

ГОЛОВНА ПОДІЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ПРОМИСЛОВОСТІ



PHARM P R O M

IV Міжнародна виставка фармацевтичної промисловості

15 - 17 жовтня 2013 року

КИЇВ ЕКСПОПЛАЗА 
Київ, вул. Салютна, 2-Б (ст. метро «Нивки»)

За підтримки:

- Комітету Верховної Ради з питань охорони здоров'я
- Міністерства охорони здоров'я України
- Державної служби України з лікарських засобів
- Національної академії медичних наук України
- Національного фармацевтичного університету

Організатори:



Партнери:



СПЕЦІАЛЬНА ПРОГРАМА «ДНІ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ПРОМИСЛОВОСТІ»

Науково-практичні заходи:

- Науково-практична конференція «Актуальні питання державного регулювання фармацевтичного ринку України»
Організатор: Український фармацевтичний інститут якості
- Семінар «Фармакологія безпеки»
Організатор: Інститут фармакології та токсикології НАМН України
- Семінар «Валідація аналітичних методик - інтерпретація керівництв ICHQ2A та Q2B»
Організатор: Компанія «Стандарти Технології Розвиток»
- Науково-практичний захід ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»

- **КОНСУЛЬТАЦІЙНИЙ ЦЕНТР** - кваліфіковані консультації від технічних експертів в області GMP та GLP, представників регуляторних органів, а також міжнародних експертів
- **PHARMDemo-Тури** - спеціалізовані технічні екскурсії по експозиційній частині виставки
- **УКРАЇНЬКА ЛАБОРАТОРНА ШКОЛА** - майстер-класи на діючому обладнанні, професійні консультації та навчання
- **PHARMInnovation** - зона відкритих презентацій інноваційних розробок компаній у фармацевтичній промисловості

ОДНОЧАСНО З ВИСТАВКОЮ ВІДБУДУТЬСЯ



VI Міжнародний форум «Комплексне забезпечення лабораторій»

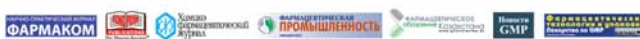


Міжнародна спеціалізована виставка CleanTechExpo – технології «чистих приміщень»

Головний
галузевий партнер:



Інформаційна
підтримка:



З питань участі у виставках:

+380 (44) 526-92-97

pharm@lmt.kiev.ua

З питань участі у науково-практичній програмі:

+380 (44) 526-92-89

marketing@lmt.kiev.ua

WWW.PHARMCOMPLEX.COM

Зміст

До видання Державної Фармакопеї України 2-го видання

Борщевський Г.І., Товмасян Є.К., Краснопольський Ю.М., Гризодуб О.І.
Стандартизація ліпосомальних лікарських засобів..... 5

Фітохімічні дослідження

Кошовий О.М.
Фенольний склад лікарської рослинної сировини
деяких представників підроду *Eusalvia* роду *Salvia* 12

Будова та властивості

Криськів О.С.
Антимікробна дія 2-*R*-3-гідрокси-4-оксо(3,4-дигідро)-хіназолін-4-онів
та її кількісний зв'язок із молекулярною структурою 17

Готові лікарські засоби

Гурєєва С.М.
Дослідження фармако-технологічних
і біофармацевтичних показників якості таблеток амізону 20
Воронін Є.П., Пахлов Є.М., Чекман І.С.
Вплив крохмалю на сорбційні властивості активованого вугілля..... 25

Стандартизація лікарських засобів

Тимченко О.В., Безугла О.П., Орлова І.М., Барієв Е.А.
Фармакокінетичне обґрунтування концентрації та дози налоксону
гідрохлориду при фармацевтичній розробці препарату Налоксон, спрей назальний 30
Назарова О.С., Вербова Ю.М., Калинюк Р.П.
Розробка методики кількісного визначення кандесартану
цилексетилу в лікарському препараті у формі таблеток 37

Технологія лікарських засобів

Рибалкін М.В., Філімонова Н.І., Гаман Д.В., Стрілець О.П., Стрельников Л.С.
Обґрунтування температурного режиму та величини водневого показника
при одержанні розчину алергену для імунодіагностики кандидозної інфекції..... 43

Медичне та фармацевтичне право, судова фармація

Рагіонова В.О., Шаповалова В.О., Шаповалов В.В.
Судова фармація у державній системі вивчення наслідків наркозлочинності
серед жіночого населення та запровадження соціально доступної фармакотерапії..... 48

Організація діяльності фармацевтичних підприємств

Музика Т.Ф.
Особливості фармацевтичного забезпечення
лікувально-профілактичних закладів у сучасних умовах..... 52

Фармако-економічні та маркетингові дослідження

Загорій Г.В., Довжук В.В.
Дослідження медикаментозного забезпечення
лікування хворих на ревматоїдний артрит в Україні 56

Аналітичний огляд

Литвиненко В.І., Попова Т.П., Діхтярьов С.І., Попова Н.В., Маслова Н.Ф., Георгієвський В.П.
Природні аураноїди, їх класифікація, розповсюдження та застосування..... 61

- Рецензенти: чл.-кор. НАНУ, д.фарм.н., професор Георгієвський В.П.; д.фарм.н., професор Загорій В.А.; д.фарм.н., професор Казарінов М.О.; к.фарм.н. Котов А.Г.; д.фарм.н., професор Краснопольський Ю.М.; д.мед.н., професор Кресюн В.Й.; д.б.н., професор Маслова Н.Ф.; д.фарм.н. Півень О.П.
- Випуск підготували: Саматов Р.С., Тихоненко Т.М., Вовк О.Г., Тихоненко Н.І.
- Рекомендовано до друку Вченою радою ДП «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції», протокол № 2 від 08.04.2013
- Підписано до друку 17.06.13. Тираж 500 прим.

Содержание

К изданию Государственной Фармакопеи Украины 2-го издания

Борщевский Г.И., Товмасын Е.К., Краснопольский Ю.М., Гризодуб А.И.
Стандартизация липосомальных лекарственных средств 5

Фитохимические исследования

Кошевой О.Н.
Фенольный состав лекарственного растительного сырья
некоторых представителей подрода *Eusavia* рода *Salvia* 12

Строение и свойства

Крыськив О.С.
Антимикробное действие 2-*R*-3-гидрокси-4-оксо(3,4-дигидро)-хиназолин-4-онов
и его количественная связь с молекулярной структурой..... 17

Готовые лекарственные средства

Гуреева С.Н.
Исследование фармако-технологических
и биофармацевтических показателей качества таблеток амизона 20

Воронин Е.Ф., Пахлов Е.М., Чекман И.С.
Влияние крахмала на сорбционные свойства активированного угля..... 25

Стандартизация лекарственных средств

Тимченко О.В., Безуглая Е.П., Орлова И.Н., Бариев Э.А.
Фармакокинетическое обоснование концентрации
и дозы налоксона гидрохлорида при фармацевтической
разработке препарата *Налоксон, спрей назальный* 30

Назарова Е.С., Вербова Ю.М., Калинюк Р.П.
Разработка методики количественного определения
кандесартана цилексетила в лекарственном препарате в форме таблеток..... 37

Технология лекарственных средств

Рыбалкин Н.В., Филимонова Н.И., Гаман Д.В., Стрилец О.П., Стрельников Л.С.
Обоснование температурного режима и величины водородного показателя
при получении раствора аллергена для иммунодиагностики кандидозной инфекции..... 43

Медицинское и фармацевтическое право, судебная фармация

Радионова В.А., Шаповалова В.А., Шаповалов В.В.
Судебная фармация в государственной системе изучения
последствий наркопреступности среди женского населения
и внедрения социально доступной фармакотерапии..... 48

Организация деятельности фармацевтических предприятий

Музыка Т.Ф.
Особенности фармацевтического обеспечения
лечебно-профилактических учреждений в современных условиях..... 52

Фармако-экономические и маркетинговые исследования

Загорий Г.В., Довжук В.В.
Исследование медикаментозного обеспечения
лечения больных ревматоидным артритом в Украине 56

Аналитический обзор

Литвиненко В.И., Попова Т.П., Дихтярев С.И., Попова Н.В., Маслова Н.Ф., Георгиевский В.П.
Природные аураноиды, их классификация, распространение и применение 61

До видання Державної Фармакопеї України 2-го видання

УДК 615.076 + 615.11 + 620.3

Борщевский Г.И., Товмасян Е.К., Краснопольский Ю.М., Гризодуб А.И.

ПАО «Фармак», г. Киев

Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств»

Национальный технический университет «ХПИ»

Стандартизация липосомальных лекарственных средств

Приведена краткая характеристика липосом и липосомальных препаратов, проанализированы современные подходы к их стандартизации и методы определения значимых показателей качества. Обоснована необходимость разработки проекта общей монографии Государственной Фармакопеи Украины 2-го издания «Липосомальные лекарственные средства».

Ключевые слова: липосомы, липосомальные лекарственные средства, Государственная Фармакопея Украины, стандартизация, показатель качества, физико-химические методы.

Создание лекарственных препаратов на основе наночастиц является одним из перспективных направлений современной нанобиотехнологии [1]. В настоящее время хорошо известен ряд наноструктур, которые могут быть использованы как носители лекарственных препаратов: полимерные наночастицы, липосомы, фуллерены, нанодисперсии из масла и воды, циклодекстрины, наночастицы металлов, твердые липидные наночастицы, полимер-протеиновые наночастицы и др. [2-4].

Наибольшее применение в фармации нашли липосомальные препараты (ЛП). В настоящее время на мировом фармацевтическом рынке представлено несколько десятков ЛП [1, 5]. Отрадно отметить, что Украина входит в узкий круг стран, производящих ЛП. В Украине в 1991 году был зарегистрирован первый в мире ЛП – «Липин».

Несмотря на уже довольно широкое применение ЛП в медицинской практике, в ведущих мировых фармакопеях и в Государственной Фармакопее Украины (ГФУ) [15-19] отсутствуют общие статьи, посвященные ЛП. Это значительно усложняет их стандартизацию и не позволяет сформулировать для ЛП государственный стандарт качества. Подобная ситуация может привести к появлению на рынке Украины некачественных ЛП.

В настоящее время наиболее известным и применяемым стандартом разработки и контроля качества ЛП является «Руководство по производству липосомальных препаратов» FDA [6]. В нем очень лаконично приведены описание липосом, некоторые критические аспекты их производства и контроля качества, даны рекомендации по проведению исследований по фармакокинетике и биодоступности этих

препаратов для человека и требования по их маркировке. Руководство нацелено на разработчиков ЛП и предлагает общие принципы и рекомендации, необходимые для регистрации препаратов данного класса.

Существует также проект документа Европейского агентства по лекарственным средствам по требованиям к разработке генерических внутривенных инъекционных ЛП [7]. В данном проекте приведены основные критические характеристики качества, на которые следует обратить особое внимание при разработке и представлении препарата к регистрации, а также требования к клиническим и доклиническим испытаниям.

Более конкретные требования, критерии и методики контроля качества нанопрепаратов приведены в информационной общей статье Фармакопеи Китая «XX E. Guidelines for preparation of microcapsules, microspheres and liposomes» [8]. В ней приведены определения различных наночастиц, обычно используемые вспомогательные вещества, показатели, которые следует контролировать при производстве и хранении продуктов (например, остаточные количества органических растворителей, форма, размер частиц и их распределение, скорость инкапсулирования и количество лекарственных средств в липосомах, степень окисления липосом и др.).

В настоящее время в Фармакопее США (USP) проходит процесс пересмотра общей статьи по парентеральным лекарственным средствам [9], и в одном из предлагаемых ею новых разделов предполагается введение краткого определения ЛП и перечня испытаний, необходимых для стандартизации и контроля качества подобных препаратов (например, форма, размер

частиц и их распределение, ламиллярность, рН, липидный/ жирнокислотный состав липосом, Z-потенциал, инкапсулирование и др.).

Таким образом, ЛП начинают приобретать на мировом фармацевтическом рынке фармакопейный статус, и назрела необходимость введения для них общих требований и рекомендаций в ГФУ.

Целью данной работы является краткая характеристика липосом и ЛП, анализ современных подходов к их стандартизации и методам определения значимых показателей качества для разработки проекта общей монографии Государственной Фармакопеи Украины 2-го издания «*Липосомальные лекарственные средства*».

1. Липосомы

Липосомы представляют собой везикулы (пузырьки), состоящие из одной или нескольких липидных мембран [10, 11, 12]. Внутри липосом находится водное пространство, в которое могут быть включены водорастворимые вещества, а в липидный бислой мембран — гидрофобные.

Липосомы можно классифицировать по структурным характеристикам, методам приготовления, составу и применению. В зависимости от размера частиц и числа образующих их липидных бислоев различают мультислойные (многослойные) и моноламеллярные (однослойные) липосомы.

Моноламеллярные липосомы по размеру подразделяются на малые (от 0.02 мкм до 0.1 мкм (20-100) нм) и крупные (от 0.1 мкм до 1 мкм (100-1000) нм)). Малые моноламеллярные липосомы называют обычно нанолипосомами [8].

Средний размер мультислойных липосом, в зависимости от метода приготовления, составляет обычно (1-5) мкм ((1000-5000) нм) [8]. Они осмотически активны, т.е. изменяются в объеме при изменении осмотических свойств внешней среды. В медицинской практике наиболее широко применяются липосомы с размером частиц не более 200 нм [2, 10, 11].

Липосомы могут различаться по форме (шарообразные, дискообразные, тубулярные, неправильной формы (если в состав липосомы инкорпорирована твердая частичка), зарядом, морфологией поверхности и др.

Основной мембранообразующий компонент липидного бислоя липосом — фосфолипиды, которые являются главными структурными компонентами биологических клеточных мембран. Для получения липосом используют фосфолипиды как природного, так и синте-

тического происхождения [12]: природные — фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилсерин, фосфатидилглицерин, кардиолипин и др.; синтетические — дипальмитоилфосфатидилхолин (DPPC, Dipalmitoylphosphatidylcholine), диолеоилфосфатидилхолин (DOPC, Dioleoylphosphatidylcholine), дистеароилфосфатидилхолин (DSPC, Distearoylphosphatidylcholine), диолеоилфосфатидилэтаноламин (DOPE, Dioleoylphosphatidylethanolamine), дистеароилфосфатидилэтаноламин (DSPE, Distearoylphosphatidylethanolamine) и др. В некоторые ЛП входят отрицательно заряженные фосфолипиды: дипальмитоилфосфатидилглицерин (DPPG, Dipalmitoylphosphatidylglycerin), дистеароилфосфатидилглицерин (DSPG, Distearoylphosphatidylglycerin) и др. Широко используется в составе ЛП холестерин. Наличие холестерина в липидном бислое уменьшает его текучесть и увеличивает упругость и механическую прочность, а также ограничивает проницаемость липидных мембран для малых водорастворимых молекул [12, 13]. В целом, присутствие холестерина способствует увеличению стабильности липосом и снижает «утечку» лекарственного вещества из липосомы. В ЛП могут использоваться комплексы фосфолипидов с полиэтиленгликолем (PEG) (полимер с гибкой гидрофильной цепью) [10-12], который является универсальным стабилизатором липосом, например, DSPE-PEG-2000 — дистеароилфосфатидилэтаноламин - PEG-2000. Включение в указанные комплексы способствует экранированию поверхностного заряда липосом. Кроме того, молекулы комплексов PEG создают в примембранной области избыточное осмотическое давление, что позволяет загружать в липосомы больше целевого вещества, предотвращая осмотический разрыв. Одной из основных причин использования PEG является также его способность предохранять липосомы от поглощения их макрофагами, что приводит к увеличению времени циркуляции липосом в кровеносном русле и способствует накоплению их в тканях-мишенях (например, различных опухолях) [10-12].

Поведение липосом как в физических, так и биологических системах определяется их физико-химическими и химическими характеристиками.

2. Липосомальные лекарственные средства

ЛП состоят из липосом и включенного в них действующего лекарственного вещества, а также вспомогательных неактивных веществ, которые, однако, весьма критичны для

поддержания характеристик лекарственного средства. Чаще всего ЛП представляют собой лиофилизированный продукт, который перед применением необходимо растворять в водном растворителе, или готовые к применению коллоидные растворы липосом. Леофилизированные препараты в своем составе содержат криопротекторы; в основном это сахара (трегалоза, лактоза, сахароза и др). Готовые к применению (оральному или парентеральному) ЛП представляют собой коллоидные водные растворы, для стабилизации которых применяют различные вещества (дезоксихолиевая кислота, холестерин, натрия хлорид, бензиловый спирт, антиоксиданты и др.).

Преимущества использования ЛП [10-12]:

- обеспечивают селективную пассивную доставку действующих веществ в ткани-мишени (например, опухолевые ткани: липосомальный доксорубицин, доксорубицин, оксалиплатин и др.);
- повышают эффективность и стабильность инкапсулированных веществ;
- уменьшают токсичность инкапсулированных веществ;
- улучшают биодоступность и фармакокинетические характеристики препарата, позволяя модифицировать высвобождение;
- пролонгируют действие введенного в организм лекарственного средства;
- позволяют создать водорастворимую форму гидрофобных лекарственных препаратов, увеличивая тем самым их биодоступность.

3. Контроль качества липосомальных препаратов

Принципы стандартизации и контроля качества ЛП, в целом, такие же, как и для других аллопатических препаратов. Показатели качества ЛП можно разделить на следующие основные группы [6, 7, 10]:

- показатели, характеризующие свойства индивидуальных биологически активных компонентов препарата и вспомогательных веществ;
- показатели, характеризующие готовую лекарственную форму ЛП;
- показатели, характеризующие свойства и стабильность липосом.

Первые две группы показателей являются общими для всех аллопатических препаратов, поэтому особое внимание следует уделить характеристикам липосом.

Как правило, для контроля качества липосом в процессе изготовления ЛП используют следующий набор показателей [13]:

- базовые характеристики: рН, осмолярность, внутренний (инкорпорированный) объем липосом, ламиллярность, концентрация фосфолипидов, компонентный состав фосфолипидов, жирнокислотный состав фосфолипидов, остаточные количества органических растворителей и тяжелых металлов, соотношение действующих веществ и фосфолипидов, заряд поверхности/зета-потенциал, фазовое состояние липосом, протонный или ионный градиент до и после загрузки;
- фармако-технологические характеристики: распределение частиц по размеру, степень инкапсулирования и кинетика высвобождения целевых(ого) веществ(а);
- химическая стабильность: продукты гидролиза фосфолипидов (лизолецитин и свободные жирные кислоты), продукты окисления фосфолипидов и стабилизаторов, продукты распада действующих веществ, количественное содержание действующих веществ.

Следует отметить, что некоторые базовые характеристики следует исследовать при разработке препарата и контролировать в процессе производства для подтверждения воспроизводимости. При валидированном процессе производства многие из них можно не контролировать при рутинном анализе. Более детально некоторые показатели и методики определения приведены ниже, и, на наш взгляд, необходимые показатели качества ЛП обоснованно введены в обсуждаемый проект статьи ГФУ.

3.1. Базовые показатели качества ЛП

Заряд поверхности липосом. Зета-потенциал является мерой электростатического взаимодействия (отталкивания или притяжения) между частицами, а также одним из основных параметров, влияющих на стабильность дисперсных систем и препарата [14]. Измерение зета-потенциала позволяет глубже понять и лучше контролировать механизмы диспергирования или агрегации и может применяться для оптимизации свойств коллоидных растворов, эмульсий и суспензий на этапах разработки и производства. В настоящее время доступны ряд приборов, позволяющих определить размер и заряд поверхности наночастиц.

Используя метод динамического светорассеивания в сочетании с электрофоретическими методами, можно оценивать такие характеристики липосом, как подвижность и поверхностный заряд [14]. Применяя различные флуоресцентные красители, можно приближенно оценить величину заряда поверхности, вязкость, а также ряд других характеристик мембран и веществ, инкорпорированных в липосомы.

Ламилярность. Среднее число бислоев в липосоме можно определить с помощью техники криорасщепляющей электронной микроскопии и метода ЯМР фосфора-31 [11]. При использовании последнего регистрируют сигналы до и после прибавления таких расширяющих агентов, как ионы марганца, которые взаимодействуют с наружной поверхностью крайнего бислоя. В этом случае 50 % уменьшение ЯМР-сигнала означает, что ЛП моноламилярен, а 25 % сокращение исходного ЯМР-сигнала свидетельствует о наличии 2 бислоев. В последнее время все большее применение для исследования структурных деталей воднолипидных дисперсий получает техника криорасщепляющей электронной микроскопии [12].

Фазовое поведение липосом. Важное свойство липидных мембран — существование температурозависимых обратимых трансформаций, при которых углеводородные цепочки фосфолипидов из упорядоченного состояния (гель) переходят в менее упорядоченную жидкую фазу. Эти изменения также можно регистрировать техникой криорасщепляющей электронной микроскопии [11].

Более простым методом является дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК, DSC) [11]. ДСК позволяет получить не только качественные данные о температурах и направлениях переходов, но и количественные характеристики липосом. Площадь под пиком кривой ДСК соответствует точной мере энергии, потраченной на поддержание изотермических условий. При этом различия в теплопроводности, теплоемкости и других параметрах испытуемого образца до и после фазового перехода нивелируются [19].

Физическое состояние бислоя значительно влияет на проницаемость, скорость протекания и общую стабильность липосом.

Инкапсулированный объем. Этот показатель качества липосом, в мкл/мг фосфолипида, можно найти, например, из определения общего количества раствора, захваченного внутрь липосом. Необходимыми условиями этого является подтверждение отсутствия утечки раствора из липосом после отделения инкапсулированного раствора от свободного и равенство концентрации раствора внутри и снаружи липосом. Однако, следует отметить, что часто невозможно получить четкого подтверждения указанных условий. В частности, при приготовлении ЛП фазовым методом вода может быть потеряна из внутреннего пространства липосом на стадии высушивания, удаления органических растворителей, или вода может выталкиваться изнутри

липосом вследствие непредвиденного образования осмотической разницы [10-13].

Одним из оптимальных способов измерения поверхностного объема считается прямое измерение количества воды, например, методом ядерно-магнитного резонанса [16].

3.2. Фармако-технологические испытания

3.2.1. Форма и распределение липосом по размеру

Для контроля этих показателей обычно используют такие методы:

- микроскопия,
- лазерная дифракция [19],
- эксклюзионная хроматография [17].

Методы микроскопии. Оптическую микроскопию [17] можно использовать для изучения приблизительного общего распределения по размеру больших везикул, полученных из одноцепочечных амфифилов. Если липосомальные бислои содержат гидрофильные флуоресцентные метки, подобные липосомы могут просматриваться с помощью флуоресцентной микроскопии. Разрешающая способность метода оптической микроскопии позволяет определить лишь общее распределение по размеру.

При использовании техники *негативной фазово-контрастной электронной микроскопии* [11, 19] можно определить липосомы меньшего размера. Метод не пригоден для липосом, размер которых более 5 мкм, поскольку происходит деформация везикул и нельзя определить их истинный размер. Сложность получения качественных негативно фазово-контрастных образцов липосом заключается в распределении везикул по покрытой углеродом решетке. Обработка решетки раствором 0.1 мг/мл бакитрацина или покрытие поддерживающей пленки кварцем обычно улучшает качество, получаемых проб. Очень полезно также разряжение решетки непосредственно перед нанесением липосом.

Весьма перспективным методом исследования размера липосом считается *техника криоразлома* или замораживания образцов для электронной микроскопии [11, 12]. Метод замораживания успешно применяется для изучения размера и структуры везикул с маленьким диаметром, поскольку эффект случайного их разрушения, как правило, можно компенсировать. Для популяции крупных везикул техника криоразлома дает репрезентативную морфологическую картину липосом и полезна для морфологических изменений, происходящих в таких бислоиных поверхностях, как фосфолипиды при переходе через гель-жидкость-кристаллические фазы или ламеллярно гексагональные превращения.

Однако использование этой техники имеет существенные недостатки при изучении гетерогенной популяции везикул, поскольку результат во многом зависит от радиуса частиц и возможны искажения реальных значений.

Электронная микроскопия [11, 12] - наиболее точный метод определения размера частиц, позволяющий рассмотреть каждую липосому и получить точную информацию о профиле распределения липосом по размеру и формам. Если размер частиц менее 2 мкм, необходимо использовать сканирующую или трансмиссионную электронную спектроскопию [8]. Однако определение этим методом - трудоемкий и не всегда доступный процесс. Более простым и доступным методом в настоящее время считается метод лазерной дифракции.

Метод лазерной дифракции основан на анализе диаграммы рассеивания, которая формируется при освещении частиц монохроматическим светом [18]. Используя эту технику, можно измерить размер частиц в области от 3 нм до 3 мкм.

Эксклюзионная хроматография. Эксклюзионную хроматографию на гелях можно использовать для отделения маленьких монослойных везикул ((20-100) нм) от полислойных (> 100 мкм). При этом, как правило, большие везикулы остаются на поверхности геля.

ТСХ на агарозных пластинах может использоваться как быстрый метод приближенной оценки распределения по размеру частиц ЛП. Однако, в отличие от хроматографии на колонках, в этом случае нет данных относительно физической блокировки пор геля [11].

Китайская Фармакопея [8] регламентирует условия проведения испытания на распределение липосом по размеру. В частности, число исследуемых частиц должно быть не менее 500, указывается, для каких размеров частиц какие методы можно использовать, процедура подсчета частиц и др. [8]. Данные требования, однако, вряд ли, можно считать корректными, поскольку они касаются самой процедуры проведения испытания и требований к методам, возможности и программное обеспечение которых могут существенно изменяться и улучшаться с развитием технического прогресса. Все эти требования следует отражать в соответствующих общих статьях на методы анализа. Поэтому более общим требованием является валидация методики контроля распределения частиц по размерам, поскольку при этом учитываются все необходимые требования к проведению испытания (в частности, квалификация оборудования) и их адекватность решаемой задаче.

Возникает также вопрос, каким же требованиям должно соответствовать само распределение липосом по размерам и надо ли это отражать в общей статье ГФУ? На этот вопрос следует ответить отрицательно, поскольку для разных задач эти требования могут существенно различаться. Поэтому правильнее указывать, что требования к распределению липосом по размерам должны быть обоснованы их предполагаемым применением.

3.2.2. Степень инкапсулирования

Одним из важнейших показателей характеристики ЛП является степень инкапсулирования (захвата) целевых действующих веществ в липосомы. После удаления, в процессе технологии ЛП, незахваченных в липосомы целевых веществ этот показатель может достигать 100%. Однако в процессе хранения степень инкапсулирования может уменьшаться, поэтому этот показатель надо вводить в спецификации и, соответственно, при проверке качества в контрольных лабораториях. Обычно для этого следует разработать методики разделения свободных и инкапсулированных веществ. Подходящим методом проводят количественное определение действующего вещества/веществ: внутри липосом или адсорбированного на липосомах и свободного действующего вещества/веществ. Определение обычно проводят после проведения соответствующей процедуры разделения (например, гель-хроматография, ультрацентрифугирование или диализ). Полученные результаты обычно выражают в процентах к общему количеству действующего вещества.

3.2.3. Высвобождение лекарственных веществ из ЛП

Кинетику высвобождения целевых лекарственных веществ из липосом можно изучить количественно, используя хорошо откалиброванную *in vitro* диффузионную ячейку. Это позволяет смоделировать фармакологические показатели качества ЛП [6, 7]. Данные исследования проводятся на стадии разработки и валидации технологии производства ЛП.

4. Контроль химической стабильности

4.1. Количественное определение фосфолипидов

Фосфолипидный состав липосом существенно влияет на свойства липосом и, следовательно, требует тщательного контроля. Такой контроль особенно важен на стадии внутривыпускного постадийного контроля. В то же время, фосфолипидный состав липосом не меняется

во времени (если контролируется разложение фосфолипидов). Поэтому контролировать его на стадии государственного, т.е. внешнезаводского, контроля обычно нет необходимости. Естественно, при этом предполагается обязательная валидация технологии производства и наличие GMP.

Обычно сложно напрямую определять количественное содержание фосфолипидов, формирующих липосомы. Наиболее часто применяется не прямое количественное определение фосфолипидов путем определения содержания фосфора. Описано множество методик такого типа, но следует отметить, что все они весьма чувствительны к примесям, присутствующим в реакционной среде, к составу фосфолипидов и поэтому требуют тщательной разработки и валидации. Часто используется тонкослойная хроматография для определения чистоты и в качестве полуколичественного метода определения содержания фосфолипидов. Используют также методы газовой и жидкостной хроматографии, различные спектральные методы — абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной, ультрафиолетовой и видимых областях, масс-спектрометрия, рентгенофлуоресцентная спектрометрия и др. [16-20].

4.2. Гидролиз и окисление фосфолипидов

Продукты гидролиза (лизолецитины) и окисления (пероксиды) фосфолипидов токсичны и поэтому должны контролироваться как на стадии производства, так и на стадии государственного контроля качества.

Описано множество способов определения окисления фосфолипидов в ЛП. Например, используется метод УФ-спектроскопии, для эндопероксидов - реакция взаимодействия альдегидных соединений с тиобарбитуратовой кислотой, для гидропероксидов - йодометрический метод и ГЖХ [11].

Таким образом, на основе анализа литературных данных по подходам к стандартизации и методам контроля липосом и ЛП, нами разработан проект национальной общей монографии «Липосомальные лекарственные средства» для введения в раздел «Общие монографии» ГФУ 2-го издания. Стиль и формат разработанного проекта монографии аналогичен стилю и формату гармонизованных с Европейской Фармакопеей и ГФУ [16-20] монографиями данного раздела. В проекте приводятся определение, общие требования по разработке, производству и контролю качества, маркировке липосом и липосомальных лекарственных средств. В раздел «Испытания» монографии включены следующие тесты: «Определение формы, раз-

мера частиц и распределение», «Определение степени инкапсулирования действующего вещества», «Определение фосфолипидного состава липосом», «Определение степени окисления липидного компонента», «Лизолецитин и свободные жирные кислоты», «Остаточные количества органических растворителей». Монография не охватывает все аспекты и требования к ЛП, дополнительные требования могут быть приведены в соответствующих частных монографиях ГФУ или других нормативных документах, установленных уполномоченным органом.

Данный проект монографии размещен на сайте Фармакопейного центра (www.sphu.org) и выносится на обсуждение фармацевтической общественностью.

Выводы

1. Проведен анализ литературы по определению, классификации липосом и липосомальных препаратов, современным подходам их стандартизации и методам контроля, проводимых как на стадии разработки и производства, так и на стадии контроля готового липосомального препарата.

2. На основе проведенных исследований разработан проект национальной общей монографии «Липосомальные лекарственные средства» для введения в раздел «Общие монографии» ГФУ 2-ого издания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Краснопольский Ю.М. Технологические аспекты получения липосомальных препаратов в условиях GMP / Ю.М. Краснопольский, А.Е. Степанов, В.И. Швец // Биофармацевтический журнал. — 2009. — Том 1, № 3. - С. 18-29.
2. Баллюзек Ф.В. Нанотехнологии для медицины / Ф.В. Баллюзек, А.С. Куркаев. - Санкт-Петербург: Л. Сенте, 2008. — 103 с.
3. Гельперина С.Э. Системы доставки лекарственных веществ на основе полимерных наночастиц / С.Э. Гельперина, В.И. Швец // Биотехнология. — 2009. — № 3. — С. 8—23.
4. Alving C.R. Vaccine adjuvant / C.R. Alving, A. Barrett, L. Stanberry // Vaccines for Biodefense and Emerging and Neglected Diseases. — Amsterdam: Academic Press, 2009. — P. 115-129.
5. Шахмаев А. Липосомальные наночастицы как носители лекарственных препаратов / А. Шахмаев, И.В. Волчик, Ю.М. Краснопольский [и др.] // Фармаком. — 2011. - № 3. - С. 88-95.
6. Guidance for Industry. Liposome Drug Products Chemistry, Manufacturing, and Controls; Human Pharmacokinetics and Bioavailability; and Labeling Documentation. - U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research, 2002.
7. Reflection paper on the data requirements for intravenous liposomal products developed with reference to an innovator liposomal product. - Committee for Medicinal Products for Human Use, 2011.
8. Pharmacopoeia of the Peoples Republic of China. 2010. — Beijing: People's Medical Publishing Hous, 2010. - Vol. 2. — P. A244-245.

9. The United States Pharmacopoeia and National Formulary. USP35-NF30. — Rockville: The United States Pharmacopoeial Convention, 2012. — Режим доступа: <http://www.uspnf.com/uspnf/login>.
10. Краснопольский Ю.М. Фармацевтическая биотехнология: бионанотехнология в фармации и медицине / Ю.М. Краснопольский, А.С. Дудниченко, В.И. Швец. - Харьков: НТУ«ХПИ», 2011. - 228 с.
11. Lectures of Akul Mehta. — Режим доступа: <http://www.pharmaxchange.info>.
12. Torchilin V.P. Recent advances with liposomes as pharmaceutical carriers / V.P. Torchilin. // Nature reviews. — 2005. — Vol. 4. - P. 145-160.
13. Crommelin D.J. Liposomes: from bench to the bed / D.J. Crommelin, G. Storm // J. liposomes Res. — 2003. — Vol. 13. - P. 33-36.
14. Zetasizer Nano для определения размера наночастиц, зета-потенциала и молекулярного веса. — Режим доступа: www.malvern.ru/labrus/products/iwtm/zeta_potential.htm.
15. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
16. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: РІРЕГ, 2001. - Доповнення 1. - 2004. - 520 с.
17. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр» — 1-е вид. - Доповнення 2. — Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. — 620 с.
18. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. - Доповнення 3. — Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2009. — 280 с.
19. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. - Доповнення 4. — Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2011. — 540 с.
20. European Pharmacopoeia. - 7th ed. — Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, 2010. — Vol. 1, Vol. 2. - 3310 p.

УДК 615.076 + 615.11 + 620.3

Резюме

Борщевський Г.І., Товмасян С.К.,
Краснопольський Ю.М., Гризодуб О.І.
ПАТ «Фармак», м. Київ
Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»

Стандартизація ліпосомальних лікарських засобів

Наведено стислу характеристику ліпосом і ліпосомальних препаратів, проаналізовано сучасні підходи щодо їх стандартизації та методи визначення значущих показників якості. Обґрунтовано необхідність розробки проекту загальної монографії Державної Фармакопеї України 2-го видання «Ліпосомальні лікарські засоби».

Ключові слова: ліпосоми, ліпосомальні лікарські засоби, Державна Фармакопея України, стандартизація, показник якості, фізико-хімічні методи.

UDK 615.076 + 615.11 + 620.3

Borshevsky G.I., Tovmasyan E.K.,
Krasnopol'sky Yu.M., Gryzodub O.I.
Public Joint Stock Company «Pharmak»
Ukrainian scientific Pharmacopoeial center for quality of medicines, Kharkiv
National Technical University «Kharkiv Polytechnic Institute» («KhPI»)

Standardization of liposome drug products

Development of drug products on the basis of nanoparticles is one of the perspective directions of modern nanobiotechnol-

ogy. Preparation of nanoparticles and further encapsulation of drugs are used to produce various kinds of preparations for different uses and modes of administration to meet clinical requirements. Now mostly applicable in pharmaceutical practice are liposomes (microvesicles composed of a bilayer of lipid amphipathic molecules enclosing an aqueous compartment) and liposome drug products that are formed when a liposome is used to encapsulate a drug substance within the lipid bilayer or in the interior aqueous space of the liposome. It is important to mention that Ukraine is one of those countries that have long history of elaboration of innovative liposome drug products (first of them "Lipin" was licenced in 1991). Though presently there are lot of licensed liposome drug products all over the world there is a deficiency in pharmacopoeial approaches of standardization of such kind of products. It considerably complicates formulation of the state standard of quality for this products and can result the appearance in the market of Ukraine off-grade liposome drug products. In this article we reviewed documents and drafts of FDA, EMEA, USP and Pharmacopoeia of China used at present, characterized liposomes and liposome drug products, their physicochemical properties, pharmacological advantages, describe main quality control methods for liposomes: basic characteristics (charge of surface, lamillarity, phase behavior, entrapped volume, etc), pharmaco-technological tests (shape, particle size and its distribution, drug content or entrapment rate, drug release, etc), chemical stability tests (assay for phospholipid and fatty acid content, oxidation, etc). On the base of all this investigations a draft general monograph "Liposome drug products" for State Pharmacopoeia of Ukraine 2nd editions was elaborated and proposed for discussion. Draft monograph is located on the website of Ukrainian scientific Pharmacopoeial center for quality of medicines (www.sphu.org).

Keywords: liposomes, liposome drug products, State Pharmacopoeia of Ukraine, standardization, quality parameters, physicochemical methods.

Борщевский Геннадий Ильич. Окончил Харьковский политехнический институт, факультет технологии органических веществ (1987) и Национальный фармацевтический университет (2008). К.фарм.н (2009). Начальник лаборатории разработки технологии фармпрепаратов ПАО «Фармак».

Товмасян Ерануи Карпетовна. Окончила Ереванский государственный университет (1984). К.б.н. Ст. науч. сотр. (2006). Руководитель научных направлений «Общие статьи на дозированные лекарственные средства и фармако-технологические испытания» и «Общие статьи и монографии на биологические продукты» отдела ГФУ ГП УНФЦКЛС. Ученый секретарь ГП УНФЦКЛС.

Краснопольский Юрий Михайлович. Д.фарм.н. Профессор кафедры биотехнологии национального технического университета «ХПИ».

Гризодуб Александр Иванович (р. 1948). Окончил химический факультет Харьковского государственного университета (1971). Директор ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств» (2005). Д.х.н. (1990). Профессор (1996). Член Международной ассоциации официальных аналитических химиков (1997). Член Международной федерации фармацевтов (2004). Член Научного Совета НАН Украины по проблеме «Аналитическая химия» (2004).

