перерахунку на есцин, становили 3; 4.5 та 6 мг/кг, у залежності від концентрації, і їх вибір був обґрунтований літе-

ратурними даними з фармакологічної активності есцину [5,6,8-12].

Антиексудативний ефект препаратів, що вивчалися, оцінювали за їх здатністю зменшувати ступінь посттравматичного запального набряку. Об'єм стопи вимірювали на електронному плетизмометрі мод. 7150 ("Уго Базіле", Італія) через 2 год після нанесення травми і надалі щодня, протягом 11 діб. Величину антиексудативного ефекту розраховували за ступенем інгибування приросту набряку стопи на фоні препаратів, що вивчаються, відносно контролю – нелікованих тварин. Інгибуючий ефект обчислювали за формулою:

$$[(DV_k - DV_o) / DV_k] \times 100\%$$

де DV_k і DV_o – середній приріст об'єму набряклої стопи в контрольній і дослідній групах, відповідно.

Статистичну обробку результатів досліджень проводили за загальноприйнятими в фармакології методами, розраховуючи середні значення показників (\bar{x}) і стандартну помилку (S_x). Достовірність відмінностей між середніми значеннями показників визначали за критерієм Стьюдента. Імовірність отриманих результатів оцінювали на рівні значущості не менше 95% ($P \leq 0.05$).

Результати дослідження та їх обговорення

Як видно з Табл. 1, травмування стопи щурів у контрольній групі нелікованих тва-

Таблиця 1.

Антиексудативна дія Ескувіту і препарату порівняння – Ескузану при травматичному пошкодженні стопи щурів

Препарати, доза, мг/кг (за есцином)	Час після травмування і початку лікування											
	1 доба		3 доба		5 доба		7 доба		9 доба		11 доба	
	ΔV , мл	ІЕ, %	ΔV , мл	ІЕ, %	ΔV , мл	ІЕ, %	ΔV , мл	ІЕ, %	ΔV , мл	ІЕ, %	ΔV , мл	ІЕ, %
Контроль, не ліковані	0.59 ± 0.07	–	0.52 ± 0.06	–	0.43 ± 0.07	–	0.31 ± 0.06	–	0.24 ± 0.06	–	0.18 ± 0.06	–
Ескувіт 1%, 3.0	0.52 ± 0.04	12	0.33* ± 0.02	37	0.11* ± 0.01	74	0.07* ± 0.01	77	0.02* ± 0.01	88	0.01* ± 0.007	94
Ескувіт 1.5%, 4.5	0.52 ± 0.02	12	0.32* ± 0.06	39	0.10* ± 0.03	77	0.06* ± 0.02	81	0.03* ± 0.01	89	0.01* ± 0.005	94
Ескувіт 2%, 6.0	0.48 ± 0.07	19	0.26* ± 0.06	50	0.12* ± 0.02	72	0.04* ± 0.01	87	0.01* ± 0.003	95	0.005* ± 0.003	97
Ескузан 1%, 3.0	0.46 ± 0.04	22	0.22* ± 0.04	58	0.16* ± 0.02	63	0.08* ± 0.02	74	0.02* ± 0.006	92	0.002* ± 0.002	99

Примітки: DV , мл – приріст об'єму стопи в порівнянні з початковим рівнем;

ІЕ, % - інгибуючий ефект, %;

*- $P \leq 0,05$ порівняно з контролем.

Кількість тварин у кожній групі – 6.

рин супроводжується розвитком набряку, максимальний приріст якого реєструється через 1 добу після нанесення травми і складає близько 0.6 мл. Надалі в цій групі спостерігається поступовий, відносно повільний регрес набряку з нормалізацією об'єму травмованої стопи на 13-14 добу.

Лікування Ескувітом у мінімальній дозі 3 мг/кг має інгібуючий вплив на ступінь і динаміку посттравматичного набряку, що виражається в прискоренні його регресу. Так, вже на першу добу відмічається досить помітна тенденція до ослаблення запалення. У подальшому антиексудативна дія досягає статистично значущого рівня. На 9-11 добу об'єм травмованої стопи дослідних тварин, в основному, повертається до початкового рівня (інгібуючий ефект становить 88-94%).

При підвищенні дози Ескувіту до 4.5-6.0 мг/кг (1.5-2 % вміст есцину), в основному, спостерігається лише тенденція до посилення антиексудативної дії препарату на травматичний набряк стопи щурів, що дає підставу вважати 1 % концентрацію есцину в препараті оптимальною.

Схожа динаміка фармакотерапевтичного ефекту спостерігається і на фоні лікування препаратом порівняння. При цьому зіставлення антиексудативної дії Ескувіту і Ескузану показало, що в інтервалі перших трьох діб лікування Ескувіт за силою фармакотерапевтичної дії дещо поступається препарату порівняння, а з 5-7 доби їх ефекти практично не розрізняються.

Таким чином, отримані результати показують, що в умовах травматичного запального набряку Ескувіт виявляє виражену антиексудативну дію, сила якої відповідає активності препарату порівняння — Ескузану.

Виходячи з отриманих результатів і враховуючи, що фармакотерапія запально-трофічних порушень венозного генезу має бути спрямована, в основному, на корекцію тканинної трофіки і гомеостазу шляхом зниження патологічно підвищеної судинно-тканинної проникності, ослаблення деструкції мікросудин, ослаблення або запобігання запальним, больовим, алергічним реакціям, можна зробити висновок, що розроблений вітчизняний есциномісткуючий препарат — Ескувіт може бути з успіхом застосований при лікуванні хворих, які страждають венозною недостатністю нижніх кінцівок.

Висновки

1. Препарат Ескувіт, розроблений у ДНЦЛЗ на основі стандартизованого за есцином екстракту з плодів гіркокаштану звичай-

ного має виражену антиексудативну дію. У препараті визначена оптимальна концентрація есцину і доведено, що Ескувіт за антиексудативним ефектом не поступається подібному зарубіжному препарату — Ескузану.

2. Ескувіт є перспективним засобом для лікування хворих на гостру і хронічну недостатність вен нижніх кінцівок, посттромбофлебійний синдромом, а також хворих із набрякло-запальними явищами при функціональних порушеннях кровопостачання нижніх кінцівок.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вилянський М.П., Проценко П.В., Голубев В.В. Рецидив варикозної болізни. — М: Медицина, 1988. — 176с
2. Константинова Г.Д., Богданов А.Е. Современные аспекты лечения хронического заболевания вен // Терапевт. Архив. — 1990. — Т.62, №10. — С. 125-128.
3. Макаров В.А., Попова З.И. Варикозная болізна вен у спортсменов // Науч. основы врачебного контроля. — Киев, 1975. — С.196.
4. Перспективы снабжения населения и лечебно-профилактических учреждений УССР медикаментами и другими медицинскими изделиями в 1991 году. — Киев, 1991.
5. Тринус Ф.П., Мохорт Н.А., Клебанов Б.Л. Нестероидные противовоспалительные средства. — К: Здоровье, 1977. — 230 с.
6. Хаджай Я.И., Оболенцева Г.В. О действии эсцина и флавоноидного комплекса из каштана на воспалительный отек // Фармакол. и токсикол. — 1969. - №2. — С. 174-177.
7. Шалимов А.А. Состояние хирургической помощи больным с патологией магистральных сосудов в республике // Острая патология магистральных сосудов. — Киев, 1983. — С. 3-4.
8. Fischer H. Der Einflub venenaktiver Drogen auf das venose Staungsodem bzw. Das posttrombotische Syndrom // Arzneimittel — Forsch. — 1969. — Bd.19, №3. — S. 298-300.
9. Hampel H., Hofriher G. Zur Pharmacologie dep Aescin — isomer unter besonder Berucksichtigung von — Aescin // Arzneimittel. — Forch. — 1970. — №2 — S. 209-215.
10. Magliulo E., Carlo F.P. et all. Attivita biologiche delle cellule inflammatorie in pazienti trattati con escina // Rass. Clin. — Sci. — 1969. — 45. — №11-12. — P. 310-314.
11. Reparile: a selective anti — oedematous and anti — inflammator agent. — Koln, Madaus AG. — 1989. — 34 s.
12. Tamisie J.M. Une medication anti-oedematense en phlebologie: le compose 1328 AN. // Bordeaux med. — 1971. — V.4, - № 7-8. — P. 2187-2188.

Резюме

Чайка Л.А., Лукашев С.В., Комиссаренко С.Н., Деркач А.И., Беликов В.В.

Исследование антиэкссудативного действия Эскувита — препарата на основе экстракта плодов каштана конского.

Изучено антиэкссудативное действие препарата Эскувит, разработанного в ГНЦЛЗ на основе стандартизованного по эсцину экстракта из плодов каштана конского. На модели травматического отека стопы крыс установлено, что внутрижелудочное введение Эскувита (в течение 11 дней) оказывает ингибирующее влияние на степень и динамику отека, выражающееся в ускорении его регресса. В препарате определена оптимальная концентрация эсцина. Показано, что Эскувит по антиэкссудативному эффекту не уступает подобно-

му зарубежному препарату — Эскузану. Полученные данные свидетельствуют о перспективности применения Эскувита при лечении больных острой и хронической недостаточностью вен нижних конечностей.

Summary

L. Chajka, S. Lukashov, S. Komissarenko,
A. Derkach, V. Belikov.

Investigation of the antiexudative effect of escuvit – the preparation on the basis of the extract from horse-chestnut seeds

The antiexudative effect of preparation, developed in SCCD on the basis of the extract from horse-chestnut seeds standardized on aescine, was studied. On the rat's foot traumatic edema model it was established that intragastric Escuvit administration (for 11 days) exerts an inhibitory influence upon the edema's extent and its dynamics, that is expressed in its regress acceleration. An optimal aescine concentration in the preparation was defined. It was shown that Escuvit has the same antiexudative effect as the similar foreign preparation — Escusan. Data obtained indicate the perspectivity of Escuvit application in the treating of patients with an acute and chronic venous insufficiency of lower extremities.

Чайка Леонид Александрович (р. 1942). Окончил Харьковский мединститут (1965). Работает в ГНЦЛС с 1968 г. Кандидат медицинских наук (1981). Зав. лабораторией общей фармакологии (1991).

Лукашев Сергей Александрович (р. 1951). Окончил Харьковский Государственный университет. Научный сотрудник лаборатории биохимической фармакологии ГНЦЛС.

Комиссаренко Сергей Николаевич (р. 1967). Окончил Харьковский фармацевтический институт (1989). Работает в ГНЦЛС с 1989 г. Младший научный сотрудник лаборатории детских лекарственных форм.

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).

Деркач Анатолий Иванович (р. 1950). Окончил Харьковский фармацевтический институт (1972). Работает в ГНЦЛС с 1973 г. Зав. сектором природных гетероциклических соединений.

УДК 542.943.8:547.973:547.978.4:582.657.24

Абу Захер Кхалед, Журавлев Н.С., Белостоцкая Л.И., Гомон О.Н.

Национальная фармацевтическая академия Украины
Государственный научный центр лекарственных средств

Антиокислительная активность суммы лейкоантоцианидинов и катехинов, выделенной из подземных органов видов рода *Rumex L.*

Из подземных органов щавеля пирамидального и щавеля красивого по модифицированной методике выделена сумма лейкоантоцианидинов и катехинов. Результаты фармакологического эксперимента показывают, что полученные субстанции № 1 и № 2 обладают антиоксидантной и антиокислительной активностью, в наибольшей степени выраженной у субстанции № 2, обладающей протекторными свойствами в отношении патологий, обусловленных или сопровождающихся избыточной генерацией свободных радикалов.

Виды рода щавель широко применяются в народной медицине при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, печени и при лечении многих кожных патологий. Это обусловлено наличием в сырье различных биологически активных веществ: антраценпроизводных, дубильных веществ, флавоноидов, гидроксинафталинов, макро- и микроэлементов и др. веществ [1-4]. Антрагликозиды являются эффективным слабительным средством при атонии кишечника [5]; дубильные вещества обладают вяжущим и бактерицидным действием при диарее и колитах [6]; разнообразная по строению группа флавоноидов проявляет капилляроукрепляющую, противовоспалительную, желчегонную, спазмолитическую, седативную, противоопухолевую и др. виды активности [7,8]; лейкоантоцианиди-

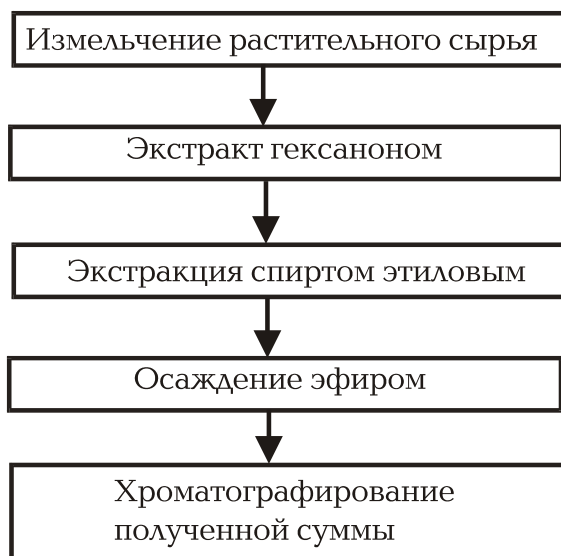
ны и катехины показали эффективность при лимфосаркоме Плисса, опухоли Эрлиха, саркоме Крокера [9].

Целью наших исследований явилось получение по модифицированной нами методике суммы лейкоантоцианидинов и катехинов из подземных органов двух видов рода щавель и изучение ее антиоксидантной и антиокислительной активности *in vitro*.

Описанная в литературе методика [10] предусматривает выделение только лейкоантоцианидинов многократным переосаждением эфиром из метанольного экстракта корней щавеля тянь-шаньского, предварительно обезжиренного бензолом.

Нами подобраны условия экстракции (соотношение сырья: экстрагент, время экстракции, кратность экстракции) и осаждения це-

Схема 1

Выделение суммы лейкоантоцианидинов и катехинов

левого продукта, который включает, кроме лейкоантоцианидинов, и катехины, при этом бензол был заменен гексаном, а метанол — этанолом.

В ходе исследований вегетативных и генеративных органов изучаемых видов рода щавель было установлено наличие в них антрахинонов, флавоноидов, антоцианидинов, катехинов, оксикоричных кислот, дубильных веществ, макро- и микроэлементов [11-16].

Материалы и методы

Сырьем для исследования явились корневища с корнями щавеля пирамидального (*Rumex thursiflorus*), заготовленные в ноябре 1999 года в окрестностях г. Змиева Харьковской области, а также корневища с корнями щавеля красивого (*Rumex pulcher*), заготовленные в июле 1999 года в окрестностях г. Тулкарим (Ближний Восток).

Сырье сушили на воздухе, измельчали и просеивали сквозь сито с диаметром отверстия 1 мм.

50 г воздушно-сухих подземных органов для удаления смолы и красящих веществ обрабатывали гексаном в соотношении (1:5) при комнатной температуре трижды в течение 5 часов каждый раз.

Сырье, обработанное гексаном, сушили на воздухе и экстрагировали настаиванием со спиртом этиловым в соотношении (1:5) при комнатной температуре в течение 4 часов. Экстракцию повторяли пять раз.

Из спиртового экстракта темно-красного цвета сумму лейкоантоцианидинов и катехинов осаждали эфиром в соотношении (1:5) (Схема 1).

Полученный продукт представляет собой гигроскопичный порошок коричневого цвета, хорошо растворимый в спирте этиловом и воде.

Полученный порошок изучали методом одно- и двумерной хроматографии на бумаге в таких системах растворителей:

I- *n*-бутанол — кислота уксусная — вода (БУВ) (40:12.5:29);

II- 15% раствор кислоты уксусной.

Хроматограммы высушивали и обрабатывали реактивами:

- 1% раствор ванилина в кислоте хлористоводородной концентрированной;

- 3% раствор *n*-толуолсульфокислоты в 96% спирте этиловом;

- 1% раствор железомонийных квасцов.

В результате хроматографического анализа было установлено, что полученный порошок содержит смесь 3 лейкоантоцианидинов с R_f 0.30; 0.53; 0.60 и 3 катехинов с R_f 0.66; 0.74; 0.82 (Табл. 1).

Антиоксидантные и антиокислительные свойства субстанций, выделенных из корневищ с корнями щавеля пирамидального (№ 1)

Таблица 1

Хроматографическая характеристика выделенной суммы в системе БУВ

Компоненты суммы	R_f (в системе БУВ)	Окрашивание после обработки реактивами		
		1% р-р ванилина в HCl	3% р-р <i>n</i> -толуолсульфокислоты	1% р-р железомонийных квасцов
1	0.30	вишнево-красное	красно-розовое	сине-черное
2	0.53	оранжево-красное	красно-розовое	сине-зеленое
3	0.60	слабо-розовое	пурпурное	синее
4	0.66	оранжево-красное	коричневое	сине-зеленое
5	0.74	розово-красное	коричневое	светло-зеленое
6	0.82	вишнево-красное	коричневое	зеленое

и щавеля красивого (№ 2) изучали на 2 моделях: модели аскорбатзависимого неферментативного перекисного окисления липидов (ПОЛ) в постъядерной фракции гомогенатов печени крыс [17] и модели окисляемости желточных липопротеидов (ЖЛП) куриных яиц [18]. Первая модель позволяет оценить влияние веществ на ПОЛ клеточных мембран, вторая – на перекисную модификацию липидно-белковых комплексов, соответствующих по липидному и белковому составу липопротеидам очень низкой и низкой плотности плазмы крови.

Постъядерную фракцию печени крыс (нелинейные крысы-самцы массой 200-280 г, содержащиеся на стандартном рационе вивария) получали гомогенизацией печени в среде, содержащей 100 мМ КСl, 25 мМ трис-НСl буфер, рН 7.4 (соотношение печень:среда = 1:3), с последующим центрифугированием при 800 об/мин на рефрижераторной центрифуге K26D (Германия).

Содержание белка в постъядерной фракции гомогенатов печени измеряли по методу Лоури в модификации Миллера [19].

Влияние изучаемых субстанций (в виде суспензий в воде) оценивали в сравнении с действием силибора.

При изучении влияния на аскорбатзависимое ПОЛ рассчитывали концентрацию субстанций, вызывающую 50 %-ное ингибирование интенсивности ПОЛ - $[C_{50}]_{инг}$. При расчете за 100% принимали разницу между накоплением малонового диальдегида (МДА) в течение 10 мин инкубации и исходным уровнем ПОЛ (без инкубации) (Табл. 2).

