

Зміст

До впровадження Державної Фармакопеї України*Гризодуб О.І., Архіпова Н.М., Зволінська Н.М., Леонтьєв Д.А.*

Відтворюваність випробування на однорідність маси дозованого лікарського засобу в різних лабораторіях 3

До видання Доповнення до Державної Фармакопеї України*Тихонов О.І., Гризодуб О.І., Товмасян Є.К., Тихонова С.О., Пасечник М.Ф.*

До питання про стандартизацію гомеопатичних лікарських засобів у Державній Фармакопеї України 11

Гомеопатичні лікарські засоби 16

Лікарська рослинна сировина для гомеопатичних лікарських засобів 18

Матричні настійки для гомеопатичних лікарських засобів 20

Водню пероксиду розчин (30 %) 21

Водню пероксиду розчин (3 %) 22

Конгреси, семінари, виставки

IV науковий семінар «Наукові основи створення лікарських засобів» 23

Маслова Н.Ф., Чайка Л.О., Лібіна В.В.

Інформація про X Російський національний конгрес «Людина та ліки» 24

Фітохімічні дослідження*Аммосов О.С., Литвиненко В.І.*Фенольні сполуки родів *Glycyrrhiza L.* і *Meristotropis Fisch. et Mey.* 34**Готові лікарські засоби***Кучеренко А.І., Грошовий Т.А., Калинюк Т.Г.*

Вивчення впливу кількісних факторів на властивості таблеток тіотриазоліну, які одержані прямим пресуванням 81

Гладух Є.В., Пашнев П.Д.

Розробка складу та технології таблеток альтану 85

Стандартизація лікарських засобів*Мерзлікін С.І., Зінченко О.А.*

Розробка методики газохроматографічного визначення залишкових кількостей етанолу та толуолу в діакамфі 90

Фармакологічні дослідження*Яковлєва А.В., Бондарєв Є.В.*

Експериментальне обґрунтування застосування в проктології нового ентеросорбенту на основі природного мінералу цеоліту — «Грацеол» 94

Мищенко О.Я., Яковлєва А.В.

Порівняльне вивчення актопротекторної дії засобу "Поллентар" та його окремих субстанцій 100

Проблеми. Пошук. Рішення.*Севідова О.К., Рой І.Д., Левітін Є.Я.*

Порівняльна оцінка корозивності сучасних дезінфікуючих засобів 105

Техніко-економічні та маркетингові дослідження*Півень О.П.*

Розробка методичних підходів до проведення експертизи цін на лікарські засоби та вироби медичного призначення 108

Аналітичний огляд*Фетисова О.Г., Андрюкова Л.М.*

Лікарська алергія в офтальмології 113

До відома авторів журналу "Фармаком" 120

Содержание

К введению в действие Государственной Фармакопеи Украины

<i>Гризодуб А.И., Архипова Н.Н., Зволинская Н.Н., Леонтьев Д.А.</i> Воспроизводимость испытания на однородность массы дозированного лекарственного средства в разных лабораториях	3
---	---

К изданию Дополнения к Государственной Фармакопее Украины

<i>Тихонов А.И., Гризодуб А.И., Товмсян Е.К., Тихонова С.А., Пасечник М.Ф.</i> К вопросу о стандартизации гомеопатических лекарственных средств в Государственной Фармакопее Украины	11
Гомеопатические лекарственные средства	16
Лекарственное растительное сырье для гомеопатических лекарственных средств	18
Матричные настойки для гомеопатических лекарственных средств	20
Водорода пероксида раствор (30 %)	21
Водорода пероксида раствор (3 %)	22

Конгрессы, семинары, выставки

IV научный семинар «Научные основы создания лекарственных средств»	23
<i>Маслова Н.Ф., Чайка Л.А., Либина В.В.</i> Информация о X Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство»	24

Фитохимические исследования

<i>Аммосов А.С., Литвиненко В.И.</i> Фенольные соединения родов <i>Glycyrrhiza</i> L. и <i>Meristotropis</i> Fisch. et Mey.	34
---	----

Готовые лекарственные средства

<i>Кучеренко Л.И., Грошовый Т.А., Калинюк Т.Г.</i> Изучение влияния количественных факторов на свойства таблеток тиотриазолина, полученных прямым прессованием	81
<i>Гладух Е.В., Пашнев П.Д.</i> Разработка состава и технологии таблеток альтана	85

Стандартизация лекарственных средств

<i>Мерзликин С. И., Зинченко А. А.</i> Разработка методики газохроматографического определения остаточных количеств этанола и толуола в диакамфе	90
--	----

Фармакологические исследования

<i>Яковлева Л.В., Бондарев Е.В.</i> Экспериментальное обоснование применения в проктологии нового энтеросорбента на основе природного минерала цеолита — «Грацеол»	94
<i>Мищенко О.Я., Яковлева Л.В.</i> Сравнительное изучение актопротекторного действия средства «Поллентар» и его отдельных субстанций	100

Проблемы. Поиск. Решения.

<i>Севидова Е.К., Рой И.Д., Левитин Е.Я.</i> Сравнительная оценка коррозивности современных дезинфицирующих средств	105
--	-----

Технико-экономические и маркетинговые исследования

<i>Пивень Е.П.</i> Разработка методических подходов к проведению экспертизы цен на лекарственные средства и изделия медицинского назначения	108
---	-----

Аналитический обзор

<i>Фетисова Е. Г., Андрюкова Л. Н.</i> Лекарственная аллергия в офтальмологии	113
К сведению авторов журнала «Фармаком»	120

До впровадження Державної Фармакопеї України

УДК 543.544.615.01

Гризодуб А.И., Архипова Н.Н., Зволинская Н.Н., Леонтьев Д.А.

Государственная инспекция по контролю качества лекарственных средств МЗ Украины

Государственное предприятие «Научно-экспертный фармакопейный центр»

Воспроизводимость испытания на однородность массы дозированного лекарственного средства в разных лабораториях

Проведен анализ факторов, влияющих на воспроизводимость испытания на однородность массы дозированного лекарственного средства в соответствии с требованиями ГФУ. Предложен подход, позволяющий оценить надежность воспроизведения этого испытания в разных лабораториях по данным анализа в одной лаборатории. Оценено влияние неоднородности массы на результаты количественного определения для дозированных ЛС. Это влияние необходимо учитывать как при оценке результатов анализа, полученных в разных лабораториях, так и на производстве: при сведении материального баланса, валидации технологических процессов и прогнозе забраковки в контрольных лабораториях. Показано, что при оценке результатов анализа дозированных ЛС, полученных большим количеством лабораторий, следует учитывать значительную вероятность получения статистически значимых различий от приписного значения. Корректность разработанных подходов экспериментально подтверждена результатами 52 лабораторий в рамках 3 раунда Программы профессионального тестирования в системе Государственной инспекции по контролю качества лекарственных средств МЗ Украины.

В соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи Украины (ГФУ) [1], для дозированных лекарственных средств (ЛС) необходимо контролировать однородность массы единицы ЛС (далее – однородность массы), которая должна удовлетворять требованиям, приведенным в Табл. 1.

Испытанию подлежат 20 единиц дозированного ЛС. При этом не более, чем для 2 единиц дозированного лекарственного средства допускается отклонение массы, превышающее указанное в Табл. 1 значение, и масса ни одной единицы не должна выходить за пределы, в два раза превышающие требования, приведенные в Табл. 1. Близкие требования предъявляла к данным лекарственным формам и ГФ XI [2].

Как видно, в случае таблеток массой 80 мг и менее, капсул, гранул, порошков массой ме-

нее 300 мг и стерильных порошков для парентерального применения массой более 40 мг допустимые отклонения от средней массы составляют 10 %. Такие значительные отклонения могут вступать в противоречия с требованиями ГФУ по однородности содержания [3] и влиять на воспроизводимость результатов количественного определения (ведь пересчет ведется на среднюю массу).

Неясно также, как результаты по исследованию однородности массы могут воспроизводиться в разных лабораториях. В частности, непонятно, какие должны быть требования к однородности массы при выпуске препарата, чтобы гарантировать (с определенной надежностью) его соответствие ГФУ при последующих анализах, например, в контрольных лабораториях.

Изучение этих вопросов и явилось целью данной статьи.

Таблица 1

Регламентация теста «Однородность массы для единицы дозированного лекарственного средства» в соответствии с требованиями общей статьи ГФУ 2.9.5

Лекарственная форма	Средняя масса	Допустимое отклонение от средней массы, $\max \Delta_m$ %
Таблетки (без оболочки и покрытые пленочной оболочкой)	80 мг и менее	10
	Более 80 мг, но менее 250 мг	7.5
	250 мг и более	5
Капсулы, гранулы (без покрытия, однодозовые) и порошки (однодозовые)	Менее 300 мг	10
	300 мг и более	7.5
Стерильные порошки для парентерального применения (однодозовые)	Более 40 мг	10
Суппозитории и пессарии	Для всех случаев	5

Теоретическая часть

1. Воспроизводимость теста на однородность массы

Если при производственном контроле серии дозированного лекарственного средства получено соответствие ГФУ по однородности массы, это совсем не означает, что данную серию не забракуют по этому показателю при государственном или арбитражном контроле. Для того, чтобы обеспечить необходимую степень надежности прохождения этого теста при повторном анализе, необходимо знать относительное стандартное отклонение распределения таблеток по массе в данной серии.

Для этого рассчитаем, какая доля (P_1) единиц ЛС должна находиться в интервале от $(100 - \max D_m) \%$ до $(100 + \max D_m) \%$ от средней массы, чтобы этот тест выполнялся с вероятностью $P_{test} \geq P_{crit}$. Эта вероятность включает вероятность того, что тест пройдут 20 единиц ЛС (все 20 единиц в интервале $(100 \pm \max D_m) \%$), 19 единиц ЛС (19 единиц в интервале $(100 \pm \max D_m) \%$ и 1 единица в интервале $(100 \pm 2 \cdot \max D_m) \%$) и 18 единиц ЛС (18 единиц в интервале $(100 \pm \max D_m) \%$ и 2 единицы в интервале $(100 \pm 2 \cdot \max D_m) \%$). Используя правила умножения вероятностей [4], получим:

$$P_1^{20} + 20 \cdot P_1^{19} \cdot (P_2 - P_1) + 190 \cdot P_1^{18} \cdot (P_2 - P_1)^2 = P_{test} \geq P_{crit} \quad (1)$$

где:

P_1 – доля единиц, находящаяся в интервале $(100 \pm \max D_m) \%$;

P_2 – доля единиц, находящаяся в интервале от $(100 \pm 2 \cdot \max D_m) \%$ от средней массы.

Соответственно, для выполнения требований ГФУ по однородности массы относительное стандартное отклонение распределения масс из n таблеток ($RSD(n)$) должно удовлетворять соотношению:

$$RSD(n) \leq \frac{\max \Delta_m}{t(P_1, v)} \quad (2)$$

В случае анализа по ГФУ $n = 20$, $n - 1 = 19$. Отметим, что для прогнозов выполнения теста на однородность массы по уравнениям (1-2) могут использоваться $RSD(n)$, полученные не только для «фармакопейного» числа $n = 20$, но и для любого другого числа.

Расчеты по уравнению (1) проводятся методом итераций. Для интервала $(100 \pm \max D_m) \%$ задается P_1 , для которого для данного числа степеней свободы n (в случае анализа по ГФУ $n = 19$) по таблицам находится двусторонний коэффициент Стьюдента $t(P_1, n)$. Для удвоенного значения этого коэффициента (соответствующего интервалу $(100 \pm 2 \cdot \max D_m) \%$) по таблицам находят величину P_2 . Величины P_1 и P_2 используют для расчетов по уравнению (1). Находят такие P_1 и P_2 , которые соответствуют равенству в уравнении (1). Для найденного $t(P_1, n)$ по уравнению (2) находят максимальные $RSD(n)$. При расчетах удобно пользоваться статистическими компьютерными программами.

Результаты расчетов по уравнениям (1-2) для надежности $P_{test} = 0.95$ и $P_{test} = 0.99$ представлены в Табл. 2.

Если реальные $RSD(n)$ известны, величины P_{test} находят по уравнению (1), используя соотношение:

Таблица 2

Значения $RSD(20)$ для различных степеней надежности P_{test} , допустимых отклонений от средней массы $\max D_m$ и числа взвешенных единиц

Величины	$n = 10$		$n = 20$ (ГФУ)		$n = 30$		$n = 60$	
	$P_{test} = 0.95$	$P_{test} = 0.99$	$P_{test} = 0.95$	$P_{test} = 0.99$	$P_{test} = 0.95$	$P_{test} = 0.99$	$P_{test} = 0.95$	$P_{test} = 0.99$
P_1	0.9632	0.9823	0.9596	0.9786	0.9589	0.9780	0.9584	0.9775
P_2	0.9992	0.9997	0.9997	0.9999	0.9999	1.0000	0.9999	1.0000
$t(P_1, 9)$	2.4493	2.8964						
$t(P_1, 19)$			2.1998	2.5075				
$t(P_1, 29)$					2.1377	2.4203		
$t(P_1, 59)$							2.0829	2.3800
	$RSD(10), \%$		$RSD(20), \%$		$RSD(30), \%$		$RSD(60), \%$	
$\max \Delta_m = 10.0\%$	4.08	3.45	4.55	3.99	4.68	4.13	4.80	4.27
$\max \Delta_m = 7.5\%$	3.06	2.59	3.41	2.99	3.51	3.10	3.60	3.20
$\max \Delta_m = 5.0\%$	2.04	1.73	2.27	1.99	2.34	2.07	2.40	2.13

$$t(P_1, \nu) \leq \frac{\max \Delta_m}{RSD(n)}, \quad (3)$$

P_1 соответствует (по таблицам [5]) $t(P_1, n)$, P_2 соответствует (по таблицам [5]) $2 \cdot t(P_1, n)$, минимальное значение P_{test} рассчитывают по уравнению (1).

Следует особо отметить, что при таком подходе находят лишь минимальное значение P_{test} , поскольку величины $t(P_1, n)$ определяют лишь верхнюю (по абсолютной величине) границу доверительных интервалов. Поэтому реальные величины P_1, P_2 и, соответственно, P_{test} обычно выше. Однако данный подход позволяет сформулировать требования к максимально допустимым значениям $RSD(n)$, гарантирующим соответствие требований ГФУ по однородности массы с вероятностью, не меньше заданной.

Если проводится k анализов в разных лабораториях, то вероятность $P_{test}(k)$ одновременного прохождения теста во всех k анализах равна:

$$P_{test}(k) = (P_{test})^k, \quad (4)$$

Основываясь на этом уравнении, нетрудно подсчитать вероятность $P_{test}(k)$ для заданных k и P_{test} , а также необходимую вероятность P_{test} для заданных $P_{test}(k)$ и k . Результаты таких расчетов представлены в Табл. 3.

Таблица 3

Взаимосвязь между вероятностью прохождения единичного анализа P_{test} и k одновременных анализов $P_{test}(k)$

k	P_{test}	$P_{test}(k)$	k	$P_{test}(k)$	P_{test}
1	0.95	0.950	1	0.95	0.9500
2	0.95	0.903	2	0.95	0.9747
5	0.95	0.774	5	0.95	0.9898
10	0.95	0.599	10	0.95	0.9949
15	0.95	0.463	15	0.95	0.9966
20	0.95	0.359	20	0.95	0.9974
25	0.95	0.277	25	0.95	0.9980
30	0.95	0.215	30	0.95	0.9983
35	0.95	0.166	35	0.95	0.9985
40	0.95	0.129	40	0.95	0.9987
45	0.95	0.099	45	0.95	0.9989
50	0.95	0.077	50	0.95	0.9990
52	0.95	0.069	52	0.95	0.9990
55	0.95	0.060	55	0.95	0.9991
60	0.95	0.046	60	0.95	0.9992

Как видно, по мере роста числа анализов, вероятность их одновременного прохожде-

ния падает и для 52 анализов (см. ниже) достигает всего 6.9 %. Это можно компенсировать увеличением доверительной вероятности единичного анализа. Если мы, например, хотим добиться 95 %-ного прохождения во всех 52 анализах, необходимо повысить вероятность единичного анализа P_{test} до 0.9990, что возможно далеко не для всех тестов. Отметим, что уравнение (4) и Табл. 3 применимы к любым тестам - не только к изучению однородности массы, но и, например, к количественному определению. Это затрудняет оценку результатов профессионального тестирования большого количества лабораторий.

В нашем случае (изучение однородности массы) ситуация не столь сложна, как для количественного определения. Основываясь на уравнениях (3), можно показать, что для того, чтобы в 52 лабораториях тест на однородность массы выполнялся с вероятностью 95 %, необходимо, чтобы RSD % снизилось с 2.4 % (Табл. 2) до 1.87%, а для вероятности 99 % - с 2.13 % до 1.74 %, что вполне приемлемо.

2. Влияние неоднородности массы на воспроизводимость результатов количественного определения

Результаты количественного определения единиц дозированного ЛС пересчитываются на среднюю массу этих единиц. Возникает вопрос о влиянии неоднородности массы на среднюю массу и, как следствие, на статистически незначимое (на данном уровне надежности) различие результатов количественного определения в разных анализах (в частности, в разных лабораториях), вызванное только этим фактором.

Если средняя масса дозированного ЛС рассчитывается из n единиц, характеризующихся относительным стандартным отклонением $RSD(n)$, то неопределенность средней массы для вероятности P характеризуется доверительным интервалом:

$$\Delta_m(P, n) = \frac{t(P, n-1) \cdot RSD(n)}{\sqrt{n}}, \quad (5)$$

При проведении анализа по ГФУ средняя масса находится обычно из 20 единиц дозированного ЛС. Тогда, используя данные Табл. 1 и статистические таблицы [5], получим:

$$\max D_m = 10.0\% \\ D_m(0.95, 19) = 2.13\%; D_m(0.99, 19) = 2.55\%;$$

$$\max D_m = 7.5\% \\ D_m(0.95, 19) = 1.60\%; D_m(0.99, 19) = 1.91\%;$$

$$\max D_m = 5.0\% \\ D_m(0.95, 19) = 1.06\%; D_m(0.99, 19) = 1.27\%. \quad (6)$$

Статистически незначимое на уровне P различие (D_{dif}) между результатами двух независимых анализов будет в ≈ 2 раз больше, т.е.

$$\max D_m = 10.0\%: \\ D_{dif}(0.95, 19) = 3.01\%, D_{dif}(0.99, 19) = 3.61\%,$$

$$\max D_m = 7.5\%: \\ D_{dif}(0.95, 19) = 2.26\%, D_{dif}(0.99, 19) = 2.71\%,$$

$$\max D_m = 5.0\%: \\ D_{dif}(0.95, 19) = 1.50\%, D_{dif}(0.99, 19) = 1.80\%. \quad (7)$$

Как видно, в самом худшем случае ($\max D_m = 10.0\%$) статистически незначимое различие между результатами количественного определения, вызванное только неоднородностью массы, может достигать 3.0%. Для таблеток и капсул с содержанием анализируемого компонента от 10 мг до 100 мг допуски содержания составляют $\pm 7.5\%$ [6]. Этим допуском соответствует максимально допустимая неопределенность методики количественного определения, равная 2.4% [7].

Оценим влияние неоднородности массы на результаты анализа таблеток кальция глюконата 0.5 г, которые далее будут использоваться в экспериментальной части. Для этих таблеток допуски содержания составляют $\pm 5.0\%$, что отвечает максимально допустимой неопределенности методики количественного определения, равной 1.6% [7]. В то же время для них $\max D_m = 5.0\%$, т.е. максимальные различия на уровне 95% могут достигать 1.5%, что практически равно максимально допустимой неопределенности методики количественного определения.

Как видно, влияние неопределенности средней массы единиц дозированного ЛС, вызванной неоднородностью массы, на результаты количественного определения может быть очень заметным и даже превосходить максимально допустимую неопределенность анализа. Это следует учитывать, в частности, при оценке результатов профессионального тестирования в разных лабораториях, когда для тестирования используются готовые ЛС, например, таблетки. В этом случае более корректно использовать результаты количественного определения в пересчете на 1 г.

Интересным также является вопрос о вкладе неоднородности массы в неоднородность содержания действующего вещества в единице дозированного ЛС (далее — одно-

родность содержания). В соответствии с требованиями ГФУ [8], максимально допустимое относительное стандартное отклонение распределения содержаний в единицах дозированного ЛС не должно превышать: для 10 единиц ЛС: $RSD_c(10) \leq 6.0\%$, для 30 единиц ЛС: $RSD_c(30) \leq 7.8\%$.

Учитывая правило сложения дисперсий [4] и данные Табл. 2, получим, что вклад неоднородности массы в неоднородность содержания может составлять:

$$RSD_c(10) \leq 6.0\% \\ \max D_m = 10.0\%: \text{вклад: } 100 \cdot (4.08/6.0)^2 = 46.2\%, \\ \max D_m = 7.5\%: \text{вклад: } 100 \cdot (3.06/6.0)^2 = 26.0\%, \\ \max D_m = 5.0\%: \text{вклад: } 100 \cdot (2.04/6.0)^2 = 11.6\%,$$

$$RSD_c(30) \leq 7.8\% \\ \max D_m = 10.0\%: \text{вклад: } 100 \cdot (4.68/7.8)^2 = 36.0\%, \\ \max D_m = 7.5\%: \text{вклад: } 100 \cdot (3.51/7.8)^2 = 20.3\%, \\ \max D_m = 5.0\%: \text{вклад: } 100 \cdot (2.34/7.8)^2 = 9.0\%. \quad (8)$$

Как видно, для малых масс (т.е. при $\max D_m = 10.0\%$) и при малом числе анализируемых единиц (10) вклад неоднородности массы в неоднородность содержания может составлять почти половину всей неоднородности. Особенно велика роль неоднородности массы для тритурационных таблеток [9].

Сравнение с экспериментом

Исследования неоднородности массы таблеток проводились в рамках 3 раунда Программы профессионального тестирования (ППТ) в системе Государственной инспекции по контролю качества лекарственных средств МЗ Украины, в котором принимали участие 52 лаборатории, которые определяли однородность массы по общей статье ГФУ «2.9.5. Однородность массы для единицы дозированного ЛС».

В качестве объектов исследования использовались образцы 2 серий таблеток кальция глюконата 0.5 г: с.181202 производства ООО «Агрофарм» (таблетки № 1) и с.1011202 ЗАО «ФФ «Дарница» (таблетки № 2). Учитывая, что неопределенность взвешивания (0.2 мг [7]) очень мала (менее 0.04%) по сравнению с массой таблетки (более 0.5 г), полученные результаты определения средней массы и RSD для массы отдельных таблеток практически полностью обусловлены технологической неоднородностью масс таблеток. Это делает удобным данный объект для проверки предложенных выше подходов.

В соответствии с Табл. 1, допустимое отклонение от средней массы для таблеток кальция глюконата 0.5 г составляет $maxD_m \% = 5 \%$.

В рамках предварительной аттестации этих образцов таблеток для получения более представительных результатов исследования однородности массы проводились на 60 таблетках (три партии по 20 таблеток). Были получены следующие значения для средней массы m_{cp} и значения относительных стандартных отклонений, которые мы для простоты будем называть приписными, хотя они таковыми на самом деле не являются, так как средняя массы и величины RSD не регламентируются по ГФУ:

Таблетки № 1:

$m_{cp}(1) = 0.5341$ г, $RSD(60) = 2.29\%$;
 доверительный интервал (95%) средней массы: 0.5309 г - 0.5373 г или 99.41 % - 100.59 % . (9)

Таблетки № 2:

$m_{cp}(2) = 0.5308$ г, $RSD(60) = 1.67\%$;
 доверительный интервал (95%) средней массы: 0.5285 г - 0.5331 г или 99.57 % - 100.43%.

Отметим, что при этом все партии таблеток отвечали требованиям общей статьи 2.9.5 ГФУ.

Из Табл. 2 видно, что критическое значение для вероятности 0.95 равно $RSD(60) = 2.40 \%$, а для вероятности 0.99 - $RSD(60) = 2.13 \%$. Таким образом, для таблеток № 2 значение $RSD(60)$ обеспечивает вероятность соответствия требованиям теста при проведении других анализов (в других лабораториях), превышающее 99 %. Таблетки № 1 удовлетворяют требованиям Табл. 1 только для вероятности 95 %, но не удовлетворяют для вероятности 99 %.

Пользуясь соотношением (3), рассчитаем фактические минимальные вероятности соответствия требованиям фармакопейного теста на однородность массы [1]. Используя соотношение (4), рассчитаем также минимальную вероятность того, что соответствие требованиям фармакопейного теста будет получено во всех 52 лабораториях:

Таблетки № 1:

$$t(P_r, 59) \in 5.0/2.29 = 2.18 \text{ (двусторонний)},$$

$$P_1 = 0.9668, P_2 = 1.0000, P_{test} \approx 0.9717,$$

$$P_{tes}(52) \approx 0.9717^{52} = 0.225 \text{ или } 22.5 \%. \quad (10)$$

Таблетки № 2:

$$t(P_r, 59) \in 5.0/1.67 = 3.00 \text{ (двусторонний)},$$

$$P_1 = 0.9961, P_2 = 1.0000, P_{test} \approx 0.9999,$$

$$P_{tes}(52) \approx 0.9999^{52} = 0.997 \text{ или } 99.7\%.$$

Из соотношений (10) видно: вероятность того, что таблетки № 1 будут соответствовать требованиям фармакопейного теста на однородность массы во всех 52 лабораториях, невелика (более 22.5 %). В то же время, таблетки № 2 с очень большой вероятностью (более 99.7 %) пройдут тест во всех 52 лабораториях. Еще раз отметим, что соотношения (10) характеризуют лишь минимальную вероятность соответствия требованиям теста. Реально она может быть выше.

Как видно из Табл. 4, в полном соответствии с прогнозом (соотношения (10)) и данными Табл. 3 таблетки № 1 не соответствуют требованиям ГФУ по однородности массы в одной из 52 лабораторий (код б), а таблетки № 2 выдерживают требования ГФУ во всех 52 лабораториях.

Среднее значение массы по результатам анализа всех 52 лабораторий (которое можно, фактически, считать генеральным значением из-за большого числа степеней свободы - $19 \cdot 52 = 988$) находится в пределах доверительного интервала приписного значения, что подтверждает правильность приписного значения.

Различие значений средней массы в разных лабораториях достигает 1.99 % для таблеток № 1 и 1.72 % для таблеток № 2. В случае таблеток № 2 это находится в соответствии с соотношениями (7) для уровня 0.99: критическое значение 1.86% (для такого большого числа лабораторий (52) уровень 0.95 уже явно недостаточен). В случае таблеток № 1 различие (1.99 %) даже превосходит это критическое значение. Это согласуется с тем, что для них приписное RSD было выше критического значения для уровня 0.99 (см. соотношение (9)). Отметим, что при этом максимальные отклонения средней массы, определенной лабораториями, от приписного значения составляли, соответственно, 1.20 % и 1.44 %. В целом, это подтверждает справедливость соотношений (7). Максимально допустимая неопределенность анализа для таблеток кальция глюконата 0.5 г (1.6 %) еще раз подтверждает справедливость тезиса о корректности использования результатов количественного определения, полученных в рамках Программы профессионального тестирования для оценки результатов работы лабораторий, в пересчете на 1 г, а не на среднюю массу таблетки. **Фактор влияния неоднородности массы на результаты количественного определения следует учитывать также при произ-**

Таблица 4

Результаты определения средней массы таблеток в разных лабораториях

№ лаборатории	Средняя масса, г		RSD%	
	таблетки № 1	таблетки № 2	таблетки № 1	таблетки № 2
1.	0.5384	0.5312	1.94	1.39
2.	0.5358	0.5309	2.05	1.74
3.	0.5326	0.5348	1.62	1.32
4.	0.5402*	0.5338	3.45*	1.69
5.	0.5371	0.5316	1.83	1.71
6.	0.5380	0.5365	2.07	2.01
7.	0.5389	0.5292	2.07	1.12
8.	0.5365	0.5313	2.34	1.17
9.	0.5335	0.5374	1.63	1.56
10.	0.5370	0.5318	2.26	1.81
11.	0.5299	0.5293	2.35	1.29
12.	0.5346	0.5294	2.64	1.54
13.	0.5328	0.5300	2.43	1.40
14.	0.5359	0.5341	2.37	1.49
15.	0.5333	0.5299	2.70	1.45
16.	0.5387	0.5327	2.51	1.67
17.	0.5371	0.5297	2.26	2.20
18.	0.5373	0.5292	1.53	1.47
19.	0.5393	0.5315	1.86	1.20
20.	0.5354	0.5363	1.86	1.68
21.	0.5405	0.5341	1.74	1.75
22.	0.5405	0.5328	1.70	1.62
23.	0.5376	0.5310	1.89	1.57
24.	0.5327	0.5312	2.23	1.71
25.	0.5336	0.5345	1.92	1.43
26.	0.5352	0.5321	1.75	1.93
27.	0.5341	0.5324	2.35	1.47
28.	0.5347	0.5335	2.06	1.64
29.	0.5341	0.53415	1.91	2.01
30.	0.5352	0.5341	1.78	1.67
31.	0.5361	0.5304	1.80	1.97
32.	0.5372	0.53234	2.17	1.55
33.	0.5347	0.5305	1.79	1.75
34.	0.5326	0.5324	2.20	1.63
35.	0.5391	0.5359	2.52	1.69
36.	0.5405	0.5375	2.12	1.29
37.	0.5382	0.5338	2.05	1.72
38.	0.5373	0.5310	2.00	1.21
39.	0.5309	0.5384	1.99	1.78
40.	0.5334	0.5335	1.85	1.98
41.	0.5374	0.5322	1.98	1.28
42.	0.5397	0.5319	2.86	1.78
43.	0.5328	0.5305	1.89	1.90
44.	0.5343	0.5353	2.27	1.27
45.	0.5372	0.5320	2.65	1.53
46.	0.5376	0.5350	1.40	1.52
47.	0.5345	0.5320	2.63	1.54
48.	0.5312	0.5322	2.58	1.49
49.	0.5360	0.5331	1.84	1.20
50.	0.5353	0.5309	1.94	1.56
51.	0.5390	0.5322	2.25	1.39

Таблица 4 (продолжение)

52.	0.5390	0.5322	2.25	1.39
Среднее ($v = 988$)	0.5360	0.5326	2.14**	1.61**
Min	0.5299	0.5292	1.40	1.12
в % к приписному	99.22	99.72		
Max	0.5405	0.5384	3.45	2.20
в % к приписному	101.20	101.44		
Приписные значения ($v = 59$)	0.5341	0.5308	2.29	1.67
Среднее в % к приписному значению	100.36	100.34		
Доверительные интервалы приписного значения	0.5309г-0.5373г или 99.41% - 100.59%	0.5285г-0.5331г или 99.57% - 100.43%		
<i>F(приписное, среднее)</i>			1.1468	1.0707
<i>F(95%, 59, 988)</i>			1.3348	1.3348
<i>F(99%, 59, 988)</i>			1.4999	1.4999

* - таблетки не соответствуют требованиям ГФУ по однородности массы: масса одной таблетки выходит за пределы 90 % – 110 %

** - среднее квадратическое

водстве дозированных ЛС: при сведении материального баланса и при прогнозе вероятности забраковки ЛС в контрольных лабораториях.

Объединенное по всем 52 лабораториям значение *RSD* (которое можно, фактически, считать генеральным значением из-за большого числа степеней свободы – 988) для таблеток № 1 и таблеток № 2 значимо не отличается на уровне 95 % от приписных значений, что подтверждает их корректность. Можно также отметить, что уровень производства таблеток № 2 (*RSD* = 1.61 %) заметно выше уровня производства таблеток № 1 (*RSD* = 2.14 %), что является интересным побочным результатом 3 раунда ППТ.

Отметим еще один важный аспект оценки результатов профессионального тестирования лабораторий, который следует из соотношения (4): чем больше лабораторий принимает участие в профессиональном тестировании, тем больше вероятность того, что хотя бы одна из них получит результаты, которые статистически значимо отклоняются от приписного значения. Причем это связано не с квалификацией лаборатории, а со статистическими факторами. В данном случае (определение средней массы) неопределенность самого метода анализа (взвешивание) ничтожно мала (менее 0.04 %) по сравнению с неоднородностью массы таблеток (*RSD* составляет около 2 %). Однако в других случаях (например, при оценке результатов количественного определения) неопределенность анализа может быть основной причиной статистически значимых различий результатов

в разных лабораториях. По-видимому, это необходимо учитывать путем увеличения доверительной вероятности неопределенности методики (см. Табл. 3) или повышением требований к точности анализа.

Выводы

1. Проведен анализ факторов, влияющих на воспроизводимость испытания на однородность массы дозированного лекарственного средства в соответствии с требованиями ГФУ.

2. Предложен подход, позволяющий оценить надежность воспроизведения этого испытания в разных лабораториях по результатам анализа в одной лаборатории. Корректность данного подхода экспериментально подтверждена результатами 52 лабораторий в рамках Программы профессионального тестирования.

3. Оценено влияние неоднородности массы на результаты количественного определения для дозированных ЛС. Это влияние необходимо учитывать как при оценке результатов анализа, полученных в разных лабораториях, так и на производстве: при сведении материального баланса, валидации технологических процессов и прогнозе забраковки в контрольных лабораториях.

4. Показано, что при проведении профессионального тестирования лабораторий при использовании в качестве тестовых образцов готовых дозированных лекарственных средств корректнее оценивать полученные результаты в пересчете на 1 г, а не на среднюю массу единиц лекарственного средства.

5. Показано, что при оценке результатов анализа дозированных ЛС, полученных большим количеством лабораторий, следует учитывать значительную вероятность получения статистически значимых различий от приписного значения.

ЛИТЕРАТУРА

1. 2.9.5. Однорідність маси для одиниці дозованого лікарського засобу // Державна Фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – С. 157-158.
2. Государственная Фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1989. – 400 с.
3. 2.9.6. Однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу // Державна Фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – С. 158-160.
4. Pharmaceutical statistics: practical and clinical applications / Sanford Bolton. – 3rd ed. – 737 p.
5. Большев Л.Н., Смирнов Н.В. Таблицы математической статистики. - Москва: Наука, 1983. - 415 с.
6. Капсулы. Таблетки // Державна Фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – С. 493-495, 527-531.
7. Гризодуб А.И., Леонтьев Д.А., Левин М.Г. Метрологические аспекты официальных методик контроля качества лекарственных средств. 1. Методики ВЭЖХ // Физиологично активні речовини. – 2001. - № 1 (31). - С. 32-44.
8. 2.9.5. Однорідність маси для одиниці дозованого лікарського засобу // Державна Фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – С. 157-158.
9. Гризодуб А.И., Казаринов Н.А. Вопросы контроля качества таблеток нитроглицерина // Хим.-фармац. журн. - 1979. - Т. 13, № 9. - С. 105-109.

Резюме

Гризодуб О.І., Архіпова Н.М., Зволінська Н.М., Леонтьєв Д.А.

Відтворюваність випробування на однорідність маси дозованого лікарського засобу в різних лабораторіях

Проведений аналіз чинників, що впливають на відтворюваність випробування на однорідність маси дозованого лікарського засобу відповідно до вимог ДФУ. Запропонований підхід, що дозволяє оцінити надійність відтворюваності цього випробування в різних лабораторіях за даними аналізу в одній лабораторії. Оцінений вплив неоднорідності маси на результати кількісного визначення для дозованих ЛЗ. Цей вплив слід враховувати як при оцінці результатів аналізу, одержаних в різних лабораторіях, так і на виробництві: при зведенні матеріального балансу, валідації технологічних процесів і прогнозуванні забраковки у контрольних лабораторіях. Показано, що при оцінці результатів аналізу дозо-

ваних лікарських засобів, одержаних великою кількістю лабораторій, слід враховувати значну ймовірність одержання статистично значущих відмінностей від приписного значення. Коректність розроблених підходів експериментально підтверджена результатами 52 лабораторій у рамках 3 раунду Програми професійного тестування в системі Державної інспекції з контролю якості лікарських засобів МОЗ України.

Summary

Gryzodub O.I., Arkhipova N.N., Zvolinskaya N.N., Leontiev D.A.

Reproducibility of pharmacopoeial test "uniformity of mass of single-dose preparations" in different laboratories

It was carried out an analysis of factors influencing on reproducibility of Ukrainian State Pharmacopoeia test "Uniformity of mass of single-dose preparations". An approach was developed for estimation of reproducibility degree in different laboratories on evidence derived in one laboratory. Influence of mass non-uniformity on the assay results for single-dose preparations was estimated. This influence should be taken in account both in estimation of assay results derived in different laboratories and in process control, namely, in material balance tabulation, process validation and prediction of batch fail in control laboratories. It is shown that a considerable probability of statistically significant outliers should be taken in account when estimating the results of single-dose preparation analysis derived in a large number of laboratories. Correctness of approaches developed was confirmed by analytical results derived in 52 laboratories in the network of 3rd Round of the Professional Testing Program of the State Inspection on Drug Quality Control of the Ministry of Public Health of Ukraine.

Гризодуб Александр Иванович. Окончил химический факультет Харьковского государственного университета (1971). Зав. лабораторией хроматографии ГНЦЛС. Зам. директора ГП «Научно-экспертный фармакопейный центр» по научной работе (1992). Д.х.н. (1990). Профессор (1996). Действительный член Нью-Йоркской Академии Наук (1994). Член Международной ассоциации аналитических химиков (1997).

Архипова Надежда Николаевна. Мл. науч. сотр. Центральной лаборатории по анализу качества лекарственных средств МЗ Украины.

Зволінська Наталья Николаевна. Инженер 1 кат. Центральной лаборатории по анализу качества лекарственных средств МЗ Украины.

Леонтьев Дмитрий Анатольевич (р. 1963). Окончил биологический факультет Харьковского государственного университета (1986). Работает в лаборатории хроматографии ГНЦЛС (с 1993). Ст. науч. сотр. Руководитель группы «Валидация методик, стандартные образцы и метрология» отдела ГФУ ГП «Научно-экспертный фармакопейный центр». К.фарм.н. (1997).

До видання Доповнення до Державної Фармакопеї України

УДК 615.015.32.07:615.11(477)

Тихонов А.И., Гризодуб А.И., Товмасян Е.К., Тихонова С.А., Пасечник М.Ф.

Национальный фармацевтический университет

Государственное предприятие «Научно-экспертный фармакопейный центр»

К вопросу о стандартизации гомеопатических лекарственных средств в Государственной Фармакопее Украины

Представлен анализ подходов к стандартизации и контролю качества гомеопатических лекарственных средств. Обоснована необходимость включения в ГФУ общих статей на гомеопатические ЛС, проведен анализ проектов статей Дополнения к ГФУ 1-го издания «Гомеопатические лекарственные средства», «Лекарственное растительное сырье для гомеопатического применения» и «Матричные настойки для гомеопатического применения».

В настоящее время гомеопатия переживает бум популярности во всем мире, все больше врачей, фармацевтов и пациентов отдают предпочтение этому виду лечения. Как известно, гомеопатия — система лечения, основанная на принципе «подобности», т.е. «лечение чем-то, что вызывает эффект, подобный самому страданию» (*homios* — подобный и *pathos* — страдание). Гомеопатические лекарственные средства (гомеопатические ЛС), состоящие из одного или более веществ растительного, животного или минерального происхождения, готовят специфическими методами гомеопатической производственной практики, основанными на процессах последовательных потенцирований (динамизаций).

Несмотря на более чем полуторазековую традицию украинской гомеопатии, отечественные гомеопатические ЛС изготавливались лишь в специализированных аптеках в виде экстемпоральных лекарственных форм, а само производство существовало только в виде «аптечного производства». Арсенал гомеопатических средств в мире насчитывает более 2000 наименований. Из них, согласно Приказу МЗ УССР от 3.08.89 г. № 165, в Украине разрешены к применению около 559 наименований.

Первые отечественные комплексные гомеопатические препараты в Украине официально были зарегистрированы только в 1995 году. Всего за 1995-2002 гг. в Украине зарегистрировано более 100 гомеопатических ЛС. Сегодня, помимо специализированных аптек, широкий перечень гомеопатических ЛС производит ряд отечественных фирм-производителей. С каждым днем расширяется также перечень ввозимых в Украину гомеопатических ЛС производства ведущих

фармфирм Германии, Австрии, России, США и др.

Согласно Закону Украины «Про лікарські засоби» [1], гомеопатические ЛС имеют статус лекарственных средств и должны быть лицензированы государственными уполномоченными органами. В Регистр лекарственных средств Украины гомеопатические ЛС введены как отдельная фармакотерапевтическая группа лекарственных средств [2].

В настоящее время ведется разработка методических рекомендаций по регистрации гомеопатических ЛС в Украине [3]. В них включены основные понятия, принципы, особенности приготовления гомеопатических ЛС, применения в клинической практике, а также основные требования к их регистрации. В связи с этим актуальной является проблема создания единой законодательной базы по стандартизации и контролю качества гомеопатических ЛС. Следует отметить, что гомеопатические ЛС не были включены ни в одну из Государственных Фармакопей СССР и не имели фармакопейного статуса. Основной задачей на сегодня, на наш взгляд, является придание им такого статуса. Поэтому в рамках работ по созданию Дополнения к ГФУ 1-го изд. [4] разработаны первые три проекта общих статей на гомеопатические ЛС. Это проекты статей «Гомеопатические лекарственные средства», «Лекарственное растительное сырье для гомеопатических лекарственных средств» и «Матричные настойки для гомеопатических лекарственных средств».

Целью данной работы является обоснование необходимости включения в ГФУ приведенных выше общих статей на гомеопатические лекарственные средства, анализ предлагаемых проектов статей и рассмотрение воп-

росов дальнейшего представления гомеопатических ЛС и сырья в ГФУ.

Аналогично другим статьям, приведенные проекты статей ГФУ гармонизованы с Европейской Фармакопеей [5-9].

Первые статьи на гомеопатические ЛС, где приводятся основные понятия гомеопатии, в ЕФ появились лишь в 3-издании 1997 года [5]. В 4-ом издании ЕФ гомеопатия представлена отдельным разделом и пополнена как общими, так и частными статьями на исходные материалы и лекарственные средства, используемые исключительно для гомеопатической медицины [6]. В своих дополнениях ЕФ продолжает работу, как над общими, так и над частными статьями данного раздела [7-9]. В Фармакопее США и в Японской Фармакопее статьи на гомеопатические ЛС отсутствуют [10, 11].

Как ЕФ, так и ГФУ данными статьями не преследует цель замены собой Гомеопатической Фармакопеи, однако придает им официальный фармакопейный статус, ставит в одну плоскость контроль качества гомеопатических и аллопатических лекарственных средств. Примечательно, что в Украине изготавливают и контролируют качество гомеопатических ЛС в соответствии с «Руководством по изготовлению гомеопатических лекарств» В. Швабе 1950 года, а также Немецкой Гомеопатической Фармакопеей [12, 13], принятых в качестве официальной основы до создания в Украине национальной Гомеопатической Фармакопеи.

Основные положения и принципы гомеопатии находят развитие в Гомеопатических Фармакопеех Германии, Франции, Великобритании, США и др. стран [13,14,15]. Эти Фармакопеи содержат общие статьи, в которых приведены требования к гомеопатическим лекарственным формам, матричным настойкам и др., а также частные статьи, где сформулированы требования к частным настойкам, субстанциям в виде металлов, солей, кислот минералов и др. В Гомеопатических Фармакопеех некоторых стран (США, Бельгия) ЛС приводятся в гомеопатических разделах, которые также контролируются.

Исходя из анализа материалов ряда Гомеопатических Фармакопей, а также проектов фармакопейных статей Гомеопатической Фармакопеи России [16], нами был сделан вывод, что обобщенный стиль статей по гомеопатии ЕФ, как и представленных проектов ГФУ, является наиболее взвешенным и

обоснованным подходом к характеристике гомеопатических ЛС в рамках национальной Фармакопеи.

Во вводной части указывается применимость общих текстов и статей ГФУ в характеристике, стандартизации и контроле качества гомеопатических ЛС. В то же время в статьях раскрываются специфические моменты, относящиеся исключительно к гомеопатическим ЛС, опуская дискуссионные аспекты производства и контроля качества.

В проекте статьи «*Гомеопатические лекарственные средства*» обобщенно приводятся определение ГЛС и некоторых понятий гомеопатии.

Сырье, используемое в гомеопатической производственной практике, может быть как естественного, так и синтетического происхождения. Качество химического и минерального сырья контролируется соответствующими монографиями ГФУ или аналитической нормативной документацией. Для сырья животного происхождения требуется проведение адекватных мер по обеспечению качества в соответствии со спецификой материала. В соответствующих случаях животное сырье должно выдерживать требования статьи «*Продукты с риском присутствия агентов, переносящих спонгиформную энцефалопатию животных*» (проект статьи находится на стадии разработки). К сырью человеческого происхождения предъявляются те же требования и применимы те же рекомендации, что и при сборе человеческой донорской крови. Вопросы, связанные с сырьем растительного происхождения, обсуждаются в отдельной статье «*Лекарственное растительное сырье для гомеопатического применения*».

Сырье используется в свежем или высушенном состоянии. В соответствующих случаях допускается хранение свежего материала в замороженном состоянии или в спирте этиловом.

Вспомогательные вещества, используемые при потенцировании, названы разбавителями, так как помимо растворителей (например, вода очищенная, спирт, глицерин) могут быть использованы вещества, которые именно «разбавляют», «разводят» (например, лактоза). Используемые разбавители должны выдерживать требования соответствующих статей ГФУ.

В приведенном проекте впервые в отечественной гомеопатической практике вводится понятие «стоков» - веществ, продуктов или препаратов, используемых как исходный ма-

териал для производства гомеопатических ЛС. Для сырья растительного или животного происхождения «сток» обычно представляет собой матричную настойку, а для химического и минерального сырья - непосредственно само вещество. Гомеопатические ЛС обычно обозначаются латинским названием соответствующего «стока» с указанием степени разведения.

Одним из основных принципов гомеопатии является принцип потенцирования — усиления лечебного действия препарата в процессе приготовления путем последовательных серийных разведений и взбалтываний, тритурации и перемешивания. Приводится понятие степени потенцирования — десятичное или сотенное разведение, условные обозначения степени разведения.

В проекте статьи в качестве примеров гомеопатических лекарственных форм приведены пилюли и таблетки. Они описаны в общих чертах и предварены разделом «Лекарственные формы», где указано, что все лекарственные формы гомеопатических лекарственных средств выдерживают требования, приведенные в соответствующих статьях ГФУ на данную лекарственную форму, с некоторыми особенностями:

- для гомеопатических ЛС «активной субстанцией», «действующими веществами» лекарственных форм являются разведения или тритурации исходных гомеопатических «стоков», в то время как для аллопатических лекарственных средств - это субстанции. Как указано в ГФУ, «субстанция - стандартизованное биологически активное вещество (обычно получаемое путем синтеза) или стандартизованная смесь биологически активных веществ (обычно получаемая из объектов животного или растительного происхождения), используемая для приготовления готовых лекарственных средств» [4];

- при приготовлении лекарственных форм гомеопатического применения используется специфический набор вспомогательных веществ. Используемые в гомеопатической производственной практике вспомогательные вещества описаны, например, в Немецкой Гомеопатической Фармакопее [13]. В национальную часть проекта статьи «Гомеопатические лекарственные средства» включен краткий перечень этих веществ, отмечено ограничение на употребление antimicrobных консервантов;

- обычно для гомеопатических лекарственных средств не проводится испытание однородности содержания, но в отдельных случаях возможно проведение данного испытания.

В отечественной гомеопатической практике наиболее широко распространены жидкие лекарственные средства (растворы, капли и масла), а также гранулы (пилюли, крупка). В национальной части проекта статьи приведен перечень других лекарственных форм гомеопатического применения. Каждая лекарственная форма отдельно не характеризуется, поскольку данная информация уже приведена в соответствующей общей статье ГФУ.

Принципиальным моментом национальной части является вопрос специфических подходов к контролю качества гомеопатических ЛС в зависимости от содержания в них биологически активных действующих веществ (БАВ). Данная информация имеет рекомендательный характер, отражая современный уровень результатов исследований проблем стандартизации и контроля качества гомеопатических ЛС [17,18,19].

В частности, к лекарственным средствам, содержащим БАВ, до 2-сотенного разведения (С2) предлагается предъявлять те же требования, что и к аллопатическим препаратам; при разведениях от С2 до С3 - анализировать после проведения специальных мер по концентрированию препарата; от С4 до С6 — контролировать в пробе, соответствующей прописанной суточной дозе или дозе, прописанной на курс лечения; выше разведения С6 — препараты невозможно контролировать общепринятыми методами контроля и следует лишь полагаться на строгое соблюдение технологического процесса.

В обсуждаемом проекте статьи отсутствует информация о производстве, и в определении гомеопатических ЛС лишь указывается о применении «гомеопатической производственной практики». Следует обратить внимание, что в рамках Фармакопеи, как в общих статьях на лекарственные формы, так и в монографиях на субстанции, в разделе «Производство» приводится информация, призванная привлечь внимание лишь к некоторым аспектам производства, которая отнюдь не является исчерпывающей. Отсутствие раздела «Производство» не означает, что аспекты процесса производства не требуют внимания. Любой описанный в Фармакопее продукт должен производиться в соответствии с принципами надлежащей производ-

ственной практики (НПП, GMP) и соответствующими международными соглашениями, а также национальными и наднациональными законами, распространяющимися на продукты, предназначенные для человека или используемые в ветеринарии. «Гомеопатическая производственная практика» сегодня в Украине в большей степени относится к аптечной технологии производства гомеопатических лекарственных средств. Детальное обсуждение этих специфических технологий, как и технология производства аллопатических лекарственных средств, не является темой обсуждения Фармакопеи.

Проект статьи «*Лекарственное растительное сырье для гомеопатических лекарственных средств*» очень обобщенно представляет растительное лекарственное сырье. Необходимо отметить, что приведенный проект может работать только вместе с действующими сегодня в Украине документами, регулирующими условия сбора, сортировки, сушки, измельчения и хранения сырья. Ведется интенсивная работа по формированию концепции представления этих вопросов в ГФУ, как для лекарственного растительного сырья для фармацевтического применения, так и для гомеопатических ЛС. Однако непременными являются требования по соблюдению рекомендаций статьи «*Микробиологическая чистота лекарственных средств*»; использованию любого объективного метода подтверждения подлинности исходного сырья; применимости испытаний фармакогнозии, и в каждом конкретном случае - соответствующих качественных и количественных методов контроля сырья, а также запрет на использование этиленоксида при деконтаминации. Там где это возможно, проводят количественное определение.

Проект статьи «*Матричные настойки для гомеопатического применения*» по структуре близок к статьям «Настойки» и «Экстракты», уже вошедшим в ГФУ 1-го изд., и к пересмотренной статье «Экстракты», которая будет включена в Дополнение к ГФУ 1-изд. Статья состоит из разделов «Описание», «Производство», «Идентификация», «Испытания на чистоту», «Количественное определение», «Хранение» и «Маркировка». В разделе «Испытания на чистоту» особо подчеркивается тот факт, что пределы содержания, приведенные в частных статьях, получены с использованием официальных методов производства матричных настоек, в то время как при каж-

дом определенном методе производства могут быть установлены специфические пределы содержания. Исходя из этого указывается альтернативность применения показателя относительной плотности и определения содержания этанола.

Таким образом, разработаны и представлены на обсуждение первые три проекта общих статей по гомеопатии в рамках национальной Фармакопеи, придающие фармакопейный статус гомеопатическим лекарственным средствам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Закон України про лікарські засоби // Відомості Верховної Ради України. - № 22. - 1996.
2. Регістр лікарських засобів України, 2000 р.: Офіційне видання. - К.: Авіцена, 2001. - 792 с.
3. Мошчич О.П. Гомеопатичні лікарські засоби, їх офіційний статус у світі та в Україні, стан виробництва та реєстрації // Український гомеопатичний щорічник. - 2002. - Т. V. - С. 163-173.
4. Державна Фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". 1-е вид. - Харків: PIPEГ, 2001. - 556 с.
5. European Pharmacopoeia. 3rd Edition, 1997. - Strasbourg: Council of Europe, 1997. - 1799 p.
6. European Pharmacopoeia. 4th Edition, 2002. - Strasbourg: Council of Europe, 2002. - 2416 p.
7. European Pharmacopoeia. 4th Edition. Supplement 3, 2002. - Strasbourg, Council of Europe, 2002.
8. European Pharmacopoeia. 4th Edition. Supplement 4, 2003. - Strasbourg, Council of Europe, 2003. - 3561 p.
9. European Pharmacopoeia. 4th Edition. Supplement 5, 2003. - Strasbourg, Council of Europe, 2003. - 3794 p.
10. The United States Pharmacopoeia XXIV; The National Formulary. - 2000. - 2569 p.
11. The Japanese Pharmacopoeia, XIII ed. - 1996. - 1090 p.
12. Швабе В. Гомеопатические лекарственные средства: Пер. с нем. / Под ред. В.И. Рыбака. - М.: Б.и., 1967. - 373 с.
13. Homeopathisches Arzneibuch. - 1 Ausgabe, 1978. - Stuttgart: Deutcher Apotheker Verlag, 1985. - 928 p.
14. German Homeopathic Pharmacopoeia. Supplement 5. - British Homeopathic Association, 1991. - 401 p.
15. British Herbal Pharmacopoeia. - British Herbal Medicine Association, 1990. - Vol.1. - 23 p.
16. Фарматека. - 1994. - № 3. - С. 3-16.
17. Тихонов А.И., Тихонова С.А. и др. Основы гомеопатической фармации. - Х., 2002. - 574 с.
18. Костенникова З.П., Акашкина Л.В. Стандартизация и контроль качества лекарственных средств // Формирование приоритетов лекарственной политики: Материалы Российской национальной конференции. - М.: Международная Академия Информатизации ВНОФ, 1995. - С. 124-125.
19. Губин Ю.И. Георгиевский В.П., Александров А.Н., Маслова Н.Ф., Дихтярев С.И., Улесов В.В. Мировой опыт регистрации гомеопатических препаратов, средств традиционной медицины и использование его в Украине // Фармаком. - 2001. - № 3. - С. 10-24.

Резюме

Тихонов О.І., Гризодуб О.І., Товмасян Є.К.,
Тихонова С.О., Пасечник М.Ф.

До питання про стандартизацію гомеопатичних лікарських засобів у Державній Фармакопеї України

Представлений аналіз підходів до стандартизації та контролю якості гомеопатичних лікарських засобів. Обґрунтована необхідність включення до ДФУ загальних статей на гомеопатичні ЛЗ, проведений детальний аналіз проектів статей Доповнення до ДФУ 1-го видання "Гомеопатичні лікарські засоби", "Лікарська сировина на сировина для гомеопатичного застосування" та "Матричні настойки для гомеопатичного застосування".

Summary

Tikhonov A.I., Grisodub A.I., Tovmasyan E.K.,
Tikhonova S.A., Pasechnik M.F.

To the matter of homeopathic drugs standardization in the State Pharmacopoeia of Ukraine

An analysis of approaches to homeopathic drugs standardization and quality control is presented. The need for inclusion of general monographs on homeopathic preparations in the SPU is substantiated and the detailed analysis of monograph drafts for Supplement to SPU 1st edition "Homeopathic drugs", "Homeopathic plant raw materials for homeopathic use" and "Matrix tinctures for homeopathic use" was performed.

Тихонов Александр Иванович (р. 1938). Окончил Харьковский государственный фармацевтический институт (1961). Д.фарм.н. Профессор. Засл. деятель науки и техники Украины. Зав. кафедрой аптечной технологии лекарственных

средств Национального фармацевтического университета.

Гризодуб Александр Иванович (р.1948). Окончил химический факультет Харьковского государственного университета (1971). Зав. лабораторией хроматографии ГНЦЛС. Зам. директора ГП «Научно-экспертный фармакопейный центр» по научной работе (1992). Д.х.н. (1990). Профессор (1996). Действительный член Нью-Йоркской Академии Наук (1994). Член Международной ассоциации аналитических химиков (1997).

Товмасян Ерану Карапетовна. Окончила Ереванский государственный университет (1984). К.б.н. Руководитель группы «Общие статьи на дозированные лекарственные средства и фармако-технологические испытания» отдела ГФУ ГП НЭФЦ.

Тихонова Светлана Александровна. Окончила Харьковский государственный фармацевтический институт (1985). Д.фарм.н. Профессор. Зав. кафедрой фармацевтической технологии и клинической фармации Института повышения квалификации специалистов фармации.

Пасечник Михаил Францевич (1963). Окончил Киевский политехнический институт (1986) и Национальную фармацевтическую академию Украины (1998). Председатель Государственной службы лекарственных средств и изделий медицинского назначения.

В разработке проектов статей «Гомеопатические лекарственные средства», «Лекарственное растительное сырье для гомеопатического применения» и «Матричные настойки для гомеопатического применения» принимали участие: зав. кафедрой аптечной технологии ЛС Национального фармацевтического университета д.фарм.н., профессор Тихонов А.И., зав. лабораторией изысканий растительных препаратов ГНЦЛС к.фарм.н. Губин Ю.И., зав. кафедрой фармацевтической технологии и клинической фармации НФаУ д.фарм.н., профессор Тихонова С.А., Председатель Государственной службы лекарственных средств и изделий медицинского назначения Пасечник М.Ф., ст.науч.сотр. ГНЦЛС к.фарм.н. Улесов А.В.

В обсуждении представленных проектов участвовали: к.фарм.н., доцент кафедры аптечной технологии ЛС НФаУ Калиниченко Т.В., к.фарм. н., доцент кафедры аптечной технологии ЛС НФаУ Вишневская Л.И., директор ООО «Гомеопатическая аптека» Литовченко Р.Г., зам. директора ГП НЭФЦ по научной работе д.х.н., профессор Гризодуб А.И.

Ответственный исполнитель по отделу ГФУ – к.б.н., ст. науч. сотр. Товмасын Е.К.

В связи с актуальностью проблемы, просим принять активное участие в обсуждении представленных проектов статей и формировании национальной концепции контроля качества гомеопатических лекарственных средств.

Замечания и предложения по проектам статей можно направлять в адрес ГП «Научно-экспертный фармакопейный центр» (отдел ГФУ) или журнала «Фармаком». Приглашаем всех заинтересованных лиц к открытому обсуждению на Форуме сайта журнала «Фармаком» Farmacomua.narod.ru.

ПРОЕКТ

назвою «стоку» з подальшим зазначенням ступеня розведення.

ЗАГАЛЬНІ СТАТТІ НА ГОМЕОПАТИЧНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

СИРОВИНА

ВСТУП

Для характеристики гомеопатичних лікарських засобів можуть використовуватися всі загальні тексти та інші статті Державної Фармакопеї України, застосовні до гомеопатії.

Сировина для виробництва гомеопатичних лікарських засобів може бути природного або синтетичного походження.

Розділ «Гомеопатичні лікарські засоби» містить загальні статті та монографії, що описують вихідні матеріали та лікарські засоби, що використовуються практично виключно для гомеопатичної медицини. Посилання на ці монографії для інших цілей мають бути підтверджені компетентним уповноваженим органом.

Для сировини тваринного або людського походження мають бути вжиті відповідні заходи для зведення до мінімуму ризику інфікування гомеопатичних лікарських засобів. Для цього слід показати, що:

ГОМЕОПАТИЧНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

- методи виробництва включають стадію або стадії, які видаляють або інактивують фактори інфікування;
- у відповідних випадках сировина тваринного походження має відповідати вимогам статті «*Продукти з ризиком присутності агентів, що переносять тваринні спонгіформові енцефалопатії*»;
- у відповідних випадках тварини або їх тканини, що використовуються для одержання сировини, мають витримувати вимоги компетентного уповноваженого органу до здоров'я тварин, використовуваних для споживання людиною;
- у разі матеріалів людського походження, донор має відповідати рекомендаціям щодо донорів людської крові та донорської крові (як зазначено в статті «*Людська плазма для фракціонування*»), якщо немає інших зазначень в окремій статті.