Фітохімічні дослідження

УДК 615.281:582.949.27:581.45

Кошовий О.М.

Національний фармацевтичний університет

Фенольний склад лікарської рослинної сировини деяких представників підроду *Eusalvia* роду *Salvia*

Вивчено якісний склад і кількісний вміст фенольних сполук листя чотирьох видів підроду *Eusalvia* роду *Salvia*: *S. officinalis* L., *S. grandiflora* Etl., *S. scabiosifolia* Lam. та *S. glutinosa* L. У цілому, у досліджуваних об'єктах було ідентифіковано 15 речовин. У лікарській рослинній сировині (ЛРС) усіх чотирьох видів було виявлено кофеїну, хлорогенову та розмаринову кислоти, лютеолін-7-О-глюкозид та рутин. Найвищий вміст фенольних сполук спостерігається у листі *S. grandiflora*, що свідчить про перспективність використання ЛРС цього виду у фармацевтичній промисловості.

Ключові слова: фенольні сполуки, листя, підрід *Eusalvia*, рід *Salvia*.

За даними ВООЗ інфекційні хвороби займають лідируюче місце у світі за поширеністю та наслідками. Тому їх лікування залишається актуальною проблемою. У пошуках ефективних засобів боротьби з інфекціями перспективним напрямком є впровадження препаратів з рослинної сировини, до яких мікроорганізми не так швидко стають резистентними. Особливу увагу привернуто представники роду *Salvia*, основні види терапевтичної активності яких — антимікробна, протизапальна та в'яжуча. Препарати шавлії широко використовують для лікування інфекційно-запальних захворювань верхніх дихальних шляхів, інфекцій ротової порожнини та шкірних покривів. Фармацевтична промисловість, в основному, використовує листя шавлії лікарської, її ефірну олію, настоянку, ацетоновий екстракт «Сальвін», а також ефірну олію шавлії мускатної [2, 3, 5].

Рід шавлія (*Salvia* L.) налічує близько 600 видів, із них на території України зустрічається 30 видів. Офіційною сировиною в нашій країні є листя шавлії лікарської (*S. officinalis* L.). Батьківщиною ш. лікарської є Мала Азія, звідки рослина поширилась узбережжям Середземномор'я. На території України у дикому вигляді не зустрічається, але добре культивується [3, 6].

Аналіз доступних літературних джерел показав, що найбільш вивченими є ізопреноїдні сполуки лікарської рослинної сировини (ЛРС) видів роду *Salvia*: а-, моно-, бі-, трициклічні моно- та сесквітерпеноїди, фенілпропаноїди, дитерпени та жирні кислоти. Щодо складу ж фенольних сполук, які багато в чому обумовлюють біологічну активність рослин цього роду, то він наведений тільки для декількох видів: *S. officinalis*, *S. sclarea*, *S. verbenaca*, *S. glutinosa* [2, 3, 5]. Це свідчить про доцільність вивчення фенольних сполук представників цього роду, а саме: листя шавлії лікарської та найбільш спорідне-

них видів підроду *Eusalvia*, до якого цей вид належить, для створення на їх основі нових лікарських засобів. До цього підроду входять 19 видів, із яких *S. officinalis*, *S. grandiflora*, *S. scabiosifolia*, *S. adenostachya*, *S. demetrii* та *S. glutinosa* зростають на території України [6].

Метою даної роботи є вивчення фенольного складу деяких представників підроду *Eusalvia* роду *Salvia*, зібраних в Україні, для встановлення можливості створення нових лікарських засобів на основі цієї ЛРС.

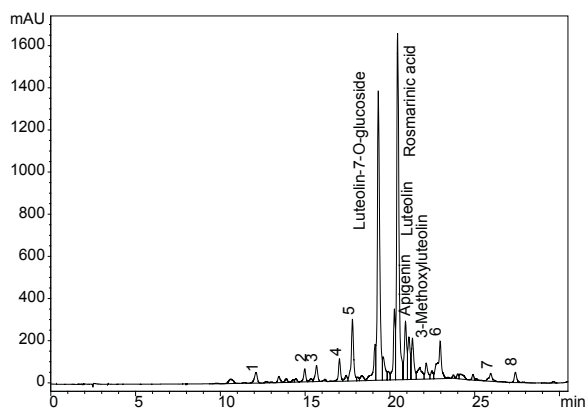
Експериментальна частина

Об'єктами досліджень було листя *S. officinalis*, *S. grandiflora*, *S. scabiosifolia* та *S. glutinosa*, зібране влітку 2010 року на території АР Крим. Екстрагування суми БАР проводили етанолом (70 %, об/об). Одержані спиртові екстракти випарювали до густих та в подальшому аналізували.

Попередній хімічний аналіз одержаних екстрактів проводили загально прийнятими методами - якісними реакціями, паперовою хроматографією (ПХ) і високоефективною рідинною хроматографією (ВЕРХ). Екстракти розчиняли в етаноли (96 %) та хроматографували на папері марки «FN-12» у системах розчинників: I напрям — 15 % оцтова кислота, II напрям — *n*-бутанол - оцтова кислота - вода (4:1:2). Детектування фенольних сполук на хроматограмах проводили в УФ-світлі до і після обробки спиртовими розчинами калію гідроксиду та алюмінію хлориду [1, 2, 4].

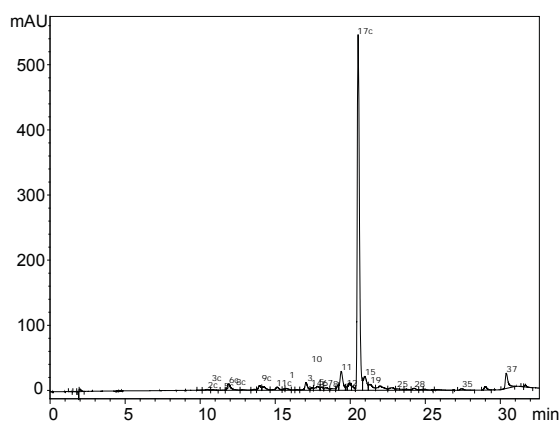
Кумарини. Для виявлення кумаринових сполук розчини екстрактів хроматографували на папері у системах хлороформ (формамід 25 %), гексан (формамід 25 %). При перегляданні хроматограм у фільтрованому УФ-світлі до та після обробки 10 % спиртовим розчином калію гідроксиду виявлено не менше 3 речовин кумаринової природи.

Рисунок 1



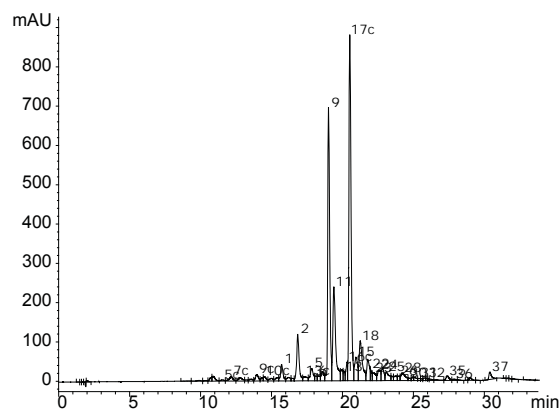
Хроматограма екстракту листя *S. officinalis*

Рисунок 3



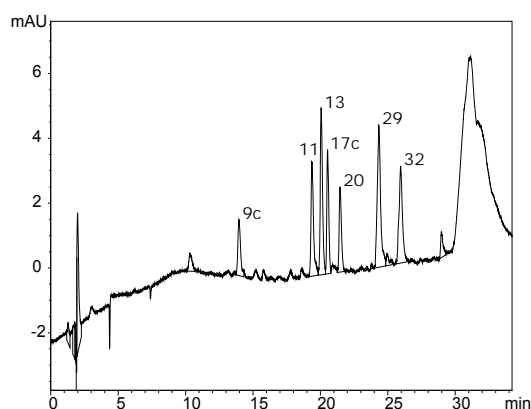
Хроматограма екстракту листя *S. scabiosifolia*

Рисунок 2



Хроматограма екстракту листя *S. grandiflora*

Рисунок 4



Хроматограма екстракту листя *S. glutinosa*

Флавоноїди. Після обробки двомірних хроматограм парами аміаку та 2 % спиртовим розчином алюмінію хлориду плями агліконів набули яскраво-жовтої флуоресценції, темно-коричневі плями стали жовто-зеленими, що характерно для флавонових глікозидів. У спиртових екстрактах було ідентифіковано не менше 7 речовин флавоноїдної природи. Для встановлення природи агліконів проводили кислотний гідроліз 8 % хлористоводневою кислотою [1, 2] та обробляли невеликою кількістю етилацетату. Етилацетатну фракцію хроматографували у системі хлороформ - оцтова кислота - вода (13:6:2).

За характерною флуоресценцією, величиною R_f та забарвленням плям на хроматограмі після обробки парами аміаку та розчином алюмінію хлориду в порівнянні з достовірними зразками в усіх об'єктах було ідентифіковано апігенін, лютеолін та кверцетин.

Похідні гідроксикоричної кислоти. Етилацетатну фракцію екстрактів хроматографували з достовірними зразками похідних гідроксикоричної кислоти у системах: I – *n*-бутанол - оцтова кислота - вода (4:1:2) і II – 15 % оцтова

кислота з подальшою обробкою хроматограм парами аміаку [1, 4]. В екстрактах міститься не менше 4 гідроксикоричних кислот, із яких було ідентифіковано кофейну, хлорогенову та розмаринову кислоти.

Визначення якісного складу та кількісного вмісту фенольних сполук проводили методом ВЕРХ за допомогою хроматографа Agilent Technologies (модель 1100), спорядженого проточним вакуумним дегазатором G1379A, чотиріканальним насосом градієнта низького тиску G13111A, автоматичним інжектором G1313A, термостатом колонок G13116A та діоднатричним детектором G1316A. Для проведення аналізу була використана хроматографічна колонка розміром 150 мм × 2.1 мм, заповнена октадецилсилільним сорбентом зернистістю 3.5 мкм «ZORBAX-SB C-18». Аналіз проводили за таких умов: температура термостату – 35 °С; швидкість потоку рухомої фази – 0.25 мл/хв; як рухому фазу використовували розчин А (0.1 % H_3PO_4 , 180 мкл/л триетиламін, 3 мл/л тетрагідрофуран у воді) та розчин В (MeOH) у співвідношенні 90:10 (перші 8 хв), 70:30 (від 8 хв до

24 хв), від 24 хв використовували тільки розчин В; робочий тиск елюенту — (240-300) кПа. Параметри детектування: масштаб вимірювання — 1.0; час сканування — 0.5 с, параметри зняття спектру — кожен пік (190-600) нм. Ідентифікацію фенольних сполук проводили за часом утримування стандартів гідроксикоричних кислот та флавоноїдів та їх спектральними характеристиками.

500.0 мг кожного екстракту зважували у мірній пробірці місткістю 5.0 мл, доводили розчином 90 % (об/об) метанолу до позначки та витримували в ультразвуковій бані протягом 30 хв та при кімнатній температурі протягом (3-4) год. Потім пробірку знову витримували в ультразвуковій бані протягом 15 хв і фільтрували розчин крізь тefлоновий фільтр із розміром пор 0.45 мкм у віалу для аналізу. Об'єм проби становить 2 мкл. Результати дослідження фенольного складу листя *S. officinalis*, *S. grandiflora*, *S. scabiosifolia* та *S. glutinosa* наведено на Рис. 1, 2, 3 та 4, відповідно та в Табл. 1.

В ЛРС *S. officinalis* ідентифіковано 5 похідних гідроксикоричної кислоти та 6 флавоноїдів, *S. grandiflora* — 9 речовин: 3 похідні гідроксикоричної кислоти та 6 флавоноїдів; *S. scabiosifolia* та *S. glutinosa* — по 7 речовин: 3 похідні гідроксикоричної кислоти та 4 флавоноїди.

Кількісне визначення похідних гідроксикоричної кислоти, флавоноїдів і суми феноль-

них сполук в листі *S. officinalis*, *S. grandiflora*, *S. scabiosifolia* та *S. glutinosa* проводили також і спектрофотометричним методом. Оптичну густину вимірювали у кюветі з товщиною шару 10 мм на спектрофотометрі Specol 1500 (Швейцарія) за відповідної довжини хвилі [1, 2, 4]. Статистичну обробку результатів проводили згідно вимог ДФУ [7].

Похідні гідроксикоричної кислоти. Вміст похідних гідроксикоричних кислот визначали спектрофотометричним методом, у перерахунку на хлорогенову кислоту [1, 2, 4].

10.0 г листя досліджуваних видів екстрагували етанолом (70 %, об/об) у співвідношенні 1:10, екстракт фільтрували, переносили у мірну колбу місткістю 100.0 мл, доводили об'єм тим самим розчинником до позначки та перемішували (розчин А). 1.0 мл розчину А поміщали у мірну колбу місткістю 25.0 мл, доводили об'єм етанолом (20 %, об/об) до позначки, перемішували та фільтрували. Вимірювали оптичну густину одержаного розчину на спектрофотометрі за довжини хвилі 327 нм [2, 3]. Паралельно 0.05 г (точна наважка) хлорогенової кислоти поміщали у мірну колбу місткістю 100.0 мл, розчиняли в етанолі (20 %, об/об) і доводили об'єм тим самим розчинником до позначки. 1.0 мл одержаного розчину поміщали у мірну колбу місткістю 50.0 мл, доводили об'єм етанолом (20 %, об/об) до позначки, перемішували

Таблиця 1

Хімічний склад листя деяких видів підроду *Eusalvia* роду *Salvia*

№/№	Ідентифікована речовина (позначення на хроматограмах)	Час утримування, хв	Кількісний вміст (мг/кг)			
			<i>S. officinalis</i>	<i>S. grandiflora</i>	<i>S. scabiosifolia</i>	<i>S. glutinosa</i>
1.	хлорогенова кислота (6с)	11.89	123	145	133	98
2.	кофейна кислота (9с)	13.96	129	188	108	44
3.	ферулова кислота (10с)	14.98	52			
4.	віценін-2 (1)	15.71		964		
5.	рутин (2)	16.84	835	2631	812	632
6.	3,4-дикофеїлхінна кислота	17.75	86			
7.	лютеолін-7-О-глюкозид (11)	19.40	1955	6209	1255	203
8.	розмаринова кислота (17с)	20.52	596	4601	4625	53
9.	апігенін-7-О-глюкозид (15)	20.96		1651	1107	
10.	кемпферол-3-О-глюкозид (19)	21.28				102
11.	3-метоксильютеолін	21.33	296			
12.	лютеолін (30)	24.59	292			
13.	апігенін (32)	25.95	404			234
14.	гіспідулін (36)	27.82		102		
15.	цирсимаритин (37)	30.38		452	946	

та вимірювали оптичну густина в таких самих умовах, що і досліджуваний розчин. Розчином порівняння служив етанол (20 %, об/об). Вміст суми похідних гідроксикоричної кислоти в ЛРС досліджуваних видів шавлії, у відсотках, у перерахунку на хлорогенову кислоту, обчислювали за формулою:

$$\frac{D_1 \times a_0 \times 100 \times 1 \times 25 \times 100 \times 100}{D_0 \times a_1 \times 1 \times 50 \times 100 \times (100 - W)},$$

де:

D_1 — оптична густина досліджуваного розчину;

D_0 — оптична густина розчину РСЗ хлорогенової кислоти;

a_1 — наважка сировини, у грамах;

a_0 — наважка РСЗ хлорогенової кислоти, у грамах;

W — втрата в масі при висушуванні, у відсотках.

Флавоноїди. Вміст суми флавоноїдів визначали спектрофотометричним методом, у перерахунку на рутин [1, 2, 4].

2.0 мл розчину А поміщали у мірну колбу місткістю 25.0 мл, додавали 2.0 мл розчину 3 % (об/об) алюмінію хлориду в етанолі (96 %), доводили об'єм розчину етанолом (70 %, об/об) до позначки та перемішували. Через 30 хв вимірювали оптичну густина одержаного комплексу за довжини хвилі 417 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм. Розчином порівняння служив розчин, що містить 2.0 мл розчину А, доведеного у мірній колбі місткістю 25.0 мл етанолом (70 %, об/об) до позначки [2, 4]. Паралельно у тих самих умовах проводили дослід із РСЗ рутину: 0.01 г (точна наважка) рутину (ФС 42-2508-87), висушеного при температурі 135 °С до постійної маси, поміщали у мірну колбу місткістю 25.0 мл, розчиняли в етанолі (96 %), доводили об'єм тим самим розчинником до позначки та перемішували. До 1 мл одержаного розчину додавали 2.0 мл розчину 3 % (об/об) алюмінію хлориду та доводили об'єм розчину етанолом (70 %, об/об) до 25.0 мл [3, 8]. Як розчин порівняння використовували розчин РСЗ рутину, доведений у мірній колбі місткістю 25.0 мл етанолом (70 %, об/об) до позначки. Перед вимірюванням оптичної густини розчини фільтрували крізь паперовий фільтр «синя стрічка», відкидаючи перші порції фільтрату. Вміст суми флавоноїдів, у відсотках, у перерахунку на рутин, обчислювали за формулою:

$$\frac{D_1 \times a_0 \times 100 \times 1 \times 25 \times 100 \times 100}{D_0 \times a_1 \times 2 \times 25 \times 25 \times (100 - W)},$$

де:

D_1 — оптична густина випробуваного розчину;

D_0 — оптична густина розчину комплексу РСЗ рутину з алюмінію хлоридом;

a_1 — наважка сировини, у грамах;

a_0 — наважка РСЗ рутину, у грамах;

W — втрата в масі при висушуванні, у відсотках.

Сума фенольних сполук. Вміст суми фенольних сполук визначали спектрофотометричним методом, у перерахунку на галову кислоту [1, 2, 4].

1.0 мл розчину А поміщали у мірну колбу місткістю 25.0 мл, доводили об'єм розчину етанолом (40 %, об/об) до позначки та перемішували. 1.0 мл одержаного розчину поміщали у мірну колбу місткістю 25.0 мл і доводили об'єм розчину тим самим розчинником до позначки. Вимірювали оптичну густина одержаного розчину за довжини хвилі 270 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм. Як розчин порівняння використовували етанол (40 %, об/об) [3, 8]. Вміст суми фенольних сполук, у відсотках, у перерахунку на галову кислоту, обчислювали за формулою:

$$\frac{D \times 100 \times 25 \times 25 \times 100}{540 \times m \times 1 \times 1 \times (100 - W)},$$

де:

D — оптична густина випробуваного розчину;

m — маса наважки сировини, у грамах;

540 — питомий показник поглинання розчину галової кислоти в етанолі (40 %, об/об) за довжини хвилі 270 нм;

W — втрата в масі при висушуванні, у відсотках.

Статистично оброблені результати кількісного визначення БАР в ЛРС представлено в Табл. 2.

Як видно із Табл. 2, найвищий вміст фенольних сполук спостерігається в листі *S. grandiflora*, що свідчить про перспективність використання у фармацевтичній промисловості цього виду.

Висновки

Вивчено якісний склад та кількісний вміст фенольних сполук ЛРС чотирьох видів підроду *Eusavia* роду *Salvia*, зібраної в Україні. У цілому, у досліджуваних об'єктах було ідентифіковано 15 речовин. Найвищий вміст фенольних сполук спостерігається в листі *S. grandiflora*, що свідчить про перспективність використання даного виду ЛРС у фармацевтичній промисловості та про необхідність подальшого її вивчення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дослідження фенольних сполук листя евкаліпта / О.М. Кошовий, А.М. Комісаренко, А.М. Ковальова [та ін.] // Фармаком. — 2005. — № 2/3. — С. 151-161.

Таблиця 2

Кількісний вміст фенольних сполук в листі деяких видів підроду *Eusalvia* роду *Salvia*

Метод визначення	Кількісний вміст, %			
	<i>S. officinalis</i>	<i>S. grandiflora</i>	<i>S. scabiosifolia</i>	<i>S. glutinosa</i>
<i>похідні гідроксикоричної кислоти</i>				
спектрофотометричний метод, у перерахунку на хлорогенову кислоту	0,84±0,031	1,56±0,08	1,95±0,031	0,53±0,02
метод ВЕРХ	0,11±0,01	0,51±0,02	0,49±0,01	0,12±0,01
<i>флавоноїди</i>				
спектрофотометричний метод, у перерахунку на рутин	1,41±0,17	5,84±0,25	2,11±0,06	0,85±0,04
метод ВЕРХ	0,44±0,01	2,96±0,01	0,41±0,01	0,13±0,01
<i>сума фенольних сполук</i>				
спектрофотометричний метод, у перерахунку на галову кислоту	4,85±0,04	7,32±0,07	5,28±0,06	3,8±0,019
метод ВЕРХ	0,55±0,02	3,47±0,02	0,9±0,01	0,25±0,01

2. Дослідження фенольних сполук листя шавлії лікарської / О.М. Кошовий, Є.О. Передерій, А.М. Ковальова [та ін.] // Фармацевтичний часопис. — 2010. — № 1. — С. 17-19.

3. Комарова В.Л. Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения, их химический состав, использование / В.Л. Комарова. — Санкт-Петербург: Наука, 1991. — С. 72-83.

4. Розробка методу стандартизації нового лікарського засобу піфламін / А.М. Ковальова, Г.В. Георгієвський, В.М. Ковальов [та ін.] // Фармаком. - 2002. — № 2. - С. 92-97.

5. Гаврилин М.В. Фенольные соединения надземной части шалфея мускатного (*Salvia sclarea* L.), культивируемого в Ставропольском крае / М.В. Гаврилин, О.И. Попова, Е.А. Губанова // Химия растительного сырья. — 2010. — № 4. — С. 99-104.

6. Флора СССР: [под ред. Б.К. Шишкина]. — М.: Издательство Академии наук СССР, 1954. — Т. XXI. — С. 244-374.

7. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: РІРЕГ, 2001. — Додовнення 1. — 2004.- 520 с.

УДК 615.281:582.949.27:581.45

Резюме

Кошевой О.Н.

Национальный фармацевтический университет

Фенольный состав лекарственного растительного сырья некоторых представителей подрода *Eusalvia* рода *Salvia*

Изучены качественный состав и количественное содержание фенольных соединений листьев четырех видов подрода *Eusalvia* рода *Salvia*: *S. officinalis*, *S. grandiflora*, *S. scabiosifolia* и *S. glutinosa*. В целом, в исследуемых объектах были идентифицированы 15 веществ. В лекарственном растительном сырье (ЛРС) всех четырех видов идентифицированы кофейная, хлорогеновая и розмариновая кислоты, лутеолин-7-О-глюкозид и рутин. Наибольшее содержание фенольных соединений наблюдается в листьях *S. grandiflora*, что свидетельствует о перспективности использования ЛРС этого вида в фармацевтической промышленности.

Ключевые слова: фенольные соединения, листья, подрод *Eusalvia*, род *Salvia*.

UDK 615.281:582.949.27:581.45

Summary

Koshevoy O.N.

National University of Pharmacy

Phenolic composition of some representatives of the subgenus *Eusalvia*, genus *Salvia*

To the subgenus *Eusalvia* belong 19 species, of which *S. officinalis*, *S. grandiflora*, *S. scabiosifolia*, *S. adenostachya*, *S. demetrii* and *S. glutinosa* grown in Ukraine. This work was devoted to the study of the phenolic composition of some representatives of the subgenus *Eusalvia*, genus *Salvia*, assembled in Ukraine. Preliminary chemical analysis of phenolic compounds of leaves of four species of subgenus *Eusalvia*, genus *Salvia* (*S. officinalis*, *S. grandiflora*, *S. scabiosifolia* and *S. glutinosa*) showed the presence of this herbal drugs of hydroxycinnamic acid derivatives, coumarins, flavonoids. The determination of qualitative and quantitative content of phenolic compounds was performed by HPLC. Identification of phenolic compounds was performed by retention time of standards and their spectral characteristics. In leaves of *S. officinalis* were identified 5 derivatives of hydroxycinnamic acid and 6 flavonoids; in leaves of *S. grandiflora* - 9 substances (3 derivatives of hydroxycinnamic acid and 6 flavonoids), in leaves of *S. scabiosifolia* and *S. glutinosa* - 7 substances (3 derivatives hydroxycinnamic acid and 4 flavonoids). In general, in study 15 substances were identified. In all four species were found caffeic, rosmarinic and chlorogenic acids, luteolin-7-O-glucoside and rutin. Quantitative determination of derivatives of hydroxycinnamic acid, flavonoids and the sum of phenolic compounds in the leaves of *S. officinalis*, *S. grandiflora*, *S. scabiosifolia* and *S. glutinosa* performed by spectrophotometry. The highest content of phenolic compounds has been observed in the leaves of *S. grandiflora*, it indicated to the prospects of use of this type of herbal drug in the pharmaceutical industry.

Keywords: phenolic compounds, leaves, subgenus *Eusalvia*, genus *Salvia*.

Кошовий Олег Миколайович (н. 1981). Закінчив Національний фармацевтичний університет НФаУ (2003). К.фарм.н. (2008). Доцент кафедри хімії природних сполук НФаУ.

Будова та властивості

УДК 615.28 : 519.233.5:547.856.1

Криськів О.С.

Національний фармацевтичний університет

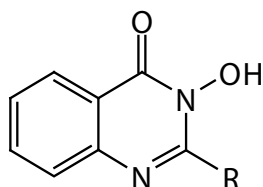
Антимікробна дія 2-*R*-3-гідрокси-4-оксо(3,4-дигідро)-хіназолін-4-онів та її кількісний зв'язок із молекулярною структурою

Розраховано значення $\log P$ для деяких похідних 2-*R*-3-гідрокси-4-оксо(3,4-дигідро)хіназолін-4-ону, для встановлення кількісних залежностей проведено їх регресійно-кореляційний аналіз із даними антимікробної активності. Встановлено деякі кількісні закономірності «структура-дія» у ряду зазначених сполук на основі проведення кореляції теоретично розрахованих значень $\log P$ із результатами мікробіологічних досліджень. Показано, що $\log P$ добре корелює зі значеннями антимікробної дії відносно *S. aureus*, *B. subtilis* та *E. coli*.

Ключові слова: ліпофільність, кореляція, антимікробна активність, хіназолін-4-он.

На сучасному етапі для оцінки фармакологічної активності групи нових сполук їх тестують за алгоритмом, що звичайно складається з кількох етапів: віртуального скринінгу, досліджень *in vitro*, а далі — *in vivo* [1]. Дослідження впливу «структура — активність» і проведення структурно-фармакологічного аналізу в певних групах речовин дозволяють зосередити зусилля на найперспективніших сполуках з оптимальними показниками того чи іншого виду активності [2].

Нами синтезовані ряди 2-*R*-3-гідрокси-4-оксо(3,4-дигідро)хіназолін-4-онів (1 — 18) [3, 4] загальної формули:



R = H (1), Me (2), Et (3), CH₂Cl (4), Ph (5), CO₂Et (6), CH₂CH₂CO₂Me (7), CH₂CH₂CO₂H (8), *o*-C₆H₄CO₂H (9), CH=CHCO₂H (10), CONH₂ (11), CONHMe (12), CONH-*i*-Pr (13), CONHCH₂CH=CH₂ (14), CONHBz (15), CONHCH₂CH₂OH (16), CONHNH₂ (17), CONHOH (18)

Із використанням програми PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances, <http://pharmaexpert.ru/passonline>), що прогнозує понад 4000 видів біологічної активності на основі структурних формул хімічних сполук із середньою точністю близько 95 %, проведено їх віртуальний скринінг [5-7].

Із урахуванням PASS-прогнозу вивчено антимікробну дію синтезованих сполук (при цьому експериментальні дані співпали з результатами віртуального скринінгу) (Табл. 1) та обговорено зв'язок «структура-дія» у зазначеному ряду похідних хіназолін-4-ону [8, 9].

Відомо, що в організмі активність медіаторів і коферментів істотно залежить від дрібних деталей хімічної структури, зміна яких призводить до втрати специфічного біологічного ефекту або його радикальної зміни.

Метою даної роботи є встановлення кількісних співвідношень «структура-активність» (КССА) у ряду синтезованих 2-*R*-3-гідрокси-4-оксо(3,4-дигідро)хіназолін-4-онів.

Серед численних напрямків КССА-досліджень найбільш ефективними є аналіз рівняння залежностей логарифма коефіцієнта розподілу гідрофільне/гідрофобне середовище $\log P$ (або константи розподілу Нернста $\log K_H$) і логарифма оберненої концентрації $\log(1/C)$, необхідної для досягнення певного рівня біологічної активності, електронних впливів замісників, рівня біологічної активності тощо [9].

Наступним етапом роботи стало виявлення можливих кореляцій і встановлення кількісних залежностей між розрахованими значеннями $\log P$ і експериментально визначеними даними біологічної активності сполук 1-18 (Табл. 1).

Матеріали та методи

Значення $\log P$ розраховували із використанням програми ChemBio3DUltra 12.0 програмного пакета ChemBioOffice2012 [10].

Кількісні залежності видів біологічної активності від $\log P$ (кореляційно-регресійний аналіз) встановлено з використанням програми STATISTICA 8 [11-13]. Чим ближче коефіцієнт кореляції знаходився до ± 1 , тим тісніший зв'язок між ознаками. Згідно із прийнятими у математичній статистиці вимогами, такий зв'язок оцінювали як: < 0.3 — зв'язок відсутній, $0.4-0.7$ — зв'язок середній, > 0.7 — зв'язок тісний [14-16].

Усього до статистичної вибірки було включено 18 сполук. Під час статистичної обробки результатів фармакологічних досліджень при аналізі

Таблиця 1

Характеристика антисептичних властивостей синтезованих 2-*R*-3-гідрокси-4-оксо(3,4-дигідро)хіназолін-4-онів [8, 9] та розраховані значення $\log P$

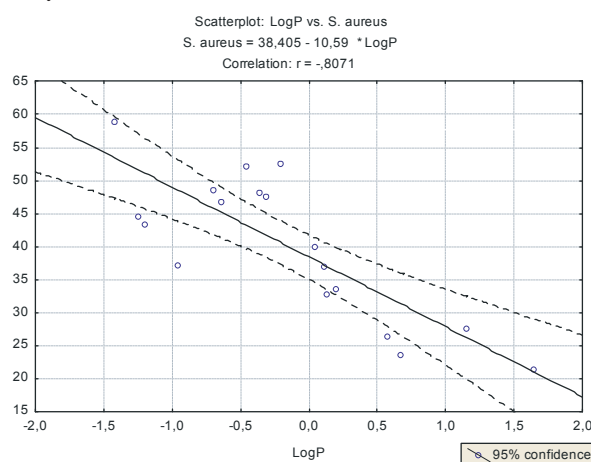
Сполука	$\log P$	Мінімальна бактерицидна концентрація, мкг/мл				
		<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>
1	-0.455	52.2	65.4	41.7	48.3	3.2
2	0.044	40	63.7	43.7	47.6	30.4
3	0.573	26.4	48.7	56.2	49.6	3.1
4	0.107	37.1	26.4	53.5	28.3	13.7
5	1.643	21.4	62.7	17.8	48.2	3.2
6	-0.204	52.7	12.8	15.3	49.2	3
7	-0.318	47.6	48.4	52.6	49.3	14.3
8	-0.694	48.6	72.5	63.7	48.2	3
9	0.668	23.6	23.4	16.7	12.8	3.1
10	-0.358	48.3	76.7	48.3	13.2	3
11	-0.956	37.2	73.5	57.4	47.2	3
12	-0.642	46.8	66.3	52.3	48.5	3.2
13	0.196	33.6	24.8	58.4	30.4	20.5
14	0.132	32.8	67.5	57.4	48.5	3.2
15	1.147	27.6	33.2	15.8	12.6	3.2
16	-1.203	43.5	79.3	55.2	46.2	3
17	-1.418	58.8	75.1	57.9	48.4	3.1
18	-1.248	44.7	67.8	26.3	44.5	13.2

вибірки довжиною у 18 випадків статистично достовірними вважають значення коефіцієнта кореляції Пірсона більше 0.40 ($p \leq 0.05$).

Результати досліджень та обговорення

Аналіз даних статистичної обробки результатів свідчить про те, що показник $\log P$ корелює зі значеннями антимікробної дії відносно *S. aureus* ($r = -0.8071$), *B. subtilis* ($r = -0.5178$) та *E. coli* ($r = -0.5015$). Незначний рівень кореляції спостерігався при аналізі антимікробної дії відносно *P. aeruginosa* ($r = -0.3787$). Відзначимо, що в усіх випадках спостерігалось від'ємне значення кореляції (Рис. 1, 2). Не спостеріга-

Рисунок 1



Кореляція антимікробної дії відносно *S. aureus* і $\log P$

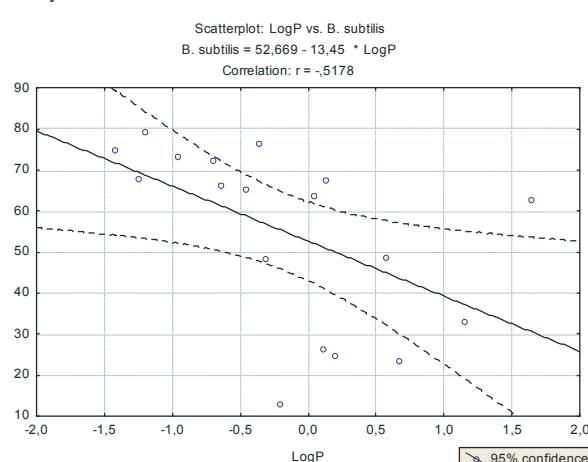
лось кількісних залежностей для *C. albicans* ($r = -0.0253$).

Такі поєднання коефіцієнтів кореляції Пірсона та показників значущості свідчать про достовірність графіків і рівнянь, наведених на Рис. 1 і 2.

Таким чином, висунуті раніше припущення [8, 9] щодо впливу ядра хіназолін-4-ону та заміників у ньому на рівень і ступінь вираженості протимікробної дії кількісно підтверджені розрахунковими методами.

Встановлення кількісних залежностей рівня антимікробної дії від розрахованих значень $\log P$ у перспективі дасть можливість прогнозу-

Рисунок 2



Кореляція антимікробної дії відносно *B. subtilis* і $\log P$

вати наявність і ступінь виявлення тих чи інших фармакологічних властивостей в ряду 2-*R*-3-гідрокси-4-оксо(3,4-дигідро)хіназолін-4-онів та сприятиме оптимізації цілеспрямованого пошуку БАР у даному ряду речовин.

Висновки

1. Розраховано значення *logP* для деяких 2-*R*-3-гідрокси-4-оксо(3,4-дигідро)хіназолін-4-онів.

2. Із метою встановлення кількісних залежностей «структура-властивості» проведено їх регресійно-кореляційний аналіз.

3. Встановлено, що показник *logP* добре корелює зі значеннями антимікробної дії відносно *S. aureus*, *B. subtilis* та *E. coli*, незначний рівень кореляції встановлено відносно *P. aeruginosa*, відсутність кореляції — для *C. albicans*.

ЛІТЕРАТУРА

1. Орлов В.Д. Медицинская химия / В.Д. Орлов, В.В. Липсон, В.В. Иванов. — Х.: Фолио. — 2005. — 464 с.
2. Anzali S. Discriminating between drugs and nondrugs by Prediction of Activity Spectra for Substances (PASS) / S. Anzali, G. Barnickel, B. Cezanne [et al.] // J. Med. Chem. — 2001. — № 44(15). — P. 2432-2437.
3. Шемчук Л.А. Синтез 2-*R*-3-гідроксихіназолін-4-онів та їх хімічні перетворення / Л.А. Шемчук, В.П. Черних, О.С. Криськів // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. — 2005. — Т. 3. - Вип. 3 (11). — С. 9-12.
4. Шемчук Л.А. Реакция амидов антрахиноновой кислоты с циклическими ангидридами / Л.А. Шемчук, В.П. Черных, О.С. Криськів // Журнал органической химии. — 2006. — Т. 42. - Вып. 3. — С. 395-399.
5. Filimonov D.A. Probabilistic approach in activity prediction. In: Chemoinformatics Approaches to Virtual Screening / D.A. Filimonov, V.V. Poroikov // Cambridge (UK): RSC Publishing. — 2008. — P.182-216.
6. Geronikaki A. Computer-aided predictions for medicinal chemistry via Internet / A. Geronikaki, D. Druzhilovsky, A. Zakharov, V. Poroikov // SAR and QSAR Environ. Res. — 2008. — № 19 — P. 27-38.
7. Lagunin A. Multi-targeted natural products evaluation based on biological activity prediction with PASS / A. Lagunin, D.A. Filimonov, V.V. Poroikov // Cur. Pharm. Design. — 2010. — №16 (15). — P. 1703-1717.
8. Дикий І.Л. Вивчення антимікробної дії похідних хіназолін-4-ону та гетероциклічних сполук на їх основі / І.Л. Дикий, О.С. Криськів, В.П. Черних [та ін.] // Вісник фармації. — 2006. — № 2 (46). — С. 64-67.
9. Дикий І.Л. Синтез та антимікробна активність похідних 4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну / І.Л. Дикий, О.С. Криськів, В.П. Черних [та ін.] // Пошук та розробка нових профілактичних і лікувальних протимікробних засобів, антисептиків, дезінфікантів та пробіотиків: тези доп. наук-практ. конф. з міжнар. уч., 20-21 листопада 2006 р. — Х., 2006. — С. 99-100.
10. Mekenyan O. Dynamic QSAR Techniques: Application in Drug Design and Toxicology / O. Mekenyan // Curr. Pharm. Design. — 2002. — № 8. — P. 1605-1621.
11. Соловьев М.Е. Компьютерная химия / М.Е. Соловьев, М.М. Соловьев. — М.: «Солон-пресс». — 2005. — 536 с.
12. Боровиков В.П. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов / В.П. Боровиков. - [2-е изд.]. — С. Пб.: Питер. — 2003. — 688 с.
13. Вуколов Э.А. Основы статистического анализа / Э.А. Вуколов. — М.: Форум. — 2008. — 464 с.
14. Халафян А.А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных: учебник / А.А. Халафян. — [3-е изд.]. - М.: ООО «Бином-пресс». — 2007. — 512 с.
15. Fujita T. Recent success stories leading to commercializable bioactive compounds with the aid of traditional QSAR procedures / T. Fujita // QSAR. — 1997. — Vol. 16. — P. 107-112.
16. Rivere P. Quality et Statistique / P. Rivere // Courrier des statistique. — Paris: INSEE. — 1999. — № 90. — P. 47-58.