Антиокислительную активность (АОА) исследуемых субстанций на модели ЖЛП рассчитывали по формуле:

$$АОА = [(\Delta D_K - D_o^t) / \Delta D_K] \times 100\%,$$

где $\Delta D_K = \Delta D_K^t - \Delta D_K^o$ (при длине волны 530 нм);

Таблица 2

Влияние исследуемых субстанций на интенсивность аскорбатзависимого перекисного окисления липидов постъядерной фракции гомогенатов печени

Субстанция	Содержание субстанции во вводимых пробах (мкг/мл)	Содержание МДА, нмоль/мг белка за 10 мин инкубации	% от контроля	Эффект, %	$[C_{50}]_{инг}$, мкг/мл	Антиоксидантный эффект относительно силибора
№ 1	0.975	4.486±0.070	105%	-5%	36.39	0.320
	1.95	3.935±0.065	92%	8%		
	19.5	2.892±0.122	67%	33%		
	39.0	2.113±0.179	49%	51%		
	58.5	0.761±0.084	17%	83%		
	78.0	0.254±0.058	5%	95%		
	97.5	0.200±0.039	4%	96%		
	195	0.150±0.014	3%	97%		
№ 2	1.06	4.435±0.018	104%	-4%	20.70	0.586
	2.12	3.966±0.070	93%	7%		
	10.6	3.136±0.018	73%	27%		
	21.2	1.866±0.212	43%	57%		
	42.4	0.440±0.075	10%	90%		
	106.0	0.105±0.021	2%	98%		
Силибор	1.93	3.689±0.053	86%	14%	11.70	1
	19.3	0.950±0.035	22%	78%		

Примечания: 1. Число опытов в каждой точке – 4-6.

2. Прирост МДА за 10 мин инкубации без веществ в контроле 4.235±0.161

Таблица 3

Влияние исследуемых субстанций на окисляемость желточных липопротеидов

Субстанция	Содержание субстанции во вводимой пробе (мкг/мл)	D_0^t	D_0^t , в % от ΔD_K	АОА, %	$[C_{50}]_{инг}$, мкг/мл	Анти-оксидантный эффект относительно силибора
№ 1	11	0.889 ± 0.037	106	-6	98.88	0.112
	55	0.593 ± 0.056	71	29		
	109	0.325 ± 0.025	39	61		
	218	0.051 ± 0.008	6.1	93.9		
	546	0.033 ± 0.006	3.9	96.3		
№ 2	9	0.700 ± 0.052	84	16	58.71	0.188
	45	0.546 ± 0.033	65	35		
	89	0.217 ± 0.018	26	74		
	178	0.024 ± 0.004	2.9	97.1		
Силибор	2.1	0.590 ± 0.033	70	30	11.04	1
	14	0.414 ± 0.023	49	51		
	21	0.178 ± 0.017	21	79		

Примечания: 1. Число опытов в каждой точке – 4-6.
2. $\Delta D_K = 0.830 \pm 0.025$

D_K^0 – оптическая плотность окрашенных растворов ЖЛП до инкубации;

D_K^t – оптическая плотность окрашенных растворов ЖЛП через 15 мин инкубации;

D_0^t – оптическая плотность окрашенных растворов ЖЛП в присутствии сравниваемых субстанций через 15 мин инкубации (Табл. 3).

Статистическую обработку результатов проводили по общепринятым в фармакологии методам [20].

Результаты и их обсуждение

Из подземных органов щавеля пирамидального и щавеля красивого в виде порошка модифицированным методом выделена сумма лейкоантоцианидинов и катехинов и изучена ее антиоксидантная и антиокислительная активность. Данные, приведенные в Табл. 2 и 3, свидетельствуют, что полученные субстанции обладают выраженной способностью предотвращать интенсификацию ПОЛ в обеих модельных системах. Наибольшую активность проявила субстанция № 2, составляющая в модельной системе гомогената печени 50 % относительно силибора, представляющего собой сумму флавонолигнанов и обладающего выраженной антиоксидантной, гепатозащитной активностью.

Полученные результаты позволяют предположить, что субстанция № 2 обладает про-

текторными свойствами в отношении патологий, обусловленных или сопровождающихся избыточной генерацией свободных радикалов (гепатиты, гипоксия и др.).

Выводы

1. Модифицированным методом получена сумма лейкоантоцианидинов и катехинов из подземных органов двух видов рода щавель.
2. Изучена антиоксидантная и антиокислительная активность суммы лейкоантоцианидинов и катехинов, выделенной из корневищ с корнями щавеля пирамидального и щавеля красивого.
3. Результаты исследований позволяют предположить, что субстанция, выделенная из щавеля красивого, обладает протекторными свойствами в отношении патологий, обусловленных или сопровождающихся избыточной генерацией свободных радикалов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лавренова Г.В., Лавренов В.К. Энциклопедия лекарственных растений. - Том 2. – Донецк: Донеччина, 1996. – 512 с.
2. Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения, их химический состав, использование. Семейства Magnoliaceae – Limoniaceae. – Л.: Наука, 1984. – 460 с.
3. Музычкина Р.А. Щавели – сырье для комплексного использования в медицине и в сельском хозяйстве // Физиолого-биохимические аспекты изучения лекарственных растений: Материалы международного совещания, посвященного памяти В.Г. Минаевой. - Новосибирск, 1998. – С. 42.

4. Сулейманов Т.А., Керимов Ю.Б., Федорова Н.В. Фитохимическое изучение представителей видов рода щавель, произрастающих в Азербайджане // Ресурсоведческое и фитохимическое изучение лекарственной флоры СССР. Науч. тр. ВНИИ фармация. — Т. XXIX. — 1991. — С. 107-111.
5. Блехер Л.В. Лечебное применение лекарственных растений и приготовление препаратов в домашних условиях. СПб. — 1992. — 228 с.
6. Задорожный А.М., Кошкин А.Г., Соколов С.Я., Шретер А.И. Справочник. Лекарственные растения. — М.: Ч.А.О. и К°, 1998. — 383 с.
7. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. — 14-е изд., перераб., испр. и доп. — М.: ООО «Издательство «Новая волна», 2000. — 540 с.
8. Чекман І.С. Флавоноїди — клініко-фармакологічний аспект // Фармакотерапія в Україні. — 2000. - № 2. — С. 3-5.
9. Кабиев О.К., Верменичев С.М. О противоопухолевой активности лейкоантоцианидинов и катехинов // Вопросы онкологии. — 1966. — Т. 12, № 4. — С. 61-64.
10. Чумбалов Т.К., Мухамедьярова М.М. Лейкоантоцианидины щавеля тянь-шанского (*Rumex tianschanicus* A. Los) // Сборник работ кафедры органической химии КазГУ. — Алма-Ата, 1962. — С. 45-50.
11. Ковальов В.М., Журавльов М.С., Абу Захер Кхалед. Фармакогностическое изучение *Rumex thyriflores* // Достижения сучасної фармації та перспективи її розвитку у новому тисячолітті: Матеріали V з'їзду фармацевтів України. — Харків, 1999. — С. 304-305.
12. Ковальов В.М., Журавльов М.С., Абу Захер Кхалед. Фармакогностическое изучение листьев растений рода щавель // Вчені України — вітчизняній фармації: Матеріали науково-практичної конференції. — Харків, 2000. — С. 147-148.
13. Ковалев В.Н., Журавлев Н.С., Абу Захер Кхалед. Сравнительное фитохимическое изучение подземных органов растений рода щавель // Научные направления в создании лекарственных средств в фармацевтическом секторе Украины: Тез. докл. республ. научной конференции. — Харків, 2000. — С. 110-111.
14. Журавльов М.С., Ковальов В.М., Абу Захер Кхалед. Антрахінони деяких видів роду щавель // Фізіологічно активні речовини. — 2000. - № 1(29). — С. 79-81.
15. Абу Захер Кхалед, Ковальов В.М., Журавльов М.С. Флавоноли та оксикоричні кислоти деяких видів рослин роду щавель // Там же. - № 2(30). — С. 101-103.
16. Журавльов М.С., Абу Захер Кхалед, Ковальов С.В. Вивчення біологічно активних речовин представників роду щавель // Вісник фармації. — 2000. - № 4(24). — С. 14-17.
17. Владимирова Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биомембранах. - М., 1972.
18. Клебанов Г.И., Бабенкова И.В., Теселкин Ю.О. и др. Оценка антиокислительной активности плазмы крови с применением желточных липопротеидов // Лаб. дело. — 1988. — № 5. — С. 59-62.
19. Miller G.I. Protein determination for large numbers of samples // Anal. Chem. - 1959. - V.91, № 5. - P. 964-966.
20. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. - Л.: Медгиз, 1963. - 130 с.

Резюме

Абу Захер Кхалед, Журавльов М.С., Білостоцька Л.І., Гомон О.М.

Антиокиснювальна активність суми лейкоантиціанидинів та катехінів, яка виділена з підземних органів видів роду *Rumex L.*

Із підземних органів щавлю пірамідального і щавлю красивого було виділено суму лейкоантоціанидинів та катехінів за модифікованою методикою. Результати фармакологічного експерименту свідчать, що отримані субстанції № 1 і № 2 мають антиоксиданту та антиокиснювальну активність, яка найбільш виражена у субстанції № 2. Субстанція № 2 має протекторні властивості у відношенні патологій, які обумовлені або супроводжуються надмірною генерацією вільних радикалів.

Summary

Abu Zakher Khaled, Zhuravlyov N.S., Belostotskaya L.I., Gomon O.N.

Antioxidant activity of the sum of leucoanthocyanidins and catechins isolated from underground organs of *Rumex L. genus species.*

We isolated the sum of leucoanthocyanidins and catechins from the underground organs of *Rumex thyriflorus* and *Rumex pulcher* using the procedure we modified. The findings of pharmacological experiment show that the resulting substances №1 and №2 possess the antioxidant and antioxidizing activity which is expressed to a greatest extent by the substance №2 having the protective properties concerning the pathologies resulting from excessive generation of free radicals or accompanied by one.

Абу Захер Кхалед (р. 1971). Окончил Украинскую фармацевтическую академию (1998). Аспирант кафедры фармакогнозии Национальной фармацевтической академии Украины (1998).

Журавлев Николай Семенович (р. 1936). Окончил Харьковский фармацевтический институт (1964). Канд. фарм. наук (1970). Доцент кафедры фармакогнозии Национальной фармацевтической академии Украины (1980).

Белостоцкая Людмила Игоревна. Окончила Харьковский государственный университет (1980). Работает в ГНЦЛС. Научный сотрудник. Канд. биологических наук (1992).

Гомон Ольга Николаевна. Окончила Харьковский государственный университет (1979). Работает в ГНЦЛС. Старший научный сотрудник. Канд. биологических наук (1997).

Проблеми. Пошуки. Рішення.

УДК: 615.014.24:638.135:615.451

Тихонов А.И., Ткачук И.А., Назарук С.Н.
Национальная фармацевтическая академия Украины

Влияние различных факторов на состояние здоровья детского населения Украины

Рост детской заболеваемости последних лет тесно связан с комплексным воздействием на растущий организм ребенка социально-гигиенических, медико-биологических, экологических и экономических показателей. Статья посвящена анализу состояния здоровья детей и изучению влияния на него различных факторов.

В последние годы во всем мире резко возросло число детских заболеваний. Это связано со все большим загрязнением окружающей среды, химизацией народного хозяйства, а также условиями жизни в обществе. Поэтому вопрос влияния ряда биологических и социальных факторов на состояние здоровья детей заслуживает самого пристального внимания.

В 8-м докладе ВОЗ (1993 г.), оценивающем состояние здоровья населения Земли, подчеркивалось, что «забота о матерях и детях прежде всего свидетельствует о серьезности отношения страны ко взятым на себя обязательствам в области здравоохранения, в первую очередь, обеспечения справедливости в вопросах охраны здоровья».

Наименее защищенными категориями в сложившихся условиях оказались дети, женщины и пожилые люди. Ослабленная кризисом система здравоохранения в современной ситуации не в состоянии снизить негативное влияние на здоровье населения многочисленных социально-экономических факторов, которые повышают риск заболеваемости и смерти, т.к. болезнь, как правило, порождает социально-экономические проблемы и с еще большей вероятностью оказывается результатом социально-экономических проблем и обстоятельств [1,2].

Европейской политикой достижения «Здоровья для всех» предусмотрен постоянный мониторинг здоровья детей и подростков. Украина с 1993 г. участвует в долгосрочных исследованиях беременности и детства в рамках программы «Семья и дети Украины», которая является частью проекта, организованного по инициативе ВОЗ, и одновременно осуществляемого в 14 странах Европы под общим названием «Дети 90-х» [3,4].

Заболеваемость является одним из наиболее важных критериев оценки здоровья населения. По определениям ВОЗ, формирование качества здоровья зависит от социально-

экономических условий, состояния окружающей среды, способа жизни, а удельный вес чисто медицинских аспектов составляет лишь 10-15%.

Анализ заболеваемости детей всех возрастных групп в 1996 г. свидетельствует, что наиболее высокий уровень заболеваемости наблюдается среди детей первого года жизни (Табл. 1).

Таблица 1
Заболеваемость детей разных возрастных групп (на 1000 детей) по данным МЗ Украины

Возрастная группа	1991 г.	1996 г.
0-14 лет	1105.7	959.9
первый год жизни	1415.1	1716.9
0-16 лет	1208.7	1216.1
7-14 лет	872.6	787.5

Основными заболеваниями (на 1000 детей) в 1996 г. были:

- заболевания органов дыхания – 598.1;
- заболевания нервной системы и органов чувств – 73.9;
- инфекционные и паразитарные заболевания – 55.5;
- заболевания кожи и подкожной клетчатки – 63.8;
- травмы и отравления – 40.2;
- заболевания органов ЖКТ – 41.0 [5,6].

Данные Европейского регионального бюро ВОЗ, приведенные в Табл. 2, позволяют сопоставить некоторые показатели здоровья детей Украины и смежных с ней стран. И, если отдельные показатели (детская и материнская смертность) в Украине ниже, чем в странах СНГ и Восточной Европе в целом, то почти в 2-3 раза (по детской смертности) и в 5-6 раз (по материнской смертности) они выше, чем средние показатели Европейского Союза и скандинавских стран [7].

Таблица 2

Социально-гигиенические показатели здоровья детей в Украине и смежных с ней странах в 1995 г. по данным ВОЗ

Показатель	Украина	Россия	Венгрия	Польша	Европейс. Союз	Финляндия	Цель ВОЗ к 2000 г.
Число новорожденных (на 1000 населения)	9.6			—	9.6*	13.0*	
Младенческая смертность (на 1000 населения)	16.0	20.0	15.0	13.0	6.9**	4.2**	менее 10
Неонатальная смертность (0-28 дней) (на 1000 населения)	10.0	15.0	10.0	15.0	—	—	
Перинатальная смертность (22 нед. берем. - 7 дней жизни) (на 1000 населения)	15.0	20.0	10.0	20.0	—	—	
Материнская смертность (на 100 000 живорожденных) (1990)	50.0	75.0	30.0	19.0	8.0	6.0	менее 15
Смерть детей до 5 лет (на 1000 новорожденных)	20.0	26.0	17.0	18.0	—	—	
Доля ВВП на 1 жителя в \$ США (1993 г.)	2 210	2 340	3 350	2 260	—	—	

Примечания: — - данных нет.
* - данные 1991 г.
** - данные 1993 г.

Более детальный анализ невозможен из-за ежегодного уменьшения объема информации в банке данных ВОЗ, наиболее полная информация по всем параметрам здоровья детей накоплена за 1990 год.

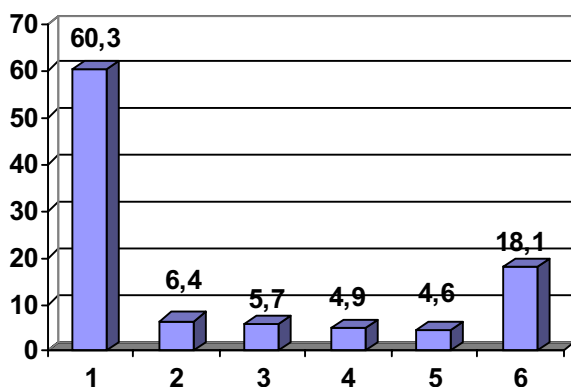
Общепризнанно, что ключевые факторы, определяющие состояние здоровья, находятся вне сектора здравоохранения и что особую важность здесь имеют социальные и экономические условия.

По официальным данным Европейского банка реконструкции и развития уровень валового внутреннего продукта (ВВП) в Украине в 1995 г. по сравнению с 1989 г. уменьшился на 60 % [8-10].

Наиболее показательной величиной, характеризующей внимание государства к сектору здравоохранения, является величина расходов на здравоохранение, стандартизованная к покупательской способности наци-

Рисунок 1.

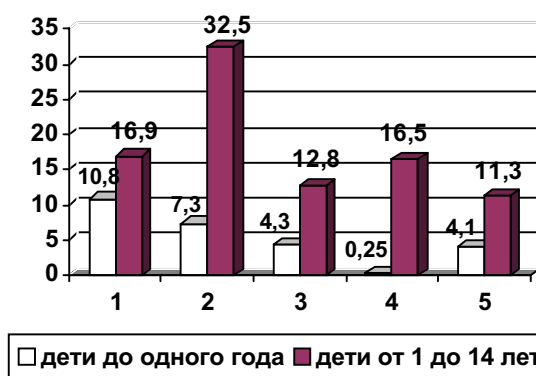
Структура детской патологии в Украине (по состоянию за 1996г.)



1-заболевание органов дыхания; 2 -нервной системы и органов чувств; 3 -системы пищеварения; 4 -кожи и подкожной клетчатки; 5 -крови и кроветворных органов; 6 -остальные.

Рисунок 2.

Структура детской заболеваемости по Харьковской области (период 1987-1992 гг.)



1 - заболевания сердечно-сосудистой и нервной систем; 2 - ЛОР заболевания; 3 - пульмонологические; 4 - гастроэнтерологические; 5 - нефрологические; 6 - прочие заболевания.