Præparaciones homoeopathicas

ВИЗНАЧЕННЯ

Гомеопатичні лікарські засоби готують із речовин, продуктів або препаратів, названих «стоками», відповідно до гомеопатичної виробничої практики. Гомеопатичні лікарські засоби звичайно позначаються латинською

Сировина рослинного, тваринного або людського походження може використовуватися у свіжому або висушеному вигляді. У відповідних випадках допускається зберігання свіжого матеріалу в замороженому вигляді.

Сировина рослинного походження має відповідати вимогам статті «Лікарська рослинна сировина для гомеопатичних лікарських засобів».

Якщо немає інших зазначень, для транспортування або зберігання свіжий рослинний матеріал може зберігатися в етанолі (96 % об/об) або в спирті підхожої концентрації за умови використання всього цього матеріалу разом із середовищем, в якому він зберігався, для подальшої переробки.

Сировина має витримувати вимоги відповідних монографій Фармакопеї.

РОЗРІДЖУВАЧІ

Розріджувачі - допоміжні речовини, що використовуються для приготування певних «стоків» або для процесу потенціювання. Розріджувачами можуть бути, наприклад: вода очищена, спирт підхожої концентрації, гліцерин або лактоза.

Розріджувачі мають витримувати вимоги відповідних монографій Фармакопеї.

«СТОКИ»

«Сток» - речовини, продукти або препарати, що використовуються як вихідні матеріали для виробництва гомеопатичних лікарських засобів. «Сток» звичайно являють собою: для сировини рослинного або тваринного походження - матричну настойку або гліцериновий мацерат; для сировини хімічного або мінерального походження - безпосередньо саму речовину.

Матричні настойки мають відповідати вимогам статті «Матричні настойки для гомеопатичних лікарських засобів».

Гліцеринові мацерати - рідкі лікарські засоби, одержані із сировини рослинного, тваринного або людського походження із використанням гліцерину або суміші гліцерину зі спиртом підхожої концентрації або розчином натрію хлориду підхожої концентрації.

ПОТЕНЦІЮВАННЯ

Розведення та тритурації одержують зі стоків за допомогою процесу потенціювання відповідно до гомеопатичної виробничої практики: це означає послідовне розведення та струшування, або послідовні відповідні тритурації, або поєднання цих двох процесів.

Звичайно використовують такі ступені потенціювання:

- 1 частина «стоку» плюс 9 частин розріджувача; позначають як "D", "DH" або "X" (десятькратне розведення),
- 1 частина «стоку» плюс 99 частин розріджувача; позначають як "C" або "CH" (сотенне розведення).

Число ступенів потенціювання визначає міру розведення, наприклад, "D3", "3DH" або "3X" означає три десяткових ступеня потенціювання, а "C3", "3CH", або "3C" - три сотенних ступені потенціювання.

"LM-" (або "Q-") потенціювання виготовляють відповідно до специфічних процедур.

Лікарські форми

Лікарська форма гомеопатичного лікарського засобу має витримувати вимоги статті Фармакопеї на відповідну лікарську форму з такими особливостями:

- «активною субстанцією» лікарських форм для гомеопатичного застосування є розведення або тритурації вихідних гомеопатичних стоків;
- ці лікарські форми готують із використанням відповідних допоміжних речовин;
- випробування на однорідність вмісту звичайно не проводять, однак у певних випадках це випробування необхідне.

Гомеопатична лікарська форма "Пілюля"

Пілюлі для гомеопатичного застосування - тверді лікарські засоби, одержані з використанням сахарози, лактози або інших підхожих допоміжних речовин. Вони можуть бути одержані просоченням попередньо сформованих пілюль розведенням або розведеннями гомеопатичних «стоків», а також послідовним додаванням допоміжних речовин і розведення або розведень гомеопатичних «стоків». Вони призначаються для орального або сублінгвального застосування.

Гомеопатична лікарська форма "Таблетки"

Таблетки для гомеопатичного застосування - тверді лікарські засоби, одержані з використанням сахарози, лактози або інших підходящих допоміжних речовин відповідно до статті «Таблетки». Вони можуть бути одержані пресуванням однієї або декількох твердих активних субстанцій із допоміжними речовинами або просоченням попередньо сформованих таблеток розведенням або розведенням гомеопатичних «стоків». Попередньо сформовані для просочення таблетки одержують із сахарози, лактози або інших підходящих допоміжних речовин відповідно до статті «Таблетки». Вони призначаються для орального або сублінгвального застосування.

Л

Як допоміжні для приготування гомеопатичних лікарських засобів можуть використовуватися такі речовини: кальцієвий бентоніт, спирт різної концентрації, ефір, гліцерин, твердий жир, мед, лактоза, магнію стеарат, сахароза, натрію хлорид, крохмаль, рослинні олії, вода, дріжджі, цинк та ін. Усі виробничі процеси слід проводити, використовуючи хімічно інертні прилади та посуд, уникаючи втрат, викликаних випарюванням, дією нагрівання або прямих сонячних променів, якщо немає інших зазначень в окремій статті. Звичайно не використовують консерванти, якщо немає інших зазначень в окремій статті. Усі допоміжні речовини, що використовують, мають відповідати вимогам відповідних статей Фармакопеї.

Гомеопатичні лікарські засоби випускають також у вигляді розчинів (краплі та ін.), емульсій (масла та ін.), гранул (пілюлі, крупка), м'яких лікарських засобів (мазі, креми, гелі, лініменти (оподельдоки), супозиторії), тритуратції (порошки) та ін. Усі вони виготовляються відповідно до гомеопатичної виробничої практики із використанням відповідних «стоків».

Гомеопатичні лікарські засоби також відрізняються від відповідних лікарських форм, описаних у Фармакопеї, вимогами, що пред'являються до контролю якості лікарських засобів у залежності від вмісту в них активних речовин. Рекомендується:

- до лікарських засобів, що містять активні речовини нижче за розведення С2, пред'

являти ті самі вимоги, що і до лікарських засобів, описаних у Фармакопеї;

- лікарські засоби, що містять активні речовини в розведенні від С2 до С3, контролювати після проведення спеціальних прийомів концентрування (випарювання, спалення, сплавлення речовин, переведення їх в нелеткий стан) одним із підходящих методів, виходячи з його придатності;
- лікарські засоби, що містять активні речовини в розведенні від С4 до С6, контролювати у пробі, що відповідає прописаній дозовій дозі, в окремих випадках - у пробі, що відповідає дозі, прописаній на курс лікування;
- для лікарських засобів, що містять активні речовини вище за розведення С6, якість забезпечується дотриманням технологічного процесу.

ПРОЕКТ

ЛІКАРСЬКА РОСЛИННА СИРОВИНА ДЛЯ ГОМЕОПАТИЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

*Plantae medicinales ad praeparationes
homoeopathicas*

ВИЗНАЧЕННЯ

Лікарська рослинна сировина для гомеопатичних лікарських засобів - головним чином, цілі, здрібнені або нарізані рослини або частини рослин, у тому числі водорості, гриби або лишайники в необробленому вигляді - звичайно, у свіжому, іноді - у висушеному вигляді. Соки рослин, які не були піддані спеціальній обробці, також є рослинною сировиною для гомеопатичних лікарських засобів. Назва рослинної сировини для гомеопатичних лікарських засобів точно визначається ботанічною науковою назвою вихідної рослинної сировини згідно з біноміальною системою (рід, вид, тип і автор).

ВИРОБНИЦТВО

Рослинну сировину для гомеопатичних лікарських засобів одержують культивуванням або збором дикорослих рослин. Для гарантії якості рослинної сировини для гомеопатичних лікарських засобів суттєвими є умо-

ви культивування, збору, сортування, сушіння, здрібнення та зберігання.

Рослинна сировина для гомеопатичних лікарських засобів має бути, по можливості, вільною від забруднень, таких як ґрунт, пил, сміття, а також грибів, комах та інших забруднень тваринного походження. У сировині не мають виявлятися ознаки гниття.

Якщо проводилася деконтамінація, слід показати, що компоненти рослинної сировини не пошкоджені і що в сировині не залишилося шкідливих домішок. При проведенні деконтамінації лікарської рослинної сировини для гомеопатичних лікарських засобів забороняється застосування етиленоксиду.

Слід вжити відповідні заходи, які забезпечують відповідність мікробіологічної чистоти гомеопатичних лікарських засобів, що містять один або більше видів лікарської рослинної сировини, рекомендаціям статті «Мікробіологічна чистота лікарських засобів» (5.1.4).

ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Рослинну сировину для гомеопатичних лікарських засобів ідентифікують, використовуючи її макроскопічні і, якщо необхідно, мікроскопічні описи, а також інші необхідні випробування (наприклад, тонкошарову хроматографію).

ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

Якщо для виробництва гомеопатичних лікарських засобів використовують як вихідний матеріал свіжу рослину, вміст сторонніх домішок у ній має бути якнайменшим. Якщо необхідно, граничний вміст цих домішок зазначають в окремій статті.

При використанні висушеної рослини як вихідної сировини для виробництва гомеопатичних лікарських засобів, необхідне проведення випробувань на вміст сторонніх домішок (2.8.2), якщо немає інших зазначень в окремій статті.

Рослинна сировина для гомеопатичного застосування, яка може бути фальсифікована, має піддаватися відповідним специфічним випробуванням.

Якщо необхідно, рослинна сировина для гомеопатичних лікарських засобів має витримувати інші випробування, наприклад, визна-

чення загальної золи (2.4.16) і показника гіркоти (2.8.15).

Випробування на втрату в масі при висушуванні (2.2.32) проводять для сухої рослинної сировини для гомеопатичних лікарських засобів. Визначення води (2.2.13) проводять для рослинної сировини з високим вмістом ефірної олії. Визначення вмісту води у свіжій рослинній сировині для гомеопатичних лікарських засобів проводять підходящим методом.

Рослинна сировина для гомеопатичних лікарських засобів має відповідати вимогам щодо вмісту залишкових кількостей пестицидів (2.8.13). При цьому враховують індивідуальні особливості рослини, в якому лікарському засобі вона буде використовуватися і, за наявності, вичерпні відомості щодо обробки даної серії рослинної сировини. Визначення залишкових кількостей пестицидів може бути проведене методом, описаним у доповненні до загального методу визначення.

Слід враховувати ризик забруднення рослинної сировини для гомеопатичних лікарських засобів важкими металами. Якщо в окремій статті не зазначені межі вмісту важких металів або окремих елементів, зазначення таких меж може вимагатися в обґрунтованих випадках.

Може вимагатися регламентація вмісту афлатоксинів.

У деяких специфічних випадках має бути врахований ризик радіоактивного забруднення.

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Якщо необхідно, проводять кількісне визначення рослинної сировини підходящим методом.

ЗБЕРІГАННЯ

Свіжа рослинна сировина має бути оброблена якнайшвидше після збору; вона може також зберігатися у замороженому вигляді, в етанолі (96 % об/об) або у спирті підходящої концентрації.

Сушу рослинну сировину зберігають у захищеному від світла місці.

ПРОЕКТ

**МАТРИЧНІ НАСТОЙКИ ДЛЯ
ГОМЕОПАТИЧНИХ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

Tincturae maternae ad praeparationes
homoeopathicas

ВИЗНАЧЕННЯ

Матричні настойки для гомеопатичних лікарських засобів - рідкі лікарські засоби, одержані екстракцією сировини відповідним розчинником. Звичайно використовують свіжу сировину, але можливе використання й висушеної сировини. Матричні настойки можуть бути також одержані з рослинних соків із додаванням або без додавання розріджувача. У деяких випадках вихідний матеріал попередньо обробляють.

ВИРОБНИЦТВО

Матричні настойки одержують мацерацією, настоюванням, перколяцією, ферментацією або іншим способом, описаним в окремій статті, звичайно із використанням спирту підхожої концентрації.

Матричні настойки виготовляють, використовуючи зазначене співвідношення сировини та розчинника, із урахуванням вологості сировини, якщо немає інших зазначень.

При використанні свіжої рослини вживають відповідні заходи, що забезпечують її свіжість. Компетентний уповноважений орган може вимагати проведення підхожих випробувань, що підтверджують свіжість сировини.

Матричні настойки звичайно прозорі. При зберіганні можливе утворення невеликого осаду, що допускається за умови відсутності суттєвої зміни складу.

Виробничий процес має бути відтворюваним.

Метод мацерації. Якщо немає інших зазначень, лікарську рослину сировину, що екстрагується, здрібнюють до часток певного розміру, ретельно перемішують, екстрагують зазначеним способом зазначеним розчинником і витримують у закритому контейнері зазначений час. Залишок відділяють від екстрагенту і, якщо необхідно, віджимають. В останньому випадку обидві одержані рідини об'єднують.

Регулювання складу. Регулювання вмісту діючих речовин, якщо необхідно, проводять додаванням екстрагенту підхожої концентрації або додаванням іншої матричної настойки для гомеопатичних лікарських засобів рослинного або тваринного походження підхожої концентрації.

ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Де можливо, слід провести хоча б одне випробування ідентичності хроматографічним методом.

ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

В окремих статтях межі вмісту встановлені для офіційних методів виробництва. Кожному певному методу виробництва будуть відповідати свої певні межі вмісту.

Якщо проводять визначення відносної густини, визначення вмісту етанолу не потрібне, і навпаки.

Відносна густина (2.2.5). Значення відносної густини матричної настойки має відповідати межам, зазначеним в окремій статті.

Вміст етанолу (2.9.10). Вміст етанолу має відповідати межам, зазначеним в окремій статті.

Метанол і 2-пропанол (2.9.11). Не більше 0.05 % (об/об) метанолу і не більше 0.05 % (об/об) 2-пропанолу, якщо немає інших зазначень в окремій статті.

Сухий залишок (2.8.16). Вміст сухого залишку матричної настойки має відповідати межам, зазначеним в окремій статті.

Залишкові кількості пестицидів (2.8.13). Якщо необхідно, матричні настойки мають витримувати випробування на пестициди. Вимоги вважаються виконаними, якщо лікарська рослинна сировина витримує випробування.

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Де можливо, проводять кількісне визначення із встановленням меж вмісту.

ЗБЕРІГАННЯ

У захищеному від світла місці. Може бути зазначена максимальна температура зберігання.

МАРКУВАННЯ

На етикетці зазначають:

- продукт являє собою матричну настойку для гомеопатичних лікарських засобів (позначають "ТМ" або "F"),
- назву сировини латиною відповідно до монографії Фармакопеї, якщо монографія існує,

- метод приготування,
- вміст етанолу або іншого розчинника в матричній настойці, у відсотках (об/об),
- співвідношення сировини та матричної настойки,
- якщо необхідно, умови зберігання.

До Вашої уваги представлені проекти монографій Доповнення до Державної Фармакопеї України 1-го видання «**Водню пероксиду розчин (30 %)**» та «**Водню пероксиду розчин (3 %)**».

Проекти монографій надані до друку групою "Монографії на лікарські субстанції" (керівник групи – к.фарм.н. Георгієвський Г.В., відповідальний виконавець – наук.співр. Тихоненко Т.М.) відділу Державної Фармакопеї України ДП "Науково-експертний фармакопейний центр".

Вихідні варіанти проектів представлені у відділ ДФУ ст.наук.співр. Крупською Н.В.

В обговоренні проектів брали участь Гризодуб О.І. (д.х.н., професор, заступник директора ДП НЕФЦ із наукової роботи), Согоян Т.П. (к.х.н., ст.наук.співр. лабораторії фармакопейного аналізу ДП НЕФЦ).

Зауваження та пропозиції щодо проектів Ви можете направляти на адресу ДП "Науково-експертний фармакопейний центр" (відділ ДФУ) або журналу "Фармаком". Запрошуємо всіх зацікавлених осіб до відкритого обговорення на Форумі сайту журналу "Фармаком" Farmacom.narod.ru.

ПРОЕКТ**ВОДНЮ ПЕРОКСИДУ
РОЗЧИН (30 %)**

Hydrogenii peroxidum 30 per centum

***HYDROGEN PEROXIDE SOLUTION
(30 PER CENT)***

Водню пероксиду розчин (30 %) містить не менше 29.0 % (м/м) і не більше 31.0 % (м/м) H_2O_2 (М.м. 34.01). Один об'єм субстанції відповідає близько 110 об'ємам кисню. Може бути доданий підхожий стабілізатор.

ВЛАСТИВОСТІ

Опис. Безбарвна, прозора рідина.

ІДЕНТИФІКАЦІЯ

А. До 1 мл субстанції додають 0.2 мл *кислоти сірчаної розведеної Р* і 0.25 мл *0.02 М розчину калію перманганату*; розчин знебарвлюється та виділяється газ.

В. До 0.05 мл субстанції додають 2 мл *кислоти сірчаної розведеної Р*, 2 мл *ефіру Р*, 0.05 мл *розчину калію хромату Р* і струшують; ефірний шар забарвлюється в синій колір.

С. Субстанція має витримувати вимоги щодо вмісту H_2O_2 .

ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

Кислотність. До 10 мл субстанції додають 100 мл *води Р* і 0.25 мл *розчину метилового червоного Р*; забарвлення розчину має змінитися при додаванні не менше 0.05 мл і не більше 0.5 мл *0.1 М розчину натрію гідроксиду*.

Органічні стабілізатори. 20 мл субстанції поспідовно струшують із 10 мл *хлороформу Р*, потім із двома порціями, по 5 мл кожна, *хлороформу Р*. Об'єднані хлороформні витяги упарюють при зниженому тиску при температурі не вище 25 °С. Одержаний залишок сушать в ексікаторі. Маса залишку не має перевищувати 10 мг (0.05 % (500 ppm)).

Сухий залишок. 10 мл субстанції витримують у платиновій чашці до повного припинення виділення бульбашок газу, охолоджують, якщо необхідно, упарюють насухо на водяній бані та сушать при температурі від 100 °С до 105 °С. Маса сухого залишку не має перевищувати 20 мг (2 г/л).

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

1.00 г субстанції доводять *водою Р* до об'єму 100.0 мл. До 10.0 мл одержаного розчину додають 20 мл *кислоти сірчаної розведеної Р* і

титрують 0.02 М розчином калію перманганату до рожевого забарвлення.

1 мл 0.02 М розчину калію перманганату відповідає 1.701 мг H_2O_2 або 0.56 мл кисню.

ЗБЕРІГАННЯ

У захищеному від світла місці; якщо субстанція не містить стабілізатора, зберігають при температурі нижче 15 °С.

МАРКУВАННЯ

Якщо субстанція містить стабілізатор, це має бути зазначене на етикетці. Компетентний уповноважений орган може вимагати зазначення назви стабілізатора на етикетці.

ЗАСТЕРЕЖЕННЯ

Швидко розкладається при контакті з органічними окисниками, деякими металами та при підлугуванні.

N

Арсен. 5 мл субстанції поміщають у склянку місткістю 100 мл, додають 2 мл розчину кислоти сірчаної Р, перемішують і випарюють при слабкому нагріванні до появи пари кислоти сірчаної. Потім охолоджують до кімнатної температури, стінки склянки обполіскують невеликою кількістю води Р, перемішують і повторюють випарювання. Вміст склянки охолоджують, переносять у пробірку, склянку обполіскують 2 мл води Р, яку поміщають у ту саму пробірку, і додають 5 мл реактиву гіпофосфіту Р. Пробірку поміщають у водяну баню і витримують протягом 15 хв; не має з'являтися коричневе забарвлення або не має утворюватися коричневий осад.

Для приготування водню пероксиду розчину (3 %) допускається використання водню пероксиду розчину (30 %), що містить не менше 27 % (м/м) і не більше 40 % (м/м) H_2O_2 ; при цьому сухий залишок не має перевищувати 0.6 г/л.

ПРОЕКТ

ВОДНЮ ПЕРОКСИДУ РОЗЧИН (3 %)

Hydrogenii peroxidum 3 per centum

HYDROGEN PEROXIDE SOLUTION (3 PER CENT)

Водню пероксиду розчин (3 %) містить не менше 2.5 % (м/м) і не більше 3.5 % (м/м) H_2O_2 (М.м. 34.01). Один об'єм субстанції відповідає близько 10 об'ємам кисню. Може бути доданий підходящий стабілізатор.

ВЛАСТИВОСТІ

Опис. Безбарвна, прозора рідина.

ІДЕНТИФІКАЦІЯ

А. До 2 мл субстанції додають 0.2 мл кислоти сірчаної розведеної Р, 0.2 мл 0.02 М розчину калію перманганату та витримують протягом 2 хв; розчин знебарвлюється або з'являється слабо-рожеве забарвлення.

В. До 0.5 мл субстанції додають 1 мл кислоти сірчаної розведеної Р, 2 мл ефіру Р, 0.1 мл розчину калію хромату Р і струшують; ефірний шар забарвлюється в синій колір.

С. Субстанція має витримувати вимоги щодо вмісту H_2O_2 .

ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

Кислотність. До 10 мл субстанції додають 20 мл води Р і 0.25 мл розчину метилового червоного Р; забарвлення розчину має змінитися при додаванні не менше 0.05 мл і не більше 1.0 мл 0.1 М розчину натрію гідроксиду.

Органічні стабілізатори. 20 мл субстанції послідовно струшують із 10 мл хлороформу Р, потім із двома порціями, по 5 мл кожна, хлороформу Р. Об'єднані хлороформні витяги упарюють при зниженому тиску при температурі не вище 25 °С. Одержаний залишок сушать в ексікаторі. Маса залишку не має перевищувати 5 мг (0.025 % (250 ppm)).

Сухий залишок. 10 мл субстанції витримують у платиновій чашці до повного припинення виділення бульбашок газу, охолоджують, якщо необхідно, упарюють насухо на водяній бані та сушать при температурі від 100 °С до

105 °С. Маса сухого залишку не має перевищувати 20 мг (2 г/л).

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

10.0 г субстанції доводять водою *P* до об'єму 100.0 мл. До 10.0 мл одержаного розчину додають 20 мл кислоти сірчаної розведеної *P* і титрують 0.02 *M* розчином калію перманганату до рожевого забарвлення.

1 мл 0.02 *M* розчину калію перманганату відповідає 1.701 мг H_2O_2 або 0.56 мл кисню.

ЗБЕРІГАННЯ

У захищеному від світла місці; якщо субстанція не містить стабілізатора, зберігають при температурі нижче 15 °С.

МАРКУВАННЯ

Якщо субстанція містить стабілізатор, це має бути зазначено на етикетці. Компетентний уповноважений орган може вимагати зазначення назви стабілізатора на етикетці.

ЗАСТЕРЕЖЕННЯ

Швидко розкладається при контакті з органічними окисниками, деякими металами та при піддуговуванні.

Конгреси, семінари, виставки

IV научный семинар «Научные основы создания лекарственных средств»

г. Гурзуф, 28-31 мая 2003 года

28-31 мая 2003 года в г. Гурзуф (АР Крым) состоялось заседание Координационного Совета Отделения химии НАН Украины и был проведен IV научный семинар по проблеме «Научные основы создания лекарственных средств».

В работе семинара приняли участие руководители и ведущие специалисты Президиума НАН, институтов НАН Украины, Министерства здравоохранения, Министерства науки и образования.

Председатель Координационного Совета академик НАН Украины Андронати С.А. ознакомил участников с подготовленным проектом Каталога перспективных лекарственных субстанций (препаратов), который охватывает 69 позиций по 15 укрупненным фармакотерапевтическим группам. По данным препаратам в основном закончены доклинические исследования, имеются необходимые проекты АНД и НТД. Каталог, который должен быть издан в конце текущего года, безусловно заинтересует потенциальных производителей лекарственных средств и инвесторов.

В ходе семинара были заслушаны доклады членов Координационного Совета директора Института органической химии НАН Украины академика НАН Украины Лозинского М.О. «Итоги работы Института органи-

ческой химии по созданию лекарственных препаратов за период 1993-2003 гг.»; директора ГП ГНЦЛС чл.-корр. НАН Украины Георгиевского В.П. «От химической субстанции через лекарственную форму – к эффективному и безопасному лекарственному средству».

Были представлены и с интересом заслушаны научные доклады: Карасевой Т.Л. (ФХИ им. А.В. Богатского НАН Украины, г. Одесса) «ГАМК-эргические спотворные средства»; Погорелого В.К. (Институт химии поверхности НАН Украины, г. Киев) «Фармакологические свойства композитов семейства фитосиликс»; Дихтярева С.И. (ГП ГНЦЛС, г. Харьков) «Создание оригинальных лекарственных средств (субстанций) на основе биологически активных веществ природного происхождения»; Лубенец В.И. (Национальный университет «Львовская политехника», г. Львов) «Перспективы создания новых лекарственных средств на основе тиолсульфонатных субстанций»; Масловой Н.Ф. (ГП ГНЦЛС, г. Харьков) «Препараты нового поколения для фармакологической коррекции железодефицитной анемии»; Богда С.Л. (ИНФОУ НАН Украины, г. Донецк) «Производные пириллия в синтезе лекарственных средств. Результаты и перспективы»; Мусяновича Р.Я. (Национальный уни-

верситет «Львовская политехника», г. Львов) «Сульфенильные производные 1,4-нафтохинона-синтоны для создания новых лекарственных средств».

С интересом были заслушаны и обсуждены научные доклады докторантов Иванова Л.В. (ГП ГНЦАС, г. Харьков) «Мембранотропные свойства лекарственных и фарма-

цевтических вспомогательных веществ. Проблемы поиска, скрининга и биодоступности лекарственных веществ» и Гришковца В.В. (ТНУ им. Вернадского, г. Симферополь) «Новые данные в исследовании тритерпеновых гликозидов».

Научные доклады IV научного семинара, как и предыдущих, будут опубликованы.

Маслова Н.Ф., Чайка Л.А., Либина В.В.

Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств»

Информация о X Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство»

Очередной X Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» проходил в г. Москве с 7 по 11 апреля 2003 года. Как и все предыдущие, Конгресс сопровождался крупной международной фармацевтической выставкой лекарственных препаратов.

Организаторами Конгресса являлись Министерство здравоохранения РФ, Министерство промышленности, науки и технологий РФ, Российская Академия наук, Российская Академия медицинских наук, Общероссийский общественный фонд «Здоровье человека». Впервые Генеральным спонсором Конгресса стала российская фармацевтическая компания «Акрихин». Главными спонсорами выступили 4 известные зарубежные компании «Берлин-Хеми», «Пфайзер», «Сервье», «Медохеми». Финансовую поддержку Конгрессу оказали 18 фармацевтических компаний: «Айвекс», «Бауш энд Ломб», «Берингер Ингелхайм», «Бристол-Майерс Сквибб», «Вифор», «Гедеон Рихтер», «Гринвуд», «Грюненталь», «Мерк Шарп Доум», «Нижфарм», «Никомед», «Солвей Фарма», «Хемофарм», «Шварц Фарма», «Шрея Корпорейшн», «Эли Лилли».

Подобные конгрессы проводятся с 1992 года и по своей организационной форме, цели, задачам и широчайшему охвату проблематики являются уникальным событием международного масштаба. В работе Конгресса принимали участие 42 общественных российских организаций, 34 зарубежные фармацевтические компании и представители Фармакопеи США.

На протяжении многих лет Президентом Конгресса является известный клиницист-пульмонолог, учёный и организатор здравоохранения академик Александр Григорьевич

Чучалин. Вскоре после предыдущего, IX Конгресса, умер академик Михаил Давыдович Машковский, памяти которого были посвящены специальные доклады на открытии и закрытии Конгресса.

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

Отсюда понятна широкая финансовая поддержка этого и предыдущих конгрессов мировыми фармацевтическими компаниями, которые осуществляют продвижение своей продукции на многочисленных мероприятиях и выставках с участием тысяч работников практической медицины и фармации. По данным Президента Конгресса академика А.Г. Чучалина, во всех мероприятиях настоящего Конгресса приняли участие около 40 тыс человек.

Общее число официальных участников Конгресса составило 3376 человек, в т.ч. из стран СНГ и Прибалтики - 301 участник. Как отметил А.Г. Чучалин, самую многочислен-

ную зарубежную делегацию составили представители г. Харькова, которые участвовали в различных мероприятиях Конгресса и проявили высокий уровень знаний и профессионализма.

Основные направления работы X Конгресса:

- Реализация концепции рационального использования лекарств и управления качеством фармакотерапии в РФ. Совершенствование формулярной системы.

- Клинические рекомендации по лечению основных заболеваний человека.

- Медицина, основанная на доказательствах. Современная методология клинических исследований лекарственных средств.

- Фармацевтическая промышленность - практическому здравоохранению.

- Новейшие лекарственные средства.

- Актуальные проблемы безопасности лекарственных средств.

Программа X Конгресса освещалась в пленарных докладах и актовых лекциях, посвящённых наиболее значимым достижениям и стратегическим концепциям в области здравоохранения и применения лекарственных средств, а также на многочисленных симпозиумах по актуальным вопросам фармакотерапии широкого круга болезней человека, каждый из которых включал от 4 до 10 лекций. Наряду с этим проводились семинары, дискуссии, лекции и школы для практических врачей, конкурсы молодых учёных и ряд других мероприятий, главным образом, по вопросам современной фармакотерапии.

В Программе мероприятий Конгресса среди наиболее массовых по относительному количеству лекций и других событий были темы, касающиеся фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний, воспаления и боли, нервно-психических болезней, заболеваний печени и желудка, заболеваний лёгких, инфекционных заболеваний, болезней женского организма, онкологических болезней.

Современные концепции фармакотерапии воспаления и боли с помощью современных нестероидных противовоспалительных препаратов - ненаркотических анальгетиков были представлены на ряде симпозиумов: «НПВП. Назад в будущее?», «Ревматология как мультидисциплинарная проблема», «Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2. Настоящее и будущее» (председатели — Насонова В.А., Насонов Е.Л.).

Сегодня на фармацевтическом рынке нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — самая распространённая группа лекарственных средств: перечень одних только фармакологических субстанций для их производства насчитывает почти 20 наименований. В США ежегодно продают 1 млрд упаковок НПВП на сумму более 35 млн долларов.

Среди врачей и пациентов всё большую известность приобретают представители нового поколения НПВП — селективные ингибиторы ЦОГ-2, которые постепенно приходят на смену традиционным НПВП — ингибиторам ЦОГ-1. 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: «селективные ингибиторы ЦОГ-2 или ЦОГ-1-сберегающие» препараты и «неселективные ингибиторы ЦОГ».

Среди современных НПВП - селективных ингибиторов ЦОГ-2 особый интерес и всё большее распространение приобретает *целебрекс (целебрекс)*, который в терапевтическом диапазоне доз подавляет активность только ЦОГ-2, оказывает мощный и продолжительный анальгетический и противовоспалительный эффект, имеет высокую степень безопасности, превосходя диклофенак, ибупрофен и напроксен в отношении влияния на желудочно-кишечный тракт. На сегодня в мире *целебрекс* принимают свыше 13 млн пациентов.

По мнению академика В.А. Насоновой, НПВП внедряются в другие актуальные области клинической медицины. Например, уже доказана их лечебно-профилактическая эффективность при эпителиальных опухолях толстого кишечника.

Среди давно известных НПВП привлекает внимание *кетопрофена лизиновая соль*, которую итальянская фирма «Домпе» производит в 5 различных лекарственных формах — р-р для в/в и в/м введения в амп. 160 мг/2 мл, капсулы с замедленным высвобождением по 320 мг, суппозитории по 160 мг, спрей 15 % для наружного применения в баллончиках 25 мл, гель 5 % по 30 г в тубах.

Учитывая, что НПВП имеют широчайшее распространение, исследуется их взаимодействие с другими препаратами при комбинированном применении, а также влияние на клинические эффекты такой широко исполь-

зуемой группы лекарств как кардиологические препараты (ингибиторы АПФ, β -блокаторы). Обращалось внимание на опасность одновременного назначения двух и более НПВП. Доказано, что НПВП, особенно в высоких дозах, ослабляют антигипертензивное действие ИАПФ в результате ингибирования ими натрий-уретического гормона с задержкой в организме натрия и калия. В меньшей степени, но также ослабляется антигипертензивный эффект β -блокаторов. Действие блокаторов медленных Са-каналов дигидропиридинового ряда под влиянием НПВП не изменяется.

На отдельном симпозиуме «Подходы к лечению боли анальгетиками центрального действия» (Осипова Н.А.) особое внимание обращалось на *трамадол*, который по фармакологическим свойствам не относится к наркотическим анальгетикам и превосходит последние по отсутствию привыкания и зависимости. Для больных тяжёлыми формами остеоартроза предлагаются схемы сбалансированной анальгетической терапии «трамал + НПВП». Подчёркивается эффективность назначения ретардных таблеток *трамал* по 200 мг и суппозиторийев.

Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний была наиболее часто обсуждаемой темой, которой были посвящены свыше 30 симпозиумов, образовательных семинаров, лекций, школ и клинических разборов для практических врачей. Главными темами этих мероприятий были артериальная гипертензия и развивающиеся в связи с ней другие болезни сердца и сосудов: атеросклероз, острая и хроническая сердечная недостаточность, а также хроническая венозная недостаточность нижних конечностей.

В большинстве сообщений обсуждались современные высокоэффективные лекарства для терапии сердечно-сосудистых заболеваний, прежде всего — ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, β -блокаторы, статины.

Подчеркивалась резко возрастающая роль холестеринснижающей терапии с помощью *статинов*. Фармакологический контроль уровня холестерина в крови, так же как и контроль артериального давления на физиологическом уровне, обеспечивает благоприятный прогноз и качество жизни пациентов. Благодаря многим новым терапевтическим свойствам статинов, не связанным с гипולי-

пидемическим действием, расширяется спектр их применения. В частности, доказаны такие важные эффекты статинов, как повышение барьерной функции эндотелия сосудов, сосудорасширяющий эффект с повышением синтеза NO, антиишемический, антитромботический эффект с повышением фибринолиза и снижением агрегации тромбоцитов, противовоспалительный эффект в отношении стенок сосудов, антиаритмический эффект, регресс гипертрофии левого желудочка, тенденция к снижению онкогенности, предотвращение болезни Альцгеймера, иммунодепрессивный эффект, предотвращение остеопороза, растворение холестериновых камней.

Среди статинов, наряду с «золотым стандартом» *симвастатином*, всё большее распространение приобретает *аторвастатин* (*липримар*, «Пфайзер»).

На симпозиумах по современным методам фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний (Беленков Ю.Н., Шевченко Н.М., Оганов Р.Г., Мареев В.Ю.) подчёркивалось, что при лечении артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности всё большее значение приобретает комбинированная терапия низкодозовыми фиксированными прописями, которая эволюционировала в течение сравнительно короткого времени от лечения тяжёлой злокачественной гипертонии до лечения её начальных лёгких форм. Постепенно утрачивает значение монотерапия, которая требует ступенчатого назначения, длительного времени и на практике не используется.

Среди β -блокаторов предпочтение следует отдавать препаратам без внутренней симпатомиметической активности и жирорастворимым. Такие средства дольше действуют и вызывают меньше побочных эффектов; доказано также, что они более эффективно снижают смертность и уменьшают риск повторных инфарктов миокарда. Вновь обращалось внимание на неселективный блокатор β_1 - β_2 - и α_1 -рецепторов *карведилол*, как один из наиболее предпочтительных в этой группе по показателям эффективности и риска побочных эффектов. Вместе с тем, авторитетные кардиологи РФ (Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Лопатин Ю.М.) на первое место среди β -блокаторов ставят *метопролол* — селективный липофильный β_1 -блокатор, в частности его пролонгированную форму на основе *метопролола сукцината (беталок 30К)* в виде

таблеток с пролонгированным высвобождением. Отмечается, что положительные результаты лечения сердечной недостаточности метопрололом доказаны лишь для форм с замедленным высвобождением, тогда как результаты применения быстродействующих форм метопролола неоднозначны.

Попрежнему важное место в терапии артериальной гипертензии занимают антагонисты Ca^{++} -каналов, среди которых на Конгрессе особое внимание уделялось пролонгированным формам *нифедипина* (IIa поколение), препаратам II поколения (*нимодипин*, *исрадипин*, *нитрендипин*) и препарату III поколения *лацидипину*. Всё это - блокаторы L-типов Ca^{++} -каналов, различающиеся фармакокинетическими характеристиками, но сходные по продолжительности антигипертензивного эффекта после однократного приёма. Среди них специфичностью преимущественного влияния на церебральные сосуды выделяется *Нимодипин* (таблетки, р-р д/инфузий во флаконах, 50 мл), что определяет его применение при острых и хронических ишемических неврологических расстройствах.

По результатам многоцентровых исследований всё большее место в терапии гипертензии приобретают антагонисты рецепторов ангиотензина II, среди которых наиболее полная информация имеется по препарату *лозартан*.

Современная фармакотерапия гипертензии после однократного приёма лекарственного средства должна обеспечивать нормальный уровень АД в течение 24 час. О важности постоянного контроля уровня АД свидетельствуют данные, показывающие, что продолжительное снижение уровня АД на 5 мм рт. ст. у больных артериальной гипертензией снижает риск развития инсультов на 35-40 %.

Такие препараты, как кристепин и триампур — это вчерашний день.

Сообщается о впечатляющих результатах длительной антитромботической терапии препаратом *плавикс* (*клопидогрель*) больных ишемической болезнью сердца в многоцентровом исследовании CREDO. Показано также, что комбинация *плавикс* + АСК значительно улучшает прогноз заболевания при обострении ИБС. В настоящее время ведутся ещё 7 исследований в разных странах мира, в т.ч. и в РФ, с участием более 80000 па-

циентов с поражениями сосудов сердца, мозга и нижних конечностей.

На симпозиумах Конгресса обсуждались вопросы оптимизации энергетического метаболизма миокарда при ишемической болезни сердца. Соответствующие фармакотерапевтические подходы включают: уменьшение потребления сердцем свободных жирных кислот и ингибирование их окисления с активацией процесса производства энергии клетками — окисления глюкозы (аэробный гликолиз). С этой целью рекомендуются *L-карнитин г/и*, *милгронат г/и и табл.*, *триметазидин табл.*, *глюкозо-инсулино-калиевая смесь г/и*.

На симпозиуме по фармакотерапии хронической венозной недостаточности (Савельев В.С.) отмечалось, что в РФ около 30 % всего населения страдает разными формами венозной недостаточности нижних конечностей и 90 % таких больных лечится консервативно. Полагают, что среди так называемых венотропных препаратов в настоящее время самым эффективным является *детралекс* (*микроионизированный диосмин*).

Обсуждались новые и спорные вопросы в области фармакотерапии болезней сердца и сосудов, а также неэффективность отдельных лекарственных средств, которые ранее активно продвигались на фармацевтические рынки. В частности, по данным многоцентровых исследований убедительно показана бесполезность назначения антиоксидантов при сердечно-сосудистых заболеваниях. Доказано, что витамины А, Е, С и каротиноиды не лечат, а только мешают лечению, повышая общую и сердечно-сосудистую смертность, а также повышая риск онкологических заболеваний у таких пациентов. Возможной причиной этого является то, что эти средства блокируют ПОЛ, которое на самом деле является защитной реакцией организма.

На Конгрессе было еще раз подчеркнута, что компанией «Байер» снят с продвижения *церивастатин* (*байкол*), являющийся чрезвычайно эффективным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, но вызывающий рабдомиолиз, ведущий к смертельным исходам.

Определённое недоумение и ряд вопросов вызывает ситуация с венотропными препаратами. Активное продвижение на Конгрессе *детралекса*, сопровождалось резкими высказываниями о неэффективности или низкой эффективности таких давно известных средств, как *флебарон*, *эскузан* и другие пре-

параты с эсцином. В то же время на Конгрессе распространялся российский журнал «Безопасность лекарств» с публикацией о снятии с продаж в Испании *гетралекса* из-за его низкой эффективности.

Значительное место в мероприятиях Конгресса заняли вопросы фармакотерапии в гастроэнтерологии и гепатологии: лечение кислотзависимых заболеваний желудка и гастроэзофагальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), приобретающей всё большее распространение во всём мире; различных форм гепатитов. На основе мета-анализа результатов ряда многоцентровых исследований признано, что при лечении кислотзависимых заболеваний желудка и ГЭРБ, как правило осложнённых хеликобактерной инфекцией, наиболее эффективной является 7-дневная тройная терапия: *ингибиторы протонного насоса + кларитромицин + амоксициллин*. Показано, что каждый из указанных компонентов, обладая собственной антихеликобактерной активностью, повышает свою активность в кислой среде желудка и вступает также в фармакокинетическое взаимодействие. В целом, эффективная терапия этих заболеваний немыслима без использования ингибиторов протонного насоса, среди которых наиболее эффективным признан *эзомепразол (нексиум)*, являющийся S-изомером омепразола и отличающийся от «золотого стандарта» - омепразола более быстрым развитием непосредственного эффекта и более стойким отдалённым эффектом.

При фармакотерапии заболеваний гепатобилиарной системы был выделен *мебеверин (дюспаталин)*, миотропный спазмолитик, высокоселективный в отношении сфинктера Одди и более эффективный, чем известные но-шпа и папаверин.

При лечении печёночной энцефалопатии как следствия нарушения аммиакобезвреживающей функции печени, используют смеси аминокислот с разветвлённой боковой цепочкой (*гепамин*) и известный *гептрал*.

Темой отдельного симпозиума стала фармакотерапия хронических диффузных заболеваний печени вирусной этиологии — гепатитов В, С и дельта-гепатита, фармакотерапия которых должна быть дифференцированной и очень длительной. Гепатит В рекомендовано лечить комбинацией *интерферон + ламивудин*. Гепатит С - *пегинтерферон альфа-2b (пегасис) + рибавирин*. Указанные противовирусные средства не производятся в

Украине, и их воспроизводство представляется крайне необходимым, учитывая тяжёлое клиническое течение и всё большую распространённость в Украине вирусных гепатитов В и С.

На симпозиуме «Актуальные проблемы гастроэнтерологии. Логиновские чтения», руководимом проф. Лазебником Л.Б., были заслушаны доклады ведущих специалистов России проф. Ткаченко Е.И., проф. Иваникова И.О., проф. Васильева Ю.В., проф. Минушкина О.Н., проф. Медведевой И.А. и др.

Из прослушанных лекций можно сделать такие выводы:

- антациды не утратили своей актуальности и в настоящее время, но если от их применения в течение 2 недель нет эффекта, надо переходить на другие лекарственные средства (например, на ингибиторы протонной помпы — *омепразол*);

- для лечения заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей рекомендуется использовать *огестон (гутесромоне)* («Polfa-Pabianice»), который обладает спазмолитическим, желчегонным и профилактическим действием. Он не ослабляет перистальтику кишечника и имеет преимущества перед антихолинергическими средствами, т.к. не ослабляет секреторную деятельность пищеварительных желез, процессы пищеварения и всасывания, а также благодаря спазмолитическому действию не повышает давление в желчных путях; уменьшает застой желчи и предупреждает осаждение кристаллов холестерина;

- для лечения ожирения рекомендуют использовать следующие препараты:

флуоксетин, капсулы (Австрия) — антидепрессивное средство, обладающее также анорексигенным действием и снижающее массу тела;

сIBUTРАМИН (меригуа) — анорексигенное средство: ингибирует обратный захват нейромедиаторов серотонина и норадреналина из синаптической щели; уменьшает аппетит и количество потребляемой пищи (усиливает чувство насыщения);

ксеникал (орлистат) — ингибитор панкреатической липазы, снижающий усваиваемость жиров и массу тела.

Значительная часть мероприятий Конгресса была посвящена современным методам фармакотерапии в неврологии и психиатрии. На симпозиуме, посвященном астеническим расстройствам и их лечению, подчёркивалось

(Александровский Ю.А., Вейн А.М.), что составляющие астенической триады — повышенные физическая и психическая истощаемость, вегето-сосудистые нарушения, инсомнии — сопровождают или являются существенными компонентами многих психогенных и соматических заболеваний человека. Астения, в отличие от обычной утомляемости, — это неправильное, нерациональное использование энергетических ресурсов. Известный синдром «хронической усталости» имеет все признаки астении, хотя по классификациям относится к группе инфекционных болезней. Для лечения астенического синдрома рекомендуют применять препарат *энерион (сальбутиамин)* («Эгис», Венгрия), который избирательно воздействует на ретикулярную стволовую формацию, увеличивая плотность M_1 - и M_2 -мускариновых рецепторов, оказывает прохолинергическое действие, а также обладает центральным серотонинергическим действием.

Интересным был симпозиум «Клиническая фармакология новых лекарственных средств, применяемых в психоневрологии», проводимый под руководством Смуглевича А.Б. На симпозиуме была представлена информация о новом препарате, проходящем мониторинговые испытания в России — антидепрессивном средстве *МК-0869 (апренитам)* («Мерк, Шарп и Доум Идея Инк», Швейцария). Изучается его переносимость и выявляется возможное побочное действие. Предполагают, что этот препарат откроет новые подходы к лечению депрессии (антагонист Р-субстанции). В качестве препарата сравнения используется *проксетин*.

Компанией «Пфайзер Интернэшнл Инк» (США) был представлен препарат *зипразидон (бензизотиазоллопиперазина гидрохлорид)* — антипсихотическое средство. Препарат имеет высокую биодоступность (60 %), связывается с белками (99 %) и метаболизируется в печени, он имеет преимущества перед *рисперидином*, не повышает массу тела больных и уровень пролактина, не вызывает экстрапиримидных нарушений и не изменяет уровень QT.

Представлены новые аспекты применения препарата *эглонил* в психоневрологической практике. Препарат имеет широкий спектр антипсихотической активности: в низких дозах действует на уровне центральных дофаминергических рецепторов и оказывает на них растормаживающее действие; в высоких

(свыше 600 мг) — снижает продуктивную симптоматику (антипсихотический эффект). Установлено, что он усиливает выброс кининов в тонком кишечнике и вызывает состояние «удовлетворения» как после приема пищи. В низких дозах данный препарат в Японии применяют после инсульта.

Компания «Янссен Фармацевтика Н.В.» (Бельгия) представила клиническую фармакологию препарата пролонгированного действия *рисперидон-депо*. Препарат в форме микросфер находится в полимере. Его растворяют в специальном растворителе (чтобы уменьшить болезненность инъекции). В течение 2 недель препарат постепенно высвобождается и поступает в кровь. Полимер деградирует на глюколевую и молочную кислоты.

Для лечения больных алкоголизмом был представлен препарат *антаксон*. Обычно действие медикаментов направлено не на основное проявление алкоголизма — влечение к алкоголю, а на устранение последствий пьянства и создание химической изоляции от алкоголя (*антабус (тетурам)*, *кольме* и др.). Совершенно иначе действует антаксон. Он является специфическим антагонистом опиоидных рецепторов. Конкурентно связывается с опиоидными рецепторами всех типов и предупреждает или устраняет действие как эндогенных опиоидов, так и экзогенных опиоидных препаратов — наркотических анальгетиков и их суррогатов. В течение 24 час блокирует фармакологические эффекты, вызванные введением 25 мг героина. Антаксон обеспечивает фармакологическую защиту пациента: обеспечивает воздержание от наркотиков, снижает влечение к ним и поддерживает пациента в состоянии, свободном от наркотиков.

На симпозиуме по фармакотерапии наиболее распространенных заболеваний нервной системы особое внимание было обращено на острые расстройства мозгового кровообращения — ишемические и геморрагические инсульты. По смертности от инсультов Россия занимает первое место в мире, так, в Москве регистрируется 26.4 инсульта на 10 тыс жителей в год. Если геморрагические инсульты лечат только оперативно, то лечение ишемических инсультов осуществляется методами фармакотерапии, выбор которых зависит от патогенеза инсульта (атеротромботический, кардиоэмболический, красный или белый, гемодинамический, лакунар-

ный). *Ацетилсалициловая кислота* — пока единственный препарат, эффективность которого для профилактики ишемического инсульта доказана.

На симпозиуме «Отдаленные последствия дефицита микроэлементов в период беременности и раннего детства», проходившего под руководством проф. Кисляк Н.С. и проф. Румянцева А.Г. было заслушано 5 докладов, один из которых представлен Брейманом К. (Швейцария).

Докладчики отметили тяжелейшие последствия дефицита микроэлементов (Fe, Zn, йода, меди, фтора, марганца, селена, витамина А, полиненасыщенных омега-жирных кислот) у беременных.

Чаще всего анемия возникает у беременных в III триместре, поэтому в этот период необходимо назначение препаратов железа *per os*, в тяжелых случаях — внутривенно.

Развитию дефицита железа у детей первого года жизни, как было отмечено в докладе проф. Румянцева А.Г., способствуют следующие факторы: диетные (неполноценное грудное вскармливание), перинатальные (анемия беременных, преждевременные роды и др.) и социальные (низкий уровень жизни, миграция родителей).

Дефицит микроэлементов у детей выражается в снижении познавательных функций, задержке роста, отсутствии аппетита, малой массе тела после рождения, развитии рахита, кариеса и др. Для его коррекции необходимо полноценное питание и применение лекарственных средств, содержащих микроэлементы.

Для лечения железодефицитной анемии в Швейцарии препаратом первой линии при внутривенном введении является *венофер (iron hydroxide sucrose)*. Другие препараты железа менее эффективны, так, *дексран железа* имеет большую М.м. и вызывает аллергические реакции; *железа глюконат* — низкую М.м, но и отличается низкой отдачей железа трансферрину.

Докладчики указали также и на негативные последствия избытка микроэлементов при их передозировках, так, железо является прооксидантом и может вызывать токсические явления; гестозы у беременных в I и II триместре могут быть проявлениями оксидантного стресса и в этот период им нежелательно назначать препараты, содержащие железо.

Для населения России крайне актуальна проблема дефицита йода. По данным ВОЗ удовлетворение потребности в йоде в развивающихся странах у детей до 4 лет составляет 12 %, а в развитых странах — 46 %. Частично дефицит йода можно компенсировать продуктами питания, обогащенными йодом (йодированная соль, йодированное печенье, хлеб и др.). В качестве препаратов рекомендуется использовать препараты калия йодида — *йодум-100, йодум-200*.

В рамках X Конгресса большое внимание было уделено вопросам экспериментальной фармакокинетики при разработке оригинальных и генерических лекарственных средств и изучении биоэквивалентности препаратов-генериков.

Проведена совместная конференция представителей Фармакопеи США, Фармакопейного комитета МЗ РФ и ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского назначения» МЗ РФ «Стандартизация и контроль качества лекарственных средств», одно из заседаний которой было посвящено вопросам исследования биодоступности и биоэквивалентности в США и России. В конференции приняли участие от Фармакопеи США — д-р Роджер В., от МЗ РФ — ведущие специалисты Арзамасцев А.П., Фирсов А.А., Дорофеев В.А. и др. Были представлены и обсуждены основные принципы и правила оценки биоэквивалентности препаратов в США и РФ. Докладчики подчеркнули высокую значимость данных испытаний для контроля качества генерических препаратов, удельный вес которых в номенклатуре лекарственных средств во всех странах очень высок: от 50 % до 90 %. Опыт проведения исследований биоэквивалентности в США, который насчитывает более 25 лет (с 1977 года.), свидетельствует о высокой степени их объективности, достоверности и информативности. При этом требования к проведению данного вида исследований очень «жесткие» и строго регламентированы целым рядом правил, утвержденных FDA. Они требуют участия специалистов высокого уровня (клиницистов, фармакологов, химиков-аналитиков), современного аналитического оборудования, дорогостоящих расходных материалов, что и обуславливает высокую стоимость таких исследований в США (около 200 тыс. долл.).

Опыт изучения биоэквивалентности в РФ гораздо менее значителен. Вместе с тем, в России для оценки качества препаратов-гене-

риков российских производителей с целью их регистрации на внутреннем рынке данный вид испытаний используется уже в течение 8-10 лет. Более 40 препаратов ОАО «Химфармкомбинат «Акрихин» к настоящему времени прошли испытание на биоэквивалентность. Проф. Фирсов А.А. в своем докладе изложил основные требования и правила изучения биоэквивалентности лекарственных средств в соответствии с «Методическими рекомендациями по проведению качественных исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов» (2001 год).

На базе НИИ физико-химической медицины МЗ РФ при участии его ведущих специалистов, а также директора лаборатории прикладной фармакокинетики Университета Южной Калифорнии (США) проф. Джеллифа Р. был проведен очередной научно-образовательный семинар на тему «Принципы фармакокинетики и популяционное фармакокинетическое/фармакодинамическое (ФК/ФД) моделирование. Приложение к оптимизации терапевтического лекарственного мониторинга и индивидуализации фармакотерапии», на котором рассматривались основные принципы фармакокинетического популяционного моделирования и пакет прикладных программ USC*PASC (США) для проведения популяционного ФК/ФД моделирования и оптимизации фармакотерапии на основе данных терапевтического лекарственного мониторинга. Использование данного подхода получает все большее распространение в России и других странах для индивидуализации фармакотерапии с использованием большой группы лекарственных средств (противосудорожных, сердечно-сосудистых, химиотерапевтических и др.).

Вопросам клинической фармакокинетики был посвящен симпозиум «Актуальные вопросы клинической фармакокинетики». Он проходил под председательством д.мед.н., проф. Стародубцева А.К. В симпозиуме приняли также участие ведущие ученые в области фармакокинетики и эксперты Фармакологического комитета МЗ РФ Жердев В.П., Соколов А.В., Чельцов В.В. и др. специалисты.

В ряде докладов, сделанных ведущими фармакокинетиками РФ, были представлены данные исследований особенностей фармакокинетики и метаболизма лекарственных средств различных фармакотерапевтических групп (цитостатиков, антимикробных препаратов, антиконвульсантов, витаминно-мине-

ральных комплексов и др.) в зависимости от основной патологии или состояния желудочно-кишечного тракта. В целом, авторами убедительно показана необходимость корректировки и оптимизации фармакотерапии с учетом патологии больного, что можно с успехом реализовать на основании оценки особенностей фармакокинетики, значительно повысив при этом эффективность и безопасность терапии.

На базе НИИ фармакологии РАМН под председательством проф. Жердева В.В. прошел симпозиум «Фармакокинетические и биофармацевтические исследования в создании, совершенствовании и применении лекарственных средств». Следует подчеркнуть, что впервые за 10 лет в рамках Конгресса на специальном симпозиуме были рассмотрены вопросы о роли биофармацевтических исследований при разработке лекарств. В докладах Жердева В.П. и соавт. «Фармакокинетика новых лекарственных препаратов: от эксперимента к клинике», Литвина А.А. «Биофармацевтическая оценка таблетированных лекарственных форм», Кольванова Г.Б. и соавт. «Фармакокинетические подходы в совершенствовании лекарственных форм гидазепама» были представлены результаты фармакокинетических исследований ряда новых оригинальных препаратов, а также лекарственных форм на основе известных фармакологических субстанций, в частности, *таблеток гидазепама* и *ТТС с феназепамом*. Анализируя представленные данные, авторы делают вывод, что на этапе доклинической разработки препарата с помощью фармакокинетической методологии возможны оптимизация состава вспомогательных веществ и создание лекарственных форм с оптимальной биодоступностью, что позволяет получить эффективные и достаточно безопасные препараты.

В докладе Сариева А.К. и соавт. «Фармакокинетика лекарственных препаратов при беременности» представлены данные фармакокинетических исследований, направленных на изучение особенностей биотрансформации лекарственных средств на разных сроках беременности и позволяющих оптимизировать фармакотерапию при беременности.

Определенный научный интерес представлял доклад проф. Гнеушева Е.Т. «Эритроциты как носители активной формы лекарственных препаратов». На примере исследования ряда препаратов авторами изучена

роль эритроцитов в фармакокинетике лекарств, а также возможность их использования в качестве средств доставки активной субстанции в органы и ткани.

На данном симпозиуме был представлен также доклад д-ра Джелиффа Р. и Бондаревой И.Б. «Индивидуализация режимов дозирования лекарственных препаратов с узким терапевтическим диапазоном», касающийся вопросов фармакокинетики, подробно рассмотренных на соответствующем семинаре (см. выше).

В целом, можно сделать вывод, что на научных симпозиумах и семинаре по вопросам фармакокинетики на примерах множества экспериментальных данных, а также на основе зарубежной информации был проведен достаточно всесторонний анализ современных подходов и показано значение изучения фармакокинетики лекарственных средств. Были рассмотрены вопросы: значение экспериментальных и клинических фармакокинетических данных для разработки препаратов, в т.ч. оригинальных и генерических; роль исследований биоэквивалентности для оценки качества разрабатываемых генерических аналогов; роль клинических фармакокинетических исследований для оптимизации индивидуальной фармакотерапии; значение фармакокинетического взаимодействия при комплексной терапии. Следует отметить также, что в последние годы в России значительно возросло внимание клиницистов, ученых и фармпроизводителей к вопросам экспериментальной и клинической фармакокинетики.

В рамках Конгресса под руководством и при непосредственном активном участии ведущих токсикологов и специалистов ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского назначения» МЗ РФ проф. Чельцова В.В., чл.-корр. РАМН Гуськовой Т.А. и чл.-корр. РАМН Лужникова Е.А. впервые была проведена трехдневная школа по специальности «Токсикология».

Проф. Гуськова Т.А. в докладе «Доклиническая оценка безопасности лекарственных средств различных фармакологических групп» изложила основные требования к исследованиям острой и хронической токсичности оригинальных препаратов, принятые в РФ. Особое внимание было уделено аспектам выбора вида животных, доз, критериев оценки токсичности, продолжительности эксперимента, которые во многом зависят от фар-

мако-токсикологических свойств действующей субстанции, а также рекомендуемого в клинике курса терапии.

Доклад проф. Березовской И.В. был посвящен особенностям доклинического изучения общетоксического действия воспроизведенных лекарственных средств. В отличие от правил ГФЦ МЗ Украины, на этапе разработки генерических препаратов в РФ требуется изучение не только острой, но и подострой токсичности. Соответствующие методические рекомендации МЗ РФ в настоящее время не утверждены, но уже разработаны и проходят экспертизу. Необходимость изучения подострой токсичности генерических препаратов объясняется широким использованием в их составах большого числа вспомогательных веществ, безвредность которых при длительном применении в сочетании с активными субстанциями и другими вспомогательными веществами не всегда доказана. При этом авторами отмечены некоторые особенности оценки подострой токсичности генериков: так, достаточно изучения препарата только в двух дозах, одна из которых должна обязательно вызывать побочные эффекты с целью выявления органа (-ов) — мишеней. Подчеркнуто обязательное проведение патоморфологических исследований.

Доклад проф. Лесиовской Е.Е. касался критериев оценки эффективности и безопасности лекарственных средств природного происхождения. Автор привела классификацию препаратов растительного происхождения на основе степени их безопасности, особенно подчеркнув, что нельзя все растительные средства рассматривать как безопасные. Многие из них способны вызывать серьезные побочные явления, в том числе оказывать и специфические токсикологические эффекты (эмбрио-, гонадотоксичность и др.), особенно при бесконтрольном длительном применении. Указанное обуславливает необходимость серьезного и дифференцированного подхода к определению объема исследований безвредности лекарств природного происхождения.

В ряде докладов (Ревазов Ю.А., Смольникова Н.М., Сюбаев Р.Д., Верстакова О.Л.) были рассмотрены и обсуждены основные требования и правила исследования специфической токсичности лекарственных средств: мутагенности, канцерогенности, репродуктивной и иммунотоксичности.

Общим обязательным требованием к токсикологическим исследованиям является проведение их в соответствии с правилами Надлежащей лабораторной практики (GLP) и системы качества.

Определённый интерес для делегатов Конгресса из Украины представлял симпозиум «Безопасность лекарств», который проводили известные руководители экспертно-регистрационных организаций РФ Петров Р.В. и Чельцов В.В., а также представитель РФ в ВОЗ Лепяхин В.К. Из заслушанных докладов следует, что РФ и Украина имеют как общие подходы и проблемы, так и определённые различия в уровне и качестве организации соответствующих мероприятий на этапе доклинической экспертизы, клинических испытаний и пострегистрационного контроля качества и безопасности лекарств. Общей проблемой для обеих стран является пока крайне низкое число сигналов от амбулаторно-госпитального звена практической медицины с информацией о зарегистрированных побочных эффектах лекарств. Определённая общность отмечается в попытке дифференцировать лекарственные средства, предполагаемые к регистрации в РФ, на условные группы: оригинальные, новые комбинации, известные препараты с новыми показаниями, препараты с изменённым составом вспомогательных веществ и др.