УДК 615.28 : 519.233.5:547.856.1

Резюме

Крыськів О.С.

Национальный фармацевтический университет

Антимикробное действие 2-*R*-3-гидрокси-4-оксо(3,4-дигидро)-хиназолин-4-онов и его количественная связь с молекулярной структурой

Рассчитаны значения *logP* для некоторых производных 2-*R*-3-гидрокси-4-оксо(3,4-дигидро)хиназолин-4-она, для установления количественных зависимостей проведен их регрессионно-корреляционный анализ с данными антимикробной активности. Установлены некоторые количественные закономерности «структура-действие» в ряду указанных соединений на основе проведения корреляций теоретически рассчитанных значений *logP* с результатами микробиологических исследований. Показано, что *logP* хорошо коррелирует со значениями антимикробного действия по отношению к *S. aureus*, *B. subtilis* и *E. coli*.

Ключевые слова: липофильность, корреляция, антимикробная активность, хиназолин-4-оны.

UDK 615.28:519.233.5:547.856.1

Summary

Krskiv O.S.

National University of Pharmacy

Antimicrobial effect of 2-*R*-3-hydroxy-4-oxo(3,4-dihydro)-quinazolin-4-ones and its quantitative correlation with molecular structure

Earlier, we synthesized series 2-*R*-3-hydroxy-4-oxo(3,4-dihydro)-quinazolin-4-ones (18 compounds), their virtual screening using the program PASS have been conducted. Considering the results of the PASS forecast, antimicrobial effect of the synthesized compounds have been studied and «structure-effect» connection in that series of compounds has been discussed. The purpose of this study was to identify possible correlations and establishing quantitative correlation between the calculated values of *logP* and experimental values of biological effects of the synthesized compounds. The analysis of data of statistical analysis indicated that the rate of *logP* values correlated with antimicrobial effects against *S. aureus*, *B. subtilis* and *E. coli*. A low level of correlation was observed when analyzing antimicrobial effect against *P. aeruginosa*. In all cases, there was a negative correlation. There was no quantitative relationship in the case of *C. albicans*. Thus, the assumption made earlier about the impact of core of quinazolin-4-one and its substitutes on the level and severity of antimicrobial effect was quantitatively confirmed with billing methods. Establishing quantitative relationships of the level of antimicrobial effect with calculated *logP* values in the future would allow to predict the presence and degree of detection of certain pharmacological properties of some 2-*R*-3-hydroxy-4-oxo(3,4-dihydro)-quinazolin-4-ones and would optimize targeted search of BAS in this series of substances

Keywords: lipophilicity, correlation, antimicrobial effect, quinazolin-4-one.

Криськів Олег Степанович. К.фарм.н. (2007). Доцент кафедри неорганічної хімії (2010) Національного фармацевтичного університету.

Готові лікарські засоби

УДК 615.012/014:615. 453:615.272

Гуреєва С.М.

Публічне акціонерне товариство «Фармак»

Дослідження фармако-технологічних і біофармацевтичних показників якості таблеток амізону

Висвітлено дослідження фізико-хімічних і біофармацевтичних показників якості таблеток амізону на основі вивчення фізико-хімічних властивостей діючої речовини з використанням біофармацевтичної системи класифікації та функціональних властивостей допоміжних речовин.

Ключові слова: амізон, біофармацевтична система класифікації, тверда лікарська форма, показник якості, профіль розчинення.

Важливим аспектом вдосконалення профілактики та лікування гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) є застосування найбільш ефективних противірусних та імунокоригувальних вітчизняних препаратів. До таких лікарських засобів відноситься амізон – потужний стимулятор інтерферону. Індуктори інтерферону – речовини природного або синтетичного походження – виявляють імунокоригувальну та імуномодулювальну дію, що дозволяє з успіхом застосовувати їх для лікування та профілактики грипу та інших ГРВІ, знизити економічні збитки, спричинені збільшенням статистики захворюваності населення на ГРВІ та ускладнень після перенесених захворювань у результаті послаблення імунної системи хворого. З огляду на вищенаведене актуальним є створення та впровадження у промислове виробництво ефективних лікарських форм на основі діючої речовини амізону, зручних для застосування у фармакотерапії інфекційних хвороб вірусного походження та бактеріальних інфекцій, а також у педіатричній практиці.

За хімічною структурою амізон (неопіодний анальгетик із чітко вираженими протизапальними, жарознижувальними, інтерферогенними та імуномодулювальними властивостями) – похідне ізоникотинової кислоти (4-К-бензиламінокарбоніл-1-метилпіридинію йодид). Лікарський засіб створено в Інституті фармакології та токсикології АМН України, він пройшов повний цикл експериментальних і клінічних досліджень і, згідно з рішенням Фармакологічного комітету МОЗ України (протокол № 8 від 31.10.1996 р.), дозволений до застосування в якості протизапального, противірусного та жарознижувального лікарського засобу [2, 4, 6, 10].

У терапевтичних дозах препарат не спричинює ускладнень і несприятливих побічних ефектів. За вираженістю анальгезуючої та жарознижувальної дій він перевершує деякі салі-

цилати, не викликає подразнювальної дії на слизову оболонку травного тракту. Висока фармакотерапевтична та профілактична активність по відношенню грипу та інших ГРВІ, можливість застосування амізону у педіатричній практиці, починаючи від 5-6-річного віку, високий профіль безпеки, цілком доступна вартість курсу лікування дозволяють рекомендувати амізон для широкого застосування, особливо під час несприятливого з епідеміологічної точки зору періоду. Амізон є активним пероральним індуктором ендогенного інтерферону. Амізон не виявляє гемо- та нефротоксичних властивостей, негативного впливу на склад крові, кістково-мозкове кровотворення та на слизову оболонку травного тракту [1, 7, 5, 8, 9].

Метою даної роботи є висвітлення результатів досліджень фармако-технологічних і біофармацевтичних показників якості таблеток амізону на основі вивчення фізико-хімічних властивостей діючої речовини з використанням біофармацевтичної системи класифікації (БСК).

Відповідно до БСК діюча речовина амізон належить до третього класу речовин, це речовина із високою розчинністю та низькою проникністю.

На першому етапі розробки таблеток із плівковою оболонкою нами обґрунтовано якісний склад допоміжних речовин для таблеток амізону 0.25 г і 0.125 г.

Склад таблеток-ядер амізону (0.25 г) було вдосконалено шляхом введення нових сучасних допоміжних речовин. У Табл. 1 надано порівняння старого та нового складів таблеток-ядер із урахуванням функціонального призначення кожної допоміжної речовини. Таблетки старого складу випускались на виробництві до 2007 року. У 2007 році було проведено фармацевтичну розробку із питань удосконалення складу таблеток амізону, 0.25 г, без оболонки, та введено

у виробництво таблетки амізону, 0.25 г, вкриті оболонкою, і дитячу лікарську форму — таблетки Амізону, 0.125 г, вкриті оболонкою. За допомогою технологічного прийому — нанесення на таблетки плівкової оболонки — було усунуто ефект гіркої смаку субстанції амізон. У результаті покращено комплаєнс даної лікарської форми. У Табл. 1 надано обґрунтування функціональних характеристик якісного складу допоміжних речовин.

Для розробки оптимального складу ядра та покриття було вивчено вплив фармацевтичних факторів, допоміжні речовини та їх функціональне призначення, а також основні фармако-технологічні показники якості таблеток (Табл. 2-4).

За результатами експерименту встановлено, що вплив концентрації зв'язувальної речовини на фармако-технологічні показники виявився визначальним для одержання таблеток із найкращими механічними властивостями, а саме: збільшення кількості зв'язувальної речовини покращує показники стираності, міцності таблеток і часу їх розпадання, а також зовнішнього вигляду таблеток. Целюлоза мікрокристалічна є розрихлювачем, у той же час експериментальним шляхом встановлено, що підвищення її вмісту до 7 % дозволяє покращити міцність таблеток, при цьому показник розпадання істотно не змінюється. Фармацевтичні фактори

та їх вплив на фармако-технологічні показники якості таблеток амізону 0.25 г і 0.125 г наведено в Табл. 4.

Дослідження біофармацевтичних показників якості таблеток амізону стали наступним етапом експерименту. Дослідження кінетики розчинення таблеток амізону, 0.125 г і 0.25 г, без оболонки, і таблеток амізону, 0.125 г і 0.25 г, вкритих оболонкою, проводили у трьох стандартних середовищах: рН 1.2; рН 4.5; рН 6.8. Дослідження вивільнення діючої речовини проводили на приладах для розчинення «Erweka DT 800» і «Erweka DT 700». Профілі розчинення досліджуваних серій лікарських засобів наведено на Рис. 1-6. Одержані профілі розчинення досліджуваних серій підтверджують ідентичність біологічної доступності таблеток амізону без оболонки та вкритих оболонкою.

Висновки

Тверда лікарська форма промислового виробництва - таблетки амізону - є ефективним лікарським засобом вітчизняного виробництва для лікування та профілактики інфекційних хвороб вірусного та бактеріального походження, а також зміцнення імунної системи у дітей і дорослих.

На основі результатів проведеного дослідження з удосконалення складу таблеток амізону 0.125 г та 0.25 г можна зробити висновок,

Таблиця 1

Обґрунтування якісного складу допоміжних речовин для таблеток амізону 0.25 г і 0.125 г

№	Найменування допоміжних речовин для (старий склад)	Найменування допоміжних речовин (новий склад)	Функціональні властивості
<i>допоміжні речовини для складу ядра</i>			
1	крохмаль картопляний	лактоза моногідрат	допоміжна речовина у вигляді дрібного порошку, використовується як наповнювач та розпушувач
2		целюлоза мікрокристалічна	допоміжна речовина, що використовується як розрихлювач, має властивість набухати та покращує механічні властивості таблеток
3		натрію кроскармелоза	супердезінтегрант, покращує розпадання таблеток
4	повідон (полівінілпіролідон низькомолекулярний медичний)	повідон (полівінілпіролідон низькомолекулярний медичний)	зв'язувальна речовина, надає таблеткам міцність на злом та стираність
6	кальцію стеарат	кальцію стеарат	лубрикант (антифрикційна речовина), використовується для покращення плинності, полегшує виштовхування таблетки із матриці
<i>допоміжні речовини для оболонки</i>			
7		OPADRY II 85F Clear (поліетиленгліколь, твін 80, полівініловий спирт, тальк)	основа плівкового покриття

Таблиця 2

Допоміжні речовини та їх функціональне призначення для розробки оптимального складу ядра таблеток амізону 0.25 г і 0.125 г

Допоміжна речовина	Функціональне призначення
крохмаль картопляний лактози моногідрат 200	наповнювач
гідроксипропілметилцелюлоза Е метилцелюлоза А повідон	зв'язувальна речовина
целюлоза мікрोकристалічна	дезінтегрант
натрію кроскармелоза	супердезінтегрант
кальцію стеарат	антифрикційна речовина

Таблиця 3

Допоміжні речовини та їх функціональне призначення для розробки оптимального складу оболонки таблеток амізону 0.25 г і 0.125 г

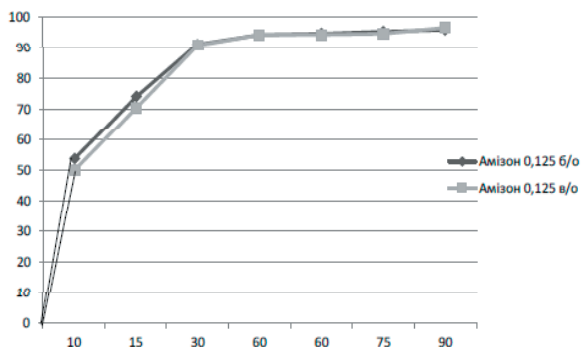
Фактори	Рівні факторів
вид плівкоутворювача	гідроксипропілметилцелюлоза (гіпромелоза) полівініловий спирт
вид пластифікатора	полісорбат 80 поліетиленгліколь ацетильовані (або ефіри оцтової кислоти) моно- та дигліцериди
вид барвника	хіноліновий жовтий спектракол «сонячний захід» без барвника
вид пігменту	титану діоксид кандурин тальк без пігменту

Таблиця 4

Фармацевтичні фактори та фармако-технологічні показники таблеток амізону 0.25 г та 0.125 г

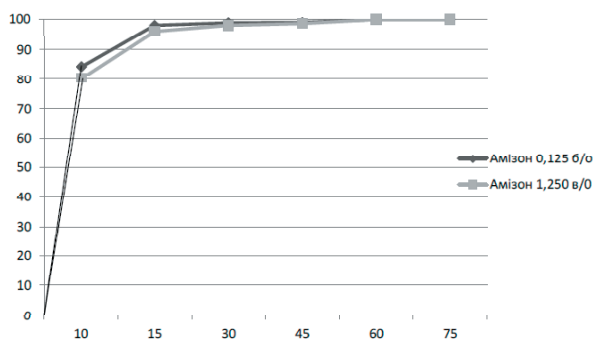
Кількісні фактори	Рівні кількісних факторів	Склад допоміжних речовин	фармако-технологічні показники	
			стираність	розпадання
кількість зв'язувальної речовини (% від середньої маси таблетки)	1.6 % повідону 1.6 % ГПМЦ 1.6 % МЦ 2.3 % повідону 3 % повідону	1.6 % ГПМЦ 7 % МКЦ 101	0.4 %	17 хв
кількість дезінтегранта (% від середньої маси таблетки)	2.5% МКЦ 101 5 % МКЦ 101 7 % МКЦ 101 10 % МКЦ 101 15 % МКЦ 101	1.6 % повідону 15 % МКЦ 101	0.5 %	20 хв
кількість супердезінтегранта (% від середньої маси таблетки)	1 % натрію кроскармелози 2 % натрію кроскармелози	3 % повідону 7 % МКЦ 101 2 % натрію кроскармелози	0.15 %	7 хв
кількість антифрикційної речовини (% від середньої маси таблетки)	0.5 % кальцію стеарату 1 % кальцію стеарату	2.3 % повідону 10 % МКЦ 101 1 % натрію кроскармелози	0.3 %	15 хв

Рисунок 1



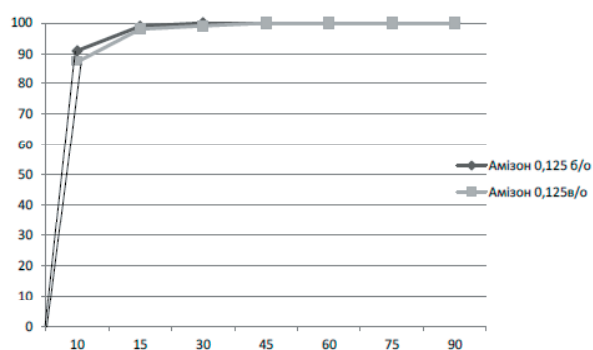
Профілі розчинення препаратів Амізон, 0.125 г, таблетки без оболонки, та Амізон, 0.125 г, таблетки, вкриті оболонкою, у середовищі рН 1.2

Рисунок 2



Профілі розчинення препаратів Амізон, 0.125 г, таблетки без оболонки, та Амізон, 0.125 г, таблетки, вкриті оболонкою, у середовищі рН 4.5

Рисунок 3

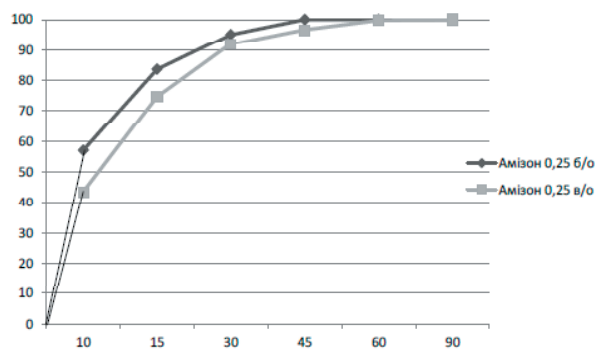


Профілі розчинення препаратів Амізон, 0.125 г, таблетки без оболонки, та Амізон, 0.125 г, таблетки, вкриті оболонкою, у середовищі рН 6.8

що нанесення оболонки та використання сучасних допоміжних речовин, технології та обладнання дали можливість покращити споживачькі властивості препаратів.

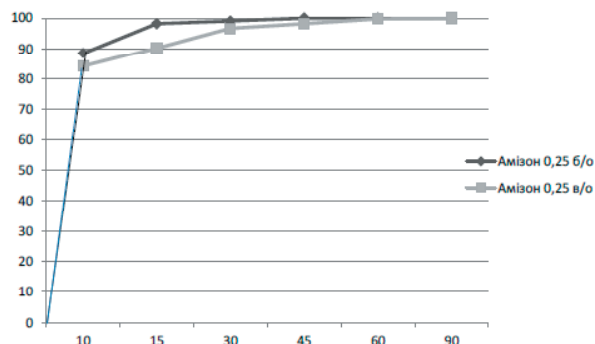
Профілі розчинення досліджуваних серій свідчать про ідентичність біологічної доступності таблеток амізону 0.25 г і 0.125 г без оболонки та вкритих оболонкою.

Рисунок 4



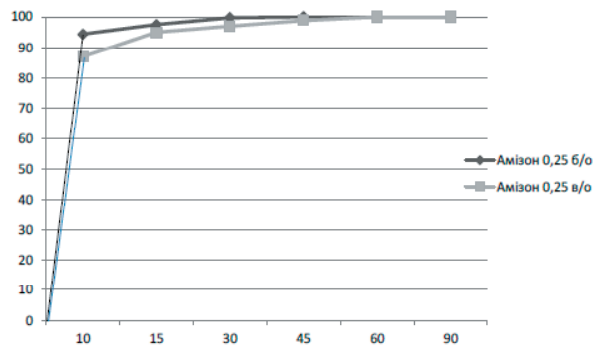
Профілі розчинення препаратів Амізон, 0.25 г, таблетки без оболонки, та Амізон, 0.25 г, таблетки, вкриті оболонкою, у середовищі рН 1.2

Рисунок 5



Профілі розчинення препаратів Амізон, 0.125 г, таблетки без оболонки, та Амізон, 0.25 г, таблетки, вкриті оболонкою, у середовищі рН 4.5

Рисунок 6



Профілі розчинення препаратів Амізон, 0.25 г, таблетки без оболонки, та Амізон, 0.25 г, таблетки вкриті оболонкою, у середовищі рН 6.8

За результатами експериментального дослідження здійснено фармацевтичну розробку для промислового виробництва таблеток амізону 0.250 г і 0.125 г, вкритих оболонкою.

ЛІТЕРАТУРА

1. Амізон: опыт применения в педиатрической практике / А.Ф. Фролов, В.М. Фролов, И.В. Лоскутова [и др.] // Укр. мед. часопис. - 2000. - № 2. - С. 97-100.

2. Бухтіарова Т.А. Експериментальне дослідження впливу нового неопіоїдного анальгетика амізону на периферичну кров та кровотворення / Т.А. Бухтіарова // Ліки. - 1997. - № 6. - С. 69-73.
3. Головенко М.Я. Біофармацевтична класифікаційна система / М.Я. Головенко, О.П. Баула, І.Ю. Борисюк — К.: 2010. — 300с.
4. Даниленко В.Ф. Амизон - новый нестероидный противовоспалительный препарат, обладающий противовирусными и иммунокорригирующими свойствами / В.Ф. Даниленко, Ю.Н. Максимов, Ф.П. Тринус // IV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: тезисы докл. - М., 1997. - С. 193.
5. Заичко Н.В. Лечебная эффективность амизона у больных ревматоидным артритом и остеоартрозом (клинико-экспериментальное исследование): дисс. ... кандидата мед. наук: 14.01.28. - Киев, 2003.
6. Карпова О.И. Амизон - новый отечественный ненаркотический анальгетик / О.И. Карпова // Пробл. медицины. - 1998. - № 3. - С. 5-7.
7. Клинические аспекты применения амизона / А.Ф. Фролов, В.М. Фролов, Т.А. Бухтіарова [и др.] // Укр. мед. часопис. - 2004. - № 1. — С. 69-74.
8. Колотилов Н.Н. Ближайшие результаты применения нового отечественного йодсодержащего неопиоидного анальгезирующего препарата - амизона при лучевой терапии больных раком гортани / Н.Н. Колотилов, Л.Г. Розенфельд, Т.А. Бухтіарова / Журн. вушних, носових і горлових хвороб. - 1998. - № 4. - С. 49-52.
9. Путинцева И.В. Сравнительная эффективность интерферона и индуктора интерферонообразования амизона в лечении больных с множественными пептическими язвами / И.В. Путинцева // Укр. химиотерапевт. журн. - 2000. - № 1. - С. 46—50.
10. Соцька Я.А. Ефективність нового вітчизняного препарату «Амізон» при ангінах та його вплив на імунологічні показники / Я.А. Соцька., Л.Ф. Антонова // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: [зб. наук. праць]. - Вип. 4 (24). — Київ - Луганськ, 1999. - С. 265-285.

УДК 615.012/ 014:615. 453:615.272

Резюме

Гуреева С.Н.

Публичное акционерное общество «Фармак»

Исследование фармако-технологических и биофармацевтических показателей качества таблеток амизона

Освещено исследование физико-химических и биофармацевтических показателей качества таблеток амизона на основании изучения физико-химических свойств действующего вещества с использованием биофармацевтической системы классификации и функциональных свойств вспомогательных веществ.

Ключевые слова: амизон, биофармацевтическая система классификации, твердая лекарственная форма, показатель качества, профиль растворения.

UDK 615.012/ 014 : 615. 453 : 615.272

Summary

Gureeva S.N.

Public Joint Stock Company «Pharmak»

Pharmaco-technological study and biopharmaceutical quality indices of Amizone, tablets

Study of physicochemical and biopharmaceutical quality indices of Amizone, tablets, based on the study of physical and chemical characteristics of the active substance using the biopharmaceutical classification system has been highlighted. The effect of the functional properties of excipients on the core and shell quality for the development of solid dosage forms (Amisone, coated tablets, 0.25 g and 0.125 g) has been studied. Studies on the improvement of the composition of these drugs made possible to conclude that their consumer quality has been improved in connection with the application of the shell, use of modern excipients, innovative technology and equipment, as well as the production of tablets in manufacturing site, certified in accordance with the requirements of the GMP new production area. The dissolution profiles of test series indicated to the identity of bioavailability of Amisone, uncoated and coated tablets, 0.25 g and 0.125 g. According to data of pilot study, the development of pharmaceutical manufacturing of Amizone, coated tablets, 0.25 g and 0.125 g, has been carried out.

Keywords: amizon, a biopharmaceutical classification system, solid dosage forms, quality indices, dissolution profile.

Гуреева Світлана Миколаївна. К.фарм.н. Начальник Центральної лабораторії досліджень та фармацевтичної розробки ПАТ «Фармак».

УДК 615.453.6

Воронин Е.Ф., Пахлов Е.М., Чекман И.С.
Институт химии поверхности им. А.А. Чуйко НАН Украины
Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца

Влияние крахмала на сорбционные свойства активированного угля

При изготовлении таблеток или капсул применяется картофельный крахмал, который в виде порошка выполняет функции наполнителя, а в виде свежеприготовленного клейстерообразного раствора — функцию связующего агента. Крахмал также может применяться в качестве дезинтегратора. Определено влияние крахмала на сорбционные свойства активного фармацевтического ингредиента мелкодисперсного порошка активированного угля в готовых лекарственных формах. Установлено, что связующий агент на основе крахмала в составе препаратов активированного угля снижает удельную площадь поверхности и адсорбционную активность пористого сорбента. Это ставит задачу поиска других вспомогательных веществ, используемых в качестве связующего вещества при изготовлении сорбционно-детоксикационных препаратов в форме таблеток.

Ключевые слова: активированный уголь, сорбент, крахмал, вспомогательные вещества

Детоксикация организма может осуществляться путем выведения токсических веществ, образовавшихся в организме в результате заболевания либо поступивших извне, с помощью различных эфферентных методов терапии, в том числе сорбционных [1, 2]. Сорбционные методы детоксикации основываются на избирательном извлечении токсических веществ при контакте жидких сред организма (крови, плазмы, лимфы, желудочного сока, химуса) с сорбентами — синтетическими или природными препаратами различной структуры, которые связывают экзо- и эндогенные вещества путём адсорбции, абсорбции, ионного обмена или комплексообразования [3, 4].

В Институте химии поверхности НАН Украины (ИХП) много лет проводятся исследования по созданию энтеросорбентов на основе непористых (нанокремнезём), а в последние годы и пористых (углеродные материалы) дисперсных веществ [5-7]. В результате совместных с фармакологами исследований в ИХП на основе нанокремнезема как активного фармацевтического ингредиента (АФИ) создан энтеросорбент «Силикс» [8], на основе которого в перспективе планируется разработка лекарственной формы в виде таблеток.

При изготовлении таблеток или капсул применяются различные вспомогательные вещества, в частности, картофельный крахмал, выполняющий функции наполнителя (в виде порошка) или связующего агента (в виде свежеприготовленного клейстерообразного раствора в количестве (5-25) % от массы таблетки). Крахмал также может применяться в качестве дезинтегратора в количестве (3-15) % от массы таблетки [9].

Наибольший опыт по созданию энтеросорбентов в виде таблеток накоплен для активированного угля, как микропористого адсорбента,

хорошо сорбирующего низкомолекулярные соединения в растворах и биологических жидкостях даже при их малых концентрациях [10]. Фармакологическая активность медицинских препаратов сорбционно-детоксикационного действия обусловлена их адсорбционными свойствами, которые в значительной степени определяются размером и сорбционным объёмом пор [11]. При получении таблеточной массы в процессе влажной грануляции совмещение активированного угля и крахмала может приводить к адсорбции крахмала на поверхности угля. Результатом такого взаимодействия с поверхностью сорбента становится экранирование входов в поры и как следствие — снижение адсорбционной ёмкости.

Целью настоящей работы является исследование влияния крахмала на сорбционные свойства АФИ мелкодисперсного порошка активированного угля в готовых лекарственных формах для определения возможных способов снижения негативного влияния крахмала, а также сравнительная оценка свойств исследуемых субстанций активированного угля.

Объекты и методы

В качестве объектов исследования использовали активированный уголь (субстанция) фирмы «Сорбент», Россия и «Norit», Нидерланды, и препараты угля активированного различных производителей: Уголь активированный, таблетки по 250 мг (Фармстандарт-Лексредства, Россия; «Медисорб», Пермь, Россия); Уголь активированный, капсулы по 200 мг (Aktyvinta anglis, «Sanitas», Каунас, Литва); Уголь активированный, капсулы (SORBEX®, пищевая добавка, консорциум «Экосорб», Украина); Уголь активированный, таблетки по 250 мг производства ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ» (Киев, Украина). Наличие в составе вспомогательного ве-

пещства — крахмала картофельного - указано в Инструкциях для медицинского применения соответствующих лекарственных средств.

В качестве критерия оценки адсорбционной активности выбранных образцов использовали два показателя — величину адсорбции метиленового голубого, рассчитанную на единицу лекарственной формы (A , мг/ЕД) и на 1 грамм АФИ (A , мг/г), и величину удельной площади поверхности по БЭТ (S_{yg} , м²/г АФИ). Метиленовый голубой чаще всего используют как маркер адсорбционной активности для пористых сорбентов медицинского назначения [12].

Адсорбцию метиленового голубого (сорбируемое вещество) проводили из водного раствора при pH 6.0 ± 0.5 с начальной концентрацией его раствора 1.5 мг/мл, время контакта 20 мин. Соотношение навески испытуемого образца — количество метиленового голубого в растворе подбирали таким образом, чтобы обеспечить избыток не менее 30 % сорбируемого вещества

в процессе адсорбционного взаимодействия. Для получения прозрачного раствора осадок отделяли центрифугированием (10000 об/мин). Равновесную концентрацию адсорбата в растворе определяли спектрофотометрически на приборе Perkin Elmer в видимой области при длине волны 662 нм, используя кювету с толщиной слоя 10 мм и воду в качестве компенсационного раствора. Величину адсорбции рассчитывали по формуле:

$$A = (C_n - C_p) / m \times V,$$

где:

A — величина адсорбции, мг/г,

C_n и C_p — соответственно, начальная и равновесная величина адсорбции метиленового голубого, мг/мл,

m — масса навески образца, г (точность определения $\pm 3\%$),

V — объём раствора, мл.

Удельную площадь поверхности образцов S_{yg} измеряли по показателям низкотемпературной

Таблица 1

Сравнительные характеристики образцов

№	Образец	АФИ, мг/ЕД	Связующее вещество в рецептуре ГЛС	Адсорбционная активность по метиленовому голубому (A)		Удельная площадь поверхности по азоту, S_{yg} , м ² /г
				мг/ЕД	мг/г	
<i>АФИ - мелкодисперсный порошок</i>						
1.	уголь активированный, субстанция «Сорбент», Россия ^{a)}			-	230±5	916±50
<i>препараты, содержащие уголь активированный — мелкодисперсный порошок</i>						
2.	уголь активированный, таблетки (Фармстандарт-лексредства, Россия)	250	крахмал картофельный, 16 %	50.6±2	202±8	370±20
3.	уголь активированный, таблетки («Медисорб», Пермь, Россия)	250	крахмал картофельный, 15 %	52.1±2	208±8	450±25
4.	уголь активированный, таблетки (ПАО НПЦ «БХФЗ», Украина)	250	крахмал картофельный, 13 %	53.3±2	213±8	590±30
5.	уголь активированный, таблетки (ПАО НПЦ «БХФЗ», Украина), субстанция (a)	250	связующее без крахмала	64.8±2	225±8	770±30
6.	уголь активированный, субстанция «Norit», Нидерланды ^{b)}			-	300±20	1100±50
7.	уголь активированный, капсулы («Sanitas», Литва)	200	-	57±2	285±8	807±35
8.	уголь активированный, таблетки (ПАО НПЦ «БХФЗ», Украина), субстанция (b)	250	связующее без крахмала	73.5±2	294±8	935±30
<i>АФИ - гранулы</i>						
<i>препарат, содержащий уголь активированный — гранулы</i>						
9.	уголь активированный, капсулы (SORBEX® «Экосорб», Украина)	300	-	16±1	53±4	171±10

адсорбции азота [12]. Величину S_{yg} рассчитывали на грамм АФИ в составе испытуемого образца (точность определения $\pm 5\%$).

Крахмал картофельный рассматривался как инертный в отношении сорбции азота, поскольку его удельная площадь поверхности по сравнению с удельной площадью поверхности активированного угля крайне мала и составляет всего около $0.12 \text{ м}^2/\text{г}$ [9].

Результаты исследований и их обсуждение

Сравнительные данные по величине адсорбции метиленового голубого и удельной площади поверхности образцов активированного угля и готовых лекарственных средств (ГЛС) — таблеток и капсул, приведены в Табл. 1. АФИ в составе образцов № 2-5 является активированный уголь древесный в виде мелкодисперсного порошка с размером частиц менее 0.05 мм с S_{yg} по метиленовому голубому не менее 225 мг/г (фактические значения в диапазоне от $(230 \pm 5) \text{ мг/г}$); в составе образца № 7 — активированный уголь древесный в виде мелкодисперсного порошка с размером частиц менее 0.01 мм с S_{yg} не менее 280 мг/г (фактические значения в диапазоне от 280 мг/г до 320 мг/г).

Поскольку субстанцией для образцов № 2-5 является активированный уголь производства фирмы «Сорбент», Россия (а), а для образца № 7 — субстанция Norit, Нидерланды (b), изменение показателей оценивали для серии образцов (Табл. 1, 2):

образцы № 2-5 → субстанция (а);

образцы № 7-8 → субстанция (b).

Препарат SORBEX®, согласно Инструкции для применения, в качестве АФИ содержит гранулированный сорбент с величиной гранул

($0.2-0.63$) мм (образец № 9). Образец отличается по форме, структуре и природе сорбционного материала от других образцов, выбранных для исследования, и интересен для сравнения с остальными образцами, размер частиц которых значительно меньше.

Для препаратов порошкообразного активированного угля традиционно предъявляются требования к адсорбционной активности — не менее 50 мг метиленового голубого, в пересчете на среднюю массу единицы лекарственной формы (мг/ЕД). При расчете данного критерия оценки фармако-терапевтического качества препарата исходят из величины адсорбционной активности субстанции — не менее 225 мг/г активного вещества, содержания АФИ в единице препарата (мг/ЕД) и допустимой потери показателя в течение срока годности — около 10% .

Из данных Табл. 1 видно, что для всех препаратов выполняется минимальное требование к адсорбционной активности по метиленовому голубому $\geq 50 \text{ мг/ЕД}$, за исключением SORBEX®, однако снижение адсорбционной активности тем больше, чем больше процентное содержание крахмала в составе препарата.

Данные Табл. 2 показывают влияние крахмала на снижение сорбционных характеристик препарата: с ростом процентного содержания крахмала растет отклонение сорбционных показателей в ГЛС по сравнению с активированным углем (АФИ) в составе препарата. При этом одновременно снижается величина удельной площади поверхности S_{yg} в пределах ($36-60$) % по сравнению с аналогичным показателем для АФИ.

Таблица 2

Снижение сорбционных показателей (ΔA , % и ΔS_{yg} , %) в присутствии крахмала

Образец ГЛС	АФИ в составе ГЛС	Содержание крахмала, %	ΔA , %	ΔS_{yg} , %
№ 2	субстанция (а) (таблица 1)	16	12	60
№ 3		15	9,6	51
№ 4		13	7,4	36
№ 5		-	2,2	16
№ 7	субстанция (b) (таблица 1)	-	5	27
№ 8		-	2,0	15

Таблица 3

Влияние фактора дисперсности на сорбционные свойства

Образец	Форма	Размер частиц, мкм	A, мг/г	S_{yg} , $\text{м}^2/\text{г}$
уголь активированный, субстанция («Norit», Нидерланды)	порошок	≤ 10	300 ± 20	1100 ± 50
уголь активированный, субстанция («Сорбент», Россия)	порошок	≤ 50	230 ± 5	916 ± 50
уголь активированный (АФИ SORBEX®)	гранулы	200-630	53 ± 4	171 ± 10

Для образцов № 5, № 7 и № 8, в состав которых не входит крахмал, снижение сорбционных показателей проявляется в меньшей степени.

Выбранные образцы препаратов, имеющие в составе сорбционный материал различной структуры и дисперсности, позволяют оценить влияние этих факторов на его сорбционные характеристики (Табл. 3).

Из данных таблицы 3 прослеживается обратная зависимость сорбционных характеристик активированного угля от размера его частиц. Размер частиц демонстрируют фотографии исследованных образцов (Рис. 1-3).

Использование при производстве твердых лекарственных средств крахмального клейстера в качестве связующего вещества снижает доступность к проникновению в поры сорбента адсорбируемых молекул из газовой фазы (азот) и жидкой фазы (метиленовый голубой). Некоторое снижение адсорбционной активности препарата (S_{yg} , мг/г) по сравнению с активностью субстанции, используемой при его производстве, наблюдается уже на момент выпуска лекарственного средства.

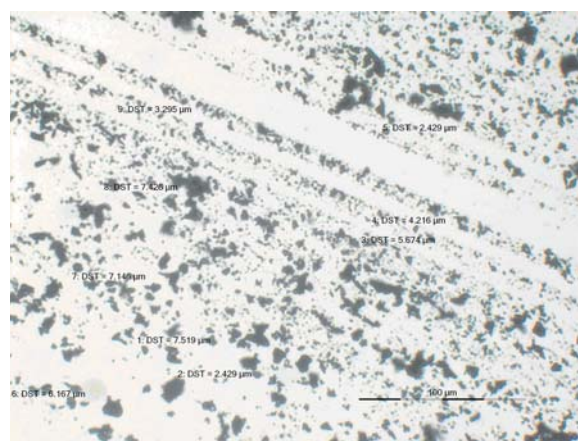
Кроме того, при наличии фактора повышенной влажности в процессе хранения препараты активированного угля сорбируют влагу, что обусловлено свойствами угля как пористого сорбента. Наличие крахмала, обладающего большой влагоёмкостью (до 20 % в случае картофельного крахмала) также способствует сорбции и конденсации влаги в порах сорбента. Такие процессы сопровождаются снижением сорбционной ёмкости угля при адсорбции паров азота из газовой фазы и снижением величины удельной площади поверхности, оценка которой проводится по сорбции паров азота (Табл. 1). Предварительный прогрев образцов (при температуре (100-105) °С) вследствие частичной десорбции молекул воды способствует ее удалению из пор сорбента. Однако процесс десорбции молекул воды в микропорах встречает стерические препятствия, поэтому часть микропор остается недоступной для последующей сорбции молекул других веществ.

Поскольку сорбционные свойства активированного угля обусловлены, в большей степени, сорбцией в микропорах, наличие в составе препарата компонента с большой влагоёмкостью, каким является картофельный крахмал, снижает его сорбционные характеристики.