ональной валюты на душу населения. Кроме того, такие социально-экономические проблемы, как рост научно-технического потенциала и наукоемкости промышленности; реформирование системы охраны здоровья, сопровождающееся ослаблением социальной политики и сокращением бюджетного финансирования медицинских и профилактических учреждений; дифференциация населения по уровню доходов и условиям жизни; возникновение различных форм собственности и перемены в системе хозяйственно-экономических отношений, сопровождающиеся увеличивающимися масштабами безработицы; снижение уровня жизни населения страны за счет сокращения объема внутреннего потребления; ликвидация государственных дотаций на фармацевтические препараты также не порождают оптимизма [11,12].

Комплекс вредных экологических факторов также ощутимо сказывается на здоровье детей. Доказана количественная зависимость между степенью загрязнения окружающей среды и показателями детской заболеваемости.

Особенно тяжелые поражения сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, центральной и периферической нервной системы наблюдаются в результате комбинированного воздействия на организм экологичес-

ких, физических, химических и биологических факторов.

Приведенные выше данные и многочисленные другие исследования заболеваемости детского населения Украины показывают, что наиболее распространенными являются болезни органов дыхания (Рис. 1 и 2) [6,13].

Тенденция роста заболеваемости органов дыхания у детей связана с возрастными анатомо-физиологическими особенностями дыхательной системы в детском, преимущественно, в раннем возрасте, в сочетании с несовершенством механического барьера и недостаточной дифференциацией иммунокомпетентных клеток лимфатической системы, функциональным несовершенством эндокринных желез и обменных процессов, функциональными возможностями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и печени на фоне ухудшения показателей состояния окружающей среды, социально-гигиенических и экономических факторов [14,15,16].

Однако, для Украины необходимо еще учитывать фактор действия последствий Чернобыльской катастрофы, ведущий к росту заболеваемости по всем классам болезней на фоне снижения иммунобиологической реактивности организма у значительной части населения [6,17,18,19,20]. Не вызывает сомнения и подтвержденное мировыми исследованиями подавление иммунной системы

Рисунок 3.
Структура причин смертности в 1993 году



1 - инфекционные и паразитарные заболевания; 2 - заболевания системы кровообращения; 3 - злокачественные новообразования; 4 - хронические заболевания легких и бронхов; 5 - перинатальные и неонатальные причины; 6 - внешние причины (ДТП, травмы); 7 - т.н. «неустановленные» причины (жертвы войн, стихийных бедствий и др.).

при существующей озоновой потере и чрезмерном ультрафиолетовом излучении [21,22].

В связи с этим, наиболее часто встречаются инфекционные поражения дыхательной системы, в частности, простудные заболевания. Обычно инфекции у детей локализуются в верхних дыхательных путях и, в подавляющем большинстве случаев, имеют вирусную или смешанную - микробно-вирусную природу. Устарели некоторые представления о физиологической роли небных миндалин, но еще не обобщены материалы исследований последних лет об иммунологических реакциях, развивающихся в организме больного ребенка и в ткани миндалин при возникновении воспалительного процесса. Кроме того, большую тревогу вызывает распространение аллергических реакций, а также связанных с ними заболеваний, в том числе и лекарственной болезни. Поэтому антибиотики показаны только при наличии достаточно веских оснований предположения бактериального характера инфекции. Необходимо отметить, что при большом разнообразии предлагаемых лекарственных средств и методик лечения не сформулировано единой точки зрения по этому важному вопросу. В частности, противоречивы взгляды на назначение антибиотиков, а в случаях, когда лечащие врачи прописали антибиотики, - в выборе конкретного препарата [23,24,25].

Вместе с этим, постоянно растет спрос на лекарственные препараты, что обусловлено следующими показателями:

1. Ежегодным увеличением заболеваемости всех возрастных групп в мире (Рис.3). В Украине, без учета смертности от внешних факторов и отравлений, около 80 % смертей суммарно обусловлено заболеваниями сердечно-сосудистой системы, болезнями органов дыхания, онкопатологией [26].

2. Ухудшением состояния окружающей среды, что особенно важно для педиатрии, имеющей дело с растущим организмом, и связанной с этим проблемой экозависимых влияний низких (допороговых) доз воздействия антропогенных факторов на неустойчивый гомеостаз растущего организма [27,28,29,30].

3. Снижением индивидуального и популяционного иммунитета, естественной резистентности, адаптационных резервов и антиоксидантной защиты организма в условиях глобального экологического загрязнения и экономических катаклизмов как больных, так и практически здоровых детей, системы мать-плод-ребенок [31,32,33].

4. Профилактикой, как фундаментом во врачебной тактике, особенно, если речь идет о детях до года, и в случаях хронических заболеваний [34,35,36].

5. Возрастающей проблемой стойкости и агрессивности возбудителей инфекционных заболеваний к антимикробному действию химиотерапевтических препаратов вследствие непредсказуемых изменений генотипов возбудителей болезней и рядом побочных действий применяемых лекарственных средств, противоречивыми взглядами на их назначение и отсутствием научно-обоснованных стандартов на критерии эффективности лечения [37,38].

6. Влиянием на состояние здоровья ребенка воды, компонентов пищи, особенностями ухода за детьми, курением окружающих, побочным действием различных добавок к лекарственным средствам, применяемым в педиатрии [39,40,41,42,43,44].

7. Недостаточным ассортиментом детских лекарственных форм.

Создание и производство отечественных лекарственных препаратов, в том числе и детских, характеризуется медико-биологическими и социально-экономическими факторами, в частности:

1. Состоянием вузовской науки, так как более половины научного потенциала отрасли охраны здоровья сосредоточены в фармацевтических, медицинских вузах и институтах повышения квалификации. Но вузовская наука не имеет адекватного финансового обеспечения; исследования, проводимые на кафедрах, выполняются практически на энтузиазме. И, не смотря на то, что разработки, например, Национальной фармацевтической академии Украины выделены как конкурентоспособные, средства на разработку приоритетных тем не выделяются. Это стало причиной приостановки работы над многими темами на начальных этапах (доклинические и клинические исследования) [45].

2. Отсутствием статистической и достоверной информации по целому ряду вопросов, в том числе по заболеваемости, реализации лекарственных препаратов, их поступлению на рынок Украины.

Приведенные выше данные объясняют потребность поиска и создания новых высокоэффективных и одновременно безопасных лекарственных средств, применяемых в педиатрии. Например, в разработке новых лекарственных препаратов для терапии патологии системы дыхания у детей можно выделить два основных направления.

Первое - создание специфических противовирусных и противомикробных препаратов этиотропного действия, в том числе и с привлечением новейших иммунобиохимических и генно-инженерных технологий. Однако, как указывает ряд авторов, учитывая еще недостаточный уровень знаний о молекулярно-биологических основах жизнедеятельности вирусов, возрастание устойчивости и агрессивности микроорганизмов, а также организационно-технические сложности, особенно в условиях Украины, данное направление пока не нашло широкого применения [46].

Поэтому не менее актуальным остается другое направление разработок - создание препаратов патогенетического и симптоматического типа действия, устраняющих либо ослабляющих наиболее тягостные, а в ряде случаев и опасные в плане развития серьезных осложнений симптомы заболевания, профилактике болезней и обеспечение доступности данных средств для широкого круга потребителей.

Выводы

Анализ приведенных литературных данных свидетельствует о распространенности ряда экологических, социально-гигиенических и экономических факторов, влияющих на состояние здоровья детского населения Украины. Он указывает, что повышение уровня здоровья детей и снижение детской смертности является общегосударственной проблемой, решение которой требует комплексного подхода и значительных капиталовложений.

На основании приведенных данных установлено, что наиболее высокий уровень заболеваемости у детей наблюдается по классу болезней органов дыхания. Особенно это актуально для детей первого года жизни и дошкольников.

В связи с этим растет спрос на лекарственные препараты для терапии верхних дыхательных путей, а также существует потребность в поиске и создании новых высокоэффективных лекарственных средств для применения в педиатрической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Овчаров В. К. Современные социально-экономические условия и здоровье населения // Вестник РАМН. - 1997. - № 1. - С. 51-59.
2. Лебедева Н.В., Радионова Г.К., Жаворонок Л.Г. Состояние здоровья населения как критерий оценки качества жизни // Там же. - № 4. - С. 11-14.
3. Задачи по достижению здоровья для всех / ВОЗ, Европейское региональное бюро, Копенгаген. - М.: Медицина, 1993. - 319 с.

4. Лукьянова Е.М. Состояние педиатрической науки и практики в Украине в конце XX века // Педиатрия на рубеже XX и XXI веков: Тез. докл. конф. педиатров Украины. - Днепропетровск, 1996. - С. 3-7.
5. Здоров'я дітей та жінок в Україні. - Київ: ЮНІСЕФ-ПРООН, 1997. - 152 с.
6. Бобильова О.О. Медичні наслідки Чорнобильської катастрофи в Україні // Педиатрия на рубеже XX и XXI веков: Тез. докл. конф. педиатров Украины. - Днепропетровск, 1996. - С. 55-59.
7. The main socio-demographic indices in Ukraine and neighbouring countries // *Wid. Hith. Rep. (WHO)*. - 1996.
8. Проданчук Н.Г., Антипенко Е.Н. Показатели репродуктивной функции населения Украины // Медицина Украины. - 1996. - № 4. - С. 4-7.
9. Народное хозяйство СССР в 1990г.: статистический ежегодник. - М.: Финансы и статистика, 1991. - 750 с.
10. Статистичний щорічник України за 1995 рік. - Київ: Техніка, 1996. - 576 с.
11. Разумов А.Н. Здоровье нации как социальный механизм стабильного благополучия общества // Вестник РАМН. - 1997. - № 4. - С. 15-18.
12. Winkelstein W. Determinants of worldwide health // *Amer. J. Publ. Hlth.* - 1992. - Vol. 82, № 4. - P. 931-932.
13. Шаповалова В.А., Толочко В.М. Перспективные направления разработки новых препаратов для детей // Фармаком. - 1995. - № 5/6. - С. 29-31.
14. Детские болезни. Под ред. Исаевой Л.А. - М.: Медицина, 1997. - 592 с.
15. Безруков Л.О., Богуцька Н.К., Колоскова О.К. та ін. Поліфакторність клінічного феномену частих гострих респіраторних захворювань у вихованців дитячих установ із різних за георадіохімічною характеристикою місць помешкання // Галицьк. Лікар. Вісник. - 1997. - Том 4, № 2. - С. 11-13.
16. Коренев Н.М., Санников В.М., Бориско Г.А. и др. Влияние некоторых факторов окружающей среды на состояние здоровья дошкольников // Охрана здоровья детей и подростков: Респ. межвед. сб. - К., 1992. - Вып. 23. - С. 3-6.
17. Яценко В.П., Афонина Г.Б., Белый А.В. и др. Свободнорадикальные механизмы радиопоражаемости клеточных мембран // Доповіди НАН України. - 1997. - № 10. - С. 174-178.
18. Руднев М.І. Біологічні ефекти радіації та шляхи їх корекції // Фармац. журн. - 1996. - № 2. - С. 11-14.
19. Москалев Ю.И. Отдаленные последствия ионизирующих излучений. - Москва: Медицина, 1991. - 304 с.
20. Шкіряк-Нижник З.А. Здоров'я дітей в Україні в післячорнобильський період // Педиатрия на рубеже XX и XXI веков.: Тез. докл. конф. педиатров Украины. - Днепропетровск, 1996. - С. 138-142.
21. McMichael A.J. Global Environmental change and human population health: A Conceptual and Scientific. - 1993. - Vol. 22, № 1. - P. 1-8.
22. Children at risk from ozone air pollution. - U.S., 1991-1993 // *MMWR.* - 1995. - Vol. 44, № 16. - P. 309-312.
23. Гусель В.А., Маркова И.В. Справочник педиатра по клинической фармакологии. - Л.: Медицина, 1989. - 300 с.
24. Солошенко Э.Н. Лекарственная болезнь: клиника, патогенез, диагностика, лечение и профилактика // Харьковский Мед. Журн. - 1996. - № 1-2. - С. 42-46.
25. Лекарственные средства для детей: Справочник по безопасной и эффективной терапии / ВОЗ, Европейское национальное бюро, Копенгаген. - М.: Медицина, 1991. - 219 с.
26. Global distribution of deaths by main causes, 1993. WHO // *Wid. Hith. Rep.* - 1995. - P. 1-48.
27. Корженкова М.П., Платонова Т.В. / Лыткина И.Н. Здоровье населения и среда обитания: Бюллетень. - 1993. - № 1. - С. 13-14.

28. Агарков В.И., Гребняк Н.П., Клименко А.И. и др. Состояние здоровья детей как критерий качества окружающей среды // Социальная гигиена, организация здравоохранения и истории медицины: Респ. межвед. сб. - К., 1992. - Вып. 23. - С. 43-46.
29. Студеникин М.Я., Ефимов А.А. Экология и здоровье детей // Педиатрия на рубеже XX и XXI веков: Тез. докл. конф. педиатров Украины. - Днепропетровск, 1996. - С. 13-16.
30. Денисов М.Ф. Актуальные проблемы экпатологии системы пищеварения у детей // Там же. - С. 73-75.
31. Ивановская Т.Е. Иммунная система и ее связь с характером инфекционного процесса у детей // Арх. патол. - 1983. - № 7. - С. 3-13.
32. Философова М.С., Шниткова Е.В. Методологические подходы к изучению влияния перинатальной патологии на рост и развитие детей раннего возраста // Весник Ивановской мед. академии. - 1996. - Т. I, № 3-4. - С. 61-63.
33. Макарова З.С. Значение степени отягощенности наследственности в оценке состояния здоровья детей раннего возраста // Здравоохранение Рос. Федерации. - 1992. - № 2. - С. 8-9.
34. Полька Н.С. Актуальные проблемы профилактической медицины детей и подростков в Украине // Мед. вести. - 1997. - № 3. - С. 2-4.
35. Няньковський С.Л., Ткаченко С.К., Тимочко М.Ф., Бакум І.В. Медико-соціальні аспекти поліклінічної реабілітації дітей, що часто хворіють // Практична медицина - 1997. - № 1-2. - С. 12-17.
36. Programme for the control of acute respiratory infections. Recent developments // Weekly Epidemiol. Record. - 1993. - № 48. - P. 353-357.
37. Chesney P.J. The escalating problem of antimicrobial resistance in streptococcus pneumoniae // AJDC. - 1992. - Vol. 146, № 8. - P. 912-915.
38. Falsey A.R., Betts R.F. Viral pneumonia still: a force to be reckoned with // J. Respir. Dis. - 1993. - Vol.14, № 1. - P.31-54.
39. Examination of drinking water-mutagenic activity / Glatz B.A., Chriswell C.D., Arquella V.D. et al. // Amer. Water. Work. Assos. - 1978. - V.70. - P. 465-468.
40. Hardy S.C., Kleiman R.E. Fat and cholesterol in the diet of infants and young children: implications for growth, development, and long-term health // J. Pediatr. - 1994. - Vol. 125, 5, Part 2. - P. 69-77.
41. Monteleone C.A., Sherman A.R. Nutrition and asthma // Arch. Intern. Med. - 1997. - Vol. 157, № 1. - P. 23-34.
42. Rome K.S., Rome K.J. Synthetic food coloring and behavior: a dose response effect in a double-blind, placebo-controlled, repeated-measures study // J. Pediatr. - 1994. - Vol. 125, № 5, Part 1. - P. 689-690.
43. Kumar A., Rawlings R.D., Beaman D.C. The mystery ingredients: sweeteners, flavorings, dyes, and preservatives in analgesic (antipyretic, antihistamine) decongestant, cough and cold, antidiarrheal, and liquid theophylline preparations // Pediatrics. - 1993. - Vol. 91, № 5. - P. 927-933.
44. Effects of environment and passive smoking on the respiratory health of children / Forastiere F., Cordo G., Michelozzi P., et al. // Int. J. Epidemiol. - 1992. - Vol. 21, № 1. - P. 66-73.
45. Короленко Є.С. Про діяльність органів та закладів схорони здоров'я у 1995 році, і заходи щодо її стабілізації // Фармац. журн. - 1996. - № 2. - С. 54-61.
50. Бурчинский С.Г. Новые средства фармакотерапии простудных заболеваний // Аптека. -1997. - № 41. - С. 4.

Резюме

Тихонов О.І., Ткачук І.О., Назарук С.М.

Вплив різноманітних факторів на стан здоров'я дитячого населення України

Ріст дитячої захворюваності останніх років тісно пов'язаний із комплексним впливом на зростаючий організм дитини соціально-гігієнічних, медико-біологічних, екологічних та економічних показників. Стаття присвячена аналізу стану здоров'я дітей та вивченню впливу на нього різноманітних факторів.

Summary

Tikhonov A.I., Tkachuk I.A., Nazaruk S.N.

Effect of various factors on the state of health of the children's population of the Ukraine

The growth of children's morbidity in recent years is closely bound with the complex effect of social and hygienic, medical and biological, ecological and economical factors on the growing child's organism. This article is concerned with the children's health condition and the study of various factors impact on it.

Тихонов Александр Иванович (р.1938). Окончил Харьковский фармацевтический институт. Проректор по научной работе НФАУ (1991). Заведующий кафедрой аптечной технологии лекарств НФАУ (1982). Доктор фарм. наук (1983). Профессор (1986). Академик АН технологической кибернетики Украины (1993).

Ткачук Ирина Алексеевна. Окончила Харьковский фармацевтический институт (1992). Кандидат фарм. наук.

Назарук Светлана Николаевна. Окончила Украинскую фармацевтическую академию (1997).

Організація діяльності фармацевтичних підприємств

УДК 614.27

Толочко В.М., Друговина Е.А., Гудзенко А.П.
Национальная фармацевтическая академия Украины
ГКПП «Фармація» Луганской области

Состояние и перспективы материально-технического обеспечения фармацевтической деятельности негосударственных коммерческих предприятий

Фармацевтическая деятельность негосударственных коммерческих предприятий (НП), как и аптечных учреждений, требует соблюдения определенных условий, в т.ч. для хранения и реализации лекарственных средств (ЛС), а также других товаров медицинского назначения. Достичь этого можно путем формирования необходимого состава производственных и дополнительных помещений и их площадей. Авторами изучено существующее состояние фармацевтической деятельности НП по направлениям. Показана его значительная вариабельность из-за отсутствия единых подходов к формированию. Предложена методика определения рациональной численности помещений и их общей площади для осуществления фармацевтической деятельности НП по направлениям. В основе этой методики лежат многофакторные математические модели, отражающие объем фармацевтической деятельности НП.