Однако, как выяснилось, в отличие от Украины, в РФ нет каких-либо нормативных документов (эквивалентных известному Приказу № 220 МЗУ), которые чётко регламентировали бы объём доклинических фармако-токсикологических и клинических исследований и других требований в зависимости от указанной дифференциации. Фактически это ведёт к ситуации, когда соответствующие решения экспертных органов могут в значительной степени определяться мнением (но не утверждённым документом!) отдельных специалистов. Т.е. весьма важные в финансово-экономическом плане для разработчиков и производителей лекарств решения могут быть вполне субъективными.

На симпозиуме «Лекарственные средства: качество и безопасность», проводимом Арзамасцевым А.П., Вильямсом Роджером (США), Петровым Р.В., уделялось большое внимание законодательным аспектам контроля качества лекарственных средств в России.

Акимочкин В.Е. в докладе «Законодательные аспекты контроля качества лекарствен-

ных средств в России» сообщил о реорганизации учреждений, проводящих экспертизу материалов доклинической и аналитико-технологической документации и регистрацию препаратов. Он подчеркнул, что деятельность контрольно-разрешительной системы затруднена из-за несовершенства нормативно-правовой базы.

В докладе Топоркова А.А. «Проблема фальсификации лекарственных средств» отмечено, что в России с 1999 г. по 2002 г. возросло количество фальсифицированных препаратов с 29 случаев до 178. На рассмотрение для включения в Федеральный закон и Уголовный кодекс представлены законопроекты об административных нарушениях и уголовной ответственности за фальсификацию лекарственных препаратов.

Барлет Д. (США) отметил, что подделки среди лекарственных препаратов в США составляют 7-12 %. Особенный повод для беспокойства вызывает фальсификация препаратов для лечения ВИЧ-инфекции и туберкулеза. В результате использования фальсифицированных лекарственных средств проводится неэффективная терапия, развиваются и распространяются резистентные штаммы.

На симпозиуме «Техническое регулирование и сфера обращения лекарственных средств» выступил Григорьев М.И., который сообщил, что объём российского фармацевтического рынка составил 3.7 млрд \$. Производством лекарственных средств в России занято 600 предприятий, из них первые 10 и определяют объём производства в РФ. Докладчик также отметил, что система регистрации препаратов отличается от таковой в странах ЕС. Система доклинического изучения не соответствует Европейским требованиям.

Береговых В.В. в своем докладе отметил, что в России за основу берутся переведенные технологические регламенты, а они не гармонизованы. 160 стран мира гармонизировали документы по регистрации. В 1988 году ВОЗ приняла рекомендации по разработке национальной политики лекарственных средств. В РФ такая политика пока еще не разработана.

Готовац С.Г. в своем докладе «Состояние и перспективы развития российского фармацевтического рынка» отметил, что в 2002 году рынок России вырос на 6 %, 70 % составляют рецептурные препараты и 30 % — безрецептурные. Среди 20 ведущих торговых марок 2002 года такие препараты: *но-шпа*, *эссенци-*

але, энап, кавинтон, настойка боярышника, виагра, актовегин, фестал, эналаприл, низорал, капотен, бисептол, пенталгин, супрастин, церебролизин, аскорбиновая кислота, темпалгин, диклофенак. За 2000-2002 гг. зарегистрировано по 10 марок *дротаверина* и *винпоцетина*.

Рынок России представлен следующими отечественными препаратами, выпускаемыми в больших объемах: *цитрамон*, *уголь активированный*, *ацетилсалициловая кислота*, *валидол*, *валериана*, *парацетамол*, *аллохол*; назальными препаратами: *назол*, *назевин*; антигистаминными препаратами: *супрастин*, *klaritin*, *тавегил*. В 2003 году планируется

увеличить фармацевтический рынок России на 10 %.

Участникам были предоставлены тезисы докладов настоящего конгресса (в них вошли 3 работы сотрудников ЛЭФБТ ГП ГНЦАС по фармакокинетике препаратов), материалы предыдущего, IX Конгресса, в виде отдельного издания, а также 4-е изд. (2003 г.) формулярной системы «Федеральное руководство по использованию лекарственных средств». Кроме того, была представлена возможность получить и приобрести разнообразные научно-информационные материалы: справочные издания по лекарственным препаратам, материалы по фармакологии и клиническому применению лекарств и др.

Фітохімічні дослідження

УДК 633.88: 615.322:582.739:581.19:547.972

Аммосов А.С., Литвиненко В.И.

Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств»

Фенольные соединения родов *Glycyrrhiza* L. и *Meristotropis* Fisch. et Mey.

Впервые обобщены сведения о фенольных соединениях растений близких между собой родов *Glycyrrhiza* L. и *Meristotropis* Fisch. et Mey. Проведена биохимическая классификация этих соединений, рассмотрены вопросы их химического строения. Показаны перспективы дальнейшего изучения и практического применения растений указанных родов.

Род солодка *Glycyrrhiza* L. сем Fabaceae (бобовые) в мировой флоре представлен 15 видами. Очень близок к нему по многим морфологическим признакам род раздельнолодочник *Meristotropis* Fisch. et Mey., включающий три вида.

Е.А. Круганова, занимавшаяся изучением систематики рода солодка, в 1955 году [1] предложила разделить его на две секции: настоящие солодки *Euglycyrrhiza* L. и ложные солодки *Pseudoglycyrrhiza* Kruganova (Krug.). К первой секции относятся следующие 5 видов: с. голая *G. glabra* L.*, с. уральская *G. uralensis* Fisch.*, с. Коржинского *G. Korshinskyi* Grig.*, с. вздутая *G. inflata* Bat., с. шиповатая *G. aspera* Pall.*. Вторая секция объединяет 8 следующих видов: с. щетинистая *G. echinata* L.*, с. македонская *G. foetidissima* Tausch. syn. *G. macedonica* Boiss. et Orph.*, с. бледноцветковая *G. pallidiflora* Maxim.*, с. дурнопахнущая *G. foetida* Desf., с. чешуйчатая *G. lepidota* (Nutt.) Pursh., с. чешуйковатая *G. squamulosa* Franch., с. иглоплодная *G. acantocarpa* (Lindl.)

Black., с. астрагаловидная *G. astragalina* Gill., с. юннаньская *G. yunnanensis* Cheng f. et L.K. Tai**, с. широкоплодная *G. eurycarpa* P.C. Li**.

Род раздельнолодочник включает три вида: р. бухарский *M. bucharica* (Regel) Krug.*, р. тройчатолостный *M. triphylla* (Fisch. et Mey.) Fisch. et Mey.*, р. малоцветковый *M. pauciflora* (Hance) Krug.

На территории бывшего СССР (в странах СНГ) встречаются 7 видов солодок и 2 вида раздельнолодочника (отмечены *), новые виды солодок из Китая (отмечены **).

Авторы данной публикации придерживаются классификации родов и их видов по Кругановой Е.А.

Виды рода солодки привлекают внимание исследователей как источники растительного сырья, используемого для получения ценных лекарственных препаратов, пищевых, технических и других продуктов. Биологически активные вещества (БАВ) этих растений относятся к двум большим и достаточно изученным к настоящему времени группам

природных веществ – тритерпеноидам и фенольным соединениям.

В результате проводимых в мире исследований накоплен и частично опубликован обширный фактический материал по фенольным соединениям, выделенным из видов растений этих родов.

Некоторые данные изложены в ряде общих обзоров по флавоноидам раннего периода [2, 3] и в последних зарубежных публикациях [4, 5], а также в нашем предыдущем сообщении [6].

Постановка задачи

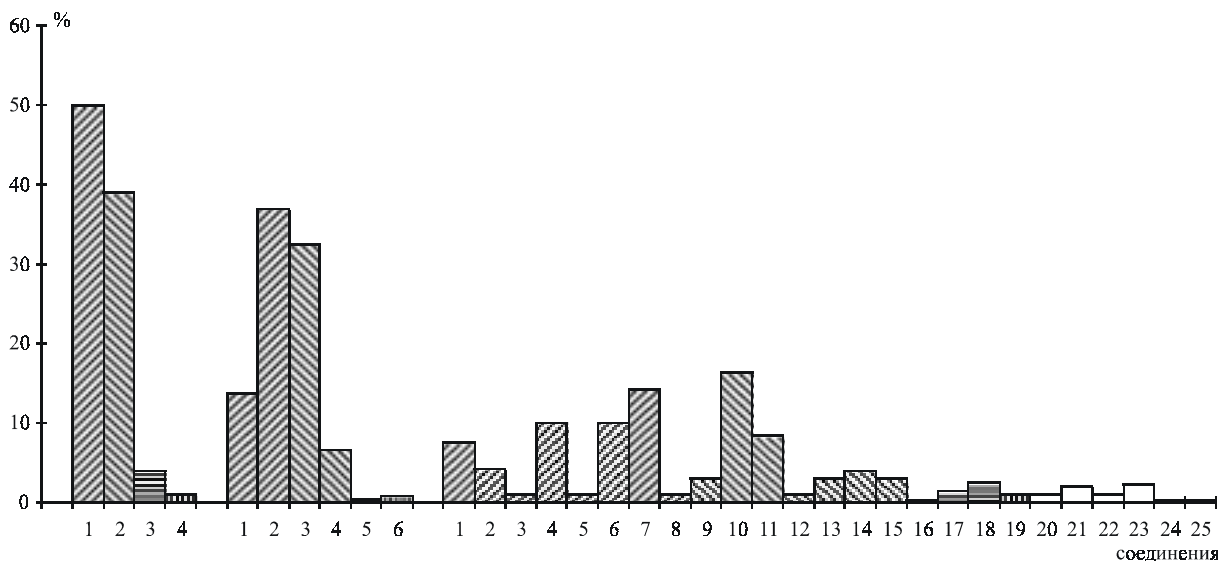
Цель настоящего сообщения – попытка критического обобщения и систематизации обширного фактического литературного материала по природным фенольным соединениям, выделенным к настоящему времени из растений родов солодка и раздельнолодочник.

В данное время, на рубеже двух столетий, представляется возможность подвести некоторые итоги таким исследованиям и сделать попытку более подробной систематизации имеющегося в наличии материала, а также рассмотреть полученные результаты с точки зрения химии и хемосистематики фенольных соединений этих двух родов семейства бобовых. В предлагаемом обзоре приведены сведения о фенольных соединениях, выделенных к настоящему времени из 13 видов рода солодка и 2 видов рода раздельнолодочник и описанных в доступной нам литературе.

В рамках данной публикации авторы попытались выделить и рассмотреть следующие аспекты поставленной задачи.

1. Систематизировать по таксонам выделенные фенольные соединения с учетом требований биохимической классификации природных флавоноидов, с графическим изобра-

Рисунок



Гистограмма распределения фенольных соединений (флавоноидов) в растениях родов солодка и раздельнолодочник

Подгруппа

1 – эуфлаваноиды, 2 – изофлаваноиды, 3 – секофлаваноиды, 4 – бифлаваноиды

Ряд

1 – халканоиды, 2 – флаваноиды, 3 – изофлаваноиды, 4 – птерокарпаноиды, 5 – гомоизофлаваноиды, 6 – бихалкалоиды

Класс

1 – халконы, 2 – β-кетодигидрохалконы, 3 – дигидрохалконы, 4 – флаваноны, 5 – флаванолы, 6 – флавоны, 7 – флавонолы, 8 – антоцианидины, 9 – изофлаваноны, 10 – изофлавоны, 11 – изофлаваны, 12 – изофлаvenes, 13 – 3-арилкумарины, 14 – птерокарпаны, 15 – куместаны, 16 – гомоизофлаваноны, 17 – стильбены, 18 – бензофураны, 19 – бихалконы, 20 – феноны, 21 – оксикоричные кислоты, 22 – фенантроны, 23 – кумарины, 24 – хромоны, 25 – карбоновые кислоты

жением химических структур основных типов этих соединений (Схема).

2. На основании данных биохимической классификации построить гистограмму распределения фенольных соединений по подгруппам, рядам и классам как элементам предложенной классификации (Рисунок).

3. На основании молекулярных диаграмм отдельных классов фенольных веществ и гистограмм распределения порядков замещения в структурных ядрах основных типов фенольных соединений попытаться проследить тенденции химического сходства или различия между таксонами в этих родах. (Молекулярные диаграммы, гистограммы распределения порядков замещения и предшествующий их построению общий каталог фенольных веществ в данной работе не приводятся).

4. Провести сравнительную оценку обобщенных результатов и использовать их в обсуждении вопросов хемосистематики этих близких родов.

5. Подвести краткие итоги изучения фенольных соединений и общего применения солодки.

Перед изложением материала следует сделать ряд предварительных замечаний:

1) Рассмотрение и систематизация фенольных соединений изученных таксонов приводится с позиций общих и частных путей их биосинтеза вообще в растениях, в солодках, в частности, и на основании разработанной общей схемы биохимической классификации природных флавоноидов [7].

2) В обзоре нами принята однотипная нумерация углеродных атомов в кольцах А и В (халкон-флаваноновой системы): в кольце А — цифры без штриха, в кольце В — цифры со штрихом [8, 9, 10]. В ряде других случаев нумерация углеродных атомов в сопряженных кольцах гетероциклов приведена по авторскому оригиналу, в большинстве — по общепринятым правилам.

3) Соединения, упоминаемые в тексте и приведенные в таблице, даны под своими тривиальными (химическими) названиями и порядковой сквозной нумерацией от 001 до 273 (в тексте - в круглых скобках).

Следует заметить, что в доступной литературе авторы не обнаружили обобщенных сведений по фенольным (флавоноидным) соединениям солодок, кроме одного-двух сообщений. В первом - авторами сделан обзор по 39 рефератам, описывающим всего 60 флавоноидов, выделенных из видов рода солод-

ка [11], во втором — представлено 42 соединения, выделенных из с.уральской [17a].

Вполне резонно отметить, что исследователи, изучающие фенольные соединения солодки, до сих пор не задавались целью всеобъемлющего и сквозного скрининга этих соединений в рамках родов солодка и раздельнолодочник. Поэтому нами впервые предпринята попытка по результатам проведенной систематизации опубликованных данных, используя элементы хемосистематики, базирываясь на проведенной биохимической классификации выделенных фенольных соединений и с учетом необычных путей биосинтеза отдельных флавоноидов солодки выявить некоторые объединяющие и отличительные химические признаки внутри и между рассматриваемыми таксонами этих родов.

Результаты и их обсуждение

Переходя к изложению материала, следует отметить, что за довольно длительный период исследования флавоноидных соединений солодки (порядка 70-80 лет) выявлено и изучено, а нами представлено в общей сложности свыше 270 веществ фенольной природы. Это дало нам основание и возможность проведения их систематизации, биохимической классификации и рассмотрения вопросов связанной с этим хемосистематики родов.

К настоящему времени из растений родов солодка и раздельнолодочник выделены: обычные («мажорные», т.е. выделяемые в большем количестве), минимальные («минорные»), а также редкие, так называемые «ретрофлавоноиды», и некоторые другие своеобразные фенольные соединения. Такое количество и разнообразие этих соединений, по видимому, обусловлено специфичностью некоторых путей их биосинтеза, отличающих в целом семейство бобовых и род солодки в частности. Такие отличия установлены и на основании собранного нами материала, из чего можно сделать ряд интересных обобщающих выводов.

С целью объективности оценки обширного фактического материала как по числу исследованных видов, так и, в большей мере, по разнообразию представленных фенольных соединений и их распределению по видам, авторы применили некоторые методы математической статистики, используемые в хемосистематике [12, 13, 14].

Важным методическим приемом в определении химического сходства изученных так-

сонов было построение молекулярных диаграмм и гистограмм по основным классам выделенных фенольных соединений [15, 16]. По обобщенным данным нами составлен каталог всех выделенных и представленных соединений, в котором отражены химические структурные особенности, общие и частные для каждой подгруппы, ряда и класса веществ. На основании данных каталога построена гистограмма распределения соединений в подгруппах, рядах и классах, как структурных элементах биохимической классификации в рамках изученных родов (Рисунок). Затем по каталогу определили частоту встречаемости порядка замещения в основном ядре отдельных типов заместителей. На основании этих данных были построены молекулярные диаграммы для каждого класса соединений и гистограммы распределения заместителей в ядре соединений, вошедших в данный класс. Полученные данные позволили сделать некоторые обобщения по химии и хемосистематике представленных фенольных соединений в изученных таксонах.

Классификация и структура фенольных соединений

Следует заметить, что согласно общей схеме биохимической классификации природных флавоноидов, выделяемых из растений, они могут быть распределены по 7 подгруппам, 16 рядам и около 250 классам [7]. Рассматривая представленные соединения с точки зрения этой классификации, их распределили по 4 подгруппам, 6 рядам и 25 классам (Таблица, Рисунок).

На основании анализа полученных данных отмечено, что специфичной группой фенольных соединений как для всего семейства бобовых, так и для представленных родов являются две основные и обширные подгруппы: флавоноиды (эуфлавоноиды) или 1,3-дифенилпропаноиды и изофлавоноиды или 1,2-дифенилпропаноиды.

Вначале рассмотрим структурно-химический аспект систематизированных соединений для последующего выделения определенных хемопризнаков для отдельных таксонов.

При обработке данных установили, что основная масса выделенных фенольных соединений представлена (в процентном соотношении от общего числа приведенных соединений) следующим образом — по подгруппам: эуфлавоноиды — 50 %, изофлавоноиды — 39 %, секофлавоноиды — 4 % и бифлавоноиды — около 1 %. В более расширенном вари-

анте распределение в подгруппах по рядам и классам следующее: в ряду халканонидов — 3 класса, общее число соединений — 37; в ряду флаванонидов — 5 классов, соединений — 99; в ряду изофлаванонидов — 5 классов, соединений — 90; в ряду прерокарпанонидов — 2 класса, соединений — 20; в ряду гомоизофлаванонидов — 1 класс, соединения — 1 и в ряду бихалканонидов — 1 класс, соединений — 2.

В подгруппе секофлавоноидов — 2 класса: в классе дигидростильбенонидов — 4 соединения и в классе 2-арилбензофуранонидов — 7 соединений. Кроме того, выделены представители отдельных классов веществ-предшественников биосинтеза основных соединений (приведены в порядке усложнения структур): класс феноны — 3 соединения, класс оксикоричные кислоты — 5 соединений, класс кумарины — 6 соединений, класс дигидрофенантрены — 2 соединения, класс хромоны — 1 соединение и класс карбоновые кислоты — 1 соединение. Всего 278 соединений.

В плане сопоставления биосинтетических схем превращения фенольных соединений представленных таксонов, а также рассмотрения их структурных особенностей в различных классах, интересно было попытаться найти элементы сближения или расхождения межвидовых и внутривидовых взаимоотношений по этим химическим признакам.

Анализируя структурные особенности представленных фенольных соединений союда, как и всех природных флавоноидов, по характеру заместителей в структурном ядре их можно разделить на ряд типов: гидроксид-, метокси-, метилendioкси-, С-пренил (аллил)-, пренилгидроксид-, пренилокси (пирано)-, пренилокси (пиранол)-, ацилагликоновые производные, а также гликозильированные формы этих соединений.

Так, по мере усложнения основной структуры ядра производные фенилэтанонидов имеют как ациклические формы — феноны, так и циклические — дигидрофенантрены. Фенилпропаноиды представлены, соответственно, оксикоричными кислотами, затем кумаринами и хромонами и далее флаванонидами и изофлаванонидами. В подгруппе секофлаванонидов, то есть производных 1,2-дифенилпропаноидов, утративших один атом углерода пропанового фрагмента, — это представители классов дигидростильбенонидов и 2-арилбензофуранонидов.

Различные заместители, особенно гидроксигруппы, распределяются в молекулах фе-

нольных соединений в определенном порядке, образуя ряд моделей замещения в соответствии с общими и частными путями биосинтетического образования ароматических колец А и В и их последующих этапов преобразования в растении.

Общей тенденцией фенольных соединений солодки является доминирующее наличие заместителей у С-7-атома (кольцо А) и С-4'-атома (кольцо В) в подгруппах эуфлавоноиды и изофлаваноиды или адекватные им положения в гетероструктурах других классов.

Так, в кольце А с учетом образования ϵ -пиранового гетероцикла, флороглюциновый (тригидроксиароматический) радикал присутствует у около 50 % представленных соединений с обязательным нахождением гидроксильных у С-5 и С-7 углеродных атомов. В кольце В замещение, как правило, резорцинового типа, однако, велико число соединений с расположением заместителей в других сочетаниях: С-2' и С-4' — у ретросоединений; С-3', С-4', С-5' — у пренильных; реже встречаются С-5' и С-6'.

Важной особенностью фенольных соединений бобовых [4], что нашло свое проявление и у солодки, является отсутствие гидроксильной группы у С-5 атома (кольцо А) — у 35 % соединений, в основном у халконов, флаванонов, изофлавонов, изофлаванов, 2-арилбензофуранов, кумаринов, как правило, выделяемых из подземных органов растений.

Таким образом, наблюдается четкий переход от более окисленного флороглюцинового типа (в надземных органах) к менее окисленному резорциновому типу (в подземных органах).

Наряду с гидроксильными (225 соединений, т.е. около 80 %), значительное разнообразие составляют и обнаруженные соединения с заместителями: метокси — около 35 %, изопренилоксо (пирано) - 15 % и С-пренилированные (аллильные) около 35 %.

Установлено, что алкилированию в первую очередь при основной модели замещения (5,7,4'-тригидроксипроизводных) подвержены дополнительные положения у С-6, С-8, С-3' и С-5' атомов. При этом нередко алкилирующим агентом выступает мевалоновая кислота, которая в виде пренилфосфата участвует в биосинтезе пренилированных производных. Пренильные заместители находятся либо в виде открытых (ациклических) цепей (например, у соединений: 002, 022, 030, 063, 085, 118, 151, 167, 175, 211, 227, 229, 248,

256, 257, 271), либо они участвуют в образовании различных циклических производных (например, у соединений: 025, 035, 068, 093, 156, 183, 210, 213, 232, 242, 252, 264), то есть как бы пронизывают весь набор соединений в классах халконов, флаванонов, флавонолов, но особенно - в подгруппе изофлавоноидов. Здесь же нередко наблюдаются и ди-С-пренильные производные (например, у соединений: 025, 034, 064, 080, 086, 121, 153, 174, 206, 271). Эти соединения как и моно-С-пренилпроизводные со свободными гидроксильными группами у С-5, С-7, С-3' и С-4' атомов, довольно реакционноспособными, образуют циклические формы: у 252 - хромановые, у большинства других - пирановые. Пренилгидроксипроизводные тоже образуют циклические формы, например, у 232 - гидроксиметилпиранового типа и у (039) — изопропанолфуранового типа. Все зависит, по-видимому, от положения двойной связи в пренильном заместителе, которая может мигрировать по алифатической цепи на ее конец или к ядру агликона, занимая положения по цепи у С-атомов 1-2 или 2-3, 3-4 (3-5), образуя циклические производные (например, у 022 двойная связь находится в положении 3-4).

Важной особенностью фенольных соединений (флавоноидов) солодки, как и всех бобовых [4], является обнаружение С-2'-гидроксипроизводных (около 23 %), отличающихся необычностью своего генетического происхождения. Они почти не встречаются у флавоноидов и у других классов 1,3-дифенилпропаноидов, за исключением ретросоединений, например, у халконов, как общих предшественников (018-022). Однако среди 1,2-дифенилпропаноидов (изофлавоноидов) — это частые представители, которые являются своеобразными предшественниками в образовании более сложных гетероциклов - птерокарпанов, куместанов и обнаружены, например, у изофлавонов (165, 169, 172, 181, 182, 175), у 3-арилкумаринов (228, 231, 234), 2-арилбензофуранов (262-265) и особенно у изофлаванов (202-209, 211-216, 222).

Особое место в биосинтезе занимают 2-метилизофлавоны (196-199), имеющие бутановый фрагмент вместо пропанового [7, 88].

Как известно, на первом этапе биосинтеза флавоноидов в растениях образуются агликоновые формы, которые затем, в большей своей части, преобразуются в гликозиды. Многообразие гликозидов обусловлено природой самого агликона, углеводных замести-

телей, порядком и последовательностью их присоединения к агликону и соединением между собой, а также величиной окисного цикла углеводной части (пиранозной или фуранозной) и конфигурацией гликозидной связи («альфа» или «бета»). Установлено, что гликозилирование наблюдается по активным гидроксильным группам в положении С-7 и С-4'-атомов для халконов-флаванонов, а для флавонолов - исключительно в положении С-3 в подгруппе эуфлавоноидов солодки. В подгруппе изофлавоноидов они обнаружены

только в положении С-7 в классе изофлавононов (пока всего 2).

В нашем сообщении гликозиды представлены всего 50 соединениями, в том числе С-гликозидами (гликофлавоноидами) (12 соединений). Этот сравнительно небольшой показатель говорит в пользу их недостаточной изученности.

О-Гликозиды солодки можно разделить на моно- (042, 043, 047, 070-072, 128, 136-138, 200), ди- (073, 094), биозиды (044-046, 048, 049 и 074-077, 095) и триозиды (050, 078).

Таблица

Биохимическая классификация фенольных соединений, выделенных из видов родов солодки и раздельнолодочник

N	Тривиальное название соединения	Химическое название соединения	Ботанический вид, часть растения															Литература
			Род солодки													Род раздельнолодочник		
			Секция настоящие					Секция ложные					Новые					
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	

C₆ – C₂ - фенилэтаноиды

Класс (20) Феноны

001	Ацетофенон	2,4-дигидроксиацетофенон	s															[17]
002	Ликорифенон	2,4-дигидрокси-8-(6'-гидрокси-2', 4' – диметокси-3'-пренилфенил) ацетофенон	s															[17]
002a	Гликофенон	2,4-дигидрокси-8-(4',6'-дигидрокси- 2'-метокси- 3'-пренилфенил) ацетофенон	к															[17a]

C₆ – C₃ – фенилпропаноиды

Класс (21) Оксикоричные кислоты

003	Кофейная	3,4 –дигидроксикоричная	т															[18]
004	Хлорогеновая	3-О-кофеил-D-хинная	т															[18]
005	Неохлорогеновая	5-О-кофеил-D-хинная	т															[18]
006	Феруловая	4-гидрокси-3-метоксикоричная	к															[19]
007	Синаповая	4-гидрокси-3,5-диметоксикоричная	к															[19]

Класс (23) Кумарины

008	Умбеллиферон	7-гидроксикумарин	к															[20]
009	Герниарин	7-метоксикумарин	к															[20]
010	Скополетин	7-гидрокси-6-метоксикумарин	л															[21]
011	Ликьюкумарин	5-гидрокси-4-метил-6-ацетилкумарин	к															[22]
012	Ксантотоксин	8-метокси-(фурано-7,6:2',3') кумарин	л															[23]
013	Бергаптен	5-метокси-(фурано-7,6:2',3') кумарин	л															[23]

$C_6-C_3-C_6$ – дифенилпропаноиды

1. Подгруппа 1, 3- дифенилпропаноиды (эуфлавоноиды)

1.1. Ряд халканоиды

Класс – 1.1.1.(1) Халконы

014	-----	2,4'-дигидрохалкон									к								[24]		
015	Изоликвиригенин	2,4,4'-тригидрокси-халкон	к																[25]		
			к																[26]		
			к	к																[27]	
			т																	[28]	
													к								[29]
														к				к			[30]
																	к		[31]		
																			[32]		
			с								к								[33]		
016	Неоизоликвиригенин	(Е)-2,4,4'-тригидрокси-халкон	к	к							к								[28]		
017	Изоэхиногенин	2,6,4'- тригидрокси-халкон																	[34]		
018	Эхинатин	4,4'-дигидрокси-2'-метокси-халкон										к							[35]		
											к	к				к			[36]		
																				[37]	
019	Глипалли-халкон	4'-гидрокси-2',4-диметокси-халкон																[36,38,40]			
020	Ликохалкон В	4,3',4'-тригидрокси-2'-метокси-халкон	т	к														[33,39]			
																		[41]			
021	Тетрагидрокси-метокси-халкон	4,5,3',4'-тетрагидрокси-2'-метокси-халкон		к															[41]		
022	Ликохалкон А	4,4'-дигидрокси-2'-метокси-5''-С-(6,6-диметилаллил)халкон							к										[33,39,40, 42,43]		
023	Изобаво-халкон	3-пренил-4,4'-дигидрокси-халкон	к	к															[43]		
024	Ликоагро-халкон А	3-пренил-2,4,4'-тригидрокси-халкон	к	к															[43]		
025	Глинфлантин G	6,3'-дигидрокси-[ди-(диметил-2'',3''':4,3-2''',3''':5'',4')пирано] халкон												к					[44]		
026	-----	(Е)-1-[2,4-дигидрокси-3-(3-метил-2-бутенил)фенил]-3-(2,2-диметил-8-гидрокси-2Н-бензопиран-6-ил)-2-пропен-1-он	к														к		[45]		
																				[46]	
027	-----	(Е)-1-[2,4-дигидрокси-3-(3-метил-2-бутенил) фенил]-3-[4-гидрокси-3-(3-метил-2-бутенил)]фенил-2-пропен-1-он	к														к		[45]		
																				[46]	

Класс-1.1.2.(2) в – Кетодигидрокси-халконы (пропан-1,3-дионы или дибензоилметаны)

028	Л и к о д и о н	1-(2,4-дигидрокси-фенил)-3-(4-гидрокси-фенил)-1,3-пропандион																	[36]
													к						
029	2-0-метиллико-дион	1-(4-гидрокси-2-метокси-фенил)-3-(4-гидрокси-фенил)-1,3-пропандион																	[36]

030	5-прениллико-дион	1-(2,4-дигидрокси-5-пренил-/ДПФ)-3-(4-гидроксифенил)-1,3-пропандион																				[48] [48]
031	Глицирдион А	1-(/ДПФ)-3-(4-гидрокси-5-пренилфенил)-1,3-пропандион							к													[48]
032	Глицирдион В	1-(/ДПФ)-3-(2,2-диметил-2Н-1-бензопиран-6-ил)-1,3-пропан-дион							к													[48]
033	Глицирдион С	1-(2,2-диметил-7-гидрокси-2Н-1-бензопиран-6-ил)-3-(4-гидрокси-3-пренилфенил)-1,3-пропандион							к													[49]
034	Глиинфланин А	4, 4'-дигидрокси-3', 3-дипренил-1,3-пропандион							к													[48]
035	Глиинфланин В	6, 4'-дигидрокси-[6'', 6''-диметилпирано -(2'', 3'' : 4, 3)]-1,3-пропандион							к													[48]
036	Глиинфланин С	6, 4'-дигидрокси-3'-пренил-[6'', 6''-диметилпирано -(2'', 3'' : 4, 3)]-1,3-пропандион							к													[49]
037	Глиинфланин D	6-гидрокси-[6'', 6''-диметилпирано(2'', 3'' : 4, 3)] - [6''', 6'''-диметилпирано(2''', 3''' : 4', 3')] -1,3-пропандион							к													[49]
038	Глиинфланин Е	1-(4,6-дигидрокси-3-пренилфенил)-3-(4-гидрокси -5-пентенолфенил) -1,3-пропандион							к													[44]
039	Глиинфланин F	1-(6-гидрокси-5'-изопропанол-2', 3':4,3-фуранофенил)-3-(4-гидрокси-3-пренилфенил) -1,3-пропандион							к													[44]

Класс-1.1.3.(3) Дигидрохалконы

040	Дигидрохалкон	2,4,4'-тригидрокси-дигидро-халкон									к	к	к	к								[34]
041	Ганкаонин J	4',4,6-тригидрокси-3,5-диизо-пренилдигидрохалкон											к									[36]

Халконовые гликозиды

042	Изоликвиритин	4'-в -D-глюкопиранозид изоликвиритигенина	к	к	к						к											[28,32] [50] [51]
043	Неоизоликвиритин (г е т е р о з и д С)	4-в -D-глюкопиранозид изоликвиритигенина	к	к	к																	[28,42, 52]
044	Л и к у р а з и д	4-(в -D-глюкопиранозил(1→2)- в -D-апиофуранозид) изоликвиритигенина	к	к	к																	[28,29, 42,53]

045	Изоглаброзид (гетерозид А) (неоликуразид) (апиоликвиритин)	4'- (в -D-глюкопиранозил (1→4)- в -D- апиофуранозид) изоликвиритигенина	к к к к	к к к																[28,29] [52] [54] [42]
046	Изоуралозид	4-(в -D- глюкопиранозил(1→6)- в - D-апиофуранозид) изоликвиритигенина	к	к	к															[28,29]
047	Изоэхинозид	6-(в -D-глюкопиранозид) изоэхиногенина							к											[34]
048	Рамно-изолик виритин	4'- (глюкорамнозид) изоликвиритигенина	к																	[55]
049	Изоликвиритин апиозид	4'- (в -D-глюкопиранозил (1→2)- в -D- апиофуранозид) изоликвиритигенина								к										[11,56]
050	Глюкоизоликви- ритин апиозид	4-(в -D-глюкопиранозид)- 4'- (в -D- глюкопиранозил(1→2)- в - D-апиофуранозид) изоликвиритигенина								к										[11]

1.2. Ряд - флаванойды

Класс – 1.2.1.(4) Флаваноны

051	Ликвиритигенин	7,4'-дигидроксифлаванон	к	к	к															[26,27,30 - 33,24,36, 57-59]
052	Пиноцембрин (дигидрохризин)	5,7- дигидроксифлаванон	т ц																	[60,61] [34]
053	Эхиногенин	5,4'- дигидроксифлаванон							к											[34]
054	Нарингенин	5,7,4'- тригидроксифлаванон	т																	[62,63]
055	7-О-метил- глабринин	5-гидрокси-7- метоксифлаванон	т																	[64]
056	-----	(+)-7-гидрокси-8-пренил- флаванон								к										[36]
057	(+)Изобавахин	7,4'-дигидрокси-8- пренилфлаванон								к										[36]
058	Изоглабринин (6- пренилпино- цембрин)	5,7-дигидрокси-6-(6, 6 - диметилаллил) флаванон	т																	[63]
059	Глабринин (8-С-пренил- пиноцембрин)	5,7-дигидрокси-8-(г, г - диметилаллил)-флаванон	т																	[64,65]
060	Сигмоидин	5,7,5',4'-тетрагидрокси-2'- пренилфлаванон		т																[21]
061	Ураленин	5,7,3',4'-тетрагидрокси-5'- пренилфлаванон		т																[66]
062	8-С-пренил- эриодиктиол	5,7,3',4'-тетрагидрокси-8- пренилфлаванон		т																[67]
063	Глаброл	7,4'-дигидрокси-3',8-ди- (диметилаллил)флаванон	к																	[62,68]
064	Ганкаонин Е	5,7,3',4'-тетрагидрокси- 8,3'-дипренилфлаванон		т																[21]

Класс- 1.2.2.(5) 3-Гидроксифлаваноны или флаванолы

079	Фолерогенин	(-)-2Н:3Н-цис-5,4'-дигидрокси-7-метоксифлаванол	т	т	т	т	т												[31] [34]
080	3-гидрокси-глаброл	3,7-дигидрокси-3',8-ди-(диметилаллил) флаванол	к																[68] [73]

Класс- 1.2.3.(6) Флавоны

081	-----	7,4'-дигидроксифлаван					к	ккт											[43,49] [37]
082	Апигенин	5,7,4'-тригидроксифлаван	т	т	т	т	т	т	т	т	т	т	т	т	т	т	т	т	[31,34, 74, 75]
083	Генкванин	5,4'-дигидрокси-7-метоксифлаван	т																[31,34]
084	-----	7,2'-дигидрокси -6,4'-диметоксифлаван							к										[36]
085	Ликофлаван А	7,4'-дигидрокси -6-пренилфлаван							ккт										[42,76]
086	Ликофлаван В (пренилликофлаван А)	7,4'-дигидрокси -6,3'-дипренилфлаван	к			к													[42,43] [33]
087	-----	5,7-дигидрокси-6-пренилфлаван	т												к				[63]
088	-----	7,4'-дигидрокси-8-пренилфлаван							ккт										[76]
089	Ганкаонин О	5,7,3',4'-тетрагидрокси -6-пренилфлаван		к															[33,77]
090	Ликофлаван С	4', 5,7-тригидрокси-8-пренилфлаван				к													[49]
091	Ганкаонин Q	4',5,7-тригидрокси-6,3'-дипренилфлаван	т																[21]
092	Куванон S	5,7,4'-тригидрокси-3'-геранилфлаван	т																[21]
093	-----	7,8-пиранофлаван							ккт										[76]

Флавоновые гликозиды

094	-----	6,8-диглюкозид апигенина		к															[72]
095	7-О-апиоглюкозил-7,4'-дигидроксифлаван	4'-гидрокси-7-(в-D-глюкопиранозил (1→2)- в-D-апиофуранозид) флаван							к										[78]

Гликофлавоноиды или С-гликозиды

096	Неоаврозид	5,7,4'-тригидрокси, 6-С-β-D-глюкопиранозид флавона (6-син-изомер)	т	т															[79,80]
097	Изоаврозид (фолерозид)	5,7,4'-тригидрокси, 6-С-β-D-глюкопиранозид флавона (6-анти-изомер)	т	т				т	т	т	т								[79,80] [34]
098	Изоаврозид	5,7,4'-тригидрокси, 6-С-β-D-глюкопиранозид флавона (6-анти-изомер)	т	т															[79,80]
099	Витексин	5,7,4'-тригидрокси, 8-С-β-D-глюкопиранозид флавона (8-син-изомер)	т	т															[81]

100	Изовитексин (сапонаретин)	5,7,4'-тригидрокси, 8-С-в-D-глюкопиранозид флавона (8-анти-изомер)	т	т															[81]
101	Аврозид	5,7,4'-тригидрокси, 6-С-в-D-глюкопиранозид флавона (6-син-изомер)	т	т															[79]
102	Виолантин	5,7,4'-тригидрокси, 6-С – глюкозид, 8-С- рамнозид флавона					к												[78,43]
103	Изовиолантин	5,7,4'-тригидрокси, 6-С-рамнозид, 8-С-глюкозид флавона	к	л					к										[11] [82]
104	Изошафтозид	5,7,4'-тригидрокси, 6-С-арабинозид, 8-С-глюкозид флавона	к	л					к										[11] [82]
105	Шафтозид	5,7,4'-тригидрокси, 6-С – глюкозид, 8-С- арабинозид флавона	к	л				к	к										[11] [82]
106	Виценин-2	5,7,4'-тригидрокси, 8-С-в-D-глюкопиранозил, 6-С- в-D-глюкопиранозид флавона (8-анти, 6-син-изомер)		к	л				к										[83]
107	-----	5,7,4'-тригидрокси,6-С-б-L-рамнопиранозид, 8-С-[6"- (3-гидрокси-3-метилглутароил)]-в-D-глюкопиранозид флавона											к						[84]

Класс- 1.2.4.(7) 3-Гидроксифлавоны или флавонолы

108	Галангин (глицирризафлавонол А)	5,7-дигидроксифлавонол	т	к															[31, 63] [85]		
109	Кемпферол	5,7,4'-тригидроксифлавонол	т	т	т	т	т	т	т	т	т	т	т	т				т	т	[31,34, 74, 75,86,87]	
110	6-окси-кемпферол	5,6,7,4'-тетрагидроксифлавонол	к																	[88]	
111	Кемпферол-3-0-метиловый эфир	5,7,4'-тригидрокси-3-метилфлавонол		к																[89]	
112	Кверцетин	5,7,3',4'-тетрагидроксифлавонол	т	т	т	т	т	т	т	т	т	т	т	т	т	т		т	т	[31,34,5]	
				л																	[75]
				к																	
		л																		[88]	
113	3,3'-диметиловый эфир кверцетина	5,7,4'-тригидрокси- 3,3'-диметоксифлавонол	л																	[66]	
114	Изорамнетин	5,7,4'-тригидрокси- 3'-метоксифлавонол	т																	[31]	
115	3'-метилмирицетин	5,7,4',5'-тетрагидрокси-3'-метоксифлавонол		к																[89]	
116	Куматекинин	5,4'-дигидрокси-3',7'-диметоксифлавонол		<u>кк</u>																[62]	
117	Ликофлавонол	5,7,4'-тригидрокси-6-(г, г -диметилаллил) флавонол		<u>кк</u>																[62]	
118	Изоликофлавонол	5,7,4'-тригидрокси-3'-(г, г -диметилаллил) флавонол		<u>кк</u>	с															[62] [128]	

119	Ганкаонин Р	5,7,3',4'-тетрагидрокси-6-пренилфлавонол	л																[85]
120	Ганкаонин Р- 3'-метилловый эфир	5,7,4'-тригидрокси-3'-метокси-6-пренилфлавонол	л																[90]
121	Глиасперин А	5,7,4'-тригидрокси-3',6-дипренилфлавонол					к												[78,120]
122	Топазолин	5,7,4'-тригидрокси-3-метил-6-пренилфлавонол	к																[78]
123	Урален	5,7,3',4'-тетрагидрокси-3-метокси-6-изопренилфлавонол	л																[91]
124	Ураленол	5,6,4',5'-тетрагидрокси-3'-изопренилфлавонол	л																[91]
125	Неоураленол	6, 7,3',4'-тетрагидрокси-2'-изопренилфлавонол	л																[66]
126	3-метилловый эфир ураленола	5,6,4',5'-тетрагидрокси-3-метил-3'-изопренилфлавонол	л																[91]
127	-----	5,7,3',4'-тетрагидрокси-5'-изопренилфлавонол	л																[66]

Флавоноловые гликозиды

128	Астрагалин	3-(в-D-гликопиранозид) кемпферола	т	т	т	т	т	т	т	т	т	т	т	т	т	т	т	т	[34,74]
			л																[75]
			п																[86]
			л	л															[92] [83]
129	3-гликобиозид кемпферола	3-(в-D-гликопиранозил(1→2)- в-D-гликопиранозид) кемпферола	т	т	т	т	т	т	т	т	т	т	т	т	т	т	т	т	[34,74, 75, 86]
130	-----	3-(в-D-гликопиранозил-2-ацетат) кемпферола	т	т	т	т	т	т	т	т	т	т	т	т	т	т	т	т	[34,74, 75, 86]
131	Никотифлорин	3-(в-D-гликопиранозил(1→6)- в-L-рамнопиранозид) кемпферола	т	л	т	т	т	т	т	т	т	т	т	т	т	т	т	т	[34,74,75, 83,86,87]
132	Изоникотифлорин	3-(в-D-гликопиранозил(1→6)- в-L-рамнопиранозид) кемпферола					т	т	т	т	т	т	т	т	т	т	т	т	[34,74,75, 86,87]
133	-----	3-(в-D-гликопиранозил-6 в-L-рамнопиранозид)- кемпферола					т	т	т	т	т	т	т	т	т	т	т	т	[74]
134	-----	3-(в-рамнозилгликозид) кемпферола																	[74]
135	Кемпферол-3-O-рамнозил-галактозид	5,7,4'-тригидрокси-3-O-(рамногалактозид) флавонола					л	л											[93]
136	Гиперозид	3-(в-D-галактопиранозид) кверцетина					т	т	т	т	т	т	т	т	т	т	т	т	[87]

137	Изокверцитрин	3-(в-D-глюкопиранозид) кверцетина				т		т		т		т		т					[23,83]
						т		т		т		т		т					[34,74,75]
			лс																[86]
			л																[40]
			п																[40]
			л																[80]
138	Неоизокверцитрин	3-(в-D-глюкопиранозид) кверцетина				т		т		т		т		т					[34,74,75,86]
139	Рутин	3-(в-D-глюкопиранозил(1→6)-в-L-рамнопиранозид) кверцетина				т		тт		т		т		т					[34,74,75] [86]
140	Изорутин	3-(в-D-глюкопиранозил(1→6)-β-L-рамнопиранозид) кверцетина				т		т		т		т		т					[34,87]
141	Мерагин	3-(в-D-глюкопиранозил(1→2)-в-D-глюкопиранозид) кверцетина	т	т	т														[31,34]
142	Глифозид	3-(в-D-глюкопиранозил-2"-О-ацетат) кверцетина	т																[94]
143	-----	3-(галактоглюкуронид) кверцетина								т		т		т					[34,87]
144	Нарциссин	3-(рамноглюкозид) изорамнетина		л															[83]
145	Кактицин	5,7,4'-тригидрокси-3'-метокси-3-галактозид кверцетина										л							[93]
146	-----	5,7,4'-тригидрокси-3'-метокси-3-лактокверцетина																	[34]

Класс — 1.2.5.(8) Флавилий ион или антоцианидины

147	Цианидин	3,5,7,3',4'-пентагидроксицианидин								к									[19]
148	Дельфинедин	3,5,7,3',4',5'-гексагидроксицианидин								к									[19]

2. Подгруппа 1,2 - дифенилпропаноиды или изофлавоноиды

2.2. Ряд Изофлавоноиды

Класс — 2.2.1.(9) Изофлаваноны

149	-----	7-гидрокси-4'-метоксиизофлаванон										к							[36]
150	-----	5,7-дигидрокси-4'-метоксиизофлаванон										к							[36]
151	Глиасперин В	5,2',4'-тригидрокси-7-метокси-6-пренил изофлаванон						к											[95,120]
152	Глизофлаванон	7,3',4'-тригидрокси-5-метокси-5'-пренилизофлаванон		к															[96]
152а	Гликоизофлаванон	7,6'-дигидрокси-2',4'-диметокси-3'-пренилизофлаванон		к															[17а]

153	3'- (г,г - диметилаллил)- кивитон	5,7,2',4'-тетрагидрокси-3', 8-дипренилизофлаванон	к																	[97]
154	Глиасперин F	5,7,4'-тригидрокси-(6'',6''- диметилпирано-2'',3'':2',3') изофлаванон							к											[95]
155	Ликоизофлаванон	5,7,2'-тригидрокси-(6'',6''- диметилпирано-2'',3'':3',4') изофлаванон	к	к																[62] [98]
156	Глицирризофлаванон	5',7-дигидрокси-5-метокси-(6'',6''-диметилпирано-2'',3'':3',4') изофлаванон	к																	[97]

Класс- 2.2.2.(10) Изофлавоны

157	Генистеин (люпивигтеон)	5,7,4'- тригидроксиизофлаван	т	т																[63] [65]
158	Формонотетин	7-гидрокси-4'- метоксиизофлаван	л	л																[99,100]
			к	к											к					[101]
																				[21]
	(биоханин В)										ккк									[38]
											к									[37]
159	Паллидифлорин	5-гидрокси-4'- метоксиизофлаван									к									[102]
160	Биоханин А	5,7-дигидрокси-4'- метоксиизофлаван	к																	[100]
161	Прунетин	5,4'-дигидрокси-7- метоксиизофлаван	т																	[65]
162	7,4'-ди-О-метил- дайдзеин	7,4'-диметоксиизофлаван									к									[36]
163	Каликозин	7,3'-дигидрокси-4'- метоксиизофлаван									к									[69]
164	Афрормозин	7-гидрокси-4',6-диметокси- изофлаван									к									[36,37]
165	Глизаглабрин	7,2'-дигидрокси-3', 4'- метилendioксиизофлаван	к																	[103]
166	Ликоизофлаван А	5,7, 2', 4'-тетрагидрокси-3'- пренилизофлаван	к																	[104]
167	Ганкаонин L	5,7, 3', 4'-тетрагидрокси-8- пренилизофлаван	л																	[85]
168	Ганкаонин M	5,7-дигидрокси-4'-метокси- 8-пренилизофлаван	л																	[85]
169	Ганкаонин N	5,7, 2'- тригидрокси-4'- метокси-6- пренилизофлаван	л																	[85]
170	Софораизофлаван А	5,7,4'- тригидрокси-2'- метокси-3'- пренилизофлаван									к									[78]
171	Изоагустон А	5,7, 4', 5'-тетрагидрокси-2', 6-диизопренилизофлаван	с																	[17]
172	-----	5,7, 2', 4'-тетрагидрокси-3', 6-диизопренилизофлаван	с																	[17]
173	8-(г,г – диметил- аллил) вигтеон	5,7, 4'-тригидрокси-6, 8- дипренилизофлаван	к																	[105]
174	Глиуралин В	5,7, 5'-тригидрокси-3', 8- дипренилизофлаван	к																	[105]

175	Ликорикон	7,2'-дигидрокси-4', 6'-диметокси-5-(г,г-диметилаллил) изофлаво	к																		[101,106]	
176	Гликорикон	7,,2', 4'-тригидрокси-6'-метокси-5-(г, г-диметилаллил) изофлаво	к																			[107]
177	Глизофлаво	7,3', 4'-тригидрокси-5-метокси-2'-пренилизофлаво	к																			[97,89]
178	Глицирризофлаво	5,7, 3', 4'-тетрагидрокси-2'-пренилизофлаво	к																			[97]
179	Ганкаонин А	5,7-дигидрокси-4'-метокси-6-пренилизофлаво	л																			[21]
180	Ганкаонин В	5,7, 3'- тригидрокси-4'-метокси-6-пренилизофлаво	л																			[21]
181	Глаброн	7,2'-дигидрокси-(6'',6''-диметилпирано-2'',3''':4',3') изофлаво	к																			[108]
182	Ликоизофлаво В	5,7,2'-тригидрокси-(6'',6''-диметилпирано-2'',3''':4',3') изофлаво	<u>кк</u> <u>к</u>																			[106,98]
183	Семиликоизофлаво В	5,7,3'-тригидрокси-(6'',6''-ди-метилпирано-2'',3''':4',5') изофлаво	s																			[17,105]
184	-----	5,7,3'-тригидрокси-6-пренил -(6'',6''-диметилпирано-2'',3''':4',5') изофлаво	s																			[17]
185	-----	5,7,6'-тригидрокси-(6'',6''-диметилпирано-2'',3''':4',5') изофлаво	s																			[17]
186	Глицирриза-изофлаво А	5,7-дигидрокси-(6'',6''-диметилпиранол 2'',3''':4',5') изофлаво	к																			[42]
187	Глицирриза-изофлаво В	7-гидрокси-5-метокси-3', 4'-пиранолизофлаво	к																			[42]
188	Глицирриза-изофлаво С	7, 6'-дигидрокси-2'-метокси-(6'',6''-диметилпирано-2'',3''':4',3') изофлаво	к																			[42]
189	Фазеоллин-изофлаво	7,2'-дигидрокси-(6'',6''-диметилпирано-2'',3''':4',3') изофлаво	к																			[109]
190	Ганкаонин С	(Е)- 5,7, 4'- тригидрокси-8-(3-оксиметил-2-бутенил) изофлаво	л																			[21]
191	Ганкаонин D	(Е)- 5,7, 3'- тригидрокси-4'-метокси-8-(3-оксиметил-2-бутенил) изофлаво	л																			[21]
192	Глабризофлаво	(Е)-5,7,4'-тригидрокси-6-(3-гидроксиметил-2-бутенил)-изофлаво	т																			[64]
193	Ликоагроизофлаво	-----								<u>кк</u>												[110]
194	Эурикарпин А	7,2',4' –тригидрокси-3' – (3,3-диметилаллил) изофлаво																		к		[111]

Класс- 2.2.5.(13) 2-Кето-изофлав-4-ены (3-арилкумарины)

228	Глицирин	2', 4'-дигидрокси-5,7-диметокси-6-(г, г - диметилаллил)-2-кето-изофлавен	к	к														[117,118]
228a	Глицирин перметил эфир	2', 4', 5, 7-тетраметокси-6-(г, г - диметилаллил)-2-кето-изофлавен		к														[118]
229	Глицкумарин	7-гидрокси-5-метокси-3-(2,4-дигидроксифенил)-6-(г, г - диметилаллил) -2-кето- изофлавен		к	с						к							[119] [58] [41]
230	Изоглицкумарин	7-метокси-5-гидрокси-3-(2,4-дигидроксифенил)-6-(г, г - диметилаллил) -2-кето-изофлавен									к							[41,89]
231	Ликопиранокумарин	2', 4'-дигидрокси-5-метокси-(6''-метил-6''-гидроксиметилпирано-2'',3'' : 7, 6)- 2-кето-изофлавен		к														[70,121]
232	Изоликопиранокумарин	2', 4'-дигидрокси-7-метокси--(6''-метил-6''-гидроксиметилпирано-2'',3'' : 6, 5)- 2-кето-изофлавен		к														[122]
233	Ликоарилкумарин	2', 7, 4'-тригидрокси-5-метокси-8-(1'',1'''-диметилаллил)- 2-кето-изофлавен		к														[96]
234	Ликокумарин А	7,2',4'-тригидрокси-8,3'-дипренил-2-кето-изофлавен	к	с														[89] [41]
235	Ликофуранокумарин	-----		к														[42]

Ряд 2.3. Птерокарпаноиды

Класс- 2.3.1.(14) Птерокарпаны

236	(-)-Медикарпин	3-гидрокси-9-метоксиптерокарпан									к	к						[112,42] [36]
237	Гомоптерокарпин	3,9-диметоксиптерокарпан										к						[123]
238	1-Метокси-фаеоллидин	1-метокси-3,9-дигидрокси-10-пренилптерокарпан									к							[78]
239	1-Метокси-фицифолинол	3,9-дигидрокси-1-метокси-2,8-диизопренилптерокарпан		с								к						[17]
240	-----	3,9-дигидрокси-2,8-диизопренилптерокарпан		с														[17]
241	Шинптерокарпин	9-гидрокси-(6',6'-диметилпирано- 2',3':3,4) птерокарпан		к														[73]
242	1-Метокси-фаеоллин	1-метокси-3-гидрокси-(6',6'-диметилпирано- 2',3': 9, 10) птерокарпан	к									к						[78]
243	Фаеоллидин	3,9-дигидрокси-10-пренилптерокарпан										к						[42]
244	Ент(-)-гемилейокарпин	9-метокси-(6',6'-диметилпирано- 2',3':3,4) птерокарпан	к										к					[42] [42]

245	Фазеоллин	3-гидрокси-(6',6'-диметилпирано- 2',3':9,10) птерокарпан	к															[42]
246	Ликоагрокарпин	4-пренил-3-гидрокси-9-метоксиптерокарпан	<u>ККВ</u>															[42]
247	Аспероптерокарпин	9-гидрокси-1-метокси-3-0-пренилптерокарпан							к									[78]

Класс – 2.3.2(15) 6-Кетоптерокарпены или куместаны

248	Глицирол	5,12-дигидрокси-7-метокси-6-(г,г-диметилаллил) куместан		к														[124,125]
249	Глиуралин А	7,12-дигидрокси-5-метокси-6-(диметил-аллил) куместан		к														[121]
250	Изотрифолиол	-----		к														[121]
251	5-0-Метилглицирол	12-гидрокси-5, 7-диметокси-6-(г,г-диметилаллил) куместан		к					к									[124,125][70]
252	Изоглицирол	12-гидрокси-7-метокси-(6', 6'-диметилпирано-2', 3': 5, 6) куместан		к	с						к							[124,125][105][70]
253	Неоглицирол	12- метокси -7- гидрокси -(6', 6' –диметилпирано-2', 3': 5, 6) куместан		к														[105]
254	4'-0-Метилкуместан	7-гидрокси-12-метоксикуместан												к				[96]
255	Ликоагрозид С	-----											<u>КК</u>					[110]

Ряд 2.4. Гомоизофлавоноиды

Класс- 2.4.1(16) Гомоизофлаваноны

256	Ганкаонин К	7-гидрокси-3-(4'-гидроксифенил) хроман-9-он														к			[36]
-----	-------------	---	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	---	--	--	------

Класс (24) Хромоны

257	Глиаспирин Е	5-гидрокси-7-метокси-6-пренил-3-0-(2,4дигидрокси-фенил) хромон														к			[127]
-----	--------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	---	--	--	-------

3. Подгруппа Секофлавоноиды

Класс- 3.1(17) Стильбены (бибензилы)

258	Ганкаонин R	3, 5, 3',4'-тетрагидрокси-2,6-дипренилдигидростильбен															т		[77]
259	Ганкаонин S	3, 5, 3',4'-тетрагидрокси-2,4-дипренилдигидростильбен															т		[77]
260	Ганкаонин Т	3, 3',4',13-тетрагидрокси-2-пренил-(14, 14-диметилпиран-5, 6) дигидростильбен															т		[77]
261	Глепидотин С	3, 5-дигидрокси-4-(8-гидрокси-9-метилбутен) дигидроксестильбен															т		[128]

Класс- 4.2(18) Бензофураны (2-арилбензофураны)

262	Ликокумарон	6, 2', 4'-тригидрокси- 4-метокси-5-(3'', 3''-диметилаллил-2-фенил) бензофуран	к																[42]
263	Ликофуранон	6, 6', 4'-тригидрокси- 2'-метокси-3'-(3'', 3''-диметилаллил-2-фенил) бензофуран-3-он	к																[107]
264	Глинфланин Н	6-гидрокси-(2'-гидрокси-6'', 6''-диметилпирано-2'', 3'' : 3', 4'- 2- фенил) бензофуран					к												[44]
265	Ганкаонин J	4, 6-диметокси-5-пренил-2-(2', 4'-дигидроксифенил) бензофуран	s																[17]
266	Ликонеолигнан	5, 6-диметокси-2-(4'-гидрокси-3'-пренилфенил) бензофуран-3-ол	к																[101]
267	Глаброкумарон А	4', 6-дигидрокси-[6'', 6''-диметилпирано (2'', 3'' : 2', 3')] -2-арилбензофуран	к																[46]
268	Глаброкумарон В	2', 6-дигидрокси-[6'', 6''-диметилпирано (2'', 3'' : 4', 3')] -2-арилбензофуран	к																[46]

4. Подгруппа Бифлавоноиды

4.1. Ряд Бихалкалоиды

Класс – (19) Бихалконы

269	Димер-халкон А	ди-(2, 4, 3', 4'-тетрагидрокси -6' : 3'' – 2'', 4'', 4'''-тригидрокси) халкон							к										[34]
270	Димер-халкон В	ди-(2, 4, 3', 4'-тетрагидрокси -6' : 3'' – 2'', 4'', 3''', 4'''-тетрагидрокси) халкон							к										[34]

Класс (22) Фенантрены (дигидрофенантрены)

271	Ганкаонин U	2, 4, 6, 7-тетрагидрокси -1, 3-дипренил-дигидрофенантрен	т																[77]
272	Ганкаонин V	2, 4, 6, 7-тетрагидрокси -1-пренил-дигидрофенантрен	т																[77]

Класс (25) Карбоновые кислоты

273	Меристовая кислота	4-метил, 2-метокси, 1-бензэтилен, 4, 5, 6, 7, 8, 10-гексагидронафталин, 5-метилен карбоновая кислота															т	т	[34,129]
-----	--------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	---	---	----------

Примечания:

1. солодка голая; 2. с.уральская; 3. с.Коржинского; 4. с.вздутая; 5. с.шиповатая; 6. с.щетиная;
 7. с. бледноцветковая; 8. с.македонская; 9. с.чешуйчатая; 10. с.чешуйковатая; 11. с.дурнопахнущая;
 12. с.юннаньская; 13. с.широкоплодная; 14. раздельнолодочник бухарский; 15. р.тройчатолистный.

к – корни, **кк** – кора корней, **ккт** – корни культуры ткани, **ккв** – культура корневых волосков, т – надземная часть, л – листья, ц – цветки, с – стебли, п – плоды,

s. (species) – различные виды солодки, четко не установленные.