Выводы

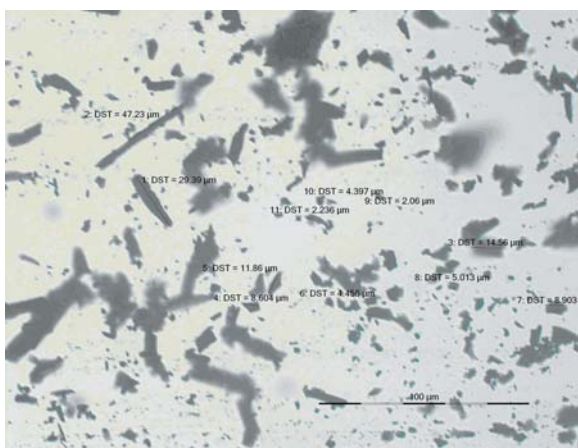
В результате исследования показано влияние связующего агента на основе картофельного крахмала в составе препаратов активирован-

Рисунок 1



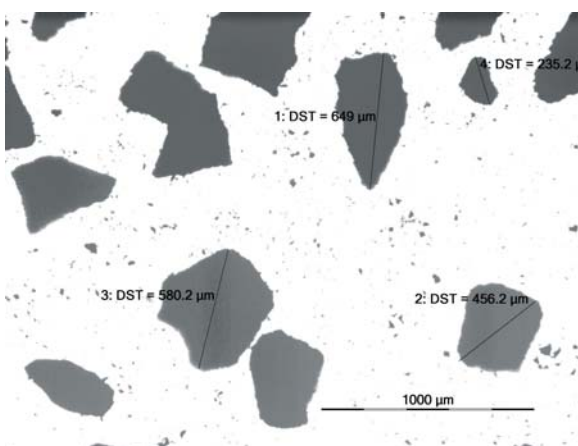
Уголь активированный фирмы «Norit», Нидерланды (×50)

Рисунок 2



Уголь активированный фирмы «Сорбент», Россия (×50)

Рисунок 3



Уголь активированный АФИ SORBEX®

ного угля как фактора, снижающего удельную площадь поверхности и адсорбционную активность данного пористого сорбента. Это ставит задачу поиска других вспомогательных веществ,

используемых в качестве связующего агента при изготовлении сорбционно-детоксикационных препаратов в форме таблеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лопаткин И.А. Эфферентные методы в медицине (теоретические и клинические аспекты экстракорпоральных методов лечения) / И.А. Лопаткин, Ю.М. Лопухин. — М.: Медицина, 1989. — 352 с.
2. Сорбенты и их клиническое применение: [под ред. К. Джиордано]. — К., Вища школа, 1989. — 400 с.
3. Энтеросорбция: [под ред. Н.А. Белякова]. — Л.: Центр сорбционных технологий, 1991. — 336 с.
4. Николаев В.Г. Современные энтеросорбенты и механизмы их действия / В.Г. Николаев, С.В. Михайловский, Н.М. Гурина // Эфферентная терапия. — 2005. — Т. 11, № 4. — С. 3-17.
5. Кремнеземы в медицине и биологии: [сб. науч. трудов / под ред. акад. АН Украины А.А. Чуйко]. — Киев — Ставрополь, 1993. — 259 с.
6. Медицинская химия и клиническое применение диоксида кремния: [под ред. акад. НАН Украины А.А. Чуйко]. — К.: Наукова думка, 2003. — 416 с.
7. Получение и пористая структура синтетических азотсодержащих углей на основе стиролдивинилбензолного сополимера / С.В. Журавский, М.Т. Картель, К. Ласло [и др.] // Поверхность. — 2009. — № 1 (16). — С. 78-86.
8. Курищук К.В. Энтеросорбент «Силікс» / К.В. Курищук, О.О. Пентюк. — Київ: Біофарма, 2000. — 16 с.
9. A Handbook of Excipients. — [6th ed.]. - New York: Marcel Dekker Inc, 2010.
10. Беляков Н.А. Эфферентные методы лечения / Н.А. Беляков, К.Я. Гулевич, А.Л. Косюченко. — СПб., 1995. — 50 с.
11. Тарковская, И.А. Окисленный уголь: учеб. пособие для вузов / И.А. Тарковская. — Киев: Наукова думка. 1981. — 200 с.
12. European Pharmacopoeia. — 7th ed. — Strasbourg: Council of Europe, 2010. — Vol. 1. — 1298 p.

УДК 615.453.6

Резюме

Воронін Є.П., Пахлов Є.М., Чекман І.С.
 Інститут хімії поверхні ім. О.О. Чуйка НАН України
 Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

Вплив крохмалю на сорбційні властивості активованого вугілля

При виробництві таблеток або капсул застосовують картопляний крохмаль, що у вигляді порошку виконує функції наповнювача, а у вигляді свіжовприготованого клейстероподібного розчину — функцію зв'язувального агента. Крохмаль також може застосовуватись як дезинтегратор. Визначено вплив крохмалю на сорбційні властивості активного фармацевтичного інгредієнта дрібнодисперсного порошку активованого вугілля у готових лі-

карських формах. Встановлено, що зв'язувальний агент на основі крохмалю у складі препаратів активованого вугілля зменшує питому площу поверхні та адсорбційну активність пористого сорбенту. Це ставить задачу пошуку інших допоміжних речовин, які слід застосовувати як зв'язувальні агенти при виробництві сорбційно-детоксикаційних препаратів у формі таблеток.

Ключові слова: активоване вугілля, сорбент, крохмаль, допоміжні речовини

UDK 615.453.6

Summary

Voronin E.F., Pakhlov E.M., Chekman I.S.
 Chuiko Institute of Surface Chemistry of NAS of Ukraine, Kiev
 National O.O. Bohomolets Medical University, Kiev

Effect of starch on sorption properties of activated charcoal

At the manufacturing of tablets and capsules, potato starch was used in powder form as a filler, and freshly prepared flour paste solution of this starch was used as a binder agent. Starch could also be used as a disintegrant. The effect of starch on the sorption properties of the active pharmaceutical ingredient (API) of the fine activated charcoal powder in the finished dosage forms has been determined. As objects of studies were used samples of activated charcoal (substance) (manufactured by «Sorbent», Russia and «Norit», Netherlands), which were usually used as the API, and also drugs contained activated charcoal from various manufacturers. The presence of potato starch was specified in the Instruction for the medical application of corresponding drugs. To determine the adsorption activity of the samples were used the following characteristics: the adsorption of methylene blue per unit dosage form and the value of specific surface area. It was found that the binder agent at the base of starch in drugs of activated charcoal reduced the specific surface area and adsorption activity of the porous sorbent. This poses the problem of finding of other adjuvant used as binder in the manufacture of sorption detoxification drugs in the form of tablets.

Keyword: activated charcoal, sorbent, starch, adjuvant.

Воронин Евгений Филиппович. Зав. лабораторией Института химии поверхности им. А.А.Чуйко НАН Украины (2006). К.х.н. (1981). Ст. науч. сотр. (1986).

Пахлов Евгений Михайлович. К.х.н. (1993). Ст. науч. сотр. Института химии поверхности им. А.А.Чуйко НАН Украины (2003).

Чекман Иван Сергеевич. Зав. кафедрой Национального медицинского университета им. А.А.Богомольца. Чл.-корр. НАН и НАМН Украины (1991). Д.мед.н. (1973). Профессор (1975).

Стандартизація лікарських засобів

УДК 615.015.23 + 615.033]:[615.21:615.451.35]

Тимченко О.В., Безуглая Е.П., Орлова И.Н., Бариев Э.А.

Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств и медицинской продукции»

ОАО «Московское производственное химико-фармацевтическое объединение имени Н.А. Семашко»

Фармакокинетическое обоснование концентрации и дозы налоксона гидрохлорида при фармацевтической разработке препарата *Налоксон, спрей назальный*

С целью выбора концентрации налоксона гидрохлорида в оригинальном препарате *Налоксон, спрей назальный* и его разовой дозы проведены сравнительные фармакокинетические исследования при однократном интраназальном введении разрабатываемого препарата кроликам в разных дозах, а также при внутривенном и внутримышечном введении препарата *Налоксо, раствор для инъекций 0.4 мг/мл*. Разработан оригинальный метод количественного определения налоксона гидрохлорида в плазме крови, включающий ВЭЖХ с предварительной твердофазной экстракцией действующего вещества из плазмы и концентрированием пробы под вакуумом. Рассчитаны основные фармакокинетические константы налоксона при интраназальном и инъекционных путях введения кроликам. Установлено, что при интраназальном введении препарата кроликам наблюдается очень быстрое всасывание налоксона в кровь, сопоставимое с его внутримышечным введением; время достижения максимальной концентрации (T_{max}) для обоих путей введения составляет (5-10) мин. Независимо от пути введения, налоксон характеризуется быстрой элиминацией и коротким временем циркуляции в крови. Абсолютная биодоступность налоксона при интраназальном введении составляет около 30 % (при введении в равной дозе) и пропорционально возрастает при двукратном повышении дозы. На основании результатов исследований выбрана концентрация налоксона гидрохлорида в препарате и его разовая доза при интраназальном введении, которая может обеспечить терапевтическую эквивалентность спрею назального и препаратов для инъекций.

Ключевые слова: налоксон, спрей назальный, биодоступность.

Исследования фармакокинетики, позволяющие оценить биодоступность действующего вещества, показатели его всасывания, распределения, метаболизма и выведения, являются неотъемлемым этапом фармацевтической разработки новых лекарственных средств системного действия. Особую актуальность эти исследования приобретают при создании препаратов системного действия с новым путем введения с сохранением показаний к медицинскому применению, поскольку новая лекарственная форма должна обеспечивать необходимую терапевтическую концентрацию препарата в крови.

Налоксона гидрохлорид инактивируется в желудочно-кишечном тракте [1, 2, 3, 4], вследствие чего применяется исключительно при внутривенном и внутримышечном введении раствора для инъекций 0.4 мг/мл [5, 6, 7]. Препарат является неселективным конкурентным блокатором опиоидных рецепторов и широко используется для купирования острых отравлений опиатами, в т.ч. при угнетении дыхательного центра [4, 8, 9]. Однако в случае острой интоксикации опиоидами инъекционный путь введения не всегда применим на догоспитальном этапе для оказания быстрой доврачебной и первой медицинской помощи; этот путь требует

наличия шприца, соблюдения правил асептики и связан с травматизацией пациента. То есть, инъекционный способ введения налоксона не всегда доступен и технически сложен. Поэтому актуальным является создание лекарственных форм налоксона, которые бы оказывали быстрый системный эффект и могли заменить его инъекции. Такой лекарственной формой может быть спрей назальный [8, 9, 10]. Это связано с технической простотой применения спрея, хорошей биодоступностью лекарственных веществ при интраназальном введении, а также с тем, что интраназальный путь введения перспективен для действующих веществ, которые легко разрушаются при пероральном применении.

В связи с этим ГП «ГНЦЛС» совместно с ОАО «Московское производственное химико-фармацевтическое объединение имени Н.А. Семашко» была проведена фармацевтическая разработка препарата *Налоксон, спрей назальный*.

Целью настоящей работы является выбор концентрации действующего вещества в препарате *Налоксон, спрей назальный* и его дозы при интраназальном введении, сравнительное исследование биодоступности и других показателей фармакокинетики налоксона при ин-

траназальном и инъекционном введении кроликам, разработка метода количественного определения налоксона в плазме.

Материалы и методы исследований

Исследование проведено на ненаркотизированных половозрелых кроликах обоего пола породы шиншилла средней массой тела (3.0-4.9) кг. До проведения эксперимента животные находились в виварии при температуре (20-22) °С, относительной влажности (50-60) %, естественном световом режиме «день-ночь», в стандартных металлических клетках, на стандартном пищевом рационе. За 14 суток до проведения эксперимента (период, более чем в 5 раз превышающий период полувыведения налоксона [10]) животные не получали никаких лекарственных средств. Все экспериментальные процедуры проводили согласно «Положению об использовании животных в биомедицинских исследованиях» [11] и требований Государственного экспертного центра МЗ Украины [12].

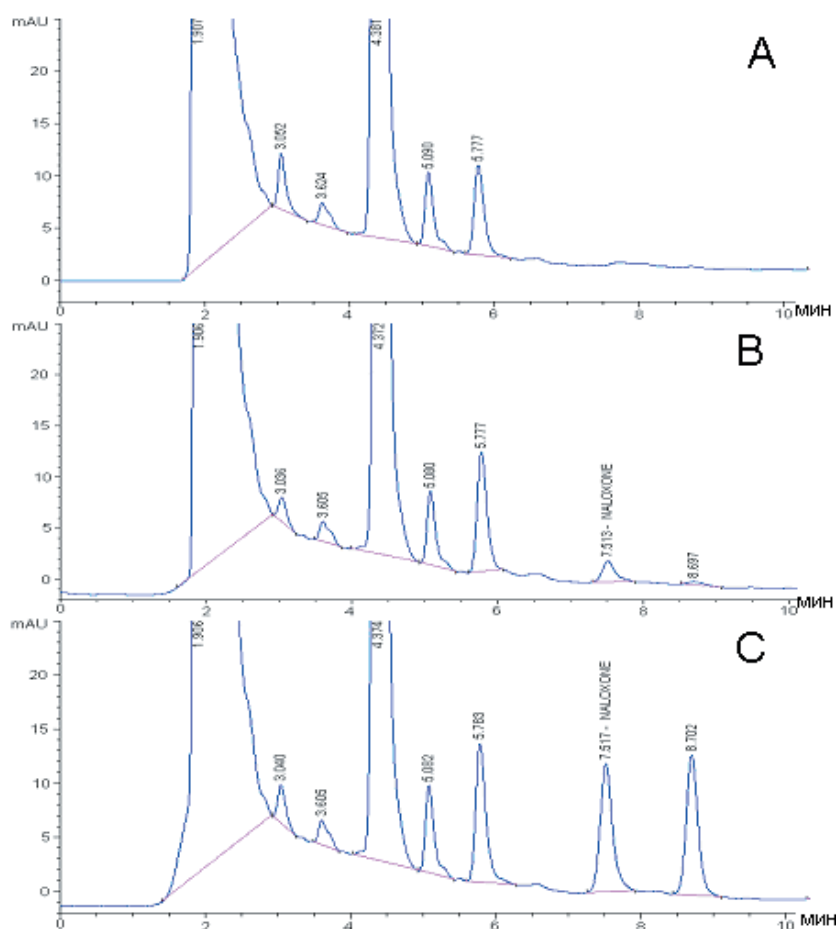
Показатели фармакокинетики налоксона оценивали по динамике его концентрации в

плазме крови при однократном интраназальном введении кроликам в диапазоне доз (0.6÷1.8) мг/кг, а также при однократном внутримышечном и внутривенном введении препарата *Налоксон, раствор для инъекций, 0.4 мг/мл* (АО «Варшавский фармацевтический завод ПОЛЬФА», Польша) в дозе 0.6 мг/кг. Внутримышечное введение проводили в бедренную мышцу, внутривенное введение — струйно в краевую вену уха.

Кровь для анализа отбирали из краевой вены уха кролика в предварительно гепаринизированные пробирки по следующей схеме: до и через 2 мин, 5 мин, 10 мин, 15 мин, 30 мин, 45 мин, 60 мин, 90 мин и 120 мин после введения сравниваемых препаратов. Кровь центрифугировали при частоте вращения 3000 об/мин в течение 5 мин. Полученную плазму хранили при температуре -22 °С до проведения аналитических процедур.

Для определения концентрации налоксона в плазме кроликов использовали разработанный нами метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с предварительной

Рисунок 1



Хроматограммы образцов плазмы, не содержащей налоксон (А), плазмы с концентрацией налоксона 40 нг/мл (В) и плазмы с концентрацией налоксона 200 нг/мл (С)

твёрдофазной экстракцией налоксона гидрохлорида из плазмы и концентрированием пробы под вакуумом.

В ходе пробоподготовки замороженные образцы размораживали при комнатной температуре. В 1.0 мл образца вносили 100 мкл раствора амисульприда 16 мкг/мл (внутренний стандарт) и 30 мкл раствора аммиака 6.25 %, центрифугировали в течение 7 мин при частоте вращения 6000 об/мин при комнатной температуре, после чего 1.0 мл надосадочной жидкости отбирали и помещали в картридж для твёрдофазной экстракции (SupelTM – Select HLB; Supelco). После смывки с картриджа эндогенных веществ плазмы (по 2 мл воды и 1 мл метанола 35 % аммиачного), через картриджи пропускали по 1 мл метанола, пробирки с собранным элюатом помещали в вакуумный ротационный концентратор и упаривали элюат до сухого остатка при температуре 58 °С. Сухой остаток растворяли в 180 мкл подвижной фазы.

Анализ проводили с использованием ВЭЖХ-системы «Agilent 1200» 2DLC system (США). Условия хроматографирования: хроматографическая колонка – ZORBAX SB-CN (250 мм × 4.6 мм; 5 мкм); предколонка – ZORBAX SB-CN (4.6 мм × 12,5 мм; 5 мкм); подвижная фаза – раствор триэтиламина, доведенный кислотой фосфорной концентрированной до pH 5.9 (компонент А) и ацетонитрил (компонент В) в соотношении 63:37 (об/об); длина волны детектирования – 214 нм; температура термостата колонки – 45 °С; температура термостата автосамплера – 20 °С; скорость потока элюента – 1.0 мл/мин; объем инъекции – 100 мкл. Время удерживания налоксона составило (6.2-7.7) мин, амисульприда – (9.5-12.0) мин, время цикла – 13 мин.

Репрезентативные хроматограммы образцов налоксона в плазме представлены на Рис. 1.

Расчет концентрации налоксона в образцах плазмы проводили с использованием калибровочной кривой зависимости «отношение площади пика налоксона к площади пика внутреннего стандарта» от концентрации налоксона, рассчитанной методом наименьших квадратов с весовым коэффициентом = 1. Уравнение калибровочной кривой:

$$y = a \times x + b,$$

где:

x — концентрация налоксона (нг/мл);

y — отклик сигнала;

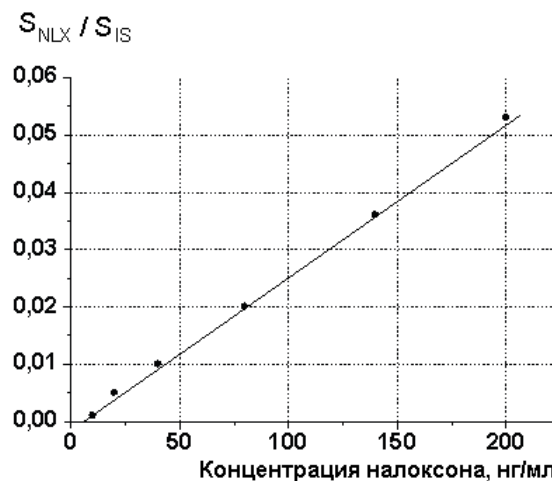
$a = 0.000268$;

$b = -0.000820$;

коэффициент регрессии $r = 0.99902$.

При описанных условиях хроматографирования калибровочная кривая налоксона являлась линейной в диапазоне его концентраций в плазме от 10 нг/мл до 200 нг/мл (Рис. 2).

Рисунок 2



Калибровочная кривая налоксона

Оценка хроматограмм плазмы крови кроликов, не содержащей налоксон («бланк матрицы») и содержащей его в низкой и высоких концентрациях (Рис. 1), показала, что подготовка образцов для анализа и условия хроматографирования обеспечивают достаточное разделение хроматографических пиков налоксона и эндогенных веществ плазмы, что свидетельствует о селективности метода, т.е. его способности дифференцированно однозначно определять налоксон в присутствии других компонентов пробы.

Нижний предел количественного определения налоксона в плазме, установленный как самая низкая концентрация в серии калибровочных стандартных образцов, составил 10 нг/мл.

Для разработанного биоаналитического метода были определены показатели прецизионности и правильности, которые оценивали в течение одного экспериментального дня на 3 сериях контрольных образцов, каждая из которых включала по 1 контрольному образцу нижнего и верхнего концентрационного уровня (QC L и QC H) в пределах диапазона калибровочной кривой. Для контрольных образцов QC L и QC H прецизионность составила 2.14 % и 2.51 %, правильность 1.37 %, и – 7.36 %, соответственно.

Степень экстракции определяли как отношение площади пика налоксона в контрольных образцах после проведения всех этапов пробоподготовки к площади пика стандартного раствора соответствующей концентрации. Сред-

няя степень экстракции налоксона из плазмы составила 62.9 %, степень экстракции внутреннего стандарта — 83.0 %.

Таким образом, результаты проведенных валидационных исследований свидетельствуют, что по параметрам селективность, функция отклика, прецизионность, правильность и степень экстракции разработанный метод количественного определения налоксона в плазме крови кроликов удовлетворяет установленным критериям приемлемости для биоаналитического метода [13] и может быть использован для изучения фармакокинетики сравниваемых препаратов.

Результаты определения концентрации налоксона в тестируемых образцах плазмы крови кроликов после введения сравниваемых препаратов статистически обработаны с использованием программы Microsoft® Office Excel 2003 SP2 (Microsoft Corporation, США). Для каждой временной точки рассчитывали: среднее арифметическое значение (*Mean*), стандартное отклонение среднего результата (*SD*) и стандартную ошибку (*SE*).

На основании данных о динамике концентрации налоксона в плазме кроликов рассчитаны параметры его фармакокинетики при интраназальном, внутримышечном и внутривенном введении животным. Показатели максимальной концентрации (C_{max}) и времени ее достижения (t_{max}) установлены как наибольшее из измеренных значений концентрации у каждого кролика и соответствующее время наблюдаемого максимума. Остальные параметры рассчитывали модельно-независимым методом с использованием программы WinNonLin (Pharsight Corp., США). Рассчитывали следующие фармакокинетические параметры: время полувыведения $T_{1/2}$, константа элиминации K_{el} , общий клиренс Cl_T , среднее время удерживания препарата в крови MRT , площадь под фармакокинетической кривой в пределах длительности наблюдения за концентрацией лекарственного вещества $AUC_{0 \rightarrow t}$, площадь под фармакокинетической кривой в пределах от 0 до ∞ — $AUC_{0 \rightarrow \infty}$, абсолютная биодоступность f как $AUC_{0 \rightarrow t \text{ in}} / AUC_{0 \rightarrow t \text{ iv}}$.

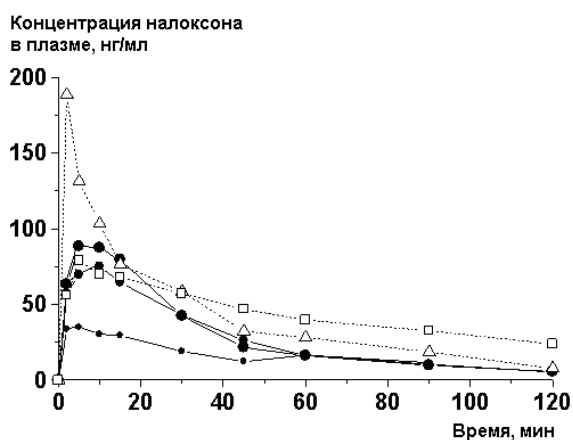
Результаты исследований и их обсуждение

Как свидетельствуют данные, представленные на Рис. 3 и в Табл. 1, при внутривенном введении налоксона через 2 мин средняя концентрация налоксона составляет 188.59 нг/мл. Далее в течение 20 мин наблюдается быстрое снижение его концентрации, а к 120 мин в плазме обнаруживаются следовые количества этого действующего вещества. Проведенный анализ

показал, что снижение концентрации налоксона носит двухфазный (двухчастевой) характер.

При внутримышечном введении концентрация налоксона нарастает в течение первых 5 мин и достигает в данной точке максимальной концентрации (C_{max}), равной 78.79 нг/мл. В дальнейшем наблюдается двухчастевое снижение концентрации вещества: к 60 мин его уровень снижается в 2 раза (до 39.66 нг/мл), после чего следует более продолжительная вторая фаза элиминации. К 120 мин после инъекции концентрация налоксона в крови составляет 30 % от C_{max} .

Рисунок 3



Динамика концентрации налоксона в плазме крови кроликов после однократного введения

- — интраназально (0,6 мг/кг);
- — интраназально 1.2 мг/кг;
- — интраназально 1.8 мг/кг;
- Δ — внутривенно 1.2 мг/кг;
- — внутримышечно 1.2 мг/кг.

При интраназальном введении налоксона в дозах 0.6 мг/кг, 1.2 мг/кг и 1.8 мг/кг C_{max} в плазме регистрируется через (5-10) мин после введения, составляя, соответственно, 34.87 нг/мл; 74.97 нг/мл и 88.34 нг/мл. Через 30 мин концентрация налоксона снижается почти в 2 раза от максимальных значений, а через 120 мин в крови сохраняется лишь (5-7) % налоксона. При интраназальном введении налоксона в дозе 0.6 мг/кг фармакокинетическая кривая характеризуется низким уровнем вещества в крови. При введении более высоких доз (1.2 мг/кг и 1.8 мг/кг) содержание налоксона в плазме сопоставимо с его уровнем при внутримышечном введении, а после достижения максимальной концентрации концентрация налоксона в плазме сопоставима с таковой при внутривенном введении.

Фармакокинетические кривые налоксона при интраназальном введении в различных дозах имеют сходный профиль, свидетельствующий

о быстром всасывании налоксона в системный кровоток с последующей достаточно быстрой элиминацией из плазмы крови.

Анализ параметров фармакокинетики (Табл. 2), показал, что при внутривенном введении налоксона, несмотря на значительный начальный уровень ($C_0 = 240.20$ нг/мл), время его пребывания в крови непродолжительно: $MRT = 32.84$ мин, $T_{1/2} = 31.83$ мин. Налоксон быстро выводится из организма: $Cl_T = 110.61$ мл/мин·кг, $K_{el} = 0.0218$ мин⁻¹.

Фармакокинетические константы, характеризующие скорость выведения налоксона при внутримышечном введении, значительно отличаются от соответствующих параметров для внутривенного введения: $MRT = 48.83$ мин, $T_{1/2} = 70.91$ мин, $Cl_T = 77.84$ мл/мин·кг, $K_{el} = 0.0098$ мин⁻¹. При внутримышечном вве-

дении налоксон характеризуется высокой абсолютной биодоступностью (101.71 %).

Полученные результаты изучения фармакокинетики налоксона при однократном внутривенном и внутримышечном введении кроликам коррелируют с данными литературы о быстром выведении препарата из организма [14, 15, 16].

При интраназальном введении налоксон очень быстро и с одинаковой скоростью для всех изученных доз всасывается в кровь. Скорость абсорбции налоксона при интраназальном введении выше, чем при внутримышечном примерно в 1.5 раза. Налоксон при интраназальном введении, как и при внутривенном введении, непродолжительно циркулирует в крови и быстро элиминирует: MRT составляет 36.54 мин; 34.56 мин и 32.04 мин; $T_{1/2}$ — 52.85 мин, 28.91 мин

Таблица 1

Динамика концентрации налоксона в плазме крови кроликов после однократного внутривенного, внутримышечного и интраназального введения

Путь введения	n	Доза, мг/кг	Концентрация налоксона в плазме (нг/мл) после введения препарата через:								
			2 мин	5 мин	10 мин	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин	90 мин	120 мин
внутривенно	5	0.6	188.59 ±11.35	131.20 ±7.62	103.25 ±10.40	76.53 ±7.06	58.52 ±11.71	32.27 ±2.91	28.10 ±4.20	18.53 ±5.09	7.78 ±2.26
внутримышечно	5	0.6	55.99 ±9.85	78.79 ±14.65	69.68 ±10.13	67.99 ±7.56	57.20 ±8.50	46.85 ±7.58	39.66 ±7.58	32.67 ±4.47	23.80 ±3.94
интраназально	1	0.6	33.57	34.87	30.37	29.47	18.99	12.29	16.52	11.55	-
	5	1.2	57.02 ±11.84	69.64 ±15.31	74.97 ±16.92	64.50 ±9.33	42.97 ±6.45	26.19 ±3.78	16.20 ±1.91	10.47 ±0.89	5.34 ±2.31
	5	1.8	63.27 ±21.67	88.34 ±18.59	87.41 ±14.58	79.61 ±11.80	42.44 ±6.98	21.55 ±2.91	16.18 ±2.84	9.78 ±1.42	5.62 ±1.91

Примечание.

n — количество животных в группе.

Таблица 2

Основные фармакокинетические параметры налоксона при однократном внутривенном, внутримышечном и интраназальном введении кроликам

Константы фармакокинетики	Путь введения (доза, мг/кг)				
	в/в (0.6)	в/м (0.6)	и/н (0.6)	и/н (1.2)	и/н (1.8)
C_{max} (C_0), нг/мл	240.20	78.79	34.87	74.97	88.34
T_{max} , мин	-	5	5	10	5
K_{el} , мин ⁻¹	0.0218	0.0098	0.0131	0.0240	0.0178
$T_{1/2}$, мин	31.83	70.91	52.85	28.91	39.02
MRT , мин	32.84	48.83	36.54	34.56	32.04
Cl_T , мл/мин·кг	110.61	77.84	233.95	346.86	478.39
$AUC_{0 \rightarrow t}$, нг мин/мл	5184.73	5273.64	1684.11	3236.84	3446.29
$AUC_{0 \rightarrow \infty}$, нг мин/мл	5541.99	7708.38	2564.67	3459.58	3762.25
$C_{max}/AUC_{0 \rightarrow t}$, мин ⁻¹	-	0.0149	0.0207	0.0232	0.0256
f , % ($AUC_{0 \rightarrow t} / D$)	100	101.71	32.48	31.22	22.16
f , % ($AUC_{0 \rightarrow t}$)	100	101.71	32.48	62.43	66.47

Примечания:

в/в — внутривенное введение;

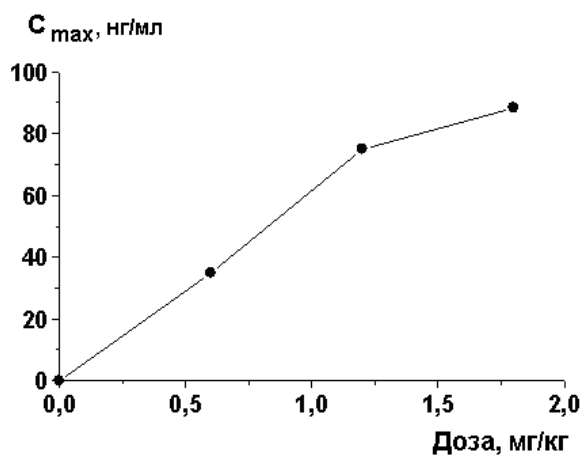
в/м — внутримышечное введение;

и/н — интраназальное введение.

и 39.02 мин, соответственно, для доз 0.6 мг/кг, 1.2 мг/кг и 1.8 мг/кг. Абсолютная биодоступность налоксона имеет тенденцию к снижению при введении максимальной из тестируемых доз и составляет, соответственно, 32.48 %, 31.22 % и 22.16 % (в пересчете на дозу 0.6 мг/кг), или 32.48 %, 62.43 % и 66.47 % с учетом введенной дозы. Таким образом, абсолютная биодоступность налоксона при интраназальном введении кроликам составляет около 30 %.

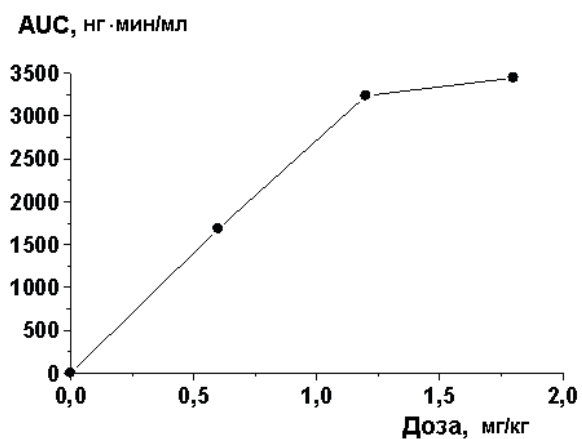
Для оценки линейности фармакокинетики налоксона оценена зависимость C_{max} от дозы (Рис. 4) и AUC от дозы (Рис. 5).

Рисунок 4



Зависимость максимальной концентрации от дозы налоксона при интраназальном введении препарата

Рисунок 5



Зависимость площади под фармакокинетической кривой от дозы налоксона при интраназальном введении

В диапазоне доз (0÷1.2) мг/кг величины C_{max} и AUC возрастают прямо пропорционально дозе (Рис. 4 и 5). При дальнейшем повышении дозы налоксона до 1.8 мг/кг значения C_{max} и AUC

возрастают в меньшей степени, что возможно является эффектом «сбрасывания дозы», связанным с относительно большим для интраназального введения кроликам объемом (0.18 мл/кг) разрабатываемого препарата.

В целом, фармакокинетика налоксона при интраназальном введении характеризуется быстрым всасыванием в кровь с последующей быстрой элиминацией. Основные фармакокинетические константы налоксона при интраназальном введении близки к таковым при внутривенном введении. Абсолютная биодоступность налоксона при интраназальном введении кроликам составляет около 30 % (при введении равных доз) и пропорционально возрастает при двукратном увеличении дозы препарата.

Исходя из результатов фармакокинетических исследований, доза налоксона гидрохлорида при интраназальном введении, эквивалентная 0.4 мг налоксона гидрохлорида при инъекционном введении, рассчитывается следующим образом:

$$D_{ин} = \frac{D_{вм} \times 100}{БД} = \frac{0.4 \times 100}{32.48} \approx 1.2 \text{ мг}$$

где:

$D_{ин}$ — доза налоксона при интраназальном введении, мг;

$D_{вм}$ — доза налоксона при внутримышечном введении, мг;

$БД$ — абсолютная биодоступность налоксона при интраназальном введении, %.

Таким образом, доза налоксона гидрохлорида при интраназальном введении должна составлять 1.2 мг, что соответствует однократному введению 100 мкл 1.2 % раствора препарата (две дозы по 50 мкл; по одной дозе в каждую ноздрю).

Выводы

1. Разработан метод количественного определения налоксона в плазме крови, включающий ВЭЖХ с предварительной твердофазной экстракцией действующего вещества из плазмы и концентрированием пробы под вакуумом, который удовлетворяет установленным критериям приемлемости для биоаналитического метода и может быть использован при фармакокинетических исследованиях.

2. Интраназальное введение препарата обеспечивает быстрое всасывание и терапевтическую концентрацию налоксона в крови и может рассматриваться как альтернатива инъекционному пути введения.

3. Учитывая абсолютную биодоступность налоксона при интраназальном введении, для до-

стижения его терапевтической концентрации в крови разовая интраназальная доза налоксона должна примерно в 3 раза превышать таковую при инъекционном введении, что было учтено при фармацевтической разработке препарата *Налоксон, спрей назальный*.

ЛИТЕРАТУРА

- Weinstein S. Metabolism and pharmacokinetics of naloxone / S. Weinstein, M. Pfeffer, J. Schor // Adv. Biochem. Psychopharmacol. — 1974. — Vol. 8. — P. 525-535.
- Kleiman-Wexler R. Pharmacokinetics of naloxone: an insight into the locus of effect on stress-ulceration / R. Kleiman-Wexler, C. Adair, K. Ephgrave // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1989. — Vol. 251, № 2. — P. 435-438.
- Albeck H. Quantitative and pharmacokinetic analysis of naloxone in plasma using high-performance liquid chromatography with electrochemical detection and solid-phase extraction / H. Albeck, S. Woodfield, M. Kreek // J. Chromatogr. — 1989. — Vol. 488, № 2. — P. 435-445.
- Hardman J.G. The pharmacology basis of therapeutics / J.G. Hardman, G.A. Goodman, L.E. Limbird. — USA: McGraw-Hill, 1997. — 1905 p.
- Державний формуляр лікарських засобів / [ред. В.С. Бліхар, В.Т. Чумак, В.І. Мальцев та ін.]. — Київ, 2011. — Вип. 3. — 1259 с.
- Довідник лікарських засобів. - Випуск третій. - Режим доступу: http://www.pharma-center.kiev.ua/view/dov_lik_zas.
- Компендиум 2011 — лекарственные препараты / [ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторов]. — Киев: Моріон, 2011. — 2320 с.
- Loimer N. Nasal administration of naloxone is as effective as the intravenous route in opiate addicts / N. Loimer, P. Hofmann, H.R. Chaudhry // Int. J. Addict. — 1994. — Vol. 29. — P. 819-827.
- Традиционные и перспективные сферы применения налоксона в клинической практике (обзор) / И.В. Линский, Е.С. Самойлова, Э.Б. Первомайский [и др.] // Український вісник психоневрології. — 2008. — Т. 16. - Вип. 2. — С. 111-116.
- Nasal absorption of naloxone and buprenorphine in rats / A. Hussain, R. Kimura, H. Chong-Heng [et al.] // International Journal of Pharmaceutics. — 1984. — Vol. 21, № 2. — P. 233-237.
- Етика лікаря та права людини: положення про використання тварин у біомедичних дослідках // Експерим. та клін. фізіологія і біохімія. — 2003. — № 2 (22). — С. 108-109.
- Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації / [за ред. О.В. Стефанова]. — К.: Авіценна, 2002. — 527 с.
- Development and validation of liquid chromatography-mass spectrometry method for the quantitation of naltrexone and 6 beta-naltrexol in guinea pig plasma / S. Valiveti, D. Nalluri, K. Paudel [et al.] // J. Chromatogr. B. — 2004. — Vol. 810, № 2. — P. 259-267.
- Pharmacokinetics of naloxone in rats and in man: basis for its potency and short duration of action // S.H. Ngai, B.A. Berkowitz, J.C. Yang [et al.] // Anaesthesiology. — 1976. — Vol. 44, № 5. — P. 398-401.
- Metabolites of naloxone in human urine / S. Weinstein, M Pfeffer, J.M. Schor [et al.] // J. Pharm. Sci. — 1971. — Vol. 60. — P. 1567-1568.
- Pharmacokinetics of intravenous naloxone in healthy volunteers / A.R. Aitkenhead, D.R. Derbyshire, C.A. Pinnock [et al.] // Anaesthesiology. — 1984. — Vol. 61. — P. A381.