Фармацевтическая деятельность негосударственных коммерческих предприятий (НП), как и аптечных учреждений, требует соблюдения определенных условий, в т.ч. для хранения и реализации лекарственных средств (ЛС), других товаров медицинского назначения, обслуживания посетителей и лечебно-профилактических учреждений, соблюдения санитарно-гигиенических, противопожарных требований и т.д. Достичь этого можно путем формирования необходимого состава производственных и дополнительных помещений и их площадей.

В Постановлении Кабинета Министров Украины от 12.05.1997 г. № 447 даются нормы минимального состава и размеров площадей помещений аптек - субъектов хозяйствования, но ничего не сказано о механизме формирования (регулирования) этих нормативов для НП. Соблюдение таких нормативов необходимо для достижения оптимальных показателей в зависимости от фактического объема фармацевтической деятельности НП и, тем самым, для обеспечения контроля затрат на их содержание и обслуживание. Это предопределило цель нашего исследования.

Объектом изучения явилось материально-техническое обеспечение фармацевтической деятельности НП различных регионов Украины (более 60 объектов). Для этого использовались современные экономико-статистические методы, математическое моделирование на ЭВМ типа IBM и программный продукт «Stat GRAF».

Исследования показали, что фармацевтическая деятельность НП материально-технически обеспечена недостаточно, в т.ч. соста-

вом помещений и их площадями. Отсутствие единых подходов проявляется в колебаниях показателей в пределах направлений (оптовая, розничная, смешанная реализация) и по отдельным НП. Например, 37.5 % НП не имеют специальных помещений для хранения ЛС и товаров медицинского применения, 29.7 % НП фармацевтическую деятельность осуществляют в приспособленных помещениях, имеющих недостаточную площадь, а 13.5 % НП вообще не имеют необходимых условий [1,2]. Следовательно, помещения и площади НП используются не одинаково эффективно.

Так, сравнительным сопоставлением объемов месячного товарооборота и площадей выявлено, что загруженность 1 м² площади колеблется в широких пределах: от 2.1 до 472 \$ или составляет в среднем 86.6 \$. Соответственно, загруженность помещений по товарообороту также колеблется от 60 \$ до 12.5 тыс. \$ на одно помещение или составляет в среднем 6.1 тыс. \$.

Полученные данные подтверждают ранее сделанный вывод о необходимости регулирования состава помещений и площадей НП, что и послужило основанием дальнейшего поиска путей решения поставленной задачи.

Определено, что наиболее правильным подходом к нормированию количества помещений и их общей площади является построение многофакторных математических моделей, которые предоставляют возможность учитывать одновременно несколько важнейших показателей объема фармацевтической деятельности НП. Такие модели были получены методом расчета оценочных критериев (коэффициентов Стьюдента и Фишера, ко-

эффицентов парной и множественной корреляции, коэффициента Дарбина-Уотсона, отклонений коэффициентов регрессии и др.) [3,4].

Из Табл. 1 видно, что, в зависимости от направления фармацевтической деятельности НП, математические модели включают разные сочетания показателей-переменных.

Таблица 1

Математические модели расчета количества помещений для осуществления фармацевтической деятельности НП (по направлениям)

№	Направления реализации	Математические модели
1.	Оптовая торговля	$P_o = 8.5356 - 0.2374 \cdot C + 0.0556 \cdot S$
2.	Розничная Торговля	$P_p = 0.6892 + 0.0091 \cdot L - 0.00015 \cdot T_s - 0.00029 \cdot T_c$
3.	Смешанная торговля	$P_c = 1.1735 + 0.4917 \cdot C - 0.0450 \cdot T_n$

Примечания:

P_o, P_p, P_c — оптимальное количество помещений для определенного объема фармацевтической деятельности НП;

C — среднегодовая численность специалистов;

S — общая площадь помещений для фармацевтической деятельности НП, в метрах квадратных;

L — среднегодовая номенклатура ЛС;

T_s — среднемесячный товарооборот в расчете на 1 м² общей площади, \$;

T_c — среднемесячный товарооборот в расчете на одного специалиста;

T_n — среднемесячный товарооборот в расчете на одно наименование ЛС;

Числовые показатели — постоянные коэффициенты регрессии.

По принятой схеме получены также оптимальные математические модели расчета общей площади помещений для осуществления фармацевтической деятельности НП по направлениям. Наиболее предпочтительные из них приведены в Табл. 2.

Таблица 2

Математические модели расчета общей площади помещений для осуществления фармацевтической деятельности НП (по направлениям)

№	Направления реализации	Математические модели
1.	Оптовая торговля	$S_o = 58.5257 + 0.0029 \cdot T - 1.1459 \cdot C$
2.	Розничная торговля	$S_p = 23.5782 + 1.0334 \cdot L + 16.8486 \cdot C$
3.	Смешанная торговля	$S_c = 9.8860 + 0.0201 \cdot T + 0.5310 \cdot L$

Примечание:

S_o, S_p, S_c — оптимальная общая площадь помещений для определенного объема фармацевтической деятельности НП, в метрах квадратных.

Из Табл. 2 видно, что, как и в первом случае, в зависимости от направлений фарма-

цевтической деятельности НП, математические модели включают разные сочетания показателей-переменных.

Практическое использование созданных математических моделей показало, что в расчетах целесообразно придерживаться общепринятых математических правил. С целью определения рационального количества помещений и их общей площади для осуществления фармацевтической деятельности НП по направлениям выполняются расчеты путем введения числовых значений показателей-переменных. При этом выполняются обычные математические расчеты с последующим округлением значений по правилу: значения 0.5 и более принимается за 1.0, а значения менее 0.5 — отбрасываются.

Разработанная методика определения рационального количества помещений и их общей площади для осуществления фармацевтической деятельности НП утверждена УО "Укрфармация" МЗ Украины и рекомендована для практического использования [5].

Выводы

1. Изучено существующее состояние материально-технического обеспечения фармацевтической деятельности НП по направлениям. Показана его значительная вариабельность из-за отсутствия единых подходов к формированию необходимого состава производственных и дополнительных помещений и их площадей.

2. Предложена методика определения рационального количества помещений и их общей площади для осуществления фармацевтической деятельности НП по направлениям. В основе этой методики лежат многофакторные математические модели, отражающие объем фармацевтической деятельности НП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Толочко В.М., Хоменко В.Н. Коммерческие структуры в сфере производства и реализации лекарственных препаратов // Фармаком. — 1996. — № 4/5. — С. 57-58.
2. Толочко В.М., Хоменко В.М. До питання про фармацевтичну діяльність недержавних установ (організацій) на сучасному етапі ринкових відносин // Фармац. журн. — 1996. — № 4. — С. 110-112.
3. Кокс Д., Спелл Э. Прикладная статистика: Принципы и примеры / Пер. с англ. Е.А.Чепурина; Под ред. Ю.К. Беляева. — М.: Мир, 1984. — 200 с.
4. Общая теория статистики /А.Я. Боярский, Л.Л.Викторова, А.М. Гольдберг и др.; Под ред. А.М. Гольдберга, В.С. Козлова. — М.: Финансы и статистика, 1985. — 367 с.
5. Методичні рекомендації по регулюванню фармацевтичної діяльності недержавних комерційних установ (підприємств) на сучасному етапі формування їх мережі: Методичні рекомендації / Склад.: В.М. Хоменко, В.М. Толочко. — Київ, 1997. — 15 с.

Резюме

Толочко В.М., Друговіна О.А., Гудзенко О.П.

Стан та перспективи матеріально-технічного забезпечення фармацевтичної діяльності недержавних комерційних підприємств

Фармацевтична діяльність недержавних комерційних підприємств (НП), як і аптечних установ, потребує дотримання відповідних умов, у тому числі для зберігання і реалізації лікарських засобів (ЛЗ), а також інших товарів медичного призначення. Досягнути цього можливо шляхом формування необхідного складу виробничих і допоміжних приміщень та їх площ. Авторами вивчений існуючий стан фармацевтичної діяльності НП за напрямками. Показана його значна варіабельність з-за відсутності єдиних підходів до формування. Запропонована методика визначення раціональної чисельності приміщень та їх загальної площі для здійснення фармацевтичної діяльності НП за напрямками. В основі цієї методики лежать багатофакторні математичні моделі, що відбивають об'єм фармацевтичної діяльності НП.

Summary

Tolochko V.M., Drugovina E.A., Gudzenko A.P.

The present state and perspectives of logistics of pharmaceutical activities of non-state commercial enterprises

The pharmaceutical activities of non state-owned commercial enterprises (NSE), as for the pharmacy institutions,

needs in following certain conditions, including those for storage and sale of medicinal agents (MA) as well as of other medicinal goods. It may be achieved by forming of necessary composition of production facilities and areas. Authors studied the present state of pharmaceutical activities of NSE by the trends. The substantial variability of one owing to the lack of unified approach to this forming is demonstrated. The procedure for determination of proper number of facilities and the total area of ones for the implementation of pharmaceutical activities of NE by the trends is proposed. The multi-factor mathematical models reflecting the volume of NSEs' pharmaceutical activities underline this procedure.

Толочко Валентин Михайлович. Доктор фарм. наук (1988). Професор (1989). Директор Інститута підвищення кваліфікації спеціалістів фармації (ІПКВФ) (1993).

Друговіна Елена Анатолієвна. Провізор (1996).

Гудзенко Александр Павлович. Генеральний директор Государственного коммунального производственного предприятия "Фармация" Луганской области.

Історія вітчизняної фармації

Пропонуємо Вашій увазі рубрику «Історія вітчизняної фармації».

У ній передбачаються публікації про основні етапи становлення української фармацевтичної науки, з історії вітчизняних фармацевтичних підприємств, про видатних учених.

Запрошуємо до співробітництва усіх зацікавлених авторів.

Литвиненко В.И.

Государственный научный центр лекарственных средств

Иван Герасимович Зоз - ботаник, систематик и ресурсовед



Зоз Иван Герасимович (1903 — 1984)

Иван Герасимович Зоз родился 27 апреля 1903 года в Бахмутском уезде Екатеринославской губернии (ныне - село Верхнее Лисичанского района Луганской области).

Иван Герасимович по образованию - флорист-систематик и ботанико-географ, по опыту работы - ресурсовед лекарственных растений. В 1927 году он окончил агробиологический факультет Института народного образования (ныне Харьковский государственный университет им. В. Каразина). В 1927-1930 году учился в аспирантуре. В 1935 году был утвержден в звании доцента (протокол № 11 от 20.12.35 г.). В 1938 году защитил кандидатскую диссертацию (канд. биол. наук).

После окончания института трудился в области изучения флоры Украины. Им обработаны растения родов: *Heleocharis* R.Br., *Diplachne* P.B., *Cleistogenis* для издания "Флора УРСР" (Харьковское и Киевское издания) [12,21,27,28]. Изучены и описаны некоторые виды сем. лилейных (*Tulipa*, *Allium* и др.) [3,14,18,19] и другие растения [11,17,20].

Зоз исследовал растительность многих регионов Украины (степная целина Михайловского конного завода Сумской области, Конские плавни р. Днепр Запорожского округа, Хорольские болота и др.). При исследовании болот он выяснил страфиграфию и историю их происхождения [22]. Другие заметки ученого касаются количества кормофитных растений Украины [23], реликтов водной растительности Украины и Европейской части СССР [6], распространения *Ceratophyllum tanaiticum* Sappiegin. [4,7] и др. Коллекции, собранные И.Г. Зозом, хранятся в Харьковском государственном университете [1,10].

Значительное внимание в это время уделялось педагогической деятельности, о чем свидетельствует издание курса лекций для студентов "Систематика высших растений" [9].

В Харьковском научно-исследовательском химико-фармацевтическом институте Иван Герасимович работал с 1 октября 1948 года [92]. В институте он активно включился в ресурсоведческую работу по мобилизации естественных зарослей лекарственных растений Украины и других республик СССР. Каждый год заготавливались сотни образцов растений для первичного фитохимического и фармакологического скрининга. За четверть века в институте был создан гербарий лекарственных растений из нескольких десятков тысяч листов. И.Г. Зоз участвовал в подготовке кадров высшей квалификации. Под его руководством защитила кандидатскую диссертацию Черных Н.А.

Большая работа проводилась по интродукции дикорастущих отечественных и зарубежных лекарственных растений на опытном поле института.

Обобщая опыт работы по систематике высших растений, в 1949 году И.Г. Зоз описал новый вид молочая - Молочай степной (*Euphorbia stepposa* Zoz sp.nova) для издания «Флора Украины» [29,31].

В сотрудничестве с Михаилом Васильевичем Клоковым Иван Герасимович Зоз, как уже было отмечено выше, участвовал в создании изданий «Флора СССР» и «Флора Украины», для которых ими были написаны монографии по родам Цимбохазма - *Cymbochasma* (Endl.) Klok. et Zoz [32, 44], *Diplachne* P.B.[21], *Cleistogenes* [27], *Heleocharis* [28].

Ресурсоведческие работы были начаты с исследования растительности долины реки Донец [33] и продолжены описанием новых и редких растений Харьковской области [35,37,40,45], юга Украины, Северного Крыма [24,25]. Полученные результаты были обобщены в работе «Лекарственные растения Украины и их заготовка» [62].

Вместе с сотрудниками института Колесниковым Д.Г., Прокопенко А.П., Чернобаем В.Т., Максютиной Н.П., Тропш М.Я., Хаджам Я.И., Соколовой В.Е. Иван Герасимович принял участие в создании капитального труда «Атлас лекарственных растений СССР», изданного в 1962 году [105]. В этой книге ими представлены материалы по амми зубной [48], желтофиоли садовой [49], мелиссе лекарственной [50], полыни обыкновенной [51], хохлатке полой [52], чернокорню лекарственному [53].

Целый период в деятельности института, начиная с 60-х годов, посвящен выделению, изучению химической структуры и биологической активности сердечных гликозидов из рядов карденолидов и буфодиенолидов.

И.Г. ЗОЗ был одним из организаторов мобилизации сырьевых ресурсов и поиска новых источников сердечных гликозидов [38,39].

Вместе с Н.А. Черных и Н.Ф. Комиссаренко [47,55,73] им проведены сравнительные исследования ландыша майского, л. закавказского и л. дальневосточного (л. Кейске) и показано, что все три вида могут быть источниками карденолидов и применяться для производства настойки ландыша и коргликона.

Выявление анатомо-морфологических особенностей и определение химического состава ландыша Кейске позволило организовать производство препаратов ландыша на Дальнем Востоке (Хабаровский ХФЗ) [73].

Важная работа проведена по мобилизации карденолидсодержащего сырья среди видов вязеля [66,67,70,74,75], птицемлечника [65] и желтушника [56].

В условиях Опытного поля института впервые была интродуцирована клубнелуковица бовии вьющейся - редчайший источник буфодиенолидов — и выращено ее сырье [54]. Таким образом, были обеспечены сырь-

ем полупромышленные наработки буфодиенолидов для фармакологических и клинических исследований [106].

Еще одним источником буфодиенолидов является морозник карпатский и морозник кавказский, из которых были получены лекарственные препараты корельборин П и корельборин К [34,36,38,106].

Важное теоретическое и практическое значение имеют обзорные работы И.Г. Зоза по распространению карденолидов и буфодиенолидов в растительном мире [58,59,60]. Эти исследования имели общенаучное значение, и были отражены в работе И.Г. Зоза и Н.Ф. Комиссаренко «О географическом распространении карденолидов и буфодиенолидов по лику Земли», опубликованной в Докладах АН СССР [63].

Результаты многолетних работ по ресурсоведению лекарственных растений, источников сердечных гликозидов, использованы в создании ряда лекарственных препаратов и обобщены в диссертации И.Г. Зоза на соискание ученой степени доктора биологических наук [80] на тему «Растительные ресурсы сердечных гликозидов», защищенной в 1974 году в Ботаническом институте имени В.Л. Комарова АН СССР.

В работе изложены данные по изучению 285 видов растений, относящихся к 14 семействам.

Растения, содержащие сердечные гликозиды, были проанализированы ученым в соответствии с химической структурой карденолидов и буфодиенолидов. При этом были учтены цис-А/В, транс-А/В, Δ^4 - и Δ^5 -ряды.

Виды рода Морозник с буфодиенолидами цис-А/В-ряда распространены между 35° и 54° с. ш., виды р. *Urgenia* с буфодиенолидами цис-А/В и Δ^4 -рядами - 27° и 47° с. ш., а виды р. *Bowiea* с буфодиенолидами цис-А/В-, транс-А/В- и Δ^4 -рядами - между 17° и 35° южной широты, т.е. растения с разной формой стероидного скелета имеют различный ареал распространения.

Более ярко распределение по географическим зонам проявляется для растений, содержащих карденолиды.

Виды 26 родов, содержащие карденолиды цис-А/В-ряда, распространены на всех континентах, кроме Австралии. В юго-западной Европе встречаются виды Δ^4 -ряда (р. вязель). В средиземноморской подобласти, субтропиках и тропиках наряду с видами, содержащими карденолиды цис-А/В-ряда (7 видов из 7 родов), произрастают виды с карденолидами цис-А/В-ряда и транс-А/В-ряда (5 видов), виды с карденолидами транс-А/В-ряда и Δ^5 -

ряда (2 вида) и *Digitalis canariensis* L. с карденолидами цис-А/В-ряда, транс-А/В-ряда, Δ^4 - и Δ^5 -ряда.

Эти данные позволяют говорить о закономерном широтном распространении растений, содержащих сердечные гликозиды.

В холодных и умеренных странах распространены виды с карденолидами и буфодиенолидами цис-А/В-ряда, на юге Европы - виды с формой Δ^4 -ряда, в Средиземноморье - с формой транс-А/В-ряда и в тропиках и субтропиках виды - со 2-, 3- и 4- формами структур.

Объяснением такого распространения может служить гипотеза о тропическом происхождении цветковых растений, в которых предположительно имелись все формы стероидного скелета. В миграции на запад и на север основным фактором распространения растений, содержащих карденолиды и буфодиенолиды, был солярный фактор, который, наряду с земными факторами, определил их распространение по земной поверхности.

На основе изучения сердечных гликозидов, как и других химических соединений (кумаринов, флавоноидов, иридоидов), можно установить связь между химическим составом и положением растений в системе на нескольких уровнях. Это подтверждается на полиморфных видах *Strophanthus sarmentosus* и *Acocanthera schimperii* s.l., в которых химические расы отличаются и морфологически.