(ДПФ) – 2, 4 – дигидрокси-5-пренилфенил;

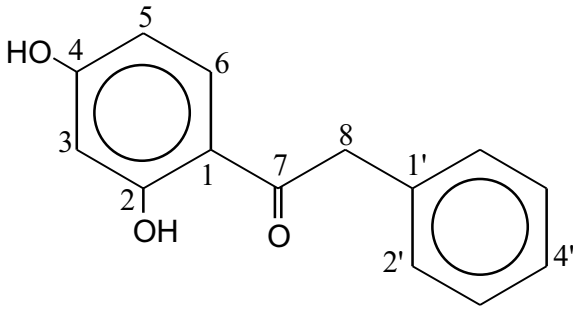
класс (№...) – номер класса соединений в соответствии с Рисунком

Схема

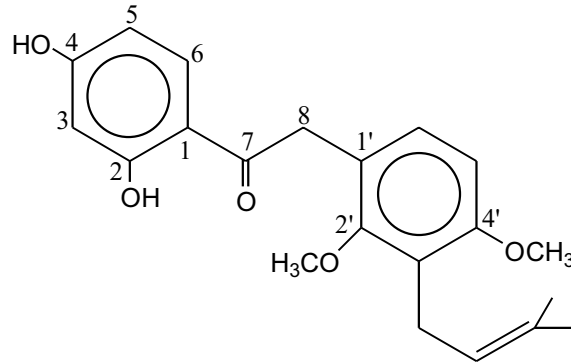
Биохимическая классификация фенольных соединений, выделенных из видов родов солодка и раздельнолодочник (основные структурные формулы соединений)

$C_6 - C_2$ - фенилэтаноиды

Класс (20) Феноны



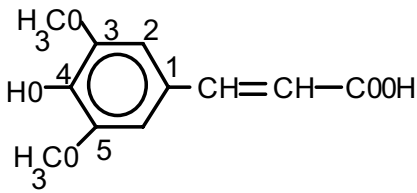
Ацетофенон (001)



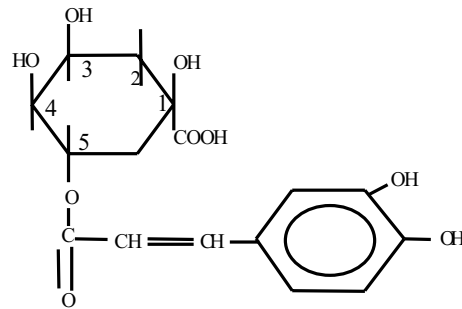
Ликорифенон (002)

$C_6 - C_3$ - фенилпропаноиды

Класс (21) Оксикоричные кислоты

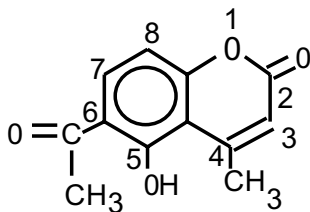


Синаповая кислота (007)

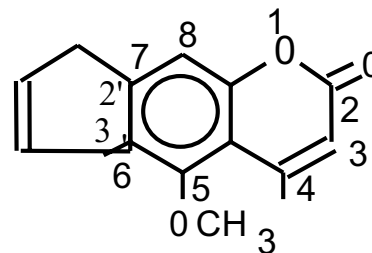


Неохлорогеновая кислота(005)

Класс (23) Кумарины



Ликьюкумарин (011)



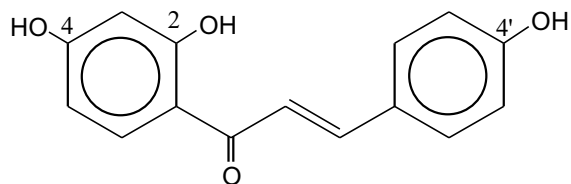
Бергантен (013)

$C_6-C_3-C_6$ - дифенилпропаноиды

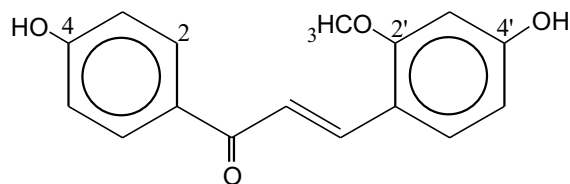
1. Подгруппа -1, 3- дифенилпропаноиды (эфлавоноиды)

1.1. Ряд - халканоиды

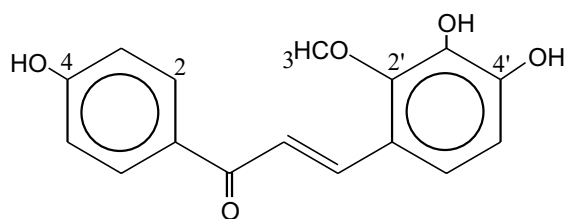
Класс - 1.1.1.(1) Халконы



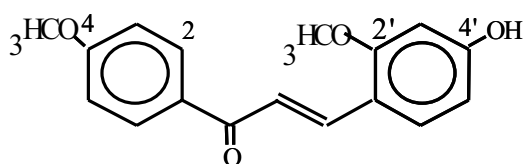
Изоликвиритигенин (015)



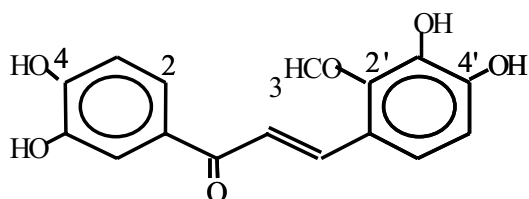
Эхинатин (018)



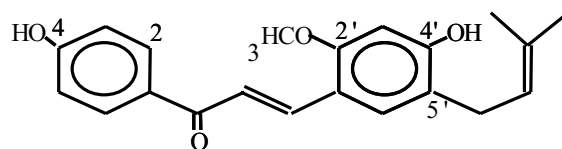
Ликохалкон В (020)



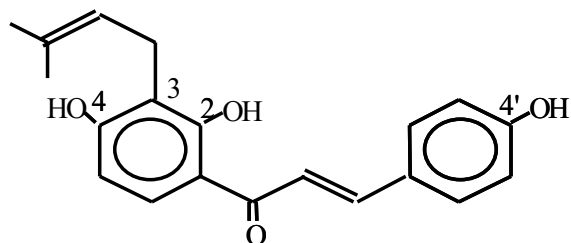
Глипаллихалкон (019)



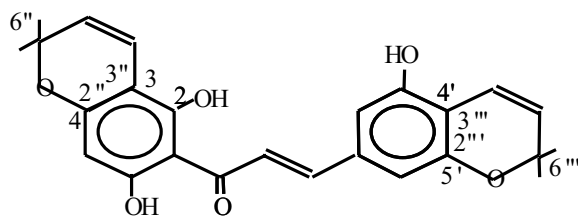
Тетрагидроксиметокси-халкон (021)



Ликохалкон А (022)

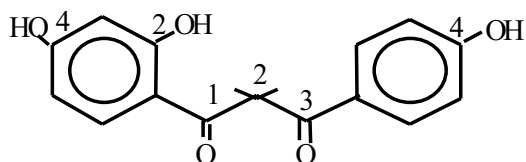


Ликоагрохалкон А (024)

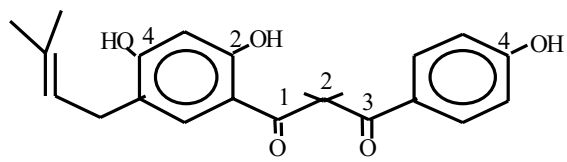


Глиинфлавин G (025)

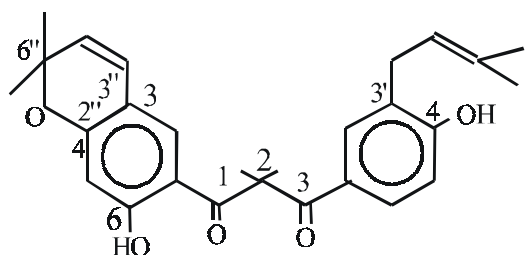
Класс-1.1.2.(2) б - Кетодигидроксихалконы (пропан-1,3-дионы или дибензоилметаны)



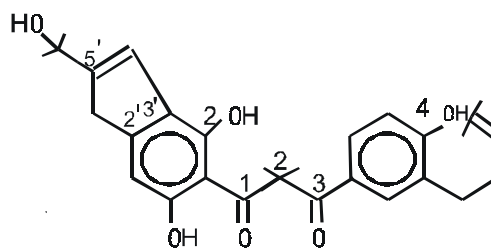
Ликодион (028)



5-пренилликодион (030)

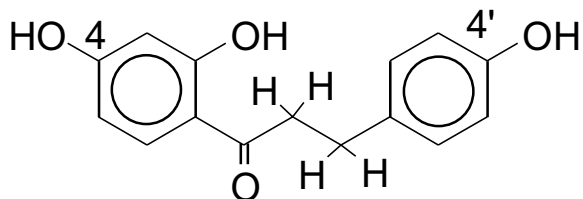


Глиинфланин С (036)

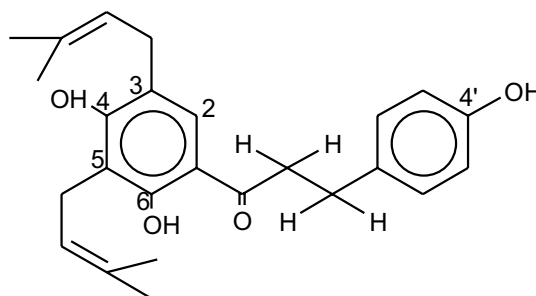


Глиинфланин F (039)

Класс-1.1.3.(3) Дигидрохалконы

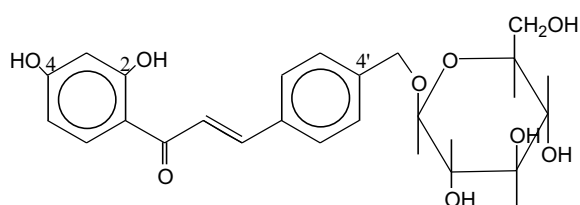


Дигидрохалкон (040)

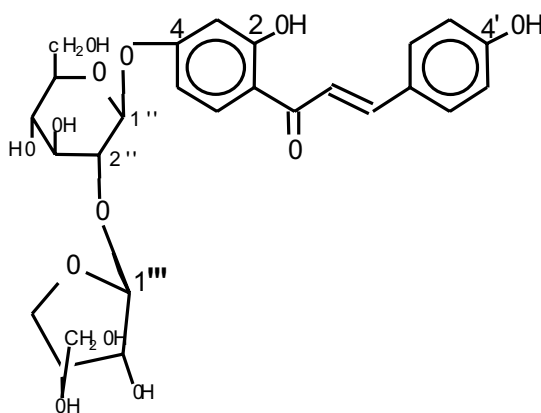


Ганкаонин J (041)

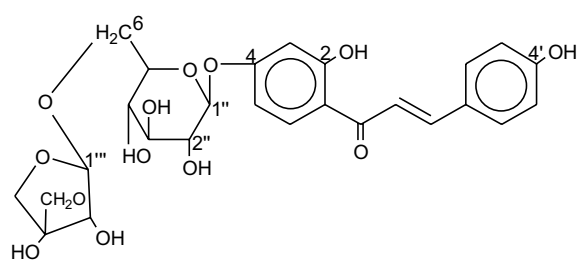
Халконовые гликозиды



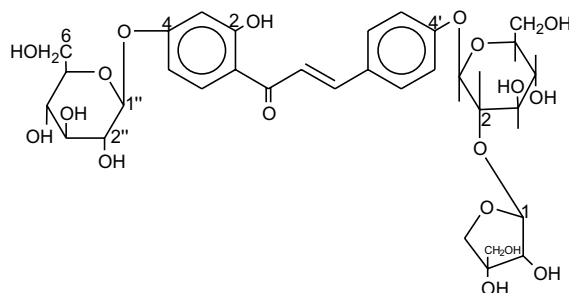
Изоликвиритин (042)



Ликуразид (044)



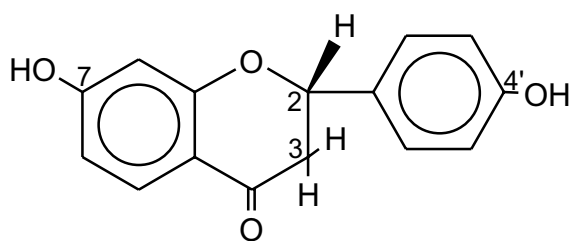
Изоуразид (046)



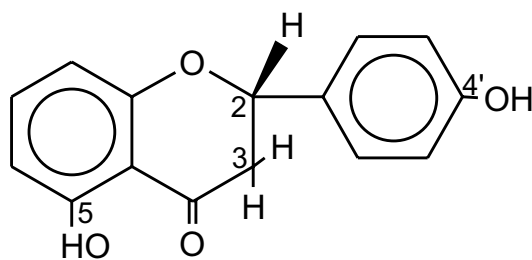
Глюкоизоликвиритин апиозид (050)

1.2. Ряд - флаваноиды

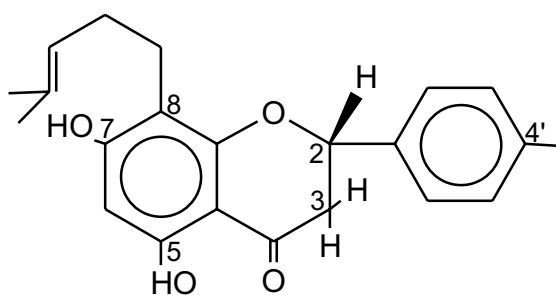
Класс – 1.2.1.(4) Флаваноны



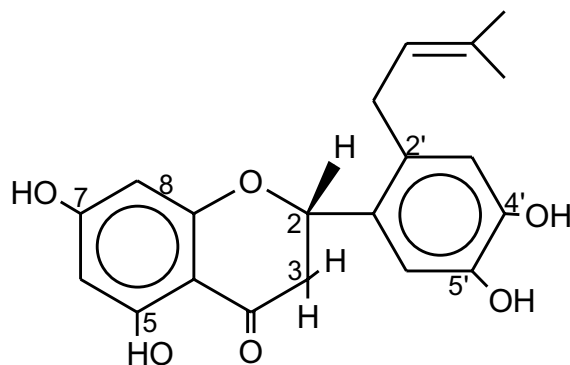
Ликвиритигенин (051)



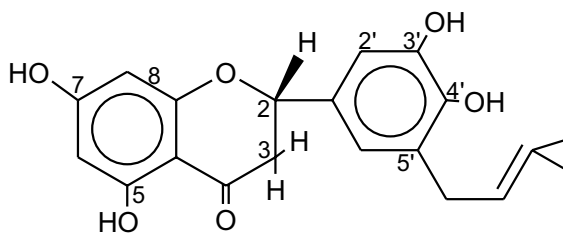
Эхиногенин (053)



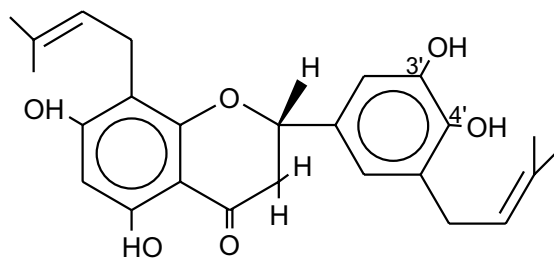
Глабринин (059)



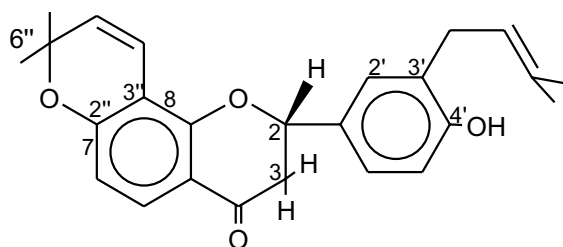
Сигмоидин (060)



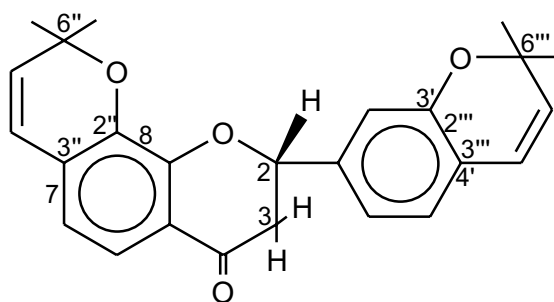
Ураленин (061)



Ганкаонин Е (064)

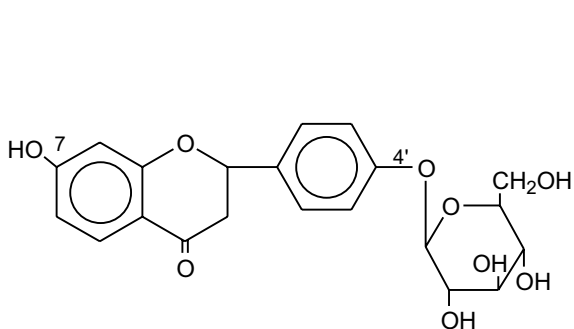


Шинфлаванон (068)

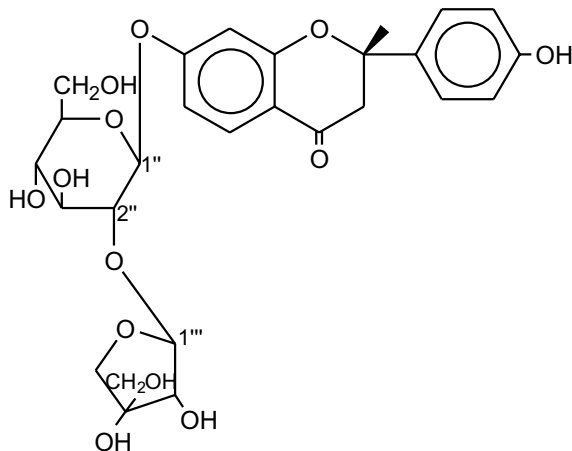


Ксамбиоон (069)

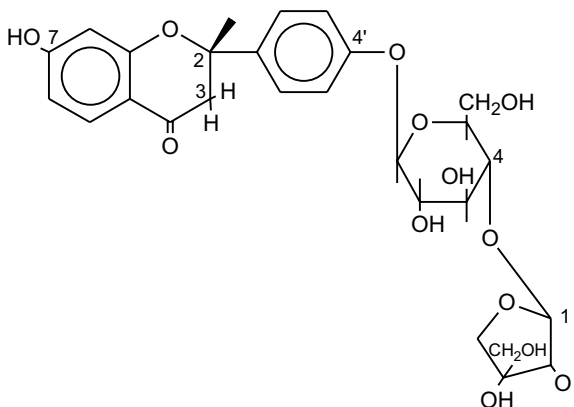
Флаваноновые гликозиды



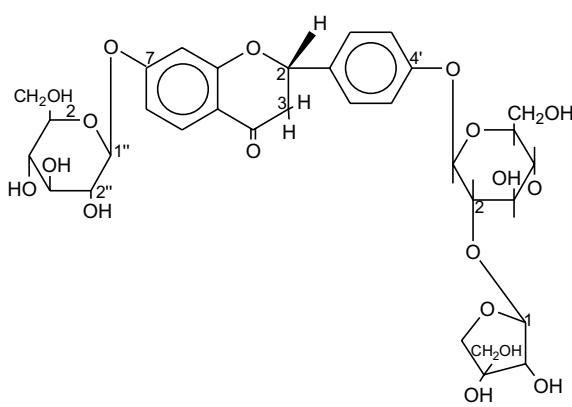
Ликвиритин (070)



Лакрозид (074)

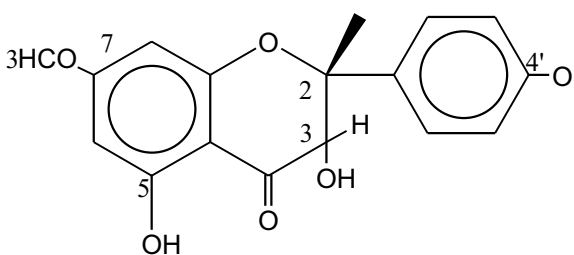


Глаброзид (076)

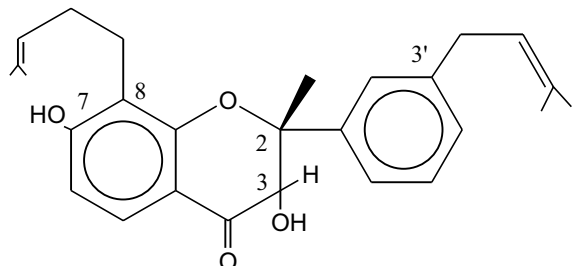


Апиозид глюколиквиритина (078)

Класс - 1.2.2. 3-Гидроксифлаваноны или флаванолы

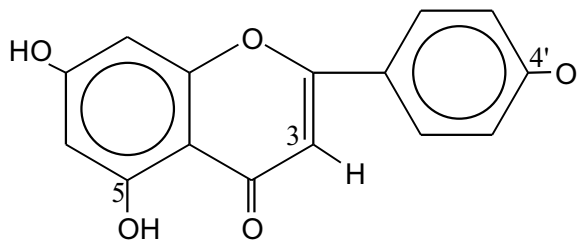


Фолерогенин (079)

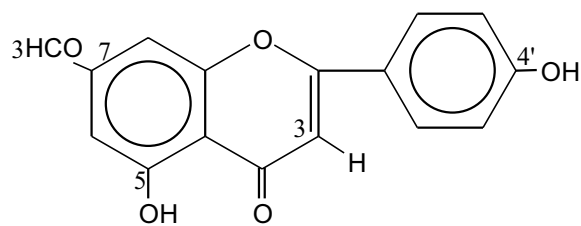


3-гидроксиглаброл (080)

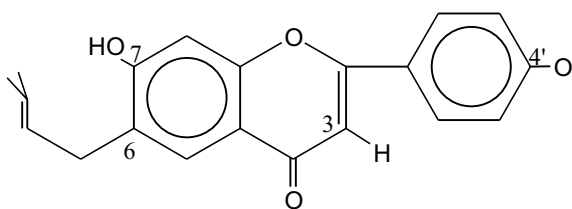
Класс- 1.2.3.(6) Флавоны



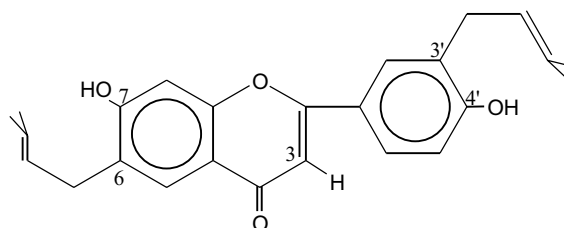
Апигенин (082)



Генкванин (083)

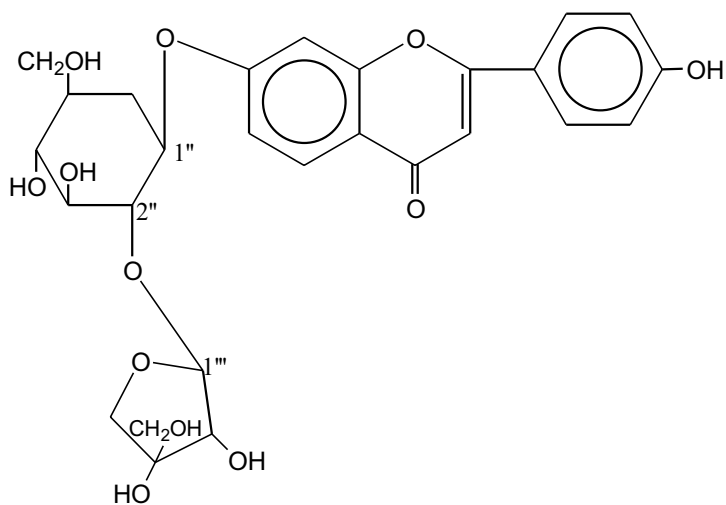


Ликофлавон А (085)



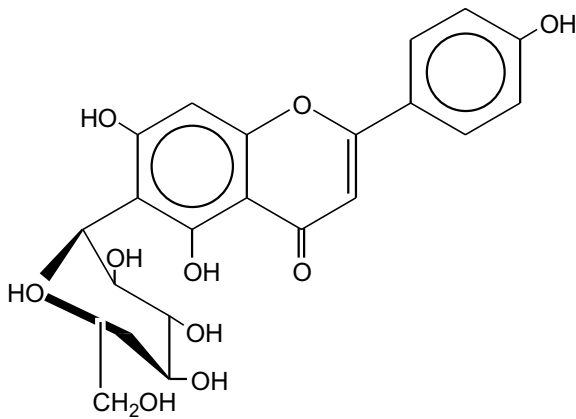
Ликофлавон В (086)

Флавоновые гликозиды

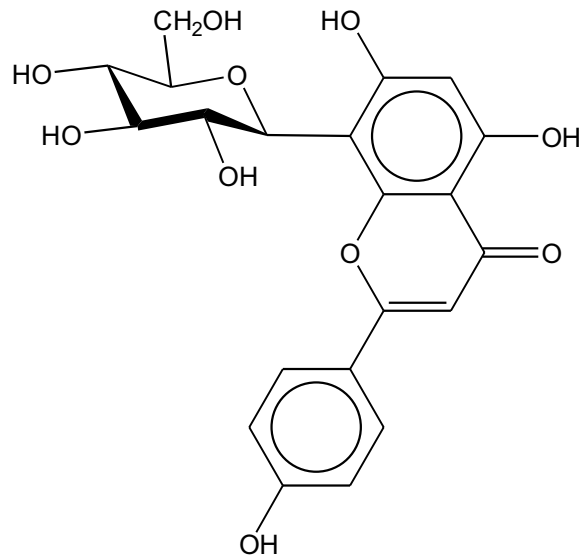


7-0-апиоглюкозил-7,4'-дигидроксифлаво́н (095)

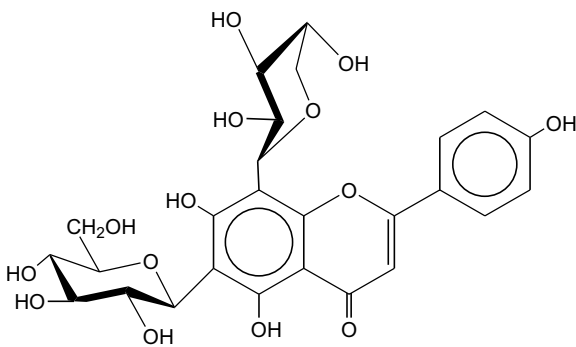
Гликофлавоноиды или С-гликозиды



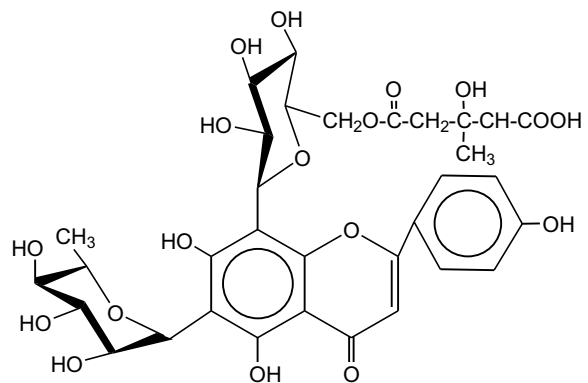
Неоаврозид (096)



Витексин (099)

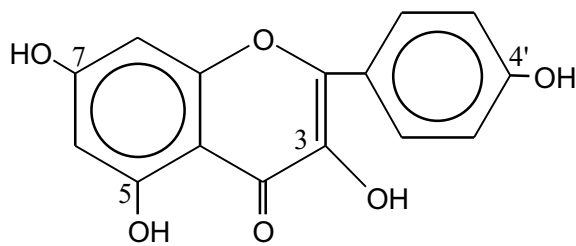


Шафтозид (105)

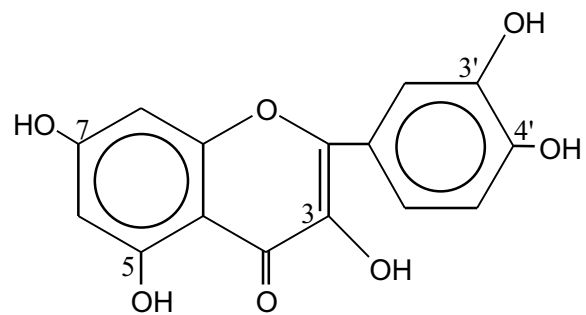


Вещество (107)

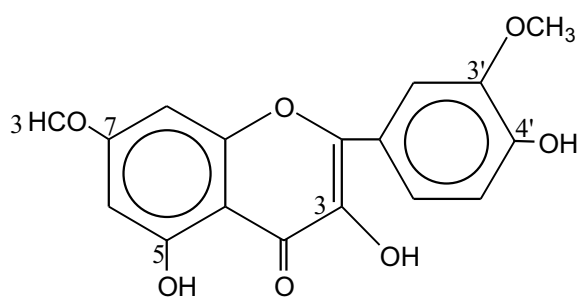
Класс- 1.2.4.(7) 3-Гидроксифлавоны или флавонолы



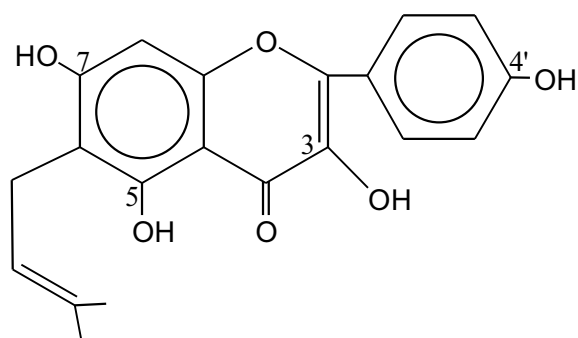
Кемпферол (109)



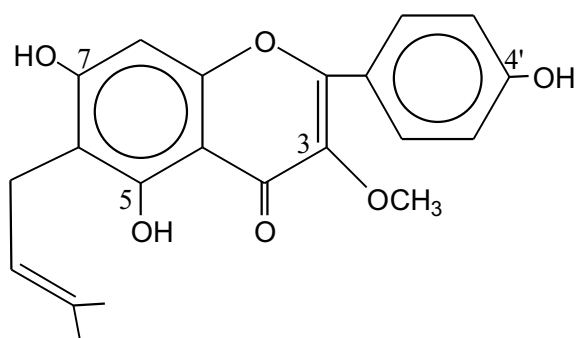
Кверцетин (112)



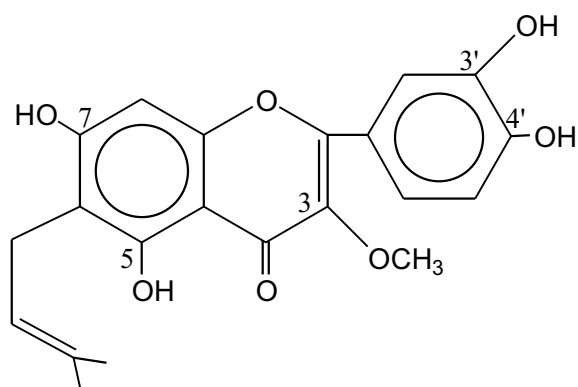
Куматекинин (116)



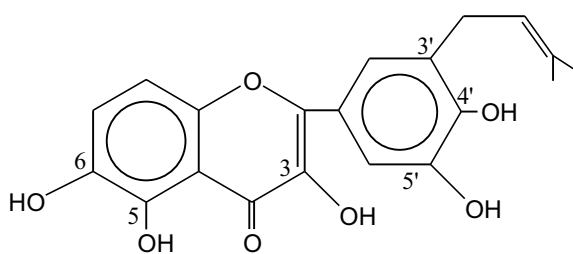
Ликофлавонол (117)



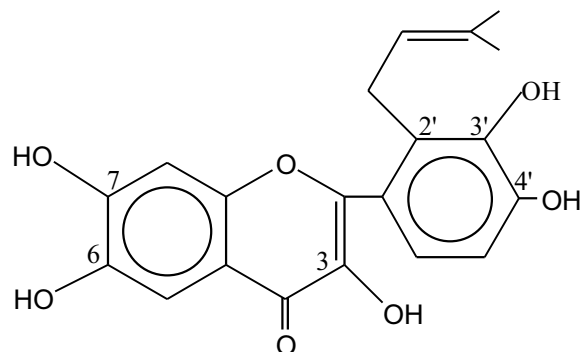
Топазолин (122)



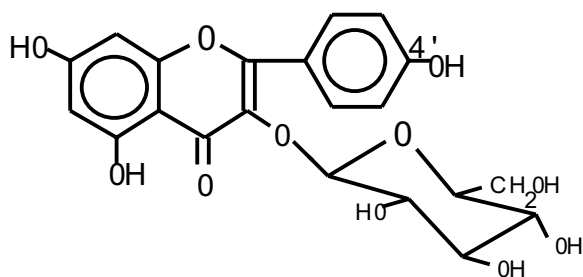
Урален (123)



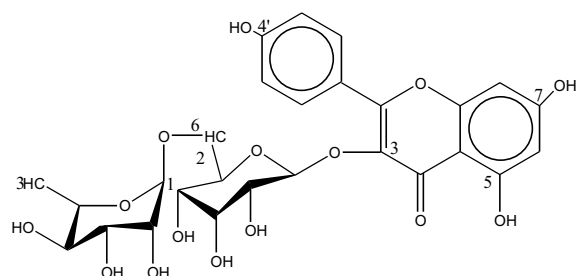
Ураленол (124)



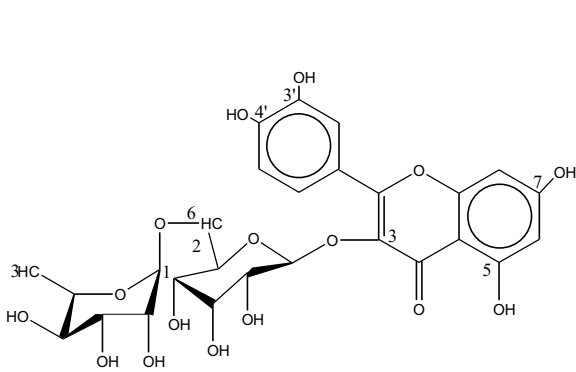
Неоураленол (125)



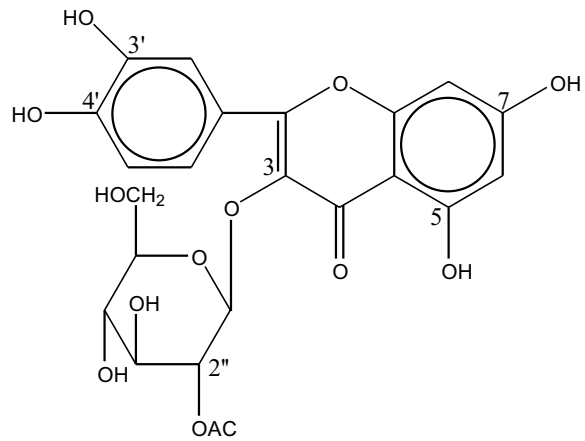
Астрагалин (128)



Никотифлорин (131)

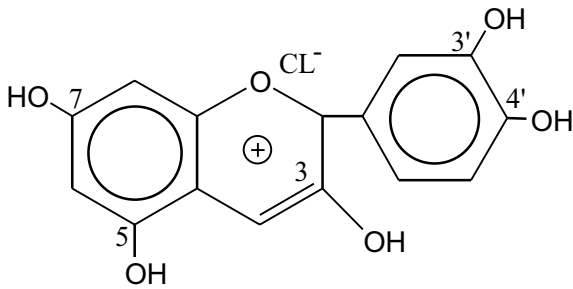


Рутин (139)

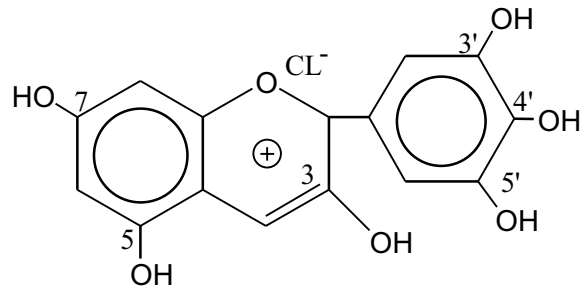


Глифозид (142)

Класс – 1.2.5.(8) Флавилий ион или антоцианидины



Цианидин (147)

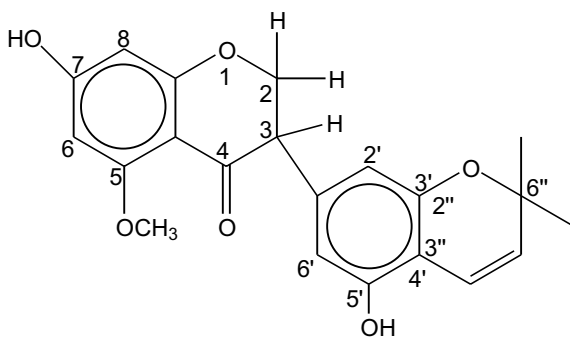


Дельфинедин (148)

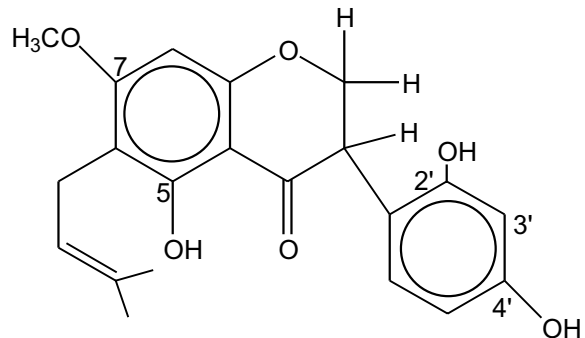
2. Подгруппа -1,2- дифенилпропаноиды или изофлавоноиды

2.2. Ряд - Изофлаваноиды

Класс – 2.2.1.(9) Изофлаваноны

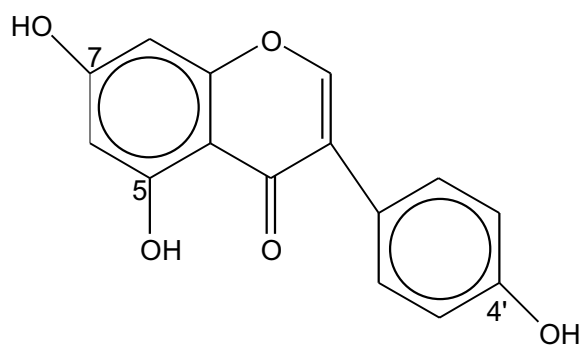


Глицирризофлаванон (156)

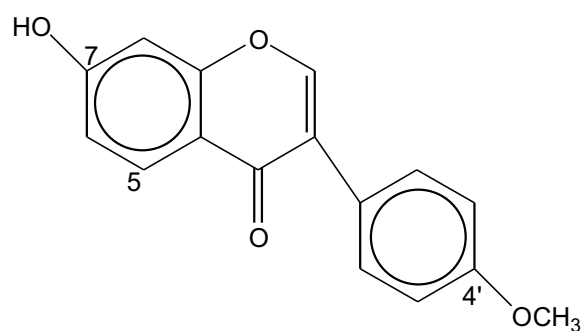


Глиасперин В (151)

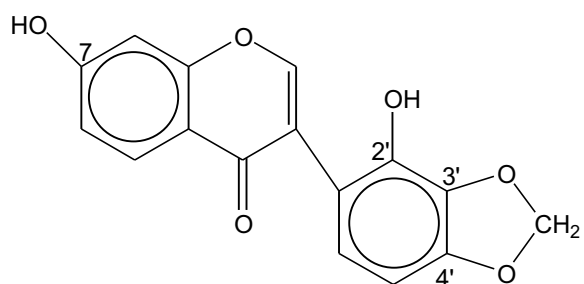
Класс- 2.2.2.(10) Изофлавоны



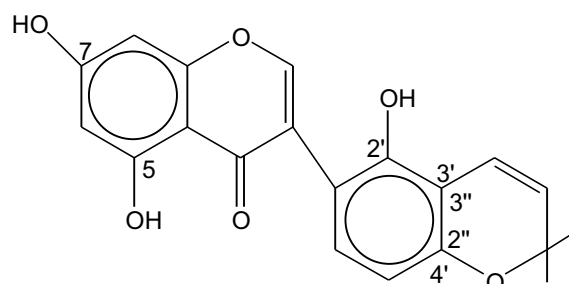
Генистеин (157)



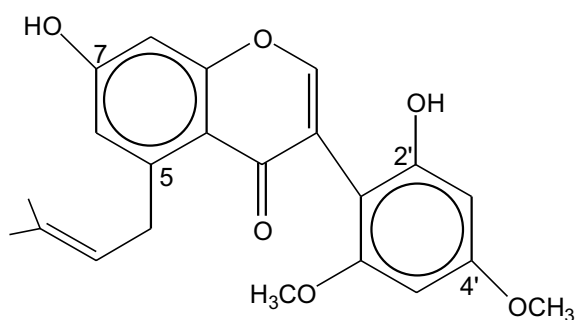
Формононетин (158)



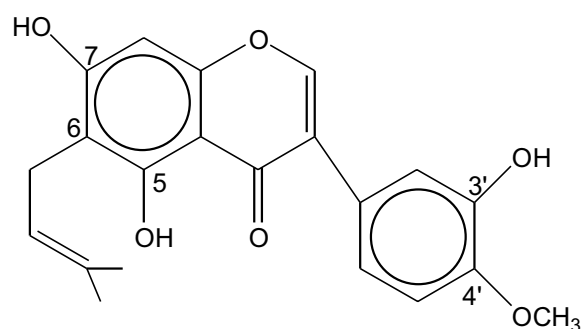
Глизаглабрин (165)



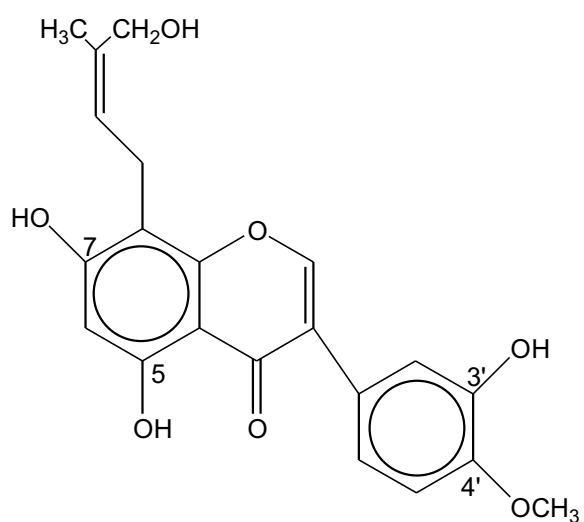
Ликоизофлавон В (182)



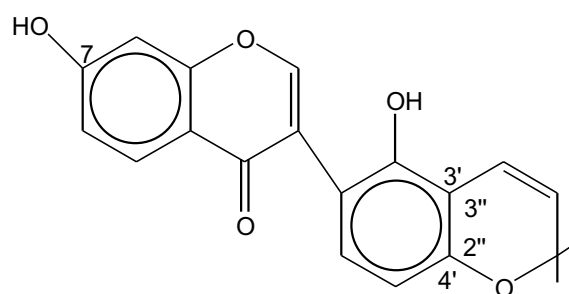
Ликорикон (175)



Ганкаонин В (180)

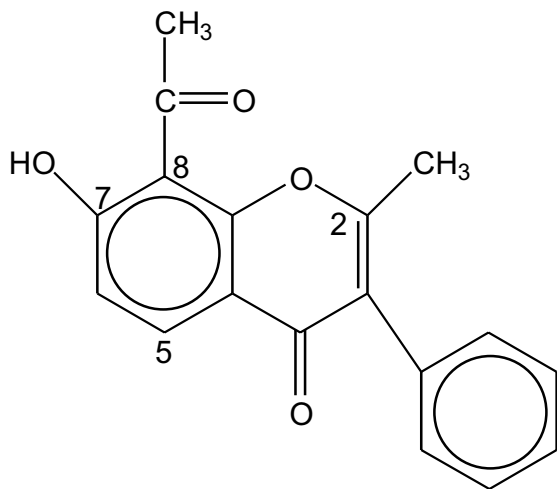


Ганкаонин D (191)

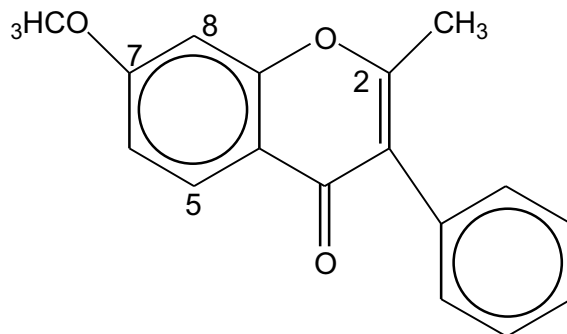


Фазеоллин-изофлавон (189)

2 - Метилизофлавоны

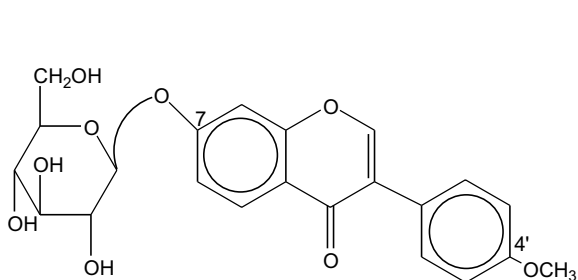


Глизарин (196)

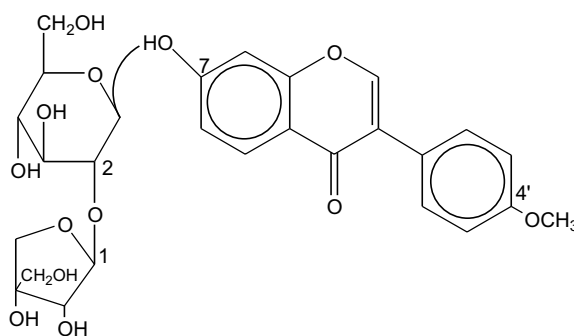


Вещество В (198)

Изофлавоновые гликозиды

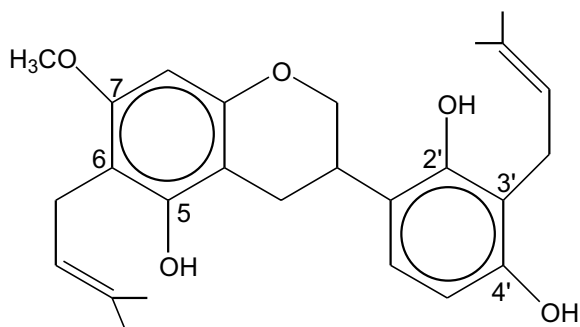


Ононин (200)

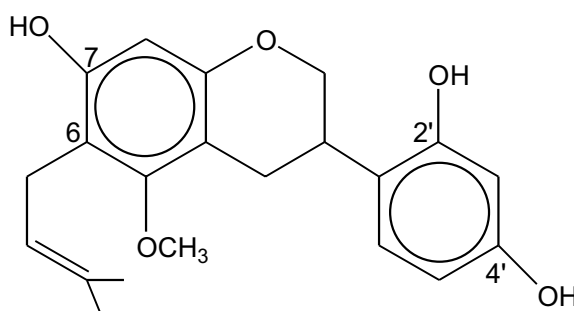


Глицирозид (201)

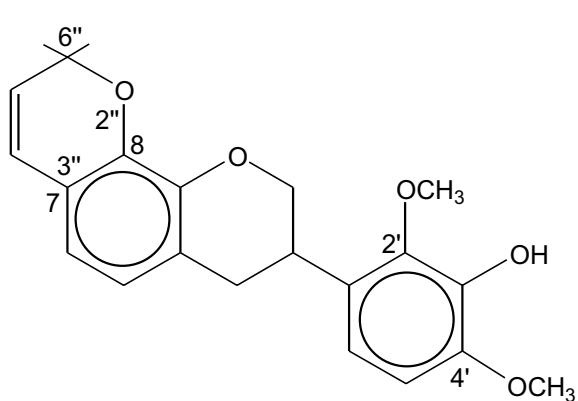
Класс - 2.2.3.(11) Изофлаваны



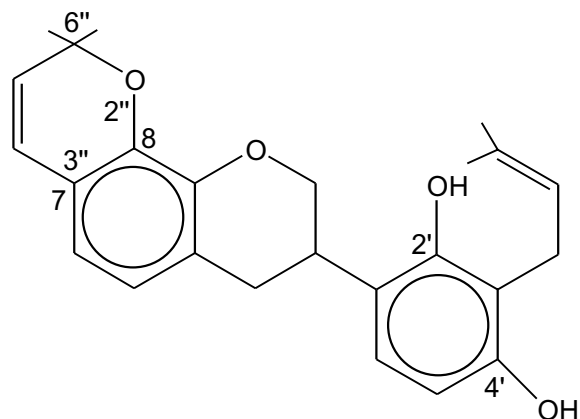
Ликорицидин (211)



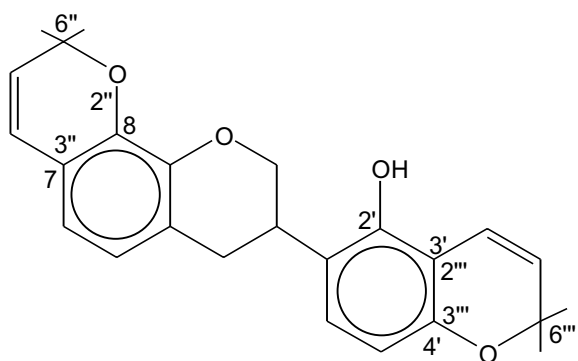
Глисперин С (207)



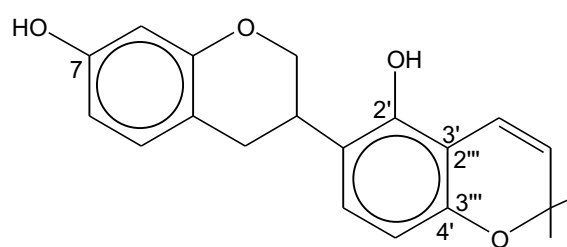
Глиасперин Н (210)



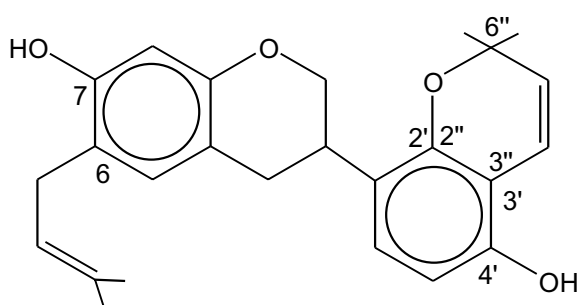
Гиспаглабридин А (218)



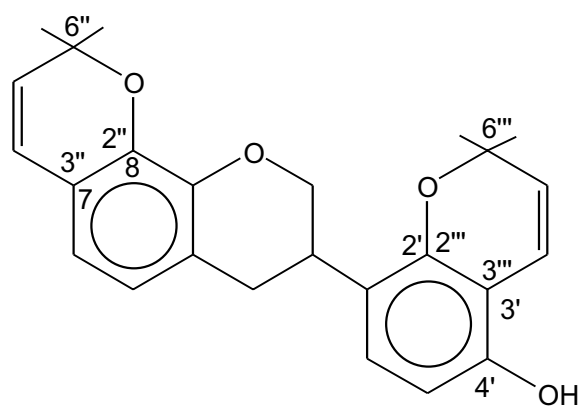
Гиспаглабридин В (219)



Фазеоллин-изофлавон (220)

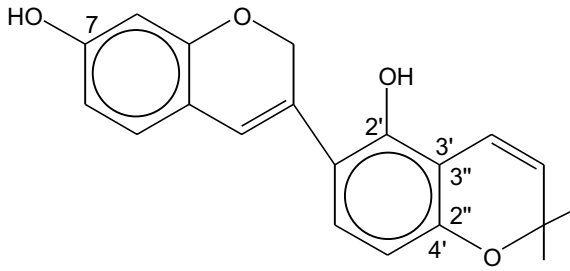


Глиинфланин I (222)

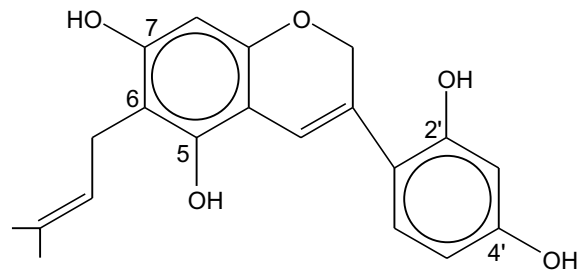


Глиинфланин J (223)

Класс - 2.2.4.(12) Изофлаван-4-ены (изофлаvenes)

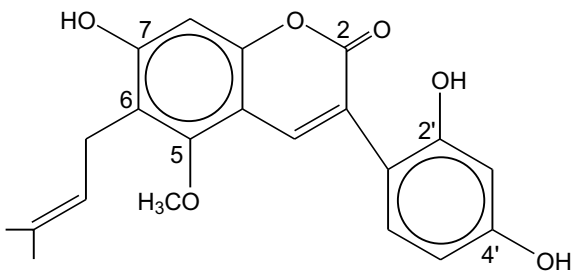


Глабрэн (226)

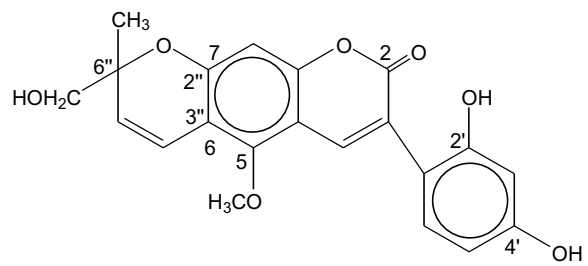


Дегидроглиасперин С (227)

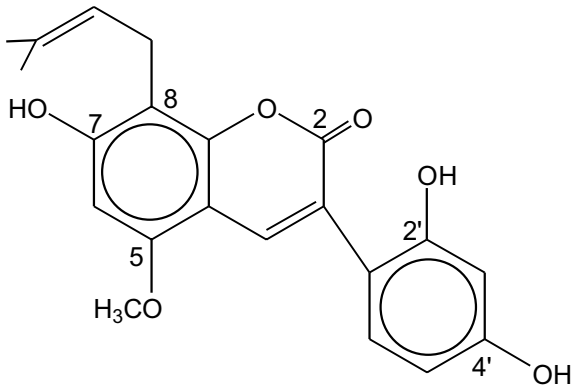
Класс- 2.2.5.(13) 2-Кето-изофлаван-4-ены (3-арилкумарины)



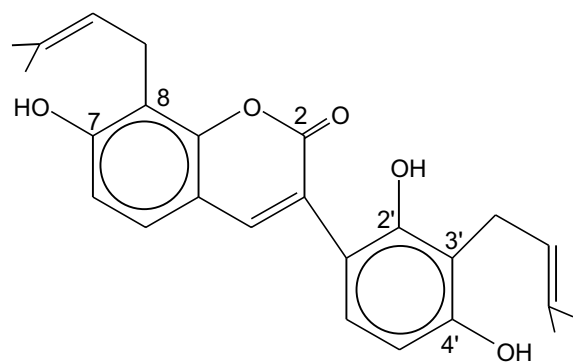
Глицикумарин (229)



Ликопиранокумарин (231)



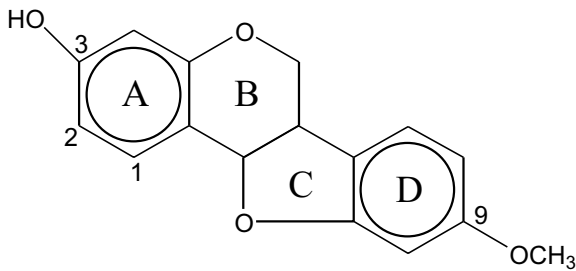
Ликоарилкумарин (233)



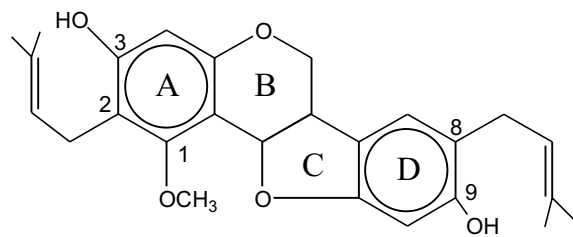
Ликокумарин А (234)

Ряд 2.3. Птерокарпаноиды

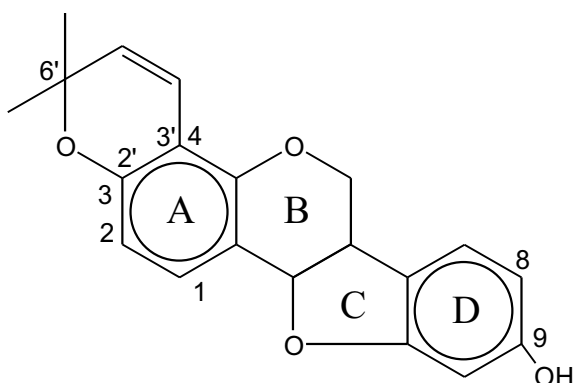
Класс- 2.3.1.(14) Птерокарпаны



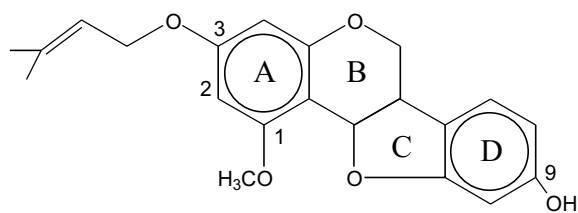
(-)-Медикарпин (236)



1-Метоксифицифолинол (239)

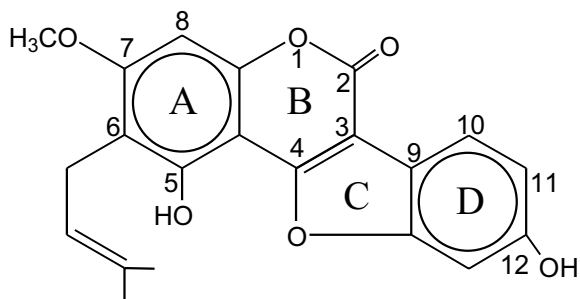


Шинптерокарпин (241)

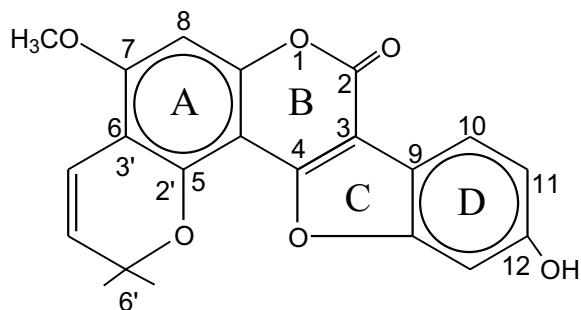


Аспероптерокарпин (247)

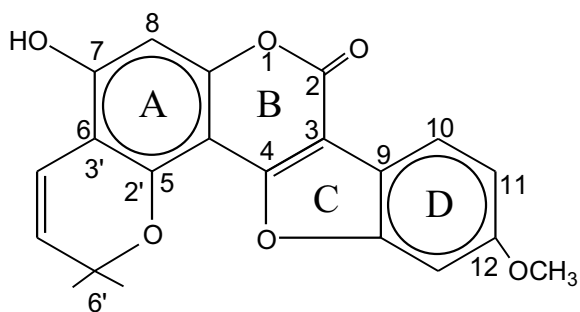
Класс – 2.3.2(15) - 6-Кетоптерокарпены (или куместаны)



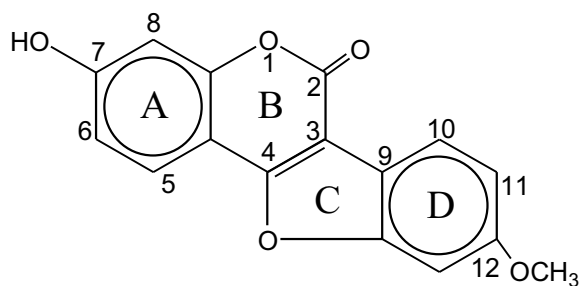
Глицирол (248)