УДК 615.015.23 + 615.033]:[615.21:615.451.35]

Резюме

Тимченко О.В., Безугла О.П., Орлова І.М., Барієв Е.А. Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів та медичної продукції» ВАТ «Московське виробниче хіміко-фармацевтичне об'єднання ім. М.О. Семашко»

Фармакокінетичне обґрунтування концентрації та дози налоксону гідрохлориду при фармацевтичній розробці препарату Налоксон, спрей назальний

Із метою вибору концентрації налоксону гідрохлориду в оригінальному препараті *Налоксон, спрей назальний* та його разової дози проведено порівняльні фармакокінетичні дослідження при одноразовому інтраназальному введенні розроблюваного препарату кроликам у різних дозах, а також при внутрішньовенному та внутрішньом'язовому введенні препарату *Налоксон, розчин для ін'єкцій, 0,4 мг/мл*. Розроблений оригінальний метод кількісного визначення налоксону гідрохлориду у плазмі крові, що включає ВЕРХ із попередньою твердофазовою екстракцією діючої речовини із плазми та концентрацією проби під вакуумом. Розраховано основні фармакокінетичні константи налоксону при інтраназальному й ін'єкційних шляхах введення кроликам. Встановлено, що при інтраназальному введенні препарату кроликам спостерігається дуже швидке всмоктування налоксону у кров, що може бути співставним із його внутрішньом'язовим введенням; час досягнення максимальної концентрації (T_{max}) для обох шляхів введення становить (5-10) хв. Незалежно від шляху введення, налоксон характеризується швидкою елімінацією та коротким часом циркуляції у крові. Абсолютна біодоступність налоксону при інтраназальному введенні становить близько 30 % (при введенні у такий самій дозі) і пропорційно зростає при двократному підвищенні дози. На підставі результатів досліджень обрано концентрацію налоксону гідрохлориду у препараті та його дозу при інтраназальному введенні, що може забезпечити терапевтичну еквівалентність спрею назального та препаратів для ін'єкцій.

Ключові слова: налоксон, спрей назальний, біодоступність

UDK 615.015.23 + 615.033]:[615.21:615.451.35]

Summary

Timchenko O.V., Bezuglaya E.P., Orlova, I.N., Bariev E.A. State Scientific Centre of Drugs and Medical Products, Kharkiv Open Joint-Stock Company «Moscow Production Chemical-pharmaceutical Association im N.A. Semashko»

Pharmacokinetic rationale for the concentration and dose of naloxone hydrochloride in pharmaceutical development of the drug Naloxone, nasal spray

In order to select the concentration of naloxone hydrochloride in the drug *Naloxone, nasal spray* and its single dose, comparative pharmacokinetic studies at a single intranasal administration of developed drug for rabbits at various doses, as well as intravenous and intramuscular administration of the drug *Naloxone, 0.4 mg/ml solution for injection*, have been conducted. A method for the quantitative determination of naloxone hydrochloride in the blood plasma, including HPLC with solid phase pre-extraction of the active substance from the plasma sample and concentrating in vacuum, has been developed. It was shown that the method met the established criteria for bioanalytical method and could be used for pharmacokinetic studies. Main pharmacokinetic constants of naloxone in intranasal and injectable administration for rabbits have been calculated. It was established that at the intranasal administration of the drug to rabbits, very rapid absorption of naloxone in blood, comparable to its intramuscular administration, has been observed. The time to maximum concentration (T_{max}) for both routes of administration was about (5-10) min. For intra-

muscular administration the maximum concentrations (C_{max}) was attained within 5 minutes at the level about 78.8 ng/ml, whereas at the intranasal administration of naloxone at doses 0.6 mg/kg, 1.2 mg/kg and 1.8 mg/kg, C_{max} were respectively 34.9 ng/ml, 75.0 ng/ml and 88.3 ng/ml. Regardless of the route of administration, naloxone has been characterized by a short blood circulation time (MRT): for intravenous or intramuscular administration - 32.8 min and 48.8 min, respectively, whereas for intranasal administration at doses of 0.6 mg/kg, 1.2 mg/kg and 1.8 mg/kg, MRT were respectively 36.5 min, 34.6 min and 32.0 min. Naloxone was rapidly eliminated. For intravenous administration of naloxone, a half-life period ($T_{1/2}$) was about 31.8 min, total clearance (Cl_T) was about 110,6 ml/min·kg, elimination rate constant (K_{el}) – about 0.022 min⁻¹, which was significantly different from intramuscular injection: $T_{1/2}$ - 70.9 min, Cl_T - 77,8 ml/min·kg, K_{el} – 0.010 min⁻¹. When administered intranasally at doses of 0.6 mg/kg, 1.2 mg/kg and 1.8 mg/kg, $T_{1/2}$ were 52.9 min, 28.9 min and 39.0 min, Cl_T - 234.0 ml/min·kg, 346.9 ml/min·kg and 478.4 ml/min·kg, K_{el} - 0.013 min⁻¹, 0.024 min⁻¹ and 0.0178 min⁻¹, respectively. The absolute bioavailability of naloxone at intranasal administration was about 30 per cent (when administered in equal doses), and increases proportionally with increasing the dose by twice, so to achieve therapeutic blood concentration at a single dose of naloxone administered intranasally, it should be approximately 3 times higher than the injection. The selected concentrations of naloxone hydrochloride in the drug and its single dose for

intranasal administration could provide therapeutic equivalence of the nasal spray and drugs for injection.

Keywords: naloxone, nasal spray, bioavailability.

Тимченко Ольга Владимировна. Окончила Харьковский государственный университет (1988). Научный сотрудник лаборатории общей фармакологии ГП «ГНЦЛС» (2003).

Безуглая Елена Петровна. Окончила Харьковский фармацевтический институт (1990). Канд. фарм. н. (1996). Ст. науч. сотр. (2000).

Орлова Ирина Николаевна. Окончила Харьковский государственный университет. Заместитель заведующего лабораторией фармакокинетики ГП «Государственный экспертный центр МЗ Украины» (2006). Науч. сотр. лаборатории общей фармакологии ГП «ГНЦЛС» (2008).

Бариев Эдуард Альфитович (р. 1976). Окончил Московскую медицинскую академию имени И.М. Сеченова (2000). Начальник отдела фармацевтических технологий ОАО «Московское производственное химико-фармацевтическое объединение имени Н.А. Семашко».

УДК 615.07:615.224:615.453.6

Назарова О.С., Вербова Ю.М., Калинин Р.П.

Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції»
ПАТ «Луганський хіміко-фармацевтичний завод»

Розробка методики кількісного визначення кандесартану цилексетилу в лікарському препараті у формі таблеток

Розроблено методику кількісного визначення кандесартану цилексетилу у препараті у формі таблеток без оболонки дозуванням по 8 мг і 16 мг (виробництва ПАТ «Луганський хіміко-фармацевтичний завод», Україна) із використанням методу абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій області за довжини хвилі 255 нм. Проведені валідаційні дослідження з використанням критеріїв прийнятності для допусків вмісту + 5.0 %, підтверджують специфічність, лінійність, прецизійність, правильність, діапазон застосування та внутрішньолaboratorну прецизійність запропонованої методики.

Ключові слова: кандесартану цилексетил, метод спектрофотометрії, валідація, стандартизація, таблетки.

Відповідно до Наказу МОЗ України № 426 від 26.08.2005 року [1] (зі змінами – наказ № 95 від 01.03.2006 р. та наказ № 536 від 11.09.2007 р.) «Про затвердження Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення» у реєстраційному досьє (частина А) мають бути представлені відомості про валідацію аналітичних методик, що застосовуються для контролю якості діючої речовини та готового лікарського препарату. У реєстраційному досьє у форматі STD інформацію про валідації аналітичних методик для контролю якості діючої речовини, до-

поміжних речовин (за необхідності) і готового лікарського препарату наводять, відповідно, в пп. 3.2.S.4.3, 3.2.P.4.3 і 3.2.P.5.3, що мають назву «Validation of Analytical Procedures» («Валідація аналітичних методик») [2]. Метою валідації аналітичної методики є експериментальний доказ того, що дана методика придатна для розв'язання поставлених завдань. Валідацію кількісного визначення проводять за такими основними валідаційними характеристиками, як специфічність, лінійність, збіжність, правильність і діапазон застосування [3].

Закордонними авторами [4] були проведені дослідження з розробки методики кількісного визначення кандесартану цилексетилу у дозованих лікарських формах за допомогою мето-

ду обернено-фазової рідинної хроматографії в ізократичному режимі. Хроматографічне розділення було досягнуто на октадецилсилільній колонці з використанням суміші фосфатного буферного розчину рН 2.5 і ацетонітрилу (20:80) як рухомої фази; швидкість потоку становила 1.0 мл/хв, виявлення проводили за довжини хвилі 215 нм. Час утримування кандесартану за зазначених умов хроматографування становив близько 7 хв, що дає можливість застосування цієї методики для рутинного аналізу кандесартану цилексетилу *in bulk*, а також у лікарських формах. При проведенні валідації для доказу селективності кількісного визначення препарат піддавали примусовій деградації, а саме фотохімічному окисненню, хімічному окисненню, кислотному та лужному гідролізу, впливу діапазону рН, тепловому стресу водного та неводних розчинів. Найбільш значущі ознаки деградації були виявлені у лужних і кислих середовищах і за умов окиснювального і гідролітичного стресу, а також при водному і неводному гідролізі. Методику було валідовано за такими параметрами, як точність, специфічність, межа виявлення, межа кількісного визначення та лінійний діапазон. Але запропонована методика виконання вимагає використання висококоштовних приладів, а також токсичних хімічних реагентів, тому перспективним є проведення робіт з розробки нових методик, що за чутливістю та селективністю не поступались би існуючим, а за швидкістю виконання та економічністю були б вигіднішими.

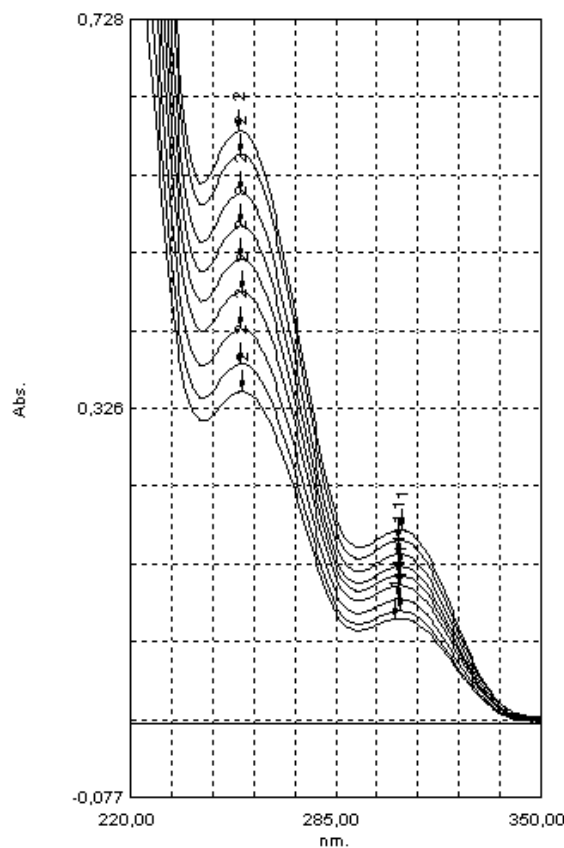
Метою даної роботи є розробка та валідація методики кількісного визначення кандесартану цилексетилу в лікарському препараті у формі таблеток.

Результати дослідження та їх обговорення

Об'єктом досліджень є препарат у формі таблеток без оболонки з дозуванням по 8 мг і 16 мг, розроблений ДП ДНЦЛЗ спільно з ПАТ «Луганський хіміко-фармацевтичний завод», що містить кандесартану цилексетил (фірми «ZHEJIANG TIANYU PHARMACEUTICAL CO. LTD.», Китай) як діючу речовину. Показаннями до застосування препарату є есенціальна гіпертензія, серцева недостатність і порушення систолічної функції лівого шлуночка (фракція викиду лівого шлуночка $\leq 40\%$). Лікарський засіб застосовують в якості додаткової терапії до лікування інгібіторами АПФ або в разі їх непереносимості.

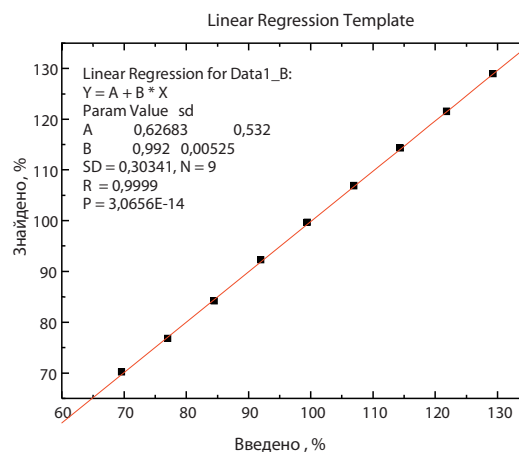
У роботі використовували стандартний зразок (СЗ) кандесартану цилексетилу (фірми «ZHEJIANG TIANYU PHARMACEUTICAL CO. LTD.», Китай) для приготування розчину порів-

Рисунок 1



УФ-спектри для визначення лінійної залежності кандесартану цилексетилу при проведенні валідації методики кількісного визначення

Рисунок 2



Лінійна залежність оптичної густини від концентрації кандесартану цилексетилу у нормалізованих координатах

няння [5]. Дослідження проводили з використанням аналітичного обладнання: спектрофотометр UV-1700 фірми «SHIMADZU» (Японія), ваги BA-210S фірми «SARTORIUS» (Німеччина), мірний посуд класу А.

Кількісний вміст кандесартану цилексетилу запропоновано проводити методом абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій області, оскільки діюча речовина у спиртовому розчині має два максимуми поглинання: за довжин хвиль (255±2) нм і (304±2) нм (Рис. 1). Оптичну густину випробовуваних розчинів вимірювали за довжини хвилі 255 нм, у кюветі з товщиною шару 10 мм, використовуючи як компенсаційний розчин *етанол* (96 %) *Р*. Паралельно вимірювали оптичну густину розчину порівняння (СЗ кандесартану цилексетилу) із концентрацією 16 мкг/мл.

Нормування вмісту $C_{33}H_{34}N_6O_6$ (кандесартану цилексетилу), розраховуючи на середню масу таблетки, встановлено на момент випуску в межах 95 % - 105 %, під час зберігання – в межах 90 % - 110 % від номінального вмісту.

Для оцінки валідаційних характеристик використовували критерії прийнятності відповідно до вимог ДФУ, загальної статті 2.2.N.2. «Валідація аналітичних методик і випробувань» [3] та наукових рекомендацій [6, 7].

Для визначеності специфічності методики проводили перевірку фонового поглинання та оцінку відносної систематичної похибки (δ_{noise} (%), що вноситься допоміжними речовинами та можливими продуктами розкладання. Згідно з документацією фірми-виробника субстанції кандесартану цилексетилу 3 з можливих 7 ідентифікованих домішок поглинають за довжини хвилі 255 нм, але навіть з урахуван-

ням їх максимального вмісту сумарне поглинання не перевищує 0.001, тобто є незначущим $\delta_{imp}(\%) = 0.21$. Дані наведено в Табл. 1.

Із даних Табл. 1 видно, що не виконується співвідношення $\delta_{placebo}(\%) \leq 0.033 \times V$, але виконується співвідношення $\delta_{noise}(\%) \leq \delta_{noise\ meop}(\%)$, тобто внесок «плацебо» у загальну величину фонового поглинання є незначущим, і методика характеризується достатньою специфічністю.

Лінійність, збіжність, правильність і діапазон застосування методики визначали на модельних сумішах із відомим вмістом діючої речовини з «плацебо». Вміст досліджуваної речовини був у межах від 70 % до 130 % відносно номінального значення. Робоча концентрація випробовуваного розчину та розчину порівняння становила близько 16 мкг/мл. Встановлено лінійність залежності оптичної густини розчинів кандесартану цилексетилу від концентрації в області від 11 мкг/мл до 21 мкг/мл ($\pm 30\%$). УФ-спектри для визначення лінійної залежності наведено на Рис. 1. На Рис. 2 наведено лінійну залежність оптичної густини від концентрації кандесартану цилексетилу у нормалізованих координатах.

Розрахунок параметрів лінійної залежності $Y_i = b \times X_i + a$ (за даними Табл. 3) для кандесартану цилексетилу було проведено методом найменших квадратів. Результати наведено в Табл. 2.

Таблиця 1

Специфічність методики кількісного визначення кандесартану цилексетилу

Оптична густина			Фактичне $\delta_{placebo}(\%) = A_{placebo}/A_{st} \times 100\%$	Фактичне $\delta_{noise}(\%) = \delta_{noise}(\%) = \delta_{imp}(\%) + \delta_{placebo}(\%) \leq$	Критерій $\delta_{noise\ meop}(\%)$
розчин плацебо ($A_{placebo}$)	розчин порівняння (A_{st})	розчин домішок ($A_{imp.i}$)			
0.001	0.485	0.001	0.21 \geq 0.033 5.0 = 0.165	0,21 + 0.21 = 0,42	0.51
0.001	0.485	0,001			
0.001	0.485	0,001			
середнє $A_{placebo} = 0.001$	середнє $A_{st} = 0.485$	середнє $A_{imp.i} = 0,001$			

Таблиця 2

Метрологічні характеристики лінійної залежності для кандесартану цилексетилу

Величина	Значення	Критерій (для допусків (95–105) %, $g = 9$)	Висновок
b	0.992	-	-
S_b	0.00525	-	-
a	0.62683	1) $\leq 1.895 \times S_a = 1.01$ 2) якщо не виконується 1), то ≤ 1.71	відповідає
S_a	0.532	-	-
S_r	0.30341	-	-
r	0.9999	≥ 0.9981	відповідає

Як видно із Табл. 2, виконуються вимоги до параметрів лінійної залежності (a , r), тобто лінійність методики визначення кандесартану цилексетилу підтверджується в усьому діапазоні концентрацій ((70-130) %).

Високе значення коефіцієнта кореляції для кандесартану цилексетилу $r = 0.9999$, також задовольняє вимогам критерія прийнятності ($r = 0.9981$) і підтверджує лінійність залежності між «введеною» і «знайденою» кількістю досліджуваної речовини (Табл. 2).

Із Табл. 3 видно, що для кандесартану цилексетилу методика аналізу характеризується достатньою прецизійністю. Знайдене значення відносного довірчого інтервалу величини Z (0.76) менше критичного значення для збіжності результатів (1.6 %).

Виконується критерій незначущості систематичної похибки методики - систематична похибка методики (0.01) є статистично та практично незначущою, тобто методика ана-

лізу характеризується достатньою правильністю в усьому діапазоні концентрацій від 70% до 130 % (Табл.3).

Таким чином, підтверджено лінійність, прецизійність і правильність визначення кандесартану цилексетилу методом абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій області в діапазоні використання від 70 % до 130 %.

Для оцінки внутрішньолабораторної прецизійності використовували відносний довірчий інтервал для 5 паралельних визначень кількісного вмісту однієї серії препарату, значення якого має бути менше максимально припустимої невизначеності результатів аналізу: $\Delta_z \leq 1.6$ (при $B = 5.0$ %). Випробовування проводили з використанням однієї серії препарату, визначення виконано різними аналітиками, у різні дні, із використанням різного мірного посуду.

Внутрішньолабораторну прецизійність результатів аналізу підтверджено тим, що величина відносного довірчого інтервалу для 5 па-

Таблиця 3

Результати аналізу модельних сумішей і їх статистична обробка для кількісного визначення кандесартану цилексетилу

№ модельного розчину	Введено, % до концентрації розчину порівняння ($X_i = C/C_{sp}$, %)	Середні значення оптичної густини (A_i) ($A_{st} = 0.485$)	Знайдено, % до концентрації розчину порівняння ($Y_i = A/A_{st}$, %)	Знайдено, % до введеного ($Z_i = Y_i/X_i$, %)
1	69.65	0.340	70.10	100.64
2	77.12	0.372	76.70	99.46
3	84.58	0.408	84.12	99.46
4	92.04	0.447	92.16	100.13
5	99.50	0.483	99.59	100.09
6	106.97	0.518	106.80	100.16
7	114.43	0.554	114.23	100.17
8	121.89	0.589	121.44	99.63
9	129.35	0.625	128.87	100.37
середнє, \bar{Z} , %				100.01
відносне стандартне відхилення, RSD_z , %				
$RSD_z (\%) = \sqrt{\frac{\sum_i (Z_i - \bar{Z})^2}{n-1}} \times \frac{100}{\bar{Z}}$				0.41
відносний довірчий інтервал, $\Delta_z (\%) = t(95\%, n-1) \times RSD_z = 1.860 \times RSD_z$, %				0.76
критичне значення для збіжності результатів Δ_{As} , % (гранична невизначеність)				1.60
систематична похибка $\delta = \bar{Z} - 100 $				0.01
критерій незначущості систематичної похибки статистична незначущість:				
$\delta\% \leq \frac{\Delta_z}{\sqrt{n}} = \frac{\Delta_z}{3} = 0.76/3 = 0.25 \quad (0.01 \leq 0.25)$				виконується
якщо не виконується вимога до критерію 1), то:				
2) практична незначущість:				виконується
$\delta\% \leq 0.32 \times 1.6 = 0.51 \quad (0.01 \leq 0.51)$				
загальний висновок про методику				коректна

ралеєних визначень однієї серії препарату ($\Delta_Z = 0.71\%$) задовольняє критерію прийнятності ($\leq 1.6\%$). Дані наведено в Табл. 4.

Для підтвердження коректності методики при її відтворюванні в інших лабораторіях проведено прогноз повної невизначеності методики.

Прогнозована повна невизначеність результатів аналізу не має перевищувати максимально допустимую невизначеність результатів аналізу для допусків вмісту $\pm 5.0\%$ - $\max \Delta_{As} \leq 1.6\%$.

Прогноз невизначеності пробопідготовки. Розрахунок проведено із розрахункової формули з використанням підходу до припустимої невизначеності мірного посуду (Табл. 5).

$$\Delta_{Sp}, \% = \sqrt{0.5^2 + 0.12^2 + 0.5^2 + 0.17^2 + 0.03^2 + 0.12^2} = 0.92\%$$

Таблиця 4

Результати перевірки внутрішньолабораторної точності

№ розчину	Величина Z_i %	
	1 дослід	2 дослід
1	99.51	99.89
2	99.87	100.03
3	101.15	98.90
4	101.71	99.10
5	99.91	100.41
середнє $\bar{Z}(\%)$, $\bar{Z}(\%) = \frac{1}{5} \sum Z_i$	100.43	99.67
об'єднане середнє	100.05	
відносне стандартне відхилення, $RSD_Z(\%)$ $RSD_Z = \sqrt{\frac{\sum (Z_i - \bar{Z})^2}{10}} \times \frac{100}{\bar{Z}}$	0.86	
відносний довірчий інтервал, $\Delta_Z = t(95\%, 9) \times \frac{RSD_Z}{\sqrt{5}}$	$1.86 \times 0.86 / \sqrt{5} = 0.71 \leq 1.6$	
критичне значення для збіжності результатів $\Delta_{Asr} \%$	1.6	

Таблиця 5

Розрахунок невизначеності пробопідготовки для випробування „Кількісне визначення” кандесартану цилексетилу

Операція пробопідготовки	Параметр розрахункової формули	Невизначеність, %
<i>розчин порівняння</i>		
1. зважування наважки СЗ кандесартану цилексетилу, 40 мг	m_0	$\Delta_m = 0.2/m_0 \times 100\%$ 0.5
2. доведення до об'єму у мірній колбі місткістю 100 мл	100	0.12
3. відбір аліквоти піпеткою місткістю 2.0 мл	2.0	0.5
4. доведення до об'єму у мірній колбі місткістю 50 мл	50	0.17
<i>випробовуваний розчин</i>		
5. зважування наважки препарату, 650 мг	m_1	0.03
6. доведення до об'єму у мірній колбі місткістю 100 мл	100	0.12
7. відбір аліквоти піпеткою місткістю 2.0 мл	2.0	0.5
8. доведення до об'єму у мірній колбі місткістю 50 мл	50	0.17

Сумарна невизначеність аналізу

$$\begin{aligned}\Delta_{AS}, \% &= \sqrt{\Delta_{SP}^2 + \Delta_{FAO}^2} = \\ &= \sqrt{0.92^2 + 0.70^2} = \\ &= 1.15 \% \leq \Delta_{ASmeop} = 1.6 \%\end{aligned}$$

Таким чином, повна прогнозована невизначеність результатів для тесту „Кількісне визначення” кандесартану цилексетилу не перевищує критичне значення $\Delta_{ASmeop} = 1.6 \%$, тобто методика буде давати коректні результати в інших лабораторіях.

Висновки

1. Розроблено методику кількісного визначення кандесартану цилексетилу в препараті у формі таблеток без оболонки дозуванням 8 мг і 16 мг із використанням методу абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій області за довжини хвилі 255 нм.

2. Проведені валідаційні дослідження з використанням критеріїв прийнятності для допусків вмісту $\pm 5.0 \%$ підтверджують специфічність, лінійність, прецизійність, правильність, діапазон застосування та внутрішньолабораторну прецизійність запропонованої методики.

3. Розроблену методику кількісного визначення кандесартану цилексетилу введено до Методів контролю якості препаратів у формі таблеток без оболонки виробництва ПАТ «Луганський хіміко-фармацевтичний завод», Україна.

4. Запропонована методики аналізу з використанням методу абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій області за чутливістю та точністю не поступається методиці з використанням методу рідинної хроматографії, а за швидкістю виконання та перспективою використання для тесту «Розчинення» в таблетках є більш придатною, ніж існуючі.

ЛІТЕРАТУРА

1. Порядок проведення експертизи матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення. Затверджений наказом МОЗ України № 426 від 26.08.2005 року. — Режим доступу: <http://www.apteka.ua/article/82849>.
2. The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite Guideline. — Brussels, 2002. - (Общий технический документ для регистрации лекарственных средств для человека).
3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Доповнення 2. - Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. — 620 с.
4. Analytical method development and validation for Candesartan Cilexetil as bulk drug and in pharmaceutical dosage forms by HPLC / V. Kamalakkannan, A. Puratchikody1, K. Masilamani [et al.] // Scholars Research Library. Der Pharmacia Lettre. — 2011. - № 3(3). — P. 286-296. — Режим доступу до журн. :

<http://scholarsresearchlibrary.com/DPL-vol3-iss3/DPL-2011-3-3-286-296.pdf>

5. Active substance master file (ASMF/EDMF) for Candesartan cilexetil. - Zhejiang Tianyu Pharmaceutical Co. Ltd., 2009. — 3 vol.

6. Гризодуб А.И. Стандартизация процедуры валидации методик контроля качества лекарственных средств / А.И. Гризодуб // Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств: в 3 т. / под ред. чл.-кор. НАН Украины Георгиевского В.П. — Харків, НТМТ, 2012. — Т. 3. — С. 934-1063.

7. Руководство по валидации методик анализа лекарственных средств / [Багирова В.Л., Гризодуб А.И., Чибилев Т.Х. и др.]; под ред. Н.В. Юргеля. - М.: Фарм. пром., 2007. — 58 с.

УДК 615.07:615.224:615.453.6

Резюме

Назарова Е.С., Вербова Ю.М., Калинюк Р.П.

Государственное предприятие «Государственный центр лекарственных средств и медицинской продукции»

АО «Луганский ХФЗ»

Разработка методики количественного определения кандесартана цилексетила в лекарственном препарате в форме таблеток

Разработана методика количественного определения кандесартана цилексетила в препарате в форме таблеток без оболочки дозировкой 10 мг и 20 мг с использованием метода абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой области при длине волны 255 нм. Проведенные валидационные исследования, с использованием критериев приемлемости допусков содержания $\pm 5.0 \%$, подтверждают специфичность, линейность, прецизионность (сходимость), правильность, диапазон применения и внутрिलाбораторную прецизионность предложенной методики.

Ключевые слова: кандесартан цилексетил, метод спектрофотометрии, валидация, стандартизация, таблетки.

UDK 615.07:615.224:615.453.6

Summary

Nazarova E.S., Verbova Yu.M., Kalinyuk R.P.

State Enterprise «State Scientific Center for Drugs and Medical Devices»

JSC «Lugansk chemical-pharmaceutical factory»

Development of methodology for the quantitative determination of candesartan cilexetil in drugs in tablet form

A method of quantitative determination of candesartan cilexetil in drugs in the form of uncoated tablets, 10 mg and 20 mg, by using an absorption spectrophotometry in the ultraviolet light, at a wavelength of 255 nm, has been developed. It was proposed to carry out an assay of candesartan cilexetil by the spectrophotometry as the active substance in an alcoholic solution had two maximums of absorption (255 \pm 2) nm (304 \pm 2) nm. The absorbance of the test solution and reference solution (candesartan cilexetil standard sample) was measured at the wavelength of 255 nm in a cuvette with layer thickness of 10 mm, using ethanol (96 %) as a compensation solution. The purpose of the validation of an analytical method was the experimental proof that this method could be suitable for the task. To evaluate the validation characteristics, in accordance with the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine, the acceptance criteria have been used. The conducted validation studies, using the criteria of acceptability for content tolerances ± 5.0 per cent, confirmed the specificity, linearity, precision, accuracy, application range and intermediate precision of the proposed methods. Full forecast uncertainty of the data for the test «Assay» of candesartan cilexetil did not exceed a critical value $\Delta_{Asteor} = 1.6$ per cent, so the methodology would give the

correct data in other laboratories. Data of conducted validation studies demonstrated the possibility of the use of this technique and suggested that obtained data were reliable.

Keywords: candesartan cilexetil, spectrophotometry, validation, standardization, tablets.

Назарова Олена Сергіївна. Зав. лабораторії аналізу, якості та стандартизації лікарських препаратів Державного підприємства «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції» (2009). К.фарм.н. (2005).

Вербова Юлія Михайлівна. Наук. співр. лабораторії аналізу, якості та стандартизації лікарських препаратів Державного підприємства «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції» (2009).

Калинюк Роман Павлович. Хімік-аналітик відділу контролю якості ПАТ «Луганський хіміко-фармацевтичний завод».

Технологія лікарських засобів

УДК 615.45:615.014.4:616—097:57.083.32

Рибалкін М.В., Філімонова Н.І., Гаман Д.В., Стрелець О.П., Стрельников Л.С.
Національний фармацевтичний університет

Обґрунтування температурного режиму та величини водневого показника при одержанні розчину алергену для імунодіагностики кандидозної інфекції

Досліджено вплив температури та величини водневого показника на активність розчину алергену на основі гриба *Candida albicans*. Вплив температури на активність алергену вивчався в інтервалі від 30 °С до 70 °С із часом експозиції від 30 хв до 120 хв. Дослідження специфічної активності алергену проводили при значеннях рН від 3.0 до 12.0. Активність алергену визначали шляхом постановки шкірних проб у мурчаків. Встановлено критичну температуру (55 ± 2) °С та оптимальну температуру (55 ± 2) °С із часом експозиції 120 хв, визначено діапазон рН від 4.0 до 10.0 ведення технологічного процесу виробництва розчину та рН використаного екстрагенту - розчину гідроксиду натрію, що становить (4.0 ± 0.2).

Ключові слова: алерген, активність, кандидамікоз, температура, рН.

Дослідження алергенів патогенних грибів *Candida* у значній мірі пов'язано з рішенням питань раціональної діагностики мікозів. Більш широке виявлення глибоких мікозів різної етіології показало безперечну цінність імунологічних реакцій при цих формах ураження, за яких відсутність специфічної клінічної картини вісцерального мікозу виключає можливість постановки клінічного діагнозу, а важкість виділення культур гриба при цьому далеко не завжди дозволяє точно встановити етіологію захворювання [8, 15, 16, 20].

На сьогодні в Україні не випускається та не зареєстровано жодного вітчизняного або імпортованого алергену для імунодіагностики кандидозної інфекції. Крім того, не проводяться жодні науково-дослідні роботи з розробки алергенів для діагностики мікозів, хоча за кордоном роботи з розробки алергенів активно проводяться як приватними дослідниками, так і державними установами. Такі держави, як Росія, Німеччина, США, Японія та інші активно розробляють та оновлюють алергени для діагностики мікозів [1, 5, 6, 10].

Сучасні методи аналізу факторів ризику недостатньо точні, щоб визначити вірогідність

глибокоорганної інфекції у пацієнтів із вісцеральною формою кандидозу. Тому розробка та впровадження алергенів кандиди є нагальним питанням сучасної медицини та фармації.

На базі Національного фармацевтичного університету авторами розроблено технологію одержання розчину алергену гриба *C. albicans* для імунодіагностики кандидозної інфекції [7]. Технологія одержання розчину алергену гриба *C. albicans* передбачає використання підвищених температур для висушування біомаси гриба. Тому для обґрунтування критичної температури ведення технологічного процесу необхідно вивчити вплив цього чинника на специфічну активність алергену гриба *C. albicans*.

Встановлено, що більшість алергенів інактивується при температурі вищій, ніж температура деструкції бактеріальних клітин. Також відомо, що саме білкові детермінанти алергенного матеріалу найбільш піддаються дії температурних чинників [13, 15].

Одним із важливих технологічних і біофармацевтичних аспектів виробництва розчину алергену є величина рН, що значною мірою впливає на активність алергену [14, 17, 18]. При

використанні 5.0 % розчину натрію гідроксиду для екстракції діючих речовин із біомаси гриба рН середовища є лужним і у даному діапазоні рН алерген може частково інактуватися. Необхідно зазначити, що величина водневого показника середовища, так само як і температура, можуть спричинити денатурацію білка та втрату ним алергенності, антигенності та імуногенності.

Метою даної роботи є обґрунтування температурного режиму технологічного процесу та рН при одержанні розчину алергену для імунодіагностики кандидозної інфекції.

Матеріали та методи

Культуру гриба *C. albicans* штаму ССМ 885-653 висівали у пробірки з агаром Сабуро та культивували у термостаті при температурі (28-30) °С протягом 48 год. Одержану культуру змивали 0.9 % розчином натрію хлориду, висівали у матраци з агаром Сабуро та культивували у термостаті при температурі (28-30) °С протягом 12 діб. Одержану культуру змивали 0.9 % розчином натрію хлориду. Для відділення клітин гриба від 0.9 % розчину натрію хлориду проводили центрифугування протягом 30 хв при швидкості обертання 5000 об/хв. Одержану біомасу гриба переносили у стерильну чашку Петрі та висушували у термостаті при температурі (50±2) °С. Подрібнену суху біомасу гриба відважували по 1 г і проводили екстракцію 5.0 % розчином гідроксиду натрію у співвідношенні 1:10 при температурі (28-30) °С у поєднанні з ультразвуковою дезінтеграцією за частоти (20-24) кГц та інтенсивності (5-8) Вт/см² протягом 15 хв. Одержаний екстракт обробляли 5.0 % розчином хлористоводневої кислоти, поступово доводячи середовище до значення рН (7.2±0.2). Проводили попередню фільтрацію крізь мембранні фільтри з діаметром пор 0.45 мкм та стерилізуючу фільтрацію крізь мембранні фільтри з діаметром пор 0.22 мкм. Для очищення одержаного алергенного екстракту, дослідження фракційного складу та молекулярної маси його фракцій використовували широко відомий у біохімії метод гель-фільтраційної хроматографії на колонках із Сефадексом G-100 відповідно до вимог ДФУ [12]. До одержаної фракції з концентрацією діючих речовин 5 мкг/мл додавали допоміжні речовини: розчинник — фосфатно-буферний розчин рН (7.2±0.2) (яким проводили елювання), консервант — фенол у концентрації 0.25 % [11].

Вплив температури на активність розчину алергену гриба *C. albicans* вивчався в інтервалі температур від 30 °С до 70 °С із часом експози-

ції від 30 хв до 120 хв із кроком 30 хв. Для цього відбирали розчин алергену у стерильні скляні ємності, герметично закупорювали стерильними кришками та поміщали у термостат за заданою для кожного зразка окремо температурі. Після експозиції у термостаті ємність з алергеном поміщали у ламінарний бокс, знімали кришку та брали розчин алергену для аналізу. Активність визначали шляхом постановки шкірних проб у мурчаків.

Дослідження активності алергену проводили за значень рН в інтервалі від 3.0 до 12.0. Цей інтервал було вибрано з урахуванням можливої зміни водневого показника середовища. Розчин алергену гриба *C. albicans* отримували шляхом додавання фіксаналів до розчину алергену. Одержану суміш перемішували протягом 5 хв (режим перемішування — 100 об/хв) та вимірювали рН (потенціометрично). При досягненні рН зазначеної величини, розчин витримували у термостаті протягом 60 хв при температурі (37±2) °С, нейтралізували до рН (7.2±0.2) і визначали активність алергену шляхом постановки шкірних проб у мурчаків.