Одна из глав диссертации И.Г. Зоза посвящена хемотаксономическому исследованию растений семейства зонтичные (кумарины и фурукумарины), губоцветные (флавоноиды и оксикоричные кислоты), гвоздичные (гликофлавоноиды и кумарины), норичниковые (иридоиды), крестоцветные (флавоноиды и карденолиды) и др.

Среди растений семейства зонтичные исследованы 14 видов борщевика [46], 4 вида *Cachrys* L. [57]. Проведено хемотаксономическое изучение трех смежных родов *Pragnos*, *Cachrys* и *Cryptodiscus* [64]. По анатомическим и химическим признакам секция *Intacta* Kuzm. должна быть перенесена в род *Cachrys* или *Cryptodiscus*. Дальнейшее изучение видов *Ostericum*, *Angelica*, *Archangelica* и *Coelopleurum* показало, что по морфологическим и химическим признакам требует переноса из рода *Angelica* в род *Ostericum* секция *Gomphopetalum* с тремя видами, а виды *A. ternata*, *A. brevicaulis* - в род *Coelopleurum* [61]. Из 68 видов рода *Ferula* L. все 6 подродов получили четкую характеристику по со-

ставу кумаринов и их количественному содержанию [71].

Значительное внимание было уделено хемосистематическому изучению отдельных видов, родов, подсемейства и всего семейства губоцветные.

При изучении особенностей химического состава и распределения по всему ареалу шлемника обыкновенного - *Scutellaria galeculata* L. показано, что это комплексный вид и из него может быть выделен ряд отдельных таксонов на уровне самостоятельных видов [85].

Род чабреца был обследован в объеме практически всех видов флоры Украины (35 видов). При этом определен комплекс соединений, характерный для рода, и четкая связь между биохимическим профилем видов и положением таксонов в системе рода, предложенной М.В. Клоковым [69].

Еще одним изученным родом из флоры Украины, был пикульник (*Galeopsis* L.) (5 видов). Установлено, что для представителей этого рода характерно наличие комплекса из флавоноидов (апигенин, лютеолин и их гликозиды) и коричных кислот (кофейная, хлорогеновая и 1-кофеилхинная). В подроде *Ladanum*, а также видах *G. pubescens* и *G. speciosa* дополнительно выявлены метиловые эфиры скутеллареина и их гликозиды.

На основе морфологических, анатомических и химических признаков сделано предположение, что виды подрода *Tetrahit* можно разделить на три ряда: 1- ряд с видом *G. pubescens*, 2-ряд с *G. speciosa*, 3-ряд с видами *G. tetrahit* и *G. bifida* [72].

При изучении подсемейства *Ajugoideae* с видами родов *Ajuga* L., *Teucrium* L. и *Rosmarinus* L. выявлены характерные химические признаки для каждого из видов и родов. По химическому составу, в частности, по содержанию розмариновой кислоты, виды розмарина более свойственны подсемейству *Stachyoideae* [76].

В ходе изучения фенольных соединений различных видов и родов семейства губоцветные были отмечены некоторые особенности, характерные для отдельных таксонов. Например, только у представителей рода яснотка встречаются 5-гликозиды флавонолов [88].

Ранее отмеченные в растениях "дубильные вещества" оказались производными оксикоричных кислот, в том числе и розмариновой кислоты [81]. Розмариновая кислота, иридоиды, производные флаванонов, флавонов и флавонолов позволили выявить специфику отдельных триб и подсемейств в семей-

стве губоцветные [108]. Обобщение химических и анатомо-морфологических данных позволило высказать предположение о разделении семейства губоцветные на две естественные группы: одну - по содержанию флавоноидов, оксикоричных кислот, иридоидов, другую — по строению семядольных листочков и другим признакам [89].

Совместно с Дармограем В.Н., Литвиненко В.И., Комиссаренко Н.Ф. и другими авторами в семействе гвоздичные были изучены виды качима [68] и грыжника [87], а также сделаны хемотаксономические обобщения по значительному числу родов семейства [79]. В частности, выявлено характерное распространение в видах большинства родов флавоновых С-гликозидов, и только в видах грыжника и близких ему родах найдены флавонолы и их гликозиды, в редких случаях находили одновременно флавоны и флавонолы.

Растения семейства крестоцветные стали объектами исследования И.Г. Зоза и И.Ф. Макаревича еще в 1964 году [56]. Виды желтушника были и остались перспективными источниками сырья для производства сердечных гликозидов и препаратов на их основе [94].

Спустя 30 лет И.Ф. Макаревич с сотрудниками [107] привели обобщающую сводку по распространению карденолидов во многих видах желтушника, желтофиоли (хейрантус), сирени и др. К настоящему времени изучено около 40 видов семейства и выделено 75 агликонов и гликозидов карденолидной природы, в том числе 50 новых.

Наряду с карденолидами из растений семейства крестоцветные выделены и исследованы флавоноиды из 82 видов из 34 родов [78].

Совместно с М.И. Борисовым проведены хемотаксономические исследования среди видов ясменника и подмаренника [82,83,84]. В этих растениях наряду с флавоноидами и иридоидами значительный интерес представляют производные антраценов, которые использованы в качестве химических признаков и для прогноза поиска этих групп соединений.

Было также установлено, что иридоидные соединения являются специфическими соединениями для растений семейства норичниковые [77].

Наряду с упомянутыми выше исследованиями, большая работа проводилась И.Г. Зозом по созданию фитохимических лекарственных препаратов.

Одним из первых фотосенсибилизирующих препаратов был псорален, используемый

наряду с другими фурукумаринами в качестве лекарственного средства. Поэтому важным представлялся поиск источников его получения среди растений отечественной и зарубежной флоры. Итоги такого поиска отражены в работе И.Г. Зоза "Географическое распространение растений, содержащих псорален" [86].

Природным препаратом, также получившим признательность в отечественной медицине, является келлин [94].

Этот препарат применяется с 1958 года [41]. Иван Герасимович много сил приложил интродукции и введению в культуру амми зубной [30], из плодов которой получают келлин [42]. До сих пор амми зубная выращивается в совхозах лекарственных растений и перерабатывается не только в келлин, но и в ависан [48].

Много внимания в институте было уделено созданию препаратов из растений видов раувольфии (резерпин, раунатин) и организации их промышленного производства. Сырье для них до сих пор импортируется, поэтому важной работой было описание резерпинсодержащих растений зарубежной флоры [43].

Таким образом, в работе И.Г. Зоза можно выделить следующие периоды творческой деятельности:

1-й период - 1927 - 1940 гг. Работа флористом - систематиком и ботанико-географом. Описание новых видов растений, подготовка материалов для двух изданий «Флора Украины», обследование растительности плавней р. Конки - восточного притока Днепра, плавней, болот и торфовищ рек Хорол и Донец, а также степной растительности Михайловской целины Сумской области [2-22,26].

При этом был собран огромный гербарный материал, пополнявший коллекцию Гербария Харьковского университета и, в частности, его Научно-исследовательского института ботаники. В этот период закладывалась большая творческая и общечеловеческая дружба с одним из крупнейших систематиков Украины и Советского Союза Михаилом Васильевичем Клоковым, длившаяся всю жизнь.

За это время Зозом И.Г. опубликовано 27 работ и защищена диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук (1938 год) [90-92].

2-й период начался с 1941 года (включал период Великой Отечественной войны 1941-1945 гг.) и продолжался до 1948 года, когда И.Г. Зоз поступил на работу в Харьковский

научно-исследовательский химико-фармацевтический институт.

3-й период - 1949 - 1973 гг. Работа в Харьковском научно-исследовательском химико-фармацевтическом институте. За это время опубликовано более 50 работ и подготовлена диссертация на соискание ученой степени доктора биологических наук на тему: "Растительные ресурсы сердечных гликозидов", защищенная в Ботаническом институте имени В.Л. Комарова в Ленинграде в 1974 году.

4-й период - 1974 - 1984 гг. Иван Герасимович находился на заслуженном отдыхе, но не порывал творческих связей с институтом и его сотрудниками. В этот период и в последующие годы подведен итог многолетних исследований, при постоянном сотрудничестве с Иваном Герасимовичем были защищены кандидатские и докторские диссертации В.Т. Чернобая [108], А.П. Прокопенко [109], Н.П. Максютинной [110], Н.Ф. Комиссаренко [112], И.Ф. Макаревича [111], Литвиненко В.И. [113], Поповой Т.П. [115], Гриценко Е.Н. [114] и многих других.

Мы с благодарностью чтим память большого труженика и ученого, обладавшего энциклопедическими знаниями.

Его труд нашел воплощение в создании многих лекарственных препаратов на основе карденолидов и буфодиенолидов, кумаринов и фурукумаринов, флавоноидов и иридоидов [93-103].

Его идеи ресурсоведческого поиска, хемотаксономии и развития исследований по созданию новых фитохимических препаратов нашли отражение в "Концепции создания препаратов природного происхождения» в Государственном научном центре лекарственных средств [103,104].

ЛИТЕРАТУРА

1. Zoz I.G., Lavrenko E.M. Semina a cl.E.M. Lavrenko et cl. I.G.Zoz ib distr. Zaporozje (pr. Et Popovo- Korskje plavny) a. 1927 collecta et determinata // Ind.Sem.Hort. et bot. Charkov, 1927. - P. 3-4.
2. Зоз І.Г. Знахідка кримсько-кавказької рослини *Veronica umbrosa* M.V. в межах Донецького кряжу // Вісник природознавства. - Харків, 1928.-Вип. 5-6. - С. 304-305.
3. Зоз І.Г., Лавренко Е.М. Рослинність цілини Михайлівського кінного заводу Сумського окр. / Український комітет охорони пам'яток природи. - Харків, 1928. - 36 .2. - 16 с.
4. Зоз І.Г. Нова знахідка *Ceratophyllum tanaiticum* Sapjegin на другій терасі р. Дніпра // Вісник природознавства. - Харків, 1931. - № 1-2. - С. 53-64.
5. Зоз І.Г., Лавренко Е.М. Растительность Конских плавней р. Днепра (Великого Луга) Запорожского окр.// Изыскания Нижнего Днепра. - 1931.- № 2.- С. 79-142.
6. Зоз І.Г. Релікти водяної рослинності України та Європейської частини РСФСР // Вісник природознавства.- Харків, 1931. - № 1-2. - С. 26-45.

7. Зоз І.Г. О *Ceratophyllum tanaiticum* Sapjegin // Изв. Ботан.сада АН СССР.-1932. - Т.30, № 3-4. - С. 403-413.
8. Зоз І.Г. Рослинність Михайлівської цілини на Сумщині // Журн. біо-ботан. циклу Всеукр. АН. - 1933. - № 3-4. - С. 157- 184.
9. Зоз І.Г. Систематика высших растений. Лекции для заочников. - Харьков, 1934. - 215 с.
10. Зоз І.Г. Научно-исследовательский институт ботаники при Харьковском ун-те (отдел цветковых растений 1932-1934) // Сов. ботаника. - 1935. - № 2. - С. 120.
11. Клоков М.В., Зоз І.Г. Про родову самостійність *Symbariae bogysthenicae* Pal. // Учен. записки Харків. держ. ун-ту. - 1935. - № 2-3. - С. 141-148.
12. Зоз І.Г. Рід *Heleocharis* R.Br. у флорі України // Флора України 1935. - Т.1. - С. 258-265.
13. Зоз І.Г. *Allium atroviolaceum* Boiss. на Україні // Учен. записки Харків. держ. ун-ту. - 1936. - № 4.
14. Зоз І.Г. *Allium scythicum* Zoz sp.n. // Там же.
15. Зоз І.Г. Generis *Heleocharis* R.Br. Florae Ucrainicae revisio// Тр. наук.-досл. ін-ту ботаніки Харків. держ. ун-ту.- Харків, 1936.-Вип.1.- С. 193-195.
16. Зоз І.Г. До умов місць зростання *Festuca arundinacea* Schreb. // Там же.
17. Зоз І.Г. Находка *Ammania verticillata* (ard.) Lam. в УССР // Природа. - 1936. - № 11.- С. 113.
18. Зоз І.Г., Клоков М.В. Нотатки про українську *Tulipa Bieberstei- niana* s. amp.// Тр. наук.-досл. ін-ту ботаніки Харків. держ. ун-ту. - Харків, 1936. - № 1. - С. 61-74.
19. Клоков М.В., Зоз І.Г. Нові *Liliaceae* з флори УРСР// Учен. записки Харків. держ. ун-ту. - 1936. - № 4. - С. 63-68.
20. Зоз І.Г. *Fritillaria meleagroides* Patrin. F. Lutea // Тр. наук.-досл. ін-ту ботаніки Харків держ. ун-ту. - Харків, 1936. - № 1. - С. 115.
21. Клоков М.В., Зоз І.Г. *Diplachne* P.V. // Флора УРСР. - Київ, 1937. - Т.1.
22. Зоз І.Г. До стратиграфії Хорольських торфовищ // Тр. наук.-досл. ін-ту ботаніки Харків держ. ун-ту.- Харків, 1937. - № 2. - С. 135-154.
23. Зоз І.Г. Количественные отношения во флоре кормофитов УССР // Природа. - 1937. - № 8. - С. 93-95.
24. Зоз І.Г. Нові і рідкі для УРСР рослини // Журн. ін-ту ботан. АН УРСР. - 1937. - № 13-14. - С. 203-206.
25. Зоз І.Г. Новый ситник юга УССР и Северного Крыма *Juncus Fominii* Zoz sp.n. // 36. праць, присв. пам'яті акад. О.В.Фоміна. - Київ, 1938. - С. 51-54.
26. Зоз І.Г. Хорольські болота // Геоботанічний збірник. - Київ, 1938. - № 2. - С. 111-166.
27. Клоков М.В., Зоз І.Г. Рід *Cleistogenes* // Флора УРСР. - Київ, 1940. - Т.2. - С. 196-203.
28. Зоз І.Г. Рід *Heleocharis* // Там же. - С. 418-437.
29. Зоз І.Г. Молочай степной *Euphorbia stepposa* Zoz sp. Nova // Флора СССР. - Л.; М, 1949. - Т. 14. - С. 401.
30. Зоз І.Г. Новое лекарственное растение амми зубная (*Ammi visnaga* L.Lam.) // Ботан. журн. - 1953. - Т.38, № 6. - С. 910-914.
31. Зоз І.Г. Молочай степний *Euphorbia stepposa* Zoz sp. nova // Флора УРСР.-Київ, 1955. - Т. 7.- С. 144.
32. Клоков М.В., Зоз І.Г. Род цимбохазма - *Symbochasma* (Endl.) Klok.et Zoz. // Флора СССР.- Л.; М, 1955.-Т. 22.- С. 801-803.
33. Зоз І.Г. Биологические типы речного долинного комплекса р. Донец // Ботан. журн. - 1956. - Т.41, № 8. - С. 1151-1160.
34. Зоз І.Г. Морозники - источник новых лекарственных средств // Ботан. журн. - 1956. - Т. 41, № 9. - С. 1318-1324.
35. Зоз І.Г. Новые и редкие растения для Харьковской области УССР // Ботан. журн. - 1956. - № 4. - С.575-578.
36. Тропш М.Я., Зоз І.Г., Ангарская М.А., Максименко Г.Н., Хаджай Я. И. Сердечные гликозиды корельборин