Изоглицирол (252)



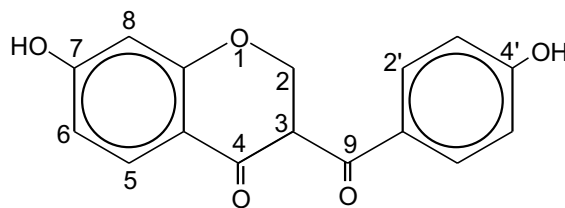
Неоглицирол (253)



4'-0-Метил-куместан (254)

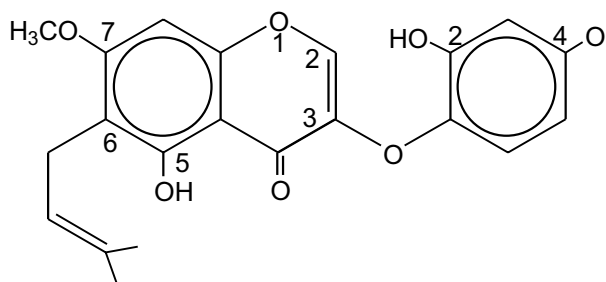
Ряд 2.4. - Гомоизофлавоноиды

Класс- 2.4.1(16) - Гомоизофлаваноны



Ганкаонин К (256)

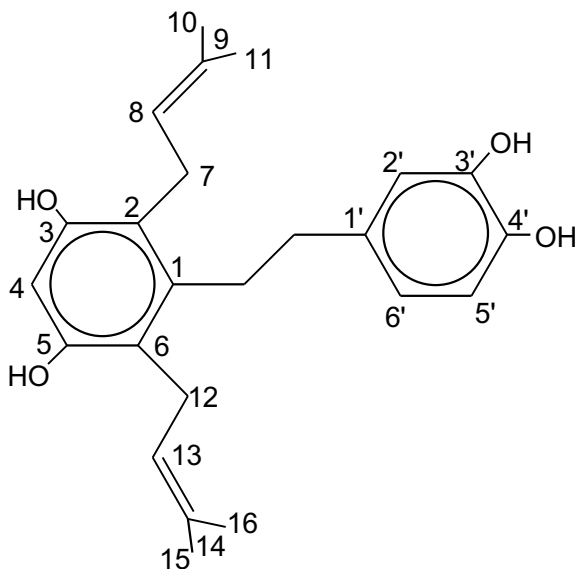
Класс (24) Хромоны



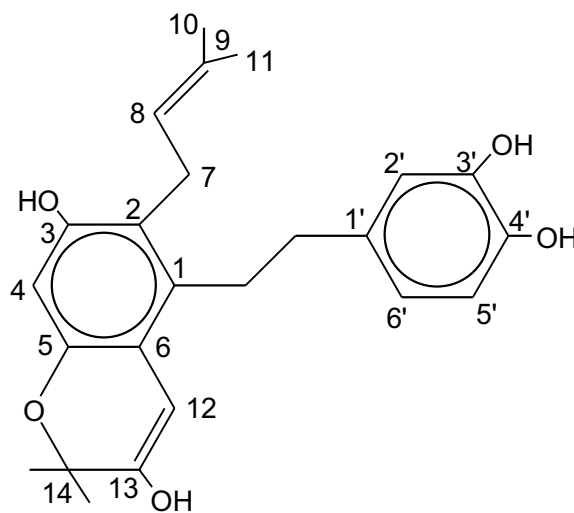
Глиаспирин Е (257)

3. Подгруппа - Секофлавоноиды

Класс - 3.1.(17) – Стильбены (бибензилы)

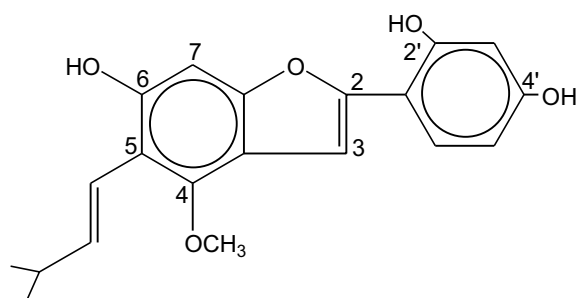


Ганкаонин R (258)

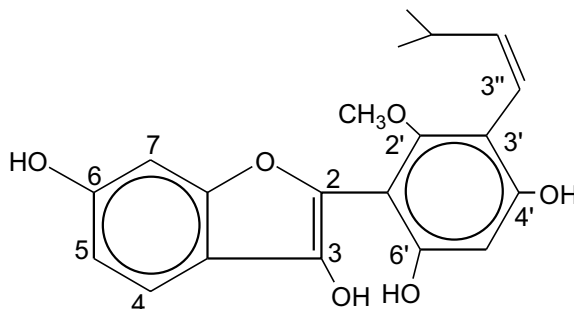


Ганкаонин T (260)

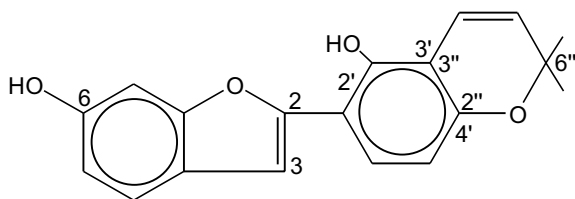
Класс - 3.2.(18) Бензофураны (2-арилбензофураны)



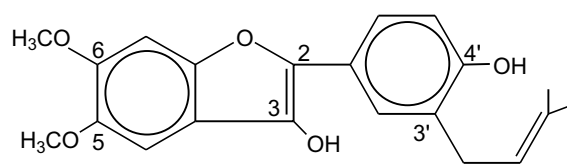
Ликокумарон (262)



Ликофуранон (263)



Глиинфланин Н (264)

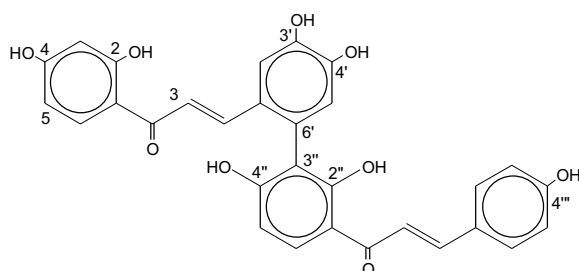


Ликонеолигнан (266)

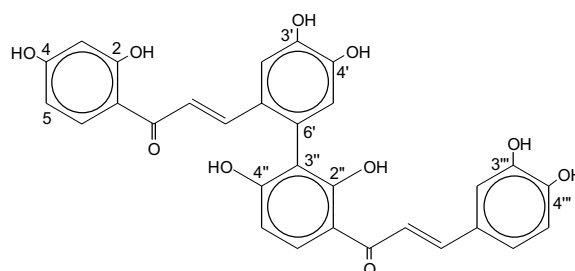
4. Подгруппа - Бифлавоноиды

4.1. Ряд – Бихалкоиды

Класс 4.1.1(19) Бихалконы

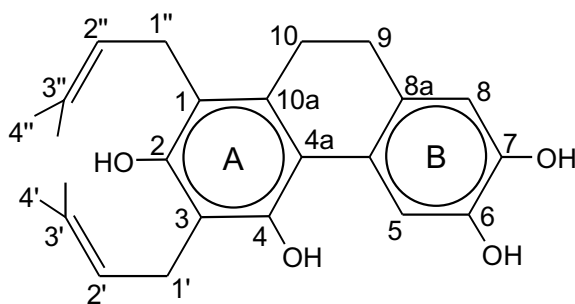


Димер-халкон А (269)

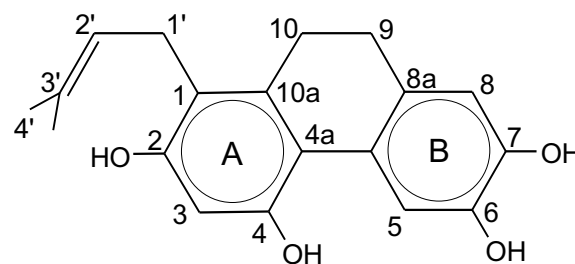


Димер-халкон В (270)

Класс (22) Фенантрены (дигидрофенантрены)

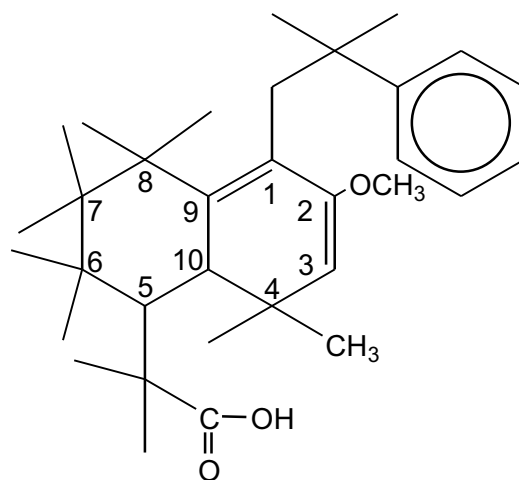


Ганкаонин U (271)



Ганкаонин V (272)

Класс (25) Карбоновые кислоты



Меристовая кислота (273)

Особенностью солодок является обнаружение у них глюкоапиозида: у халконов и флаванонов (044-046, 049, 050 и 074-076, 078), у флавонов (095) и у изофлавонов (201) — только в подземных органах. Тогда как в надземных органах наиболее общими являются: изокверцитрин (137), рутин (139), а также некоторые диглюкозиды или глюкорамнозиды.

Гликофлавоноиды (С-гликозиды) флавонов солодки делятся на моно- (096-101) и ди- (102-107) С-гликозиды. С-монозиды представлены исключительно С-глюкозидами и выделены из надземных органов; ди-С-гликозиды - ди-С-глюкозидами, ди-С-глюкоарабинозидами и ди-С-глюкорамнозидами и выделены из подземных органов. Недавно выделена одна ацилированная форма С-гликозидов (107). В других классах флавоноидов солодки С-гликозиды пока не обнаружены.

Углеводные компоненты О-гликозидов широко представлены D-глюкозой, D-галактозой, D-апиозой, D-галактуроновой кислотой, L-рамнозой, L-арабинозой. В сочетании с агликоном они образуют определенный тип гликозидов: для халконов-флаванонов — 7 и 4'-гликозиды, для флавонолов — исключительно 3-гликозиды, для изофлавонов - 7-гликозиды, а для С-гликозидов — С-6- и С-8- или 6,8-ди-С-гликозиды.

Монозиды относятся к наиболее простым образованиям, исключительно с "бета"-связью с агликоном. Биозиды при одном и том же наборе моносахаридов образуют ряды соединений, различающихся порядком связей между сахарами, величиной окисных циклов и конфигурацией гликозидных связей. Например, у халкон-флаваноновых пар ликуразид-лакрозид связь между апиозой и глюкозой 1@ 2, в паре изоглаброзид-габрозид - 1@ 4, а изоуралозид-уралозид - 1@ 6. Кстати, в халконах, выделенных за рубежом (049, 050), флаваноне (078), флавоне (095) и изофлавононе (201) связь в биозе между апиозой и глюкозой — 1@ 2. Во флавоноловых биозидах связь в биозе, в основном, 1@ 6, реже 1@ 2 с конфигурацией «бета» и только в изомерах (132 и 140) — «бета» и «альфа».

Из главных структурных особенностей флавоноидов солодки следует отметить наличие пренильных (аллильных) форм флавоноидов (42 %), изофлавоноидов (70 %), птерокарпаноидов (73 %), у представителей других классов — 18 соединений, и в общем - у около 150 соединений. Все это в определенной мере согласуется с выводами, изложенными

в недавнем обзоре по пренилированным изофлавоноидам, характеризующим в целом семейство бобовых [5].

Упомянутые выше 2'-гидроксипроизводные изофлавоноидов, являющиеся источником образования нового гетероцикла между гидроксигруппами колец В и С, с образованием уже выделенных птерокарпанов-куместанов, потенциально пригодны и для образования еще необнаруженных в солодках ротеноидов. Эти вещества (птерокарпаны-куместаны) могут являться общими для рода, хотя и выделены, в основном, из видов с.голой и с.уральской.

Таким образом, высокий процент выделенных из видов родов солодка и раздельнолодочник флавоноидов (около 50 %) и изофлавоноидов (около 39 %), еще раз подтверждает тезис [4] о том, что около 28 % всех флавоноидных и 95 % изофлавоноидных агликоновых структур в растительном мире производится бобовыми и, вероятно, род солодка в этом отношении не является исключением.

Переходя к рассмотрению сходства и различия видов солодки по химическим признакам, следует обратить внимание на то, что оно базируется на проведенном еще в 1955 году Е.А. Кругановой [1] разделении видов рода солодки на две секции - настоящие и ложные, в основу которого автор положила кроме филогенетических признаков и химический (по основному тритерпеновому сапонину — глицирризиновой кислоте), а позже - по другим тритерпеновым кислотам [132]. В нашем анализе фенольных соединений среди этих таксонов такое разделение также находит свое подтверждение.

Кратко рассмотрим распределение выделенных фенольных соединений в органах растений в видах двух секций и особенности этого распределения.

Халконы

Уже давно выделенные изоликвиритигенин и его глюкозид - изоликвиритин обнаружены только в подземных органах видов настоящих и ложных солодок. Другие халконы, например, пренилированные производные обнаружены у с.голой и с.вздутой, а промежуточные соединения биосинтеза — пропан-1,3-дионы - только у с.вздутой, в ложных солодках — у с.щетиной и с.бледноцветковой. Биозиды халконов — исключительно у 3-х видов настоящих солодок: с.голой, с.уральской и с.Коржинского. Дигидрохалконы - у ложных солодок: с.щетиной, с.бледноц-

ветковой, с.македонской, с.чешучатой. Все халконовые формы присущи только подземным органам, за исключением изоликвиритигенина и ликохалкона В, которые обнаружены и в надземных органах (возможно, выделены из столонов, а не из корней и корневищ).

Фаваноны

Ликвиритигенин и его глюкозид - ликвиритин обнаружены в подземных органах как настоящих, так и ложных солодок. Агликон обнаружен и в надземных органах с.голой и с.уральской. Другие агликоны: пиноцембрин, нарингенин, глабранин, сигмоидин и ганкаонин Е — только в надземной части с.голой и с.уральской. Монозид ликвиритин обнаружен в подземных органах всех видов настоящих солодок, а у ложных найден у с.щетиистой и с.широкоплодной (новый вид из Китая). Остальные гликозидные формы, в том числе и биозиды, - только у 3-х видов настоящих солодок: с.голой, с.уральской, с.Коржинского. Единственный цис-изомер флаванона (фолерогенин) обнаружен в надземной части только у видов настоящих солодок, а выделенный за рубежом 3-гидроксиглаброл — в корнях с.голой.

Флавоны

Распространенный в природе апигенин обнаружен в надземной части всех изученных видов солодки и раздельнолодочника, кроме с.чешучатой (вид не изучался ввиду отсутствия в нашем распоряжении).

Генкванин, ганкаонины О и Q, куванон S найдены в надземной части с.голой и с.уральской, а другие флавоны - в надземной части других видов. Хотя ликофлавоны В и С, а также прениликофлавоны найдены в корнях с.вздутой или в культуре корневой ткани с.щетиистой, что необычно для флавонов солодки.

С-гликозидные формы обнаружены только для флавонов. Причем, моно-С-глюкозиды - только в надземной части двух видов: с.голой и с.уральской, а С-глюкозид - фолерозид еще и у 4-х видов ложных солодок. Ди-С-гликозиды, например, виолантин — в корнях с.щетиистой.

Нами подробно изучалось явление ротационной изомерии с выделением пар изомеров С-гликозидов: син- и анти-изомеров гликофлавоноидов [80,131].

Из корней с.шипчатой недавно выделен пока единственный апиоглюкозид флавана.

Флавонолы

Кемпферол и кверцетин, широко известные среди природных флавонолов, обнаружены в надземной части большинства видов солодки и раздельнолодочника. Хотя ряд их метоксипроизводных выделен из коры корней с.голой и с.уральской. Гликозидные формы флавонолов разнообразны по многим параметрам: по набору углеводных остатков, они подразделяются на моно- и биозиды с «альфа» и «бета» связями между сахарами и агликонами. Гликозидные формы флавонолов выделены только из надземной части почти всех видов солодки и раздельнолодочника.

Изофлавоноиды

Эта группа природных флавоноидов представлена исключительно агликоновыми формами, выделенными из подземных органов видов настоящих и ложных солодок. Внутри подгруппы классы изофлавоноидов распределены следующим образом: изофлаваноны, изофлавоны (формононетин и его гликозид ононин), изофлаваны (веститол) обнаружены в видах настоящих и ложных солодок. Остальные представители классов изофлавоноидов - только в видах настоящих солодок.

Соединения других классов

Из подгруппы бифлавоноидов и ряда би-халкалоидов обнаружены только два соединения в корнях с.щетиистой: димер-халконы А и В. Кстати, в последнее время в литературе все чаще встречаются сообщения по выявлению различных бифлавоноидов из растительных объектов. По-видимому, в роде солодки эти соединения тоже не являются исключением.

Из классов веществ-предшественников биосинтеза основных соединений и обособленных классов следует отметить, в порядке усложнения их структур, прежде всего: из этилфлавоноидов — недавно выделенные два фенола, а из фенилпропаноидов — оксикоричные кислоты, простые и фуранокумарины в траве с.голой. Из усложненных по структуре гетероциклов — дигидрофенантрены из надземной части с.уральской.

Биосинтетические особенности образования соединений

Остановимся более подробно на отличиях между видами растений.

Пока только в видах ложных солодок обнаружены: дигидрохалконы (040, 041), димер-халконы А и В (269, 270), ретрохалкон — эхи-

натин (018), изомер изоликвиритигенина и некоторые другие соединения.

Наше раннее утверждение о наличии пространенной пары соединений изоликвиритигенин-ликвиритигенин (015, 051) и их гликозидных форм только в видах настоящих солодок в последнее время не нашло своего подтверждения — эти соединения обнаружены в видах ложных солодок. В видах рода раздельнолодочник такие соединения не обнаружены.

По-видимому, некоторые минорные соединения и ретросоединения, выделяемые из солодок, являются фрагментами в общей цепи биосинтеза фенольных (флавоноидных) соединений и присущи всем видам этого рода. Подобное явление выявлено при выделении минорных тритерпеноидов из корней с.уральской, агликоновой частью этих соединений служит не глицирретиновая кислота, а другие производные олеананового ряда [132]. Теперь между видами солодок обнаруживается больше общих химических признаков, чем прослеживалось ранее. Общими для видов солодок двух секций и видов раздельнолодочника могут служить некоторые, так называемые, химические вещества-маркеры, представленные в данном сообщении. С некоторой долей допущения и в соответствии с использованной нами биохимической классификацией общими для видов рода солодка могут быть, например, в ряду халканонидов: изоликвиритигенин (015), изоликвиритин (042) и ликодион (028).

Важной биосинтетической особенностью таксонов солодки является обнаружение изомера изоликвиритигенина — ретрохалкона эхинатина (018) и других ретросоединений, а также промежуточных продуктов биосинтеза — пропан-1,3-дионов (добензоилметанов) (028-038). Вначале эти соединения были обнаружены только в корнях (культура тканей корней) с.щетиной, а в последнее время — и в видах настоящих солодок: с.голой, с.вздутой. Ликодион является, по-видимому, в какой-то мере единым промежуточным продуктом в общей цепи биосинтеза флавоноидов не только солодки, а, например, и люцерны, что еще раз подчеркивает общность таксонов семейства бобовых [137].

В ряду флаваноидов таких объединяющих веществ-маркеров еще больше. Так, в классе флаванонов — это ликвиритигенин (051), ликвиритин (070), у флавонов — апигенин (082), а у С-гликозидов, например, изовиолантин

(103) и виценин-2 (106), у флавонолов — кемпферол (109) и кверцетин (112), из гликозидов — астрагалин (128), никотифлорин (131), изокверцитрин (137), рутин (139) и некоторые другие.

В погруппе изофлавоноидов, интенсивно изучаемых в последнее время, вещества-маркеры, являющиеся общими хемотаксономическими признаками бобовых, в видах солодки также находят свои объединяющие тенденции. Так, в наиболее представительном из изофлавоноидов классе изофлавонов — это формонетин (158) и его гликозид ононин (200), среди изофлаванов — веститол (202). Тогда как представители других классов изофлавоноидов выделены пока всего из одного, реже — сразу из трех видов, поэтому с достоверностью нельзя судить о наличии или отсутствии их в растениях других видов. Хотя некоторые вещества могли бы служить общими отличительными маркерами-признаками для рода солодки, например, 2-метилизофлавоны (196-199) с удлинением до бутанового пропановым фрагментом, из которых, по-видимому, могут образоваться вещества своеобразного ряда гомоизофлавоноидов, например, недавно выделенный гомоизофлаванон — ганкаонин К (256). Ретросоединения с 2'-замещением в кольце В, могут служить показателем особого биосинтетического пути у некоторых видов солодки (например, с. голой, произрастающей в Индии) [103].

Нами отмечается наличие в подземных органах изученных таксонов преимущественно производных В-замещенных флавоноидов и изофлавоноидов, а в надземной части — поровну В-замещенных и В-незамещенных только у флаванонов и флавонов, с переходом к В-замещенным у остальных классов фенольных соединений, выделяемых из всех органов растений.

Таким образом, констатировать четкое хемотаксономическое разделение между видами солодок двух секций на основании имеющихся материалов, вероятно, нельзя и, напротив, приведенные выше соединения являются общими для большинства видов. В данном сообщении приведены сведения обо всех 5 видах, отнесенных к секции настоящих солодок, а из видов ложных солодок у нас полностью отсутствуют данные о с.иглоплодной и с.астрагаловидной, хотя по некоторым косвенным источникам литературы они тоже изучались [21]. Недавно появились сведения о новых видах солодки, обнаруженных в Ки-

тае — с. юннаньской и с. широкоплодной. Возможно, это всего лишь гибриды или расы уже известных, а возможно - новые виды [40, 51, 84]. Этот факт подтверждает суждение о полиморфизме у солодок [138 - 140].

Поэтому, на наш взгляд, для химического скрининга (одновременного изучения) следовало бы отбирать точно систематизированный по видовому составу растительный рабочий материал. Кстати, для уточнения химической структуры ряда выделенных фенольных соединений солодки помимо использования современных физико-химических и инструментальных методов [141-143], исследователи прибегают к методам встречного синтеза [144, 145] и биосинтетического анализа получаемых результатов [6, 7].

Из наиболее изученных видов в секции настоящих солодок следует отметить безусловных лидеров — с. голую, с. уральскую, с. Коржинского. Достаточно интенсивно в последнее время изучаются с. вздутая и с. шероховатая (шиповатая). В секции ложных солодок таковыми являются с. щетинистая, с. бледноцветковая и с. македонская, в меньшей мере — с. чешуйчатая, с. чешуйковатая, с. дурнопахнущая и некоторые другие. Виды меристотрописа изучались исключительно только во времена СССР.

Обобщения

Завершая краткое рассмотрение химических и биосинтетических особенностей фенольных соединений обоих родов, можно сделать ряд обобщений:

- прослеживается общая тенденция в семействе бобовых — высокий процент и разнообразие изофлавоноидов, а также наличие почти во всех классах соединений пренильных форм, способных образовывать более сложные гетероциклические структуры;

- обнаружение четкого различия в структуре флавоноидного ядра соединений, выделяемых из надземных и подземных органов растений: флороглюциновый тип для надземных и резорциновый тип кольца А для подземных органов, а также преобладание у С-5 атома дез (гидрокси)-оксипроизводных в соединениях, выделяемых из подземных органов;

- наличие 2'-гидроксипроизводных, отличающихся необычностью своего биогенетического происхождения, как возможных предшественников образования более сложных гетероциклов и классов соединений;

- выделение из общей массы веществ, так называемых «ретросоединений», стоящих у истоков многих биосинтетических схем в образовании флавоноидов, присутствие которых в том или ином таксоне, может служить отличительным признаком рода солодки;

- разнообразие гликозидных форм у всех представителей обоих родов с преобладанием О-гликозидов у халконов-флаванонов и флавонолов и С-гликозидов у флавонов, а также обнаружение в О-биозидах в углеводном фрагменте необычного сахарного остатка — глюкопиозы (кстати, она присутствует и в биозидах тритерпеновых соединений солодки);

- обнаружение в последнее время целого ряда промежуточных веществ-предшественников (например, фенонов, хромонов, дибензоилметанов и др.), которые свидетельствуют о сложности и своеобразии биосинтетических схем образования флавоноидов у представителей рода солодка;

- разнообразие химических структур в пределах одного класса соединений, образующих определенный гомологический ряд веществ, что является подтверждением закона множественности, сформулированного для всех растений А.М. Голдовским [148], а также связи метаболизма в растениях с их филогенетическим статусом, высказанным еще А.В. Благовещенским [149].

Согласно закону множественности каждая группа органических веществ в растении представляется не только химически индивидуальным соединением, а целым гомологическим рядом веществ, близких по строению и свойствам. Это дает возможность растению дифференцированно отвечать на изменения внешней среды обитания без радикальных изменений свойственного данному виду растения метаболизма, к усилению одних вариантов ответа с одновременным ослаблением других в рамках общей и частной специфичности химического состава. Представленные обобщенные результаты по фенольным соединениям солодки подтверждают мысль о связи метаболизма и филогенетического статуса, а также подтверждают тезис о том, что эволюционно более древние виды солодки обнаруживают сдвиг своего метаболизма в сторону специализированного (отличающегося) обмена (например, у ретросоединений и части минорных соединений).

Все вышесказанное еще раз подчеркивает интерес и перспективу продолжения уг-

лубленного и всестороннего изучения химического состава видов родов солодка и раздельнолодочник.

Хемосистематика солодки и раздельнолодочника (по флавоноидам)

Ранее начатые в СССР фрагментарные работы по хемосистематике родов солодка и раздельнолодочник с использованием выделенных флавоноидов в качестве хемопримарков [31, 130, 146, 147], известные нам общие сведения в целом по семейству бобовых [4, 5, 6], а также сравнительно небольшой видовой состав этих двух родов и возможное рассмотрение особенностей химического состава других соединений, например, тритерпеноидов [150] — все это позволит обобщить и конкретизировать весь материал по хемосистематике родов солодка и раздельнолодочник.

В плане хемосистематики можно упомянуть, например, разработанные нами методики дифференциального качественного и количественного анализа флавоноидного состава (по халконам, 7- и 4'-гликозидам халконов и флаванонов) в образцах подземных органов солодки различных популяций, а также проведенный на их основе хемосистематический анализ, что позволило выявить определенные межвидовые и внутривидовые отличия в трех видах солодки (с. голой, с. уральской и с. Коржинского) по флавоноидному составу [130, 146, 147]. Итогом этих работ стало обнаружение различия суммарного количественного содержания 7- и 4'-гликозидов халконов-флаванонов в образцах популяций из западных и восточных районов ареала с. голой (возможно с. уральской). Полученный нами результат находит свое подтверждение при сравнительном рассмотрении данных количественного и качественного анализа флавоноидов из подземных органов с. голой, собранной в провинции Хиньянь (Китай), и приведенных в работе зарубежных исследователей [42].

Пока же, несмотря на наличие обширного фактического материала, скорее просматривается определенная тенденция хемотаксономического родства между различными видами этих родов, нежели их различия, хотя и они имеют место. Для однозначного ответа (исключения ошибок), на наш взгляд, все-таки надо выполнить ряд неперемных общих требований: следовало бы собрать четко систематизированный по видовому составу, местам сбора (ареалам) и другим общим показателям гербарно-сырьевой материал. На его основе можно было бы провести од-

новремененно всеобъемлющий скрининг сразу всех видов по выбранным веществам-маркерам, определяющим хемосистематические признаки, и с помощью современных методов провести более подробную хемосистематику этих двух близких родов семейства бобовых.

О необходимости такого подхода свидетельствует недавно опубликованная работа японских исследователей [93]. В ней прослежена филогенетическая связь шести видов солодки на основе сравнения нуклеотидных последовательностей генов хлоропластов для большой подгруппы рибулоза-1,5-бисфосфат карбоксилазы/оксигеназы (rbcL) и обнаруживаемых с помощью ВЭЖХ в образцах корней и листьев изученных таксонов химических компонентов. Образцы растительного материала шести видов солодки были выращены на коллекционном участке фармацевтического колледжа в г. Ниигата и авторами разделены на две группы. Одна группа: с. голая, с. уральская и с. вздутая, вырабатывающие в корнях основной сапонин — глицирризин, другая группа: с. щетинистая, с. македонская и с. бледноцветковая, вырабатывающие в корнях основной сапонин — македонозид С (диглюкуронид македониковой кислоты). В качестве химических компонентов-маркеров авторы избрали флавоноидные компоненты. Для корней: халкон (ликохалкон А), изофлаван (глабринин) и 3-арилкумарин (глицикумарин), для листьев: С-гликозиды (виценин-2 и шафтазид), моногликозиды флавонолов (астрагалин, изокверцитрин, кактицин) и биозиды флавонолов (никотифлорин, рамногалактозид кемпферола, рутин, нарциссин), агликонами которых служат кемпферол, кверцетин и изорамнетин.

В результате филогенетических и химических сравнений авторами было установлено, что филогенетическая связь, выявленная на основе последовательностей (rbcL), свидетельствует о сходстве химического состава растений в указанных выше группах солодки. Последовательность (rbcL) является хорошим маркером для идентификации видов солодки, не вырабатывающих глицирризин. Однако различить отдельные линии (подвиды), производящие глицирризин, с помощью этой последовательности, трудно, поскольку отличия в ней незначительны. Тем не менее авторы установили близкое родство между с. уральской и с. вздутой, а также с. щетинистой и с. македонской. Это, на наш

взгляд, еще раз подтверждает необходимость разделения рода солодка на две секции: настоящие и ложные.

Нами собран и частично опубликован обзорный материал по использованию солодки в мировой практике на базе анализа охраняемых (патентных) документов за последние 50 лет, насчитывающий свыше 700 источников, из них около 50 источников - по фенольным соединениям [148]. Такое большое количество охраняемых документов говорит о постоянном интересе исследователей к растениям рода солодка.

Разнообразно медицинское применение солодки и препаратов из нее. По медицинскому применению солодка вышла на первое место среди цветковых растений [60]. Она используется при создании препаратов 12 фармако-терапевтических групп [149].

Выводы

Из 15 видов рода солодка и 3 видов рода раздельнолодочник мировой флоры в обзоре представлены и обобщены данные по 13 видам первого рода, кроме видов с. иглоплодная и с. астрагаловидная, а также 2 видов второго рода, кроме вида р. малоцветковый.

В результате исследований, проведенных фитохимиками бывшего СССР, Японии, Китая, Индии и др. стран, выделено и охарактеризовано, а нами представлено в обзоре свыше 270 индивидуальных веществ фенольной природы. Впервые, согласно биохимической классификации природных флавоноидов, эти вещества сгруппированы и отнесены к 4 подгруппам, 5 рядам и 25 классам. Построены и представлены гистограммы распределения приведенных веществ по подгруппам, рядам и классам. Описанные и приведенные соединения систематизированы нами в рамках биохимической классификации, сведены в таблицу, приведены графические изображения структурных формул основных типов веществ в классах и определены химические вещества-маркеры для хемосистематического анализа.

Предпринята попытка проведения сравнительного хемосистематического анализа изученных таксонов, основанного на молекулярных диаграммах и гистограммах распределения порядков замещения в ядре основных структурных типов в классах фенольных веществ. На основе анализа хемопризнаков с использованием обнаруженных веществ-маркеров определены и выделены элементы

химического сходства и различия между видами.

При наличии всех образцов растительно-го сырья по видам представленный в обзоре обобщенный материал позволил бы провести сравнительный скрининг и завершить хемосистематические исследования на новом уровне. Это помогло бы более точному определению места и роли этих родов семейства бобовых.

Отмечен постоянно возрастающий и поддерживаемый интерес фитохимиков и других специалистов к углубленному и всестороннему изучению всех видов родов солодка и раздельнолодочник и к возможностям практического применения этих растений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Круганова Е.А. Обзор видов *Glycyrrhiza* L. и *Meristotropis* Fisch. et Mey // Тр. Ботанического ин-та АН СССР. Сер.1. - 1955. - Вып. 2. - С. 161-197.
2. Jay M., Lebreton P., Lebreton R. Recherches chimio-taxonomiques sur les plantes vasculaires. Apports recens de la biochimie a la resolution de quelques problemes systematiques poses les legumineuses // Bossiera. - 1971. - Vol. 19, No. 2. - P. 219-257.
3. Ikram M., Zirvi K.A. Chemistry and pharmacology of licorice (Genus *Glycyrrhiza*) // Herba pol. - 1976. - Vol. 22, No. 3. - P.312-320.
4. Hegnauer R., Grayer-Barkmeijer R.J. Relevance of seed polysaccharides and flavonoids for the classification of the leguminosae: A chemotaxonomic approach // Phytochem. - 1993. - Vol. 34, No. 1. - P. 3-16.
5. Tahara S., Ibrahim Rogao K. Prenylated isoflavonoids — an update // Phytochem. - 1995. - Vol. 38, No. 5. - P. 1073-1094.
6. Аммосов А.С., Литвиненко В.И. Фенольные соединения родов *Glycyrrhiza* L. и *Meristotropis* Fisch et Mey. Сообщения 1 и 2 // Растительные ресурсы. - 1995. - Т. 35. - Вып. 3. - С. 116-145.
7. Литвиненко В.И. Природные флавоноиды. — Харьков, 1995. - 56 с.
8. Максютин Н. П., Литвиненко В.И. Методы выделения и исследования флавоноидных соединений // Фенольные соединения и их биологические функции. - М., 1968. - С. 7-26.
9. Loeder M.L., Loeder R.M. Use of punch-cards in data retrieval of flavonoids // Planta med. - 1976. - Vol. 30, No. 2. - P. 185-195.
10. Van Hulle C., Braeckman P., Vandervalle M. Isolation of two new flavonoids from the root *Glycyrrhiza glabra* var. *typica* // Planta med. - 1971. - Jg. 20, H. 20. - S. 278-282.
11. Liu Q., Liu Y.L. Flavonoids from *Glycyrrhiza* genus // Zhongguo Jiaoxue Zazhi. - 1989. - Vol. 24, No. 12. - P.705-709 (Chem. Abstrs. - 1989. - Vol. 113, No. 3, 20844 h).
12. Jacard P. Nouvelles recherches sur la distribution florale // Bull. Soc. Vaud. Sci. Nat. - 1908. - Vol. 44, No. 2. - P. 223-240.
13. Hall A.V. The peculiarity index a new function for use in numerical taxonomy // Nature. - 1965. - Vol. 206, No. 4987. - P. 952.
14. Jussang P., Mohlo D. Sur en effect de senil en chimio-taxonomie numerique // Bull. Mus. Nat. Hist. Natur. Sci. Phys. Chim. — 1975 (1976). — No. 5. - P. 13-19.

15. Cagnin A.H., Comes C.M.R., Gottlieb O.R. et al. Biochemical systematic methods and principles // *Plant. Syst. and Ecol.* - 1977. - Suppl. 1. - P. 53-76.
16. Jussang P., Mohlo D. Chimiotaxonomie et taxonomie moleculaire // *Rev. Gen. Bot.*-1975. - Vol. 82, No. 977/979. - P. 425-429.
17. Kiuchi F., Chen X., Tsud Y. Four new phenolic constituents from licorice root of *Glycyrrhiza* sp. // *Heterocycles.* - 1990. - Vol. 31, No. 4. - P. 629-636.
- 17a. Hatano T., Shintani Y., Aga Y., et al. Phenolic constituents of licorice. Structures of glicophenone and glicoisoflavanone, and effects of licorice phenolics on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // *Chem. Pharm. Bull.* - 2000. - Vol. 48, No. 9. - P. 1286-1292.
18. Сампиев А.М. Разработка, технологическое обоснование и поиск путей использования в медицине гидрофильного фитокомплекса из травы солодки голой: Автореф. дис. ... к.фарм.н. — Пятигорск, 1994. - 23 с.
19. Bate-Smith E.C. The phenolic constituents of plants and their taxonomic significance // *Bot. J. Linn. Soc.* - 1962. - Vol. 58, No. 371. - P. 95-173.
20. Reiners W. Cumarine und Hydroxyzimtsauren aus *Sussholzwurzel* // *Naturwiss.* - 1964. - Bd. 55, No. 8. - S. 193.
21. Fukai T., Wang Q.-H., Nomura T. Phenolic constituents of *Glycyrrhiza*. Part.2. Four new prenylated flavonoids from aerial parts *Glycyrrhiza uralensis* // *Heterocycles.* - 1989. - Vol. 29, No. 7. - P. 1369-1378.
22. Bharadwaj D.K., Murari R., Seshardi T.R. Licoumarin, a new coumarin from *Glycyrrhiza glabra* // *Phytochem.* - 1976. - Vol. 15, No. 5. - P.1182-1183.
23. Saleh N.A.M., Elgamal M.H.A., Hanna A.G. Constituents of the leaves of *Glycyrrhiza glabra* // *Fitoterapia.* - 1989. - Vol. 60, No. 2. - P. 189.
24. Bakhtavar F. Comparison of *Glycyrrhiza glabra* collected in Azerbaij (Iran) // *Pazhoohandeh (Tehran).* - 1979. - No. 23. - P. 9-19.
25. Puri R., Seshardi T.R. Summary of anthoxanthins.V: Coloring matter of liquoritiae roots // *J. Sci. Ind. Res. (India).* - 1954. - Vol. 13B, No. 3. - P.475-480.
26. Литвиненко В.И., Максютин Н.П., Колесников Д.Г. Флавоноидные соединения солодки голой *Glycyrrhiza glabra* // *Журн. общ. химии.* - 1963. - Т. 33, № 1. - С. 296-299.
27. Литвиненко В.И., Максютин Н.П., Колесников Д.Г. Флавоноидные соединения солодки голой *Glycyrrhiza glabra* // *Там же.* - № 12. - С. 4014-4018.
28. Литвиненко В.И. Химическое исследование флавоноидов солодки: Автореф. дис. ... к.х.н. — Харьков, 1964.
29. Литвиненко В.И. Халконовые гликозиды солодки голой // *Докл. АН СССР.* - 1964. - Т. 155, № 3. - С.600-602.
30. Литвиненко В.И., Гранкина В.П. Динамика накопления флавоноидов в солодке уральской // *Растительные ресурсы.* - 1970. - Т. 6. - Вып. 3. - С. 395-397.
31. Литвиненко В.И., Надежина Т.П. Флавоноиды надземной части солодки голой // *Там же.* - 1972. - Т. 8. - Вып. 1. - С. 35-42.
32. Семенченко В.Ф. Материалы к химической характеристике корней солодки щетинистой // *Там же.* - 1969. - Т. 5. - Вып. 3. - С. 394 - 397.
33. Yang Shi-lin, Lin Yong-long. Chemical constituents of *Glycyrrhiza inflata* Bat. // *Acta Bot. Sin.* - 1988. - Vol.30, No. 2. - P. 176-182.
34. Аммосов А.С., Надежина Т.П., Литвиненко В.И. Фенольные соединения видов секции ложных солодок // *Современные проблемы фармац.науки и практики: Тез. докл.* — Львов, 1972. - С. 704-705.
35. Fuya T., Matsumoto K., Hikichi M. Echinatin, a new chalcone from tissue culture // *Tetrahedron Lett.* - 1971. - No. 27. - P. 2567-2569.
36. Fukai T., Wang Q.-H., Inami R., Nomura T. Phenolic constituents of *Glycyrrhiza* species: Structures of prenylated dihydrochalcone, gancaonin J and homoisoflavanone, gancaonin K from *Glycyrrhiza pallidiflora* // *Heterocycles.* - 1990. - Vol. 31, No. 4. - P. 643-650.
37. Liang H., Zhang R. Chemical constituents of *Glycyrrhiza squamulosa* // *Beijing Yike Daxue Xuebao.* - 1992. - Vol. 24, No. 5. - P. 399-400.
38. Cai L.N., Zhang R.Y., Wang L., et al. Studies on the chemical constituents of *Glycyrrhiza pallidiflora* Maxim // *Yaoxue Xuebao.* - 1992. - Vol. 27, No. 10. - P. 748-751 (Chem. Abstr. - 1993. - Vol. 118, No. 165182 d).
39. Saitoh T., Shibata S. New type chalcone from licorice root // *Tetrahedron Lett.* - 1975. - No. 50. - P. 4461-4462.
40. Ohtani K., Kasai R., Yang C.R. et al. Oleanane glycosides from roots of *Glycyrrhiza yunnanensis* // *Phytochem.* - 1994. - Vol. 36, No. 1. - P.139-145.
41. Hatano T., Fukuda T., Liu Y.L., et al. Phenolic constituents licorice.IV. Correlation of phenolic constituents and licorice specimens from various sources, and inhibitory effects of licorice extracts on xanthine oxidase and monoamine oxidase // *Yakugaku Zasshi.* - 1991. - Vol. 111, No. 6. - P. 311-321.
42. Hatano T., Takagi M., Ito H., Yoshida T. Phenolic constituents of licorice VII. A new chalcone with a radical scavenging activity and accompanying phenolics from liquorice // *Chem.Pharm. Bull.* - 1997. - Vol. 45, No. 9. - P. 1485-1492.
43. Yang L., Liu Y.L., Liu S.Q. HPLC analysis of flavonoids in the root of six *Glycyrrhiza* species // *Yao Hsueh Hsueh Pao.* - 1990. - Vol. 25, No. 11. - P. 840-848.
44. Fukai T., Nomura T. Isoprenoid — substituted flavonoids from roots of *Glycyrrhiza inflata* // *Phytochem.* - 1995. - Vol. 38, No. 3. - P. 759-765.
45. Christensen S.B., Chen Ming, Andersen L., et al. An antileishmanial chalcone from Chinese licorice roots // *Planta med.* - 1994. - Vol. 60, No. 2. - P. 121-123.
46. Kinoshita T., Kajiyama K., Hiraga Y., et al. The isolation of new pyrano-2-arylbenzofuran derivatives from the root of *Glycyrrhiza glabra* // *Chem.Pharm.Bull.* - 1996. - Vol. 44, No. 6. - P. 1218-1221.
47. Furuya T., Ayabe S., Kobayashi M. Licodione, a new dibenzoylmethane derivative from cultured cells of *Glycyrrhiza echinata* // *Tetrahedron Lett.* - 1976. - No. 28. - P. 2539-2540.
48. Demizu S., Kajiyama K., Taakahashi K., et al. Prenylated dibenzoylmethane derivatives from the *Glycyrrhiza inflata* (Xinjing licorice) // *Chem. Pharm. Bull.* - 1992. - Vol. 40, No. 2. - P. 392-395.
49. Kajiyama K., Demizu S., Hiraga Y., et al. New prenylflavones and dibenzoylmethane from *Glycyrrhiza inflata* // *J. Natur. Prod.* - 1992. - Vol. 55, No. 9. - P. 1197-1203.
50. Yoneda K., Yamagata E., Tsujimura M. Studies on resources of crude drugs: Comparison of the constituents of wild *Glycyrrhiza uralensis* and various chinese licorices obtained in Japanese market // *Shoya-kugaku Zasshi.* - 1990. - Vol. 44, No. 3. - P. 202-206 (Chem. Abstrs. - 1991. - Vol. 114, No. 128867).
51. Liu Q., Liu Y.L. Studies on chemical constituents of *Glycyrrhiza eurycarpa* // *Yaoxue Xuebao.* - 1989. - Vol. 24, No. 7. - P. 525-531 (Chem.Abstrs. - 1990. - Vol. 112, No. 13, 115711 f).
52. Afhar D., Cave A., Vaquette J. Etude des reglisses d'Iran.1: Flavonoides de *Glycyrrhiza glabra* var. *glandulifera* // *Plant. Med. et Phytother.* - 1980. - Vol. 14, No. 1. - P. 46-50.

53. Литвиненко В.И., Ковалев И.П. Ликуразид – новый флавоноидный гликозид солодки голой // Докл. АН СССР. - 1966. - Т. 169. - С. 347-350.
54. Miething H., Speicher-Brinker A. Neolicurasid – ein neues Chalkon-glykosid aus der Sussholzwurzel // Arch.Pharm. (Weinheim). - 1989. – No. 322. - S. 141-143.
55. Van Hulle C. Rhamnoliquiritin, a new flavanone glycoside from the root *Glycyrrhiza glabra* var. *typica* // Pharm.Tijdschr.Belg. - 1968. - Vol. 45. - P. 137-145.
56. Kitagawa I., Hori K., Uchida E. et al. Saponin and saponenol. On the constituents of the roots of *Glycyrrhiza uralensis* Fisch from Xinjiang China. Chemical structures of licorice-saponin L₃ and isoliquiritin apioside // Chem.Pharm.Bull. - 1993. - Vol. 41, No. 9. - P. 1567-1572.
57. Shinoda J., Ueeda S. Uber das flavon-Glucosid in *Glycyrrhiza glabra* var. *glandulifera* Regel et Herder // Berichte. - 1934. - Bd. 67, H. 3. - S. 434-440.
58. Zhu D., Song G., Jian F., et al. Chemical constituents of *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. // Huebao Xuebao. - 1984. - Vol. 42, No. 10. - P. 1080-1084 (Chem.Abstrs. - 1984. - Vol. 102, No. 75705).
59. Zeng L., Zhang R.Y., Wei P., et al. New triterpenoidal saponin from the roots of *Glycyrrhiza yunnanensis* // Yaohue Xuebao. - 1990. - Vol. 25, No. 7. - P. 515-521 (Chem. Abstrs. - 1991. - Vol. 114, No. 20975).
60. Быков В.А., Запесочная Г.Г., Куркин В.А. и др. Солодка: проблемы рационального использования сырья // Современ. состояние и перспективы науч. исслед. в области фармации: Тез. докл. науч.-практ. конф., посвящ. 25-летию фармац. факультета Самарского гос. медицинского ун-та, 11-12 сентября 1996 года. - Самара, 1996. - С. 113-114.
61. Каттаев Н.Ш., Никонов Г.К. Глабринин- новый флавоноид *Glycyrrhiza glabra* // Химия природных соединений – 1972. - № 6. - С. 805.
62. Saitoh T., Kinoshita T., Shibata S. Flavonols of licorice root // Chem.Pharm.Bull. - 1976. - Vol. 24, No. 6. - P. 1242-1245.
63. Батиров Э.Х., Киямитдинова Ф., Маликов В.М. Флавоноиды надземной части *Glycyrrhiza glabra* // Химия природных соединений. - 1986. - № 1. - С. 111-112.
64. Юлдашев М.П. Новый флаванонгликозид из *G. glabra* L. // Химия природных соединений. - 2001. - № 3. - С. 193.
65. Каттаев Н.Ш., Никонов Г.К. Флавоноиды *Glycyrrhiza glabra* // Химия природных соединений. - 1974. - № 1. - С. 93.
66. Jia S.S., Ma C.M., Wang J.M. Flavonoid constituents isolated from the leaves of *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. // Yaohue Xuebao. - 1990. - Vol. 25, No. 10. - P. 758-762 (Chem. Abstrs. - 1992. - Vol. 117, No. 86658).
67. Jia S.S., Liu D., Zheng X.P., et al. Two new isoprenyl flavonoids from the leaves of *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. // Yaohue Xuebao. - 1993. - Vol. 28, No. 1. - P. 28-31 (Chem. Abstrs. - 1993. - Vol. 119, No. 221612).
68. Rhau S.F., Krishnamurti M. Synthesis of glabrol-7,4'-dihydroxy-8,3-di-(C-prenyl) flavanone // Indian J. Chem. - 1983. - Vol. 22, No. 40. - P. 1061-1062.
69. Liu J., Yang S., Fu Y., et al. Flavonoid constituents of *Glycyrrhiza pallidiflora* // Zhongcaoyao. - 1992. - Vol. 23, No. 7. - P. 349-350 (Chem. Abstrs. - 1992. - Vol. 117, No. 2, No. 30157).
70. Zeng L., Zhang R., Wang D., et al. The chemical constituents of *Glycyrrhiza aspera* root // Zhiwu Xuebao. - 1991. - Vol. 33, No. 2. - P. 124-129 (Chem. Abstrs. - 1991. - Vol. 115, No. 228388).
71. Yahara S., Nishioka J. Flavonoid glucosides from licorice // Phytochem. - 1984. - Vol. 23, No. 9. - P. 2108-2109.
72. Nakanishi N., Inada A., Kambaeashi K., Yoneda K. Flavonoid glycosides of the roots of *Glycyrrhiza uralensis* // Phytochem. - 1985. - Vol. 24, No. 2. - P. 339-341.
73. Asada Y., Li W., Yoshikawa T. Isoprenylated flavonoids from hairy root cultures of *Glycyrrhiza glabra* // Phytochem. - 1998. - Vol. 47, No. 3. - P. 389-392.
74. Литвиненко В.И., Надежина Т.П. Флавоноиды *Meristotropis triphylla* Fisch. et Mey. // Растительные ресурсы. - 1968. - Т. 4. - Вып. 1. - С. 68-77.
75. Литвиненко В.И., Надежина Т.П. Исследование химического состава надземной части *Meristotropis bucharica* Krug. // Там же. - 1970. - Т. 6. - Вып. 3. - С. 390-400.
76. Ayabe S., Kobayashi M., Hikichi M. Flavonoides from the cultured cell of *Glycyrrhiza echinata* // Phytochem. - 1980. - Vol. 18, No. 6. - P. 2179-2183.
77. Fukai T., Wang Q.-H., Nomura T. Six prenylated phenols from *Glycyrrhiza uralensis* // Phytochem. - 1991. - Vol. 30, No. 4. - P. 1245-1250.
78. Kitagawa I., Chen W.-Z., Hori K., et al. Chemical studies of chinese licorice roots. II. Five new flavonoid constituents from the roots of *Glycyrrhiza aspera* Pall. collected in Xinjiang // Chem.Pharm. Bull. - 1998. - Vol. 46, No. 10. - P. 1511-1517.
79. Литвиненко В.И., Бородин А.И. Апигенинови С-моногликозиды // Фармац. журн. - 1970. - № 3. - С. 84-86.
80. Литвиненко В.И., Попова Т.П., Аммосов А.С. Изомеризация гликофлавоноидов // 4-й Всесоюз. симпозиум по фенольным соединениям. 2-я секция: Тез. докл. – Ташкент, 1982. - С. 48-49.
81. Литвиненко В.И., Ковалев И.П. Гликофлавоноиды солодки голой. Сапонаретин и витексин // Химия природных соединений. - 1967. - № 1. - С. 55-57.
82. Afhar D., Cave A., Guinaudean H., Vaquette J. Etude des reglisses d'Iran. 111: Flavonoides racines de *Glycyrrhiza echinata* L. // Plant. Med. et Phytother. - 1984. - Vol. 18, No. 3. - P. 170-174.
83. Jia S.S., Ma C.M., Li Y.H., Hao J.H. Glycosides of phenolic acid and flavonoids from the leaves of *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. // Yaohue Xuebao. - 1992. - Vol. 27, No. 6. - P. 441-444 (Chem. Abstrs. - 1992. - Vol. 117, No. 178168).
84. Liu M., Liu Q., Liu Y.L. et al. An acylated flavone C-glycoside from *Glycyrrhiza eurycarpa* // Phytochem. - 1994. - Vol. 36, No. 4. - P. 1089-1090.
85. Fukai T., Wang Q.-H., Takayama M., Nomura T. Structures of five new prenylated flavonoids, gancaonins L, M, N, O, P from aerial parts of *Glycyrrhiza uralensis* // Heterocycles. - 1990. - Vol. 31, No. 12. - P. 373-382.
86. Литвиненко В.И., Надежина Т.П. Флавоноиды надземной части *Glycyrrhiza macedonica* Boiss. et Orph. // Растительные ресурсы. - 1970. - Т. 6. - Вып. 4. - С. 575-578.
87. Литвиненко В.И., Надежина Т.П. Химическое исследование надземной части *Glycyrrhiza echinata* L. // Там же. - 1971. - Т. 7. - Вып. 4. - С. 576-580.
88. Bharadwaj D.K., Murari R., Seshardi T.R. et al. Occurrence of 2-methylisoflavones in *Glycyrrhiza glabra* // Phytochem. - 1976. - Vol. 15, No. 2. - P. 352-353.
89. Hatano T., Yasuhara T., Fukuda T., et al. Phenolic constituents of licorice. 11. Structure of licopyranocoumarin and gisoflavone and inhibitory effects of licorice phenolics on xanthine oxidase // Chem. Pharm. Bull. - 1989. - Vol. 37, No. 1. - P. 3005-3009.
90. Jia S.S., Liu D., Wang H.Q., Suo Z.X. Isolation and identification of gancaonin P-3'-methylester from the leaves of *Glycyrrhiza uralensis* Fisch // Yao Hsuch Hsuch Pao. - 1993. - Vol. 28, No. 8. - P. 623-625.
91. Jia S.S., Liu D., Zheng X.P., et al. Two new isoprenyl flavonoids from the leaves of *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. //

- / Yaoxue Xuebao. - 1993. - Vol. 28, No. 1. - P. 28-31 (Chem. Abstrs. - 1993. - Vol.119, No. 221612).
92. Afhar D., Cave A., Vaquette J. Study on licorice from Iran: Flavonoides from *Glycyrrhiza glabra* var. *glandulifera* Waldst. et Kit and *G. glabra* L. var. *violacea* Boiss // Plant. Med. et Phytother. - 1984. - Vol. 18, No. 2. - P. 55-61.
93. Hayashi H., Hosono N., Kono M. et al. Phylogenetic relationship of six *Glycyrrhiza* species based on rbcL sequences and chemical constituents // Biol. Pharm. Bull. - 2000. - Vol. 23, No. 5. - P. 602-606.
94. Литвиненко В.И. Глифозид — новый флавоноидный гликозид солодки голой // Растительные ресурсы. - 1966. - Т. 2. - Вып. 4. - С. 531-536.
95. Zeng L., Fukai T., Nomura T., et al. Phenolic constituents of *Glycyrrhiza* species. 9. Five isoprenoidsubstituted flavonoids, glyasperins F, G, H, J and I from roots of *Glycyrrhiza aspera* // Heterocycles. - 1992. - Vol. 34, No. 9. - P. 1813-1828.
96. Hatano T., Aga Y., Shintani Y., et al. Minor flavonoids from licorice // Phytochem. - 2000. - Dec. 55 (8). - P. 959-963.
97. Hatano T., Kagawa H., Yasuhara T., Oruda T. Two new flavonoids and other constituents in licorice root: their relative astringency and radical scavenging effects // Chem. Pharm. Bull. - 1988. - Vol. 36, No. 6. - P. 2090-2097.
98. Saitoh T., Noguchi H., Shibata S. A new isoflavone and corresponding isoflavanone of licorice root // Chem. Pharm. Bull. - 1978. - Vol. 26, No. 1. - P. 144-147.
99. Reiners W. 7-Hydroxy-4'-methoxy-isoflavan (Formononetin) aus *Sussholzwurzel* // Experientia. - 1966. - Vol. 22, fasc. 6. - P. 359.
100. Elgamal M.H.A., Fayez M.B.E. Isolation of formononetin from the root of *Glycyrrhiza glabra* L. collected locally // Indian J. Chem. - 1972. - Vol. 10, No. 1. - P. 128.
101. Chang U., Xu Q., Zhu D., Sing G. Isolation and structural elucidation of liconolignan from *Glycyrrhiza uralensis* // Yaoxue Xuebao. - 1983. - Vol. 18, No. 1. - P. 45-50 (Chem. Abstr. - 1983. - Vol. 99, No. 67496).
102. Liu J.H., Yang S.S., Fu Y.Q. et al. Studies on chemical constituents from *Glycyrrhiza pallidiflora* Maxim // Yao Hsueh Hsueh Pao. - 1990. - Vol. 25, No. 9. - P. 689-693.
103. Bharadwaj D.K., Singh R. Glyzaglabrin, a new isoflavone from *Glycyrrhiza glabra* // Curr. Sci. (India). - 1977. - Vol. 46, No. 21. - P. 753.
104. Kinoshita T., Saitoh T., Shibata T.R. A new isoflavone from licorice root // Chem. Pharm. Bull. - 1978. - Vol. 26, No. 1. - P. 141-143.
105. Shibono M., Henmi A., Matsumoto Y., et al. Studies on the index compounds for HPLC analysis of *Glycyrrhiza uralensis* // Heterocycles. - 1997. - Vol. 45, No. 10. - P. 2053-2060.
106. Kaneda M., Saitoh T., Litaka Y., Shibata S. Chemical studies on the oriental plant drugs. Structure of licoricone, a new isoflavone from licorice root // Chem. Pharm. Bull. - 1973. - Vol. 21, No. 6. - P. 1338-1341.
107. Hatano T., Fukuda T., Miyase T., et al. Phenolic constituents of licorice. Structure of glicoricone and licofuranone and inhibitory effects of licorice constituents on monoamine oxidase // Chem. Pharm. Bull. - 1991. - Vol. 39, No. 5. - P. 1238-1243.
108. Kinoshita T., Saitoh T., Shibata S. The occurrence of one isoflavene and the corresponding isoflavone in licorice root // Chem. Pharm. Bull. - 1976. - Vol. 24, No. 5. - P. 991-994.
109. Mitscher L.A., Yuong H., Clark D., et al. Antimicrobial agents from higher plants // Lloydia. - 1980. - Vol. 43, No. 2. - P. 259-269.
110. Li W., Asada Y., Koike K. et al. Flavonoids from *Glycyrrhiza pallidiflora* hairy root cultures // Phytochem. - 2001. - Vol. 58, No. 4. - P. 595-598.
111. Zhang Y.M., Xu X.D., Hu B.H. et al. Isoflavones from *Glycyrrhiza eurycarpa* // YaoXue XueBao. - 1997. - Vol. 32, No. 4. - P. 301-304.
112. Shibata S., Saitoh T. Flavonoid compounds in licorice root // J. Indian Chem. Soc. - 1978. - Vol. 55, No. 11. - P. 1184-1191.
113. Ingham J.L. An isoflavan phytoalexin of *Glycyrrhiza glabra* // Phytochem. - 1977. - Vol. 16, No. 9. - P. 1457-1458.
114. Shibata S., Saitoh T. The chemical studies on the oriental plant drugs. Some new constituents of licorice root (1). The structure of licoricidin // Chem. Pharm. Bull. - 1968. - Vol. 16, No. 10. - P. 1932-1936.
115. Fukai T., Toyono M., Nomura T. On the structure of licoricidin // Heterocycles. - 1988. - Vol. 27, No. 10. - P. 2309-2313.
116. Saitoh T., Kinoshita T., Shibata S. New isoflavan and flavanone from licorice root // Chem. Pharm. Bull. - 1976. - Vol. 24, No. 4. - P. 752-755.
117. Bharadwaj D.K., Seshardi T.R., Tirunvakata R., Singh R. Glyzarin, a new isoflavone from *Glycyrrhiza glabra* // Phytochem. - 1977. - Vol. 16, No. 3. - P. 402-403.
118. Kinoshita T., Saitoh T., Shibata T.R. A new 3-aryl coumarin from licorice root // Chem. Pharm. Bull. - 1978. - Vol. 26, No. 1. - P. 135-140.
119. Harborne J.B., Mabry T.J. The flavonoids: Advance in research. - London: N-Y, 1982.
120. Zeng L., Fukai T., Nomura T., et al. Four new prenylated flavonoids, glyasperins A, B, C and D from the roots the *Glycyrrhiza aspera* // Heterocycles. - 1992. - Vol. 34, No. 3. - P. 575-588.
121. Zeng L., Lou Z.C., Zhang R.Y. Quality evaluation of Chinese licorice // Yaoxue Xuebao. - 1991. - Vol. 26, No. 10. - P. 788-791.
122. Baba M., Asano R., Okada Y. et al. Studies of the Egyptian traditional folk medicines. III. A new diprenylated 3-aryl coumarin from Egyptian licorice // Heterocycles. - 1999. - Vol. 51, No. 2. - P. 387-391.
123. Kan Y.-M., Wang R.-D. Constituents of *Glycyrrhiza pallidiflora* // Fitoterapia. - 1994. - Vol. 65, No. 1. - P. 91.
124. Shiozawa T., Urata S., Kinoshita T., Saitoh T. Revised structures of glycyrol and isoglycyrol, constituents of the root of *Glycyrrhiza uralensis* // Chem. Pharm. Bull. - 1989. - Vol. 37, No. 8. - P. 2239-2240.
125. Saitoh T., Shibata S. Chemical studies on the oriental plant drugs. Some new constituents of licorice root (2). Glycyrol, 5-O-methylglycyrol and isoglycyrol // Chem. Pharm. Bull. - 1969. - Vol. 17, No. 3. - P. 729-734.
126. Wang C.L., Zhang R.Y., Han Y.S., et al. Chemical studies of coumarins from *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. // Yaoxue Xuebao. - 1991. - Vol. 26, No. 2. - P. 147-151 (Chem. Abstrs. - 1991. - Vol. 115, No. 68400).
127. Zeng L., Fukai T., Nomura T., et al. Phenolic constituents of *Glycyrrhiza* species. Part. 10. Glyasperin E, a new 3-phenoxychromen-4-one derivative from the roots of *Glycyrrhiza aspera* // J. Chem. Soc. Perkin Trans, Part. 1. - 1993. - No. 10. - P. 1153-1159.
128. Gollapudi S.E., Telikepalli H., Keshavarz-Shokri A., et al. Glepidotin C a minor antimicrobial dibenzyl from *Glycyrrhiza lepidota* // Phytochem. - 1989. - Vol. 28, No. 12. - P. 3556-3557.
129. Аммосов А. С. Химическое исследование и комплексная переработка солодки: Автореф. дис. ... к. фарм. н. - Харьков, 1988.
130. Амирова Г.С., Кирьялов Н.П. К хемосистематике родов *Glycyrrhiza* L. и *Meristotropis* Fisch. et Mey. фло-

- ры СССР // Журн. общей биологии. - 1989. - Т. 50., № 2. - С. 184-188.
131. Литвиненко В.И., Попова Т.П., Аммосов А.С. Гликофлавоноиды // Технология и стандартизация лекарственных: Сб. науч. тр. - Т. 2. - Харьков: ИГ «РИРЕГ», 2000. - С. 81-199.
132. Kitagawa I., Zhou J.L., Sakagami M. et al. Licorice-saponins A, B, C, D and E, five new oleanene-type triterpene oligoglycosides from chinese *Glycyrrhiza radix* // Chem. Pharm. Bull. - 1988. - Vol. 36, No. 9. - P. 3710-3713.
133. Ayabe S., Furuya T. Studies on plant tissue cultures. Pt 36. Biosynthesis of a retrochalcone, echinatin, and other flavonoids in the cultures cells of *Glycyrrhiza echinata*. A new route to a chalcone with transposed A and B-ring // J. Chem. Soc. Perkin Trans. Pt. 1. - 1982. - No. 11. - P. 2725-2734.
134. Ayabe S. Regulation of flavonoid biosynthesis in cultured *Glycyrrhiza echinata* cells // Plant Tissue Cult. Lett. - 1989. - Vol. 6, No. 3. - P. 113-118.
135. Ayabe S., Yoshikawa T., Furuya N. Biosynthesis of retrochalcone and related flavonoids in the tissue cultura // Plant tissue cultura. - Proc. 5th Intr. Cong. Plant Tissue and Cell Culture. - Tokyo, 1982. - P. 379-380.
136. Saitoh T., Shibata S. New type chalcone from licorice root // Tetrahedron Lett. - 1975. - No. 50. - P. 4461-4462.
137. Kirikae Y., Sakurai M., Furuno T., et al. Biosynthesis of a dibenzoylmethane, licodione, in cultured alfalfa cells induced by yeast extract // Biosci., Biotechnol., Biochem. - 1993. - Vol. 57, No. 8. - P. 1353-1354 (Chem. Abstrs. - 1993. - Vol. 119, No. 23, 245730 g).
138. Нафанайлова И.И. К вопросу о полиморфизме у видов секции *Glycyrrhiza* Boiss рода *Glycyrrhiza* L. // Ботанический материал гербария Ин-та ботаники АН КазССР. - Вып. 15. - Алма-Ата, 1987. - С. 54-58.
139. Гранкина В.П. К вопросу о полиморфизме солодки уральской // 3-й симпозиум по изучению и использованию солодки в нар. хоз-ве СССР: Материалы науч. сообщений. - Ашхабад, 1988. - С. 43-44.
140. Гранкина В.П., Надежина Т.П. Солодка уральская. - Новосибирск: Наука. - 1991. - 152 с.
141. Ахтанова Н. К. Исследование халкон-флавановых препаратов солодки голой методом высокоэффективной жидкостной хроматографии: Автореф. дис. ... к.фарм.н. - М., 1991.
142. Тюкавкина Н.О., Литвиненко В.И., Ручкин В.С. та ін. Аналіз компонентів ліквіриту і халкориру методом високоефективної рідинної хроматографії // Фармац. журн. - 1992. - № 4. - С. 54-58.
143. Besley T.H., Ziegler H.W., Bell A.D. Separation of major components in licorice using high-performance liquid chromatography // J. Chromatogr. - 1979. - Vol. 175. - P. 350-355.
144. Tsukayama M., Fujimoto K., Horie N. Et.al. Synthesis of licoisoflavone A and related compounds // Bull. Chem. Soc. Jap. - 1985. - Vol. 58, No. 1. - P. 136-141.
145. Pirrung M.C., Lee Yong Rok Total synthesis and absolute configuration of pstdosemiglabrin, a platelet aggregation antagonist, and its diastereomer semiglabrin // J. Amer. Chem. Soc. - 1995. - Vol. 117, No. 17. - P. 4814-4821.
146. Надежина Т.П., Литвиненко В.И., Аммосов А.С. Хемосистематика родов солодка и раздельнолодочник // Тез. докл. XII Междунар. ботанического конгресса. - Т.1. - Л., 1975. - С. 28.
147. Литвиненко В.И., Аммосов А.С., Попова Т.П., Надежина Т.П. О межвидовых и внутривидовых различиях содержания флавоноидов у трех видов *Glycyrrhiza* L. // Хемосистематика и эволюционная биохимия высших растений: Тез. докл. - М., 1979. - С. 42-43.
148. Аммосов А. С., Литвиненко В. И., Попова Т. П. Использование солодки в мировой практике: Обзор патентных источников // Хим.-фармац. производство. Обзорн. информ. - Вып. 1. - М.: НИИЭМП, 1998. - 83 с.
149. Оболенцева Г.В., Литвиненко В.И., Аммосов А.С. и др. Фармакологические и терапевтические свойства препаратов солодки (обзор) // Хим.-фармац. журн. - 1999. - Т. 33, № 8. - С. 24-31.
150. Аммосов А.С., Литвиненко В.И. Природные тритерпеновые соединения родов *Glycyrrhiza* L. и *Meristotropis* Fisch. et Mey. (обзор) // Фармаком. - 2002. - № 4. - С. 30-48.