Для відтворення кандидозної інфекції в експерименті внутрішньочеревно заражали гвінейських мурчаків. Гвінейські мурчаки характеризуються специфічним імунітетом, що дозволяє досліджувати на цих тваринах специфічні імунологічні реакції такі, як постановка провокаційних шкірних проб при вивченні алерготестів кандидозної інфекції [2, 4, 9, 14]. Попередньо перед зараженням тваринам масою (200-300) г перорально вводили препарат «Дексаметазон», що сприяв генералізації кандидозної інфекції та обтяжував перебіг експериментального кандидозу. Дексаметазон вводили мурчакам у дозі 0.32 мг/кг за 2 прийоми протягом 5 діб. За об'ємом доза інфекту, використана для внутрішньочеревного зараження, становила 1.0 мл 48-годинних змивів агарових культур гриба *C. albicans*. Перед інфікуванням мікробну суспензію стандартизували за оптичним стандартом каламутності на 10 ОД (враховуючи, що розмір клітини гриба приблизно у десять разів менше за бактеріальну клітину). У інфікованих тварин було виявлено характерні клінічні прояви інфікування: адинамію, неохайний вигляд, відмову від їжі, зниження ваги тіла, контрактури шийних м'язів, параліч кінцівок, судоми, бічне розташування тіла, порушення функції вивідних органів тощо. Під час розтину при дослідженні слизових оболонок природних отворів, внутрішніх органів тварин було виявлено ознаки патологічних процесів: мікроабсцеси у корковому шарі нирок, леге-

нях, селезінці, печінці та інших органах. Також було проведено виділення ретрокультур гриба *C. albicans* із органів загиблих або навмисно забитих тварин. Перші ознаки розвитку генералізованого кандидозу було виявлено через (7-10) діб після зараження, виражені прояви захворювання було зафіксовано через (18-20) діб після зараження. Загальний термін спостереження становив 30 діб.

Вивчення активності досліджуваних препаратів проведено з дозволу комісії з біоетики НФаУ в умовах *in vivo* на моделі генералізованого кандидозу. У досліді використовували гвінейських мурчаків середньою масою (250-350) г

по 10 тварин у групі. Активність алергену гриба *C. albicans* визначали шляхом одноразового введення алергену в об'ємі 0.1 мл внутрішньошкірно у депільовану ділянку шкіри на боці тварин на 20 добу після зараження. Результати проб вираховували у міліметрах еритеми та папули та оцінювали за загальноприйнятою системою: слабо позитивна реакція (+) – почервоніння до 5 мм, позитивна (++) – почервоніння до 10 мм та (+++) – почервоніння до 20 мм; різко позитивна (++++) – почервоніння більше 20 мм та папула [14, 19]. Для підрахунку результатів використовували відомі статистичні методи [3].

Таблиця 1

Вплив температури на активність алергену (рН 7.2±0.2)

Температура; °С	Час, хв	Активність	Час, хв	Активність	Час, хв	Активність	Час, хв	Активність
30	30	++++	60	++++	90	++++	120	++++
35	30	++++	60	++++	90	++++	120	++++
40	30	++++	60	++++	90	++++	120	++++
45	30	++++	60	++++	90	++++	120	++++
50	30	++++	60	++++	90	++++	120	++++
55	30	++++	60	+++	90	+++	120	+++
60	30	+++	60	+++	90	+++	120	++
65	30	+++	60	+++	90	++	120	++
70	30	+++	60	++	90	++	120	+

Примітка.
n = 10.

Таблиця 2

Вплив рН на активність алергену (при температурі 37 ± 2 °С)

рН розчину алергену	Активність
3.0	+++
3.5	+++
4.0	++++
4.5	++++
5.0	++++
5.5	++++
6.0	++++
6.5	++++
7.0	++++
7.5	++++
8.0	++++
8.5	++++
9.0	++++
9.5	++++
10.0	++++
10.5	+++
11.0	+++
11.5	+++
12.0	+++

Примітка.
n = 10.

Результати досліджень та їх обговорення

При вивченні впливу температурного чинника на активність алергену гриба *C. albicans* встановлено, що активність алергену є величиною, пропорційно залежною від температури. Починаючи від температури вище (55 ± 0.2) °C при експозиції 120 хв алерген зменшує свою активність. Подальше підвищення температури та збільшення часу експозиції призводить до зменшення активності алергену. За держаними даними, критична температура становила (55 ± 0.2) °C із часом експозиції 120 хв. Результати досліджень наведено в Табл. 1. Ймовірно, при температурі вище (50 ± 2) °C відбувається денатурація білка, що, у свою чергу, негативно впливає на активність алергену, тому що денатурований білок втрачає алергенність, антигенність та імуногенність [14, 15, 17, 18].

При вивченні впливу величини водневого показника в інтервалі від 3.0 до 12.0 на активність алергену гриба *C. albicans* встановлено, що при значеннях водневого показника, що перевищували інтервал від 4.0 до 10.0, спостерігалась інактивація алергену. Результати досліджень наведено в Табл. 2. Відповідно до результатів дослідження для екстракції діючих речовин із біомаси гриба слід використовувати розчин гідроксиду натрію із рН (4.0 ± 0.2), щоб попередити денатурацію білка та максимально прискорити процес екстракції, адже чим вища кислотність, тим швидше проходить екстракція.

Висновки

1. Підтверджено розроблену раціональну технологію одержання розчину алергену гриба *C. albicans* для імунодіagnostики кандидозної інфекції, важливими параметрами якої є температурний режим і значення водневого показника середовища.

2. Запропоновано оптимальний температурний режим для висушування біомаси гриба *C. albicans* (50 ± 0.2) °C із часом експозиції 120 хв. Встановлено, що рН розчину натрію гідроксиду для екстракції діючих речовин із біомаси гриба має становити (4.0 ± 0.2).

ЛІТЕРАТУРА

1. Агольцов. В.А. Изготовление и изучение аллергенных препаратов для диагностики микозов / В.А. Агольцов, Е.Ф. Федотова, А.А. Парфенов // Материалы науч.-практич. конф. ин.-та вет. медицины и биотехнологии СГАУ им. Н.И. Вавилова. – Саратов, 2000. - Вып.1. - С. 19-20.
2. Державна Фармакопея України. / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1 – е вид. – Доповнення 2. – Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.

3. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL / Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. – К.: МОРИОН, 2000. – 320 с.
4. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / [Кожемякін Ю.М., Хромов О.С., Філоненко М.О., Сайфетдінова Г.А.]. – К.: Авіценна, 2002. – 156 с.
5. Новые диагностические и лечебные аллергены / В.М. Бержец, Е.А. Коренева, О.В. Радикова [и др.] // Аллергология и иммунология. – 2007. – Т. 8, № 1. – С. 56-56.
6. Пат. 2245721 Российская Федерация, МПК⁷ А 61 В 39/00, С 12 Р 21/00, 19/04, С 08 В 37/00, С 07 К 2/00, С 12 N 1/16// (С 12 N 1/16, С 12 R 1:725), (С 12 Р 21/00, С 12 R 1:645), (С 12 Р 19/04, С 12 R 1:645). Антигенные препараты / Дитер Фарнов, Йоахим Карле, Игорь Д. Поляков, Людмила Г. Иванова.; заявитель и патентообладатель БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ ВЕТМЕДИКА ГмбХ. – № 98104502/15, заявл. 09.08.1996; опубл. 10.02.2005, Бюл. № 4.
7. Пат. 54687 UA, МПК (2009) А61К 36/06; А61К 41/00; А61Р 43/00. Спосіб одержання імунологічного препарату для алергодіагностики кандидозної інфекції / Філімонова Н.І., Рибалкін М.В., Дика О.М., Сілаєв А.О., Бойко М.М.; Національний фармацевтичний університет. – № 2010 03969; заявл. 06.04.2010; опубл. 25.11.2010, Бюл. № 22. – 4 с.
8. Перечень основных методов и критериев диагностики микозов / [Н.Н. Климко, Н.В. Васильева, Н.П. Елинов и др.]. – СПб.: Спб МАПО, 2001. – 24 с.
9. Першин Г.Н. Методы экспериментальной химиотерапии / Г.Н. Першин – М.: Медицина, 1971. – 356 с.
10. Пухлик Б.М. Аллергены Украины. Состояние дел, нерешенные проблемы и перспективы / Б.М. Пухлик, В.Б. Русанова // Иммунология та алергологія. – 1999. – № 3. – С. 3-9.
11. Рибалкін М.В. Розробка складу розчину алергену на основі гриба *Candida albicans* для виявлення кандидозної інфекції / М.В. Рибалкін, Н.І. Філімонова, Д.А. Спиридонов [та ін.] // Укр. журн. клінічної та лабораторної медицини. – 2011. – Т. 6, № 1. – С. 109-113.
12. Рибалкін М.В. Фракційне розділення та імунодіагностичні скринінгові дослідження алергенів грибів *Candida* / М.В. Рибалкін, Н.І. Філімонова, О.М. Дика [та ін.] // Укр. біофармац. журн. – 2010. – Т. 9, № 4. – С. 68-72.
13. Філімонова Н.І. Дослідження алергенних біополімерів одержаних шляхом поєднання ультразвукової та хімічної обробки біомаси грибів роду *Candida albicans* / Н.І. Філімонова, І.А. Дикий, М.В. Рибалкін // Запорозький мед. журн. – 2010. – Т. 12, № 3. – С. 123-125.
14. Фрадкін В.А. Диагностические и лечебные аллергены / В.А. Фрадкин – М.: Медицина, 1990. – 256 с.
15. Царев С.В. Аллергены грибов / С.В. Царев, М.Р. Хаитов // Доктор. Ру. – 2009. – № 2. – С. 57 – 68.
16. Шабашова Н.В. Современные представления об иммуннопатогенезе микозов / Н.В. Шабашова // Проблемы медицинской микологии. – 2001. – Т. 3, № 2. – С. 43-44.
17. Bauer K. Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie: mit einer Einführung in die Biopharmazie / Kurth Bauer. – Stuttgart: Wissensch. Verlag. – Ges., 2002. – 496 S.
18. Daan J. A. Crommelin Pharmaceutical Biotechnology: Fundamentals and Applications / Daan J.A. Crommelin, Robert D. Sindelar, Bernd Meibohm. – [3rd ed.]. - 2007. – 496 p.
19. Dreborg S. Allergen standardization and skin tests. EAACI position paper / S. Dreborg, A. Frew // Allergy. – 1993. – № 48. – P. 49-75.
20. Philipp M. Lepper. Value of candida antigen and antibody assays for the diagnosis of invasive candidiasis in surgical intensive care patients / Philipp M. Lepper, H. Wiedeck, G Geldner [at al.] // Intensive Care Medicine. – 2001. – Vol. 27, № 5. - P. 916-920.

УДК 615.45:615.014.4:616—097:57.083.32

Резюме

Рыбалкин Н.В., Филимонова Н.И., Гаман Д.В.,
Стрелец О.П., Стрельников Л.С.

Национальный фармацевтический университет

Обоснование температурного режима и величины водородного показателя при получении раствора аллергена для иммунодиагностики кандидозной инфекции

Изучено влияние температуры и величины водородного показателя на активность раствора аллергена на основе гриба *Candida albicans*. Влияние температуры на активность аллергена изучали в интервале от 30 °C до 70 °C со временем экспозиции от 30 мин до 120 мин. Изучение специфической активности аллергена проводили при значении pH от 3.0 до 12.0. Активность аллергена определяли путем постановки кожных проб у морских свинок. Установлена критическая температура (55±2) °C со временем экспозиции 120 мин и диапазон pH от 4.0 до 10.0 ведения технологического процесса получения раствора.

Ключевые слова: аллерген, активность, кандидамикоз, температура, pH

UDK 615.45:615.014.4:616-097:57.083.32

Summary

Ribalkin N.V., Philimonova N.I., Gaman D.V., Strilets O.P.,
Strelnikov L.S.

National University of Pharmacy

Justification of temperature and pH-value for the preparation of the solution of allergen for an immunoassay for candidal infections

Ukraine Allergens for the diagnosis of candidal infection were not produced in Ukraine nowadays. On the basis of the fungus *Candida albicans*, an allergen for an immunoassay for candidal infection has been developed. Studies have been conducted at the National Pharmaceutical University. Effects of temperature and pH value on the activity of allergen of fungus *C. albicans* have been investigated. The temperature in the range

of from 30 °C to 70 °C has been studied; the exposure time was from 30 minutes to 120 minutes. The pH value was studied in the range of from 3.0 to 12.0. An activity was assessed by skin tests on guinea pigs, which were injected intradermally with 0.1 ml of the allergen. Data of intradermal tests were determined by the size of erythema and induration. For reproduction of candidal infection in the experiment, guinea pigs were infected intraperitoneally. Guinea pigs were characterized by specific immunity, allowing using these animals in studies of specific immunological reactions such as staging provocative skin tests in the study of allergotest of candidal infections. Based on these studies, the optimal temperature range for drying of the biomass of *C. albicans* (50±0.2) °C with an exposure time of 120 min has been established. It was found that the pH of the solution of sodium hydroxide for extraction of active ingredients from the fungal biomass should be 4.0±0.2. It was shown that further study of the allergen would be promising for medicine and pharmacy.

Keywords: allergen, activity, candidosis, temperature, pH.

Рибалкін Микола Вікторович. К.фарм.н. Асистент кафедри біотехнології Національного фармацевтичного університету (НФаУ).

Філімонова Наталія Ігорівна. Д.мед.н. Професор. Зав. кафедри мікробіології, вірусології та імунології НФаУ.

Гаман Діна Володимирівна. К.фарм.н. Ст. лаборант кафедри патологічної фізіології НФаУ.

Стрелець Оксана Петрівна. К.фарм.н. Доцент кафедри біотехнології НФаУ.

Стрельников Леонід Семенович. Д.фарм.н. Професор. Зав. кафедри біотехнології НФаУ.

Медичне та фармацевтичне право, судова фармація

УДК 615.1:351.76:613.99

Радіонова В.О., Шаповалова В.О., Шаповалов В.В.

Харківська медична академія післядипломної освіти

Головне управління охорони здоров'я Харківської обласної державної адміністрації

Судова фармація у державній системі вивчення наслідків наркозлочинності серед жіночого населення та запровадження соціально доступної фармакотерапії

Наведено основні причини зловживання психоактивними речовинами серед жінок. Проаналізовано приклади із судово-фармацевтичної практики щодо злочинів, вчинених жінками, пов'язаних із нелегальним обігом наркотичних засобів. Наведено наслідки зловживання наркотичними засобами для здоров'я жінок та їх майбутніх дітей.

Ключові слова: судова фармація, психоактивні речовини, наркозлочинність, жінки.

На фоні соціально-економічних і кримінально-правових змін в Україні спостерігається погіршення фізичного, психічного та репродуктивного здоров'я жінок, що призводить до зменшення частки жіночого та підліткового населення, а також до зниження кількості здорових громадян. Зазначена тенденція, у більшості, спричинює зниження показника народжуваності та одночасне зростання кількості так званих соціальних сиріт. Пояснення цих негативних тенденцій виключно соціальними та економічними причинами (наприклад, погіршення матеріального стану сімей) - недоцільне, зведення збереження здоров'я жіночого населення та стимулювання народжуваності тільки до матеріальних благ і поліпшення медико-фармацевтичної допомоги - не правомірне. На наш погляд, однією із причин погіршення здоров'я жіночого населення є збільшення їх фізичного та психічного навантажень: жінки переживають стреси, депресії, психози, емоційні перевантаження, болі різного генезу, які є причиною психоневрологічних, серцево-судинних та інших супутніх розладів здоров'я. Ці розлади підштовхують жінок до безконтрольного (без участі лікаря) самолікування лікарськими засобами (ЛЗ) із психоактивними властивості, що призводить до зловживання психоактивними речовинами (ПАР) і у подальшому стає причиною розвитку полінаркотоксикоманії, про що свідчать відповідні дані судово-фармацевтичних досліджень [13, 16-18, 20, 22].

Для реалізації державної політики щодо протидії наркозлочинності, наслідками якої є наркоманія, ВІЛ/СНІД, туберкульоз, інші соціально небезпечні захворювання, проводяться засідання Національної координаційної ради боротьби з наркоманією при Кабінеті Міністрів України, на яких визначають шляхи співпраці у бороть-

бі з наркоманією та наркозлочинністю з представниками Міністерства охорони здоров'я, Міністерства освіти і науки та інших міністерств, відомств і громадських організацій [9]. Також Кабінетом Міністрів України прийнято розпорядження від 13.09.2010 р. № 1808-р «Про схвалення Концепції реалізації державної політики у сфері протидії поширенню наркоманії, боротьби з незаконним обігом наркотичних засобів, психотропних речовин та прекурсорів на 2011-2015 роки» [15], а Державною службою України з контролю за наркотиками розроблено «Національну стратегію України щодо наркотиків (на період до 2020 року)» [14].

Метою даної роботи є вивчення наслідків наркозлочинності серед жіночого населення на засадах судової фармації та запровадження соціально доступної фармакотерапії.

Експериментальна частина

Об'єктом дослідження є статистичні дані Міністерства охорони здоров'я та Міністерства внутрішніх справ України, дані наукової літератури та власні судово-фармацевтичні спостереження щодо наслідків наркозлочинності серед жіночого населення та запровадження соціально доступної фармакотерапії.

Так, дослідження [21] свідчать про те, що основними причинами першого вживання ПАР серед жінок є: вплив компанії (37 %), бажання спробувати (27 %), спроба зняти стрес (10 %) та інше (26 %) . При цьому слід відзначити, що у жінок наркотична залежність формується швидше, ніж у чоловіків через значний вміст естрогену у жіночому організмі, хоча доза ПАР їм потрібна менша [11].

Відомо, що конфлікти (зовнішні або внутрішні), дія обставин, що спричинюють психологічну травму, або тривале емоційне перена-

пруження є психогенними факторами виникнення неврозів у жінок. Крім того, вважають, що тривога та страх, у першу чергу, дезінтегрують діяльність жінки, викликають специфічні гуморальні та структурно-молекулярні нейрональні зміни. Проте, найбільш ефективними ЛЗ при невротичних розладах у жінок є транквілізатори [4, 5].

У свою чергу відомо, що у фармакотерапії жінок із гострими психозами необхідно застосовувати ЛЗ клозапін, що є сильним антипсихотиком. Але, враховуючи критерії оцінки з ефективності, профілю безпеки та економічної доступності клозапіну, він далекий від ідеального ЛЗ. При цьому мають місце випадки, коли лікарі використовують даний ЛЗ без достатніх на те підстав. Результати досліджень показали високу ефективність клозапіну при лікуванні жінок з гострими афективними нападами, для цього було відібрано пацієнток, які знаходилися у стані кататонічного або тривожного збудження або ступорі [19].

Порушення психоемоційної сфери жінок часто призводить до зловживання ними ПАР, через що розвивається залежність. Бажання знайти гроші на дозу ПАР штовхає жінок на скоєння злочину (збут або зберігання ПАР, крадіжка, проституція, вбивство, суїцид тощо), про що свідчать нижче наведені приклади із судово-фармацевтичної практики щодо поширення наркозлочинності серед жінок.

Приклад 1. Слідчим СВ Керченського РВ ГУМВС України в АРК порушено кримінальну справу відносно громадянки А. за ч. 2 ст. 307 КК України [2]. У ході досудового слідства було встановлено, що громадянка А. (35 років, раніше судима за ст. 309 КК України) намагалася передати ПАР засудженому, який відбував покарання у Керченській виправній колонії № 126, замаскувавши її під ЛЗ нафтизин. За висновком судово-фармацевтичної експертизи, у флаконах містився особливо небезпечний наркотичний засіб — опій ацетильований. У ході допиту громадянки А. з'ясувалося, що вона вживає наркотичні засоби внутрішньовенно, а для засудженого придбала 15 мл опію за 600 грн., сподіваючись у подальшому на грошову винагороду. Кримінальну справу закінчено та спрямовано до суду.

Приклад 2. Слідчим СВ Жовтневого РВ ХМУ ГУМВС України у Харківській області порушено кримінальну справу відносно громадянки І. за ч. 1 ст. 309 КК України [3]. У ході досудового слідства було встановлено, що наприкінці серпня 2012 року під час проведення оперативно-розшукових заходів співробітником служби БНОН у м. Харкові на вул. Полтавський шлях було затримано громадянку І.

(47 років, не працює), при догляді якої у присутності понятих було виявлено пакунок з речовиною сіро-зеленого кольору, вагою 5 г, що, згідно з висновками судово-фармацевтичної експертизи, є особливо небезпечним наркотичним засобом — коноплею. Будучи допитаною в якості підозрюваної громадянка І. пояснила, що зберігала коноплю без мети збуту для власного вживання. По справі було призначено судово-наркологічну експертизу, якою було встановлено, що громадянка І. потребує лікування від наркотичної залежності. Відносно громадянки І. було обрано міру запобіжного заходу — підписки про невиїзд. Кримінальну справу закінчено та спрямовано до суду.

Приклад 3. Слідчим СВ Козельщинського МРВ ГУМВС України у Полтавській області порушено кримінальну справу відносно громадянки В. за ч. 1 ст. 309 та ч. 1 ст. 310 КК України [10]. У ході досудового слідства було встановлено, що під час проведення операції «Мак» працівники служби карного розшуку встановили, що громадянка В., мешканка с. Винники Козельщинського району, займалася незаконним обігом ПАР і вживала їх шляхом куріння. Під час санкціонованого обшуку 07.06.2011 р. слідчим у домоволодінні громадянки В було виявлено пластмасову банку, у якій знаходилася подрібнена рослина, що, за висновком судово-фармацевтичної експертизи, є особливо небезпечним наркотичним засобом — коноплею. У ході подальшого обшуку на присадибній ділянці слідчим виявлено та вилучено 90 кущів рослин, що, згідно з висновками, судово-фармацевтичної експертизи визнано коноплею. По справі було призначено судово-наркологічну експертизу, якою встановлено, що громадянка В. потребує лікування від наркотичної залежності. Відносно громадянки В. було обрано міру запобіжного заходу — підписки про невиїзд. Кримінальну справу закінчено та спрямовано до суду.

Слід зазначити, що проблема жіночої наркоманії гостро стоїть і в США, про що свідчить приклад 4.

Приклад 4. Під час операції агентами із цільової служби з боротьби з наркотиками затримано громадянку С., яка у липні 2012 року у м. Рок-анок, штат Вірджинія, у складі наркозлочинної групи займалася незаконним обігом (зберігання, збут наркоманам) речовини синтетичного походження, що, згідно з висновком судово-фармацевтичної експертизи, є наркотичним засобом — марихуаною, на суму 35 тис. дол. США [23]. Рішенням суду 05.02.2013 р. громадянку С. за незаконний обіг (зберігання, збут) синтетичної марихуани було заарештовано. У подальшому громадянка С. і її адвокат звернулися до суду та міру запобіжного заходу було

змінено, жінку випущено під заставу у сумі 2500 дол. США. Кримінальну справу спрямовано до суду.

Вищенаведені приклади підтверджують, що жінки через розлади здоров'я страждають залежністю від наркотичних засобів і скоюють злочини, передбачені ст. 307, 309 і 310 КК України [6]. Причинами зловживання жінками наркотичними засобами є відсутність роботи, розлади у сім'ї, розлади здоров'я (депресії, психоневрологічні розлади, болі різного генезу). Крім того, наркозалежна жінка перестає за собою доглядати, її шкіра набуває сірого кольору, псується волосся та зуби. Жінки, які тривалий час вживають наркотичні засоби, стають безплідними через припинення функціонування дітородних органів, а жінки, яким все ж таки вдається завагітніти, наражають свою дитину на небезпеку, оскільки більшість з них ВІЛ-інфіковані та під час вагітності не припиняють вживати наркотичні засоби, що призводить до викиднів, різних патологій плоду, недоношеності, затримки росту та розвитку дитини, а також до різних деформацій обличчя. Після народження дитини наркозалежна мати неспроможна до будь-яких осмислених дій із догляду за дитиною, вона більше переймається пошуком дози, тому відмовляється від дитини, або використовує її для отримання наркотичного засобу.

На наш погляд, низький рівень доступності жінок до медико-фармацевтичної допомоги, неадекватність лікарів при виписуванні рецептів форми Ф-3 для придбання контрольованих державними органами ПАР, обмежений термін придатності рецептів Ф-3 призводять до того, що жінки починають зловживати заборонені для обігу ПАР.

У деяких державах (Іран, Йорданія, Бразилія, Китай, Індія, Індонезія, Україна) відсутність збалансованої стратегії боротьби із наркобізнесом, нелегальним обігом ПАР, забезпечення попиту хворих адекватними знеболювальними лікарськими засобами, до складу яких входять наркотичні засоби, призводить до штучного обмеження доступності до наркотичних засобів і психотропних речовин [24, 25].

Вважають, що своєчасне звернення жінки пацієнта-злочинця до лікаря для встановлення діагнозу сприяє своєчасному призначенню ЛЗ, зниженню рівня ризиків, пов'язаних із незаконним обігом ПАР і наркозлочинністю [7].

Для поновлення прав наркозхворих жінок у рамках судово-фармацевтичних досліджень було відібрано групу із 5 раніше засуджених за ст. 309 КК України жінок-добровольців, віком від 20 до 25 років, які мешкають у м. Харкові. Жінки на базі Харківського обласного наркологічного диспансеру пройшли курс лікування із

застосуванням комбінацій ЛЗ, запропонованих кафедрою медичного та фармацевтичного права, загальної та клінічної фармації ХМАПО під консультуванням д.м.н., проф. Сосіна І.К. Вибір комбінації ЛЗ відбувався на підставі вивчення судово-фармацевтичного критерію доступності ЛЗ — режиму контролю [1, 8, 12].

Висновки

Із позиції судової фармації вивчено наслідки наркозлочинності серед жіночого населення та встановлено, що основними причинами зловживання ПАР серед жінок є стреси, депресії, психози, емоційні перевантаження. На підставі аналізу прикладів із судово-фармацевтичної практики з'ясовано, що наркозалежні жінки скоюють злочини, пов'язані із нелегальним обігом наркотичних засобів.

Наведено наслідки зловживання наркотичних засобів для здоров'я жінок та їх майбутньої дитини.

Запропоновано запровадження соціально доступної фармакотерапії на основі судово-фармацевтичного критерію доступності — режиму контролю.

ЛІТЕРАТУРА

1. Авторське право 46155, Україна. Брошура «Судово-фармацевтичне вивчення особливостей зловживання психоефективними речовинами серед наркозхворих жінок» / В.О. Радіонова, В.В. Шаповалов (мол.), В.В. Шаповалов, В.О. Шаповалова (Україна). — № 46445 ; заявл. 27.08.12 ; опубл. 29.10.12.
2. В Керчи наркотики замаскировали под капли для носа [Електронний ресурс]. — Режим доступа: <http://glavred.info/archive/2012/02/13/162746-19.html>.
3. В Октябрьском районе поймали женщину и парня с коноплей [Електронний ресурс]. — Режим доступа: <http://kharkov.comments.ua/news/2012/08/27/121012.html>.
4. Вальдман А.В. Психофармакология эмоций / А.В. Вальдман, Э.Э. Звартау, М.М. Козловская. — М.: Медицина, 1976. — 328 с.
5. Вальдман А.В. Психофармакотерапия невротических расстройств / А.В. Вальдман, Ю.А. Александровский. — М.: Медицина, 1987. — 288 с.
6. Кримінальний кодекс України: наук.-практ. коментар / [Ю.В. Баулін, В.І. Борисов, С.В. Гавриш та ін.]; за заг. ред. В.В. Сташиса, В.Я. Тація. — [4-е вид., доповн.]. — Х.: ТОВ «Одісей», 2008. — 1208 с.
7. Лекарственные средства в неврологии, психиатрии и наркологии / [Под ред. В.А. Шаповаловой, П.В. Волошина, А.В. Стефанова и др.]. — Х.: Факт, 2003. — 784 с.
8. Мале́й пат. ТЖ 500 Республика Таджикистан, МПК (2011.01) А 61 Р 25/36; А 61 N 5/067. Способ комплексной фармакокоррекции ремиссионного периода пациентов с опиоидной наркоманией / [В.В. Шаповалов (мл.), И.К. Сосин, В.В. Шаповалов и др.]; заявит. и патентообл. Шаповалов В.В. (мл.), Сосин И.К., Шаповалов В.В., Шаповалова В.А., Мусоев С.М. — № 1100684 ; заявл. 09.12.11 ; опубл. 20.01.12, Бюл. № 68. — 8 с.
9. МВС: Відбулося засідання Національної координаційної ради боротьби з наркоманією при Кабінеті Міністрів України [Електронний ресурс] // Прес-служба МВС України. — Режим доступу: http://www.kmu.gov.ua/control/publish/printable_article?art_id=243503403.
10. Міліціонери викрили жінку, яка виготовляла та споживала наркотики [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://>

news.poltava.info/crime/4157-milicioneri-vikrili-zhinku-yakavigotovlyala-ta-spozhyvala-narkotiki.

11. О наркотиках [Электронный ресурс]. — Режим доступа: http://narkotiki.info/about/vred_women.php.

12. Пат. 60001 Україна, МПК (2011.01) А 61 К 31/00. Спосіб комплексної терапії хворих на опіоїдну залежність / [І.К. Сосін, О.П. Гудзенко, В.В. Шаповалов (мл.) та ін.]; заявник і патентовласник Харк. мед. акад. післядип. освіти. — № u201013202; заявл. 08.11.10; опубл. 10.06.11, Бюл. № 11. - 10 с.

13. Подольський В.В. Особливості перебігу наркотичної залежності та стан репродуктивного здоров'я у жінок фертильного віку, що знаходяться під впливом наркотичних речовин / В.В. Подольський, Т.О. Касаткіна // Проблеми, досягнення і перспективи розвитку медико-біологічних наук і практичного здоров'я: Труды Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского. — 2010. — Т. 149. - Ч. IV. — С. 138 — 140.

14. Проект «Національна стратегія України щодо наркотиків (на період до 2020 року)» [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://narko.gov.ua/komnarko/uk/publish/article/95638>.

15. Розпорядження Кабінету Міністрів України від 13.09.2010 р. № 1808-р «Про схвалення Концепції реалізації державної політики у сфері протидії поширенню наркоманії, боротьби з незаконним обігом наркотичних засобів, психотропних речовин та прекурсорів на 2011-2015 роки» [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/1808-2010-%D1%80?nreg=1808-2010-%F0&find=1&text=&x=2&y=3>.

16. Судово-фармацевтичне вивчення проблеми дезоморфної наркоманії в Україні (криміналістичні аспекти) / В.В. Шаповалов, В.О. Шаповалова, Т.О. Лебедєва, Н.І. Банна // Судово-медична експертиза. — 2012. — № 6. — С. 49-54.

17. Судово-фармацевтичний моніторинг поширеності розладів здоров'я серед жінок з наркотичною залежністю / [В.О. Петренко, В.О. Шаповалова, В.Ю. Конєва, І.В. Лінський] // Фармацевтичний журнал. — 2011. — № 4. — С. 35-38.

18. Судово-фармацевтичні дослідження наслідків наркозлочинності в Україні: захист прав громадянина, людини, хворого і пацієнта (підозрюваного, обвинуваченого, засудженого) на засадах доказової медицини і фармації / [В.В. Шаповалов (мол.), Ю.В. Васіна, В.О. Радіонова та ін.] // Український вісник психоневрології. — 2012. — Т. 20, вип. 3. — С. 259.

19. Точилів В.А. Клозапін — препарат вибору для лічення больних з гострими психозами / В.А. Точилів, О.Н. Кушнір // Соціальна і клінічна психіатрія. — 2011. — Т. 21. - Вип. 2. — С. 37-42.

20. Фармацевтичне право в наркології / [Под ред. В.А. Шаповалової, І.К. Сосіна, В.В. Шаповалова]. — Х.: Факт, 2004. — 800 с.

21. Шабанов П.Д. Наркологія: практичне керівництво для лікарів / П.Д. Шабанов. - М.: ГЕОТАР-МЕД, 2005. - 560 с.

22. Шаповалов В.В. (мол.) Судово-фармацевтичне вивчення наркоманії в Україні та сучасні підходи для її фармакотерапії із використанням нанотехнологій / В.В. Шаповалов (мол.) // Український вісник психоневрології. — 2012. — Т. 20, вип. 2. - Додаток. — С. 107-111.

23. Carter G. Woman arrested on synthetic marijuana charges [Електронний ресурс] / G. Carter. — Режим доступу: <http://www.wvva.com/story/21015606/2013/02/06/woman-arrested-on-synthetic-marijuana-charges>.

24. MacDonald D.M. Governmental barriers to opioid availability in developing countries / D.M. MacDonald, G.A. Finley // J Pharmaceutical Care Pain Symptom Control. — 2001. — N 9. — P. 5-23.

25. Nickerson J. The Inadequate Treatment of Pain: Collateral Damage from the War on Drugs [Електронний ресурс] / J. Nickerson, A. Attaran // PLoS Med. — 2012. — N 9. — Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3254657/>.

УДК 615.1:351.76:613.99

Резюме

Радіонова В.А., Шаповалова В.А., Шаповалов В.В. Харьковская медицинская академия последипломного образования

Главное управление охраны здоровья Харьковской областной государственной администрации

Судебная фармация в государственной системе изучения последствий наркопреступности среди женского населения и внедрения социально доступной фармакотерапии

Приведены основные причины злоупотребления психоактивными веществами среди женщин. Проанализированы примеры из судебно-фармацевтической практики относительно преступлений, совершенных женщинами, связанных с нелегальным оборотом наркотических средств. Приведены последствия злоупотребления наркотическими средствами для здоровья женщин и их будущих детей.

Ключевые слова: судебная фармация, психоактивные вещества, наркопреступность, женщины.

UDK 615.1:351.76:613.99

Summary

Radionova V.O., Shapovalova V.O., Shapovalov V.V. Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv General Directorate of Health of the Kharkiv Regional State Administration

Forensic pharmacy in the State system of the study of effects of drug-related crimes among women and introduction of socially available pharmacotherapy

It was established that in the context of socio-economic and criminal law changes in Ukraine, there was deterioration of the physical, mental and reproductive health of women, resulting in a decrease in the proportion of female and adolescent population, as well as to reduce the number of healthy people. Studies of majority of scientists shown that the main causes of substance abuse among women were stress, depression, psychosis and emotional overload. Case studies of forensic pharmacy practice indicated that women drug users committed crimes related to illegal drug trafficking. From the position of the forensic pharmacy have been indicated consequences of drug abuse for women's health (eg, infertility), and their children's future (eg, fetal abnormalities, prematurity, HIV-infection, delayed growth and development, deformation of face). The low level of access of women to health pharmaceutical care, the inadequacy of doctors in prescribing the form F-3 for the purchase of controlled psychoactive substances, the limited shelf life of recipes F-3 leads to the fact that women started to turn to abuse of illicit psychoactive substances. Therefore, timely diagnosis of female patient-criminal would contribute to the timely appointment of the drug, reduce of risks associated with illicit trafficking of psychoactive drugs and drug-related crimes. Based on the study of forensic pharmaceutical characters of availability of drugs (regime of the control), drug combinations for the pharmacotherapy of drug female patients have been investigated.

Keywords: forensic pharmacy, psychoactive substances, drug crime, women.

Радіонова Вікторія Олександрівна. Доцент кафедри медичного та фармацевтичного права, загальної і клінічної фармації Харківської медичної академії післядипломної освіти. К.фарм.н. (2010).

Шаповалова Вікторія Олексіївна. Завідувач кафедри медичного та фармацевтичного права, загальної і клінічної фармації Харківської медичної академії післядипломної освіти. Доктор фармацевтичних наук (1996). Професор.

Шаповалов Валерій Володимирович. Начальник відділу фармації Головного управління охорони здоров'я Харківської обласної державної адміністрації. Доктор фармацевтичних наук (2002). Професор.

Організація діяльності фармацевтичних підприємств

УДК 615.12 : 614.25

Музика Т.Ф.

Національний фармацевтичний університет

Особливості фармацевтичного забезпечення лікувально-профілактичних закладів у сучасних умовах

Досліджено проблеми організаційно-економічних складових фармацевтичного забезпечення лікувально-профілактичних закладів (ЛПЗ) за умов його виконання за різними схемами. Проаналізовано пріоритети фармацевтичного забезпечення ЛПЗ у сучасних умовах, зокрема, доцільність участі аптеки у його організації та здійсненні, та критерії переваг такої участі, необхідність наявності у штаті ЛПЗ спеціалістів із фармацевтичною освітою.

Ключові слова: фармацевтичне забезпечення, лікувально-профілактичний заклад, аптека, відповідальна особа із фармацевтичною освітою.

У сучасних умовах, відповідно до нормативно-правової документації, що регулює виконання фармацевтичного забезпечення (ФЗ) в умовах лікувально-профілактичних закладів (ЛПЗ), належне та якісне його здійснення потребує проведення організаційних заходів, серед яких важливим є організаційно-економічна схема виконання, матеріально-технічне, фінансове та кадрове забезпечення. В умовах обмеженого фінансування ЛПЗ особливо важливим є раціональний підхід щодо організації та виконання їх ФЗ. Тому питання оптимізації ФЗ ЛПЗ представляють інтерес для науковців і практичних працівників медицини та фармації.

Як показує проведений аналіз, в останні роки дослідження цього напрямку проходило у контексті загальних проблем ФЗ населення, а вивчення саме ФЗ ЛПЗ не проводилось. Разом із тим, у сучасних умовах удосконалення законодавчого супроводу ФЗ ЛПЗ є актуальним завданням через кадрове забезпечення фахівцями фармації, посиленням вимог до умов зберігання лікарських засобів (ЛЗ), їх обігу, контролю якості в умовах ЛПЗ тощо.