- П и корельборин К // Мед. пром-сть СССР. - 1957. - № 6. - С. 36-38.
37. Зоз И.Г. Клубни у хвоща большого // Природа. - 1958. - № 9. - С. 113.
38. Зоз И.Г., Хаджай Я.И. Корельборин П // Наука і життя. - 1958. - № 1. - С. 29.
39. Зоз И.Г. Комплексное использование *Gomphocarpus fruticosus* R.Br. // Ботан. журн. - 1958. - Т. 43, № 11. - С. 1620-1627.
40. Зоз И.Г. Ослиник двулетний - полезное растение // Природа. - 1958. - № 5. - С. 113-114.
41. Колесников Д.Г., Хаджай Я.И., Шубов М.И., Зоз И.Г., Прокопенко А.П. Новый отечественный препарат келлин // Сов. медицина. - 1958. - № 10. - С. 22-25.
42. Зоз И.Г. Введение в культуру амми зубной // Труды Ботан. ин-та им. Комарова В.А. АН СССР. Серия 6. - 1959. - Вып. 7. - С. 303-307.
43. Зоз И.Г. Резерпинсодержащие виды раувольфии // Ботан. журн.-1960. - Т.45, № 8. - С. 1219-1226.
44. Клоков М.В., Зоз И.Г. Род цимбохазма - *Symbochasma* (Endl.) Klok.et Zoz. // Флора УРСР. - Київ, 1960. - Т. 9. - С. 626-628.
45. Зоз И.Г., Черных Н.А. К биологии *Eriosynaphe longifolia* (Fisch.) DC // Докл. АН СССР. - 1961. - Т. 138, № 3. - С. 699-701.
46. Зоз И.Г., Комиссаренко Н.Ф., Чернобай В.Т., Колесников Д.Г. Кумарины плодов борщевиков и таксономия // Биохимия. - 1961. - Т. 26, № 6. - С. 980-983.
47. Зоз И.Г., Черных Н.А. Сравнительное изучение дальневосточного и восточноевропейского ландышей // Ботан. журн. - 1961. - Т. 46, № 4. - С. 562-569.
48. Зоз И.Г., Колесников Д.Г., Прокопенко А.П., Хаджай Я.И. Амми зубная - *Ammi visnaga* (Lam.) L. семейство зонтичных - Umbelliferae // Атлас лекарственных растений СССР. - М., 1962. - С. 34-37.
49. Зоз И.Г., Максютин Н.П., Соколова В.Е. Желтофиоль садовая (лакфиоль) - *Cheiranthus cheiri* L. Семейство крестоцветных - Cruciferae // Там же. - С. 180-181.
50. Зоз И.Г., Хаджай Я.И., Чернобай В.Т. Мелисса лекарственная - *Melissa officinalis* L. Семейство губоцветных - Labiatae // Там же. - С. 346-347.
51. Зоз И.Г., Колесников Д.Г., Польша обыкновенная (Чернобыльник) - *Artemisia vulgaris* L. Семейство сложноцветных - Compositae // Там же. - С. 458-459.
52. Зоз И.Г., Колесников Д.Г., Соколова В.Е. Хохлатка полая - *Corydalis cava* (L.) Schweigg. Et Koerte. Семейство димянковые - Fumariae // Там же. - С. 592-593.
53. Зоз И.Г., Тропп М.Я., Хаджай Я.И. Чернокорень лекарственный - *Synoglossum officinale* L. Семейство Вогатинасеae // Там же. - С.628-629.
54. Зоз И.Г. Бовиэя вьющаяся - *Bowiea volubilis* Harv. Ex Hook. // Ботан. журн. - 1963. - Т. 48, № 12. - С.1788.
55. Черных Н.О., Зоз И.Г. До фармакогнозії листків конвалії // Фармац. журн. - 1964. - № 5. - С. 71-73.
56. Макаревич И.Ф., Зоз И.Г. Исследование карденолидного состава желтушников // Мед. пром-сть СССР. - 1964. - № 5. - С.19.
57. Зоз И.Г., Комиссаренко Н.Ф., Чернобай В.Т., Колесников Д.Г. К таксономии и биохимии некоторых видов рода *Sachrys emend* C Koch. // Докл. АН СССР.-1965.- Т. 162, № 6.- С. 1423-1426.
58. Зоз И.Г., Комиссаренко Н.Ф., Черных Н.А. Буфадиенолид-карденолидсодержащие растения флоры СССР. Сообщ. 1 // Растит. ресурсы. - 1966. - Т. 2, вып. 3. - С. 433-454.
59. Зоз И.Г., Комиссаренко Н.Ф., Черных Н.А. Буфадиенолид-карденолидсодержащие растения флоры СССР. Сообщ. 2 // Там же. - 1967. - Т. 3, вып. 2. - С. 276-288.
60. Зоз И.Г., Комиссаренко Н.Ф., Черных Н.А. Буфадиенолид-карденолидсодержащие растения флоры СССР. Сообщ. 3. Семейство Аросупасеae Lindl. - сем. Scrophulariaceae Lindl. // Там же. - 1968. - Т. 4, вып. 1. - С.112-125.
61. Зоз И.Г., Прокопенко А.П. К хемотаксономии некоторых видов рода *Angelica*., и смежных родов *Ostericum Hoffm.*, *Archangelica Hoffm.*, *Colopleurum Ledeb.* // Там же. - Т. 4, вып. 4. - С. 478-485.
62. Зоз И.Г., Черных Н.О. Лікарські рослини України та їх заготівля // Фармац. журн. - 1968. - № 2. - 34-43.
63. Зоз И.Г., Комиссаренко Н.Ф. О географическом распространении карденолидов и буфодиенолидов по лику Земли // Докл. АН СССР. - 1968. - Т. 178, № 1. - С. 238-240.
64. Зоз И.Г., Комиссаренко М.Ф. До хемотаксономії деяких видів роду *Prangos* Lindl. і суміжних родів *Sachrys emend* C. Koch., *Cryptodiscus Schrenk.* // Фармац. журн. - 1969. - № 1. - С. 44-49.
65. Зоз И.Г., Черных Н.О. Рястка велика (*Ornithogalum magnum* Krasch. Et Schischk.) - нове джерело серцевих глікозидів // Фармац. журн. - 1969. - № 4. - С. 77-78.
66. Комиссаренко Н.Ф., Зоз И.Г. Химическое исследование семян *Coronilla varia* и некоторых других видов этого рода // Растит. ресурсы.-1969. - Т. 5, вып. 2. - С. 178-182.
67. Komissarenko N.F., Zoz I.G., Beletsky J.N., Sokolov V.S. Chemotaxonomischen Charakterisierung von *Coronilla scorpioides* und *S. repanda* // *Planta medica*. - 1969. - Bd.17, № 2.- S. 170-177.
68. Литвиненко В.И., Дармограй В.Н., Кривенчук П.Е., Зоз И.Г. Фенольные соединения некоторых видов *Gypsophila* L // Растит. ресурсы. - 1969. - Т. 5, вып. 3. - С. 369-379.
69. Литвиненко В.И., Зоз И.Г. Хемотаксономическое изучение видов *Thymus* L. с Украины // Там же. - Т. 5, вып. 4. - С.481-495.
70. Комиссаренко Н.Ф., Зоз И.Г. Хемотаксономическое изучение рода *Coronilla* L. // Растит. ресурсы. - 1970. - Т. 6, вып. 4. - С. 562-567.
71. Жуков Г.О., Прокопенко О.П., Зоз И.Г. До хемотаксономії деяких видів роду *Fegula* L. // Фармац. журн. - 1970. - № 1. - С. 71-75.
72. Гриценко О.М., Литвиненко В.И., Зинченко Т.В., Зоз И.Г. Хемотаксономічне вивчення роду жабрій (*Galeopsis* L.) родини губоцвітних (*Lamiaceae*) // Укр. ботан. журн. - 1970. - Т. 27, № 2. - С. 241-248.
73. Черных Н.А., Комиссаренко Н.Ф., Зоз И.Г. К хемотаксономии рода ландыш // Растит. ресурсы.- 1970. - Т. 6, вып. 3.- С. 407-409.
74. Зоз И.Г. К систематике рода *Coronilla* L. // Ботан. журн. - 1970. - Т. 55, № 7. - С. 982-986.
75. Зоз И.Г. Что такое *Coronilla hircana* Pril. Nota de *Coronilla hircana* Pril. // Новости систематики высших растений. - 1970. - Т.7. - С. 216-220.
76. Litvinenko V.I., Zoz I.G., Sokolov V.S. Chemotaxonomische Untersuchungen zur Unterfamilien *Ajujoideae* Benth. der *Lamiaceae* Lindley // *Planta medica*. - 1970. - Bd. 18, № 3. - S. 243-253.
77. Дьоготь А.В., Литвиненко В.И., Черных Н.О., Зоз И.Г. Іридоїди в родині ранникових // Фармац. журн. - 1972. - № 1. - С. 66-73.
78. Фурса Н.С., Литвиненко В.И., Зоз И.Г., Черных Н.А., Корещук К.Е. Перспективность исследования флавоноидных соединений видов семейства крестоцветных // Современные проблемы фармацевтической науки и практики: Тез. докл. 2 съезда фармацевтов УССР. - Киев, 1972. - С. 682-685.
79. Зоз И.Г., Литвиненко В.И., Дармограй В.Н. К хемотаксономии семейства *Saragrophyllaceae* Juss. // Тезисы 5-го делегатского ботанического общества. - Киев, 1973. - С. 149-150.
80. Зоз И.Г. Растительные ресурсы сердечных гликозидов: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. - Л., 1974. - 51 с.

81. Litvinenko V.I., Popova T.P., Simonjan A.V., Zoz I.G., Sokolov V.S. "Gerbstoffe" und Oxyzimtsaureabkomlinge in Labiateen// Planta medica. - 1975. - Bd. 27, № 4. - S. 372-380.
82. Борисов М.И., Зоз И.Г. К хемотаксономии видов *Asperula L.* // Растит. ресурсы. - 1975. - Т. 11, вып. 1. - С. 52-59.
83. Борисов М.И., Зоз И.Г. Хемотаксономическое исследование рода *Galium L.* // Растит. ресурсы. - 1975. - Т. 11, вып. 2. - С. 175-184.
84. Борисов М.И., Зоз И.Г. Хемотаксономическое исследование родов Ясменник и Подмаренник // Тез. Третьего Всесоюз. симпоз. по фенольным соединениям. - Тбилиси, 1976. - С. 70.
85. Попова Т.П., Пакалн Д.А., Черных Н.А., Зоз И.Г., Литвиненко В.И. Внутривидовая изменчивость фенольных соединений шлемника обыкновенного // Растит. ресурсы. - 1976. - Т. 12, вып. 2. - С. 232-236.
86. Зоз И.Г., Комиссаренко Н.Ф. Географическое распространение растений, содержащих псорален // Там же. - Т. 12, вып. 3. - С. 339-347.
87. Зоз И.Г., Комиссаренко Н.Ф., Черных Н.А. Хемотаксономическое изучение видов р. *Herniaria L.* флоры СССР // Там же. - Т. 12, вып. 2. - С. 411-414.
88. Литвиненко М.М., Зоз И.Г., Пакалн Д.А., Литвиненко В.И. Фенольные соединения рода яснотка // Тез. третьего Всесоюз. симпоз. по фенольным соединениям. - Тбилиси, 1976. - С. 100-101.
89. Зоз И.Г., Литвиненко В.И. О расчленении семейства *Lamiaceae Juss.* на естественные группы // Ботан. журн. - 1979. - Т. 64, № 7. - С. 989-997.
90. Михайлова М.Г. Флора та рослинність УРСР // Бібліографія АН. - Київ, 1935. - Т. 19. - С. 27.
91. Михайлова М.Г. Флора та рослинність УРСР // Бібліографія АН. Доповнення 1. - Київ, 1941. - С. 17.
92. Биографо-библиографический словарь. Русские ботаники (Ботаники России - СССР). - М.: МОИП, 1950. - Т. 3. - С. 380-381.
93. Харьковский научно-исследовательский химико-фармацевтический институт (к 50-летию со дня основания): Библиографический указатель. - Харьков, 1970. - 222 с.
94. Лекарственные средства: Каталог препаратов, разработанных в ГНЦЛС. - Харьков, 1995. - 265 с.
95. Литвиненко В.И., Комиссаренко М.Ф., Макаревич И.Х., Прокопенко О.П. Досягнення та перспективи створення рослинних лікарських препаратів // Фармаком. - 1994. - № 4. - С. 6-9.
96. Литвиненко В.И., Комиссаренко М.Ф., Макаревич И.Х., Прокопенко О.П. Досягнення та перспективи створення рослинних лікарських препаратів // Фармац. журн. - 1994. - № 5-6. - С. 75-81.
97. Дихтярев С.И., Ветров П.П., Комиссаренко Н.Ф., Литвиненко В.И., Макаревич И.Ф., Привалова Э.Г. О состоянии научных исследований в области создания фитохимических препаратов в Украине // Актуальные проблемы создания новых лекарственных средств: Тез. докл. Всерос. науч. конф. - СПб, 1996. - С. 87.
98. Аммосов А.С., Драник Л.И., Долганенко Л.Г., Литвиненко В.И. Лекарственные растения в современной медицине // Состояние и перспективы современного лекарствоведения: Материалы науч. - практ. конф. - Ярославль, 1997. - С. 112-113.
99. Литвиненко В.И. Состояние и перспективы создания флавоноидных препаратов // Состояние и перспективы современного лекарствоведения: Материалы науч. - практ. конф. - Ярославль, 1997. - С. 174.
100. Драник Л.И., Долганенко Л.Г., Литвиненко В.И., Аммосов А.С., Фурса Н.С. Состояние и возможности фитохимии, фитотерапии и фитокосметики // Новости медицины и фармации. Яринвест медикал. - 1998. - № 1. - С. 48-53.
101. 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.
102. Георгиевский В.П., Комиссаренко Н.Ф., Дмитрук С.Е. Биологически активные вещества лекарственных растений. - Новосибирск: Наука СО, 1990. - 333 с.
103. Георгиевский В.П., Макаревич И.Ф., Литвиненко В.И., Комиссаренко Н.Ф. Новые природные и полусинтетические биологически активные соединения ГНЦЛС. - Харьков: Основа, 1995. - 470 с.
104. Георгиевский В.П., Оболенцева Г.В. Концепция создания препаратов природного происхождения в Государственном научном центре лекарственных средств // Фармаком. - 1999. - № 3/4. - С. 27-38.
105. Атлас лекарственных растений СССР. - М.: Медгиз, 1962. - 703 с.
106. Резниченко А.А. Исследование буфодиенолидов морозника и бовизи вьющейся: Автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук. - Харьков, 1969. - 15 с.
107. Жерноклев К.В., Слюсарская Т.В., Ярмоленко Г.Н. Карденолидсодержащие растения семейства крестоцветных // Химия природ. соедин. - 1994. - № 3. - С. 303-320.
108. Литвиненко В.И. Деякі питання хімії й хемотаксономії родини губоцвітних // Рослинні ресурси України, їх вивчення та раціональне використання. - Київ, 1973. - С. 128-135.
109. Чернобай В.Т. Исследования в области природных и синтетических карденолидов: Автореф. дис. ... д-ра фармацевт. наук. - Львов, 1973. - 40 с.
110. Прокопенко А.П. Химическое изучение растений семейства зонтичных и разработка способов получения из них лекарственных препаратов: Автореф. дис. ... д-ра фармацевт. наук. - Тбилиси, 1974. - 48 с.
111. Макаревич И.Ф. Исследование в области сердечных гликозидов: Автореф. дис. ... д-ра хим. наук. - М, 1976. - 45 с.
112. Комиссаренко Н.Ф. Исследование биологически активных природных кислородсодержащих гетероциклических соединений: Автореф. дис. ... д-ра фармацевт. наук. - Харьков, 1979. - 49 с.
113. Литвиненко В.И., Химия природных флавоноидов и создание препаратов при комплексной переработке растительного сырья: Дисс. в форме науч. докл. ... д-ра химич. наук. - Харьков, 1990. - 78 с.
114. Гриценко Е.Н. Фитохимическое изучение рода *Piculium*: Автореф. дис. ...канд. фармацевт. наук. - Харьков, 1970. - 24 с.
115. Попова Т.П. Химическое и хемосистематическое изучение видов шлемника: Автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук. - Харьков, 1984. - 20 с.

Литвиненко Василий Иванович (р. 1932.). Окончил Харьковский фармацевтический институт (1959). Доктор хим. наук (1995). Профессор. Академик ИА Украины (2000). Зав. лабораторией фенольных препаратов ГНЦЛС (1980).

До відома розроблювачів АНД та виробників лікарських засобів

Лабораторія фармакопейного аналізу Науково-експертного фармакопейного центру на договірних засадах виконує такі види досліджень із біологічного контролю якості та стандартизації лікарських засобів

Перелік досліджень	Термін виконання, доба
I. Розробка АНД (розділ у ФС, пояснювальна записка)	
Розробка методу випробування на бактеріальні ендотоксини (кінетичний турбідиметричний метод, гель-тромб тест)	30
Розробка методу випробування на пірогени	25-30
Розробка методу випробування на вміст речовин гістаміноподібної дії (депресорних речовин)	20
Розробка методу випробування на токсичність (аномальну токсичність)	20
Розробка методу визначення біологічної активності окситоцину	15
Розробка методу визначення біологічної активності гепарину	15
Розробка методу визначення біологічної активності серцевих глікозидів на жабах	15
Розробка методу визначення біологічної активності серцевих глікозидів на кішках	15-20
Розробка методу визначення біологічної активності серцевих глікозидів на голубах	15-20

II. Державний, передреєстраційний та серійний контроль якості за діючою АНД

Випробування на пірогени (на кроликах)	4
Випробування на бактеріальні ендотоксини (за методом гель-тромб тесту)	4
Випробування на вміст речовин гістаміноподібної дії (депресорних речовин)	4
Випробування на токсичність (аномальну токсичність)	5-6
Визначення біологічної активності інсуліну	10
Визначення біологічної активності окситоцину	3
Визначення біологічної активності гепарину	4
Визначення біологічної активності серцевих глікозидів на жабах	4
Визначення біологічної активності серцевих глікозидів на кішках	5
Визначення біологічної активності серцевих глікозидів на голубах	4
Випробування на антигенність	22

Примітка. Вартість досліджень визначається за домовленістю із замовником і залежить від категорії складності робіт, вартості тварин і реактивів.

За довідками звертатися за адресою: 61085, м. Харків-85, вул. Астрономічна, 33. Тел. 199-382, 446-389. E-mail: phukr@phukr.kharkov.ua або chaikalof@hotmail.com

Сторінка редакції

Лекарственные растения, разрешенные Комиссией Е (Германия) для орального применения

(M.Blumental, ed. *The Complete German Commission E Monographs: Therapeutic Guide to Herbal Medicines*. Austin, Texas: American Botanical Council. 1998)

В 1978 г. Германское федеральное агентство здравоохранения учредило специальный комитет, «Комиссию Е», для изучения и выработки рекомендаций относительно безопасности и эффективности растительных лекарственных средств. В отличие от процедуры, учрежденной FDA (США), требующей представления стандартной, объективной и конкретной информации о клинических испытаниях, Германской Комиссии Е разрешено использовать любую существующую информацию, которую можно получить относительно данного растительного лекарственного средства.

Комиссия Е, используя данные о клинических испытаниях за многие годы и тысячи источников научной литературы, опубликовала всеобъемлющий трактат по фитотерапии. В течение многих лет производители растительных лекарственных средств обращаются к монографиям этого трактата как к доказательству эффективности растительных препаратов. В настоящее время Американским Ботаническим Советом (American Botanical Council) опубликован и англоязычный вариант этого издания: *The Complete German Commission E Monographs: Therapeutic Guide to Herbal Medicines*.

Германская Комиссия Е подготовила монографии на лекарственные растения, из которых 191 разрешено к применению и 108 не разрешено (по соображениям безопасности и/или эффективности). Кроме того, Комиссией подготовлена всесторонняя информация по лекарственным растительным композициям и соответствующим рецептурам.