Резюме

Аммосов О.С., Литвиненко В.И.

Фенольні сполуки родів *Glycyrrhiza* L. і *Meristotropis* Fisch. et Mey.

Вперше узагальнені відомості про фенольні сполуки рослин близьких між собою родів *Glycyrrhiza* L. та *Meristotropis* Fisch. et Mey. Проведена біохімічна класифікація цих сполук, розглянуті питання їх хімічної будови. Показані перспективи подальшого вивчення та практичного застосування рослин зазначених родів.

Summary

Ammosov A.S., Litvinenko V.I.

Phenolic compounds of *Glycyrrhiza* L. and *Meristotropis* Fisch. Et Mey. genus

The data on phenolic compounds of plants of similar genera *Glycyrrhiza* L. and *Meristotropis* Fisch. Et Mey have been summarized for the first time. The biochemical classification of these compounds has been performed, the matters of their chemical structure have been considered. The outlooks of the following study and practical application of these genera are shown.

Литвиненко Василий Иванович (р. 1932).

Окончил Харьковский фармацевтический институт (1959). Д.х.н. (1990). Профессор (1991). Академик ИА Украины (2000). Зав. сектором химии и технологии фенольных препаратов ГП ГНЦЛС.

Аммосов Алексей Серафимович (р. 1940).

Окончил Ленинградский химико-фармацевтический институт. Работает в ГП ГНЦЛС (с 1970). К.фарм.н. (1988). Ст. науч. сотрудник сектора химии и технологии фенольных препаратов.

Готові лікарські засоби

УДК 615.453.6

Кучеренко Л.І., Groшовий Т.А., Калинюк Т.Г.

Львівський державний медичний університет ім. Д. Галицького

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

Вивчення впливу кількісних факторів на властивості таблеток тіотриазоліну, які одержані прямим пресуванням

Вивчений вплив кількості допоміжних речовин у складі таблеток тіотриазоліну, які одержані прямим пресуванням, на процес пресування та показники якості таблеток. Встановлено, що визначальний вплив на властивості таблеток тіотриазоліну має кількість натрію хлориду, цукрової пудри, Kollidon 17 PF і целюлози мікрокристалічної (марки МКЦ 102) в їх складі.

Тіотриазолін — оригінальний вітчизняний лікарський препарат, який застосовується як кардіопротекторний і гепатопротекторний засіб [2-3, 5,7]. На сьогодні препарат широко використовується в Україні, і з кожним роком до нього зростає інтерес лікарів. Медичним аспектам тіотриазоліну була присвячена науково-практична конференція, на якій були наведені результати наукових досліджень застосування препарату в кардіології, гепатології, гастроентерології, нефрології, травматології та ін. [1].

Фізичні та технологічні властивості порошку тіотриазоліну дозволяють, за певних умов, одержати таблетки прямим пресуванням. Спроба одержати таблетки тіотриазоліну прямим пресуванням була зроблена О.В. Дуєвою [4]. Однак, при апробації складу та технології таблеток тіотриазоліну в заводських умовах було встановлено, що одержати таблетки зазначеним методом неможливо через їх низьку міцність та сильну гігроскопічність.

Низька пресуємість порошку тіотриазоліну та його висока гідрофільність роблять цікавим вивчення технологічних властивостей допоміжних речовин. В останні роки на фармацевтичному ринку з'явилися нові допоміжні речовини, використання яких дозволяє одержувати таблетки прямим пресуванням. Це дало можливість шляхом добору складу допоміжних речовин одержати таблетки тіотриазоліну методом прямого пресування.

Раніше [6] нами було вивчено 16 допоміжних речовин, які найчастіше використовуються для одержання таблеток прямим пресуванням, і найбільш перспективні з них були відібрані для подальших досліджень.

Метою даної роботи стало вивчення впливу кількості допоміжних речовин на основні показники якості таблеток тіотриазоліну.

Експериментальна частина

Із чотирьох груп вивчених раніше допоміжних речовин для подальших досліджень відібрані по дві найбільш перспективні речо-

Таблиця 1

Кількісні фактори та їх рівні

Фактор	Рівні фактору	
	нижній	верхній
x ₁ - кількість натрію хлориду, г	0	0.014
x ₂ - кількість цукру, г	0	0.014
x ₃ - кількість Kollidon 17PF, г	0	0.013
x ₄ - кількість ПВП, г	0	0.013
x ₅ - кількість МКЦ 102, г	0	0.014
x ₆ - кількість Prosolv, г	0	0.014
x ₇ - кількість тальку, г	0	0.006
x ₈ - кількість натрію кроскармелози, г	0	0.006
x ₉ - кількість кислоти стеаринової, г	0	0.002
x ₁₀ - кількість ПЕГ 4000, г	0	0.004

вини. Крім цього, як змінні фактори вивчалися кількість кислоти стеаринової та ПЕГ 4000, які раніше у складі таблеток були зафіксовані на постійному рівні. Відібрані допоміжні речовини вивчалися за їх кількісним впливом на процес пресування та показники якості таблеток: якість поверхні таблеток, однорідність маси, стійкість до роздавлювання, стиранисть, розпадання.

Перелік кількісних факторів та їх рівні наведені в Табл. 1.

Для вивчення десяти кількісних факторів використали дробовий факторний експеримент типу 2^{10-6} . При розробці складу таблеток тіотриазоліну, згідно плану експерименту, у тих випадках, коли кількість допоміжних речовин була менше 0.1 г, вміст допоміжних речовин у складі таблеток тіотриазоліну довели сумішшю лактози та крохмалю картопляного (1:1) до 0.1 г. Оскільки лактоза та крохмаль картопляний використовувалися при вивченні кількісних факторів на нижньому рівні, їхній вплив на показники якості таблеток на даному етапі досліджень не розглядався.

Матриця планування експерименту та результати дослідження якості таблеток тіотриазоліну наведені в Табл. 2.

Показник y_1 оцінювався за п'ятибальною шкалою. При цьому враховували: рівномірність заповнення матриці порошковою масою, силу виштовхування, стан бічної

кромки, однорідність і рівномірність поверхні таблеток.

Взаємозв'язок між кількісними факторами, що вивчалися, та якістю поверхні та процесом пресування таблеток тіотриазоліну (y_1) описується таким рівнянням регресії:

$$y_1 = 3.31 + 0.31x_1 - 0.56x_2 - 0.06x_3 - 0.06x_4 - 0.06x_5 + 0.06x_6 + 0.06x_7 - 0.06x_8 + 0.43x_9 + 0.18x_{10}$$

(У цьому та нижченаведених рівняннях регресії курсивом позначені статистично незначущі коефіцієнти).

Аналіз рівняння регресії показав, що зі збільшенням кількості натрію хлориду, кислоти стеаринової та ПЕГ 4000 процес пресування та якість поверхні таблеток тіотриазоліну покращуються. Навпаки, використання цукрової пудри погіршує процес пресування і сприяє прилипанню таблеток до пуансонів. Інші шість факторів у межах вивчених інтервалів на процес пресування таблеток тіотриазоліну не впливають.

Взаємозв'язок між кількісними факторами, що вивчалися, та відхиленням від середньої маси таблеток тіотриазоліну (y_2) описується таким рівнянням регресії:

$$y_2 = 4.13 + 0.35x_1 - 0.33x_2 + 0.55x_3 + 0.30x_4 - 0.22x_5 - 0.40x_6 + 0.03x_7 + 0.45x_8 - 0.19x_9 + 0.82x_{10}$$

Згідно з рівняннями регресії, при використанні цукрової пудри, МКЦ 102 і Prosolv

Таблиця 2

Матриця планування експерименту та результати дослідження якості таблеток тіотриазоліну

№ пп	x ₁	x ₂	x ₃	x ₄	x ₅	x ₆	x ₇	x ₈	x ₉	x ₁₀	y ₁	y ₂	y ₃	y ₄	y ₅
1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	3	6.67	25.7	0.39	6.0
2	-	+	+	+	-	-	-	+	-	-	2	6.59	35.3	3.00	5.0
3	+	-	+	+	-	-	+	-	-	+	4	6.76	41.4	0.88	6.0
4	-	-	+	+	+	+	-	-	+	-	4	2.15	37.9	0.96	8.0
5	+	+	-	+	-	-	-	-	+	-	3	2.81	30.1	4.17	4.0
6	-	+	-	+	+	+	+	-	-	+	3	3.63	46.1	0.87	3.0
7	+	-	-	+	+	+	-	+	-	-	3	2.80	56.2	4.44	6.0
8	-	-	-	+	-	-	+	+	+	+	4	4.10	28.4	1.58	6.0
9	+	+	+	-	-	+	-	-	+	+	4	3.65	61.2	0.48	5.0
10	-	+	+	-	+	-	+	-	-	-	1	1.12	61.9	0.37	6.0
11	+	-	+	-	+	-	-	+	-	+	4	6.38	60.5	2.63	5.0
12	-	-	+	-	-	+	+	+	+	-	4	4.22	41.4	1.04	4.0
13	+	+	-	-	+	-	+	+	+	-	4	3.03	36.9	2.00	5.0
14	-	+	-	-	-	+	-	+	-	+	2	2.95	54.4	0.42	4.0
15	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	4	3.80	42.6	1.10	4.0
16	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	4	5.52	38.2	3.72	4.0

відхилення від середньої маси таблеток тіотриазоліну зменшується, тобто зазначені речовини покращують однорідності маси. Навпаки, використання натрію хлориду, Kollidon 17PF, ПВП, натрію кроскармелози та ПЕГ 4000 призводить до збільшення відхилення від середньої маси. Фактори x_7 і x_9 на цей показник якості таблеток не впливають.

Взаємозв'язок між кількісними факторами, що вивчалися, та стійкістю таблеток тіотриазоліну до роздавлювання (y_3) описується таким рівнянням регресії:

$$y_3 = 43.63 + 0.68x_1 + 0.31x_2 + 2.05x_3 - 6.00x_4 + 1.78x_5 + 2.05x_6 - 3.06x_7 - 1.28x_8 - 6.16x_9 + 0.85x_{10}$$

Аналіз рівняння регресії показує, що вплив кількісних факторів, що вивчалися, на показник y_3 можна навести у вигляді такої послідовності: $x_9 > x_4 > x_7 > x_3 = x_6 > x_5 > x_8 > x_{10}$ при незначущості факторів x_1 і x_2 . При використанні Kollidon 17PF, Prosolv, МКЦ 102 та ПЕГ 4000 стійкість до роздавлювання таблеток тіотриазоліну підвищується. Використання магнію стеарату, ПВП, тальку та натрію кроскармелози призводить до зменшення стійкості таблеток тіотриазоліну до роздавлювання. На даному етапі дослідження одержали таблетки тіотриазоліну з високою стійкістю до роздавлювання.

Взаємозв'язок між кількісними факторами, що вивчалися, та стираністю таблеток тіотриазоліну (y_4) описується таким рівнянням регресії:

$$y_4 = 1.75 + 0.26x_1 - 0.29x_2 - 0.53x_3 + 0.28x_4 + 0.16x_5 - 0.54x_6 - 0.72x_7 + 0.18x_8 + 0.04x_9 - 0.38x_{10}$$

Відповідно до рівняння регресії, вплив кількісних факторів, що вивчалися, на y_4 можна навести у вигляді такої послідовності: $x_7 > x_6 > x_3 > x_{10} > x_4 > x_1 > x_8 > x_5$ при незначущості фактора x_9 . Встановлено, що при використанні тальку, Kollidon 17PF, Prosolv, ПЕГ 4000 та цукрової пудри стираність таблеток тіотриазоліну зменшується, а при використанні натрію хлориду, ПВП, натрію кроскармелози і МКЦ 102 - збільшується. Відзначимо, що тільки у семи із шістнадцяти серій дослідів втрата в масі від вихідної маси випробуваних таблеток при визначенні стираності становила менше 1%.

Взаємозв'язок між кількісними факторами, що вивчалися, та розпаданню таблеток тіотриазоліну (y_5) описується таким рівнянням регресії:

$$y_5 = 5.06 + 0.06x_1 - 0.31x_2 + 0.56x_3 + 0.43x_4 + 0.31x_5 - 0.06x_6 - 0.06x_7 + 0.06x_8 + 0.18x_9 - 0.18x_{10}$$

Відповідно до рівняння регресії, вплив на показник y_5 кількісних факторів, що вивчалися, можна навести у вигляді такої послідовності: $x_3 > x_4 > x_5 > x_9 = x_{10}$ при статистичній незначущості факторів x_1 , x_6 , x_7 і x_8 . При використанні цукрової пудри та ПЕГ 4000 час розпадання таблеток тіотриазоліну зменшується, а при використанні Kollidon 17PF, ПВП, МКЦ 102 та магнію стеарату - збільшується. У всіх серіях дослідів час розпадання таблеток тіотриазоліну не перевищував 10 хв.

Вивчені допоміжні речовини не впливають на стабільність препарату у процесі зберігання протягом 2 років.

Проведені дослідження дозволили прослідкувати, як впливає кожний із десяти кількісних факторів, що вивчалися, на основні показники якості таблеток тіотриазоліну. За вивченими показниками із подальших досліджень доцільно виключити фактори: x_1 , x_6 , x_7 і x_8 , а фактори x_9 і x_{10} стабілізувати на кращих для них рівнях.

Так, ПВП суттєво зменшує стійкість таблеток тіотриазоліну до роздавлювання, підвищує їх стираність, збільшує відхилення від середньої маси та сповільнює час розпадання. За всіма показниками ПВП поступається Kollidon 17 PF, тому його із подальших досліджень виключили.

Використання Prosolv сприяє покращенню однорідності маси таблеток тіотриазоліну, підвищує їх стійкість до роздавлювання, зменшує стираність. Prosolv за багатьма показниками має перевагу над МКЦ 102 і добру перспективу для подальших досліджень. Але ця допоміжна речовина поки не зареєстрована в Україні, що змусило нас відмовитися від її використання у подальших дослідженнях.

Використання тальку веде до зменшення стираності таблеток тіотриазоліну, однак суттєво зменшує їх стійкість до роздавлювання. Ця речовина із подальших досліджень була виключена.

Введення натрію кроскармелози до складу таблеток тіотриазоліну погіршує їх основні показники (однорідність маси, стійкість до роздавлювання, стираність), тому ця речовина теж була виключена із подальших досліджень.

Кислота стеаринова суттєво покращує процес пресування таблеток тіотриазоліну й якість їхньої поверхні, однак зменшує стійкість до роздавлювання та збільшує час розпадання. Як показали досліди, на цьому та наступних етапах дослідження без змащувальної речовини одержати таблетки тіотриазоліну з якісною поверхнею неможливо, але вміст кислоти стеаринової у препараті не має перевищувати 1 %.

Використання ПЕГ 4000 покращує більшість показників якості таблеток тіотриазоліну (зовнішній вигляд, стійкість до роздавлювання, стиранисть), однак погіршує однорідність їх маси. Доцільно вводити 2 % цієї речовини від маси таблеток тіотриазоліну.

Висновки

1. Вивчено вплив десяти кількісних факторів на процес пресування і показники якості таблеток тіотриазоліну.

2. Встановлено, що визначальний вплив на властивості таблеток тіотриазоліну, які одержані прямим пресуванням, має кількість натрію хлориду, цукрової пудри, Kollidon 17 PF і целюлози мікрокристалічної (марки МКЦ 102) в їх складі.

ЛІТЕРАТУРА

1. Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики: Зб. наук. ст. - Випуск VIII. - Запоріжжя, 2000. - 255 с.
2. Виговський В.П. Застосування тіотриазоліну при хронічних гепатитах. - Ліки. - 1994. - № 1-3.
3. Дроговоз С.М., Салтикова С.І. Механізм гепатозахисної дії тіотриазоліну // Вісник фармації. - 1994. - № 5-6. - С. 80-84.
4. Дуева О.В. Биофармацевтическое обоснование состава и технологии лекарственных форм с тиотриазолином: Автор. дис. ... к.фарм.н. - Харьков, 1987. - 25 с.
5. Дунаев В.В., Крайдашенко О.В., Березин А.Е. Применение нового кардиопротекторного средства тиотриазолина в терапии ишемической болезни сердца у лиц старшего возраста // Экспериментальная и клиническая фармакология - 1996. - Т. 59, № 1 - С. 21-23.
6. Кучеренко Л.І., Грошовий Т.А. Порівняльна оцінка допоміжних речовин при отриманні таблеток тіотриа-

золіну прямим пресуванням // Наука і соціальні проблеми суспільства: медицина, фармація, біотехнологія: Тези доп. III Міжнар. наук. практ. конф. - Ч. 1. - Х.: Вид-во НфаУ, 2003. - С. 178.

7. Тиотриазолин - достижения и перспективы применения в гепатологии / Н.А. Волошин, А.Д. Визир, В.В. Дунаев и др. // Зб. наук. пр. співробітників КМАПО ім П. Шупика. - Київ, 2000. - Вип. 9. - Книга 4. - С. 30 - 36.

Резюме

Кучеренко Л.І., Грошовий Т.А., Калинюк Т.Г.

Изучение влияния количественных факторов на свойства таблеток тиотриазолина, полученных прямым прессованием

Изучено влияние количества вспомогательных веществ в составе таблеток тиотриазолина, полученных прямым прессованием, на процесс прессования и показатели качества таблеток. Установлено, что определяющее влияние на свойства таблеток тиотриазолина имеет количество натрия хлорида, сахарной пудры, Kollidon 17 PF и целлюлозы микрокристаллической (марки МКЦ 102) в их составе.

Summary

Kucherenko L.I., Groshevy T.A., Kalinuyk T.G.

Study of quantitative factors influence on properties of Thiotriazoline tablets manufactured by direct compression

An influence of excipient quantity in Thiotriazoline tablets, manufactured by direct compression, on the compression process and tablet quality performance was studied. It was established that the quantity of sodium chloride, powdered sugar, Kollidon 17 PF and microcrystalline cellulose (MCC 102 grade) in Thoitriazoline tablets composition make a defining impact on the characteristics of ones.

Кучеренко Людмила Іванівна. Здобувач кафедри технології ліків і біофармації Львівського державного медичного університету ім. Д. Галицького.

Грошовий Тарас Андрійович. Д.фарм.н. (1989). Професор (1990). Зав. кафедри фармацевтичних дисциплін Тернопільської державної медичної академії ім. І.Я. Горбачевського.

Калинюк Тимофій Григорович. Д.фарм.н. Професор. Завідувач кафедри технології ліків і біофармації Львівського державного медичного університету ім. Д. Галицького.

УДК 615.012:615.453.6

Гладух Є.В., Пашнев П.Д.
Національний фармацевтичний університет

Розробка складу та технології таблеток альтану

Вивчені фізико-хімічні та технологічні властивості поліфенольних комплексів альтану, таніну, сумаху та скумпії. Розроблено склад та технологію таблеток альтану. Досліджено вплив допоміжних речовин на показники якості таблеток та вивчена кінетика вологопоглинання порошків при 100 % відносній вологості.

Виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки - широко розповсюджене захворювання і зустрічається з частотою від 3 до 18 випадків на 1000 осіб. За статистичними даними, у світі виразковою хворобою шлунка та дванадцятипалої кишки хворіє 10-20 % усього дорослого населення. У 1998 році в Україні зареєстровано близько 5 мільйонів таких хворих. Із них прооперовано близько 30000 осіб, більшість з яких на все життя залишилися інвалідами. Висока захворюваність, часті рецидиви, тривала непрацездатність хворих — все це дозволяє віднести проблему виразкової хвороби до найбільш актуальних у сучасній медицині [1].

Прогнози гастроентерологів щодо подальшого рівня захворюваності шлунково-кишкового тракту вказують на його підвищення, причому переважатимуть патології, у розвитку яких основна роль належить струсовим, дискінетичним, імуніалергійним і метаболічним факторам. Насамперед, це відноситься до виразкової хвороби. Постійні струсові стани, погіршення харчування, неврози, неможливість проведення диспансеризації та профілактичних заходів призводять до збільшення кількості ускладнень і рецидивів хвороби [2].

У терапії виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки застосовуються майже 500 фармакологічних препаратів. Тому вона має бути комплексною й індивідуалізованою. Лікування будується за патогенетичним типом і направлене на усунення пошкоджуючої дії кислотно-пептидного чинника шлункового соку, нормалізацію моторно-евакуаторної функції шлунка та дванадцятипалої кишки, ліквідацію нейрогуморальних порушень, відновлення захисних сил і стимуляцію процесів регенерації слизової оболонки. Крім того, наявність специфічних бактерій у 70 % хворих диктує необхідність спеціальної антибактеріальної терапії.

Останнім часом гастроентерологи знову звернули увагу на використання в лікуванні виразкової хвороби фітопрепаратів. Це по-

в'язано з рядом їх переваг порівняно із синтетичними засобами: різноманітність фармакодинамічних ефектів лікарської рослинної сировини, можливість індивідуалізованого вибору фітопрепарату з урахуванням супутніх захворювань, мінімальний негативний вплив на організм, незначна токсичність, відсутність звикання й алергічних реакцій. Завдяки цим властивостям фітопрепарати можуть застосовуватися у терапії хронічних форм і у профілактиці запальних процесів шлунково-кишкового тракту протягом тривалого часу. Крім того, вони мають відносно низьку вартість і практично не мають аналогів серед синтетичних лікарських засобів [3].

Фітотерапевтичне лікування має бути тривалим, курсами близько 1.5-2 місяців. Його слід проводити як в період ремісії, так і для профілактики можливого осіннього та весняного загострення. Найкращі результати дає застосування рослин, що проявляють бактерицидну, протизапальну, спазмолітичну, анксиолітичну, кровоспинну, регенеруючу й імуномодуючу дію [4]. Серед рослинних засобів найширшого застосування знайшли препарати солодки (Ліквіритон), календули (Калефлон, Калевіт), скумпії (Флакумін), шипшини (Ліпохромін), подорожника великого (Плантаглюцид), горобини звичайної (Сорбілін) та ін. [5, 6].

Співробітниками ДП ДНЦЛЗ та НФаУ одержана оригінальна субстанція альтан — новий противиразковий препарат, отриманий із шишок вільхи клейкої і вільхи сірої, що є комплексом речовин поліфенольної природи — похідних елаготанінів. Дія препарату на слизову оболонку шлунка пов'язана зі здатністю рослинних полімерів у малих дозах виявляти ущільнюючий вплив на клітинні мембрани. Альтан виявляє протизапальну, антиоксидантну, в'язучу й антимікробну дію при гастритах, виразковій хворобі шлунка, неспецифічних виразкових колітах й ентероколітах.

Метою проведених досліджень стала розробка оптимального складу та технології таблетованої лікарської форми альтану.

Об'єкти та методи дослідження

Об'єктом досліджень була субстанція альтан. Для визначення закономірностей процесу таблетування поліфенолів рослинного походження в експерименті були використані танін, кислота елагова та поліфенольні комплекси скумпії та сумаху. Поліфенольні комплекси одержували за відомою методикою [7].

Розчинність поліфенолів у полярних та неполярних розчинниках, які можуть використовуватися в технології твердих лікарських форм, встановлювали за фармакопейною методикою [8].

Для вивчення вологопоглинання субстанцій їх розташовували у замкнутому просторі, де за допомогою води підтримували постійну 100 % вологість повітря. Вміст вологи визначали експрес-вологоміром протягом 30 діб.

Як допоміжні речовини застосовували крохмаль, цукор, лактозу, целюлозу мікрокристалічну, кальцію стеарат. Для поліпшення технологічних властивостей порошки піддавали вологому гранулюванню. Були застосовані такі зволожувачі: вода очищена, спирт етиловий, розчини крохмалю, желатину та метилцелюлози.

Таблетки діаметром 5 мм і середньою масою 0.05 г одержували на настільній таблетковій машині типу НТМ – 01Е пуансонами.

Одержані таблетки аналізували за зовнішнім виглядом, стійкістю до роздавлювання, розпаданням, стираністю та середньою масою [8].

Результати дослідження та їх обговорення

Поліфенольні комплекси мають різну ступінь розчинності в полярних і неполярних розчинниках (Табл. 1). Так, всі поліфенольні комплекси легко розчинні у димексиді, гліцерині, ПЕО-400 та пропіленгліколі, практично не розчинні у неполярних розчинниках (рослинні олії та мінеральні масла), мало розчинні у спирті етиловому. Суттєва різниця спостерігається при розчиненні поліфенолів у воді. Тільки танін розчинний у воді. Це обумовлено тим, що він представляє собою індивідуальну речовину, а інші поліфенольні комплекси – сумарні препарати, які складаються з елагової та гислової кислот, етилгалатів, альнітаніну. Причому, в альтані, екстрактах сумаху та скумпії переважають останні поліфенольні складові, що і обумовлює їх нерозчинність у воді. У спирті етиловому легко розчинний лише танін. Можна передбачити, що рослинні комплекси, які мають у своєму

Таблиця 1

Розчинність поліфенольних комплексів

Розчинник	Розчинність (співвідношення з розчинником)				
	альтан	танін	кислота елагова	поліфенольні комплекси	
				сумаху	скумпії
Вода очищена	практично не розчинний	легко розчинний (1:10)	практично не розчинна	практично не розчинні	практично не розчинні
Гліцерин	розчинний (1:30)	легко розчинний (1:5)	розчинна (1:30)	легко розчинні (1:10)	легко розчинні (1:10)
Димексид	легко розчинний (1:5)	легко розчинний (1:5)	легко розчинна (1:5)	легко розчинні (1:5)	легко розчинний (1:5)
Пропіленгліколь	розчинний (1:20)	розчинний (1:30)	розчинна (1:20)	розчинні (1:20)	розчинні (1:20)
Поліетиленоксид -400	легко розчинний (1:10)	легко розчинний (1:10)	легко розчинна (1:10)	легко розчинні (1:10)	легко розчинні (1:10)
Олія рослинна (кукурудзяна)	практично не розчинний	практично не розчинний	практично не розчинна	практично не розчинні	практично не розчинні
Масло мінеральне (вазелинове)	практично не розчинний	практично не розчинний	практично не розчинна	практично не розчинні	практично не розчинні
Спирт етиловий 96 %	мало розчинний	легко розчинний	мало розчинна	мало розчинні	мало розчинні

складі незначну кількість вільних фенолкарбонових кислот (елагова, галова, дегідрогалова та ін.) будуть поводити себе у різних розчинниках подібно альтану, і навпаки, препарати, що містять переважно вільні кислоти і незначну кількість ефірних поліфенольних сполук, вестимуть себе подібно таніну.

Таким чином, визначення розчинності поліфенольних комплексів дозволяє передбачити можливість використання як води очищеної так і спирту етилового в якості зв'язувальних речовин для виробництва таблеток методом попередньої вологої грануляції.

Встановлено [9], що всі досліджувані субстанції являють собою полідисперсні порошки бурого кольору зі слабким характерним запахом. Форма часток порошку ізодіаметрична, це безформні брилки середнім розміром 100 мкм. Фізико-хімічні та технологічні властивості рослинних поліфенолів (низькі показники пресуємості, і, як слідство, високі значення сили виштовхування таблеток, незначна стійкість таблеток до роздавлювання) вказують на неможливість застосування методу прямого пресування для одержання таблеток. Крім того, у процесі зберігання збільшується вологовміст субстанцій. Підвищення вологовмісту поліфенолів може призвести до зміни фізико-механічних властивостей таблеток, як при їх одержанні, так і у процесі зберігання.

У Табл. 2 наведені дані дослідження вологопоглинання сумішей поліфенолів із допоміжними речовинами. Встановлено, що протягом 30 діб спостережень агрегатний стан сумішей не змінювався. Приріст вологи в досліджуваних зразках склав від 0.3 % до 1.8 %,

що відбилося на показниках якості таблеток, одержаних із них після зберігання протягом 30 діб. Ці дослідження були спрямовані на вивчення питань, пов'язаних із фізико-механічними змінами під час зберігання одержаних таблеток (кришіння, ущільнення картасу таблетки та ін.).

Вибір допоміжних речовин для таблеток альтану обмежений тим, що при взаємодії дубільних речовин із речовинами лужного характеру відбувається гідроліз, а при взаємодії із солями важких металів, такими як магнію окис, магнію карбонат основний та ін., - комплексоутворення. Крім того, призначення препарату як гепатопротектора не дозволяє використовувати в таблетках аеросил, тальк та інші допоміжні речовини.

Враховуючи дані Табл. 2, доцільно включати до складу таблеток цукор та целюлозу мікрористалічну, які значно поліпшують фізико-хімічні та технологічні властивості таблеток альтану, зокрема – стійкість до роздавлювання та стираність таблеток. У зв'язку з цим готували суміші з різним вмістом цукру та целюлози мікрористалічної.

У Табл. 3 наведені склади таблеткових мас і представлені їх технологічні характеристики.

Найперспективнішим є пропис другого складу, але він містить тальк. Як вже було зазначено вище, препарат призначений для застосування в гастроентерології, і використання тальку матиме певний вплив на зниження фармакологічної активності препарату в цілому.

Враховуючи цю обставину, до складу таблеткової маси нами був введений напівсинте-

Таблиця 2

Вологовміст сумішей порошоків і показники якості таблеток

Склад суміші	Приріст вологи, %						Показники якості таблеток		
	вихідні дані	3 доби	5 діб	10 діб	20 діб	30 діб	розпадання, с	стійкість до розд., Н	стираність, %
Альтан - крохмаль (1:2)	3.02 ± 0.01	3.20 ± 0.02	3.32 ± 0.02	3.68 ± 0.04	3.88 ± 0.02	4.22 ± 0.02	194 ± 5.6	5.56 ± 0.66	8.22 ± 0.06
Альтан - глюкоза (1:2)	2.96 ± 0.02	3.20 ± 0.04	3.54 ± 0.02	3.70 ± 0.02	3.76 ± 0.04	3.88 ± 0.04	320 ± 2.4	23.46 ± 1.08	9.22 ± 0.02
Альтан - пудра цукрова (1:2)	3.06 ± 0.02	3.22 ± 0.02	3.34 ± 0.02	3.58 ± 0.01	3.70 ± 0.02	3.88 ± 0.01	356 ± 4.6	46.88 ± 1.44	2.54 ± 0.02
Альтан - лактоза (1:2)	2.98 ± 0.01	3.06 ± 0.01	3.24 ± 0.04	3.52 ± 0.01	3.68 ± 0.02	3.82 ± 0.01	588 ± 6.6	36.48 ± 1.02	5.28 ± 0.01
Альтан - целюлоза мікрористалічна (1:2)	3.00 ± 0.02	3.26 ± 0.01	3.38 ± 0.01	3.56 ± 0.02	3.72 ± 0.01	3.94 ± 0.01	602 ± 4.2	65.22 ± 1.24	2.66 ± 0.04

тичний наповнювач — целюлоза мікрокристалічна. Але це не призвело до поліпшення технологічних властивостей. Усі склади, що вивчалися, мають приблизно однакові значення плинності та пресуємості. Уведення до складу глюкози та целюлози мікрокристалічної дещо підвищило пресуємість маси, але домогтися значних збільшень одночасно пресуємості та плинності ми не змогли. Таким чином, для таблеток альтану неможливо застосування методу прямого пресування із допоміжними речовинами, що досліджувалися, як найперспективнішого у технологічному відношенні.

Таким чином, із наведених складів найперспективнішим слід вважати склад № 1, так як він, у порівнянні з іншими, містить менше допоміжних речовин і має приблизно однакові фізико-хімічні та технологічні властивості. Цей склад і був використаний нами у подальшій роботі.

Для розробки якісних таблеток альтану використовували метод попередньої вологої грануляції.

Згідно з літературними даними, як зв'язувальну речовину при вологому гранулюванні для гідрофобних, гігроскопічних і нестійких препаратів, а також таких, що містять рослинні порошки та екстракти, використовують спирт етиловий різної концентрації, крохмальний клейстер та інші зволожувачі [10, 11, 12].

Для вивчення впливу зв'язувальних речовин на фізико-хімічні властивості грануляту та показники якості таблеток нами використовувались як зволожуючі агенти 5 % розчин желатину, 3 % і 5 % розчини метилцелюлози, 5 % крохмальний клейстер і 96 % спирт етиловий [11, 12].

Кількість зволожувача у кожному випадку визначали експериментально до отримання маси, що вільно гранулюється.

Грануляцію проводили шляхом протирання зволоженої (заздалегідь перемішаної протягом 10 хв до рівномірного розподілу компонентів) маси в грануляторі з діаметром сітки 2 мм.

Результати досліджень (Табл. 4) показали, що використання 5 % розчину желатину виключає одержання якісного грануляту (у цьому випадку спостерігається залипання маси до прес-інструменту). Крім того, при зволоженні 5 % розчином желатину таблетки не витримують вимоги ДФУ щодо розпадання, час розпадання перевищує 30 хв.

Застосування спирту етилового 96 % не поліпшило якості грануляту. При зволоженні спиртом етиловим таблетки мають нерівномірні вкраплення порошку альтану і швидко розпадаються. Крім того, таблетки не відповідають вимогам ДФУ щодо стираності.

При зволоженні 3 % і 5 % розчинами метилцелюлози відбувається ущільнення карма-

Таблиця 3

Технологічні характеристики таблеткових мас

№	Склад маси	Плинність, г/с	Пресуємість, Н	Вологовміст, %
1.	Альтан Пудра цукрова Крохмаль Кальцію стеарат	2.24 ± 0.02	21.6 ± 0.4	3.78 ± 0.02
2.	Альтан Пудра цукрова Крохмаль Тальк Кальцію стеарат	2.88 ± 0.04	22.4 ± 0.6	3.66 ± 0.04
3.	Альтан Целюлоза мікрокристалічна Крохмаль Кальцію стеарат	1.92 ± 0.02	20.2 ± 0.8	3.70 ± 0.01
4.	Альтан Целюлоза мікрокристалічна Глюкоза Кальцію стеарат	2.02 ± 0.04	16.4 ± 0.2	3.72 ± 0.02
5.	Альтан Пудра цукрова Целюлоза мікрокристалічна Кальцію стеарат	2.48 ± 0.04	23.6 ± 0.1	3.76 ± 0.02

Таблиця 4
Залежність основних технологічних властивостей гранулятів та показників якості таблеток від виду зволожувача

Параметри	Одиниці виміру	Середні значення із п'яти вимірів таблеткових мас, зволожених				
		5 % розчином желатину	5 % крохмальним клейстером	96 % спиртом етиловим	розчином метилцелюлози	
					3 %	5 %
Плинність	г/с	7.02 ± 0.01	13.02 ± 0.02	6.55 ± 0.02	4.94 ± 0.09	5.10 ± 0.08
Пресуємість (за стійкістю до роздавлювання)	Н	86.87 ± 0.49	38.38 ± 2.05	24.50 ± 0.56	27.44 ± 1.75	31.94 ± 0.67
Вологовміст	%	3.06 ± 0.08	2.45 ± 0.03	3.40 ± 0.01	4.40 ± 0.04	3.40 ± 0.03
Розпадання таблеток	с	2190 ± 10.0	360 ± 1.6	217 ± 2.0	960 ± 8.04	1010 ± 16.2
Стираність таблеток	%	0.26 ± 0.01	0.94 ± 0.02	4.65 ± 0.03	1.12 ± 0.03	1.01 ± 0.08

са таблеток у процесі зберігання, час розпадання має тенденцію до збільшення.

Оптимальним зволожувачем слід вважати 5 % крохмальний клейстер: таблетки мають достатню стійкість до роздавлювання, час розпадання становить 6 хв. Тому як зволожувач нами обраний 5 % крохмальний клейстер. Використання даного зволожувача дозволяє дражировати таблетки-ядра в котлі-обдукторі.

Аналіз показників якості таблеток, одержаних прямим пресуванням (Табл. 5), показав, що поряд із задовільними значеннями розпадання таблеток і стійкості до роздавлювання, відзначається їх висока стираність. Хоча для таблеток, покритих оболонкою, цей показник не визначається, ми вважаємо, що при розробці якісних таблеток стираність має першорядне значення, тому що дозволяє прогнозувати поведінку таблеток у дражировальному котлі (відповідно до вимог ДФУ цей показник не має перевищувати 1.0 %).

Таким чином, для одержання якісних таблеток альтану нами запропонований метод

вологої грануляції й обрано 5 % крохмальний клейстер як зволожувач таблеткової маси; кількість зволожувача визначали експериментально, його вміст у таблетковій масі склав 10-10.5 %.

Висновки

1. Вивчено фізико-хімічні та технологічні властивості поліфенольних рослинних комплексів, що дозволило провести цілеспрямований вибір допоміжних речовин для розробки таблеткової форми альтану.

2. Розроблені склад та технологія таблеток альтану.

3. Вивчено показники якості таблеток альтану.

ЛІТЕРАТУРА

1. Маслова Н.Ф., Бомко Т.В., Носальская Т.Н., Любецкая Ж.А. и др. Обеспечение фармацевтического рынка Украины новыми препаратами для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта // Провизор. – 1998. - № 18. – С. 33-34
2. Маслова Н.Ф., Оболенцева Г.В., Гладченко С.В., Чайка Л.А. Состояние и перспективы разработки и внедрения в производство препаратов ГНЦЛС для лечения за-

Таблиця 5
Технологічних характеристик таблеткових мас при таблетуванні методом прямого пресування та методом попередньої вологої грануляції

№№	Параметри	Одиниця вимірювання	Значення характеристик таблеткових мас при таблетуванні методом	
			прямого пресування	попередньої вологої грануляції
1	Плинність	г/с	2.24± 0.02	12.4±0.62
2	Насипний об'єм	г/мл	0.82±0.02	0.54±0.01
3	Насипна густина	г/мл	0.94±0.04	0.72±0.02
4	Вологовміст	%	3.78±0.02	2.54±0.02
5	Стійкість таблеток до роздавлювання	Н	21.6±0.4	32.8±0.2
6	Стираність таблеток	%	2.5±0.2	0.82±0.1
7	Розпадання таблеток	с	362±1.2	458±2.4

- болевание органов пищеварения // Фармаком. — 1999. - № 3/4 — С. 71-77.
3. Сапожников И.Г., Маслова Н.Ф., Попов С.Б., Яковлева Л.В. Вимоги до сучасних антацидних засобів, зумовлені патогенезом захворювань органів травлення // Клінічна фармація. — 1999. - Т. 3, № 2. — С. 36-39.
4. Мамчур Ф.І. Довідник з фітотерапії. — К.: "Здоров'я", 1986. — 278 с.
5. Вихтинская И.Л. Советы фитотерапевта // Фитотерапия в Україні. — 1998. - № 2-3. — С. 61.
6. Георгиевский В.П., Оболенцева Г.В. Концепция создания препаратов природного происхождения в Государственном научном центре лекарственных средств // Фармаком. — 1999. - № 3/4. — С. 27-38.
7. Патент 44321 Україна, 7А61К35/87, С07Н3/02. Спосіб отримання суми поліфенолів / Безпалько Л.В. Крицька Т.М. Шаламай А.С. Бікбулатова Т.Н. та ін. — Опубл. 15.02.02. — 1 с.
8. Державна Фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Харків: РИРЕГ, 2001. — 556 с.
9. Гладух С.В. Порівняльна оцінка поліфенольних сполук рослинного походження // Фармацевтичний журнал. — 2002. - № 3. — С. 92-94.
10. Казаринов Н.А., Штейнгарт М.В., Скакун Н.Н. Итоги и перспективы развития производства твердых лекарственных средств // Фармаком. — 1999. - № 3/4. — С. 47-52.
11. Технология и стандартизация лекарств. Сб. научн. трудов. / Под ред. акад. ИА В.П. Георгиевского и проф. Ф.А. Конева. — Харьков: ООО «РИРЕГ», 1996. — 784 с.
12. Пашнева Р.О. Розробка складу та технології твердих лікарських форм серцево-судинної дії : Дис. ... к.фарм.н. — Харків, 1997. — 160 с.

Резюме

Гладух Е.В., Пашнев П.Д.

Разработка состава и технологии таблеток альтана

Изучены физико-химические и технологические свойства полифенольных комплексов альтана, танина, сумаха и скумпии. Разработан состав и технология таблеток альтана. Исследовано влияние вспомогательных веществ на показатели качества таблеток и изучена кинетика влагопоглощения порошков при 100 % относительной влажности.

Summary

E.V. Gladukh, P.D. Pashnev

Development of composition and technology of Altan tablets

The physicochemical and technological properties of the altan polyphenolic complexes, tannin, sumach and smoke tree were studied. The composition and technology of tablets was developed. The influence of excipients on the tablet quality attributes was investigated and the kinetics of the powders moisture absorption upon the 100 % relative humidity was studied.

Гладух Євген Володимирович (н. 1963). Закінчив Харківський державний фармацевтичний інститут (1985). К.фарм.н. (1992). Доцент кафедри заводської технології ліків НфаУ (із 1997). Докторант (2000).

Пашнев Петро Дмитрович (н. 1941). Закінчив Запорозький фармацевтичний інститут (1964). Д.фарм.н. (1992). Професор кафедри заводської технології ліків НфаУ (із 1992).

Стандартизація лікарських засобів

УДК 615.324/21/015.4:616.379-008.64

Мерзликин С. И., Зинченко А. А.

Национальный фармацевтический университет

Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств»

Разработка методики газохроматографического определения остаточных количеств этанола и толуола в диакамфе

Разработана газохроматографическая методика определения остаточных количеств толуола и этанола, применяемых в процессе синтеза и очистки диакамфа. Выбранные хроматографические условия позволяют определить остаточные количества этанола и толуола в субстанции.

Диакамф — новое антидиабетическое фармакологическое средство, разработанное в Национальном фармацевтическом университете [1,2,5,7-10].

В связи с тем, что толуол и этанол применяются как органические растворители в процессе синтеза и очистки диакамфа [4,6], а Государственная Фармакопея Украины (ГФУ) регламентирует содержание остаточных количеств указанных растворителей в препаратах [3], нами разработана методика

газохроматографического анализа их остаточных количеств в субстанции диакамфа.

Экспериментальная часть

Поскольку толуол мало растворим в воде уже при комнатной температуре, а этанол имеет малый коэффициент распределения в системе вода-воздух при температуре только более 80 °С, для подготовки анализируемой пробы нами выбран метод получения равновесной газовой фазы при температуре 100 °С с последующим ее газохроматографическим

Рисунок 1

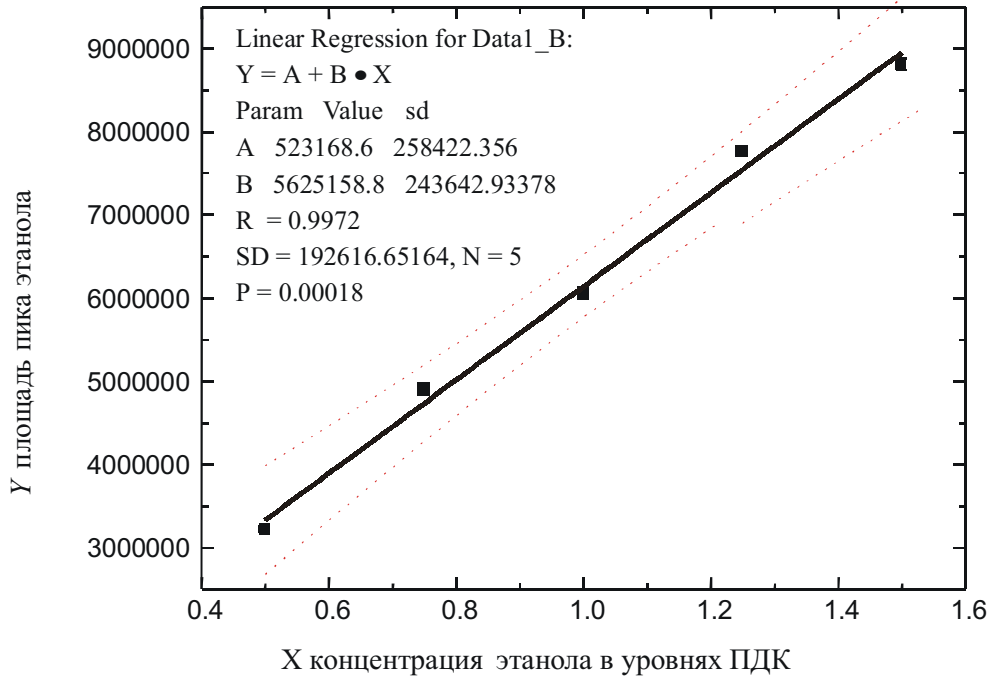


График и параметры линейной зависимости площадей пиков этанола от концентрации этанола в испытуемом растворе

Рисунок 2

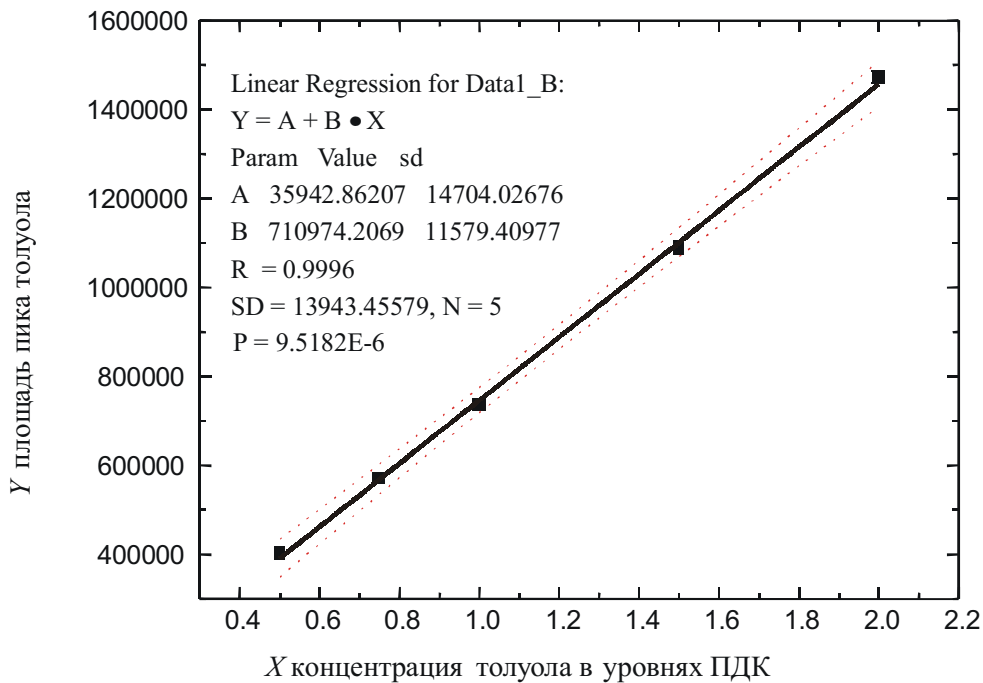


График и параметры линейной зависимости площадей пиков толуола от концентрации толуола в испытуемом растворе

Таблица 1

Метрологические характеристики методики при определении ПДК этанола

м %%	f	X _i	X _{ср}	S ²	S	P	t(P,f)	ДХ	E,%
1.090	4	0.987	1.053	0.0007	0.027	95	2.776	0.03	3.1

Таблица 2

Метрологические характеристики методики при определении ПДК толуола

м %%	f	X _i	X _{ср}	S ²	S	P	t(P,f)	ДХ	E,%
0.090	4	0.0903	0.0897	3.33·10 ⁻⁷	5.77·10 ⁻⁴	95	2.776	2.48·10 ⁻³	2.77

анализом — метод рекомендованный ГФУ. В выбранных хроматографических условиях обеспечивается полное разделение пиков определяемых растворителей, что и позволяет определять остаточные количества этанола и толуола в готовом продукте.

Для того, чтобы коэффициенты распределения определяемых растворителей в системе водный раствор - газовая фаза для испытуемых образцов и рабочего стандартного образца (СО) этанола и толуола существенно не отличались, в испытуемые образцы вводили пропиленгликоль в таком же количестве как и образцах СО этанола и толуола, а в образцы СО этанола и толуола вводили диакамф в таком же количестве как и в испытуемых образцах. Количественное определение органических растворителей в препарате проводили по разнице площадей пиков на хроматограммах газовой фазы над СО этанола и толуола и испытуемыми образцами.

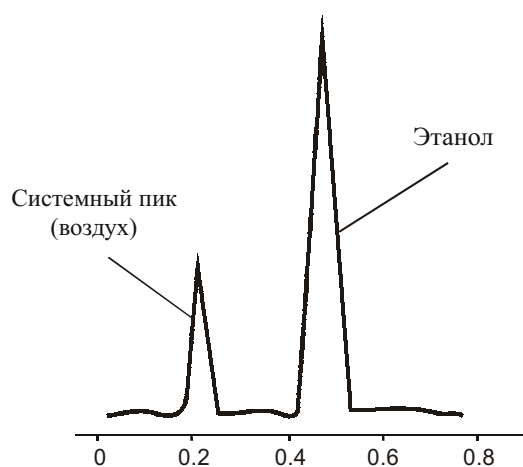
Метрологические характеристики методики и линейную зависимость получаемых результатов от концентрации органических растворителей проверяли на модельных ра-

створах с концентрацией этанола и толуола (Рис. 1 и 2, соответственно) от 0.5 до 2 уровней предельно допустимой концентрации (ПДК). Типичные хроматограммы равновесной газовой фазы над испытуемым образцом и над образцом СО этанола и толуола представлены на Рис. 3 и 4, соответственно.

Поскольку для расчета концентраций органических растворителей в препарате использована разность величин площадей пиков, метрологические характеристики методики зависят от концентрации растворителей в препарате. Метрологические характеристики методики при определении ПДК этанола приведены в Табл. 1, а толуола — в Табл. 2.

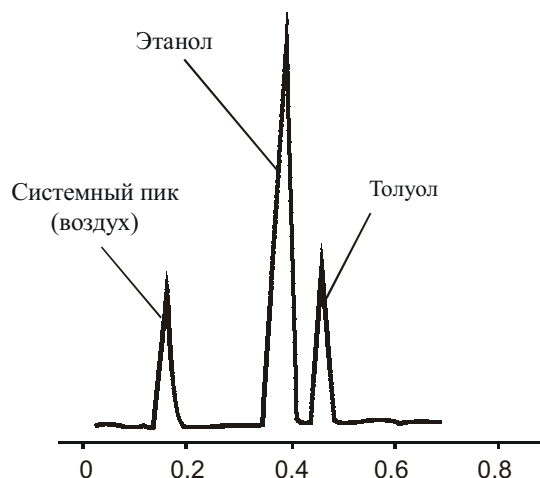
По 0.200 г (навески с точностью ± 0.002 г) препарата помещают в 6 сосудов для проведения анализа равновесной паровой фазы вместимостью 20 мл и в каждый сосуд прибавляют по 5 мл 0.1 М раствора натра едкого. Затем в 3 сосуда прибавляют по 2 мл пропиленгликоля (испытуемые образцы), а в оставшиеся 3 сосуда прибавляют по 2.0 мл раствора СО этанола и толуола. Сосуды сразу же

Рисунок 3



Хроматограмма равновесной газовой фазы над испытуемым образцом диакамфа

Рисунок 4



Хроматограмма равновесной газовой фазы над СО этанола и толуола

герметизируют резиновой мембраной с фторопластовым слоем.

Каждый сосуд выдерживают в течение 20 мин при температуре 100 °С и хроматографируют по 0.2 мл газовой фазы на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором в следующих условиях:

- колонка кварцевая капиллярная, размером 30 м x 0.53 мм;
- неподвижная фаза - 5 %-фенилметилсилоксан, толщина слоя 1.5 мкм;
- температуру колонки программируют: 50 °С выдерживают в течение 5 мин, затем прирост температуры со скоростью 25 °С/мин до температуры 220 °С;
- скорость газа-носителя (гелий, водород) - 8 мл/мин (без деления потока).

Содержание этанола или толуола в препарате (X), в процентах, вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_i \cdot m_{oi} \cdot 2 \cdot 2 \cdot 100}{(S_{oi} - S_i) \cdot m \cdot 50 \cdot 25} = \frac{S_i \cdot m_{oi} \cdot 0.32}{(S_{oi} - S_i) \cdot m};$$

где:

S_i - среднее значение площадей пиков этанола или толуола, вычисленное из хроматограмм газовой фазы над испытуемыми образцами;

S_{oi} - среднее значение площадей пиков этанола или толуола, вычисленное из хроматограмм газовой фазы над СО этанола и толуола;

m - масса навески препарата, в граммах;

m_{oi} - масса навески СО этанола или толуола, в граммах.

Содержание C_2H_6O (этанола) в препарате должно быть не более 1.0 %.

Содержание C_7H_8 (толуола) в препарате должно быть не более 0.1 %.

Результаты анализа считаются достоверными, если выполняются требования теста «Проверка пригодности хроматографической системы».