Метою даної роботи розробка та впровадження науково обґрунтованих методичних підходів до ФЗ ЛПЗ на основі вивчення його здійснення в Україні за різними організаційно-економічними схемами протягом 2008 – 2012 рр., порівняння організаційно-економічних складових ФЗ ЛПЗ за різними схемами, створення алгоритму організаційно-методичного супроводу ФЗ ЛПЗ та організаційних заходів зі здійснення його кадрового забезпечення.

Дослідження проводились на основі соціологічного опитування методом анкетування медичних і фармацевтичних працівників 9 областей України, які мають досвід у забезпеченні ФЗ ЛПЗ, що дало можливість визначити стан ФЗ, його позитивні та негативні сторони.

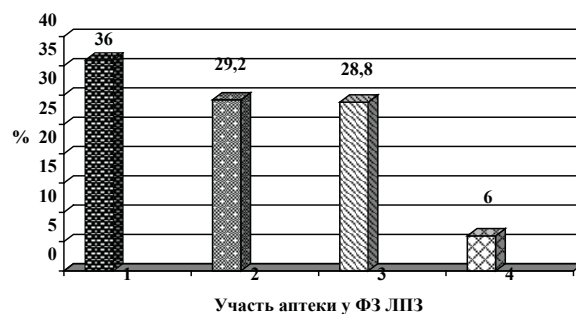
На підставі проведених досліджень виявлено участь аптек лікувальних закладів (АЛЗ), лікарняних (ЛА) і міжлікарняних (МЛА) аптек у ФЗ ЛПЗ, у разі відсутності аптеки – наявність у штаті ЛПЗ спеціалістів фармації. Виявлено проблемні аспекти їх діяльності та визначено основні критерії щодо вибору організаційно-економічної схеми здійснення ФЗ ЛПЗ.

Дослідження показали, що при оцінюванні переваг наявності аптеки, як учасника ФЗ ЛПЗ, респонденти висловили доцільність участі аптеки у ФЗ ЛПЗ (85.0 %).

Нашими дослідженнями було визначено важливість участі аптеки у ФЗ ЛПЗ різного рівня підпорядкування, форми власності та з різними видами діяльності (Рис. 1).

Із Рис. 1 видно, що частина респондентів із медичною освітою (29.2 %) вважає за доцільне мати договірні відносини з ЛА або МЛА, що

Рисунок 1



Важливість участі аптеки у ФЗ ЛПЗ

- 1 — доцільність наявності АЛЗ у ЛПЗ;
- 2 — доцільність договірних відносин ЛПЗ з ЛА або МЛА;
- 3 — доцільність виробничих функцій в аптеці, що здійснює ФЗ ЛПЗ;
- 4 — участь аптеки у здійсненні ФЗ ЛПЗ або його здійснення без участі аптеки неспринципове.

виконували б виробничі функції (28.8 %), інша частина респондентів (36 %) вважає за необхідне все-таки мати аптеку у структурі ЛПЗ, частина респондентів (6 %) вважає це неприпустимим.

У сучасних умовах досить проблемною є виробнича функція АЛЗ, ЛА і МЛА, через те, що більшість АЛЗ не має виробничих функцій, а ЛА та МЛА значно скоротили їх обсяг. Тому до переліку проблемних питань нами було внесено питання про важливість налагодження виробничих функцій аптек, що обслуговують ЛПЗ.

Встановлено, що при оцінюванні переваг наявності у штаті ЛПЗ спеціаліста фармації (провізора або фармацевта) частина респондентів із медичною освітою (89.0 %) віддала перевагу його участі у ФЗ.

Усі респонденти із фармацевтичною освітою однозначно надають перевагу наявності спеціалістів фармації (провізора або фармацевта) у штаті ЛПЗ.

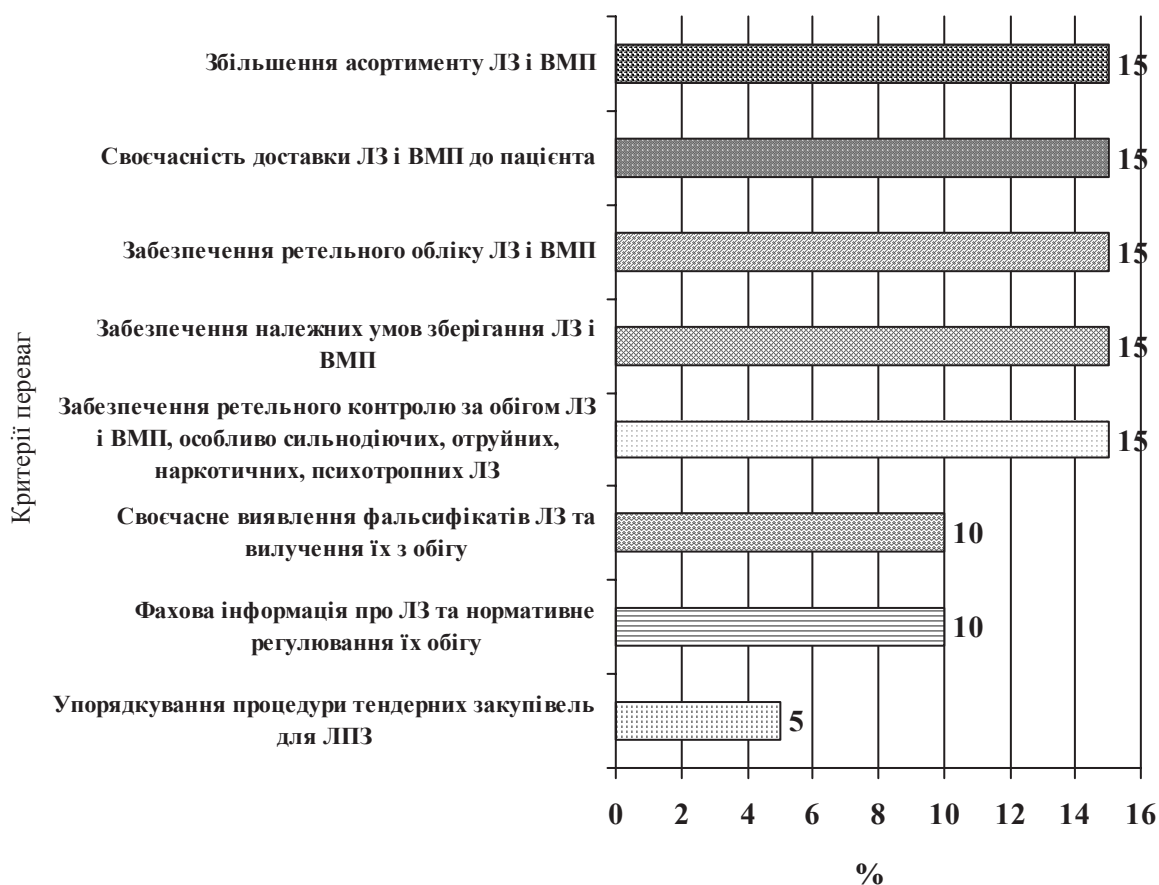
Результати досліджень, наведені на Рис. 2, свідчать, що критеріями переваг участі аптеки при здійсненні ФЗ ЛПЗ є: збільшення асортименту ЛЗ і виробів медичного призначення

(ВМП); своєчасність доставки їх до пацієнта; своєчасне виявлення фальсифікатів ЛЗ і вилучення їх із обігу; забезпечення ретельного обліку ЛЗ і ВМП; належних умов зберігання; ретельного контролю за їх обігом; фахова інформація про ЛЗ; упорядкування процедури тендерних закупівель для ЛПЗ.

За результатами проведених досліджень можна дійти висновку, що доцільно виділити окрему структуру у ЛПЗ для здійснення ФЗ, оскільки наявність значного асортименту ЛЗ для ФЗ лікувального процесу збільшує можливості для урахування особливостей захворювання, віку та супутніх захворювань у пацієнта. Крім того ЛЗ і ВМП потребують належних умов зберігання в ЛПЗ, часу на облік, контролю за обігом, своєчасної обробки приписів з інформацією про наявність фальсифікатів і вилучення їх з обігу. Для виконання зазначених завдань оптимальним варіантом може бути діяльність аптеки у ЛПЗ.

У подальшому встановлено, що для раціонального використання та просування сучасного асортименту ЛЗ і ВМП необхідна постійна фахова інформація медичних працівників про

Рисунок 2



Переваги здійснення ФЗ ЛПЗ за наявності аптеки

кількісний та якісний склад асортименту ЛЗ і ВМП, дози, терміни придатності, синоніми, непатентовані міжнародні назви тощо. Також підготовка документації для проведення закупівель на тендерних умовах потребує участі фахівців, які обізнані з класифікацією ЛЗ за фармакотерапевтичними групами, їх ціною характеристикою, виробниками фармацевтичної продукції тощо. Саме спеціалісти із фармацевтичною освітою у штаті ЛПЗ 100.0 % свого робочого часу можуть приділяти цим питанням.

У ході анкетування нами були досліджені проблеми, що виникають у процесі лікування хворих, а саме: складнощі з вирішення питань сумісності ЛЗ; визначення синонімів і аналогів ЛЗ; появи нових ЛЗ; визначення непатентованих міжнародних назв ЛЗ; наявності реєстрації ЛЗ у державному реєстрі; можливості вибору ЛЗ і ВМП за фармакоекономічною ознакою та їх доступністю.

Аналіз одержаних результатів доводить доцільність залучення спеціалістів із фармацевтичною освітою в інформуванні медичних працівників, при цьому важливо підвищити мотивацію їх діяльності. А створення окремих інформаційних баз і виділення відповідальних осіб зі спеціальною освітою набуває актуальності та потребує вивчення цих функцій ФЗ.

Одночасно з'ясовано, що зберігання ЛЗ і ВМП в умовах ЛПЗ здійснюється в аптеці, у спеціальних окремо виділених приміщеннях, в усіх відділеннях ЛПЗ - у пристосованих приміщеннях. Результати таких досліджень наведено на Рис. 3.

При опитуванні респондентів було з'ясовано, що концентрація місць зберігання ЛЗ і ВМП у ЛПЗ — це, насамперед, зручність для виконавців ФЗ, спрощення контролю за їх обігом, якістю тощо. При роздрібності місць зберігання ЛЗ і ВМП виникають необхідність в установленні додаткового обладнання та витрати часу на ФЗ у його виконавців.

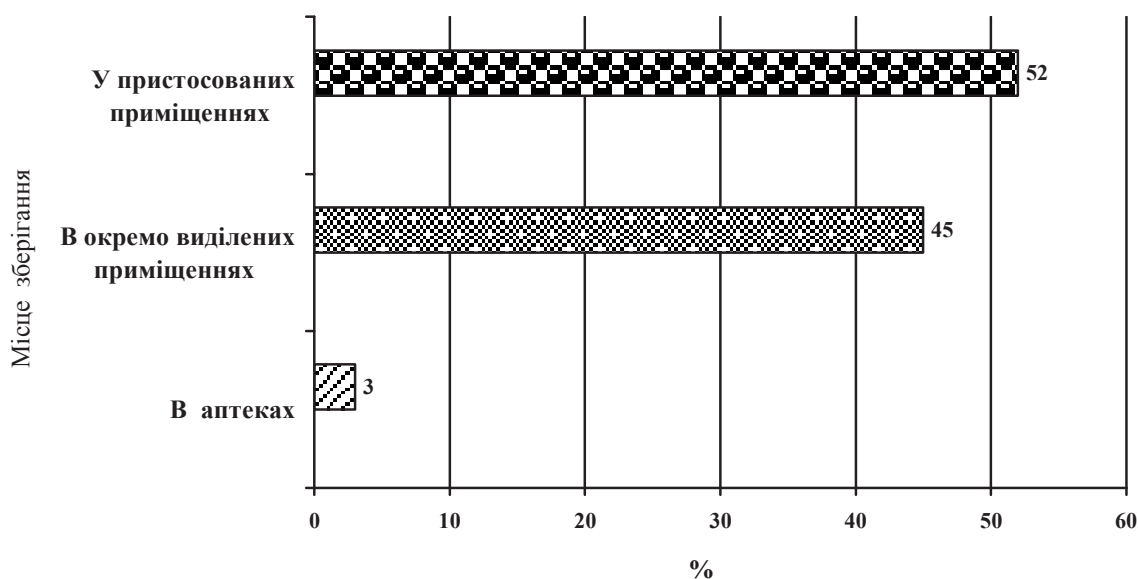
З'ясовано причини, що перешкоджають наявності аптек у ЛПЗ, або участі у ФЗ ЛА і МЛА у сучасних умовах:

- умови тендерного законодавства (5.6 %);
- рекомендаційний характер наявності аптеки у ЛПЗ, згідно з чинним законодавством (8.4 %);
- недостатнє фінансування ЛПЗ (86.0 %).

Результати досліджень свідчать, що законодавча база України не зобов'язує ЛПЗ мати аптеки та не встановлює джерела фінансування їх діяльності. Тому це питання потребує обговорення з метою усунення проблем із ФЗ. Тендерним законодавством ЛА і МЛА майже вилучені з участі у проведенні тендерних закупівель. Тобто можна вважати, що через недостатнє фінансування ЛПЗ, виконання ФЗ через аптеки потребує уваги та вивчення витрат на його здійснення.

За умов незначної кількості аптек у складі ЛПЗ і недостатнього залучення штатних спеціалістів із фармацевтичною освітою до ФЗ ЛПЗ виникла необхідність проведення досліджень із визначення та прогнозування напрямків діяльності штатних фахівців із фармацевтичною освітою у ЛПЗ. Тому нами було проведено до-

Рисунок 3



Розподіл місць зберігання ЛЗ і ВМП у ЛПЗ

слідження доцільності введення до штату ЛПЗ відповідальної за ФЗ особи.

Фактичні дослідження свідчать про те, що штатні спеціалісти ЛПЗ із фармацевтичною освітою повинні брати участь у діяльності ЛПЗ із питань: вивчення номенклатури ЛЗ і ВМП для лікування хворих конкретного ЛПЗ; оптимізації ФЗ ЛПЗ; формування кошторису ЛПЗ; здійснення нагляду за цільовим використанням грошових коштів на закупівлю ЛЗ і ВМП.

За результатами таких досліджень встановлено, що доцільність уведення до штату ЛПЗ відповідальної особи існує, її підтримують 97.0 % респондентів.

Крім того, при опитування фармацевтичних працівників усі 100.0 % респондентів дотримуються думки, що для удосконалення здійснення ФЗ ЛПЗ до адміністративного штату закладів охорони здоров'я на рівні державних програм необхідно ввести відповідальну особу за організацію та виконання ФЗ. Таку думку підтримують 91.0 % медичних працівників.

Отже, за результатами досліджень можна стверджувати, що до основних особливостей ФЗ ЛПЗ у сучасних умовах належать:

- незначна участь аптек у ФЗ через недостатнє фінансування ЛПЗ;
- потреба у дотриманні належних умов зберігання ЛЗ і ВМП;
- доцільність участі спеціалістів фармації у виконанні ФЗ ЛПЗ.

Результати проведених досліджень свідчать про те, що при ФЗ ЛПЗ існують проблеми, що потребують поглибленого вивчення (питання його удосконалення, адаптації його різних складових до сучасних вимог лікувального процесу та визначення оптимальних організаційно-економічних схем ФЗ ЛПЗ).

Висновки

Досліджено пріоритети ФЗ ЛПЗ у сучасних умовах, зокрема доцільність участі аптеки в організації та здійсненні ФЗ ЛПЗ і наявності відповідальної особи із фармацевтичною освітою.

Досліджено критерії переваг участі аптек у ФЗ ЛПЗ, а саме: збільшення асортименту ЛЗ і ВМП, своєчасність доставки ЛЗ і ВМП до пацієнта, забезпечення ретельного обліку ЛЗ і ВМП, забезпечення належних умов зберігання ЛЗ і ВМП, ретельного контролю за обігом ЛЗ і ВМП і визначено аспекти їх видів діяльності. Отримані результати необхідно враховувати при плануванні діяльності ЛПЗ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гончар О.В. Методологічні аспекти стратифікації сукупності при вибірковому обстеженні малих підприємств сфери нефінансових послуг / О.В. Гончар // Статистика України. — 2006. — № 4 (35). — С. 4-8.

2. Маскава А.Р. Інтеграція діяльності провізора та лікаря у забезпеченні ефективності і безпечності лікарської терапії / А.Р. Маскава, Г.Т. Глембоцька // Фармац. журн. — 2001. — № 4. — С. 28-38.

3. Музика Т.Ф. Дослідження організації фармацевтичного забезпечення лікувально-профілактичних закладів / Т.Ф. Музика, В.М. Толочко, М.В. Зарічкова // Вісник фармації. — 2010. — № 4. — С 62-65.

4. Немченко А.С. Організація фармацевтичного забезпечення населення : [посіб. для студ. вищих навч. закладів] / А.С. Немченко, А.А. Котвіцька, Г.Л. Панфілова; за ред. А.С. Немченко. — Х. : Авіста — ВЛТ, 2007. — 488 с.

5. Пономарєва Л. Развитие по сценарию западных стран: больничные аптеки нужны / Л. Пономарєва [Електронний ресурс] // Фармацевтический вестник. — 2005. — № 26 (389). — Режим доступа до журн.: <http://www.farmvestnik.ru/cgi-bin/statya.pl?sid=9899>.

6. Солонина А.В. Нормативно — правовой статус фармацевтических организаций и роль провизора в современных условиях / А.В. Солонина // Фармация. — 1999. — № 3. — С. 31-34.

7. Толочко В.М. З'ясування кадрового складу для організації фармацевтичного забезпечення лікувально — профілактичних закладів : [метод. рек.] / В.М. Толочко, Т.Ф. Музика. — Х. : НФаУ, 2012. — 24 с.

8. Толочко В.М. Организационно — экономические аспекты фармацевтического обеспечения лечебно-профилактических учреждений на современном этапе / В.М. Толочко, Т.Ф. Музика // Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы : VIII междунар. конфер., 2-3 апр. 2010 г. — Минск: Изд. центр БГУ, 2010. — С. 86-88.

УДК 615.12 : 614.25

Резюме

Музыка Т.Ф.

Национальный фармацевтический университет

Особенности фармацевтического обеспечения лечебно-профилактических учреждений в современных условиях

Исследованы проблемы организационно-экономических составляющих фармацевтического обеспечения лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) при условии его выполнения по разным схемам. Проанализированы приоритеты фармацевтического обеспечения ЛПУ в современных условиях, в частности, целесообразность участия аптеки в его организации и выполнении, а также критерии преимущества такого участия, необходимость наличия в штате ЛПУ специалистов с фармацевтическим образованием.

Ключевые слова: фармацевтическое обеспечение, лечебно-профилактическое учреждение, аптека, ответственное лицо с фармацевтическим образованием.

UDC 615.12 : 614.25

Summary

Muzika T.P.

National University of Pharmacy

Features of pharmaceutical provision of patient care institutions in modern times

The problems of pharmaceutical provision of patient care institutions (PCI), among which important problem of organizational and economic scheme of its implementation, material-technical, financial and staffing, have been studied. By surveying medical and pharmaceutical professionals, the study of pharmaceutical providing of PCI in Ukraine during 2008-2012 has been conducted. The activity of pharmacies of PCI, self-supporting hospital and interhospital pharmacies in pharmaceutical providing has been investigated. Problematic aspects of their participation in pharmaceutical providing of PCI have been studied. According to conducted studies, the motivation of the participation of pharmacy in pharmaceutical

providing of PCI with different levels of authority, ownership, and with different types of activities has been established. Studies suggested the feasibility of assigning of separate structure in HCl for performing of pharmaceutical providing, since the presence of a large assortment of drugs in the treatment process enhanced the accounting of disease features, age and comorbidities of patient. It should be noted that drugs required proper storage conditions, the time to conduct their accounting, monitoring of their traffic, etc. To perform designated

tasks best option would be to work with the responsible pharmaceutical specialists.

Keywords: pharmaceutical providing, patient care institutions, pharmacy, responsible pharmaceutical specialist.

Музика Тамара Федорівна. Старший викладач кафедри управління та економіки фармації Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації НФаУ.

Фармако-економічні та маркетингові дослідження

УДК 616.72-002.77-085+615.454

Загорій Г.В., Довжук В.В.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Дослідження медикаментозного забезпечення лікування хворих на ревматоїдний артрит в Україні

Висвітлено проблему захворюваності населення України на ревматоїдний артрит та остеоартроз. Проведено пошук раціональної фармакотерапії хворих на дані захворювання, досліджено схеми лікування відповідно до рекомендацій МОЗ України, проведено маркетинговий аналіз насиченості вітчизняного фармацевтичного ринку ефективними протизапальними засобами системної та місцевої дії.

Ключові слова: раціональна фармакотерапія, нестероїдні протизапальні препарати, фармацевтичний ринок, лікарські форми системної та місцевої дії.

В останні роки у лікуванні ревматичних захворювань досягнуто суттєвих успіхів. Використання сучасних протиревматичних препаратів дозволило досягти зниження рецидивів захворювань у багатьох пацієнтів та покращити прогноз хвороби в цілому. Фармакотерапія запальних хвороб опорно-рухового апарату залишається однією з найбільш складних проблем медицини, а можливість повного «одужання» пацієнта — іноді безперспективною. За визначенням МОЗ України ревматоїдний артрит (РА) — аутоімунне захворювання з невідомою етіологією, для якого характерним є симетричний ерозивний артрит (синовіт) і широкий спектр позасуглобових (системних) проявів [6].

Захворювання на ревматоїдний артрит спричинене хронічним імунним запаленням. Патогенез захворювання складний і багато в чому недостатньо вивчений. Не дивлячись на це, до теперішнього часу добре відомі деякі ключові моменти у розвитку ревматоїдного запалення, що визначають основні методи його лікування (Рис. 1). Розвиток хронічного запалення у даному разі пов'язаний з активацією та проліферацією імунокомпетентних клітин (макрофагів, Т- і В-лімфоцитів), що супроводжується виділенням клітинних медіаторів — цитокінінів, факторів росту, молекул адгезії, а також синтезом аутоантитіл (наприклад, антицитрулінових антитіл)

і формуванням імунних комплексів (ревматоїдні фактори). Ці процеси призводять до формування нових капілярних судин (ангіогенез) і розростання сполучної тканини у синовіальній оболонці, активації циклооксигенази 2 (ЦОГ-2) із підвищенням синтезу простагландинів і розвитком запальних реакцій, до виділення протеолітичних ферментів, активації остеобластів, а в результаті — до деструкції нормальних тканин суглобів і виникнення деформації. Виходячи із патогенезу захворювання, стає очевидним, що ефективно впливати на розвиток захворювання можна на двох рівнях:

- пригнічуючи надлишкову активність імунної системи;
- блокуючи вироблення медіаторів запалення, у першу чергу простагландинів [1].

За рекомендаціями МОЗ України медикаментозне лікування хворих на РА включає застосування комплексної терапії препаратами з різними механізмами дії [4, 6]:

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП).

Базова терапія:

- препарати золота;
- антиметаболіти;
- салазо-сульфаніламідні препарати;
- циклоспорини;
- амінохінолонові препарати.

- 3. Біологічні агенти.
- 4. Глюкокортикоїди:
 - при неадекватному контролі активності НПЗП;
 - в якості «міст-терапії» на період очікування ефекту базових препаратів;
 - постійний прийом при неефективності базової терапії;
 - пульс-терапія (у тому числі комбінована) у разі тяжкого перебігу РА, наявності виражених системних проявів.
- 5. Препарати системної ензимотерапії.
- 6. Еферентні методи: плазмафорез, лімфоцитофорез, імуносорбція.
- 7. Локальна терапія: внутрішньосуглобове введення пролонгованих ГКС при персистувальному моно/олігоартриті, аплікація мазевих, гелевих форм на основі НПЗП, фізіотерапевтичні методи.

Остеоартроз (ОА) – хронічне прогресуюче захворювання суглобів невідомої етіології, що характеризується дегенерацією хряща зі структурними змінами субхондральної кістки, а також явним або прихованим помірно вираженим синовітом. В основі патогенезу остеоартрозу лежать порушення молекулярної структури гіалінового хряща. Головні механізми його розвитку пов'язані із дисбалансом процесів репарації та деградації у суглобовому хрящі, зниженням синтезу хондроцитами протеогліканів і колагену II типу. Особливе значення для нормального функціонування хряща має співвідношення у тканині колагену, протеогліканів, неколагенових глікопротеїдів і води. Ключова роль при цьому відводиться хондроцитам, що при остеоартрозі під дією будь-яких причин

(генетичні, механічні чинники, метаболічні розлади, відкладення кристалів тощо) починають синтезувати «неповноцінні» низькомолекулярні білки матриксу. Цілями фармакотерапії при остеоартрозі були та залишаються: усунення болю, збереження та покращення функції суглобів, боротьба із прогресуючою хворобою та функціональними порушеннями [4].

Метою даної роботи є обґрунтування раціональної фармакотерапії хворих на ревматичні захворювання сучасними ефективними лікарськими засобами системної та місцевої дії на основі системного маркетингового аналізу фармацевтичного ринку України.

Результати дослідження та їх обговорення

Пошуки раціональної фармакотерапії хворих на РА зумовлюють, на першому етапі, вивчення схем лікування хворих за рекомендаціями Міністерства охорони здоров'я України та маркетингові дослідження насиченості фармацевтичного ринку ефективними протизапальними засобами системної та місцевої дії.

Наводимо узагальнену схему лікування за рекомендаціями МОЗ України, що відповідає міжнародному досвіду лікування хворих на РА [2, 3, 7, 9].

Протизапальна та знеболювальна терапія:

- а) анальгетики – ненаркотичні, наркотичні (лише у разі неефективності або непереносимості інших препаратів, нетривало);
- б) НПЗП – препарати системної ензимотерапії; пролонговані форми глюкокортикостероїдів внутрішньосуглобового (за неефективності інших протизапальних препаратів; не більше 4 ін'єкцій на рік).

Рисунок 1



Основні ланки патогенезу ревматоїдного артрити

2. Хондропротектори (препарати уповільненої дії): пероральні та парантеральні.

3. Місцеве застосування мазевих і гелевих форм НПЗП.

4. Препарати, що покращують мікроциркуляцію.

5. Ортопедичне лікування.

6. Лікувальна фізкультура.

7. Фізіотерапевтичні процедури.

8. Санаторно-курортне лікування.

9. Хворі на остеоартроз та ревматоїдний артрит у період загострення захворювання, із вираженим синовітом, підлягають стаціонарному лікуванню у спеціалізованих ревматологічних відділеннях. У період ремісії хворі можуть знаходитися під наглядом лікаря-ревматолога за місцем проживання. Орієнтовна тривалість лікування у стаціонарних умовах (спеціалізовані ревматологічні відділення) — 10-14 днів за умови підбору адекватної ефективної фармакотерапевтичної програми, покращення клінічних і лабораторних показників захворювання. Як бачимо, фармакотерапія ревматичних захворювань різноманітна та потребує використання лікарських препаратів багатьох фармакологічних груп, серед яких вагоме місце посідають НПЗП.

Як відомо, РА та ОА характеризуються розвитком стійкого больового синдрому, що може бути спричинений різними чинниками. Дані, одержані при вивченні впливу болю на прогноз ОА і РА [8, 9], свідчать, що:

- близько 20% хворих не отримують адекватного лікування хронічного больового синдрому, таким чином рівень болю у них за 10-сантиметровою візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) складає 5 см і більше;
- хронічний біль при цих захворюваннях призводить до зменшення тривалості життя жінок у середньому на (10-12) років;
- тривалість життя людей похилого віку з РА або ОА більшою мірою залежить від інтенсивності болю, ніж від наявності супутніх потенційно загрожуючих життю захворювань.

Ризик прогресування хвороби в однаковій мірі пов'язаний із больовим синдромом, як і зі змінами у суглобах, підтвердженими рентгенологічними даними. Раннім ефектом хронічного болю є збільшення катаболічних потреб, що призводить до порушення загоєння та регенерації тканин. Тривалий біль спричинює тривогу, депресію, порушує сон, що у свою чергу, посилює біль.

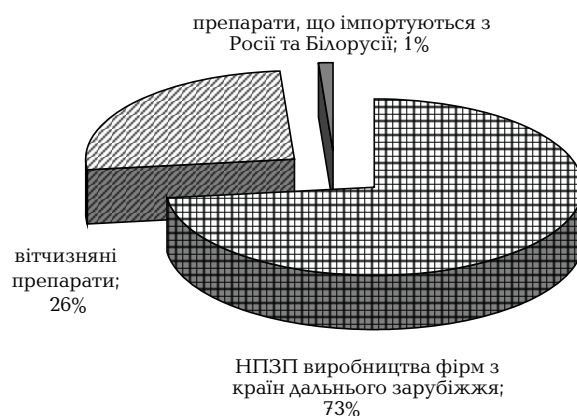
Хронічний біль через зменшення кількості клітин — природних кілерів призводить до зниження імунітету. Зрозуміло, що при РА, те-

рапія якого включає потужні імуносупресорні засоби, небажаним є порушення імунної відповіді через біль.

Для лікування больового синдрому при РА та ОА, у першу чергу, використовують НПЗП як найбільш «симптоматичні» лікарські засоби при ревматичних хворобах [3]. Це визначається унікальним поєднанням протизапальних, анальгетичних, жарознижувальних і антитромботичних властивостей НПЗП, що перекривають майже весь спектр основних симптомів, найбільш характерних для зазначених вище захворювань. Більше 2/3 пацієнтів, які страждають на РА та ОА, надають перевагу НПЗП, не дивлячись на інформованість про їх побічні ефекти [2].

Аналіз асортименту НПЗП проводили серед препаратів, що відносяться до групи М 01 — протизапальні та протиревматичні засоби (за АТС — класифікацією), а саме - групи М 01А-нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. На етапі маркетингового аналізу для дослідження фармацевтичного ринку України даної групи препаратів ми використовували електронну програму компанії SMD. Дослідження проводили на кафедрі організації та економіки фармації Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця. За результатами здійсненого маркетингового аналізу встановлено, що НПЗП виробництва підприємств із країн близького зарубіжжя займають незначний сегмент на фармацевтичному ринку України, які представлені переважно російськими дистриб'юторами («Фармасайенс») і білоруськими («Белмедпрепарат») виробниками (Рис. 2).

Рисунок 2



Асортимент нестероїдних протизапальних препаратів імпортного та вітчизняного виробництва на фармацевтичному ринку України (у відсотках)

Встановлено, що весь арсенал НПЗП на вітчизняному фармацевтичному ринку сягає

380 торгових назв та 543 лікарських форм. Найбільша частка досліджуваного асортименту припадає на препарати, що імпортуються із країн Західної Європи.

Значний сегмент вітчизняного ринку НПЗП (більше 40 %) належить препаратам - похідним фенілоцтової кислоти, де міцні позиції лідера займає диклофенак (33.68 %); потім ідуть група оксикамів — препарати, що містять піроксикам (12.89 %); препарати пропіонової кислоти, основу асортименту яких складають лікарські засоби ібупрофену (12.37 %); препарати німесуліді складають 10.79 % всього асортименту [7].

Існують різні підходи до терапії пацієнтів із запальним суглобовим синдромом. У разі гострого запального суглобового синдрому (в основному пацієнти із гострим боєм у результаті травми) терапія короткочасна, головна вимога - максимальна ефективність зі швидким досягненням клінічного результату. При хронічному ж запальному суглобовому синдромі, що спостерігається у хворих на РА та ОА, терапія тривала (більшість хворих потребує терапії протягом всього життя), основна вимога до терапії — безпека. Саме тому серед зазначеного контингенту хворих є актуальним застосування НПЗП місцевої дії [7].

Переваги використання лікарських форм для місцевого застосування полягають в їх відносній простоті застосування та безпеці, поєднанні місцевої та резорбтивної дій при слабо вираженій системній дії і, як наслідок, для та-

ких препаратів виявлено значно менше побічних ефектів, у першу чергу, з боку шлунково-кишкового тракту [10].

Крім того, застосування лікарських форм для місцевої дії на тривалий час забезпечує високу концентрацію діючих речовин безпосередньо в місці нанесення препарату, дозволяє в одному препараті використовувати декілька активних речовин із різним механізмом і спрямованістю лікувальної дії, дозволяє досягти пролонгованої дії, зменшити дозу та тривалість прийому НПЗП системної дії [5].

У зв'язку з цим було проведено аналіз вітчизняного ринку НПЗП за лікарськими формами (Рис. 3).

Як видно із Рис. 3, значний сегмент (61 %) ринку складають таблетки, капсули, драже,

Рисунок 3



Розподіл НПЗП на фармацевтичному ринку України за лікарськими формами

Таблиця

Асортимент лікарських засобів виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», що застосовуються у фармакотерапії хворих на ревматоїдний артрит

№ пп	Код АТС	Назва лікарського засобу	INN	Рецепт/без рецепта
1	H02A B02	Дексаметазон-Дарниця, розчин для ін'єкцій, 4 мг/мл, по 1 мл, № 5	dexamethasone	Rx
2	H02A B02	Дексаметазон-Дарниця, таблетки, 0.5 мг, № 50	dexamethasone	Rx
3	M01A B05	Диклофенак-Дарниця, розчин для ін'єкцій, 25 мг/мл, по 3 мл, № 10	diclofenac	Rx
4	M01A B05	Диклофенак-Дарниця, розчин для ін'єкцій, 25 мг/мл, по 3 мл, № 5	diclofenac	Rx
5	M01A B05	Диклофенак-Дарниця, таблетки в/о, 25 мг, № 30	diclofenac	Rx
6	M01A E01	Ібупрофен-Дарниця, таблетки, 200 мг, № 50	ibuprofen	OTC
7	M01A B15	Кетолонг-Дарниця®, розчин для ін'єкцій, 30 мг/мл, по 1 мл, №10	ketorolac	Rx
8	M01A B15	Кетолонг-Дарниця®, таблетки, 910 мг, № 10	ketorolac	Rx
9	M01A G01	Мефенамінова кислота-Дарниця, таблетки, 500 мг, № 20	mefenamic acid	OTC
10	N02B E01	Парацетамол-Дарниця, таблетки, 200 мг, № 10	paracetamol	OTC
11	H02A B06	Преднізолон-Дарниця, таблетки, 5 мг, № 40	prednisolone	Rx
12	M01A X17	Ремісид, гель, 10 мг/г, 30 г туба	nimesulide	Rx
13	MO2A A10	Ф-гель®, гель, 25 мг/г, 30 г туба	ketoprofen	OTC

гранули; 18 % - ін'єкційні розчини та порошки для їх приготування; 5 % - супозиторії; 13 % - мазі, гелі, креми, пластирі, та 3 % - суспензії для орального застосування.

Враховуючи взятий в Україні курс на імпортозаміщення, нами здійснено маркетинговий аналіз фармацевтичного ринку НПЗП національних виробників, серед яких визначальні позиції займає ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» (Таблиця).

Із даних, наведених у Таблиці, видно, що асортимент лікарських засобів, що виробляє вітчизняний виробник (на прикладі ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»), представлений переважно препаратами на основі обмеженої кількості діючих речовин і потребує подальшого розширення. Це, у свою чергу, надасть можливість вітчизняним виробникам забезпечити населення України сучасними, якісними, безпечними та доступними лікарськими засобами для лікування РА.

Висновки

Раціональна фармакотерапія ревматичних захворювань є комплексною і потребує використання лікарських препаратів багатьох фармакологічних груп, серед яких НПЗП є найбільш використовуваними. Із метою зниження побічної дії НПЗП на організм пацієнта перспективним у комплексному лікуванні є застосування препаратів місцевої дії.

Враховуючи наявність виробничої бази для випуску вітчизняних НПЗП, необхідно розширити асортимент ефективних, безпечних і доступних препаратів загальної і місцевої дії для раціональної фармакотерапії хворих. Поява якісних та відносно недорогих НПЗП збільшить доступність адекватної терапії для хворих на РА і ОА, які потребують тривалого лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Каратаев Д.Е. Основные тенденции и вариабельность эволюции ревматоидного артрита: результаты многолетнего наблюдения / Д.Е. Каратаев // Научно-практическая ревматология. — 2004. — № 1. — С. 8-14.
2. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты в ревматологии / Е.Л. Насонов // Лечащий врач. — 2006. — № 2. — С. 50-53.
3. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты при ревматических заболеваниях: стандарты лечения / Е.Л. Насонов // РМЖ. — 2001. — № 7-9. — С. 265-270.
4. Насонов Е.Л. Лечение ревматоидного артрита: современное состояние проблемы / Е.Л. Насонов // Рос. междунар. журн. — 2006. — № 14 (8). — С. 573-577.
5. Шуба Н.М. Эффективность и безопасность НПВП в свете клинических исследований / Н.М. Шуба // Здоров'я України. — 2008. — № 21 — 24 (204 — 205). — С. 34-35.
6. Шуба Н.М. Сучасний погляд на механізм застосування глюкокортикостероїдів у лікуванні пацієнтів з ревматичними захворюваннями / Н.М. Шуба // Укр. ревматол. журн. — 2004. — № 1(15) — С. 1-7.
7. Чичасов Н.В. Локальная противовоспалительная и анальгетическая терапия суставов и периартикулярных

тканей / Н. В. Чичасов // Трудный пациент. — 2005. — № 6. — С.24-30.

8. Чичасов Н.В. Нимесулид в лечении хронических заболеваний суставов / Н.В. Чичасов, Г.Р. Имамгдинова, Е.Л. Насонов // Лечащий врач. — 2008. — № 4. — С. 75-78.

9. Lipman A.G. Rheumatoid arthritis: Newest strategies to control the pain / A.G. Lipman // Consultant. - 1999. — P. 1228-1244.

10. Moore R.A. Quantitive systemic review of topical applied NSAID / R.A. Moore // BMJ — 1998. — P. 316.

УДК 616.72-002.77-085 + 615.454

Резюме

Загорий Г.В., Довжук В.В.