Лекарственные растения, разрешенные Комиссией Е (Германия) для орального применения**Репейник**

Применение: умеренная диарея
Побочные эффекты: не известны

Алоэ

Применение: запор
Побочные эффекты: спазмы; длительное применение может привести к мышечной слабости и дисфункции сердечной деятельности

Цветки календулы

Применение: легкое воспаление слизистой оболочки ротовой полости
Побочные эффекты: не известны

Камфара

Применение: гипотоническое кровообращение, катаральные заболевания респираторного тракта
Побочные эффекты: не известны

Корень дягиля

Применение: потеря аппетита, спазмы ЖКТ, метеоризм
Побочные эффекты: повышенная чувствительность к дневному свету

Масло или семена тмина

Применение: диспепсия, вздутие/ощущение переполненного желудка
Побочные эффекты: не известны

Семена аниса

Применение: диспепсия, катары дыхательных путей
Побочные эффекты: аллергические реакции

Семена кардамона

Применение: диспепсия
Побочные эффекты: не известны

Листья артишока

Применение: диспептические проблемы
Побочные эффекты: не известны

Кора крушины

Применение: запор
Побочные эффекты: спазмы, нарушение электролитного баланса

Корень спаржи

Применение: воспаление мочевых путей, профилактика почечнокаменной болезни
Побочные эффекты: аллергия на коже (редко)

Чистотел

Применение: спастический дискомфорт ЖКТ, желчных протоков

Побочные эффекты: не известны

Крокус осенний

Применение: острая подагра

Побочные эффекты: диарея, тошнота, рвота, лейкопения, анемия, миопатия, алопеция

Золототысячник

Применение: потеря аппетита, спастический дискомфорт

Побочные эффекты: не известны

Беладонна (красавка)

Применение: спазмы и колики ЖКТ и желчных протоков

Побочные эффекты: сухость во рту, тахикардия, галлюцинации, гипотермия

Плоды прутняка обыкновенного

Применение: нарушения менструального цикла, мастодиния, предменструальные боли

Побочные эффекты: кожная сыпь аллергического характера

Цикорий

Применение: потеря аппетита, диспепсия

Побочные эффекты: аллергия (редко)

Плоды черники

Применение: острая диарея

Побочные эффекты: не известны

Кора хинного дерева

Применение: потеря аппетита

Побочные эффекты: кожная аллергия, лихорадка, повышенное кровотечение

Листья березы

Применение: воспалительные заболевания мочевых путей

Побочные эффекты: не известны

Кожура горького апельсина

Применение: потеря аппетита, диспептические расстройства

Побочные эффекты: фотосенсибилизация

Кора коричневого дерева

Применение: потеря аппетита, диспепсия, спазмы ЖКТ, метеоризм,

Побочные эффекты: частые аллергические реакции

Корень клопогона кистевидного

Применение: предменструальные боли, дисменорея, расстройства, связанные с менопаузой

Побочные эффекты: желудочный дискомфорт

Орех кола

Применение: умственная и физическая усталость

Побочные эффекты: нарушения сна, возбудимость, беспокойность, раздражение ЖКТ

Листья черной смородины

Применение: легкие воспаления слизистой оболочки рта и глотки

Побочные эффекты: не известны

Листья вахты трилистной

Применение: потеря аппетита, расстройства пищеварения

Побочные эффекты: не известны

Листья больдо

Применение: спазмы ЖКТ, диспепсия

Побочные эффекты: не известны

Листья мать-и-мачехи

Применение: острый катар верхних дыхательных путей с кашлем и хрипотой

Побочные эффекты: не известны

Бромелайн

Применение: постоперационные опухоли

Побочные эффекты: желудочные расстройства, диарея

Зюзник виргинский

Применение: повышенная активность щитовидной железы, мастодиния

Побочные эффекты: увеличения щитовидной железы

Иглица шиповатая

Применение: хроническая венозная недостаточность, геморрой

Побочные эффекты: желудочные расстройства, тошнота

Трава эхинацеи пурпурной (*Echinacea purpurea*)

Применение: поддерживающее лечение при простудах, гриппе и хронических инфекциях респираторного тракта и нижнего отдела мочевых путей

Побочные эффекты: не известны

Цветки бузины

Применение: простуда

Побочные эффекты: не известны

Кора кондуранго

Применение: потеря аппетита

Побочные эффекты: не известны

Семена кориандра

Применение: потеря аппетита, диспепсия

Побочные эффекты: не известны

Пырей ползучий

Применение: воспалительные заболевания мочевого тракта

Побочные эффекты: не известны

Одуванчик

Применение: потеря аппетита, диспепсия

Побочные эффекты: не известны

Корень лютика полевого

Применение: потеря аппетита, диспепсия, дегенеративные расстройства двигательной системы

Побочные эффекты: не известны

Семена укропа

Применение: диспепсия

Побочные эффекты: не известны

Листья и кора харонги мадагаскарской

Применение: диспепсия, недостаточность поджелудочной железы

Побочные эффекты: чувствительность к свету

Листья и цветки боярышника

Применение: пониженный минутный сердечный выброс

Побочные эффекты: не известны

Пикульник обыкновенный

Применение: легкий катар верхних дыхательных путей

Побочные эффекты: не известны

Корень элеутерококка

Применение: тонизирующее средство для стимуляции в период усталости или снижения работоспособности

Побочные эффекты: не известны

Листья белены

Применение: спазмы ЖКТ

Побочные эффекты: сухость во рту, тахикардия, затрудненное мочеиспускание

Хвойник

Применение: заболевания верхних дыхательных путей

Побочные эффекты: бессонница, раздражительность, головные боли, тошнота, рвота, тахикардия

Хмель

Применение: смена настроений, чувство тревоги, расстройства сна

Побочные эффекты: не известны

Шандра

Применение: потеря аппетита, диспепсия, метеоризм/вздутие

Побочные эффекты: не известны

Листья / масло эвкалипта

Применение: катары верхних дыхательных путей

Побочные эффекты: тошнота, рвота, диарея (редко)

Семена каштана конского

Применение: хроническая венозная недостаточность

Побочные эффекты: зуд, тошнота, желудочно-кишечные расстройства

Масло или семена фенхеля

Применение: дискомфорт пищеварительных органов

Побочные эффекты: аллергические реакции (редко)

Хрен

Применение: катары верхних дыхательных путей, инфекции мочевого тракта

Побочные эффекты: дискомфорт ЖКТ

Семена пажитника

Применение: потеря аппетита

Побочные эффекты: не известны

Хвощ

Применение: отеки; воспаление нижнего отдела мочевых путей

Побочные эффекты: не известны

Иглы или ростки пихты

Применение: катаральные заболевания верхних и нижних дыхательных путей

Побочные эффекты: бронхоспазм

Лишайник исландский

Применение: потеря аппетита, воспаление слизистых оболочек рта и глотки

Побочные эффекты: не известны

Семена льна

Применение: запор, раздражение кишечника, дивертикулит, гастрит, энтерит,

Побочные эффекты: не известны

Кирказон змеевидный

Применение: умеренная гипертензия

Побочные эффекты: насморк, депрессия, усталость, сексуальная импотенция

Дымянка аптечная

Применение: спастический дискомфорт желчного пузыря, желчных протоков, ЖКТ

Побочные эффекты: не известны

Листья плюща

Применение: катары дыхательной системы

Побочные эффекты: не известны

Кора сливы ливанской

Применение: острая диарея

Побочные эффекты: не известны

Альпиния лекарственная

Применение: диспепсия, потеря аппетита

Побочные эффекты: не известны

Почечный чай

Применение: воспаление нижних отделов мочевого тракта

Побочные эффекты: не известны

Чеснок

Применение: поддерживающее средство при диетическом питании при повышенном уровне липидов в крови, профилактика возрастных изменений в сосудах

Побочные эффекты: не известны

Ягоды можжевельника

Применение: диспепсия

Побочные эффекты: длительное применение может вызвать поражение почек

Перец кава

Применение: ощущение тревоги, стресс

Побочные эффекты: постоянное применение может вызвать обесцвечивание кожи, волос и ногтей

Корень горечавки

Применение: заболевания системы пищеварения

Побочные эффекты: головные боли

Гинкго (Ginkgo biloba)

Применение: лечение органического заболевания мозга, головокружение и звон в ушах, непроходимость периферических артерий

Побочные эффекты: желудочно-кишечные расстройства, головные боли (редко)

Стручки фасоли обыкновенной

Применение: поддерживающее лечение при затрудненном мочеиспускании

Побочные эффекты: не известны

Горец

Применение: легкий катар дыхательных путей

Побочные эффекты: не известны

Манжетка обыкновенная

Применение: диарея

Побочные эффекты: не известны

Корень женьшеня

Применение: тонизирующее средство для стимуляции в период усталости или снижения работоспособности

Побочные эффекты: не известны

Цветки лаванды

Применение: депрессивные состояния, бессонница

Побочные эффекты: не известны

Мята лимонная

Применение: неврологические расстройства сна, заболевания системы пищеварения

Побочные эффекты: не известны

Желтокорень канадский

Применение: воспалительные заболевания нижнего отдела мочевых путей

Побочные эффекты: не известны

Корень солодки

Применение: катары верхних дыхательных путей, язвы желудка /двенадцатиперстной кишки

Побочные эффекты: при длительном использовании могут наблюдаться эффекты минерало-кортикоидов

Гваяковое дерево

Применение: ревматические заболевания

Побочные эффекты: не известны

Ландыш

Применение: умеренная сердечная недостаточность

Побочные эффекты: тошнота, рвота, сердечная аритмия

Масло мяты перечной

Применение: спастический дискомфорт верхнего отдела ЖКТ и желчных протоков, раздражение толстого кишечника, катары верхних дыхательных путей, воспаление слизистой оболочки рта

Побочные эффекты: не известны

Цветки липы

Применение: простудные заболевания и связанный с ними кашель

Побочные эффекты: не известны

Корень любистка лекарственного

Применение: воспаление нижнего отдела мочевых путей

Побочные эффекты: не известны

Цветки и листья мальвы

Применение: сухой, раздражающий кашель

Побочные эффекты: не известны

Корень белокопытника лекарственного

Применение: спастические боли в мочевом тракте, особенно при наличии камней

Побочные эффекты: не известны

Манник

Применение: запор

Побочные эффекты: тошнота, метеоризм

Горицвет летний

Применение: легкое нарушение сердечной функции

Побочные эффекты: не известны

Листья алтея аптечного

Применение: раздражение слизистой оболочки рта и глотки

Побочные эффекты: не известны

Корень аниса

Применение: катары верхних дыхательных путей

Побочные эффекты: не известны

Корень алтея аптечного

Применение: раздражение слизистой оболочки рта и глотки, воспаление слизистой оболочки желудка

Побочные эффекты: не известны

Хвойное масло

Применение: катары дыхательных путей

Побочные эффекты: может усиливаться бронхоспазм

Ростки сосны

Применение: катары верхних и нижних дыхательных путей

Побочные эффекты: не известны

Падуб парагвайский (мате)

Применение: умственная и физическая усталость

Побочные эффекты: не известны

Подорожник

Применение: катары дыхательных путей

Побочные эффекты: не известны

Лабазник

Применение: поддерживающее лечение при простудах

Побочные эффекты: не известны

Пыльца

Применение: потеря аппетита; укрепляющее средство

Побочные эффекты: дискомфорт в ЖКТ (редко)

Плоды расторопши пятнистой

Применение: диспептические заболевания, поражение печени

Побочные эффекты: умеренная диарея

Лапчатка прямостоящая

Применение: заболевания, связанные с дисменореей, диарея, воспаление слизистой оболочки рта и глотки

Побочные эффекты: раздражение желудка

Мятное масло

Применение: метеоризм, заболевания ЖКТ и желчного пузыря, катары верхних дыхательных путей

Побочные эффекты: расстройство желудка у некоторых больных

Корень и цветки примулы

Применение: катары дыхательных путей

Побочные эффекты: тошнота, расстройство желудка

Семена Psyllium black

Применение: запор, раздраженный желудок

Побочные эффекты: аллергические реакции (редко)

Омела

Применение: дегенеративное воспаление суставов, паллиативная терапия злокачественных опухолей

Побочные эффекты: озноб, высокая температура, стенокардия, головные боли, ортостатические нарушения кровообращения

Шелуха семян Psyllium

Применение: запор, раздраженный желудок, геморрой, трещины

Побочные эффекты: аллергические реакции (редко)

Семена тыквы

Применение: раздражение желчного пузыря, затрудненное мочеиспускание, доброкачественной гиперплазии простаты

Побочные эффекты: не известны

Пустырник

Применение: неврологические сердечные заболевания, гиперфункция щитовидной железы

Побочные эффекты: не известны

Цветки коровяка

Применение: катары верхних дыхательных путей

Побочные эффекты: не известны

Редис

Применение: пептические расстройства, катары верхних дыхательных путей

Побочные эффекты: не известны

Масло Niauli

Применение: катары верхних дыхательных путей

Побочные эффекты: тошнота, рвота, диарея (редко)

Корень ревеня

Применение: запор

Побочные эффекты: спазмы ЖКТ, нарушение электролитного баланса

Кора дуба

Применение: острая диарея, воспаление слизистой оболочки ротовой полости и

глотки, зон гениталий и анального отверстия

Побочные эффекты: не известны

Цветки розы

Применение: легкое воспаление слизистой оболочки рта и глотки

Побочные эффекты: не известны

Листья розмарина

Применение: диспептические заболевания

Побочные эффекты: не известны

Росьянка

Применение: приступы кашля и сухой кашель

Побочные эффекты: не известны

Лук

Применение: потеря аппетита, профилактика атеросклероза

Побочные эффекты: не известны

Донник

Применение: проблемы, связанные с хронической венозной недостаточностью

Побочные эффекты: головные боли (редко)

Кожура апельсина

Применение: потеря аппетита

Побочные эффекты: не известны

Петрушка

Применение: промывание мочевых путей

Побочные эффекты: не известны

Листья шалфея

Применение: диспептические симптомы, избыточная потливость

Побочные эффекты: эпилептические судороги при длительном применении

Тимьян (чабрец)

Применение: бронхит и сильный кашель, катары верхних дыхательных путей

Побочные эффекты: не известны

Санталовое дерево

Применение: инфекции нижнего отдела мочевых путей

Побочные эффекты: тошнота, зуд

Толуанский бальзам

Применение: катары верхних дыхательных путей

Побочные эффекты: не известны

Цмин песчаный

Применение: пептические расстройства

Побочные эффекты: не известны

Корень лапчатки прямостоящей

Применение: диарея, умеренное воспаление слизистой оболочки рта и глотки

Побочные эффекты: желудочно-кишечные расстройства

Подлесник

Применение: легкие катары дыхательных путей

Побочные эффекты: не известны

Корень куркумы

Применение: диспептические состояния

Побочные эффекты: не известны

Ягоды пальмы сереноа

Применение: затрудненное мочеиспускание при доброкачественной гиперплазии простаты

Побочные эффекты: раздражение желудка (редко)

Листья медвежьих ушек

Применение: воспаление мочевых путей

Побочные эффекты: тошнота, рвота

Корень скополии

Применение: спазмы ЖКТ, желчных протоков и мочевых путей

Побочные эффекты: сухость во рту, нарушения зрения, затрудненное мочеиспускание, приступы глаукомы

Корень узары волнистой

Применение: диарея

Побочные эффекты: не известны

Корень валерианы

Применение: беспокойство, нарушения сна

Побочные эффекты: не известны

Кресс водяной, жеруха

Применение: катар дыхательных путей

Побочные эффекты: желудочно-кишечные расстройства (редко)

Ракитник метельчатый

Применение: функциональные сердечные и сосудистые заболевания

Побочные эффекты: не известны

Цветки яснотки белой

Применение: катар верхних дыхательных путей

Побочные эффекты: не известны

Змеиный корень

Применение: катары дыхательных путей

Побочные эффекты: раздражение ЖКТ при длительном применении

Кора ивы белой

Применение: лихорадка, ревматические заболевания, головные боли

Побочные эффекты: аналогичны побочным эффектам салицилатов

Стебель сладко-горького паслена

Применение: хроническая экзема

Побочные эффекты: не известны

Листья и стручки сенны

Применение: запор

Побочные эффекты: желудочно-кишечные спазмы, нарушение баланса электролитов при длительном применении

Полынь горькая

Применение: потеря аппетита, диспепсия, дискинезия желчных путей

Побочные эффекты: не известны

Тысячелистник обыкновенный

Применение: потеря аппетита, диспепсия, спазмы ЖКТ

Побочные эффекты: не известны

Пастушья сумка

Применение: умеренная меноррагия, маточные кровотечения

Побочные эффекты: не известны

Дрожжи пивные

Применение: потеря аппетита, хронические угри, фурункулез

Побочные эффекты: головные боли, метеоризм

Корень мыльнянки

Применение: катары верхних дыхательных путей

Побочные эффекты: раздражение ЖКТ

Дрожжи пивные Hansen CBS 5926

Применение: диарея

Побочные эффекты: метеоризм, зуд отек Quincke

Соевый лецитин

Применение: гиперхолестеринемия

Побочные эффекты: не известны

Корень стальника колючего

Применение: воспалительные заболевания нижних отделов мочевых путей, профилактика и лечение почечнокаменной болезни

Побочные эффекты: не известны

Морской лук

Применение: легкие случаи сердечной недостаточности, пониженная пропускная способность почек

Побочные эффекты: тошнота, рвота, диарея, прерывистый пульс

Зверобой

Применение: депрессия, чувство тревоги, нервное возбуждение

Побочные эффекты: возможна фотосенсибилизация

Семена звездчатого аниса

Применение: катары дыхательных путей; пептический дискомфорт

Побочные эффекты: не известны

Листья крапивы жгучей

Применение: камни в почках, ревматические заболевания, воспалительные заболевания нижних отделов мочевых путей

Побочные эффекты: не известны

Корень крапивы жгучей

Применение: затруднения мочеиспускания при доброкачественной гиперплазии простаты

Побочные эффекты: не известны

• НОВИНИ СВІТОВОЇ ФАРМАЦІЇ • НОВИНИ СВІТОВОЇ ФАРМАЦІЇ •

Пероральная форма инсулина

При пероральном применении инсулин абсорбируется через стенку кишечника и регулирует уровень глюкозы крови у пациентов с диабетом, воздействуя непосредственно на печень так же, как и у здоровых людей. Именно в этом, по мнению доктора J. Gordon Still, (главного медицинского представителя корпорации Novex) заключается принципиальное отличие, «революционность» данной формы инсулина.

Dr. Still представил описание новой формы инсулина на ежегодном съезде Американского общества клинических фармакологов и терапевтов. Он объяснил, что гексил-инсулин моноконъюгат 2 (ГИМ2) — это молекула ин-

сулина с конъюгатом алкил-полиэтиленгликоля в 29 локусе. В такой форме инсулин сохраняет свою активность, но при этом увеличивается устойчивость молекулы к разрушению под действием энзимов и повышается растворимость.

Доктор Still и Russel G. McAllister представили результаты второй фазы клинического исследования по двойному слепому методу. В исследование было включено 6 пациентов с диабетом 1-го типа. После приема ГИМ2 у них наблюдалось дозозависимое повышение уровня инсулина в крови, достигающее концентрации, которая обычно бывает у здоровых людей после приема пищи.

Инсулин всасывался быстро, пиковая концентрация в крови достигалась через 10 минут. Далее в течение от одного до двух часов уровень инсулина возвращался к исходному. Исследователи также отметили устойчивое понижение уровня глюкозы крови в течение 4-х часов после применения ГИМ2 в сравнении с плацебо.