Примечания:

1. Приготовление раствора СО этанола и толуола. 5 мл пропиленгликоля Р помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют около 0.65 г (точная навеска) этанола Р и около 0.07 г (точная навеска) толуола Р, доводят объём раствора пропиленгликолем Р до метки и перемешивают.

Срок годности раствора 1 мес.

2.0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объём раствора 1,2-пропиленгликолем до метки и перемешивают.

Срок годности раствора 7 сут.

2. Проверка пригодности хроматографической системы. Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- коэффициент разделения пиков этанола и толуола, вычисленный из хроматограмм газовой фазы над СО этанола и толуола, должен быть не менее 1.8;

- эффективность хроматографической колонки, вычисленная по пику толуола из хроматограмм газовой фазы над СО этанола и толуола, должна быть не менее 5000 теоретических тарелок;

- относительное стандартное отклонение площадей пиков этанола, вычисленное из хроматограмм газовой фазы над СО этанола и толуола, должна быть не более 5 % из 5 параллельных определений.

Выводы

1. Разработана методика газохроматографического определения остаточных количеств этанола и толуола в субстанции диакамфа — нового антидиабетического фармакологического средства.

2. Выбранные хроматографические условия позволяют определить содержание этанола и толуола в концентрациях, регламентируемых статьёй 5.4 ГФУ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боднар П.М., Кононенко Л.О., Мерзлікін С.І. Застосування препарату діакамф у лікуванні хворих на інсулінонезалежний цукровий діабет // Ендокринологія. — 1999. — Т.4, №1. — С. 110-111.
2. Боднар П.М., Мерзлікін С.І., Кононенко Л.О. Клінічне випробування цукрознижуючої та антиоксидантної дії діакамфу — нового фармакологічного засобу // Клінічна фармація. — 2001. - № 3(5). — С. 46-48.
3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". - 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. - С. 306-309.
4. Мерзлікін С.І., Болотов В.В. Залежність чистоти діакамфу від умов синтезу // Фармаком. - 2003. - № 1. - С. 65-68.
5. Мерзлікін С.І., Черних В.П. Пероральні цукрознижуючі засоби: досягнення та сучасні аспекти розробки // Фізіологічно активні речовини. — 2001. - № 2 (32). — С. 4-10.
6. Мерзлікин С.И., Черных В.П., Яременко Ф.Г. Синтез диакамфа и установление структуры его примесей // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики. — 2001. — Вип. VII. — С. 66-71.
7. Полторак В.В., Гладких О.І., Мерзлікін С.І. та ін. Цукрознижуюча дія діакамфу у тварин з цукровим діабетом гетерогенного генезу // Вісник фармації. — 1997. - № 1 (15). — С. 81-84.
8. Poltorak V., Merzlikin S., Gladkikh A. et al. Antidiabetic effect of diacamph on the animals with heterogenous insulin insufficiency // Can. J. of Physiol. and Pharmacol. — 1994. - Vol. 72. - Suppl. 1. — P. 229.

9. Poltorak V., Merzlikin S., Gladkikh A. et al. Novel non-sulfanylurea hypoglycemic agent Diacamph with protective effect on experimental diabetes development // Abstr. XVth International Diabetes Federation Congress. — Kobe, Japan, 1994. - P.107.

10. Poltorak V., Merzlikin S., Gladkikh A. et al. Diacamph, a new compound for the protection of the absolute insulin insufficiency development // Horm. and Metabolic. Res. Abstr. — Athens, Greece, 1995. - Suppl. 1. — P.182.

Резюме

Мерзликін С.І., Зінченко О.А.

Розробка методики газохроматографічного визначення залишкових кількостей етанолу та толуолу в діакампі

Розроблено газохроматографічну методику визначення залишкових кількостей толуолу й етанолу, що використовуються у процесі синтезу та очистки діакампфу. Обрані хроматографічні умови дозволяють визначити вміст залишкових кількостей етанолу та толуолу в субстанції.

Summary

Merzlikin S.I., Zinchenko A.A.

Development of residual ethanol and toluene determination in diacamph method by gas chromatography

Gas chromatography method for the determination of residual ethanol and toluene used during diacamph synthesis and purification was developed. The chosen chromatographic conditions allow to determine the residual ethanol and toluene in diacamph substance.

Мерзликін Сергій Іванович (р. 1958). Окончил Харьковский фармацевтический институт (1986). Доцент кафедры токсикологической химии НФаУ (2002). К.х.н. (1991).

Зинченко Александр Анатольевич (р. 1956). Окончил Харьковский университет (1983). Науч. сотр. лаборатории хроматографии (1992).

Фармакологічні дослідження

УДК: 615.276:616.345:612.014.462.9:616-003.9:549.67

Яковлева Л.В., Бондарев Є.В.

Національний фармацевтичний університет

Експериментальне обґрунтування застосування в проктології нового ентеросорбенту на основі природного мінералу цеоліту – «Грацеол»

На моделі проктиту, викликаного ректальним введенням 5% розчину фенолу, вивчена дія нового природного ентеросорбенту - гранул цеоліту "Грацеол" у порівнянні з активністю вітчизняного ентеросорбенту синтетичного походження – ентеросгелем. Гранули цеоліту значно послабляють ступінь ушкодження прямої кишки, мають проти-запальну дію, сприяють посиленню трофіки та поліпшенню загального стану експериментальних тварин. При цьому препарат порівняння ентеросгель показав менш виразну протизапальну й антиоксидантну дію. Проведені експериментальні дослідження свідчать про перспективність використання гранул цеоліту в лікуванні захворювань шлунково-кишкового тракту.

Лікування деструктивно-запальних захворювань прямої кишки (геморой, проктит, парапроктит, проксигмоїдит) є актуальною проблемою сучасної медицини, що обумовлено поширеністю зазначених патологій (11). Унаслідок неясності етіології та відсутності єдиної теорії патогенезу фармакотерапія даної групи захворювань складна та часто недостатньо ефективна. У зв'язку з цим залишається актуальною проблема виробництва лікарських засобів і розробки методів лікування, що коригують прояви недостатності функції кишечника. Одним із таких методів є метод ентеросорбції (ЕС). Ентеросорбція заснована на здатності ентеросорбентів, завдяки високим сорбційним властивостям, зв'язувати та виводити зі шлунково-кишкового тракту різні екзогенні й ендогенні речовини, мікроорганізми та їхні токсини.

У медичній практиці використовують, в основному, вуглецеві, кремнієві та полімерні сорбенти. Асортимент ентеросорбентів вітчизняного виробництва обмежений активованим вугіллям, сорбогелем та ентеросгелем. Усе вищезазначене стало передумовою розробки нового препарату даної групи. Із огляду на те, що в Україні знаходяться унікальні родовища цеолітів, які у своєму складі містять мікро- та макроелементи, необхідні для організму людини, можливе створення ентеросорбентів із комплексною фармакологічною дією.

У Національному фармацевтичному університеті (НФаУ) на кафедрі заводської технології ліків доцентом Д.В. Рибачуком була стандартизована субстанція цеоліту марки А, фармакологічне вивчення якої проводиться в ЦНДЛ НФаУ. Установлено, що в дозі 0.5 г/кг гранули цеоліту мають виражені протиза-

пальні, антиоксидантні, мембраностабілізуючі та сорбційні властивості [2, 10]. Цеоліт не всмоктується в ШКТ і може використовуватися в лікувальних і профілактичних цілях протягом тривалого часу. Установлені фармакологічні властивості дозволили припустити активність препарату при захворюваннях шлунково-кишкового тракту. Ентеросорбент «Грацеол» захищений патентом України.

Метою даного дослідження є експериментальне вивчення терапевтичної ефективності цеоліту в дозі 0.5 г/кг на моделі фенольного проктиту [9].

Матеріали та методи

Вивчення проводили на білих безпорідних щурах, вирощених у розпліднику ЦНДЛ НФаУ, стандартизованих за фізіологічними та біохімічними показниками й утримуваних в умовах віварію відповідно до санітарно-гігієнічних норм на стандартному раціоні [9]. Патологію викликали шляхом ректального введення 5 % розчину фенолу з розрахунку 0.2 мл на 100 г маси тіла тварини. Частота введення та концентрація розчину фенолу емпірично підібрані таким чином, щоб викликати запалення слизової оболонки прямої кишки і, по можливості, звести до мінімуму загальнотоксичну дію хімічного агента. Лікувальну дію цеоліту вивчали в порівнянні з вітчизняним препаратом сорбційної дії ентеросгелем, що застосовується у патогенетичній терапії неспецифічних виразкових захворюваннях різних відділів кишечника і може розглядатися як аналог цеоліту за фармакологічною дією [7].

Цеоліт вводили в умовно терапевтичній дозі 0.5 г/кг, ентеросгель - у дозі 2.1 г/кг. Дозу ентеросгелю розраховували, виходячи з добової дози для людини, за допомогою коригувальних коефіцієнтів, які використовують при екстраполяції даних, одержаних на тваринах, на людину [9].

Досліджувані препарати вводили тваринам внутрішньошлунково у вигляді водної суспензії з твіном-80 у ранкові години натще. Тварини групи контрольної патології з патологією одержували воду. Лікування тварин проводили протягом п'яти діб від останнього введення фенолу. На п'яту добу тварин виводили з експерименту евтаназією. Вивчали такі показники: площа некрозу, в мм²; відсоток довжини ураженої ділянки прямої кишки відносно довжини всієї прямої кишки; стан слизової оболонки за виразністю набря-

ку, гіперемії та кількістю крововиливів, у балах.

Протягом експерименту реєстрували динаміку маси тіла, що дозволяє оцінити інтенсивність загальнотрофічних процесів, та гематологічні показники, які характеризують виразність запального процесу [5]. Після експерименту проводили забір тканини прямої кишки для електронно-мікроскопічних досліджень. Ультратонкі зрізи виготовляли на ультрамикротомі УМТП-6 і вивчали під електронним мікроскопом ЕМВ-100 БР.

Оскільки деструктивний процес у прямій кишці супроводжується активацією процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) [4], становило інтерес вивчити вплив препарату на систему ПОЛ-АОС за даної патології. Із цією метою у сироватці крові визначали рівень МДА, ДК [1] і відновлений глутатіон [8]. Одержані в ході експерименту дані обробляли за методом варіаційної статистики із використанням коефіцієнта Стьюдента [3].

Результати досліджень та їх обговорення

У перші хвилини після введення фенолу у пряму кишку щурів спостерігалось різке збудження тварин, що виражалось у зростанні рухової активності, занепокоєнні та хеканні. Через добу у всіх тварин спостерігалась виражена запальна реакція, що проявилась в набряклості хвоста та м'яких тканин навколо ануса. Зазначені клінічні симптоми досягли максимального розвитку в перші три доби захворювання і супроводжувались виділенням слизу з анального отвору, зяненням ануса, набряклістю його слизової оболонки та діареєю.

Надалі виразність клінічних симптомів захворювання у нелікованих тварин (контрольна патологія) поступово слабшала, хоча, приблизно у 50 % щурів діарея зберігалась до закінчення експерименту (на 11 добу). Стан слизової оболонки прямої кишки щурів даної групи відрізнявся значними ушкодженнями у вигляді некрозу, крововиливів, набряку та гіперемії, що охоплювали велику частину (53 %) довжини прямої кишки.

Про виражену запальну реакцію та інтоксикацію у тварин групи контрольної патології свідчать зміни в периферичній крові (Таблиця). Так, на 7 добу експерименту відзначені різкий лейкоцитоз і до кінця експерименту - вірогідне зниження гемоглобіну, що є наслідком загальнотоксичної дії фенолу. Вірогідне збільшення концентрації еритроцитів

Таблиця

Показники периферичної крові у щурів за умов фенольного проктиту

Показник	Термін лікування	Інтактний контроль		Контрольна патологія		Цеоліт, 0.5 г/кг		Ентеросгель, 2.1 г/кг	
		n	x ± Sx	n	x ± Sx	n	x ± Sx	n	x ± Sx
Гемоглобін, г/л	7 доба	5	138.80 ± 3.07	5	134.20 ± 9.54	5	143.32 ± 1.71	5	144.44 ± 1.77
	11 доба	5		5	112.51 ± 3.30*	5	125.96 ± 0.9**	4	119.98 ± 1.30***
Еритроцити, 10 ¹² /л	7 доба	5	1.77 ± 0.06	5	5.39 ± 0.27 *	5	5.01 ± 0.07*	5	5.19 ± 0.17*
	11 доба	5		5	1.40 ± 0.06 *	5	1.69 ± 0.05**	4	2.02 ± 0.08 **/**
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	7 доба	5	16.65 ± 1.25	5	21.35 ± 0.27 *	5	18.59 ± 0.21**	5	18.81 ± 0.16**
	11 доба	5		5	19.73 ± 1.19	5	14.03 ± 1.63**	4	12.74 ± 1.13**
Лейкоцитарна формула, % нейтрофілів									
П	11 доба	5	9.40 ± 0.93	5	9.60 ± 1.08	5	8.80 ± 1.59	4	9.00 ± 1.58
С	11 доба	5	11.20 ± 1.24	5	13.00 ± 1.76	5	13.80 ± 1.62	4	14.25 ± 2.06
Е	11 доба	5	2.40 ± 0.51	5	2.40 ± 0.51	5	2.80 ± 0.37	4	2.50 ± 0.65
Л	11 доба	5	72.00 ± 2.07	5	71.20 ± 2.06	5	71.60 ± 2.27	4	69.25 ± 2.72
М	11 доба	5	5.00 ± 0.71	5	3.80 ± 0.58	5	3.40 ± 0.68	4	5.00 ± 0.71
Час згортання, с	11 доба	5	105.00 ± 10.34	5	89.80 ± 5.44	5	114.40 ± 9.33	4	72.50 ± 8.35

* - відхилення вірогідно відносно інтактного контролю, p < 0.05

** - відхилення вірогідно відносно контрольної патології, p < 0.05

*** - відхилення вірогідно відносно цеоліту, p < 0.05

на 7 добу експерименту можливо пов'язане зі зневоднюванням організму тварин тривалою діареєю. Унаслідок загальної інтоксикації у щурів контрольної патології знижувалася інтенсивність загальнотрофічних процесів. До кінця експерименту у цій групі маса тварин була вірогідно нижча у порівнянні з вихідним показником (Рис. 1). Токсична дія екзогенного фенолу і нагромадження в організмі тварин ендотоксинів негативно відбивалися на стані системи ПОЛ-АОС (Рис. 2). Вірогідно збільшувався рівень МДА і знижувалася концентрація в сироватці G-SH, що вказує на активацію ПОЛ і виснаження захисної антиоксидантної системи. Посилення процесу пероксидації супроводжувалося цитолітичною реакцією в печінці – активність трансамінази АсАТ вірогідно збільшувалася.

При електронно-мікроскопічному дослідженні клітин прямої кишки щурів групи контрольної патології (Рис. 3-4) виявлено розвиток деструктивного та дистрофічного процесів. Спостерігається осередкова деструкція внутрішньоклітинних мембран, редукція пластинчатого цитоплазматичного комплексу Гольджі та різке зменшення у цитоплазмі вмісту рибосом і полісом.

Лікування цеолітом і ентеросгелем значно послабляло описані клінічні симптоми захворювання. Так, при лікуванні цеолітом у дозі 0.5 г/кг вірогідно знижувалися показники, що характеризують ступінь ушкодження пря-

мої кишки (площа некрозу, набряк і гіперемія), а також відсоток довжини ураженої ділянки прямої кишки у порівнянні з групою контрольної патології. Ентеросгель у дозі 2.1 г/кг також поліпшував стан прямої кишки, але лікувальний ефект його був менш вираженим у порівнянні з ефектом цеоліту, тому що вірогідні зміни відносно контрольної патології були тільки за показником "відсоток довжини ураженої ділянки прямої кишки".

За показниками клінічної картини крові цеоліт та ентеросгель були майже однаково ефективні. Препарати вірогідно зменшували кількість лейкоцитів і підвищували рівень гемоглобіну, при цьому останній показник під впливом ентеросгелю був вірогідно нижчим, ніж під впливом цеоліту. Динаміка зазначених показників характеризує протизапальні властивості досліджуваного препарату і препарату порівняння (Таблиця).

Починаючи із 7 доби експерименту, цеоліт сприяв посиленню трофіки та поліпшенню загального стану експериментальних тварин, про що свідчить вірогідне збільшення маси тіла відносно вихідного показника і групи контрольної патології (Рис. 1). У групі тварин, що одержували ентеросгель, маса тіла також вірогідно збільшувалася відносно вихідного показника і на 11 добу - відносно аналогічного показника у групі контрольної патології. Однак, на 11 добу маса тіла тварин даної групи, хоча і вірогідно перевищувала аналогі-

чний показник у контрольній групі, але була вірогідно нижчою, ніж у групі тварин, що одержували цеоліт. Це свідчить, що цеоліт ефективніше, ніж ентеросгель попереджує фенол-індуковану інтоксикацію.

Антиоксидантна дія цеоліту сприяла пригніченню патологічно активованого ПОЛ. Під

дією досліджуваного препарату відбувалося вірогідне зменшення рівня МДА та ДК у сироватці крові зі збереженням рівня компонента АОС – G-SH і вірогідно зменшувалася активність АсАТ. Одержані результати підтверджують встановлену у попередніх досліджах наявність непрямих антиоксидант-

Рисунок 1
Динаміка маси тіла щурів при моделюванні фенольного прокрити

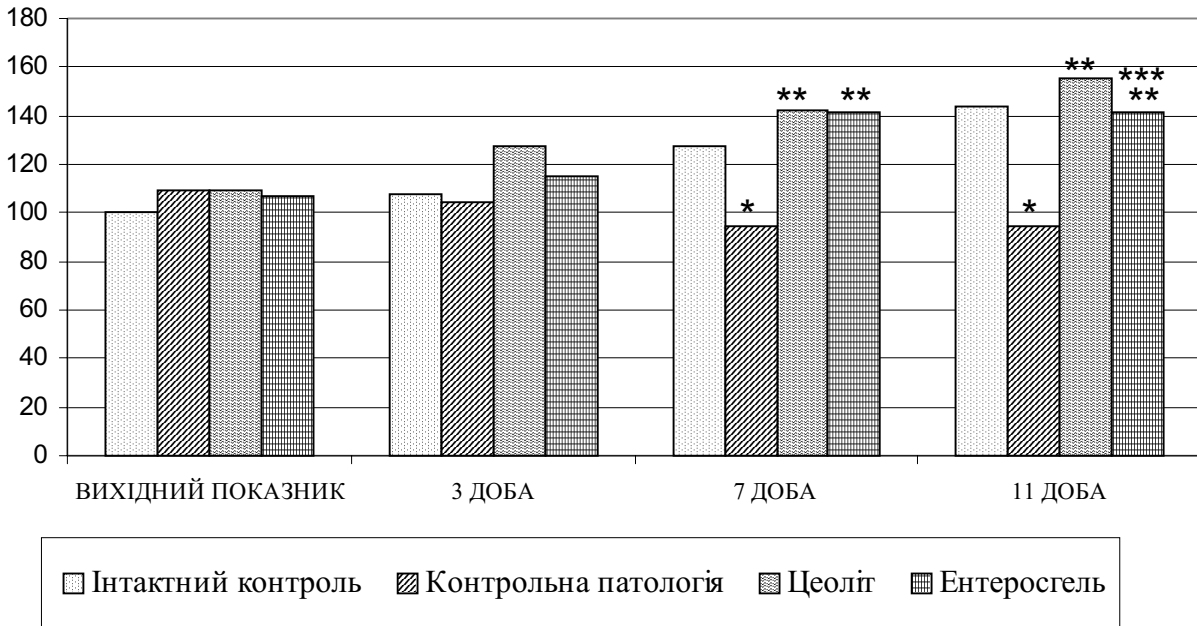
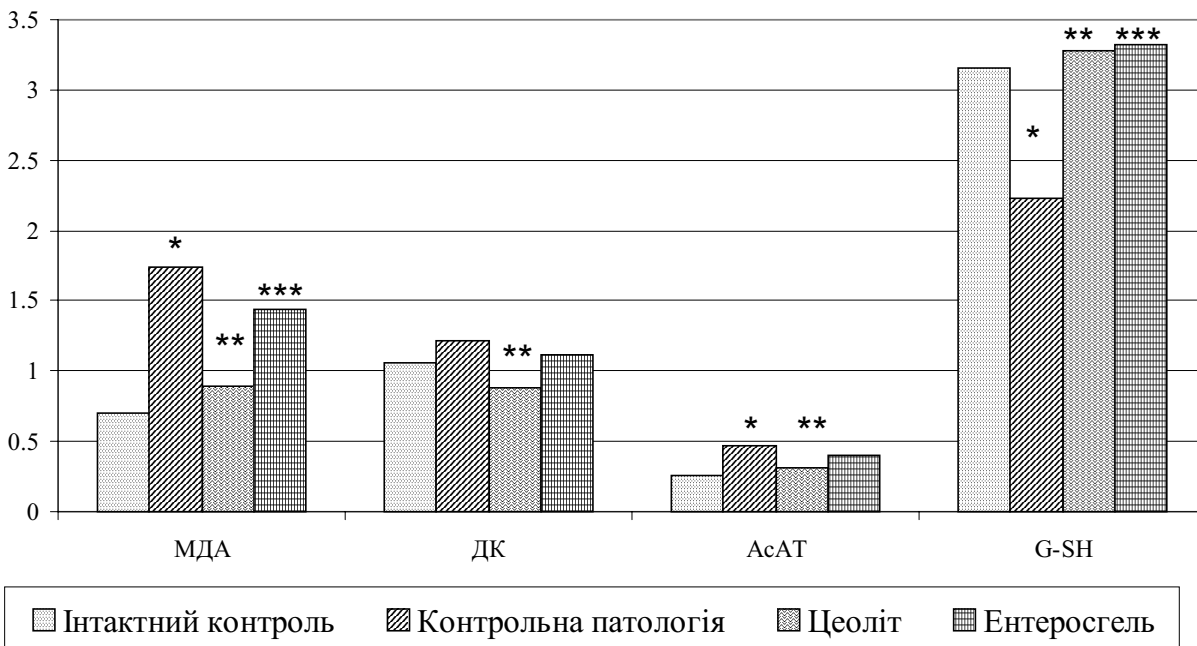


Рисунок 2
Показники ПОЛ у щурів при моделюванні фенольного прокрити (сироватка)

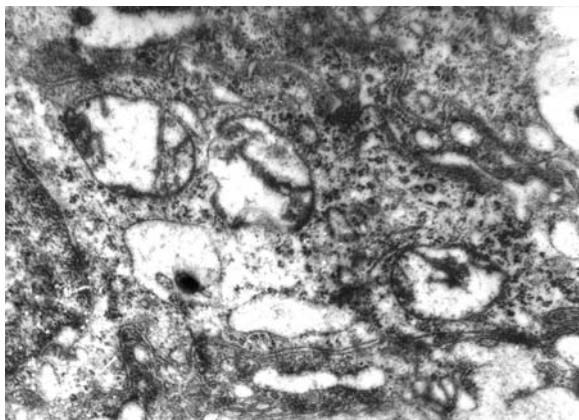


* - відхилення вірогідно відносно інтактного контролю, $p < 0.05$
 ** - відхилення вірогідно відносно контрольної патології, $p < 0.05$
 *** - відхилення вірогідно відносно цеоліту, $p < 0.05$

Ультраструктурні зміни клітин прямої кишки щурів при моделюванні фенольного проктиту

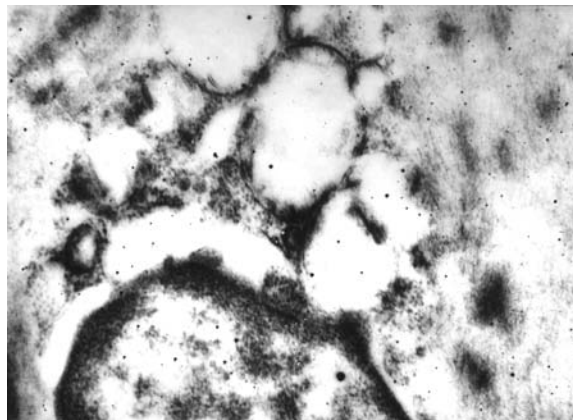
Контрольна патологія

Рисунок 3



Мітохондрії

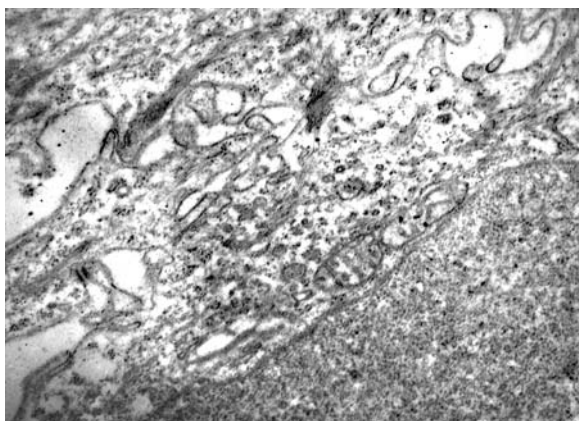
Рисунок 4



Ядра гладких міоцитів

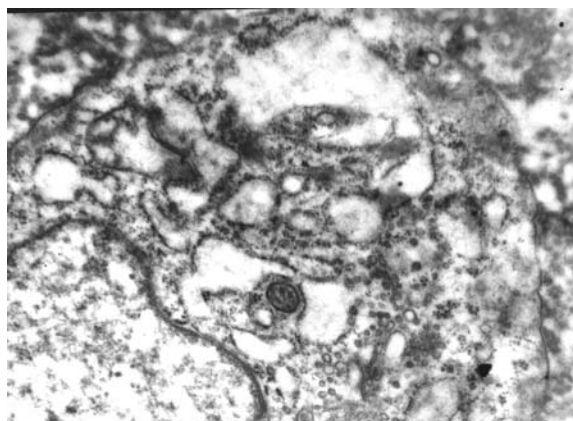
Після лікування гранулами цеоліту, 0.5 г/кг

Рисунок 5



Мітохондрії

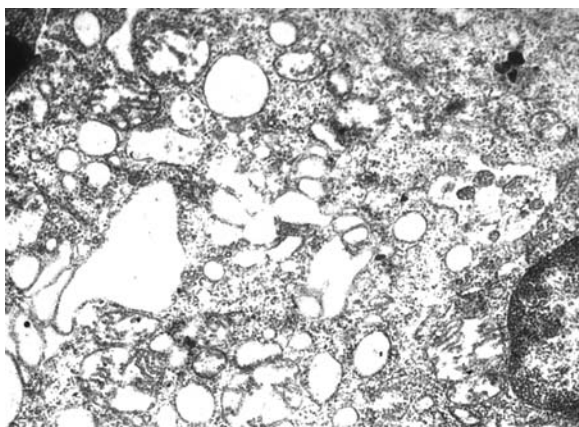
Рисунок 6



Ядра гладких міоцитів

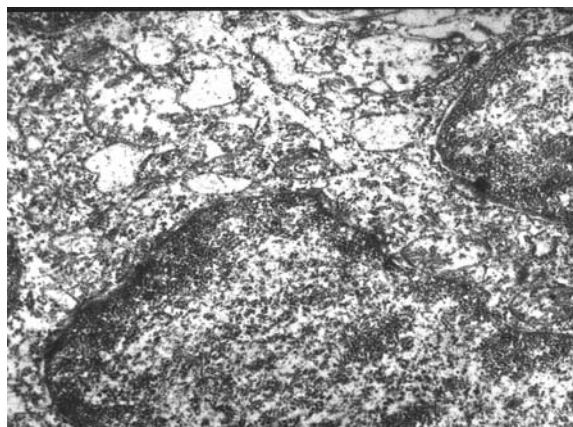
Після лікування ентеросгелем, 2.1 г/кг

Рисунок 7



Мітохондрії

Рисунок 8



Ядра гладких міоцитів

них та мембраностабілізуючих властивостей цеоліту. Ентеросгель виявив менш виражений вплив на систему ПОЛ-АОС, при його введенні зареєстроване тільки вірогідне підвищення рівня G-SH у сироватці крові.

Електронно-мікроскопічне дослідження прямої кишки у групі тварин, що одержували цеоліт, дозволило виявити помірну гіперплазію гранулярної ендоплазматичної мережі, гіпертрофію комплексу Гольджі, збільшення кількості рибосом, полісом і крист мітохондрій, у стовпчастих епітеліоцитах, келихоподібних екзокриноцитах і гладких міоцитах м'язової оболонки прямої кишки, що свідчить про активацію репаративних та синтетичних внутрішньоклітинних реакцій (Рис. 5-6).

При дослідженні мікропрепаратів прямої кишки щурів, лікованих ентеросгелем, виявлені зміни, характерні для активації репаративних та синтетичних процесів, що структурно виражалися у збільшенні кількості рибосом і полісом у цитоплазмі, збільшувалася кількість мембран гранулярного комплексу Гольджі. Однак ступінь цих перебудов нижчий, ніж необхідно для повної компенсації порушених структурно-функціональних відносин (Рис. 7-8).

При цьому слід зазначити, що синтетичні процеси, які протікають на ультраструктурному рівні у тварин, що одержували препарат порівняння ентеросгель, менш виражені, ніж у щурів, що одержували цеоліт.

Висновки

Таким чином, відповідно до одержаних результатів, лікувальна дія гранул цеоліту "Грацеол" на моделі фенольного проктиту включає протизапальну, антиоксидантну та мембраностабілізуючу дію. На наш погляд, така фармакодинаміка препарату забезпечується сорбційними властивостями, завдяки яким цеоліт знижує концентрацію токсинів, що утворюються, нормалізує біохімічні показники крові, загальнотрофічні процеси і знижує ступінь ушкодження слизової оболонки прямої кишки. Із огляду на те, що ентеросгель виявив менш виражені протизапальні й антиоксидантні властивості, можна припустити, що цеоліт (Грацеол) перевищує його за сорбційною активністю. Непрямим підтвердженням цього є більш низький приріст маси тіла тварин під дією ентеросгелю і більш виражений ступінь ушкодження прямої кишки, ніж при лікуванні Грацеолом.

Зазначене свідчить про перспективність використання мінерального ентеросорбенту - гранул цеоліту "Грацеол" у проктології, як більш ефективного препарату, ніж ентеросгель.

ЛІТЕРАТУРА

1. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: Методические рекомендации. - СПб: ИКФ «Фолиант», 2000. - 104 с.
2. Бондарев Е.В. Экспериментальное обоснование энтеросорбции гранулами цеолита при остром перитоните // Новое в клинической фармакологии и фармакотерапии заболеваний внутренних органов: Материалы III Респ. науч.-практ. конф. - Харьков, 2000. - С. 233-234.
3. Иванов Ю.И., Погорелюк Р.Н. Статистическая обработка результатов медико-биологических исследований на микрокалькуляторах по программам. - М.: Медицина, 1990 - 224 с.
4. Состояние перекисного окисления липидов у больных воспалительными заболеваниями толстой кишки / Киркин Б.В., Барсель В.А., Румянцев В.Г. и др. // Проблемы проктологии: Респ. сб. науч. тр. - М.: Московский НИИ проктологии, 1990. - Вып.11. - С. 193-196.
5. Ногаллер А.М. Итоги и перспективы изучения хронической патологии кишечника // Рос. журн. гастроэнтерологии., гепатологии, колопроктологии. - 1998. - № 4. - С. 74-78.
6. Рибачук Д.В., Чуешов В.Л., Лонін О.Ю., Третінник В.Ю., Крутських Т.В. Цеоліти, їх класифікація, фізико-хімічні та медико-біологічні властивості // Вісник фармації. - 1996. - № 3-4. - С. 80-85.
7. Видадь. Лекарственные препараты в России: Справочник. - М.: АстраФармСервис, 1995. - 1168 с.
8. Скакун Н.П., Шманько В.В., Охримович Л.М. Клиническая фармакология гепатопротекторов. - Тернополь: «Збруч», 1995. - С. 234-242.
9. Яковлева Л.В., Карбушева И.В., Бунятян Н.Д., Невзоров В.П. Перспективы применения альтана в проктологии // Клиническая фармакология. - 2000. - Том 4. - № 1. - С. 55-60.
10. Яковлева Л.В., Бондарев С.В. Влияние субстанции цеолита на функциональную активность ШКТ // Науч. конф. молодых ученых та студентов: Тезисы доповідей. - Харків: Видавництво НФАУ, 2001. - 106 с.
11. De Dombal F.T. The Epidemiology of inflammatory bowel disease // IBD: Oxford Medical Publications, 1993. - P. 96-126.

Резюме

Яковлева Л.В., Бондарев Е.В.

Экспериментальное обоснование применения в проктологии нового энтеросорбента на основе природного минерала цеолита - "Грацеол"

На модели проктита, вызванного ректальным введением 5 % раствора фенола, изучено действие нового природного энтеросорбента гранул цеолита "Грацеол" в сравнении с активностью отечественного энтеросорбента синтетического происхождения - энтеросгеля. Гранулы цеолита значительно ослабляют степень повреждения прямой кишки, оказывают противовоспалительное действие, способствуют усилению трофики и улучшению общего состояния экспериментальных животных. При этом препарат сравнения энтеросгель показал менее выраженное противовоспалительное и антиоксидантное действие. Проведенные экспериментальные исследования свидетельствуют о перспективности использования природного энтеросорбента гра-

нул цеолита в лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Summary

Yakovleva L.V., Bondarev E.V.

Experimental substantiation of new enterosorbent on the basis of Graceol, the natural mineral of zeolite application in proctology

On a model of proctitis caused by rectal introduction of 5 % phenol solution an effect of a new natural enterosorbent - Graceol zeolite granules was - studied in comparison with an activity of enterosgel, a domestic enterosorbent of synthetic origin. Granules of zeolite considerably weaken a rectum damage rate, have an anti-inflammatory effect, promote the trophic strengthening and the improvement of the general condition of experimental animals. At the same time the reference preparation, enterosgel,

showed the less expressed anti-inflammatory and antioxidant action. The experimental investigations carried out is indicative of the prospectiveness of zeolite granules using in treatment of diseases of a gastrointestinal tract.

Яковлева Лариса Василівна. Закінчила Харківський фармацевтичний інститут (1978). Зав. Центральної науково-дослідної лабораторії Національного фармацевтичного університету (ЦНДЛ НФаУ) (із 1989). Д.фарм.н. Професор (1992).

Бондарев Євген Вікторович. Закінчив Українську фармацевтичну академію та Харківський державний університет ім. Каразіна (1999). Мол. наук. співр. ЦНДЛ НФаУ. Аспірант ЦНДЛ НФаУ (2001).

УДК: 615.015:547.461.4:615.27.4

Міщенко О.Я., Яковлева Л.В.
Національний фармацевтичний університет

Порівняльне вивчення актопротекторної дії засобу "Поллентар" та його окремих субстанцій

Проведено порівняльне вивчення впливу нового адаптогенного засобу - капсул «Поллентар» та його складових субстанцій на фізичну витривалість щурів. Встановлено, що комплексний засіб «Поллентар», порівняно з його окремими компонентами - квітковим пилом та бурштиновою кислотою, виявляє більш виразну актопротекторну дію. Адаптогенний вплив засобу «Поллентар» характеризується виразним пригніченням процесів ПОЛ, обмеженням анаеробних метаболічних процесів та збереженням вуглеводного резерву органів.

Використання препаратів адаптогенної дії для профілактики та комплексної терапії захворювань різного генезу останніми роками цілком обгрунтоване [5]. Перевагу віддають препаратам на основі продуктів природного походження, що характеризуються відсутністю побічних ефектів та високою спорідненістю до організму людини [3,5].

Серед природних об'єктів привертає увагу квітковий пилко (КП). Оригінальний біологічний склад КП визначає широкі можливості його використання. Провідні фармацевтичні фірми розвинених країн використовують КП у малих дозах не тільки як профілактичний засіб, але й як препарат для активізації та реабілітації фізичної та розумової діяльності при різних формах виснаження організму [3,8,10]. Перелік вітчизняних препаратів на основі КП дуже обмежений, що і спонукало нас до подальшої роботи з вивчення КП, як адаптогенного засобу.

Резистентність організму в першу чергу залежить від стану системи енергопродукції, відомим шляхом регуляції якої є застосування бурштинової кислоти (БК) та її солей [12,14].

Із огляду на це представлялося актуальним створення комплексного препарату, що містить КП та БК, - капсул "Поллентар".

Метою даної роботи стало порівняльне вивчення актопротекторної дії засобу "Поллентар" та його активних компонентів і оцінка впливу препарату на метаболічні процеси, що визначають рівень працездатності.

Матеріали та методи

У дослідах використовували нелінійних білих щурів-самців масою 200-220 г, які були розділені на п'ять груп, що утримувалися у стандартних умовах віварію.

Перша група тварин (8 щурів) - інтактний контроль.

Тварини другої групи (контроль-біг) одержували дистильовану воду.

Тваринам третьої групи вводили "Поллентар" в дозі 25 мг/кг, що була визначена раніше як найбільш ефективна [7].

Тваринам четвертої та п'ятої груп вводили складові субстанції "Поллентар" - КП та БК у дозах 17.6 мг/кг та 7.4 мг/кг, що відповідають вмісту КП та БК у препараті "Поллентар".

Досліджуваний препарат та субстанції вводили перорально 1 раз на добу протягом 15 діб.

Тварин групи контроль-біг і тварин третьої, четвертої та п'ятої груп на тлі введення досліджуваних препаратів тренували бігом на третбані протягом 10 хв при куті нахилу доріжки 10° і швидкості руху стрічки (25-28) м/хв для створення стабільного фону працездатності й адаптації до тривалих навантажень.

На 15-у добу половині щурів (n=8) груп 2-5 давали навантаження бігом до повного стомлення при швидкості руху стрічки (42.0±1.0) м/хв і визначали тривалість бігу. Критерієм повного стомлення була нездатність тварин до подальшого бігу та втрата здатності реагувати на стимуляцію електричними розрядами на стартовій лінії бігової доріжки [2]. Визначення часу виконання вправи проводили з точністю до 1 с.

Іншій половині щурів груп 2-5 (n=8) давали навантаження бігом протягом 10 хв при швидкості руху стрічки (415±0.5) м/хв. Після цього тварин декапітували під легким ефірним наркозом і визначали біохімічні показники. У сироватці крові тварин визначали: рівень глюкози експрес-методом на аналізаторі «Ексан-Г», рівень пірувату в реакції з 2,4-динітрофенілгідразином [4], рівень лактату в реакції з параоксидифенілом [6] і вміст загальних ліпідів за допомогою набору фірми "Лахема". В гомогенатах печінки та м'язів визначали показники перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та стану антиоксидантної системи (АОС) - ТБК-активні продукти та

відновлений глютаціон (ВГ) [1]. Рівень глікогену в печінці та м'язах досліджували за методом Прохорової М.І., Тупікової З.Н. [9]. Усі біохімічні показники дослідних тварин порівнювали з аналогічними показниками інтактного контролю. Одержані дані аналізували методом варіаційної статистики, використовуючи критерій Стьюдента [13].

Результати та їх обговорення

Результати одержаних даних (Рисунок) свідчать, що під дією капсул «Поллентар» відбувається вірогідне підвищення швидкісної витривалості тварин на 221 % порівняно з тваринами контрольної групи, у той час як під дією КП та БК витривалість підвищується лише на 112 % та 128 %, відповідно. Отже, при введенні капсул «Поллентар» спостерігається синергізм дії КП та БК.

Рисунок



Актопротекторна активність досліджуваних об'єктів

Аналіз біохімічних показників сироватки крові, печінки та м'язів тварин групи контроль-біг свідчить, що фізичне навантаження

Таблиця 1

Вплив досліджуваних об'єктів на деякі біохімічні показники

Показник	Інтактний контроль	Контроль - біг	Біг + капсули "Поллентар"	Біг + квітковий пилок	Біг + бурштинова кислота
у сироватці крові					
Піруват, ммоль/л	0.171±0.011	0.283±0.025 *	0.244±0.018 *	0.196±0.028 **	0.217±0.012 */**
Лактат, ммоль/л	3.96±0.84	4.36±0.64	4.35±0.97	5.56±0.81	8.16±0.79 */**/**
Лактат/піруват	23.2	15.4	17.8	28.4	38.1
Глюкоза, ммоль/л	4.62±0.10	6.54±0.92	5.11±0.23	4.71±0.60	4.24±0.34
Загальні ліпіди, г/л	2.33±0.09	2.72±0.23	2.70±0.10 *	4.40±0.50 */**/**	4.49±0.33 */**/**
у м'язах					
Глікоген, мг/г	25.55±1.72	17.42±0.85*	22.04±0.74**	16.25±1.19*	11.44±0.82 */**/**
у печінці					
Глікоген, мг/г	40.8±2.32	74.97±11.1 *	77.8±7.1*	66.9±10.5 *	56.7±7.8

* - відхилення вірогідні відносно інтактного контролю, p ≤ 0.05;

** - відхилення вірогідні відносно групи контроль-біг, p ≤ 0.05;

*** - відхилення вірогідні відносно групи тварин, які одержували капсули "Поллентар", p ≤ 0.05.

бігом після тренування призводить до активації метаболічних процесів організму тварин (Табл. 1). Відбувається посилення такої ланки забезпечення працездатності, як гліколіз. Про це свідчить вірогідне підвищення в 1.6 рази рівня пірувату відносно групи інтактного контролю. Однаковий вміст лактату у сироватці крові тварин групи контроль-біг та інтактних тварин вказує на здатність тренуваного організму своєчасно утилізувати лактат, який інтенсивно утворюється при фізичних навантаженнях та є одним із лімітуючих факторів працездатності [2,10]. Зниження співвідношення Л/П у групі контроль-біг відносно групи інтактних тварин переважно за рахунок підвищення рівня пірувату може свідчити як про активацію аеробних процесів, при яких лактат окиснюється до пірувату, так і про посилення глюконеогенезу, спрямованого на утилізацію лактату [2].

Аналіз вуглеводного резерву органів групи тварин із фізичним навантаженням після тренувань свідчить про наявність більшого резерву в печінці та вірогідне його зниження у скелетних м'язах, що виконують роботу, відносно групи інтактного контролю.

Рівень глюкоземії та ліпідемії у групі тварин із фізичним навантаженням після тренувань зберігався на рівні інтактних тварин, що може вказувати на формування надійних механізмів збереження гомеостазу.

Характеризуючи процеси ПОЛ та стан антиоксидантного захисту, показниками яких у наших дослідках були вибрані, відповідно, ТБК-активні продукти та ВГ (Табл. 2), слід відмітити різний напрямок цих процесів в різних органах. В робочих органах (м'язах) після навантаження рівень ТБК-активних продуктів ПОЛ у групі контроль-біг підвищився майже у 8 разів порівняно з групою інтактного контролю. Величина показника ВГ

у м'язах відповідає аналогічному показникові інтактної групи тварин, але в умовах підвищеного фізичного навантаження не забезпечує достатній антиоксидантний захист, що проявилось підсиленням ПОЛ.

Значно нижчий рівень ТБК-активних продуктів ПОЛ та ріст показника стану антиоксидантної системи - ВГ у печінці тварин із фізичним навантаженням після тренувань відносно групи інтактного контролю свідчить про зниження інтенсивності перекисного окиснення ліпідів та посилення активності антиоксидантної системи, що сформувалися у процесі тренувань, тому при даному навантаженні відбувається порушення ПОЛ тільки в робочих м'язах. За даними літератури [2,10] посилення процесів ПОЛ, що виникає у процесі інтенсивних фізичних навантажень, призводить до дезінтеграції функцій мембран і зниження енергозабезпечення в робочих органах. Цілком ймовірно, що в наших дослідках ліпопероксидація стала пусковим лімітуючим фактором працездатності при навантаженні тварин "до відмови".

Забезпечення антиоксидантного захисту організму від посиленого процесу перекисного окиснення ліпідів у клітинах, що активізується в результаті сильних фізичних навантажень, є ще одним відомим адаптаційним механізмом підвищення витривалості [2]. У цих умовах антиоксидантна система, показником активності якої в наших дослідженнях є відновлений глютатіон (ВГ), відіграє важливу роль у захисті організму від ушкоджуючої дії ПОЛ.

Як показали наші дослідження, засіб «Поллентар» виявляє виразний гальмівний вплив на інтенсивність ПОЛ, знижуючи рівень ТБК-активних продуктів, тобто блокує ще один лімітуючий фактор працездатності - посилення ліпопероксидації; при цьому рівень

Таблиця 2

Вплив досліджуваних об'єктів на показники ПОЛ (ТБК-активні продукти) та АОС (ВГ) у гомогенаті печінки та м'язів

Групи тварин	гомогенат печінки		гомогенат м'язів	
	ТБК-активні продукти, ммоль/г	ВГ, мкмоль/г	ТБК-активні продукти, ммоль/г	ВГ, мкмоль/г
Інтактний контроль	236.16 ± 35.9	2.45 ± 0.39	10.51 ± 2.52	1.22 ± 0.28
Контроль - біг	88.2 ± 9.26 *	5.62 ± 0.63*	81.4 ± 12.8*	1.13 ± 0.08
Біг + "Поллентар"	82.56 ± 10.74 *	5.41 ± 0.66 *	14.53 ± 2.90 **	1.55 ± 0.34
Біг +Квітковий пилок	118.9 ± 25.03 *	7.40 ± 0.94 *	50.43 ± 7.11*/**	1.34 ± 0.51
Біг + Бурштинова кислота	103.7 ± 11.8 *	6.23 ± 0.25*	20.33 ± 3.17*/**	1.13 ± 0.33

* - відхилення вірогідні відносно інтактного контролю, p ≤ 0.05;

** - відхилення вірогідні відносно групи контроль-біг, p ≤ 0.05.

ВГ у м'язах тварин цієї групи не відрізняється від аналогічного показника у групах тварин інтактного контролю та контроль-біг (Табл. 2). Індивідуальне введення КП та БК у меншій мірі, ніж використання комплексного препарату «Поллентар» знижує рівень ТБК-активних продуктів у м'язах при незмінності вмісту ВГ.

Отже, одержані біохімічні показники групи контроль-біг та групи інтактного контролю відзначають таку ланку забезпечення працездатності, як посилення гліколітичних процесів, що характеризуються перш за все інтенсивнішим підвищенням рівня пірувату, ніж лактату. Це вказує на ймовірне обмеження анаеробних процесів метаболізму.

Відомо, що адаптогенні засоби, формуючи метаболічну перебудову, не заміняють тренування, а тільки підвищують їх ефективність та сприяють підвищенню працездатності організму. Як показано (Рисунок), вибрані нами об'єкти дослідження чинять вірогідний актопротекторний ефект. Вивчені біохімічні показники дозволяють припустити такий механізм його забезпечення.

У групах тварин, яким вводили препарат "Поллентар" та БК, спостерігалось підвищення рівня пірувату, вірогідне відносно інтактних тварин, що свідчить про посилення гліколізу. Рівень лактату у тварин, яким вводили капсули "Поллентар", не зважаючи на виконану роботу, зберігався на рівні інтактного контролю та групи контроль-біг, що вказує на своєчасну його утилізацію. При введенні КП вміст лактату був недостовірною, а під дією БК - вірогідно вище аналогічного показника у групі контроль - біг і у тварин, які одержували "Поллентар". Зростання значення співвідношення Л/П за рахунок збільшення рівня лактату у групах тварин, яким вводили КП та БК, може свідчити про підсилення анаеробних процесів, коли переважають процеси відновлення пірувату до лактату [2].

Інтенсифікація метаболічних процесів під впливом капсул «Поллентар» сприяла більш значному, у порівнянні з КП та БК, збереженню вуглеводного фонду - глікогену у м'язах та печінці.

Вміст загальних ліпідів у сироватці крові тварин, яким вводили капсули "Поллентар", КП і БК збільшився, відповідно, на 15.9 %, 88.8 % і 92.7 % відносно інтактної групи. Гіперліпідемія, викликана введенням КП та БК, ймовірно є наслідком мобілізації з адипоцитів ліпідів, що викликає активацію катехоламінів,

продукція яких підвищується під дією фактора, що викликає стрес - підвищеного фізичного навантаження, а в умовах збереження вуглеводного резерву може свідчити про більш ранній перехід на "ліпідну енергетику" [2,15]. Під дією БК на тлі гіперліпідемії відбувається вірогідне зниження запасів глікогену у м'язах порівняно з групою контроль-біг та з тваринами, яким вводили препарат "Поллентар". Враховуючи вищенаведене, можна припускати, що БК у даній дозі (Табл. 1) недостатньо впливає на адаптаційні механізми. При введенні КП статистично значуще зниження вуглеводного резерву у м'язах спостерігалось тільки відносно групи інтактного контролю. Це свідчить про деяке напруження даної ланки забезпечення працездатності у групі тварин, яким вводили КП.

Таким чином, введення капсул «Поллентар», КП та БК на тлі фізичних тренувань призводить до адаптивної перебудови метаболічних процесів, що перш за все проявилось виразним пригніченням посиленого в робочих органах (м'язах) ПОЛ.

Відомо, що КП містить цілий комплекс БАВ. Це метаболічні субстрати: амінокислоти, вітаміни, фосфоліпіди, вуглеводи, що забезпечують обмінні процеси в тканинах; макро - та мікроелементи, необхідні для нормального функціонування ферментних систем; та фенольні сполуки, які виявляють мембраностабілізуючі властивості [3,16]. Бурштинова кислота поряд із тим, що є субстратом - енергізатором, викликає регуляторні зміни - підсилює продукцію адреналіну та норадреналіну, тобто викликає гормональну активацію, що і призводить до посилення енергозабезпечення органів [14]. Цілком ймовірно припустити, що поєднання КП та БК в обраних дозах у препараті "Поллентар" забезпечує більш ефективний механізм реалізації адаптогенної дії: вплив на обмін катехоламінів та мембранопротекцію [15], що при окремому використанні КП і БК не проявляється у повній мірі. Представлені результати досліджень свідчать, що за актопротекторною активністю капсули «Поллентар» перевищують складові субстанції препарату: КП та БК, а адаптогенний вплив капсул «Поллентар» є більш виразнішим та має більш економну якісну спрямованість. Це виявилось у виразнішому обмежуючому впливові на анаеробні метаболічні процеси, в оптимізації вуглеводного резерву органів та у виразнішому гальмівному впливові на процеси ПОЛ. Одер-

жані дані вказують на доцільність та актуальність подальшого вивчення капсул "Поллентар".

Висновки

1. Спільне використання КП та БК у капсулах "Поллентар" призводить до синергізму їх актопротекторної активності.

2. Порівняно із квітковим пилком та бурштиною кислотою, адаптогенний вплив капсул «Поллентар» характеризується виразнішим обмежувачим впливом на анаеробні метаболічні процеси, оптимізацією вуглеводного резерву органів та виразнішим пригніченням процесів ПОЛ.

3. Одержані дані свідчать про доцільність подальшого фармакологічного вивчення капсул "Поллентар".

ЛІТЕРАТУРА

1. Арутюнян А.В. Дубинина Е.Е. Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантная система организма: Методические рекомендации. - СПб: ИКФ «Фолиант», 2000. - 104 с.
2. Бобков Ю.Г. Виноградов В.М. Катков В.Ф. Лосев С.С. Смирнов А.В. Фармакологическая коррекция утомления. - 1984. - М.: «Медицина». - 42 с.
3. Волошин О.І., Пішак О.В., Сенюк Б.П. та ін.. Пилок квітковий (бджолина обніжка): клініко-експериментальні аспекти застосування у медицині // Ліки. - 1998. - № 3. - С. 31-38.
4. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. - Минск: Беларусь, 2000. - Т. 2. - С. 103-104.
5. Каплан Е.Я., Цыренжакова О.Д., Шантанова Л.Н. Оптимизация адаптивных процессов организма. - М.: Наука, 1990. - 94 с.
6. Лабораторные методы исследований в клинике: Справочник / Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П. и др. / Под ред. В.В. Меньшикова. - М.: Медицина, 1987. - С. 240.
7. Міщенко О.Я., Яковлева Л.В., Лелека М.В. Експериментальне вивчення впливу нового адаптивного засобу "Поллентар" на витривалість щурів // Медична хімія. - 2002. - № 4. - С. 48-51.
8. Печенюк І.В. Механізм дії спиртового екстракту бджолиного пилку на обмін речовин в нормі та при експериментальній патології: Автореф. дис. ... к.мед.н. - К., 1993. - 21 с.
9. Прохорова М.И., Тупикова З.Н. Большой практикум по углеводному и липидному обмену. - Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1995. - С. 53-65.
10. Сейфулла Р.Д. Фармакологическая коррекция факторов, лимитирующих работоспособность человека // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 1998. - Т. 61, № 1. - С. 3-12.
11. Сенюк Б.П. Застосування квітку пилкового при виразковій хворобі (клініко-експериментальне обґрунтування): Дис. ... к.мед.н. - Чернівці, 1996. - 208 с.
12. Смирнов А.В. Антигипоксанти и актопротекторы: итоги и перспективы. - Вып. III. - 1994. - С.164.
13. Стентон Г. Медико-биологическая статистика. - 1999. - М.: Практика. - 459 с.
14. Грифонова О.Ю., Смирнова Н.Б., Хазанова В.А. Клинико-экспериментальные данные применения регулятора энергетического обмена «Янтарь-кардио фито» // Регуляторы энергетического обмена: Материалы симпозиума / Под ред. В.А. Хазанова. - Москва, 2002. - С. 50-56.
15. Федоров В.Н. Фармакодинамика адаптогенов: экспериментальное и клиническое исследование: Автореф. дис. ... д. мед.н. - М., 1999. - 47 с.
16. Susin M.F., Souza V., Panulino N., Ribero-do-Valle R.M., Ckless K. Structure - antioxidant activity relationships of phenol compounds: Abstr. 9th Bienn. Meet. Int. Soc. Free Radic. Res." Free Radic. Res." 21st Century, Sao Paulo, 7-11 Sept., 1998 // Rev. Farm. E bioquim. Univ. Sao Paulo. - 1998. - V.34, Suppl No.1. - P. 1-4.

Резюме

Мищенко О.Я., Яковлева Л.В.

Сравнительное изучение актопротекторного действия средства "Поллентар" и его отдельных субстанций

Проведено сравнительное изучение влияния нового адаптогенного средства - капсул «Поллентар» и его составляющих субстанций на физическую выносливость крыс. Установлено, что комплексный препарат «Поллентар» по сравнению с его отдельными компонентами - цветочной пыльцой и янтарной кислотой, обладает более выраженным актопротекторным действием. Адаптогенное влияние средства «Поллентар» характеризуется выраженным угнетением процессов ПОЛ, ограничением анаэробных метаболитических процессов и сохранением углеводного резерва органов.

Summary

Mishchenko O.Ya., Yakovleva L.V.

Comparative study of actoprotective action of «Pollentar» drug and its individual substances

The comparative study of effect of a new adaptogenic drug - «Pollentar» capsules and substances which are the constituents of one on rats physical fatigue was carried out. It was shown, that complex agent «Pollentar», as compared with its individual constituents, namely, the flower pollen and succinic acid, shows a more expressed actoprotective action. The adaptogenic effect of «Pollentar» drug is characterized by an expressed depressive effect on POL processes, restriction of anaerobic metabolic processes and preservation of carbohydrates in the organs.

Яковлева Лариса Василівна. Закінчила Харківський фармацевтичний інститут (1973). Зав. Центральною науково-дослідною лабораторією Національного фармацевтичного університету. Д.фарм.н. (1991). Професор (1992).

Міщенко Оксана Яківна. Закінчила Харківський фармацевтичний інститут (1988). К.фарм.н. (1996). Ст. наук. співр. ЦНДЛ НФаУ.

Проблеми. Пошук. Рішення.

УДК 615.28:620.193.01:620.197.3

Севидова Е.К., Рой И.Д., Левитин Е.Я.

Национальный технический университет «Харьковский политехнический институт»

Национальный фармацевтический университет

Сравнительная оценка коррозивности современных дезинфицирующих средств

Изучены коррозивные свойства дезинфицирующих растворов на основе глутарового альдегида, перуксусной кислоты, гуанидина и хлорпроизводных соединений. Показано, что наименее агрессивными по отношению к металлам являются растворы Лизоформина (Германия) и Гембара (Украина).

Химическая дезинфекция остается основным методом современной бактерицидной обработки изделий медицинского назначения и инструментов. Преимущество метода заключается в его простоте, доступности и надежности, а главным недостатком является коррозивность рабочих растворов по отношению к некоторым металлическим медицинским материалам [1-3]. Данное обстоятельство сужает область применения ряда химических средств, эффективных по своему основному показателю — бактерицидности.

Допустимость использования дезинфицирующих средств (дезсредств) для металлов оговаривается в методических рекомендациях. Как правило, в этих документах разрешение касается или всех материалов, или коррозионностойких, иногда с расшифровкой и уточнением марок сталей.

К сожалению, последняя формулировка малоинформативна для медицинских работников. На самом деле даже специалистам трудно отличить по внешнему виду изделия из хромоникелевой аустенитной стали типа 12X18H10T, хромистой мартенситной инструментальной стали 40X13 или изделия из меди с никелевым покрытием.

В реальных клинических условиях чаще всего применяют один вид химического дезинфектанта для всех типов металлических изделий и инструментов, изготовленных из различных металлов. Даже в одном инструменте, имеющем сложную конфигурацию, могут сочетаться разнородные металлы, соединенные с помощью пайки [4].

В связи с изложенным вопрос выбора наиболее щадящего металла универсального дезсредства является актуальным, его значимость повышается по мере появления на фармацевтическом рынке новых, в том числе им-

портных, средств с относительно неизвестными для широкого потребителя эксплуатационными характеристиками.

Целью настоящих исследований являлась сравнительная оценка коррозивной активности наиболее часто используемых в медицинских учреждениях г. Харькова современных дезсредств по отношению к типичным инструментальным и конструкционным материалам.

Материалы и методы

Были изучены пять дезинфицирующих средств с различными механизмами бактерицидного действия. (Образцы представлены ООО «Триумф»).

1. Лизоформин-3000 (Германия). Действующее вещество (ДВ) — глутаровый альдегид и четвертичные аммониевые соединения.

2. Делаксон (Украина). ДВ — перуксусная кислота.

3. Гембар (Украина). ДВ — гуанидин (бицидное полимерное соединение специфического азотистого основания).

4. Дезактин (Украина). ДВ — дихлорантин.

5. Хлорантоин (Украина). ДВ — дихлорантин.

Все дезсредства содержат также вспомогательные вещества: ПАВ, ингибиторы коррозии, стабилизаторы, наполнители и др.

В качестве типопредставителей металлических материалов были приняты: инструментальная сталь 40С13, нержавеющей хромоникелевая сталь 12X18H10T, титановый сплав ОТ4 — 1, алюминиевый сплав Д16, медь М2, никель (никель применяется как гальваническое покрытие на меди и медных сплавах), а также припой ПСр37 и ПОСб1, используемые в паяных конструкциях.

Коррозийные испытания проводили методом погружения металлических образцов в

рабочие растворы при температуре 20 °С и при температуре 50 °С. Эти температурные режимы рекомендованы для четырех исследуемых составов, за исключением Делаксона (на основе перуксусной кислоты), в котором обработку проводят при комнатной температуре. Время экспозиции — 7 сут. Коррозионную активность растворов оценивали по гравиметрическому показателю, определяемому потерей массы металла в единицу времени с единицы площади [5].