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца

Исследование медикаментозного обеспечения лечения больных ревматоидным артритом в Украине

Освещена проблема заболеваемости населения Украины ревматоидным артритом и остеоартрозом. Проведен поиск рациональной фармакотерапии больных данными заболеваниями, изучены схемы лечения согласно рекомендациям МЗ Украины, а также проведен маркетинговый анализ насыщенности фармацевтического рынка Украины эффективными противовоспалительными средствами системного и местного действия.

Ключевые слова: рациональная фармакотерапия, нестероидные противовоспалительные препараты, фармацевтический рынок, лекарственные средства системного и местного действия.

УДК 616.72-002.77-085 + 615.454

Summary

Zagoriy G.V., Dovzhuk V.V.

P.L. Shupic National Medical Academy of Post-graduate Education

Bogomolets National Medical University

Study of medical providing for the treatment of patients with rheumatoid arthritis in Ukraine

The problem of a disease of the population of Ukraine with rheumatoid arthritis and osteoarthritis has been shown. A search for a rational pharmacotherapy of patients with these diseases has been conducted; treatment regimen as recommended by the Ministry of Health of Ukraine has been studied; and also marketing analysis of the Ukrainian pharmaceutical market saturation with effective anti-inflammatory drugs of systemic and local effects have been conducted. Rational pharmacotherapy of rheumatic diseases was complex and required the use of drugs of many pharmacological groups, among which were the most commonly used NSAIDs. In order to reduce the side effects of NSAIDs, the perspective in treatment was the use of topical preparations. Taken into the account the availability of manufacturing facilities for the production of domestic NSAIDs, the range of effective, safe and affordable drugs with systemic and local effects should be expanded. The emergence of high-quality and relatively inexpensive NSAIDs expanded the availability of adequate therapy for patients with rheumatoid arthritis who required long-term treatment.

Keywords: rational drug therapy, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), the pharmaceutical market, drugs with systemic and local effects.

Загорій Геннадій Володимирович. К.фарм.н. Доцент Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика.

Довжук Вікторія Валентинівна. Ассистент кафедри організації та економіки фармації Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Аналiтичний огляд

УДК 615.32:577.127.4

Литвиненко В.И., Попова Т.П., Дихтярев С.И.,
Попова Н.В., Маслова Н.Ф., Георгиевский В.П.

Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств и
медицинской продукции»

Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества
лекарственных средств»

Национальный фармацевтический университет

Природные аураноиды, их классификация, распространение и применение

Приведен литературный обзор по ряду классов аураноидов, их распространению, выделению, идентификации и химической классификации. Представлен гипотетический механизм образования ауранов в растениях. Показаны перспективы их применения в медицине.

Ключевые слова: природные аураноиды, классификация, ингибирование фосфодиэстераз.

Аураны — отдельный класс природных флавоноидов с пятичленным фурановым С-кольцом, производные 2-бензиден кумаранона или 2-бензфуранона [1].

Первые упоминания об ауранах относятся к 40-м годам XX века, когда в цветках многих видов *Coreopsis* L. и других растений стали обнаруживать флавоноиды, обуславливающие различные оттенки желтого цвета лепестков. При дальнейшем изучении установлено, что распространены аураны, в основном, в растениях семейств астровых, бобовых, норичниковых и в бурой морской водоросли *Spatoglossum variabile* Figari & De Notaris [1, 2, 12, 13, 38, 42]. По внешнему виду выделенные соединения окрашены в желтый или желто-оранжевый цвет [17]. Эти пигменты назвали антохлорами. В дальнейшем установлено, что антохлоры представляют собой смесь из флаванонов, халконов и ауранов. Аураны вначале характеризовали как бензалкумараноны. В Украине аураны череды (*Bidens tripartata* L.) впервые выделили и исследовали М.И. Борисов, А.Г. Сербин и другие [6, 9-11]. Была идентифицирована цепочка биосинтетически родственных соединений — халконы (бутеин и оканин), изомерные им флаваноны (бутин и изооканин), аураны (сульфуретин и маритиметин) и флавоны (лютеолин) [11]. Антохлоры череды относятся к производным резорцина по А-кольцу или к 5-дезоксифлавоноидам. Такие флавоноиды имеют необычные свойства, которые проявляются в легком превращении халконов во флаваноны и аураны. Вторая особенность выделенных ауранов проявляется в относительно легком гидроксилровании под влиянием кис-

лорода воздуха и ферментов в пара-положении к 5-незамещенному углероду А-кольца [34, 35, 43]. Таким образом, бутеин охарактеризован как 2,4,3',4'-тетрагидроксихалкон, а оканин — как 2,3,4,3',4'-пентагидроксихалкон. Флаванон бутин идентифицирован как 7,3',4'-тригидроксифлаванон (изомерный бутеину), а изооканин — как 7,8,3',4'-тетрагидроксифлаванон (изомерный оканину). Показано, что ауран сульфуретин (6,3',4'-тригидроксиауран) изомерный флаванону бутеину, а ауран маритиметин (6,7,3',4'-тетрагидроксиауран) изомерный флаванону изооканину [11].

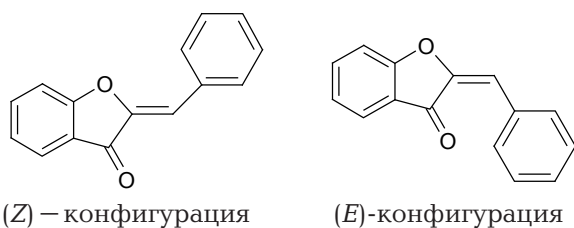
Целью настоящей работы является анализ научной литературы по распространению, выделению и идентификации отдельного класса природных флавоноидов — ауранов, определение роли халкона в механизме образования различных классов флавоноидов, в том числе и аураноидов, представление перспектив применения данных соединений для лечения различных заболеваний.

Принимая во внимание постулат относительно общности халкона как единого предшественника в образовании флавоноидов, мы предполагаем, что каждый из классов образуется из гидроксихалконов при определенной степени его окисления по пропановому фрагменту при биохимических реакциях, катализируемых соответствующими ферментными системами, например нативной халконазой [5]. При этом, в первую очередь, проходит реакция гидратации по двойной связи пропанового фрагмента с атакой по β- или α- углероду с присоединением гидроксила воды по β- или α- углероду. Последующая дегидратация приводит к образованию

циклических пирановых производных при взаимодействии β -гидроксила с 2-гидроксигруппой А-кольца или фурановых производных — в аналогичной реакции α -гидроксила.

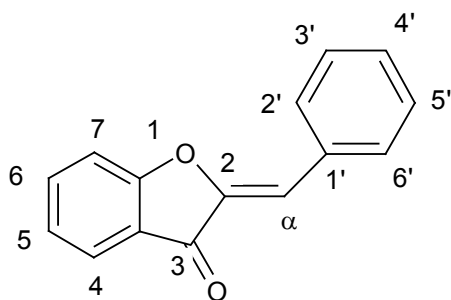
Во втором варианте возможно окисление по β - или α -углероду халкона. Окисленный халкон в результате кето-энольной таутомерии может образовать β - или α -кетопроизводные. Гидратация кетохалконов приводит к образованию кеталей с последующей дегидратацией и образованием циклических пирановых или фурановых полукеталей. Последующая дегидратация полукеталей является этапом в преобразовании циклических производных с двойной связью в пирановых гетероциклах или экзоциклической в фурановых производных [8]. Среди 1,3-дифенилпропаноидов на стадии 2-гидроксиалканоидов при циклизации и образуются классы ряда аураноидов, а пропановый фрагмент участвует в образовании фуранового гетероцикла С.

Таким образом, ауруны - гетероциклические соединения, которые относятся к семейству флавоноидов [30]. Молекулы их находятся в виде двух изомеров с (*E*) - и (*Z*) конфигурациями:



Скелетная структура (*Z*) и (*E*) аурунов на Рис. 1 приведена с нумерацией атомов, используемой для спецификации производных и начинается с кислородного гетероатома, переходя на экзоциклический углеродный атом и далее - на кетогруппу и атомы А-кольца от С-4 до С-7. В В-кольце нумерация идет цифрами со штрихом (С-1'-С-6'). При этом промежуточный С-атом остается необозначенным [30]. Для устранения этого недостатка Veitch N.C. с сотр. предлагают его отмечать как α -углеродный атом [39].

Рисунок 1



2-Бензилиден-1-бензофуран-3-он

Молекула ауруна содержит бензофурановый и бензилиденный фрагменты, связанные в положении С-2. В аурунах халконоподобная группа закрыта в 5-членном кольце вместо 6-членного кольца, более типичного для других классов флавоноидов.

Таким образом, ауруны, в целом, можно рассматривать как производные 2-бензилиден кумарана или 2-бензфурана.

Вероятно, более правильным назвать семейство этих производных (классов) *рядом* классов аураноидов [36]. Это предположение в последнее время находит поддержку и в работе Muhammad I. [27], который наряду с аурунами упоминает аурунолы (α -гидроксиауранон) и аурунолы (точнее, β -кетонаураноны).

Ряд классов аураноидов начинается с класса ауруна, как первого из производных от халконов [24, 29], далее аураноны - с восстановленной двойной связью между α - и β -углеродными атомами; аурунолы — с восстановленной до гидроксила кетогруппой С-цикла; ауранолы — с восстановленной двойной связью в аурунолах, ауруны — ауруны с восстановленной кетогруппой С-цикла до CH_2 группы и аураны — с восстановленной двойной связью у аурунах.

В последние годы описан и новый класс — изоауруны, в которых кетогруппа смещена на место С-2 или С- α , а бензилиденный фрагмент - на место кетогруппы (С-3) [23, 33.1]. Изоауруны по химической классификации относят к 3-(фенилэтилен)бензофуран-2(*H*)-онам [27, 38].

В растительных источниках изоауруны встречаются как геометрические изомеры в (*Z*) и (*E*) конфигурациях [23]. Нумерация в А- и В-кольцах аналогична с аурунами. В этиленовом фрагменте углеродный атом у А-кольца обозначается как α , а соседний — как β [24].

Из производных изоаурунов в литературе упоминаются природные и синтетические изоауруновые агликоны, например, 4',6-дигидрокси-4-метоксиизоаурун из семян *Trichosanthes kirilowii* Maxim. [15], изоауростатин или 6,4'-дигидроксиизоаурун из *Thermomonospora alba* (Locci et al.) Cross and Goodfellow [37]. Описан также и изоауруновый гликозид птерокарпозид или 7-С- β -D-глюкопиранозид 6,4'-дигидроксиизоауруна или 4-(4-гидроксибензилиден)-6-гидроксибензо-2(3*H*)фурана из древесины *Pterocarpus marsupium* Rox. [21].

Таким образом, можно отметить как минимум 6-7 основных классов аураноидов: ауруны, дигидроауруны или аураноны, аурунолы, ауранолы, ауруны, аураны и изоауруны. Кро-

ме того, каждый из основных классов представлен дополнительными классами образовавшихся при введении гидроксид- и кетогрупп у С- α и С- β . Например, β -гидроксиаурон при кето-энольной изомеризации переходит в β -кетонауранон, 2-гидроксиаурон переходит в 2-гидроксиауранон в результате перемещения атома водорода от С- α к С- β . Большинство ауранонов находится в (Z)-конфигурации, которая является более устойчивой конфигурацией согласно [1, 23], но есть также некоторые аураноны в (E)-конфигурации, например (E)-3'-O- β -D-глюкопиранозид-4,5,6,3',4'-пентагидрокси-7,2'-диметоксиаурон, выделенный из *Gomphrena agrastis* Mart. [21].

В связи с вышеизложенным, в ряду аураноидов можно выделить более 30 классов (Табл. 1).

К настоящему времени из природных аураноидов, наряду с ауранонами в виде агликонов и гликозидов, описаны метильные и пренильные производные, при этом отмечены α -ауранолы (2-гидроксиауранон), а также димерные производные из двух молекул аурана, двух молекул ауранола, ауранола с флаваноном и ауранола с изофлаваноном [15, 16, 38, 39].

Первое ауранольное производное было выделено в виде гликозида из растений семейства крушиновых на основе мезопсина или 2,4,6,4'-тетрагидрокси-2-бензилкумаранона. Говетрихозиды С (4-O-глюкозид мезопсина) и D (4-O-глюкозидо, 4'-O-рамнозид мезопсина) получены из коры *Hovenia trichocarpa* Thunb. наряду с мезопсином [38]. Мезопсин-6-O-глюкозид был получен из коры корней *Ceanothus americanus* Smith, R.W. Эти соединения проявляют ингибирующее действие на рост грамотрицательных анаэробных перидонтальных патогенов и грамположительных карциногенных бактерий [25].

Исследованы хемопреентивные свойства ауранонов и изоауранонов. Показано, что они могут быть перспективны в создании лекарственных средств для лечения ряда опухолевых заболеваний [24].

Патентами защищены данные о способности природных ауранонов и их полусинтетических производных модулировать эстрогенные рецепторы, предложено их использование для лечения болезней, связанных с гормональными нарушениями [18].

Показано также, что аураноны проявляют себя как селективные ингибиторы фосфодиэстераз при лечении неврологических и других заболеваний [19, 22].

Фосфодиэстеразы (ФДЭ) — группа ферментов, гидролизующих фосфодиэфирную связь (под-подкласс К.Ф. 3.1.4.), они относятся к семейству металлофосфогидролаз, включающему ДНКазы, РНКазы, цАМФ—фосфодиэстеразы, цГМФ—фосфодиэстеразы, фосфолипазу С и фосфолипазу D [33]. Фосфодиэстеразы гидролизуют циклические нуклеотиды цАМФ и 3',5'-гуанозинмонофосфат (цГМФ) до соответствующих неактивных 5' и, таким образом, играют ключевую роль в регулировании внутриклеточных уровней вторичных метаболитов [26, 31, 32]. Установлено, что ингибиторы ФДЭ могут быть ноотропными агентами, способствующими усилению познавательных функций. В настоящее время описано 11 типов ФДЭ (которые, в свою очередь, подразделяются на 21 подтип). Изоферменты ФДЭ играют важную роль в сокращении гладкой и поперечнополосатой мускулатуры, регулировании тонуса сосудов, функции эндокринных и других органов [3].

Ингибиторы ФДЭ-1 признаны в качестве кардиопротекторных и сосудорасширяющих элементов [4].

Ингибиторы ФДЭ-3 могут расслаблять гладкие мышцы сосудов и дыхательных путей, тормозить увеличение количества тромбоцитов и вызывать липолиз. Подобные эффекты действия ингибиторов ФДЭ-3 могут быть использованы для разработки лекарственных средств, применяемых для профилактики и лечения ИБС [3].

Ингибиторы ФДЭ-4 описаны для лечения воспалительной болезни дыхательных путей (астма); депрессии и улучшения памяти. ФДЭ-4 — наибольшее подсемейство фосфодиэстераз с более чем 35 идентифицированными к настоящему времени различными изоформами [3, 4].

Ингибиторы ФДЭ предлагают для профилактического лечения диабета типа 2 и снижения массы тела [3, 4].

В качестве ингибиторов фосфодиэстераз исследованы извлечения из растений, содержащих аураноны [19, 40]. В частности, предлагается использовать отвары из корневищ ряда видов сассапириля (*Smilax* L.), экстракты из надземной части кореопсиса (*Coreopsis* L.), травы череды (*Bidens* L.), львиного зева (*Antirrhinum* L.) и других растений, а также индивидуальные аураноны типа гиспидола из сои, маритиметина из череды, ауриозидина из львиного зева и др. [20].

С другой стороны, аураноны исследованы как модуляторы эстрогена, предложено их использование при болезнях, связанных с нарушениями эндокринной системы [18].

Данная система модуляции эстрогена дала начало развитию нового класса лекарственных

Таблица 1

Природные аураноиды различных классов [8, 34, 38]

№	Тривиальное название	Химическая структура	Источник выделения	Литература
<i>1. класс - аураны</i>				
1	гиспидол	6,4'-дигидроксиаурон	<i>Glycine max</i> (L.) Merr., <i>Lygos raetam</i> (Forssk.) Webb.	6, 31
2.	сульфуретин	6,3',4'-тригидро-ксиаурон	<i>Bidens tripartita</i> L., <i>Dahlia variabilis</i> Desf. <i>Cosmos sulphureus</i> Cav.	31
3.	сульфуреин	6- <i>O</i> -глюкозид сульфуретина	<i>Coreopsis bigelovii</i> (A. Gray) Voss, <i>Zinnia lineareis</i> Kunth.	31
4	паласитрин	6,3'-ди- <i>O</i> -глюкозид сульфуретина	<i>Butea frondosa</i> Roxb.	31
5.	ликоагроаурон	6,3',4'-тригидрокси-7- пренилаурон	<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.	31
6.	лептозидин	4,3'4'-тригидрокси-3- метоксиаурон	<i>Coreopsis grandiflora</i> Hogg. ex Sweet. <i>Coreopsis tinctoria</i> Nutt., <i>Vaccinium oxycoccus</i> Gilib., <i>Flemingia strobilifera</i> (L.) W.T. Aiton	31
7.	лептозин	6- <i>O</i> -глюкозид лептозида	<i>Coreopsis lanceolata</i> L.	31
8.		4,6,4' – тригидрокси-аурон	<i>Asparagus gonocladus</i> Baker.	31
9.		6- <i>O</i> -рамнозид 4,6,4' – тригидроксиаурана	<i>Limonium</i> L. sp., <i>Pterocarpus marsupium</i> Roxb.	31
10	каулесауронезид	4,6-ди- <i>O</i> -глюкозид 4,6,4' – тригидрокси-аурана	<i>Asarum longerhorozomatosum</i> L.	31
11	антиарон А	4,6,3',4'-тетрагидро-кси-5,2- дипренилаурон	<i>Antiaris toxicaria</i> (Pers.) Lesch.	31
12	антиарон В	4,6,3',4'-тетрагид-рокси-2',5'- дипренилаурон	<i>Antiaris toxicaria</i> (Pers.) Lesch.	31
13	аурезидин	4,6,3',4-тетрагидроксиаурон	<i>Antirrhinum majus</i> L., <i>Citrus medica</i> L., <i>Cyperus elecharis</i> R. Br.	31
14	ауреузин	6- <i>O</i> -глюкозид аурезидина	<i>Antirrhinum majus</i> L., <i>Linaria maroccana</i> Hook.f.	31
15	цернуозид	4- <i>O</i> -глюкозид аурезидина	<i>Mussaenda insitissima</i> Wall., <i>Oxalis cernua</i> Thunb., <i>Limonium bonduellii</i> (F. Lestib.) Kuntze	31
16		4,6- <i>O</i> -диглюкозид аурезидина	<i>Mussaenda insitissima</i> Wall.	31
17	брактеатин	4,6,3',4',5'-пентагидроксиаурон	<i>Helichrysum bracteatum</i> (Vent.) Pers.	31
18	брактеин	4- <i>O</i> -глюкозид брактеатина	<i>Helichrysum bracteatum</i> (Vent.) Pers.	31
19		6- <i>O</i> -глюкозид брактеатина	<i>Antirrhinum majus</i> L., <i>Linaria</i> L. sp.	31
20	маритиметин	6,3,4-тригидрокси-7- пренилаурон	<i>Coreopsis maritima</i> (Nutt.) Hook.f., <i>Coreopsis tinctoria</i> Nutt., <i>Coreopsis gigantea</i> (Kellogg) H.M.Hall, <i>Baeria chrysostoma</i> Fisch. & C.A. Mey, <i>Bidens bipinnata</i> L.	4, 31
21	маритимеин	6- <i>O</i> -глюкозид маритиметина	<i>Coreopsis maritima</i> (Nutt.) Hook.f., <i>Coreopsis tinctoria</i> Nutt., <i>Baeria chrysostoma</i> Fisch. & C.A. Mey.	31

Таблица 1 (продолжение)

№	Тривиальное название	Химическая структура	Источник выделения	Литература
22	гамилтрон	3',4'-дигидрокси-4,5,6-триметоксиаурон	<i>Uvaria hamiltonii</i> Hook.f.& Thom.	31
23		4-О-рамнозид-4,6,4,-тригидрокси-7-метилаурон	<i>Pterocarpus marsupium</i> Roxb.	31
24		4-хлораурон	<i>Spatoglossum variabile</i> Figari et De Notar.	18
2 класс - 3 – гидроксиаураноны				
3 класс – аураноны				
25		6,3',4'-тригидроксиауранон		(x)
4 класс - 2-гидроксиаураноны (ауранолы) (x)				
26	мезопсин	2,4,6,4'-тетрагидроксиауранон		(x)
27		4-хлор-2-гидроксиауранон	<i>Spatoglossum variabile</i> Figari et De Notar.	11
28	амаронол А	2,4,6,3',4',5'-гексагидроксиауранон	<i>Pseudolarix amabilis</i> (J. Nelson) Rehder.	4
29	амаронол В	2,4,6, 3',5'-пентагидрокси-4'-метоксиауранон	<i>Pseudolarix amabilis</i> (J. Nelson) Rehder.	6, 31
5 класс - 3-гидроксиаураноны				
30		3,4,6,4'-тетрагидро-ксиауранон		(x)
6 класс – 2,3-дигидроксиаураноны				
31		2,3,4,6,4'-пентагидроксиауранон		(x)
7 класс — 3,3-дигидроксиаураноны (x)				
32		3,3,4,6,4'-пентагидроксиауранон		x)
8 класс - 3-кетонаураноны				
33		4,6,4'-пентагидрокси-3-кетонауранон		(x)
9 класс — ауранолы (x)				
10 класс - 2-гидроксиауранолы (x)				
11 класс 3-гидроксиауранолы (x)				
12 класс - 2,3-дигидроксиауранолы (x)				
13 класс — 3-кетонауранолы (x)				
14 класс — ауренолы (x)				
15 класс - 2-гидроксиауренолы (x)				
16 класс – 3-гидроксиауренолы (x)				
17 класс - 2,3-дигидроксиауренолы (x)				
18 класс - 3,3-дигидроксиауренолы (x)				
19 класс - 3-кетонауренолы (x)				
20 класс – аурены (x)				
21 класс - 2-гидроксиаурены (x)				
22 класс - 3-гидроксиаурены (x)				
23 класс - 2,3-дигидроксиаурены (x)				
24 класс - 3,3-дигидроксиаурены (x)				
25 класс - 3-кетонаураноны (x)				
26 класс – аураны (x)				
27 класс - 2-гидроксиауран (xx)				
28 класс - 3-гидроксиаураны (xx)				
29 класс - 2,3-дигидроксиаураны (xx)				
30 класс - 3,3-дигидроксиаураны (xx)				
31 класс - 3-кетонаураны (xx)				

Примечания:

(x) — прогнозируемые классы с известными производными;

(xx) — прогнозируемые классы с неизвестными производными.

средств названных «селективные модуляторы рецептора эстрогена или «SERMs», которые могут быть использованы для профилактики и лечения остеопороза, злокачественной гипокальцемии, потери костной массы или переломов кости, при пародонтальной болезни или потери зубов [19].

Таким образом, модуляторы эстрогена могут быть полезны для улучшения познавательных функций или лечения возрастного умеренного ухудшения познавательных функций, ухудшения и дефицита внимания, расстройств сна, раздражительности, рассеянного склероза и болезни Паркинсона. Из исследованных средств предложены извлечения из корневищ видов сассапарилы и других растений, содержащих ауроны, а также индивидуальные природные ауроны для лечения заболеваний, обусловленных дисфункцией рецепторов эстрогена [3, 4].

В работах отечественных фармакологов подтверждены кардиопротекторные свойства извлечений из травы череды трехраздельной, содержащих ауроны [7]. По аналогии с другими классами флавоноидов предполагают, что ауроны могут иметь и более широкие биологические свойства [14, 41], например, противовирусные при гепатите С [41].

Исследована эффективность ауранов при лечении опухолевых, нейродегенеративных и других заболеваний. Показано, что природные ауроны более активны, чем флавоны и халконы [14, 23].

Выводы

1. Аураноиды представляют отдельный ряд классов природных флавоноидов с пятичленным фурановым С-кольцом, в целом, их можно рассматривать как производные 2-бензилиденкумаранона или 2-бензфуранона.

2. Установлено, что образование и распределение ауранов происходит в основном, в растениях семейств Астровые, Бобовые, Норичниковые, а также в отдельных видах бурых водорослей.

3. Предложен гипотетический механизм образования аураноидов в процессе биосинтеза в растениях.

4. Показано применение потенциальных лекарственных средств на основе аураноидов как селективных ингибиторов фосфодиэстераз, а также их использование в лечении неврологических состояний и других заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ауроны [Электронный ресурс]. — Режим доступа // <http://www.9lc.com/auroni.html>
2. Ауроны [Электронный ресурс]. — Режим доступа // <http://www.ngpedia.ru/id124262p3.html>

3. Бакшеев В.И. Ингибиторы фосфодиэстеразы - реалии и перспективы использования в клинической практике (прошлое, настоящее и будущее силденафила) / В.И. Бакшеев, Н.М. Коломоец // Клиническая медицина. - 2007. - № 3. - С. 4-11.
4. Бакшеев В.И. Ингибиторы фосфодиэстеразы - реалии и перспективы использования в клинической практике (прошлое, настоящее и будущее силденафила) / В.И. Бакшеев, Н.М. Коломоец // Клиническая медицина. - 2007. - № 4. - С. 8-17.
5. Запрометов М.Н. Фенольные соединения растений и их биосинтез. - / М.Н. Запрометов: ВИНТИ, 1988. - 188 с. (Итоги науки и техники. Биол. Химия. Т. 27.).
6. Крикова А.В.. Состав и биологические свойства полифенолов череды трехраздельной / А.В. Крикова // Фармация. - 2008. - № 1. - С. 33-35.
7. Крикова А.В. Экспериментально-теоретическое обоснование кардиопротективных свойств индивидуальных соединений и фитоконплексов полифенольной природы: автореф. дисс. на соискание степени канд. фармацевт. наук / А.В. Крикова. - Пятигорск, 2012. - 20 с.
8. Литвиненко В.И. Природные флавоноиды / В.И. Литвиненко // Технология и стандартизация лекарств: [сб. научн. тр. / под ред. академика ИА Украины В.П. Георгиевского и проф. Ф.А. Конева]. - Харьков: ООО «РИРЕГ», 1996. - С. 103-151.
9. Сербин А.Г. Химическое исследование фенольных соединений череды трехраздельной: автореф. дисс. на соискание степени канд. фармацевт. наук / А.Г. Сербин. - Харьков, 1972. - 22 с.
10. Сербин А.Г. Флавоноиды *Bidens tripartata* / А.Г. Сербин, М.И. Борисов, В.Т. Чернобай // Химия природ. соедин. - 1975. - № 2. - С. 144-147.
11. Сербин А.Г. Фитохимическое изучение некоторых представителей родов ольха, череда и тысячелистник, и создание на их основе препаратов антибактериального, противовоспалительного и гемостатического действия: - дисс. ... доктора фарм. наук / А.Г. Сербин. - Х., 1989. - 367 с.
12. Atta-ur-Rahman M.I. Two new aurones from marine brown alga *Spatoglossum variable* / M.I. Atta-ur-Rahman, S. Choudhary, A.M.K. Hayat // Chem. Pharm. Bull. - 2001. - Vol. 49. - P. 105-107.
13. Bate-Smith E.C. Benzalcoumaranones / E.C. Bate-Smith, T.A. Geissman // Nature. -1951. - Vol. 167. - P. 688.
14. Boumendjel A. Aurones: a subclass of flavones with promising biological potential / A. Boumendjel // Curr. Med. Chem. - 2003. - Vol. 10, № 23. - P. 2621-2630.
15. Dat N.T. An isoaurone and other constituents from *Trichosanthes kirilowii* seeds inhibit hypoxia-inducible factor-1 and nuclear factor-kappaB. / N.T. Dat, X. Jin, Y.S. Hong [et al.] // J. Nat. Prod. - 2010. - Vol. 73, № 6. - P. 1167-1169.
16. Ferreira E.O. A new heptasubstituted (E)-aurone glucoside and other aromatic compounds of *Gomphrena agrestis* with biological activity / E.O. Ferreira, M.J. Salvador, E.M. Pral // Zeitschrift fur Naturforschung. Journal of biosciences. - 2004. - Bd. 59, № 7-8. - S. 499-505.
17. Geissman T.A. The Chemistry of Flavonoid compounds. / T.A. Geissman - Oxford: Pergamon press, 1962. - 667 p.
18. Pat. US 2010/0267822 A1. Aurones estrogen receptor modulators and their use in sex hormone dependent disease / A. George, B. Kopcke, E. Roemer. - US CL. 514/470; 549/466. - 2010.
19. George A. Aurones as selective pde inhibitors and their use in neurological conditions and disorders / A. George, B. Kopcke, E. Roemer [et al.]. - USPTO Applicaton. - № 20100267823. (2010) [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://www.freshpatents.com/dt20101021ptan20100267823.php>
20. Ghofrani H. A. From angina to erectile dysfunction to pulmonary hypertension and beyond. / H.A. Ghofrani, I.H.

- Osterloh, F. Griminger // *Nat. Rev. Drug. Disc.* — 2006. — Vol. 5. — P. 689-702.
21. Handa S.S. Pterocarposide, an isoaurone C-glucoside from *Pterocarpus marsupium* / S.S. Handa, R. Singh, R. Maurya // *Tetrah. Lett.* — 2009. — Vol. 41. — P. 1579-1581.
22. Haudecoeur R. Discovery of Naturally Occurring Aurones that are Potent Allosteric Inhibitors of Hepatitis C Virus RNA-Dependent RNA Polymerase / R. Haudecoeur, A.Yi.W. Ahmed-Belkacem, A. Fortune // *J. Med. Chem.* - 2011. — Vol. 54. — P. 5395-5402.
23. Haudecoeur R. Recent Advances in the Medicinal Chemistry of Aurones / R. Haudecoeur, A. Boumendjel // *Current Medicinal Chemistry.* — 2012. — Vol. 19, №18. — P. 2861-2875.
24. Lee C.Y. Investigations on aurones as chemopreventive agents: thesis Doct. Philosophy. — Dep. Pharmacy. Nat. Univ. Singapore, 2009. — 195 p.
25. Li X.C. Antimicrobial compounds from *Ceanothus americanus* against oral pathogens / X.C. Li, L. Cai, C.D. Wu // *Phytochemistry.* — 1997. — Vol. 46. — P. 97-99.
26. Lincoln T.M. Guanosine 3':5'-cyclic monophosphate binding proteins in rat tissues / T.M. Lincoln, C.L. Hall, C.R. Park [at al.] // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* - 1976. — Vol. 73. — P. 2559-2563.
27. Muhammad I. Phytochemical Investigations *Aerva persica* and *Kochia prostrata*, and Synthesis of Nanoporous Steroidal Crystals: thesis Doct. Philosophy. — Karachi Univ. Pakistan, 2009. — 199 p.
28. Nakayama T. Aureusidin Synthase: A Polyphenol Oxidase Homolog Responsible for Flower Coloration. / T. Nakayama, K. Yonekura-Sakakibara, T. Sato // *Science.* - 2000. — Vol. 290, № 5494 — P. 1163-1166.
29. Nakayama T. Specificity analysis and mechanism of aurone synthesis catalyzed by aureusidin synthase, a polyphenol oxidase homolog responsible for flower coloration / T. Nakayama, T. Sato, Y. Fukui [at al.] // *FEBS Lett.* — 2001. — Vol. 499, № 1-2. — P. 107-111.
30. Nakayama T. Enzymology of aurone biosynthesis Review Article // *J. Biosci. and Bioengin.* — 2002. - Vol. 94, № 6. — P. 487-491.
31. 3-(Phenylmethylene)benzofuran-2(3*H*)-one (isoaurone). [Електронний ресурс] — Режим доступу: <http://www.guideschem.com/dictionary/4645-16-3.html>.
32. 3-(Phenylmethylene)benzofuran-2(3*H*)-one (isoaurone). [Електронний ресурс] — Режим доступу: <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.9404826.html>
33. Rall T.W. Formation of a cyclic adenine ribonucleotide by tissue particles / T.W. Rall, E.W. Sutherland // *J. Biol. Chem.* — 1958. — Vol. 232, № 2. — P. 1065-1076.
34. Sanchez-Gonzalez M. Biocatalytic synthesis of butein and sulfuretin by *Aspergillus alliaceus*. / M. Sanchez-Gonzalez, J.P. Rosazza // *Journal of Agricultural and Food Chemistry.* — 2006. — Vol. 54, № 13. — P. 4646-4650.
35. Sato T. Enzymatic formation of aurones in the extracts of yellow snapdragon flowers. / T. Sato, T. Nakayama, S. Kikuchi // *Plant Sci.* — 2001. — Vol. 160, № 2. — P. 229-236.
36. Sim H.M. Dimethoxyaurones: Potent inhibitors of ABCG2 (breast cancer resistance protein) / H.M. Sim, C.Y. Lee, P.L.R. Ee [at al.] // *Eur. J. Pharm.Sci.* — 2008. — Vol. 35, № 4. — P. 293-306.
37. Suzuki K. Isoaurostatin, a Novel Topoisomerase Inhibitor Produced by *Thermomonospora alba* / K. Suzuki, S. Yahara, K. Maehata [at al.] // *J. Nat. Prod.* - 2001. — Vol. 64, № 2. — P. 204 — 207.
38. Yoshikawa K. Hovetrichosides C-G, five new glycosides of two auronols, two neolignans, and a phenylpropanoid from the bark of *Hovenia trichocarea*. / K. Yoshikawa, K. Eiko, N. Mimura [at al.] // *J. Nat. Prod.* — 1998. — Vol. 61, № 6. — P. 786-790.
39. Veitch N.C. Chalcones, Dihydrochalcones, and Aurones / N.C. Veitch, R.J. Grayer // *Flavonoids Chemistry, Biochemistry and Applications.* — CRC Press, 2005. — P. 1003—1100.
40. Veitch N.C. Isoflavonoids of the Leguminosae / N.C. Veitch // *Nat. Prod. Rep.* — 2007. — Vol. 24. — P. 417-464.
41. Villemain D. Application of Microwave in Organic Synthesis. Dry Synthesis of 2-Arylmethylene-3(2)-naphthofuranones / D. Villemain, B. Martin; N. Bar // *Molecules.* — 1998. — Vol. 3, № 3. — P. 88.
42. Wong E. Aurone Biosynthesis II: Formation of 4',6-Dihydroxy-2-(α -Hydroxybenzyl) Coumaranone from 2',4,4'-Trihydroxy-chalcone by Cell-Free Extracts of Soybean // *Phytochemistry.* — 1967. — Vol. 6. — P. 1227-1233.
43. Wong E. Products of the Peroxidase Catalysed Oxidation of 4,2',4'-Trihydroxy-chalcone / E. Wong, J.M. Wilson // *Phytochemistry* — 1976. — Vol. 15. — P. 1325-1332.

УДК 615.32:577.127.4

Резюме

Литвиненко В.І., Попова Т.П., Діхтярьов С.І., Попова Н.В., Маслова Н.Ф., Георгієвський В.П. Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції» Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» Національний фармацевтичний університет

Природні аураноїди, їх класифікація, розповсюдження та застосування

Наведено огляд літератури по ряду класів аураноїдів, їх розповсюдженню, ідентифікації та хімічній класифікації. Представлено гіпотетичний механізм утворення ауронів у рослинах. Показано перспективи застосування їх у медицині.

Ключові слова: природні аураноїди, класифікація, інгібування фосфодієстераз.

UDK 615.32:577.127.4

Summary

Litvinenko, V.I., Popova T.P., Dikhtyarev S.I., Popova N.V., Maslova N.F., Georgievsky V.P. State Enterprise «State Scientific Center of Drugs and Medical Products» Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of medicines National University of Pharmacy

Natural auranoids, their classification, distribution and use

An article was devoted to auranoids that were unique series of classes of natural flavonoids. This heterocyclic chemical components were a certain type of flavonoid; they were found to be molecules having two isomeric (E) and (Z) configuration. The molecule comprised a benzofuran part, associated with benzylidene at the C-2 position. In aurons, a chalcone-like group formed a five-membered ring instead of a six-membered ring, more typical of flavonoids. Auranoids were the most common in plants of families *Asteraceae*, *Fabaceae*, *Scrophulariaceae* and in some varieties of *Phacopyta*. The authors presumed that a series of auranoids could be represented by approximately 31 classes in a large family of flavonoids. For auranoids, their glycosides and other derivatives, chemopreventive effect on certain types of cancer (aurons could modulate the estrogen receptor) was known. Plants, containing auranoids, were used in the treatment of neuron pathogenic states. Aurons, as phosphodiesterase inhibitors, could be used for the treatment of bronchial asthma, diabetes type 2 and swelling. This confirms cardio protective effects of auranoids of *Bidens tripartata* L.

Key words: natural auranoids, classification, inhibition of phosphodiesterases.

Литвиненко Василь Іванович. Д.х.н. Професор. Головний науковий співробітник ГП ГНЦЛС.

Попова Татяна Павловна. К.фарм.н. Ст. науч. сотр. ГП ГНЦЛС.

Дихтярев Сергей Иванович. Д.фарм.н. Профессор кафедры промышленной фармации и экономики Национального фармацевтического университета.

Попова Наталья Вячеславовна. Д.фарм.н. Заведующая кафедрой нутрициологии Национального фармацевтического университета.

Маслова Наталья Федоровна. Д.б.н. Профессор. Ученый секретарь ГП ГНЦЛС.

Георгиевский Виктор Петрович. Д.фарм.н. Профессор. Чл.-кор. НАН Украины. Главный научный сотрудник-консультант ГП УНФЦЛС.