Dr. Still сказал также, что неблагоприятных побочных эффектов при применении ГИМ2 отмечено не было, и проведенное исследование дало те же результаты, что и испытания на здоровых добровольцах и на собаках с удаленной поджелудочной железой.

Печень — это главный орган, отвечающий за поддержание уровня глюкозы в крови. Однако при введении инсулина подкожно он большей частью распределяется в мышечной и жировой ткани. "Реинсулинизация" печени при пероральном применении инсулина позволяет предотвратить кардиоваскулярные осложнения диабета, например, дислипидемию.

Более того, в будущем, ГИМ2, возможно, или заменит пероральные гипогликемические препараты или будет применяться в комбинации с ними для лечения сахарного диабета второго типа, что позволит эффективно лечить данный тип диабета без применения инъекций.

[CNN]

Новые ЛС для улучшения кровообращения при сердечной недостаточности

Возможно, новый класс лекарственных средств будет способен улучшать сердечную функцию у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Исследователи предполагают, что так называемые антагонисты эндотелина улучшают состояние пациентов с потенциальной опасностью остановки сердца, улучшая кровообращение.

Повышение эндотелина-1 вызывает спазм кровеносных сосудов, что приводит к ухудшению кровоснабжения и кислородному голоданию самого сердца. Следовательно, блокирование эндотелина должно улучшать сердечную функцию.

В одном из исследований рассматривалось действие Tezosentan, раствора для инъекций, блокирующего эндотелин-1. В изучении принял участие 61 пациент с сердечной недоста-

точностью и потенциальной угрозой остановки сердца. Введение препарата вызвало улучшение перекачивающей способности сердца уже через 30 мин после инъекции.

Во втором исследовании рассматривался таблетированный препарат под условным названием LU 135252, который блокирует эндотелины. Результаты так же свидетельствуют о том, что препарат улучшает кровоснабжение сердца. В этом исследовании уделялось внимание не столько улучшению сердечной функции, сколько реакции сосудов на увеличение кровотока. Исследователи отметили, что применение препарата улучшает пропускающую способность сосудов.

[Journal of the American Heart Association]

Лекарственные средства для терапии тромбозов

Исследователи установили, что при тромбозах инъекции, назначаемые 1 раз в день, эффективны так же, как и внутривенные капельные вливания.

В изучении 900 пациентов с венозным тромбозом инъекции лекарственного средства, называемого эноксопарин, один раз в день продемонстрировали такую же эффективность, как и внутривенные вливания гепарина.

Как правило, при венозном тромбозе тромбы образуются в ногах и существует опасность того, что тромб с кровотоком попадет в легкие. Это потенциально смертельное осложнение, именуемое легочной эмболией. Третья часть пациентов в данном исследовании имела подобные осложнения. Традиционной терапией при легочной эмболии является внутривенное вливание гепарина.

Однако все чаще в качестве альтернативы внутривенным вливаниям используются другие препараты, известные как низкомолекулярные гепарины, включая эноксопарин (Ловенокс),

Инициатором поведения данного исследования выступила компания-производитель эноксопарина - Aventis Pharmaceuticals.

[Annals of Internal Medicine]

Новый класс антираковых препаратов

Новый класс лекарственных средств, производных платины, согласно заявлению исследователей, способен противостоять опу-

холям, которые адаптировались к препаратам типа Цисплатин и Карбоплатин.

Лекарственные средства на основе платины являются основными в терапии овариального и тестикулярного рака, но подобные раковые образования очень быстро вырабатывают устойчивость к ним.

Цисплатин и подобные ему препараты имеют в составе молекулы один атом платины, который действует на ДНК раковой клетки, препятствуя ее делению. Клетки довольно быстро находят способ восстановиться, что делает препарат бесполезным для многих пациентов. Новый состав, содержащий два или три атома платины, был описан на Международном конгрессе Химического общества Тихоокеанского бассейна в Гонолулу, на Гавайях. Фармацевтическая фирма Roche лицензировала один из препаратов под условным наименованием BBR3464 и в настоящее время проводятся его клинические испытания в Италии.

Предварительные испытания на 47 пациентах показали, что BBR3464 активен против рака поджелудочной железы и рака ободочной кишки. Другие испытания, включившие пациентов, у которых развилась устойчивость к Цисплатину, проводятся в Европе и США.

Необходимая дозировка BBR3464 составляет 1/20 дозировки Цисплатина. В то время как Цисплатин и его производные повреждают почки и вызывают тошноту, побочные эффекты нового препарата в основном сводятся к диарее.

Ожидается, что новый препарат в скором времени увидит свет.

[CNN]

Создано лекарство на основе конопли

Британская фармацевтическая компания «GW Pharmaceuticals» объявила о скором выпуске препарата на основе конопли для пациентов, страдающих от обширного склероза и сильных болей другого происхождения.

Препарат, действие которого основано на лечебных качествах конопли, будет помогать больным, страдающим обширным склерозом или другими заболеваниями центральной нервной системы, и при этом, по словам представителей компании, «нежелательный психоактивный эффект» растения, из которого

получают марихуану, будет полностью исключен.

Представители компании «GW Pharmaceuticals» сообщили о том, что ими получены обнадеживающие результаты клинических испытаний нового препарата в Великобритании, и в ближайшем будущем компания планирует начать тестирования лекарства в Канаде.

В разработку нового препарата, который, как ожидается, поступит на рынок в 2003 году, компания инвестировала 12 миллионов фунтов стерлингов (\$17 миллионов).

[Reuters Health]

Новый препарат для терапии болезни Альцгеймера

Экселон - так называется лекарственный препарат для лечения болезни Альцгеймера, недавно одобренный экспертами американского Управления по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA). Новое лекарство предназначено для смягчения симптомов старческого слабоумия, однако имеет достаточно серьезные побочные эффекты. Как сообщает агентство Associated Press, в продаже экселон появится уже в мае текущего года.

Около четырех миллионов пожилых американцев страдают болезнью Альцгеймера. Основным симптомом заболевания является прогрессирующая потеря памяти. Пациенты постепенно забывают самые элементарные понятия, теряют навыки самообслуживания. Существует несколько теорий, объясняющих происхождение недуга, однако полной ясности в причинах заболевания пока нет. До недавнего времени для смягчения симптомов болезни Альцгеймера использовались два препарата - Арицепт и Когнекс.

Как сообщил официальный представитель компании Novartis Pharmaceuticals, разработавшей экселон, принцип действия нового препарата и двух ранее использовавшихся в лечении болезни Альцгеймера лекарств во многом сходен. Они способствуют активизации обменных процессов в головном мозге, улучшают передачу импульсов между нейронами.

Сотрудник FDA Рассел Катц отметил, что терапевтический выбор экселона требует известной осторожности. Дело в том, что у час-

ти пациентов препарат вызывает побочные эффекты в виде тошноты и рвоты. При этом сильная рвота, обусловленная приемом лекарства, может создать реальную угрозу здоровью пожилых людей. Тем не менее, примерно через месяц экселон появится на аптечных полках США и ряда других стран.

[News.Battery.Ru - Аккумулятор Новостей]

Новый крем лечит рак кожи

Ученые утверждают, что светоактивированный крем может решить проблему рака кожи и положить конец хирургическому вмешательству при лечении этого онкологического заболевания.

Исследователи норвежской компании PhotoCure изобрели крем Metvix, который способен уничтожить раковые клетки. Он впитывается в кожу и воздействует на пораженные клетки при определенном свете. В отличие от хирургического вмешательства, на коже не остается ни шрамов, ни следов. Этот крем был протестирован на пациентах и в 100% случаев врачи наблюдали улучшение, а в 83% случаев — полное выздоровление. Радость дерматологов, когда они узнали о новом препарате, не поддается описанию. Ведь при хирургическом вмешательстве излечивается не более 15% больных.

Доктор Лесли Родс из Манчестерского университета, возглавивший исследование, считает, что крем Metvix является достойной альтернативой хирургии, тем более, что косметический эффект от крема превосходит все ожидания.

[News.Battery.Ru - Аккумулятор Новостей]

«Умная» таблетка доставляет лекарство к больному органу

На сайте технологического обозрения, выпускаемого Массачусетским технологическим университетом (MIT), появилась статья, посвященная истории создания и перспективам развития так называемой «умной» таблетки.

Сейчас под этим подразумевается капсула, которая доставляет лечебное вещество именно к тому органу, которому необходимо лечение, и воздействует именно на те клетки организма, на которые надо воздействовать. По мнению медиков, такая избирательность может предотвратить большую часть побоч-

ных эффектов от сильнодействующих средств.

По данным аналитиков, к 2002 году для разработки и возможного производства подобных таблеток будут привлечены средства в размере до 1 миллиарда долларов.

Благодаря технологическому прогрессу, ученые сейчас имеют возможность создать устройства, способные взаимодействовать с одной выбранной клеткой или даже с молекулой. Чем меньше становится электронное устройство для доставки лекарств точно к больному органу, тем легче обеспечить наибольшую эффективность решения.

Когда эта проблема будет, наконец, решена практически, перед рынком встанет несколько новых задач, основанных на методах генной инженерии.

Наиболее известная разработка была создана еще в 1970-х годах. Биомедик Роберт Ланжер из MIT начал разработку таблетки, которая могла бы автоматически контролировать дозировку лекарства в организме. В 1993 году он обнаружил, как на основании технологии производства компьютерных чипов можно сделать более эффективную систему доставки лекарства в нужную точку организма.

Целью Ланжера и его коллег стало создание вживляемого в тело микрочипа, которые хранил бы в себе запас лекарства на несколько лет и автоматически по расписанию дозировал бы его в организм. В 1998 году лаборатория Ланжера выдала первый продукт - кремниевый чип, содержащий 34 контейнера для лекарств. Каждый из контейнеров был закрыт тонкой пластиной золота. Под воздействием небольшого электрического разряда пластина распадалась и лекарство поступало в организм.

В 2000 году эта система была успешно опробована на животных. Однако, проблема использования этой разработки заключается в том, что необходим внешний источник питания, присоединенный проводами к чипу. Сейчас идет речь о вживлении в тело пациента уже не только контейнера с лекарствами, но и микробатарейки и предпрограммируемого микропроцессора. Подобное устройство будет опробовано в конце 2001 года.

[News.Battery.Ru - Аккумулятор Новостей]

Виангру заменит варденафил

Германский фармацевтический концерн «Байер» разработал новые таблетки для повышения мужской потенции под названием «Варденафил», которые придут на смену «Виагре» уже в следующем году.

Во время тестовых испытаний, в которых принимали участие мужчины от 21 года до 70 лет, выяснилось, что «Варденафил» не только повышает потенцию, но и оказывает щадящее действие на сердечно-сосудистую систему.

«Виагра», находящаяся на потребительском рынке уже три года, вызывает у мужчин проблемы с сердечно-сосудистой системой, а в отдельных случаях ведет к смертельному исходу от «передозировки».

В разработке нового препарата участвовали ученые из 39 клиник 7 стран. Препарат «Варденафил» будет продаваться в аптеках по рецептам.

[News.Battery.Ru - Аккумулятор Новостей]

Одна таблетка в неделю защитит от рака

Китайские ученые разработали препарат для профилактики образования раковых опухолей, который надо принимать лишь один раз в неделю. В настоящий момент олтипраз (oltipraz) прошел начальную стадию клинических испытаний, показав весьма впечатляющие результаты. Исследование его эффективности проводилось токсикологом Томасом Кенслером (Thomas Kensler) из универ-

ситета имени Джона Хопкинса, штат Мериленд.

Китайские добровольцы получали препарат по таблетке один раз в неделю в течение двух месяцев. За это время у них наблюдалось ускоренное выведение нейтрализованного канцерогена афлотоксина с мочой. Это вещество, которое является одним из основных канцерогенов для китайцев, вырабатывается плесенью, растущей на рисе и хлебных злаках. Однако, по мнению ученых, сам препарат имеет куда более широкое применение.

Олтипраз был изначально создан как средство для лечения шистосомоза - тяжелой паразитической инфекции. Однако позже обнаружилось, что препарат стимулирует образование фермента глутатион-S-трансферазы. Это вещество нейтрализует широкий спектр канцерогенов, включая канцерогены, распространенные в развитых странах. В экспериментах на животных доказано, что оно предотвращает появление рака.

В настоящий момент идут более масштабные испытания олтипраза. В случае успеха он будет введен в широкую практику через несколько лет. В принципе, вещества, стимулирующие образование глутатион-S-трансферазы содержатся во многих овощах, например, таких как брокколи. Однако препараты на основе таких веществ, подобные олтипразу, будут куда более эффективными для профилактики рака.

«New Scientist»

До відома авторів журналу “Фармаком”

Для публікації на сторінках нашого журналу автори повинні дотримуватися таких вимог:

1. Стаття має бути надрукована на папері формату А4, через 2 інтервали, із полями 2,5 см з усіх боків, 28-30 рядків на сторінці, 60-65 знаків у рядку, розмір шрифту 14, шрифт Times New Roman або Arial.

2. Робота подається на українській мові (для авторів, що проживають за межами України — можливо на російській) у 2-х примірниках, підписаних усіма авторами.

3. Прізвище(а) автора(ів) необхідно зазначити на першій сторінці, далі привести назву організації чи установи, де працює(ють) автор(и) та назву статті, також мають бути зазначені рубрики УДК.

4. Матеріали до публікації обов'язково мають включати резюме (російською, українською та англійською мовами), та відомості про кожного з авторів із зазначенням прізвища, ім'я та по батькові, наукового звання (посади) (із зазначенням року), наукового ступеня (із зазначенням року), місця роботи, службового та домашнього телефонів.

5. До статті має бути прикладений експертний висновок про можливість публікації у відкритому друці.

6. До статті мають бути надані всі використані в роботі таблиці, графіки та ін.; список літератури надається у відповідності до загальноприйнятих правил оформлення.

7. У статті не допускається скорочень слів, крім загальноприйнятих у науковій літературі. Усі вимірювання подаються у системі одиниць СІ. Усі аббревіатури мають бути розшифровані. У числах, що являють собою десяткові дробки, цілі числа від дробової частини слід відокремлювати крапкою.

8. Усі вищезазначені матеріали мають бути надані до редакції також на магнітному носії (дискеті).

9. Комп'ютерний набір статті має виконуватися у текстовому редакторі MS Word 97, у випадку набору в іншій версії — у форматі RTF. Формули мають бути набрані у редакторі формул, що убудований до MS Word (Microsoft Equation 3.0.).

10. Вимоги до ілюстративного матеріалу:

- ілюстрації мають бути виконані на професійному рівні, відповідати основному змісту статті та мають бути підписаними;
- графіки, діаграми та ін. краще будувати у табличному редакторі Excel 97. У випадку, коли даний ілюстративний матеріал створений за допомогою інших програм, зображення необхідно подавати у векторному форматі WMF. Так як журнал видається у чорно - білому виконанні, графіки мають бути виконані з відповідними відтінками;
- на графіках мають бути зазначені експериментальні точки;
- фотографії, файли із растровими зображеннями мають бути високої якості та не мати дефектів (подряпини, плями, погана різкість, муар та ін.). Формати файлів TIFF, BMP;
- криві, виконані на різних самописцях, мають бути розпечатані на білих аркушах без сітки;
- структурні хімічні формули обов'язково мають бути набрані в спеціалізованих програмах типу ChemWin та надані у векторному форматі WMF;
- різні види ілюстративного матеріалу не мають дублювати один одного.

11. Редакція залишає за собою право редагувати статті.

12. Матеріали статті автору не повертаються.

13. При невиконанні зазначених вимог статті розглядатися не будуть.

14. За достовірність інформації в публікаціях відповідальність несуть автори.

**Стоимость подписки
на журнал ФАРМАКОМ на II полугодие 2001 г.
(2 выпуска)**

Сумма		Платежные реквизиты	
Украина, грн.	Страны СНГ, у.е.*	Украина	Страны СНГ
50.00	10.00	<p>Одержувач: ДПЦЛЗ, р.р. № 26008301865343 у Держ. відді. Промінвестбанку м.Харькова, МФО 351395 ОКЗП 00482329 Призначення платежу – Черсцхата на журнал ФАРМАКОМ на II пірріччя 2001 р.</p>	<p>Получатель: Промінвестбанк України Кор.счет 3012281040000000284. Банк получателя: Оперу Московского ГТУ банка России, БИК 044525225, ИИНП 7707083893 сч. № 301018104000000000225 и Оперу Московского ГТУ Банка России. Назначение платежа: 204КНР для зачисления ГПЦЛЗ на валютный счет. № 26008301865343/810 в Держ. відді. ПИВ г. Харькова, МФО 351395. Код 00482329</p> <p>Валютный счет Bank of New York - NY NY US 33 АСЧ №890-0060-077 банк.корр. Банк получ. PROMINVESTBANK of Ukraine АСЧ №39013901351395, Kharkov</p> <p>Назначение платежа для зачисления ГПЦЛЗ на р.р. № 26008301865343/840 в Держ. відді. ПИВ г. Харькова, МФО 351395.</p> <p>Подписка на журнал ФАРМАКОМ на II полугодие 2001 г. Комиссионные расходы за счет бенефициара.</p>
<p>Коллективная подписка (безналичный расчет). Индивидуальная подписка (оплата почтовым переводом)</p>			
<p>* Оплата производится в российских рублях по курсу Национального (Центрального) банка страны на день перечисления</p>			
<p>Примечание: Согласно п.5.1.2 Закона Украины "О НДС" подписка периодических изданий средств массовой информации освобождена от налогообложения.</p>			

РЕГИСТРАЦИОННАЯ КАРТОЧКА ПОДПИСЧИКА ЖУРНАЛА ФАРМАКОМ
(Заполняется, записывая печатными буквами или на пишущей машинке)

Наименование предприятия (организации)			
Почтовый адрес, телефон (код АМТС), факс			
Должность, фамилия, имя, отчество первого руководителя			
Подписчик	Наименование подразделения		
	Должность, фамилия, имя, отчество, телефон		
К-во комп.	Сумма подписки (грн., рос.руб./у.е.)	№ и дата платежного документа	Приложение

Заполненную карточку вместе с копиями платежного документа и формы № 5-Р (для юридических лиц, резидентов Украины) прислать в адрес редакции:
 ФАРМАКОМ, ул. Астрономическая, 33, Харьков, 61085, Украина.
 Тел. (0573) 44-62-33, Факс (ГНЦЛС) 44-11-18.