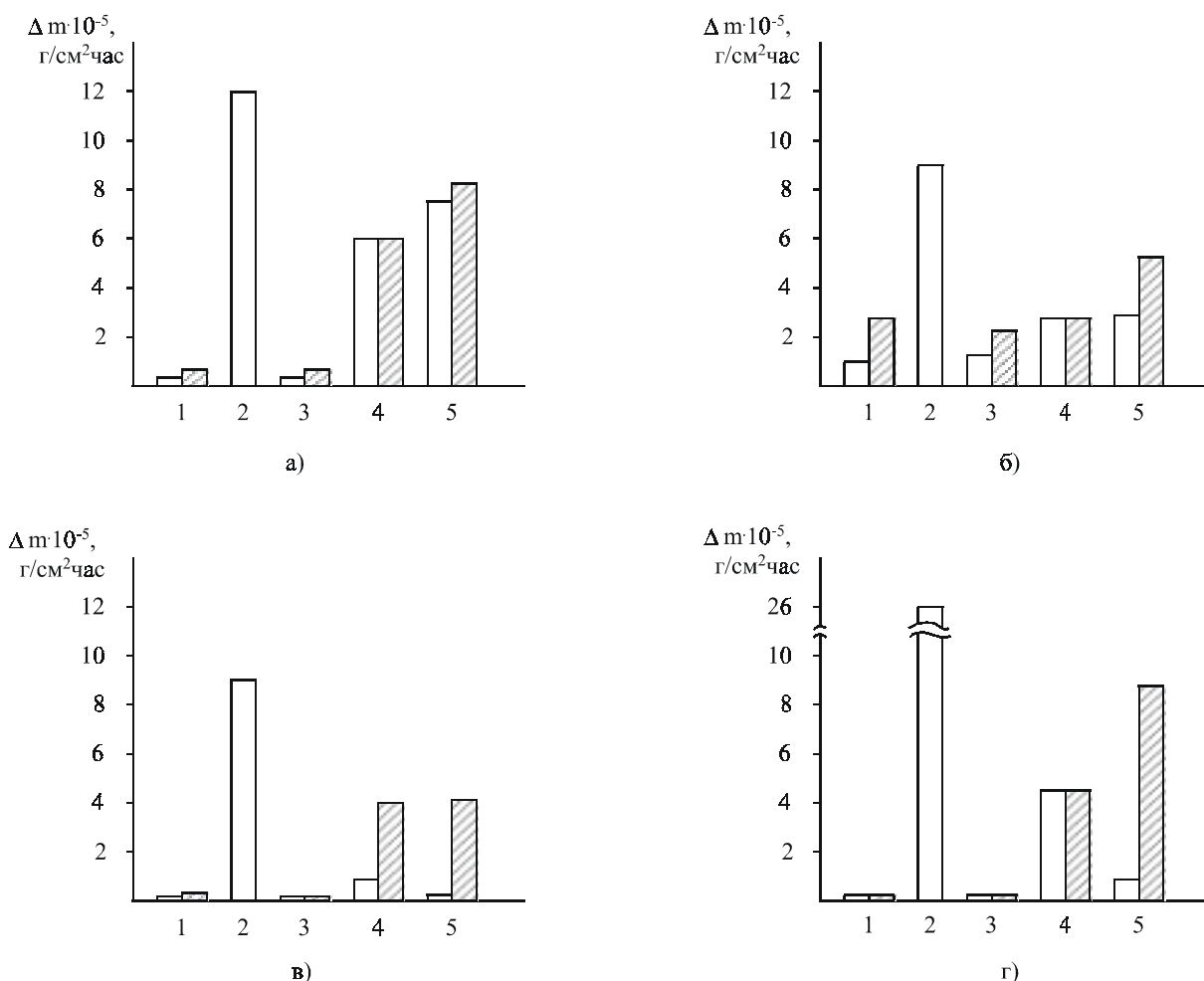
Результаты и их обсуждение

Представленные на рисунке диаграммы отражают результаты исследований коррозионности дезсредств по отношению к четырем наиболее «уязвимым» металлическим ма-

териалам: М2, 40С13, ПСр37 и ПОС61. Для никеля, сплава ОТ4-1 и нержавеющей стали 12Х18Н10Т за время испытаний во всех исследуемых растворах потери массы не наблюдались, т.е. они являются коррозионно-стойчивыми. Алюминиевый сплав можно считать также относительно инертным, поскольку скорость его коррозии во всех растворах, за исключением Делаксона, примерно в 10 раз меньше, чем меди и хромистой стали.

Наиболее агрессивным по отношению ко всем четырем материалам является Делаксон, причем в первую очередь повреждается медь и медьсодержащий серебряный припой ПСр37, что согласуется с литературными данными [6]. После обработки в таком растворе

Рисунок



Диаграммы коррозионной активности исследуемых растворов

а) Cu; б) 40X13; в) ПОС61; г) ПСр37;

1 — раствор Лизоформина; 2 — раствор Делаксона; 3 — раствор Гембара; 4 — раствор Дезактина;

5 — раствор Хлорантоина;

□ - t = 20°C; ▨ - t = 50°C

ухудшается внешний вид инструментов, изготовленных из меди и медных сплавов и покрытых никелевым гальваническим слоем. Само покрытие устойчиво в Делаксоне, но при используемой толщине 10-12 мкм, оно имеет поры (дефекты), через которые подтравливается медная основа, изделия темнеют, покрытие отслаивается.

Наибольшей «лояльностью» к обрабатываемым металлам отличаются растворы Лизоформина и Гембара. Коррозивность обоих дезсредств практически одинакова. Только по отношению к инструментальной стали 40С13 эти вещества проявляют коррозивную активность, сопоставимую с аналогичным показателем для дезсредств на хлорорганической основе.

Допускаемое для процесса дезинфекции повышение температуры до 50°C приводит к увеличению в 2-3 раза коррозионных потерь металлов практически во всех растворах. Такое поведение закономерно для коррозионных явлений, происходящих в жидких средах, и это следует учитывать при выборе температурного режима.

На общем фоне выгодно выделяется раствор Дезактина, повышение температуры которого не вызывает увеличения коррозионной активности. Это свидетельствует об удачно подобранных ингибиторе коррозии и стабилизаторе и эффективности раствора в широком диапазоне температур. Коррозивность Дезактина в нагретом состоянии меньше, чем у Хлорантоина при той же температуре.

Необходимо отметить, что полученные в данных исследованиях усредненные коррозионные потери не являются критическими даже для самого агрессивного раствора — Делаксона. Для того чтобы размеры изделий уменьшились на 100 мкм (0.1 мм) необходимо провести не менее 500 циклов дезинфекции, что явно превышает ресурс службы многогоразовых изделий и инструментов. Но в реальных условиях дезинфекции коррозионные поражения инструментов чаще всего неравномерны. В первую очередь растворение металла происходит на острых кромках, т.е. на функциональных поверхностях режущих, колющих и скоблящих инструментов, а это приводит к их ускоренному затуплению.

Выводы

1. Наиболее коррозивным дезинфицирующим средством является Делаксон, содержащий перуксусную кислоту. Обработка в нем

медицинских инструментов, изготовленных с применением меди, стали 40С13, припоев ПСр и ПОС, приводит к их коррозионным разрушениям.

2. Из хлорсодержащих растворов — Хлорантоина и Дезактина - преимуществами обладает Дезактин, агрессивность которого не изменяется при повышении температуры.

3. Минимальную коррозивность показали растворы на основе глутарового альдегида и четвертичных аммониевых соединений (Лизоформин — 3000) и гуанидина (Гембар).

Приведенные результаты исследований могут быть полезны для лиц, ответственных за процессы дезинфекции в медицинских учреждениях, поскольку дают возможность учитывать специфику металлических объектов.

В совокупности с другими критериями (стоимость, стабильность, экономичность) показатель коррозивности позволяет в каждом конкретном случае выбрать оптимальное средство для бактерицидной обработки изделий медицинского назначения и инструментов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Современные средства дезинфекции и дезинсекции. Характеристика, назначение, перспективы. - М.: Медицина, 1991. — 245 с.
2. Севідова О.К., Рой І.Д., Левітін Є.Я. Хімічні методи стерилізаційної обробки — переваги і перспективи // Вісник фармації — 2001. - №3 (27). - С. 77.
3. Гудзь О.В., Кобзарь А.И. Требования к моющим и дезинфекционным средствам, предназначенным для санитарной обработки объектов предприятий по производству нестерильных лекарственных средств // Провизор. - 2000. - № 11. - С. 34 - 37.
4. Севідова О.К., Рой І.Д. Дослідження контактних гольванопар в процесах дезінфекції медичних інструментів // Фізико-хімічна механіка матеріалів. - 2002. - № 6. - С. 85 - 87.
5. Рой І.Д., Севідова Е.К., Блажеевский Н.Е., Левитин Е.Я. Коррозионная устойчивость медицинских сталей в дезинфицирующих растворах на основе пероксидных соединений // Защита металлов. - 1999. - Т. 35, № 6. - С. 650-652.
6. Шапилов О.Т., Костюковский Я.А., Граменицкая В.Г. Получения и свойства системы окислительного действия на основе уксусной кислоты и перекиси водорода // Журнал прикладной химии. - 1972. — Т. 45, № 9. - С. 2062-2066.

Резюме

Севідова О.К., Рой І.Д., Левітін Є.Я.

Порівняльна оцінка корозивності сучасних дезінфікуючих засобів

Досліджені корозивні властивості дезінфікуючих розчинів на основі глутарового альдегіду, перацетатної кислоти, гуанідину та хлорпохідних сполук. Доведено, що найменш агресивними по відношенню до металів є розчини Лізоформіну (Німеччина) та Гембару (Україна).

Summary

Sevidova O.K., Roy I.D., Levitin Ye.Ya.

A comparative evaluation of corrosion of modern disinfectant agents

The corrosive properties of disinfectant solutions on the basis of glutaric acid aldehyde, peracetic acid, guanidine and chlorine derivatives compounds have been studied. The solutions of Lysoformine (Germany) and Hembar (Ukraine) have shown to be less aggressive with respect to metals.

Севигова Елена Константиновна. Окончила факультет технологии неорганических веществ

Харьковского политехнического института (1977). Работает в НТУ «ХПИ» (с 1985). Ст. науч. сотр. К.т.н. (1990).

Рой Ирина Дмитриевна. Окончила факультет технологии неорганических веществ Харьковского политехнического института (1984). Работает в НФаУ (с 1993). Доцент. К.т.н. (1992).

Левитин Евгений Яковлевич (р. 1951). Окончил Харьковский фармацевтический институт (1974). Работает в НФаУ (с 1978). Доцент. К.фарм.н. (1980).

Техніко-економічні та маркетингові дослідження

УДК 338.5:615.2/3

Пивень Е.П.

Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств»

Разработка методических подходов к проведению экспертизы цен на лекарственные средства и изделия медицинского назначения

Определены основные критерии, принимаемые во внимание при установлении цен на лекарственные средства и изделия медицинского назначения в зарубежных странах. Разработана методика проведения экспертизы цен в Украине, основанная на подходе, учитывающем множество критериев. Разработана классификационная система, определяющая категории ЛС и ИМН в соответствии со степенью их инновации и уровнем медицинской ценности ЛС. Предложена методическая схема проведения экспертизы регистрируемых цен в зависимости от категории ЛС и ИМН. Определена приоритетность методических подходов при проведении экспертизы цен.

Вопросы ценообразования на социально значимую продукцию, к которой относятся и лекарственные средства, находятся в центре внимания государственной политики во всех странах мира.

Как показывает международный опыт, среди методов регулирования цен на лекарственные средства (ЛС) и изделия медицинского назначения (ИМН) наибольшее распространение получила регистрация цен — фиксация на определенный срок их предельного (максимального) уровня. Данный метод основан на проведении экспертизы цен на ЛС и ИМН, что позволяет установить их обоснованный («справедливый») уровень [1,2].

В большинстве зарубежных стран при установлении цен на ЛС используется сочета-

ние ряда критериев [3-6]. Об этом свидетельствуют проведенный нами анализ данных по установлению цен на ЛС в 25 странах, относящихся к 4-м регионам мира: Европа, Азия, Америка, Австралия. Наиболее важные из принимаемых во внимание критериев представлены в Табл. 1. Предпочтение отдается следующим:

- сравнение цен с ценами в других странах;
- медицинская ценность ЛС;
- экономическая оценка ЛС;
- расходы на производство и сбыт.

Цель государственной регистрации цен на лекарственные средства и изделия медицинского назначения в Украине — обеспечение

Таблица 1

Критерии, принимаемые во внимание в мировой практике при установлении цен на лекарственные средства

Количество стран	Сравнение с ценами в других странах	Медицинская ценность ЛС	Экономическая оценка ЛС		Расходы на производство и сбыт	Объем продаж	Индекс инфляции	Вклад ЛС в экономику страны
			Стоимость сопоставимого лечения	Затраты/эффективность				
25	25	14	16	6	11	9	6	7
%	100	56	64	24	44	36	24	28

экономической доступности основных (жизненно необходимых) ЛС и ИМН для населения и эффективное использование бюджетных средств.

Ключевым моментом при регистрации цен на ЛС и ИМН является проведение их экспертизы.

В соответствии с разработанной нами методикой для проведения экспертизы цен все ЛС и ИМН, включенные в Национальный перечень, должны быть разнесены по категориям в соответствии с предложенной классификационной системой. В основу этой классификационной системы положены следующие классификационные признаки:

- степень инновации;
- уровень медицинской ценности ЛС (терапевтической эффективности, безопасности).

Согласно этой классификационной системе все лекарственные препараты делятся на три основные категории (Рис. 1).

I категория. Принципиально новые лекарственные средства (ПНЛС) на основе нового биологически активного соединения (БАС).

II категория. Усовершенствованные лекарственные средства.

III категория. Лекарственные препараты-генерики, традиционные препараты.

К I категории относятся:

- препараты, представляющие собой новую фармакотерапевтическую группу (класс лекарственных веществ) для лечения данной патологии;

- препараты нового поколения, обладающие сходным, но более сильным терапевтическим эффектом, имеющие близкую структуру и сходный механизм фармакологического действия.

Ко II категории относятся:

- комбинированные препараты, изготовленные на основе известных субстанций, с добавлением компонентов, усиливающих терапевтическую эффективность;

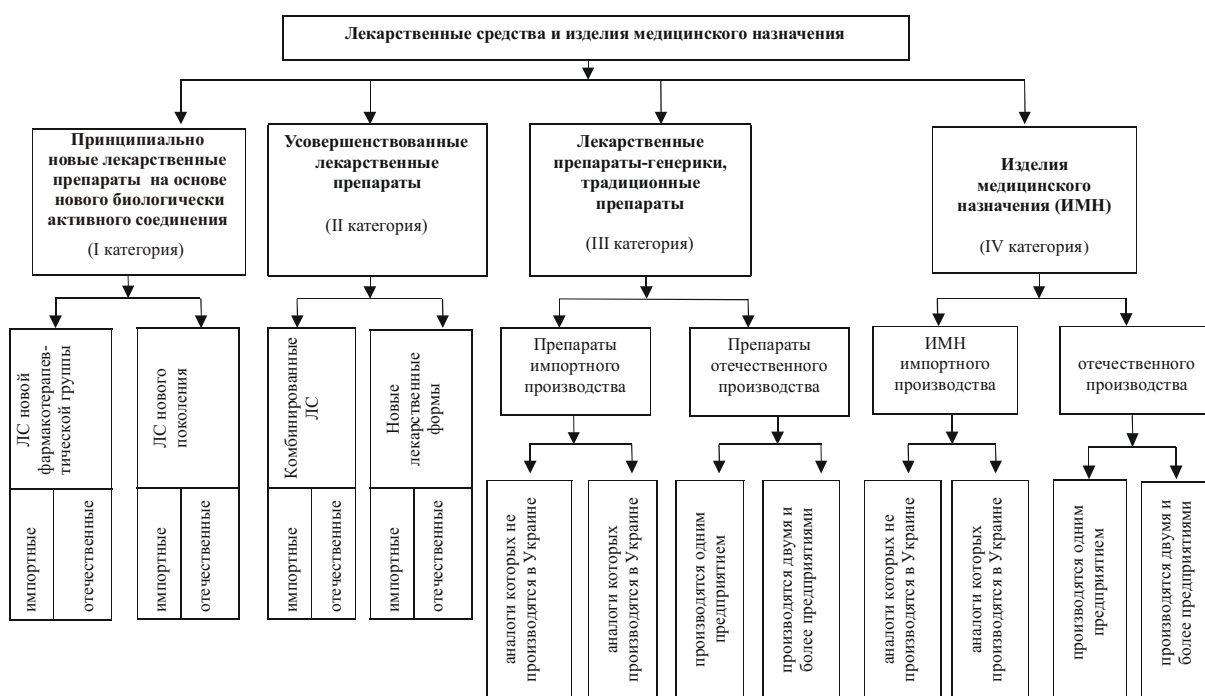
- препараты в лекарственных формах, улучшающих фармакокинетические свойства субстанций (новые лекарственные формы на основе известных субстанций, пролонгированные лекарственные формы и др.).

К III категории относятся:

- препараты, биоэквивалентные принципиально новым лекарственным препаратам (на основе субстанции с одинаковым международным непатентованным наименованием – препараты-генерики);

- препараты традиционно (длительное время) присутствующие на фармацевтическом рынке страны.

Рисунок 1



Классификационная система категорий лекарственных средств и изделий медицинского назначения

IV категория. Изделия медицинского назначения.

В зависимости от того, к какой категории отнесено лекарственное средство, определяется методическая схема проведения экспертизы цены.

Проведение экспертизы цены зависит также от того, является ли ЛС или ИМН импортным или отечественного производства, выпускается одним или двумя (и более) предприятиями. Классификационная система категорий ЛС и ИМН, используемая при проведении экспертизы цен, приведена на Рис. 1.

Основной задачей, которая ставится перед системой государственной регистрации цен в Украине, является установление обоснованных минимальных цен на ЛС и ИМН, действующих в Украине, в соответствии с уровнем цен в странах, характеризующихся наиболее низким уровнем цен.

В связи с изложенным, в основу проведения экспертизы регистрируемых цен были положены следующие методические подходы:

1. Анализ цен на ЛС и ИМН на украинском рынке и в зарубежных странах.
2. Анализ динамики цен на ЛС и ИМН и уровня инфляции в Украине.
3. Анализ состава и структуры цен на ЛС и ИМН.
4. Учет в цене объемов продаж ЛС и ИМН на украинском рынке.
5. Оценка уровня цены лекарственного препарата с учетом укрупненных показателей потребительной стоимости (медицинской ценности) и фармакоэкономического анализа (социальная перспектива цены).

При регистрации цен на ЛС и ИМН анализ цен предприятия-производителя проводится в стране происхождения лекарственного препарата (изделия медицинского назначения) и в других зарубежных странах, где он зарегистрирован. Для препаратов-генериков и изделий медицинского назначения также проводится сравнение цен на идентичные ЛС и ИМН в Украине, странах сравнения и в странах происхождения. Для новых лекарственных средств сравнение цен проводится на подобные (клинически эквивалентные) ЛС в Украине, в странах сравнения и в странах происхождения. Сопоставление проводится на уровне цен предприятий-производителей, во внимание принимаются минимальные цены.

Если прямое сравнение регистрируемой цены ЛС невозможно, проводится сопоставление стоимости суточных доз или стоимости курса лечения.

Анализ динамики регистрируемой цены на лекарственный препарат (изделие медицинского назначения) проводится с учетом индекса инфляции или индекса цен производителей ЛС и ИМН в Украине за соответствующий период в зависимости от того, какой из индексов ниже. Если индекс регистрируемой цены на ЛС и ИМН превышает индекс инфляции в Украине в рассматриваемый период, выявляются причины, вызвавшие ускоренный рост цены путем анализа отдельных статей расходов в калькуляции затрат данной продукции.

Анализ уровня и динамики регистрируемой цены на ЛС и ИМН относительно базовой осуществляется как в целом, так и по отдельным статьям калькуляции затрат. Если ЛС и ИМН, цена которого регистрируется, выпускается двумя и более предприятиями, также проводится сопоставление затрат по статьям калькуляции этих производителей.

Учитывается величина расходов, связанных с научно-исследовательской разработкой и внедрением лекарственных препаратов, с продвижением продукции на рынок, в том числе рекламная деятельность, величина закладываемой прибыли. При анализе величины прибыли, заложенной в цену отечественного лекарственного препарата, учитывается, выпускается ли он в соответствии с требованиями GMP; если нет, то проводится ли на предприятии работа по доведению данного производства до уровня требований GMP.

Анализируются причины роста расходов по отдельным статьям затрат, представленных в пояснительной записке предприятия. Если в пояснительной записке не отражены причины имеющего место значительного роста расходов по статьям калькуляции, от производителя могут быть запрошены дополнительные материалы.

Регистрируемая цена на импортное ЛС и ИМН включает цену предприятия-производителя на условиях «поставка без оплаты пошлины» (DDU) и расходы, связанные с таможенным оформлением груза (уплатой таможенных пошлин и сборов за таможенное оформление). При проведении оценки уровня регистрируемой цены импортного лекарственного препарата принимается во внима-

ние активность предприятия-производителя в Украине, включая новые инвестиции в производство, в проведение научных исследований и разработок, благотворительная деятельность и др.

Критерий учета в цене на лекарственный препарат (изделие медицинского назначения) роста объемов продаж основан на положении, заключающемся в том, что с увеличением объемов реализации затраты на единицу продукции уменьшаются в силу относительной неизменности величины постоянных расходов. Также следует учитывать, что величина получаемой предприятием прибыли при увеличении объемов продаж растет. Корректировка цены проводится как в отношении ЛС и ИМН, занимающих значительную долю на рынке, так и в отношении лекарственных средств с обоснованно высокой ценой (например, принципиально новых лекарственных препаратов), имеющих потенциал в отношении значительных объемов продаж, или когда имеется неопределенность в отношении будущих объемов продаж.

При формировании цен на ЛС с учетом укрупненных показателей потребительной стоимости основным критерием оценки наиболее существенных потребительских свойств является медицинская (клиническая) ценность препаратов. Клиническая ценность ЛС характеризуется соотношением их эффективности и безопасности при обеспечении необходимого уровня качества препаратов. Из двух цен на препарат (цены производителя и цены, рассчитанной на основе медицинской ценности) для регистрации выбирается минимальная.

Наряду с учетом медицинской ценности, введение экономических оценок в качестве дополнительного критерия для установления цен (на основе проведения фармакоэкономических исследований) позволяет отразить социальную перспективу цены на лекарственный препарат.

На принципиально новые и усовершенствованные ЛС в качестве инструмента для оценки уровня регистрируемой цены на основе фармакоэкономических исследований целесообразно использовать один из методов оценки эффективности затрат лечения. В практике фармакоэкономических исследований значительное распространение получил анализ «затраты-эффективность» (cost — effectiveness analysis), показывающий затра-

ты на лечение, приходящиеся на единицу эффективности лекарственной терапии.

Если показатель «затраты-эффективность» регистрируемого препарата выше, чем у базисного, регистрируемая цена должна быть ограничена уровнем, обеспечивающим величину затрат на единицу эффективности лечения не выше, чем у препарата сравнения.

Для использования подхода, основанного на множестве критериев, в процессе проведения экспертизы цен разработана методическая схема ее проведения в соответствии с категориями (классификационной системой) ЛС и ИМН. Выбор установленных методических подходов и их приоритетность в процессе принятия решения об уровне регистрируемой цены зависит от того, к какой категории отнесен лекарственный препарат в соответствии с классификационной системой и является он импортным или отечественным. Экспертиза цены проводится путем последовательного рассмотрения установленных методических подходов, методик и определенных для них критериев. Также принимаются во внимание различные обоснованные факторы, которые предприятие-заявитель считает целесообразным учитывать.

Среди принятых методических подходов для проведения экспертизы цен на принципиально новые и усовершенствованные лекарственные средства в процессе принятия решения об уровне регистрируемой цены приоритет отдается медицинской ценности лекарств. Результаты фармакоэкономического анализа используются в качестве дополнительного инструмента при установлении цены.

Как показывает опыт работы зарубежных стран, использующих экономические оценки в процессе принятия решения или для установления цен, если ЛС безусловно превосходит другие по терапевтическому эффекту, цена его будет возмещаться независимо от результатов оценки с точки зрения экономики здравоохранения. В то же время, если ЛС имеет незначительную медицинскую ценность, оценка с точки зрения экономики здравоохранения не является безусловной для обоснования надбавки к цене препарата [3].

Для препаратов-генериков и традиционных ЛС при принятии решения об уровне регистрируемой цены приоритет отдается медицинской ценности и результатам анализа

цен на украинском рынке и в зарубежных странах. Для изделий медицинского назначения приоритет отдается результатам сопоставления цен на рынках.

Выводы

1. В мировой практике среди методов регулирования цен на лекарственные средства и изделия медицинского назначения (ЛС и ИМН) наибольшее распространение получила регистрация цен.

2. Разработана методика проведения экспертизы цен, основанная на подходе, учитывающем множество критериев, в процессе принятия решения об уровне регистрируемых цен.

3. Экспертиза цен зависит от категории ЛС и ИМН в соответствии с разработанной классификационной системой, основными классификационными признаками которой являются: степень инновации и уровень медицинской ценности ЛС.

4. Для использования подхода, учитывающего множество критериев, в процессе экспертизы цен разработана методическая схема ее проведения в соответствии с категориями ЛС и ИМН, устанавливающая выбор методических подходов и их приоритетность.

5. Предложенные методические подходы к проведению экспертизы регистрируемых цен на основные (жизненно необходимые) лекарственные средства и изделия медицинского назначения отражают основные тенденции в данной области, действующие в мире, и направлены на установление обоснованного уровня предельных (максимальных) цен в Украине.

ЛИТЕРАТУРА

1. Півень О.П. Дослідження основних підходів, використовуваних у світовій практиці, до формування систем ціноутворення на лікарські засоби // Фармац. журн. - 2002. - № 4. - С. 16-24.
2. Півень О.П., Нестеренко Л.Л. Ціноутворення на готові лікарські засоби в країнах Центральної та Східної Європи // Там же. - № 3. - С. 19-27.
3. Bennett N. Pharmaceutical Pricing Strategies 2000: Entering the New Millenium. - Washington: Reuters Business Insight, 2000. - 221p.

4. Henriksson F., Hjrtberg C., Rehnberg C. Pharmaceutical expenditure in Sweden // Health Policy. - 1999. - Vol.47, No. 2. - P.125-144.

5. Moen E., Toverud E., Grund J., Brinchmann S. Pricing and reimbursement of pharmaceuticals. - A new culture for the community pharmacist // Pharmacy World and Science. - 1998. - Vol.20, No. 3. - P.107-112.

6. Submission of the Pharmaceuticals Research and Manufacturers of America. For Natiional Trade Estimate Report on Foreign Trade Barriers (NTE). - Washington: PhRMA, 2001. - 189 p.

Резюме

Півень О.П.

Розробка методичних підходів до проведення експертизи цін на лікарські засоби та виробів медичного призначення

Визначені основні критерії, прийняті до уваги при встановленні цін на лікарські засоби та вироби медичного призначення в зарубіжних країнах. Розроблено методичку проведення експертизи цін в Україні, яка заснована на підході, що враховує багато критеріїв. Розроблено класифікаційну систему, що визначає категорії ЛЗ і ВМП у відповідності зі ступенем їхньої інновації та рівнем медичної цінності ЛЗ. Запропоновано методичну схему проведення експертизи цін, що реєструється, у залежності від категорії ЛЗ і ВМП. Визначено пріоритетність методичних підходів при проведенні експертизи цін.

Summary

Piven E.P.

Development of methodical approaches to the expertise of drugs and medical goods prices carrying out

The main criteria taken into account when establishing the prices on drugs and medical goods in the foreign countries are determined. The procedure of price expertise carrying out in the Ukraine based on the approach considering a number of factors was developed. The classification system, determining the categories of drugs and medicinal goods in accordance with the degree of innovation of ones and the level of medical value of drugs, was developed. The methodical scheme of the registered price expertise carrying out according to drugs and medicinal goods categories was proposed. The priority of methodical approaches in carrying out of price expertise was determined.

Півень Елена Петровна. Окончила Харьковский инженерно-экономический институт (1977). Работает в ГП ГНЦЛС. Зав. лаб. маркетинговых и технико-экономических исследований (1999). К.фарм.н. (1988).

Аналітичний огляд

УДК 615.457

Фетисова Е. Г., Андрюкова Л. Н.

Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств»

Лекарственная аллергия в офтальмологии

Рассмотрена проблема лекарственной аллергии в офтальмологии. Приведены данные статистики, клиническая картина и этиология аллергических заболеваний глаз, вызванных лекарственными препаратами. Представлены примеры лекарственных веществ местного и системного действия, которые могут вызывать аллергические реакции тканей глаза.

Проблема аллергических заболеваний, в том числе и в офтальмологии, занимает одно из ключевых мест в медицине. Согласно статистическим данным, риск развития аллергических реакций для большинства медицинских препаратов составляет от 1 % до 3 % [1]. Что касается доли аллергических реакций среди всех побочных эффектов, то данные различны: согласно одним исследователям, на эту группу приходится 6-10 % [1], согласно другим — 71.05 % [2].

Среди аллергических заболеваний глаз особенную актуальность приобрела лекарственная аллергия. Из общего количества больных с аллергическими заболеваниями глаз, страдающие лекарственной аллергией составляют около 30.4 % [3].

В развитии аллергии на лекарственные средства, согласно классификации Р. Селл и Р. Соомбс, участвуют 4 типа аллергических реакций [4]. Установлено, что лекарственные поражения глаз относятся к реакциям замедленного типа [5, 6].

При глазных аллергиях, вызванных лекарственными средствами, поражения могут охватывать кожные покровы век, конъюнктиву, роговицу, сосудистую оболочку глаза, сетчатку, зрительный нерв, что проявляется в форме конъюнктивита, блефарита, кератита, эписклерита, склерита, ирита, иридоциклита, ретинита, субкапсулярной катаракты, отека Квинке, асептического паноптальмита, васкулита зрительных нервов, расстройств аккомодации [3, 5-6]. При лекарственной аллергии чаще поражается передний отдел глаза и его придатки: конъюнктивы — 93.9 %, кожа век — 50.3 %, роговица — 20.4 % [5-6].

К основным причинам, вызывающим высокий уровень лекарственных осложнений, в первую очередь следует отнести постоянный рост количества новых лекарственных препаратов и, как следствие, рост потребления ме-

дикаментов, а также широкое и бесконтрольное использование лекарственных средств при самолечении. Кроме того, далеко не всегда известна полная медицинская информация о возможных лекарственных осложнениях, а иногда терапия несколькими лекарственными средствами ведется без учета их взаимодействия. Лекарственная аллергия имеет серьезное значение в клинике тех заболеваний (глаукома, катаракта), при которых требуется длительное и непрерывное введение лекарственных средств. Развитие лекарственной аллергии затрудняет проведение полноценной терапии, снижает ее эффективность и ведет к переходу заболевания в хроническую форму с обострениями.

Аллергенами при лекарственной аллергии могут быть разнообразные органические и неорганические вещества: алкалоиды (атропин, пилокарпин, эзерин), антибиотики (пенициллин, стрептомицин, тетрациклин и др.), сульфаниламиды, анестетики, витамины, ихтиол, препараты серебра, ртути, цинка, меди, и др. [1, 3, 6-7]. Аллергические свойства лекарственных веществ в значительной степени зависят от их химического строения и молекулярной массы. По мере увеличения молекулярной массы и сложности молекулы способность индуцировать иммунный ответ возрастает. Хотя большинство лекарственных средств являются простыми химическими веществами, в результате связывания при помощи ковалентной связи с макромолекулами, такими как белки, они приобретают аллергенные свойства [1]. В принципе, любое лекарственное средство, даже противоаллергическое, может вызывать сенсibilизацию, поэтому исчерпывающий перечень лекарственных аллергенов невозможен. Следует также помнить, что некоторые лекарственные средства наряду с аллергенными свойствами обладают также и токсичностью. К

таким веществам относятся: стероиды, противомаларийные средства, транквилизаторы, седативные и снотворные средства [7].

Чувствительность к лекарственным препаратам, в данном случае аллергическая реакция тканей глаза, зависит от степени сенсibilизации и реактивности организма. Чаще всего лекарственная аллергия встречается после предварительной сенсibilизации, т.е. аллергические реакции обычно не встречаются при первом применении медикамента, но могут возникать при длительном его приеме. Аллергическая реакция тканей не зависит от препарата, один и тот же препарат может вызывать различные клинические проявления: у одних - конъюнктивит, у других - кератит, у третьих - дерматит век. В то же время различные препараты могут дать аналогичную клиническую картину [3, 5, 8]. При наличии лекарственной аллергии также не имеет значения форма лекарственного препарата: аллергические поражения могут возникать не только при местном применении лекарственных средств, но и при введении различных препаратов внутрь или парентерально [3, 5, 6, 9]. Контактный способ лечения глазных заболеваний (инстилляцией капель, закладывание мазей, глазных пленок, электрофорез, фонофорез, использование контактных линз и др.) наряду с местными проявлениями лекарственной аллергии может вызывать общую аллергическую реакцию в виде крапивницы или распространенного дерматита. Так, длительное местное применение антибиотика привело к системной гиперчувствительности с проявлениями в виде крапивницы, дополнительной гиперчувствительности к пищевым продуктам, другим химическим соединениям [6]. В то же время при введении медикаментов внутрь или парентерально может возникать изолированное поражение глаз без общей аллергической реакции [3]. Так, сообщается об аллергических проявлениях в глазах при общей сенсibilизации к сульфаниламидам и антибиотикам [6].

Наиболее часто глазные аллергозы могут возникнуть при применении офтальмологических препаратов. По данным [3, 8], местное использование лекарственных средств вызывает лекарственно-аллергические заболевания глаз в 90.1 % случаев. Так, одной из наиболее распространенных причин ятрогенного контактного дерматоконъюнктивита является аллергическая реакция на неомидин, а

также на некоторые другие препараты, применяемые местно — антазолин, атропин, левомицетин, пилокарпин, гентамицин [10]. Среди средств, вызывающих аллергию при местном применении, можно назвать противовирусные, антиглаукомные препараты, местные анестетики, антибиотики, НПВС, витамины. Наибольшее число аллергических реакций отмечено при лечении антибиотиками (30.2 %), миотиками (18.7 %), анестетиками (14.7 %) [3]. К антибиотикам, применяемым местно и вызывающим аллергию, относятся тетрациклин [6], левомицетин [5], гентамицин [11, 12], неомидин [1, 18]. В ряду противовирусных препаратов это: идоксуридин (ИДУ), теброфен, бонафтон, флореналь, препараты ацикловира (Зовиракс, Виролекс) [13-15]. Исследователи информируют о способности ИДУ вызывать токсико-аллергические реакции в 11-20 % случаев [14, 16, 17]. Сообщается, что в ряде случаев аллергия вызвана антиглаукомными препаратами [18]. Симптомы аллергического конъюнктивита отмечают при применении дорзалонида гидрохлорида, относящегося к классу сульфонамидов [19, 20]. Наблюдалась гиперемия конъюнктивы и фолликулярный конъюнктивит у больных, применявших препараты пилокарпина [5, 21], тимолола малеат вызывал аллергический блефароконъюнктивит [21], менее чем у 1 % больных отмечены аллергические реакции со стороны конъюнктивы при использовании бримонидина тартрата — селективного антагониста α_2 -адренорецепторов [20]. У около 48 % пациентов, применявших иопидин (апраклонидина гидрохлорид 1 %) - селективный α_2 -адренергический антагонист, используемый при лечении глаукомы, в течение более 3-х недель развился фолликулярный конъюнктивит [22, 23], а в 62 % случаев наблюдался контактный дерматит век [23]. Также сообщается об аллергической реакции иопидина, проходящей с выворотом века, а впоследствии с рубцеванием и заворотом века. Проведенные иммунологические исследования показали, что данная реакция относится к IV типу гиперчувствительности [24]. Известно, что местные β -блокаторы также обладают псевдоаллергическими свойствами и могут высвобождать гистамин из тучных клеток [25], что было подтверждено исследованиями влияния бетаксалолола, метипронолола и, в меньшей степени, тимолола на высвобождение гистамина из тучных клеток, содержащих человеческие лейкоциты и базофилы

[26]. При длительном применении адреналина и фетанола наблюдались аллергические осложнения со стороны глаза [27], а эпинефрин может вызывать аллергический конъюнктивит у большей половины больных [21]. Симптомы аллергической реакции были отмечены у 1 человека при использовании проксифелина [28]. Среди сенсibiliзирующих миотиков также отмечены пилокарпин, армин, фосфакол [6]. Возможна аллергическая реакция на глазные капли диклофенака натрия под названием «Наклоф» (фирма «Ciba Vision Faure Ophthalmics») [29]. Некоторые аллергические проявления связаны с местными анестетиками, в частности, развитие гипераллергической реакции роговицы по типу гиперчувствительности немедленного типа отмечено на местное применение пропаракаина [20] и глазных капель тетракаина [18]. Сообщается, что аллергическую реакцию могут вызывать глазные капли оксибупрокаина [30]. Отмечался аллергический экзематозный дерматит от местного применения глазных капель витамина В₁ [31]. Также аллергические реакции были вызваны инстилляцией 5 % раствора токоферола [32]. Выявились положительные кожные реакции на офтальмологические препараты, применяемые при репаративной терапии: к цитралу - у 31.8 % больных, офтан-катахром - у 21.4 %, тауфону - у 12.2 %, тиамину - у 11.1 %, ксантервиту - у 10.7 %, каталину - у 8.7 % [33]. Известно, что некоторые лекарственные средства могут повышать риск и тяжесть аллергической реакции. Так, у пациентов, применявших глазные капли тимолола, наблюдалось более тяжелое течение анафилактического шока [34].

Поражения глаз при общем применении лекарственных препаратов отмечают значительно реже [3, 5]. Предполагается, что многие вещества приобретают свойства аллергенов после соединения с белками слезной жидкости. Так, подконъюнктивально введенный атропин лишен алергизирующего действия [7].

Аллергическая реакция может развиваться не только на лекарственную субстанцию, но также из-за присутствия в препарате различных вспомогательных веществ, таких как: консерванты, антиоксиданты, мазевые основы и др. Например, известно, что аллергенные свойства таких веществ, как ланолин, вазелин, различных эмульгаторов приводят к тому, что для некоторых лекарственных веществ препараты в форме мази вызывают

конъюнктивиты чаще, чем в форме капель [7, 35-36]. Аллергические реакции может вызывать также этилендиаминтетраацетат (ЭДТА) — вещество используемое в офтальмологических препаратах в качестве стабилизатора [1].

В случае капель чаще всего аллергенное действие препарата связано с веществами, выполняющими роль антимикробных агентов (тиомерсал, бензалкония хлорид, хлоргексидин, хлорбутанол, соли ртути). Установлено, что 8-10 % населения имеют повышенную чувствительность к тиомерсалу (мертиоляту) — консерванту, применяемому при изготовлении офтальмологических препаратов и растворов для ухода за контактными линзами. Такое количество аллергических реакций может быть обусловлено широким использованием этого соединения в качестве консерванта в косметических средствах и вакцинных препаратах [37]. Тиомерсал может вызывать классический дерматоconjunctivит с иммунной реакцией клеточного типа [38]. Конъюнктивальными и кожными аллергическими пробами было доказано развитие сенсibiliзации организма у потребителей контактных линз, использующих для ухода за контактными линзами растворы, которые содержали в качестве консерванта тиомерсал в концентрации 0.001-0.004 % [39, 40]. Несмотря на то, что накоплены доказательства роли тиомерсала в развитии аллергических реакций на средства ухода за контактными линзами, механизм этого процесса изучен недостаточно, и в литературе встречаются противоречивые данные. Одни исследователи полагают, что гидрогелевые контактные линзы адсорбируют хорошо растворимый в воде тиомерсал, при этом происходит длительный контакт его с конъюнктивой, в результате чего возникает местная реакция гиперчувствительности замедленного типа [41], другие считают, что тиомерсал легко смывается с поверхности линзы и не поглощается ее материалом [42].

Нужно отметить, что среди офтальмологических препаратов, способных вызвать глазные аллергозы, средства для ухода за контактными линзами занимают одно из ведущих мест. Аллергические реакции при ношении контактных линз, могут быть связаны с переносимостью полимерных материалов, из которых изготовлены контактные линзы, химических средств очистки и стерилизации, а также с отложениями, образующимися на

линзах в процессе ношения [1, 15, 43-47]. Однако непосредственно материал линз вызывает аллергический ответ крайне редко, основная доля приходится на отдельные компоненты многофункциональных растворов, чаще всего консервирующие или дезинфицирующие вещества [48].

Кроме тиомерсала в средствах для ухода за контактными линзами в качестве консервантов часто используются такие традиционные для офтальмологических препаратов вещества, как бензалкония хлорид (БАХ) и хлоргексидин биглюконат. Известно, что бензалкония хлорид несовместим с целым рядом химических веществ, молекулы которых имеют большой размер, таких как анионные и неионные ПАВ, белки, в результате химической реакции с которыми мгновенно образуется осадок, который будет откладываться на линзах. Также отрицательно заряженная поверхность мягких контактных линз (МКЛ) сильно притягивает положительно заряженный БАХ, что приводит к связыванию с полимером, из которого изготовлены МКЛ. Кроме того, что отложения вызывают токсико-аллергическую реакцию, данное вещество замедляет заживление роговицы. Другой консервант - хлоргексидина биглюконат (ХГБ) при длительном применении часто вызывает раздражение глаз. ХГБ так же как и БАХ, будучи положительно заряженным, способен взаимодействовать с крупными отрицательными ионами и осаждаться на линзах. Еще одним недостатком является то, что данное вещество не обладает широким спектром действия и поэтому часто применяется в комбинации с тиомерсалом. В настоящее время эти вещества выходят из употребления, а производители средств для ухода за контактными линзами используют новое поколение консервантов — полимерные вещества, такие как Поликвад (производитель - фирма «Alcon», США), являющийся четвертичным аммониевым соединением, и Даймед (производитель - фирма «Bausch & Lomb», США), относящийся к бигуанидам [42, 45, 49]. Преимущество этих модифицированных консервантов состоит в их большей активности, являющейся результатом большего по сравнению с мономерами веса, и, как следствие этого, в возможности применения в меньших концентрациях. И все же, несмотря на низкий уровень отрицательных реакций глаза, при использовании средств ухода за контактными линзами, содержащих новые антими-

кробные средства, аллергия наблюдается. Так, например, из 10 пациентов с аллергическим конъюнктивитом, вызванным средствами для ухода за контактными линзами, 5 случаев приходилось на использование Линкодеза (фирма «Линко», Россия; консервант — мистамидопропилдиметилбензил аммония хлорид), 2 — ReNu (фирма «Bausch & Lomb», США; консервант — Даймед), 2 — SoloCare (фирма «CIBA VISION», Швейцария; консервант — полигексанид - соединение, близкое по строению к Даймеду), 1 — Multison (фирма «HENSON», Латвия; консервант — полигексанид), 1 — OptiFree (фирма «Alcon», США; консервант — Поликвад) [48]. Также известно, что многоцелевой раствор All In One фирмы «Sauflon» (Великобритания) вызывает аллергию, а его прямой потомок All In One Light не раздражает глаза и не вызывает аллергических реакций даже у людей, предрасположенных к аллергии, что достигается тем, что содержание полигексанида в нем в пять раз меньше, чем в растворе All In One [50]. Проблема аллергии, связанная с присутствием консерванта в средствах для ухода за контактными линзами, будет актуальна всегда, поскольку данные растворы обычно выпускают в упаковке объемом от 50 мл до 400 мл и, согласно требованиям, предъявляемым к офтальмологическим препаратам, помещенным в многодозовую упаковку, они не могут не содержать консервант. Кроме того, в зависимости от концентрации и параметров среды антимикробные агенты могут выступать в качестве либо консерванта, либо дезинфицирующего средства [42]. В отличие от средств для ухода за контактными линзами, для глазных капель проблемы, вызванные присутствием в составе консерванта, можно решить путем помещения данной лекарственной формы в однодозовую упаковку, объем которой составляет 0.4-1 мл.

Аллергия может развиваться и на другие компоненты или на pH раствора для ухода за КЛ. Например, имеются сведения об аллергических реакциях на средства для ухода за контактными линзами, содержащие энзимы [51], папаин и ЭДТА [1].

Особым считается случай, когда пациент носит линзы и параллельно проходит курс лечения. Компоненты лекарственного препарата могут вступать в реакцию с материалом линз, отложениями на линзах или с компонентами растворов средств для ухода за контактными линзами. В результате такой реак-

ции образуются нерастворимые вещества, которые откладываются на поверхности линзы [44].

Описанные выше особенности лекарственной аллергии глаз заслуживают внимания не только офтальмологов и аллергологов, но и специалистов, работающих в области создания препаратов для офтальмологии. Благодаря специфичности строения, свойств, расположения и механизмам доставки лекарственных веществ, а также особенностям взаимодействия с этими веществами различных тканей и жидкостей органа зрения, глаз легко доступен воздействию различных аллергенов и является частой мишенью аллергических реакций. Поэтому создание препаратов для офтальмологии требует особого подхода: тщательного выбора компонентов и их концентраций с учетом их физико-химических, токсических и аллергических свойств, упаковки, технологии приготовления препаратов, проведения доклинических и клинических исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Р. Паттерсон, Л. К. Грэммер, П.А. Гринбергер. Аллергические болезни: диагностика и лечение. Пер. с англ. / Под ред. А.Г. Чугалина и др. — М.: ГЭОТАР Медицина, 2000. — 768 с.
2. Новиков Д.К. Лекарственная аллергия // В мире лекарств. — 2000. - № 3. — С. 12—17.
3. Ю.Ф. Майчук. Аллергические заболевания глаз. — Москва: Медицина. — 1983. - 223 с.
4. Пыцкий В.И. и др. Аллергические заболевания. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: Из-во «Триада-Х». — 1999. — 470 с.
5. Майчук Ю.Ф., Семенова Г.Я. Классификация и клинические особенности поражений глаз при лекарственной аллергии // Офтальмологический журн. - 1978. - № 6. - С. 423-426.
6. Майчук Ю.Ф., Кладова Л.А. Дифференциальная диагностика аллергических конъюнктивитов // Там же. — 1972. - № 7. - С. 524-527.
7. Кацнельсон А.Б. Аллергические и вирусные конъюнктивиты // Там же. - 1968. - № 3. - С. 164-170.
8. Майчук Ю.Ф. Аллергические конъюнктивиты // Клиническая офтальмология. — 2002. — Т. 3, № 1. — С. 6-9.
9. Н.Г. Боровко. Значение специфической и неспецифической аллергии при некоторых заболеваниях глаз // Офтальмологический журн. - 1978. - № 5. - С. 323-326.
10. Marsh R.S. et al. Patch testing in ocular drug allergies // Trans Ophthalmol. Soc. UK. — 1978. — V. 98. — P. 278.
11. Майчук Ю.Ф., Лапшина Н.А. Эффективность глазных капель эктерицида в лечении бактериальных конъюнктивитов, блефароконъюнктивитов и кератитов // Офтальмологический журн. - 1995. - № 4. - С. 254-256.
12. Гайдамака Т.Б., Андрюкова Л.Н., Кузнецова Е.Н. Результаты клинической апробации комбинированных глазных капель, содержащих гентамицин и декаметоксин // Там же. - 2001. - № 5. - С. 32-33.
13. Каспарова Е.А. Осложненные формы аденовирусных кератоконъюнктивитов: классификация, лечение и хирургия осложнений // Глаз. - № 5. - 2001. - С. 30-34.
14. Краснов М.М. Полудан в лечении вирусных заболеваний глаз. // Вестник офтальмологии. - 1997. - № 5. - С. 35—39.
15. Лещенко И.А. Инфильтраты роговицы, вызванные ношением контактных линз // Глаз. - № 2. - 2000. — С. 4-8.
16. Майчук Ю.Ф., Казаченко М.А. Новый интерферон — локферон в лечении герпетического кератита // Офтальмологический журн. - 1998. - № 6. - С. 447—451.
17. Акберова С.И. Модифицированные нуклеозиды в лечении офтальмогерпеса // Вестник офтальмологии. - 1997. - № 4. - С. 45—48.
18. Friedlaender Mitchell H. Ocular allergy // The Journal of Allergy and Clinical Immunology. — 1985. — V. 76, No. 5. — P. 645-657.
19. Лоскутов И.А. Некоторые аспекты фармакотерапии в офтальмологии // РМЖ. — 1999. - № 1. — С. 29-33.
20. Лоскутов И.А. Лекарственные средства для местного применения в офтальмологической практике // Там же. - № 13.
21. Егоров Е.А. Медикаментозная терапия глаукомы // Там же. - № 1. — С. 23-26.
22. Wilkerson M., Lewis R., Shields M.B. Follicular conjunctivitis associated with apraclonidine // Am J Ophthalmol. — 1991. — No. 111. — P. 105-106.
23. Butler P., Mannschreck M., Lin S. Clinical experience with the long-term use of 1 % apraclonidine // Am. J. Ophthalmol. — 1995. — Vol. 113. — P. 293-296.
24. Britt Michelle T., Burnstine Michael A. Iopidine allergy causing lower eyelid ectropion progressing to cicatricial entropion // Br. J. Ophthalmol. — 1999. — V. 83, No. 8. — P. 987.
25. Akingbehin T., Villada J.R. Metipranolol-associated granulomatous anterior uveitis // Br. J. Ophthalmol. — 1991. - Vol. 75. — P. 519-523.
26. M. van Beeka L., Mulderc M., Haeringenb N.J., Kijlstrab A.. Topical ophthalmic b-blockers may cause release of histamine through cytotoxic effects on inflammatory cells // Br. J. Ophthalmol. — 2000. — V. 84, No. 9. — P. 1004-1007.
27. Бушин А.Я., Ермакова В.Н. Современные препараты для лечения глаукомы // Хим.-фармац. журн. - 1987. - № 11. - С. 1398-1405.
28. Бакшинский П.П. Влияние местной гипотензивной терапии на глазную гемодинамику у больных с первичной открытоугольной глаукомой // Вестник офтальмологии. - 1999. - № 1. - С. 8 - 10.
29. Глазные капли Наклоф (Вольтарен) в лечении воспалительных заболеваний глаз: Пособие для врачей. — Москва, 1997. — С. 12.
30. Sewell W. A. C., Croucher J. J., Bird A.G. Immunological investigations following an adverse reaction to oxybuprocaine eye drops // Br. J. Ophthalmol. — 1999. — V. 83, No. 5. — P. 628.
31. Захарова И.А. Лекарственная аллергия в офтальмологии // Вестник офтальмологии. - 1976. - № 6. - С. 51-55.
32. Майчук Ю.Ф., Орловская Л.Е. Стромальные дистрофии роговицы: клинические формы и лечение // Офтальмологический журн. - 1993. - № 4. - С. 229-233.
33. Майчук Ю.Ф., Фармазюк В.Е., Сергиенко В.И. Разработка глазных капель карнозина и оценка их эффективности при заболеваниях роговицы // Вестник офтальмологии. - 1997. - № 6. - С. 27 - 31.
34. Toogood J.H. Risk of anaphylaxis in patients receiving beta-blocker drugs // Allergy Clin. Immunol. — 1988. — V. 81. — P. 1.
35. Технология и стандартизация лекарств. Сборник научных трудов. — Т. 2. — Харьков: ИГ «РИРЕГ», 2000. — С. 396.

36. Медведев А.Н. О лечении весеннего катара // Офтальмологический журн. - 1968. - № 3. - С. 173-177.
37. Сергиенко Н.М., Ковальчук В.П., Рыков С.А., Палий И.Г. Микробиологический аспект применения контактных линз // Там же. - 1993. - № 2. - С. 112-115.
38. Mendino V.J. et al. Allergic and toxic reactions in soft contact lens wearers // Surv. Ophthalmol. - 1982. - V. 26. - P. 105.
39. Ketel W.G. // Contact Dermatitis. - 1980. - No. 6. - P. 321-324.
40. Mendino V.J., Groden L.R. // Arch. Ophthalmol. - 1980. - V. 98. - P. 1767-1770.
41. Еуе. - 1989. - V. 3, No. 5. - P. 581-587.
42. Средства ухода за мягкими контактными линзами // Приложение к журналу «Глаз». - 1999. - № 4. - С. 2-14.
43. Эфрон Н. Гиперемия конъюнктивы, вызванная ношением контактных линз // Глаз. - 2000. - № 5-6. - С. 4-11.
44. Марк Андре. Показания к частой плановой замене мягких контактных линз // Там же. - 2001. - № 2. - С. 12-14.
45. Эфрон Н. Окрашивание роговицы, вызванное ношением контактных линз // Там же. - 2000. - № 1. - С. 5-11.
46. Контактные линзы и аллергия. // Там же. - 2001. - № 3. - С. 12-14.
47. Грациелла Мариани. Новые средства ухода за мягкими контактными линзами. // Там же. - № 2. - С. 10-11.
48. Лещенко И.А. Алоמיד в лечении аллергических заболеваний глаз, вызванных ношением контактных линз // Там же. - № 1. - С. 36-37.
49. Средства ухода за мягкими контактными линзами // Приложение к журналу «Глаз». - 2000. - № 1. - С. 17-24.
50. Выставки, конференции, семинары // Глаз. - 2001. - № 2. - С. 9.
51. Podmore P., Storrs F.J. // Contact Dermatitis. - 1989. - V. 20. - P. 98-103.

Резюме

Фетисова О.Г., Андриюкова Л.М.

Лікарська алергія в офтальмології

Розглянута проблема лікарської алергії в офтальмології. Наведені дані статистики, клінічна картина та етіологія офтальмологічних процесів, що викликані лікарськими препаратами. Представлені приклади лікарських речовин місцевої та системної дії, що можуть викликати алергічні реакції тканин ока.

Summary

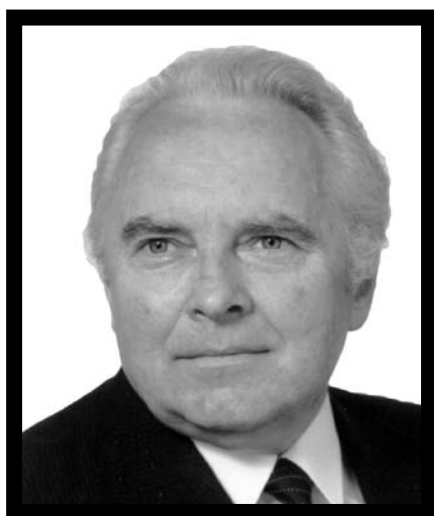
Fetisova E.G., Andryukova L.N.

Drug allergy in ophthalmology

A problem of drug allergy in ophthalmology is considered. The statistic data, clinical pattern and etiology of allergic eye conditions, induced by medicinal products, are described. The examples of drug substances with local and systemic effect able to cause the allergic reactions of eye tissues are given.

Андриюкова Лариса Николаевна. Окончила Харьковский политехнический институт. Работает в ГП ГНЦЛС (с 1982). К.фарм.н. (1994). Зав. лабораторией глазных, ушных и назальных лекарственных форм (ЛГУНЛФ).

Фетисова Елена Геннадиевна. Окончила Харьковский государственный университет (1995). Мл. науч. сотр. ЛГУНЛФ ГП ГНЦЛС.



Коллектив Государственного предприятия "Государственный научный центр лекарственных средств", редакция журнала "Фармаком" с глубоким прискорбием сообщают, что 24 мая 2003 года после тяжелой болезни скончался доктор фармацевтических наук

Тимофеев Виктор Васильевич

Тимофеев В.В. родился в 1937 году в с. Ворошиловка Ново-Одесского района Николаевской области.

В 1954 году, после окончания средней школы, поступил на Военно-фармацевтический факультет Харьковского государственного фармацевтического института, в 1959 году окончил этот институт по специальности провизор.

В ГП ГНЦЛС (ХНИХФИ, ВНИИХТЛС) работал с 1958 года, сначала в должности лаборанта, затем химика, младшего научного сотрудника, старшего научного сотрудника, руководителя лаборатории инженерных исследований

(1971), заведующего отделом охраны окружающей среды, заместителем директора ВНИИХТЛС по научной работе. В 1986-1988 гг. - заместитель Генерального директора Харьковского научно-производственного химико-фармацевтического объединения "Здоровье".

Проводя активную творческую работу в лаборатории фармацевтической технологии готовых лекарственных средств (инъекционных лекарственных форм) Тимофеев В.В. в 1965 году защитил кандидатскую диссертацию на тему "Изучение процесса фильтрации воздуха и жидкостей в производстве инъекционных растворов", а в 1986 году - докторскую диссертацию "Исследование и разработка технологии комплексного использования сырья в производстве лекарственных препаратов".

По результатам научных исследований опубликовано более 100 работ, получено 10 авторских свидетельств и патентов.

Наряду с научной деятельностью В.В. Тимофеев проводил большую организационную и педагогическую работу. Его избирали членом Научно-технического совета Минмедпрома, членом Совета отрасли "Союзлексредства", председателем Совета трудового коллектива, членом Ученого совета ВНИИХТЛС, членом специализированных советов по защите кандидатских и докторских диссертаций, много лет он исполнял обязанности заместителя Председателя специализированного совета при ГНЦЛС.

В общественной деятельности Тимофеев В.В. активно проявил себя как член Местного комитета профсоюзной организации и секретарь партийной организации ВНИИХТЛС и Опытного завода ВНИИХТЛС.

Тематика научных исследований Тимофеева В.В. была направлена на создание новых технологических приемов и процессов промышленного производства готовых лекарственных средств с целью повышения эффективности производства, улучшения качества готовой продукции, рационального использования материальных ресурсов.

Результаты научных исследований по фильтрации воздуха и жидкостей, пароконденсационному способу мойки сосудов, нормированию водопотребления и водоотведения, предельно допустимым выбросам в атмосферу, технологии производства ряда лекарственных средств внедрены на предприятиях медицинской промышленности Украины и стран СНГ.

В последние годы Тимофеев В.В. и сотрудники возглавляемой им лаборатории много внимания уделяли вопросам охраны окружающей среды и созданию малоотходных технологий производства лекарственных средств.

На заслуженном отдыхе (с 1999 г.) Тимофеев В.В. сохранял научные связи с институтом.

Коллектив ГП "ГНЦЛС", сокурсники Тимофеева В.В. по Военно-фармацевтическому факультету скорбят о преждевременной кончине коллеги, душевного, доброго и отзывчивого человека.

До відома авторів журналу “Фармаком”

Для публікації на сторінках нашого журналу автори повинні дотримуватися таких вимог:

1. Стаття повинна мати такі необхідні елементи: постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими або практичними завданнями; аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор, виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, яким і присвячується означена стаття; формулювання цілей статті (постановка завдання); виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням одержаних наукових результатів; висновки з даного дослідження та перспективи подальших розвідок у даному напрямку.
2. Стаття має бути надрукована на папері формату А4 через 2 інтервали з 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.
3. Робота подається на українській мові (для авторів, що проживають за межами України – можливо на російській) у 2-х примірниках, підписаних усіма авторами.
4. Прізвище(а) автора(ів) необхідно зазначити на першій сторінці, далі привести назву організації або установи, де працює(ють) автор(и) та назву статті, також мають бути зазначені рубрики УДК.
5. 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.
6. До статті має бути прикладений експертний висновок про можливість публікації у відкритому друці.
7. До статті мають бути прикладені всі використані в роботі таблиці, графіки та ін.; список літератури надається у відповідності до загальноприйнятих правил оформлення.
8. У статті не допускається скорочень слів, крім загальноприйнятих у науковій літературі. Усі вимірювання подаються у системі одиниць SI. Усі аббревіатури мають бути розшифровані. У числах, що являють собою десяткові дробі, цілі числа від дробової частини слід відокремлювати крапкою.
9. Усі вищезазначені матеріали мають бути надані до редакції також на магнітному носії (дискета, диск).
10. Комп'ютерний набір статті має виконуватися у текстовому редакторі MS Word 97, у разі набору в іншій версії – у форматі RTF. Формули мають бути набрані у редакторі формул, що убудований до MS Word (Microsoft Equation 3.0.).
11. 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. Якщо даний ілюстративний матеріал створений за допомогою інших програм, зображення слід 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 роздруковані 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.
12. Редакція залишає за собою право редагувати статті.
13. Матеріали статті автору не повертаються.
14. При невиконанні зазначених вимог статті розглядатися не будуть.
15. За достовірність інформації в публікаціях відповідальність несуть автори.